

# Intensiv glukossänkande behandling vid diabetes

---

En systematisk litteraturöversikt

*December 2009*

*(preliminär version webbpublicerad 09-09-23)*



---

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

# SBU utvärderar sjukvårdens metoder

SBU, Statens beredning för medicinsk utvärdering, är en statlig myndighet som utvärderar hälso- och sjukvårdens metoder.

SBU analyserar metodernas nytta, risker och kostnader och jämför vetenskapliga fakta med svensk vårdpraxis. Målet är att ge ett bättre beslutsunderlag för alla som avgör hur vården ska utformas.

SBU ger ut flera rapportserier. I "SBU Utvärderar" har SBU:s expertgrupper själva gjort den systematiska utvärderingen. Serien omfattar både etablerade metoder (gula rapporter) och nya metoder (Alert). "SBU Kommenterar" sammanfattar och kommenterar utländska medicinska kunskapsöversikter. SBU svarar också på frågor direkt från beslutsfattare i vården via SBU:s Upplysningstjänst.

Välkommen att läsa mer om SBU:s rapporter och verksamhet på [www.sbu.se](http://www.sbu.se).

*Denna utvärdering publicerades år 2009. Resultat som bygger på ett starkt vetenskapligt underlag fortsätter vanligen att gälla under en lång tid framåt. Andra resultat kan ha hunnit bli inaktuella. Det gäller främst områden där det vetenskapliga underlaget är otillräckligt, begränsat eller motstridigt.*

## **Denna rapport (nr 196) kan beställas från:**

SBU, Box 3657, 103 59 Stockholm  
Besöksadress: Olof Palmes Gata 17  
Telefon: 08-412 32 00 • Fax: 08-411 32 60  
[www.sbu.se](http://www.sbu.se) • E-post: [info@sbu.se](mailto:info@sbu.se)

Grafisk produktion av Åsa Svensson, SBU  
Rapportnr: 196 • ISBN 978-91-85-413-32-4 • ISSN 1400-1403

# Intensiv glukossänkande behandling vid diabetes

---

En systematisk litteraturöversikt

## Projektgrupp

Christian Berne

Bo Freyschuss

(projektledare)

Patrik Löfgren

Mikael Rydén

(ordförande)

Ewalotte Ränzlöv

(projektassistent)

Katarina Steen Carlsson

Anne-Marie Suutari

Håkan Thorsén

Sophie Werkö

(biträdande

projektledare)

## Externa granskare

Erik Moberg

Peter Nilsson



# Innehåll

---

<b>SBU:s sammanfattning och slutsatser</b>	<b>13</b>
<b>1. Inledning</b>	<b>47</b>
1.1 Uppdraget	47
1.2 Bakgrund och syfte	47
1.3 Diabetes och dess komplikationer	49
Förhöjt plasmaglukos främsta riskfaktorn vid typ 1-diabetes	50
Multipla riskfaktorer vid typ 2-diabetes	51
1.4 Historik	51
Läkemedel vid diabetes	51
1.5 Epidemiologi	52
1.6 Behandlingstradition	52
Typ 1-diabetes	53
Typ 2-diabetes	53
Fler läkemedel behövs vid längre diabetesduration	54
Objektiva mått på patientens blodglukoskontroll	56
Mätning av HbA <sub>1c</sub> , DCCT-standard versus Mono-S	56
1.7 Övergripande frågeställningar	57
1.8 Målgrupper	58
Referenser	59
<b>2. Metod för systematisk litteraturgenomgång</b>	<b>61</b>
2.1 Urvalskriterier	61
2.2 Effektmått	62
2.3 Litteratursökning	62
Typ 1-diabetes	63
Söktermer typ 1-diabetes	63
Typ 2-diabetes	64
Söktermer typ 2-diabetes	64
2.4 Urval av artiklar	65

2.5	Kvalitetsbedömning och dataextraktion	65
	Granskning av studiekvalitet	65
	Dataextraktion	66
2.6	Metaanalyser avseende viktiga effektmått	66
	Typ 1-diabetes	66
	Typ 2-diabetes	66
2.7	Bedömning av det vetenskapliga underlaget	67
	Evidensgradering av resultat	67
	Referenser	70

### **3. Minskas risken för diabeteskomplikationer av intensiv insulinbehandling vid typ 1-diabetes? 71**

	Evidensgraderade resultat	71
	Mikrovaskulär sjukdom	71
	Hjärt-kärlsjukdom	71
	Risker/biverkningar	71
	Hälsoekonomi	72
3.1	Frågor	72
3.2	Resultat av litteratursökning och urval av studier	72
3.3	Beskrivning av studier och resultat	73
	Fyra randomiserade studier inkluderades	73
	Mycket varierande studiestorlek	74
	Genomgående hög studiekvalitet	74
	DCCT – en stor välgjord studie	75
	<i>Bakgrund och syfte</i>	75
	<i>Population och intervention</i>	75
	<i>Effektmått och resultat</i>	76
	EDIC (“Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications”)	76
	Övriga studier betydligt mindre	77
	<i>SDIS, Stockholmsstudien</i>	77
	<i>Verillo</i>	78
	<i>MCSG (“Microalbuminuria Collaborative Study Group”)</i>	78
	Effekter av intensiv insulinbehandling	78

Behandling av patienter som har haft diabetes under maximalt fem år och utan komplikationer vid behandlingsstarten – primärprevention	84
Behandling av patienter med diabetesduration över fem år eller med lindrig till måttlig retinopati – sekundärprevention	84
<i>Retinopati</i>	85
<i>Nefropati</i>	85
<i>Nervpåverkan</i>	85
<i>Resultat från uppföljande studier (EDIC och SDIS)</i>	85
Risken för hjärt-kärlsjukdom kan minskas vid intensiv insulinbehandling	86
Sambandet mellan HbA <sub>1c</sub> och minskad risk för komplikationer i DCCT-studien	87
Risken för allvarlig hypoglykemi ökar vid intensiv insulinbehandling	87
Intensivbehandling leder till en större viktökning än standardbehandling	88
Intensivbehandling kan leda till näthinneförändringar under första behandlingsåret	89
Intensiv insulinbehandling påverkar inte livskvaliteten på kort sikt	89
Risken för ketoacidosis är högre vid behandling med insulinpump	89
3.4 Diskussion	90
Kan vi lita på resultaten av DCCT och SDIS?	90
Är resultaten giltiga för alla patienter?	91
Hjälper intensivbehandling även de med flera komplikationer?	91
Metaanalyser	92
Tabeller	96
Referenser	120

<b>4. Minskas risken för diabeteskomplikationer av intensiv glukossänkande behandling vid typ 2-diabetes?</b>	<b>127</b>
Evidensgraderade resultat	127
Nydiagnostiserad typ 2-diabetes	127
Typ 2-diabetes med längre sjukdomsduration	127
Risker/biverkningar	128
Hälsoekonomi	128
4.1 Frågor	128
4.2 Resultat av litteratursökning och urval av studier	129
4.3 Beskrivning av studier och resultat	131
Studiekvalitet	131
UKPDS ("United Kingdom Prospective Diabetes Study")	131
<i>Bakgrund och syfte</i>	131
<i>Population och intervention</i>	132
<i>Effektmått och resultat</i>	133
<i>Sammanfattning av UKPDS:s observationella uppföljningsstudie</i>	134
<i>Konklusion</i>	134
ACCORD ("Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes")	135
<i>Bakgrund och syfte</i>	135
<i>Population och intervention</i>	135
<i>Effektmått och resultat</i>	135
<i>Konklusion</i>	136
ADVANCE ("Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Controlled Evaluation")	136
<i>Bakgrund och syfte</i>	136
<i>Population och intervention</i>	136
<i>Effektmått och resultat</i>	137
<i>Konklusion</i>	137
VADT ("Veterans Affairs Diabetes Trial")	137
<i>Bakgrund och syfte</i>	137
<i>Population och intervention</i>	138
<i>Effektmått och resultat</i>	138
<i>Konklusion</i>	139
<i>Sammanfattande beskrivning av resultat</i>	139



4.4	Diskussion	149
	De viktigaste resultaten	149
	<i>Positiva effekter av intensiv glukossänkande behandling på mikrovaskulär sjukdom</i>	149
	<i>Varför ser man i studierna så olika effekter av intensiv glukossänkande behandling på hjärt-kärlsjukdom?</i>	150
	<i>Biverkningar av intensiv glukossänkande behandling</i>	151
	De viktigaste skillnaderna mellan studierna	151
	<i>Skillnader i populationer</i>	152
	<i>Skillnader i målvärden och uppnått HbA<sub>1c</sub></i>	152
	<i>Hastighet med vilken man uppnådde sänkningen</i>	152
	<i>Skillnader i använda läkemedel</i>	153
	Behandling av andra riskfaktorer	154
	Metaanalyser	155
	Tabeller	162
	Referenser	174
<b>5.</b>	<b>Etiska och sociala aspekter</b>	<b>177</b>
	Patientens självbestämmande och informerat beslut	177
	Sammanfattning	179
	Referenser	181
<b>6.</b>	<b>Hälsoekonomiska aspekter</b>	<b>183</b>
6.1	Slutsatser	183
6.2	Inledning	183
	Kostnader för insulin och perorala diabetesmedel	184
	Kostnadseffektivitet	184
	Modellanalyser	185
	Metodik för systematisk litteraturgenomgång	186
	<i>Inklusionskriterier för hälsoekonomiska studier</i>	186
	<i>Kvalitetsbedömning</i>	187

6.3 Intensiv insulinbehandling vid typ 1-diabetes	187
Bakgrund	187
Resultat	188
<i>Jämförelser av intensiv- och standardbehandling</i>	188
Diskussion	189
Sammanfattning	190
Kunskapsluckor, framtida forskningsområden	190
Tabell	192
6.4 Intensivbehandling vid typ 2-diabetes	194
Bakgrund	194
Resultat	194
<i>Intensivbehandling med mål att sänka HbA<sub>1c</sub> till nära normalvärde</i>	195
Diskussion	196
Sammanfattning	196
Tabeller	198
Referenser	212
<b>7. Konsekvensanalys</b>	<b>215</b>
<b>8. Kunskapsluckor och framtida forskningsområden</b>	<b>219</b>
<b>9. Ordförklaringar och förkortningar</b>	<b>221</b>
<b>10. Projektgrupp, externa granskare, bindningar och jäv</b>	<b>233</b>
<b>Bilaga 1. Sökstrategier</b>	<b>239</b>
<b>Bilaga 2. Granskningsmallar</b>	<b>245</b>
<b>Bilaga 3. Exkluderade studier</b>	<b>257</b>
<b>Bilaga 4. Arbetsblad</b>	<b>263</b>

# 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<sub>1c</sub> och risken för diabeteskomplikationer. Det är därför naturligt att vid behandling av diabetes eftersträva en sänkning av HbA<sub>1c</sub> 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<sub>1c</sub>. 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 <sup>**</sup> )
* 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 <sup>2</sup>	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	Publiceringsbias	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 <sup>2</sup>	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<sub>1c</sub> och risken för diabeteskomplikationer. Denna risk är stor vid högt HbA<sub>1c</sub> (framför allt vid HbA<sub>1c</sub> över 9 procent, se Faktaruta 3). Det är därför naturligt att vid behandling av diabetes eftersträva en sänkning av HbA<sub>1c</sub> 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<sub>1c</sub>?

HbA<sub>1c</sub> är molekyler av det röda blodfärgämnet hemoglobin till vilket glukos bundit sig.

Beroende på blodglukosnivå bildas varierande mängd HbA<sub>1c</sub> under hela den röda blodkroppens livstid på 120 dygn och återspeglar därigenom genomsnittlig blodglukosnivå.

HbA<sub>1c</sub> visar med störst precision de föregående 4–6 veckornas glukoskontroll.

HbA<sub>1c</sub> är det viktigaste måttet på långsiktig genomsnittlig glukoskontroll och mäts vanligen vid varje mottagningskontroll av diabetes.

HbA<sub>1c</sub> uttrycks i procent HbA<sub>1c</sub> av den totala hemoglobinmängden i blodet och har en övre gräns för normalområdet på 5,0 procent.

En procentenhets förändring av HbA<sub>1c</sub> 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 <sup>2</sup> )	28	32	28	31
HbA <sub>1c</sub> 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<sub>1c</sub> 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<sub>1c</sub>, 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<sub>1c</sub>-nivåerna, men under studiens gång steg HbA<sub>1c</sub> 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<sub>1c</sub> bör man eftersträva ett så lågt HbA<sub>1c</sub> som möjligt samtidigt som man beaktar riskerna för allvarlig hypoglykemi. Ett rimligt riktvärde att eftersträva enligt de studier som granskats är HbA<sub>1c</sub> cirka 6,0 procent (Mono-S). Detta mål kan behöva justeras framför allt med hänsyn till risken för allvarlig hypoglykemi. Bästa möjliga HbA<sub>1c</sub>-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<sub>1c</sub> 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<sub>1c</sub>. 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<sub>1c</sub> 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<sub>1c</sub> 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<sub>1c</sub>. 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<sub>1c</sub> 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<sub>1c</sub> 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<sub>1c</sub> 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<sub>1c</sub> 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.



# 1. Inledning

---

## 1.1 Uppdraget

I denna rapport granskas det vetenskapliga underlaget för intensiv behandling i syfte att sänka blodglukos hos patienter med typ 1- och typ 2-diabetes. Rapporten utförs på uppdrag av Socialstyrelsen såsom underlag för deras nationella riktlinjer för diabetesvården. SBU gör ytterligare tre rapporter inom ramen för Socialstyrelsens riktlinjearbete – patientutbildning vid diabetes, egna mätningar av blodglukos vid diabetes utan insulinbehandling, samt mat vid diabetes.

## 1.2 Bakgrund och syfte

Hos en person utan diabetes regleras blodglukos med hjälp av ett intrikat samspel i kroppen. Denna reglering är så förfinad att blodglukosnivåerna är förhållandevis konstanta vare sig man dricker läskedryck eller svälter. Allra viktigast i detta samspel är det blodglukossänkande hormonet insulin från bukspottkörteln, men en mängd andra hormoner och faktorer är inblandade. Vid diabetes är denna samverkan dock satt ur spel. Vid typ 1-diabetes beror detta på bristande insulinproduktion, men vid typ 2-diabetes främst på en minskad känslighet för insulin, och med tiden även en sviktande insulinproduktion.

Vid diabetes finns ett samband mellan genomsnittlig blodglukosnivå mätt som HbA<sub>1c</sub> och risken för diabeteskomplikationer. Denna risk är stor vid högt HbA<sub>1c</sub> (framför allt vid HbA<sub>1c</sub> över 9 procent). Det är därför naturligt att vid behandling av diabetes eftersträva en sänkning av HbA<sub>1c</sub> 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 mycket svårt att nå detta mycket högt uppställda mål annat än för patienter tidigt i förloppet av

sjukdomen. Dessa patienter har då fortfarande kvar en ganska bra egen insulinproduktion och kroppens egna reglermekanismer fungerar fortfarande acceptabelt. Dessvärre minskar insulinproduktionen med tiden vid diabetes och det krävs därmed allt mer läkemedel, t ex högre insulin-doser, för att uppnå låga blodglukosnivåer. I och med att blodglukos-nivåerna hålls nere till stor del av läkemedel respektive injicerat insulin, har inte kroppens egna mekanismer samma möjlighet att reglera dem. Detta innebär att risken för mycket låga blodglukosnivåer, hypoglykemier (se Faktaruta 1.1), och så kallat ”svängande” blodglukos, där värdena under samma dygn svänger mellan mycket låga och mycket höga, ökar ju längre man haft diabetes.

Såväl typ 1- som typ 2-diabetes kan på sikt leda till komplikationer. De vanligaste komplikationerna vid framför allt 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 känsel vilka sammanfattas under termen mikrovaskulära komplikationer. I sin mest allvarliga form kan detta leda till blindhet, svår njursvikt och fotsår/amputation. Diabetes är också en stark riskfaktor för hjärt-kärlsjukdom (makrovaskulär sjukdom), manifesterat som hjärtinfarkt/kärlkramp, stroke och nedsatt cirkulation i benen. Behandling av diabetes riktar sig mot ett flertal riskfaktorer såsom förhöjt blodglukos, högt blodtryck, rökning, blodfettrubbningar samt övervikt. Det vetenskapliga underlaget är starkt för att förbättrad behandling av högt blodtryck och blodfettsrubbningar medför minskad risk för såväl mikrovaskulära komplikationer som hjärt-kärlsjukdom. Generellt sett är det svårare att normalisera förhöjda blodglukosvärden än att optimera blodtryck och blodfetter, eftersom behandling av höga blodglukosvärden medför behov även av förändrade levnadsvanor såväl som läkemedelsbehandling. Läkemedelsbehandlingen 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. 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 blodglukossänkande behandling vid diabetes.



## Faktaruta 1.1 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.

## 1.3 Diabetes och dess komplikationer

Den gemensamma nämnaren vid diabetes mellitus är att plasma-glukoshalten är för hög. De vanligaste formerna är typ 1- respektive typ 2-diabetes. Se Faktaruta 1.2 och 1.3 för en sammanfattning av de två typerna.

### Faktaruta 1.2 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 1.3 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.

## Förhöjt plasmaglukos främsta riskfaktorn vid typ 1-diabetes

Vid diagnostillfället är personer med typ 1-diabetes vanligen unga utan andra riskfaktorer för hjärt-kärlsjukdom än förhöjt blodglukos. Till skillnad från personer med typ 2-diabetes är de oftast normalviktiga, har normala blodfetter och normalt blodtryck. Behandlingen utgörs av insulin och livsstilsåtgärder. Med tiden utvecklar de flesta patienter i första hand mikrovaskulära komplikationer från ögon (retinopati), njurar (nefropati) och nerver (neuropati). Risken för dessa komplikationer är starkt associerad med genomsnittligt plasmaglukos [1]. Med längre duration ökar dock förekomsten av andra riskfaktorer för hjärt-

kärlsjukdom t ex högt blodtryck, blodfettrubbningar och så småningom även förekomsten av hjärt-kärlsjukdom.

## **Multipla riskfaktorer vid typ 2-diabetes**

Vid diagnostillfället är personer med typ 2-diabetes vanligen i medelåldern eller äldre och har nästan alltid förekomst av andra riskfaktorer för hjärt-kärlsjukdom såsom högt blodtryck, blodfettrubbningar och övervikt/fetma. Behandlingen inriktas därför redan från början mot ett flertal riskfaktorer. Förekomst av hjärt-kärlsjukdom är vid diagnos mer än dubblerad hos denna patientgrupp jämfört med normalpopulationen [2]. Sambandet mellan genomsnittligt plasmaglukos och komplikationer, särskilt hjärt-kärlsjukdom, är inte lika tydligt vid typ 2-diabetes som vid typ 1-diabetes.

## **1.4 Historik**

### **Läkemedel vid diabetes**

Insulinet renframställdes år 1921 och den första patienten behandlades i Kanada påföljande år. Under 1930- och 1940-talet introducerades mer långverkande insulinformer och på 1950-talet kom de första orala preparaten – så kallade sulfonylureider (SU) som verkar genom att öka frisättningen av insulin från bukspottkörteln. Kort därefter utvecklades metformin som verkar genom att öka insulinkänsligheten men det dröjde lång tid innan det först introduceras i Frankrike år 1979. I USA dröjde det ända till 1994 innan det godkändes av FDA ("Food and Drug Administration"). I början av 1980-talet introducerades humaninsulin tillverkat med så kallad rekombinant DNA-teknik. Dessa insuliner kom sedermera att helt ersätta svininsulin som dittills använts. År 1985 kom de första insulinpennorna i Sverige. Under 1990-talet lanserades mer kortverkande varianter av SU samt glitazonerna som ökar insulinkänsligheten i framför allt fettväven. Under samma årtionde introducerades också alfa-glukosidashämmare samt olika former av snabbverkande insulinanaloger. Slutligen, under 2000-talet har långverkande insulinanaloger tillkommit samt preparat som verkar via inkretinsystemet.

## 1.5 Epidemiologi

Förekomsten av diabetes i Sverige är drygt 4 procent [3]. Antalet personer med diabetes kategoriserade utifrån uttag av läkemedel har uppskattats med hjälp av Socialstyrelsens Läkemedelsregister 2007. Antal personer med tablettbehandlad diabetes uppskattades till cirka 160 000, både tablett- och insulinbehandlade cirka 70 000 och antalet med enbart insulinbehandling cirka 100 000 personer. Det ger en totalsiffra på cirka 330 000 personer i Sverige där cirka 10–15 procent utgörs av patienter med typ 1-diabetes. Uppgifter angående antalet personer med diabetes utan läkemedelsbehandling är svåra att få fram, men uppskattas till cirka 60 000. Vid typ 1-diabetes ställs diagnosen som regel kort efter sjukdomsdebut, men vid typ 2-diabetes kan ”oupptäckt” diabetes föreligga under flera år.

Det finns inga tillförlitliga uppgifter angående dödsorsaker hos patienter med diabetes i Sverige men internationella studier gör gällande att cirka två tredjedelar av patienter med typ 2-diabetes dör i en kardiovaskulär händelse t ex hjärtinfarkt och stroke [4–6]. Kardiovaskulär sjukdom orsakar därmed 40–70 gånger fler dödsfall än de mikrovaskulära komplikationerna gör vid typ 2-diabetes [7].

## 1.6 Behandlingstradition

Dagens nationella och internationella riktlinjer vid diabetesbehandling syftar till att sänka blodglukos till nära normala nivåer. Dessa rekommendationer vilar framför allt på två långtidsstudier, ”Diabetes Control and Complications Trial” (DCCT) för typ 1-diabetes och ”United Kingdom Prospective Diabetes Study” (UKPDS) för typ 2-diabetes, vilka publicerades 1993 respektive 1998. DCCT visade att intensivbehandling med strikta mål för glukoskontrollen resulterade i en betydande minskning av risken för mikrovaskulära diabeteskomplikationer. Liknande effekter fann man i UKPDS även om den absoluta riskminskningen vid typ 2-diabetes var betydligt lägre.

## Typ 1-diabetes

Behandling av typ 1-diabetes utgörs av insulin givet i flerdos alternativt subkutan infusion via insulinpump. Behandlingen vid typ 1-diabetes kräver frekventa egna mätningar av blodglukos för att styra blodglukosnivåerna och undvika hypoglykemi. Det behövs också regelbundenhet vad beträffar måltidsordning och övriga levnadsvanor (se Faktaruta 1.4). Vid varje måltid ges vanligen snabbverkande insulin som kombineras med ett medellångverkande eller långverkande basinsulin givet en eller två gånger dagligen. Doserna justeras efter måltidsstorlek/innehåll samt eventuell fysisk aktivitet. Under de senaste åren har flera insulinanaloger lanserats med syfte att bättre efterlikna den kroppsegna insulinfrisättningen. Livsstilsåtgärder innebär rekommendationer om fysisk aktivitet för att undvika övervikt och bibehålla en normal insulinkänslighet, försiktighet med alkoholintag, undvikande av rökning m m.

### Faktaruta 1.4 Intensivbehandling vid typ 1-diabetes.

#### **Följande faktorer ingår i begreppet intensivbehandling av typ 1-diabetes:**

- Råd om kost och fysisk aktivitet
- Bästa möjliga plasmaglukos med samtidigt undvikande av hypoglykemi
- Insulininjektion minst 3 gånger per dag eller insulinpump
- Täta kontakter med sjukvården (1–2 månaders intervall)
- Insulinbehandlingen regleras med egna mätningar av glukos  $\geq 3$ –4 gånger per dygn med syfte att uppnå nära normala fasteglukos och glukosnivåer efter måltid

## Typ 2-diabetes

Behandlingstrappan vid typ 2-diabetes börjar med livsstilsförändringar innefattande kost, fysisk aktivitet, rökstopp m m. Livsstilsförändringarna kan gynnsamt påverka även andra riskfaktorer, dvs sänka blodtrycket,

sänka koncentrationerna av blodfetter samt leda till viktnedgång. Farmakologisk behandling vid typ 2-diabetes avser att förbättra den okänslighet för insulinets blodglukossänkande verkan som uppkommer bland annat pga övervikt, låg fysisk aktivitet och höga blodglukosnivåer och/eller att stimulera eller ersätta en sviktande insulinproduktion. Metformin är idag förstahandsmedel vid typ 2-diabetes. Metforminets verkningsmekanism är anmärkningsvärt nog inte fullständigt känd men det utövar sin huvudsakliga effekt på levern där det ökar känsligheten för insulinets effekter. Sulfonureider, som stimulerar den egna insulinfrisättningen var tidigare förstahandsmedel, men används idag mest i kombination med andra läkemedel främst metformin. Om inte målet att normalisera blodglukos uppnås med denna kombination kan antingen insulinbehandling påbörjas (se nedan) eller så kan man försöka med något av de nya antidiabetiska läkemedel som introducerats de senaste tio åren. Dessa innefattar glitazoner som ökar insulinkänsligheten i fettväven samt läkemedel som påverkar inkretinsystemet, ett hormonellt system som styr insulin- och glukagonfrisättning, mättnadsreglering och magsäckstömning. Det bör poängteras att såväl glitazoner som inkretinläkemedel är förhållandevis dyra preparat där den kliniska erfarenheten är begränsad jämfört med de äldre läkemedlen. För inkretinläkemedel finns ännu inga publicerade långtidsstudier över effekter på mikro- och makrovaskulär sjukdom. Allt striktare mål för glukoskontroll medför idag att behandling med blodglukossänkande läkemedel (tabletter) många gånger startas tidigt i förloppet. Detta kan tyckas rimligt då det tidigt i sjukdomens förlopp vanligen är lätt att åstadkomma en nära normalisering av blodglukos.

## **Fler läkemedel behövs vid längre diabetesduration**

Intensiv glukossänkande behandling i början av sjukdomsförloppet kan bestå av förändrade levnadsvanor och metformin. Efter lång diabetesduration består intensivbehandling som regel av flera läkemedel i kombination. Avtagande egen insulinproduktion och svårigheter att uppnå önskade målnivåer för blodglukos medför att nästan hälften av alla personer med typ 2-diabetes behandlas med insulin. Behandlingen

med insulin (och för den delen insulinfrisättande tabletter) är inte okomplicerad. Insulin är ett anabolt hormon som bygger upp fettdepåer och hämmar nedbrytning av fett vilket innebär att man riskerar att gå upp i vikt. Viktuppgång leder i sin tur till minskad insulinkänslighet vilket medför behov av högre insulindoser för att ge en acceptabel glukoskontroll. Viktuppgång är ett stort kliniskt problem vid insulinbehandling. Det finns ingen överlägsen, dokumenterad form för insulinbehandling vid typ 2-diabetes utan man får ofta prova sig fram mellan några olika grundmodeller. När blodglukosvärdena blir för höga trots tablettbehandling lägger man ofta till ett medellångverkande insulin (basinsulin) till natten. Ett annat sätt att gå tillväga är vanligen injektioner 2–3 gånger per dygn med kombinationsinsuliner innehållande en snabbverkande och en medellångverkande komponent. Vid mer utpräglad nedsättning av insulinproduktionen väljs en insulinregim med snabbverkande insulin före varje måltid kompletterad med basinsulin givet 1–2 gånger per dygn, vilket är samma behandlingsregim som vid typ 1-diabetes. För en sammanfattning av behandling vid typ 2-diabetes, se Faktaruta 1.5.

### **Faktaruta 1.5** Intensivbehandling vid typ 2-diabetes.

#### **Följande faktorer ingår i begreppet intensivbehandling av typ 2-diabetes:**

- Råd om kost och fysisk aktivitet
- Perorala läkemedel som monoterapi eller i kombination och vid behov insulin
- Täta kontakter med sjukvården första tiden, därefter glesare (2–3 månaders intervall)
- Hypoglykemi undviks genom egna mätningar av fasteglukos och glukos efter måltid samt vid behov. Självmätningens frekvensen avgörs av behandlingen och är framför allt motiverad vid insulinbehandling. I okomplicerade fall kan behandlingen ofta styras med hjälp av HbA<sub>1c</sub> (se Faktaruta 1.6)

## Objektiva mått på patientens blodglukoskontroll

Sänkning av blodglukos kan således åstadkommas på flera olika sätt men förutsätter att både den/de som ansvarar för vården och patienten har kännedom om glukoskontrollen, dvs blodglukosnivåernas variationer under dygnet. Det finns ett flertal olika möjligheter att följa glukoskontrollen. De mest använda och välstuderade metoderna är dels egna blodglukosmätningar med hjälp av teststickor som avläses i en mätare ("self monitoring of blood glucose" som förkortas SMBG), dels mätning av HbA<sub>1c</sub>. SMBG utförs av patienten själv och visar blodglukosnivån vid provtagningstillfället. HbA<sub>1c</sub>, se Faktaruta 1.6, utförs vanligen på ett laboratorium eller vid vårdenheten och ger en bild av den genomsnittliga blodglukosnivån under de 4–6 veckor som föregått mätningen. För att tydliggöra användbarheten av de två metoderna för mätning av glukoskontroll, så återspeglar HbA<sub>1c</sub> medelvärdet, men kan inte identifiera svängningar och labilitet i blodglukos och inte heller hypoglykemifrekvensen. Egna mätningar av blodglukos är patientens eget instrument för att styra insatser för att förbättra och nära normalisera glukoskontrollen, särskilt vid insulinbehandling. För insulinbehandlade och de som har läkemedel som frisätter insulin, främst sulfonureider och deras moderna analoger (metiglinider), med en varierande grad av hypoglykemisk, är egna mätningar ett viktigt instrument ur säkerhets-synpunkt.

## Mätning av HbA<sub>1c</sub>, DCCT-standard versus Mono-S

I de flesta länder mäts HbA<sub>1c</sub> enligt en standard kallad DCCT vilken som regel använts i modernare studier. I Sverige har man dock enats om att använda sig av Mono-S-standard för angivande av HbA<sub>1c</sub>-värden. Omvandling mellan Mono-S- och DCCT-värden kan utföras med hjälp av beräkningar [8]. Uppskattningsvis är ett värde för HbA<sub>1c</sub> erhållet med DCCT-standard cirka en procentenhet högre än motsvarande värde mätt med Mono-S. Det medför att ett HbA<sub>1c</sub>-värde på cirka 7 procent mätt enligt DCCT-standard motsvarar cirka 6 procent mätt enligt Mono-S-standard.

Notera vid tolkning av tabeller att där annat ej angetts har värden enligt DCCT-standard tabellerats.



## Faktaruta 1.6 Vad är HbA<sub>1c</sub>?

HbA<sub>1c</sub> är molekyler av det röda blodfärgämnet hemoglobin till vilket glukos bundit sig.

Beroende på blodglukosnivå bildas varierande mängd HbA<sub>1c</sub> under hela den röda blodkroppens livstid på 120 dygn och återspeglar därigenom genomsnittlig blodglukosnivå.

HbA<sub>1c</sub> visar med störst precision de föregående 4–6 veckornas glukoskontroll.

HbA<sub>1c</sub> är det viktigaste måttet på långsiktig genomsnittlig glukoskontroll och mäts vanligen vid varje mottagningskontroll av diabetes.

HbA<sub>1c</sub> uttrycks i procent HbA<sub>1c</sub> av den totala hemoglobinmängden i blodet och har en övre gräns för normalområdet på 5,0 procent.

En procentenhets förändring av HbA<sub>1c</sub> motsvarar cirka 1,6 mmol/L förändring av medelblodglukos under dygnet.

Den långsiktiga HbA<sub>1c</sub>-nivån har en stark koppling till utvecklingen av komplikationer vid diabetes och är ett accepterat surrogatmått.

## 1.7 Övergripande 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?

## **1.8 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.

## Referenser

1. The relationship of glycemic exposure (HbA1c) to the risk of development and progression of retinopathy in the diabetes control and complications trial. *Diabetes* 1995;44:968-83.
2. Geiss LS, Herman WH, Goldschmid MG, DeStefano F, Eberhardt MS, Ford ES, et al. Surveillance for diabetes mellitus – United States, 1980–1989. *MMWR CDC Surveill Summ* 1993; 42:1-20.
3. Agardh C, Berne C, Östman J. *Diabetes*. Stockholm, Liber AB; 2005.
4. Barrett-Connor E. Does hyperglycemia really cause coronary heart disease? *Diabetes Care* 1997;20: 1620-3.
5. Laakso M. Hyperglycemia and cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Diabetes* 1999;48:937-42.
6. Meigs JB, Singer DE, Sullivan LM, Dukes KA, D'Agostino RB, Nathan DM, et al. Metabolic control and prevalent cardiovascular disease in non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM): The NIDDM Patient Outcome Research Team. *Am J Med* 1997;102:38-47.
7. Turner R, Cull C, Holman R. United Kingdom Prospective Diabetes Study 17: a 9-year update of a randomized, controlled trial on the effect of improved metabolic control on complications in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1996;124:136-45.
8. Hoelzel W, Weykamp C, Jeppsson JO, Miedema K, Barr JR, Goodall I, et al. IFCC reference system for measurement of hemoglobin A1c in human blood and the national standardization schemes in the United States, Japan, and Sweden: a method-comparison study. *Clin Chem* 2004;50:166-74.



## 2. Metod för systematisk litteraturgenomgång

---

### 2.1 Urvalskriterier

Det är från observationella data uppenbart att mycket höga blodsocker-värden under lång tid är skadligt och det finns ett samband mellan medelblodglukosnivå och risk för mikrovaskulära komplikationer [1,2]. Denna studietyp kan dock inte användas för att avgöra om sänkning av medelblodglukosnivåerna innebär hälsovinster för patienten. För att visa ett kausalt samband mellan sänkning av medelblodglukosnivån och minskad risk för diabeteskomplikationer krävs randomiserade prövningar. Med kännedom om diabetesjukdomens förlopp, och då mikro- och makrovaskulära komplikationer utvecklas under lång tid, bör uppföljningstiden för en studie vara minst 5 år.

Vid urvalet av studier som skulle användas för denna rapport beslutades gemensamt i gruppen om dessa inklusions- och exklusionskriterier:

- Studier med vuxna patienter (för typ 1-diabetes skulle mer än 85 procent vara äldre än 18 år).
- Studiepopulationen skulle vara representativ för respektive diabetestyp.
- Interventionen skulle ge en statistiskt signifikant sänkning av HbA<sub>1c</sub> i intensivgruppen jämfört med den standardbehandlade gruppen. För typ 2-diabetes accepterades alla relevanta läkemedel och för typ 1-diabetes insulin givet med intermittenta injektioner minst tre gånger dagligen eller med insulinpump.

- Endast randomiserade kliniska studier (RCT) med för typ 1-diabetes minst 30 och för typ 2-diabetes minst 100 patienter. Det högre antalet inkluderade patienter i den senare gruppen motiverades av att frekvensen komplikationer under studietiden förväntades vara lägre i denna grupp.
- Planerad uppföljningstid minst 5 år.
- Endast studier med effektmått viktiga för patienten inkluderades, se nedan.
- Observationella förlängningar av randomiserade studier kunde inkluderas efter rimlighetsbedömning.

## 2.2 Effektmått

Endast effektmått med klinisk relevans för patienten inkluderades såsom mortalitet, hjärt-kärlrelaterad mortalitet, viktiga hjärt-kärlrelaterade händelser såsom; stroke, hjärtinfarkt, amputation, viktiga mikrovaskulära effektmått inkluderande; retinopati definierad som betydande progress alternativt progress till icke-proliferativ retinopati eller värre, behov av fotokoagulation eller blindhet, nefropati definierad som mikro-/makroalbuminuri eller njurinsufficiens, neuropati definierad som symtom i kombination med objektiva mått (t ex elektro-neurografi). Kombinerade effektmått bestående av patientviktiga utfall kunde inkluderas efter rimlighetsbedömning. Slutligen inkluderades ketoacidosis (för typ 1-diabetes), allvarliga former av hypoglykemi och viktuppgång.

## 2.3 Litteratursökning

Sökstrategierna för litteratursökningen bestämdes med hjälp av frågeställningarna och de uppställda inklusions- och exklusionskriterierna.

## Typ 1-diabetes

Sökning gjordes i PubMed tillsammans med SBU:s informatiker 2007-11-19, se nedan för sökstrategi. Endast studier publicerade på engelska språket inkluderades. Sökning i databasen Cochrane Library tillförde inga nya artiklar. Vi kompletterade litteraturen med relevanta artiklar som vi identifierade i de beställda artiklarnas referenslistor samt i referenslistor i metaanalyser gjorda inom området. Experter har också gett förslag på viktiga artiklar inom det aktuella ämnesområdet.

## Söktermer typ 1-diabetes

((("diabetes complications"[Mesh Terms] OR ("diabetes"[Title/Abstract] OR "diabetic"[Title/Abstract]) AND (angiopath\*[Title/Abstract] OR coma[Title/Abstract] OR ketoacidosis[Title/Abstract] OR nephropath\*[Title/Abstract] OR neuropath\*[Title/Abstract] OR "diabetic foot"[Title/Abstract] OR retinopath\*[Title/Abstract] OR hypoglyc\*[Title/Abstract] OR "quality of life"[Title/Abstract] OR "quality of life"[MeSH Terms] OR "kidney/pathology"[MeSH Terms] OR "kidney/physiopathology"[MeSH Terms]))) AND (((("insulin/administration and dosage"[MeSH Terms] OR "insulin/adverse effects"[MeSH Terms] OR "insulin/therapeutic use"[MeSH Terms] OR "insulin/therapy"[MeSH Terms] OR "insulin"[Title/Abstract] OR "diabetes"[Title/Abstract] OR "diabetic"[Title/Abstract] OR "iddm"[Title/Abstract] OR "niddm"[Title/Abstract]) AND ("intensive"[Title/Abstract] OR "continuous"[Title/Abstract])) OR "insulin infusion systems"[MeSH Terms]) AND ((English[lang]))) AND (("Comparative study"[Publication Type] OR "controlled clinical trial"[Publication Type] OR "meta analysis"[Publication Type] OR "randomized controlled trial"[Publication Type] OR "multicenter study"[Publication Type] OR systematic[sb] OR (randomized[Title/Abstract] AND controlled[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract])) OR "systematic review"[Title/Abstract])).

## Typ 2-diabetes

En litteratursökning i PubMed gjordes tillsammans med SBU:s informatiker 2007-11-28. Den använda sökstrategin beskrivs nedan. Endast studier publicerade på engelska inkluderades men inga identifierade studier på andra språk uppfyllde våra inklusionskriterier. Sökning i Cochrane Library tillförde inga randomiserade studier. Under detta arbetes gång har dock flera viktiga studier beträffande intensiv glukossänkande behandling vid typ 2-diabetes tillkommit. Dessa utgörs av de två hittills största interventionsstudierna vid typ 2-diabetes; ACCORD [3] och ADVANCE [4], en något mindre amerikansk studie VADT [5] samt en observationsstudie där patienter från UKPDS följts upp under nästan ytterligare tio år efter studieavslut [6].

## Söktermer typ 2-diabetes

```
((("diabetes complications"[MeSH Terms] OR ("diabetes"[Title/Abstract] OR "diabetic"[Title/Abstract]) AND (macrovascular[Title/Abstract] OR angiopath*[Title/Abstract] OR coma[Title/Abstract] OR nephropath*[Title/Abstract] OR neuropath*[Title/Abstract] OR "diabetic foot"[Title/Abstract] OR retinopath*[Title/Abstract] OR hypoglyc*[Title/Abstract] OR "quality of life"[Title/Abstract] OR "quality of life"[MeSH Terms] OR "kidney/pathology"[MeSH Terms] OR "kidney/physiopathology"[MeSH Terms]))) AND (((("insulin/administration and dosage"[MeSH Terms] OR "insulin/adverse effects"[MeSH Terms] OR "insulin/therapeutic use"[MeSH Terms] OR "insulin/therapy"[MeSH Terms] OR "insulin"[Title/Abstract] OR "diabetes"[Title/Abstract] OR "diabetic"[Title/Abstract] OR "niddm"[Title/Abstract] OR "type 2"[Title/Abstract]) AND ("intensive"[Title/Abstract] OR "tight"[Title/Abstract] OR "continuous"[Title/Abstract]) OR "insulin infusion systems"[MeSH Terms]) AND (English[lang]))) AND (("Comparative study"[Publication Type] OR "controlled clinical trial"[Publication Type] OR "meta analysis"[Publication Type] OR "randomized controlled trial"[Publication Type] OR "multicenter study"[Publication Type] OR systematic[sb] OR random*[Title/Abstract]) OR "systematic review"[Title/Abstract]) NOT ("Diabetes Mellitus,
```



Type 1"[Majr] NOT "Diabetes Mellitus, Type 2"[Majr])) OR (("ukpds"  
[Title] OR ("proactive"[Title] AND "Diabetes Mellitus"[Majr])) NOT  
(Comment[Publication Type] OR Editorial[Publication Type] OR Letter  
[Publication Type])).

## 2.4 Urval av artiklar

Abstraktlistorna från sökningarna lästes av minst två personer. Artiklar som bedömdes som potentiellt inkluderbara av minst en person beställdes i fulltext. Endast artiklar som uppfyllde samtliga inklusionskriterier accepterades. Samtliga artiklar i vilka man rapporterade data från en RCT med rätt intervention respektive effektmått diskuterades i en grupp om tre innan man tog ställning till inklusion/exklusion. Det rådde enighet i gruppen om inkluderade/exkluderade artiklar.

## 2.5 Kvalitetsbedömning och dataextraktion

### Granskning av studiekvalitet

Studiekvalitet avser den vetenskapliga kvaliteten hos en enskild studie och dess förmåga att besvara en viss fråga på ett tillförlitligt sätt. Samtliga inkluderade artiklar granskades av två personer oberoende av varandra med hjälp av en granskningsmall (se Bilaga 2). Granskningen inkluderade både relevans/överförbarhet och studiekvalitet. Inkluderade populationer liksom interventioner och kontrollinterventioner studerades i detalj (se Tabell 3.4 och 4.8). I granskningen av studiekvaliteten ingick bl a frågor rörande randomiseringsförfarande, jämförbarhet mellan grupper avseende basala demografiska data, eventuella försök till blindning, bortfallets storlek och hur man hanterat analys av data från patienter som inte kunnat följas upp. Dessutom bedömdes rapportering av effektmått. Den slutgiltiga bedömningen av studiekvaliteten för varje enskild artikel fastslogs efter diskussion i en grupp om minst tre personer. Delar av resultaten från kvalitetsgranskningen är tabellerade liksom den sammanfattande bedömningen.

## Dataextraktion

Dataextraktion till tabeller utfördes av en person och data kontrollerades av ytterligare minst en person. Data omfattar demografiska patientdata av potentiell vikt för studieresultaten inklusive ålder, kön, diabetesduration och medicinering. Beskrivning av själva interventionen i respektive grupp tabellerades liksom resultatdata avseende HbA<sub>1c</sub> och viktiga effektmått.

## 2.6 Metaanalyser avseende viktiga effektmått

### Typ 1-diabetes

Metaanalys av följande effektmått gjordes:

- Analys 1:1 Minst tre stegs försämring enligt ETDRS ("Early Treatment of Diabetic Retinopathy Scale") (se Kapitel 3, Figur 3.2)
- Analys 1:2 Utveckling av svår icke-proliferativ retinopati eller värre (se Kapitel 3, Figur 3.3)
- Analys 1:3 Nefropati (U-Albumin >200 µg/minut) (se Kapitel 3, Figur 3.4)
- Analys 1:4 Neuropati (symtom + en objektiv neurofysiologisk undersökning) (se Kapitel 3, Figur 3.5)

### Typ 2-diabetes

- Analys 2:1 Retinopati (se Kapitel 4, Figur 4.2)
- Analys 2:2 Nefropati (se Kapitel 4, Figur 4.3)
- Analys 2:3 Total mortalitet ("random effects model") (se Kapitel 4, Figur 4.4)
- Analys 2:4 Hjärt-kärlmortalitet ("random effects model") (se Kapitel 4, Figur 4.5)
- Analys 2:5 Hjärtinfarkt (se Kapitel 4, Figur 4.6)
- Analys 2:6 Stroke (se Kapitel 4, Figur 4.7)

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 (Se Kapitel 4, Beskrivning av studier och resultat).

Metaanalyser utfördes med hjälp av Review Manager 5 från Cochrane Collaboration. UKPDS har inte ingått i metaanalyserna utan studieresultaten är endast grafiskt presenterade. ”Fixed effects model” användes för alla analyser utom Analys 2:3 och 2:4 där ”random effects model” användes pga heterogenitet.

## **2.7 Bedömning av det vetenskapliga underlaget**

### **Evidensgradering av resultat**

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 [7]. 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.

## Faktaruta 1 Kategorisering av evidensstyrka enligt GRADE.

Evidens	Studiedesign	Sänk gradering om:	Höj gradering om:
Stark ⊕⊕⊕⊕	RCT	Brister i studiekvalitet (maximalt -2)	Stora effekter och inga sannolika confounders (maximalt +2)
Måttligt stark ⊕⊕⊕○		Bristande överensstämmelse mellan studierna (maximalt -2)	Tydligt dos-respons samband (maximalt +1)
Begränsad ⊕⊕○○	Observationsstudie	Brister i överförbarhet/relevans (maximalt -2)	"Confounders" borde leda till bättre behandlingsresultat i kontrollgruppen (maximalt +1)
Otillräcklig ⊕○○○		Bristande precision (maximalt -1)	
		Hög sannolikhet för publikationsbias (maximalt -1)	
Slutligen sammanvägs alla faktorer i en rimlighetsbedömning.			

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.

## Referenser

1. The relationship of glycemic exposure (HbA1c) to the risk of development and progression of retinopathy in the diabetes control and complications trial. *Diabetes* 1995;44:968-83.
2. Pirart J. [Diabetes mellitus and its degenerative complications: a prospective study of 4,400 patients observed between 1947 and 1973 (author's transl)]. *Diabete Metab* 1977;3:97-107.
3. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC, Jr, Bigger JT, Buse JB, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2545-59.
4. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560-72.
5. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009;360:129-39.
6. 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.
7. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008;336:924-6.

# 3. Minskas risken för diabeteskomplikationer av intensiv insulinbehandling vid typ 1-diabetes?

---

## Evidensgraderade resultat

### 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.

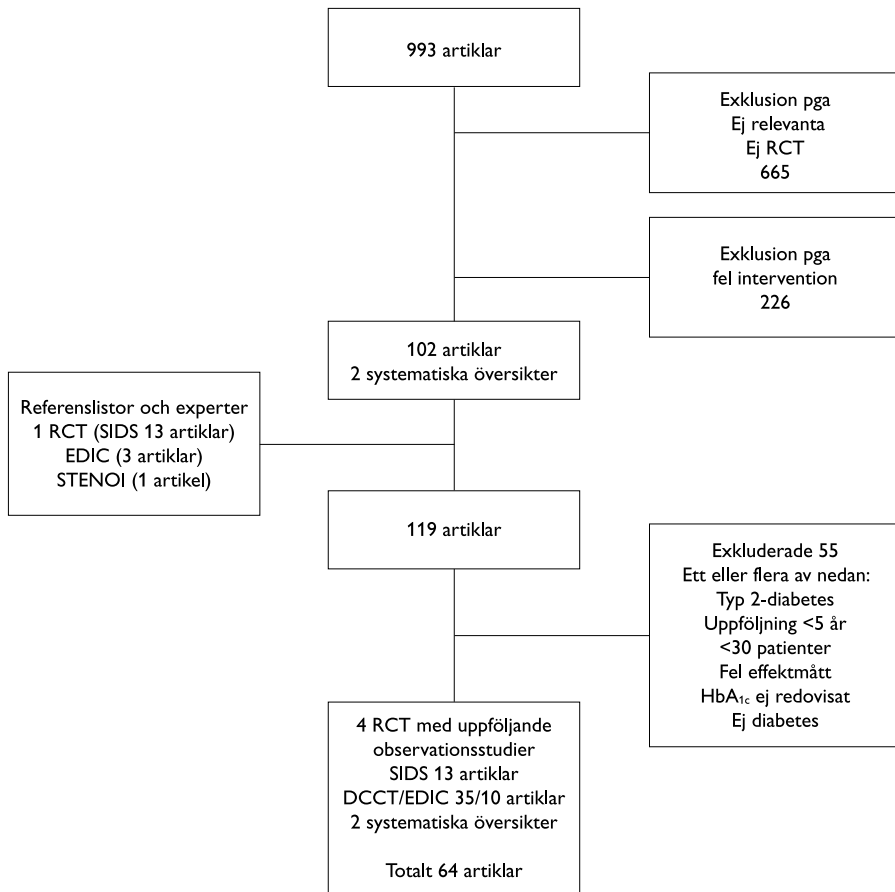
## 3.1 Frågor

- Medför en tydlig sänkning av blodglukoskontrollen med hjälp av intensiv läkemedelsbehandling vid typ 1-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?

## 3.2 Resultat av litteratursökning och urval av studier

För urval av artiklar med flödesschema se Figur 3.1 samt förteckning över exkluderade artiklar inklusive exklusionsorsak (se Bilaga 3).





**Figur 3.1** Sammanfattning av litteratursökningsprocessen.  
RCT: Randomiserad kontrollerad studie.

### 3.3 Beskrivning av studier och resultat

#### Fyra randomiserade studier inkluderades

Ett flertal studier exkluderades pga liten studiestorlek, men dessa hade dessutom för kort uppföljningstid och i de flesta fall även andra brister avseende inklusionskriterierna. För en översiktlig beskrivning se flödeschema (Figur 3.1). Fyra randomiserade studier som uppfyllde våra

inklusionskriterier identifierades (DCCT – Diabetes Control and Complications Trial, SDIS – Stockholm Diabetes Intervention Study, Verillo och MCSG – Microalbuminuria Collaborative Study Group) [1–4]. Samtliga hade en uppföljningstid om minst fem år, hade inkluderat minst 30 patienter, och den grupp som erhöll intensiv insulinbehandling upprätthöll under uppföljningstiden ett signifikant lägre HbA<sub>1c</sub> än kontrollgruppen. Relevanta data från de studier som uppfyllt inklusionskriterierna liksom i två fall deras observationella uppföljningar (DCCT och SDIS) är detaljerat tabellerade (se Tabell 3.4). Studierna beskrivs också översiktligt nedan.

## Mycket varierande studiestorlek

Av de fyra studierna hade endast två (DCCT och SDIS) en stor respektive rimlig studiestorlek i förhållande till incidensen av komplikationer under uppföljningstiden (1 441 respektive 102 patienter) [1,3]. Detta möjliggjorde påvisande av en signifikant riskskillnad för kliniskt betydelsefulla mikrovaskulära komplikationer. DCCT var mycket stor och står ensam för den absoluta majoriteten av utfallen oavsett vilket effektmått som studeras. Båda studierna hade också en framgångsrik intensivbehandling såtillvida att skillnaden i HbA<sub>1c</sub> mellan intensiv- och kontrollgrupp var stor (1,4 respektive 1,9 procentenheter). Därtill var uppföljningstiden över sex år och patienterna följdes upp under ytterligare ett antal år i observationsstudier efter att initialstudierna avslutats. Två av studierna var små (38 respektive 62 patienter) med få utfall. Dessutom skilde sig HbA<sub>1c</sub> i dessa studier med mindre än 1 procentenhet mellan intensiv- och kontrollgrupperna och uppföljningstiden var något kortare (Verillo och MCSG).

## Genomgående hög studiekvalitet

DCCT och SDIS bedömdes ha hög studiekvalitet och de två mindre studierna MCSG och Verillo medelhög studiekvalitet. Själva interventionen i sig omöjliggör blindning av provare respektive deltagare, men de oftalmologer som bedömt utveckling av retinopati har i samtliga studier ej känt till vilken grupp patienten randomiserats till. Randomiserings-

proceduren var adekvat i DCCT och SDIS och oklart beskriven i MCSG och Verillo. ”Intention to treat”-beräkning har använts där så varit möjligt. Alla kliniskt viktiga effektmått rapporteras inte i resultatredovisningen i två av studierna (Verillo och MCSG). Troligen beror detta på att man inte haft några fall att rapportera då studierna var tämligen små. I DCCT var rapporteringen av effektmått omfattande. Ingen misstanke föreligger om selektiv rapportering av effektmått i någon studie.

## **DCCT – en stor och väljord studie**

### **Bakgrund och syfte**

DCCT är en viktig klinisk studie som pågick under åren 1983 till 1993 med hjälp av anslag från ”National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases” [1]. Syftet var att avgöra effekterna av intensiv insulinbehandling på mikrovaskulär sjukdom, hypoglykemi, vikt och livskvalitet. Resultaten av denna studie är publicerade i en stor mängd artiklar.

### **Population och intervention**

Totalt 1 441 patienter med diabetes i åldrarna 13–39 år vid 29 kliniker i USA inkluderades. Endast patienter som bedömdes kunna klara den tämligen krävande behandlingen i intensivgruppen inkluderades. Studien innehöll två studiearmar. Den ena bestod av patienter som haft diabetes under 1–5 års tid och var helt utan tecken till komplikationer (primärpreventionsarmen). I denna studiearm var patienterna i genomsnitt 23 år och hade haft diabetes i 2,6 år. Över 85 procent av deltagarna var 18 år eller äldre. Patienterna följdes upp under i genomsnitt sex år. Den andra studiearmen innehöll patienter som haft typ 1-diabetes under 1–15 år (sekundärpreventionsarmen). De kunde inkluderas om de hade mild till måttlig retinopati och mikroalbuminuri. Allvarlig retinopati, nefropati liksom symtomgivande neuropati utgjorde exklusionskriterier. Även i denna studiearm var patienterna i genomsnitt 23 år, men de hade haft diabetes under nio år vid studiestart. Mer än 85 procent av deltagarna var 18 år eller äldre. Dessa patienter följdes upp under i genomsnitt 7 år.

I båda studiearmarna randomiserades hälften av patienterna antingen till intensiv insulinbehandling med minst tre insulininjektioner per dag eller till insulinpump och hälften till standardbehandling med en till två insulininjektioner per dag. Man bör beakta att patienter som inte bedömdes kunna genomföra intensivbehandlingen, t ex de som haft två eller fler episoder av insulinkoma eller kramper de senaste två åren exkluderades. Intensivbehandlingen var framgångsrik och man uppnådde en mycket lägre HbA<sub>1c</sub>-nivå i intensivgrupperna än i kontrollgrupperna under studien (1,9 procentenheter).

### **Effektmått och resultat**

Det primära effektmåttet i DCCT var antal patienter i respektive grupp som försämrades med minst tre steg på en validerad och allmänt accepterad retinopatiskala kallad ETDRS ("Early Treatment of Diabetic Retinopathy Scale"). Även andra patientviktiga effektmått följdes såsom sekundära effektmått. Detta inkluderade retinopati av olika grad, manifest nefropati och symtomgivande neuropati. Intensiv insulinbehandling medförde en stor minskning av risken för utveckling av komplikationer under studietiden. För detaljer se nedan, metaanalys 1:1–1:4 (Figur 3.1–3.4) samt Tabell 3.2.

### **EDIC ("Epidemiology of diabetes interventions and complications")**

Efter att DCCT avslutats, följdes mer än 90 procent av patienterna upp i en observationsstudie kallad EDIC, med uppföljningstid upp till 17 år [5]. Effektmått i denna studie var retinopati, nefropati och neuropati, men även hjärt-kärlsjukdom vilket tar lång tid att utveckla vid typ 1-diabetes eftersom debut vanligen sker i ungdomen. Den intensivbehandlade gruppen bibehöll ett lägre HbA<sub>1c</sub> än kontrollgruppen under de tre första åren av denna uppföljning, men därefter förelåg ingen skillnad i HbA<sub>1c</sub>. Denna studie visade att den riskminskning för samtliga komplikationer som man såg i DCCT bibehölls eller förstärktes ytterligare. Dessutom sågs en tydlig minskning av risken för hjärt-kärlsjukdom i intensivgruppen. För mer detaljerade resultat se nedan samt Tabell 3.1.

**Tabell 3.1** Skillnader i olika studieaspekter avseende population, intervention och resultat. Data för intensiv-/kontrollgrupp har angivits. Enstaka siffror anger att man i artikeln inte delrapporterat data från grupperna.

Studie	Antal patienter	Medelålder (år)	Diabetes-duration (år)	Albumin i urin (vid inkl) µg/min	Uppföljnings-tid (år)	HbA <sub>1c</sub> vid studiens slut (%)	Behandlings-effekt	
MCSG [2]	36/34	37/37	21/18	48/48	2–8	8,9/9,8	Ej sign	Nefropati
Verillo [4]	22/22	37/38	19/21	<350	5	7,9/8,7	Ej sign	Retinopati
SDIS [3]	48/54	30/32	18/16	56/74	7,5	7,1/8,5	Sign	Retino- och neuro-pati
DCCT Primär [1]	348/378	27/26	2,6/2,6	8,3	6 (4–9)	7,1/9,0	Sign	Retinopati
EDIC [5]	363/352	27/27	8,9/8,6	13/15	7 (4–9)	7,1/9,0	Sign	Retino-, neuro- och nefropati

Sign = Statistiskt signifikant

## Övriga studier betydligt mindre

### SDIS, Stockholmsstudien

I en studie känd som Stockholmsstudien inkluderades 102 patienter med medelålder 31 år och genomsnittlig diabetesduration 17 år [6]. Betydande retinopati eller njursvikt vid studiestart utgjorde exklusionskriterier. Två patienter i intensiv- och tre i kontrollgruppen hade nefropati vid studiestart. Patienterna följdes under 7,5 år och därefter i en observationell studie under ytterligare 2,5 år. Intensivbehandlingen var framgångsrik och efter 7,5 år hade patienterna i intensivgruppen klart lägre HbA<sub>1c</sub> än kontrollgruppen, 1,4 procentenheter. Ur studien rapporterades utveckling av såväl det primära effektmåttet retinopati som nefropati.

Även denna studie visade att intensivbehandling medförde en betydande minskning av risken för diabeteskomplikationer, se Figur 3.2 och 3.4 samt Tabell 3.1. I observationsstudien rapporterades även neuropati.

### **Verillo**

I en italiensk studie randomiserades 44 patienter med en medelålder 37 år och genomsnittlig diabetesduration 20 år till intensiv insulinbehandling eller standardbehandling [4]. Personer med proliferativ retinopati exkluderades. Samtliga patienter hade bakgrundsretinopati vid studiestart. Det förelåg vid studiens slut en ganska liten skillnad i HbA<sub>1c</sub> mellan grupperna, 0,8 procentenheter. Under den fem år långa uppföljningstiden sågs ingen skillnad mellan grupperna i utveckling av retinopati. Eventuell utveckling av andra komplikationer rapporterades inte.

### **MCSG ("Microalbuminuria Collaborative Study Group")**

I en studie från Storbritannien inkluderades 70 patienter med typ 1-diabetes [2]. Medelåldern var 37 år och den genomsnittliga diabetesdurationen cirka 20 år. Samtliga patienter hade mikroalbuminuri (urinalbumin 30–200 µg/dygn). Det primära effektmåttet var risken för utveckling av manifest nefropati (urinalbumin  $\geq 200$  µg/dygn), men man såg under den fem år långa uppföljningstiden inga skillnader mellan grupperna. Retinopati och neuropati utgjorde inte effektmått och rapporterades inte. Även i denna studie var skillnaden mellan grupperna i HbA<sub>1c</sub> vid studiens avslut liten, 0,9 procentenheter.

## **Effekter av intensiv insulinbehandling**

Se sammanfattande tabell över de viktigaste effektmåtten från randomiserade kontrollerade studier avseende intensivbehandling med insulin versus standardbehandling hos patienter med typ 1-diabetes, Tabell 3.2. Genomsnittlig behandlingstid är cirka 7 år.



**Tabell 3.2** Sammanfattade resultat för intensiv insulinbehandling vid typ 1-diabetes. Data baseras huvudsakligen på DCCT (Diabetes Control and Complication 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 armar
Hjärt-kärlsjukdom	1 441 (1 observationsstudie)	14% efter 17 år	0,43 (0,30–0,62)	7,0% färre	Begränsat ⊕⊕○○	Resultat från EDIC. Stöds av metaanalys (Stettler 2006 [7])
* Antal allvarliga hypoglykemier	1 441 (1 RCT)	18,7%	3,3	42 fler per 100 patientår	Starkt ⊕⊕⊕⊕	DCCT två studiearmar
* Antal episoder av insulinkoma eller krampanfall	1 441 (1 RCT)	5,4%	3,0	11 fler per 100 patientår	Starkt ⊕⊕⊕⊕	DCCT två studiearmar
* Antal patienter med BMI-ökning mer än 5 kg/m <sup>2</sup>	1 246 (1 RCT)	8% (3–15% i intensivgrupp)	3,73 (2,81–4,97)	22% fler	Starkt ⊕⊕⊕⊕	DCCT två studiearmar

\* Biverkningar av behandling markeras.

EDIC = Epidemiology of diabetes interventions and complications; KI = Konfidensintervall; RCT = Randomiserad kontrollerad undersökning



**Tabell 3.3** 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)	Studietyper	Kvalitetsbrister	Samstämmighet (homogenitet)	Överförbarhet relevans	Statistisk styrka	Publikationsbias	Effektstorlek	Sammanvägt vetenskapligt underlag
Mikrovaskulär sjukdom (skador på ögon, njurar och nerver)	Ca 1 500 (3)	RCT ⊕⊕⊕⊕	–? Ej blindning	0	0	0	0	+1 RR < 0,5	Starkt ⊕⊕⊕⊕
Hjärt-kärlsjukdom	1 441 (1)	Observationsstudie ⊕⊕○○	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 <sup>2</sup>	1 246 (1)	RCT ⊕⊕⊕⊕	–? Ej blindning	0	0	0	0	+1 RR > 2	Starkt ⊕⊕⊕⊕

## **Behandling av patienter som har haft diabetes under maximalt fem år och utan komplikationer vid behandlingsstarten – primärprevention**

DCCT är den enda randomiserade studie där denna patientkategori följts under lång tid.

Utveckling av komplikationer tar tämligen lång tid vid nydiagnostiserad typ 1-diabetes. Under sex års uppföljningstid drabbades cirka 20 procent av patienterna av komplikationer i DCCT-studiens primärpreventiva arm. Men studien var ändå tillräckligt stor för att kunna påvisa cirka 70 procent riskminskning mellan intensivbehandling och standardbehandling för minst tre stegs försämring av retinopati mätt med ETDRS-skalan. Av totalt 726 patienter drabbades 23 i intensivgruppen och 91 i kontrollgruppen [8], se Figur 3.2.

Risken för symtomgivande nervpåverkan (neuropati) var cirka 70 procent lägre i intensivgruppen än i kontrollgruppen. Av totalt 539 patienter drabbades 7 patienter i intensivgruppen och 28 patienter i kontrollgruppen [9], se Figur 3.5.

Äggviteläckage i urinen som tecken på njurskada (diabetesnefropati,  $>200 \mu\text{g}/\text{minut}$ ) är mycket ovanligt så tidigt i sjukdomsförloppet. Här såg man efter sex år ingen statistiskt säkerställd skillnad mellan behandlingsgrupperna då endast 3 patienter i intensivgruppen och 6 i kontrollgruppen drabbades av totalt 726 patienter [10], se Figur 3.4.

## **Behandling av patienter med diabetesduration över fem år eller med lindrig till måttlig retinopati – sekundärprevention**

Risken för diabetiska komplikationer ökar med antalet år man haft sjukdomen. En ökad risk för retinopati uppträder tidigare än den för symtomgivande neuropati. Risken för nefropati (urinalbumin  $>200 \mu\text{g}/\text{dygn}$ ) ökar vanligen ännu något senare.

## **Retinopati**

Risken att utveckla svår icke-proliferativ retinopati var lägre i gruppen som erhöll intensivbehandling jämfört med den som erhöll standardbehandling. Sammanlagt 72 patienter i intensivgrupperna och 166 i standardgrupperna drabbades av totalt 842 patienter, se Figur 3.3.

## **Nefropati**

Risken att utveckla diabetesnefropati ( $>200 \mu\text{g}/\text{min}$ ) var lägre i gruppen som erhöll intensivbehandling jämfört med den som erhöll standardbehandling. Sammanlagt 22 patienter i intensivgrupperna och 46 i standardgrupperna av totalt 866 patienter utvecklade nefropati, se Figur 3.4. Resultaten styrks av EDIC respektive SDIS observationella uppföljning.

## **Nervpåverkan**

Neuropati definierad som symtom i kombination med en objektiv neurofysiologisk undersökning (antingen neurografi eller test av autonom nervfunktion) utgjorde effektmått endast i DCCT. Risken att utveckla symtomgivande neuropati var lägre i gruppen som erhöll intensivbehandling jämfört med den som erhöll standardbehandling. Sammanlagt 21 patienter i intensivgrupperna och 52 i standardgrupperna av totalt 622 patienter utvecklade nytillkommen symtomgivande nervpåverkan (Figur 3.5) [9]. Resultaten styrks av EDIC respektive SDIS observationella uppföljning.

## **Resultat från uppföljande studier (EDIC och SDIS)**

Vid DCCT-studiens och SDIS-studiernas slut medförde de positiva resultaten att samtliga patienter rekommenderades intensivbehandling. Samtliga patienter i DCCT erbjöds att ingå i en uppföljande studie EDIC ("Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications") och över 90 procent accepterade. Stockholmsstudiens förlängning varade i 2,5 år, medan resultat från EDIC-studien har publicerats i ett flertal artiklar, upp till 17 år efter avslutandet av DCCT. I dessa har DCCT-studiens två studiearmar presenterats gemensamt och inte uppdelats i de ursprungliga primär- respektive sekundärpreventiva armarna.

## *Ögonförändringar*

Efter fyra års uppföljningstid i EDIC-studien var förekomsten av allvarliga näthinneförändringar (makulaödem eller proliferativ retinopati) betydligt större i gruppen som inte hade fått intensivbehandling från början. Ytterligare 19 patienter i intensivgruppen och 93 patienter i kontrollgruppen utvecklade retinopati av totalt 1 208 patienter. Detta motsvarar en riskminskning på 80 procent vid intensivbehandling [11].

## *Njurförändringar*

EDIC-studien visade också att betydande äggviteläckage i urinen var vanligare i gruppen som inte hade fått intensiv insulinbehandling från början. Ytterligare 9 patienter i intensivgruppen och 59 patienter i standardgruppen drabbades av totalt 1 349 patienter. Detta innebär en riskminskning på 85 procent [12]. Resultaten från Stockholmsstudiens 2,5 år långa uppföljning styrker EDIC-studiens resultat [13].

## **Risken för hjärt-kärlsjukdom kan minskas vid intensiv insulinbehandling**

Vid typ 1-diabetes finns en ökad risk för hjärt-kärlsjukdomar såsom hjärtinfarkt, stroke och försämrad blodcirkulation i benen.

En metaanalys avseende hjärt-kärlsjukdom har publicerats av Stettler och medarbetare, år 2007 [7]. Analysen omfattar alla hjärt-kärlrelaterade händelser av betydelse som inträffat under studiernas uppföljningstid. Stettlers datainsamling och analys är utförd post hoc och innefattar effektmått som inte ingick i de ursprungliga studiernas upplägg och det kombinerade effektmåttet man använt kan ifrågasättas. Den vanligaste hjärt-kärlrelaterade händelsen var försämrad blodcirkulation i benen vilket utgjorde cirka 70 procent av fallen [7]. Risken för en hjärt-kärlrelaterad händelse var cirka 60 procent lägre i intensivbehandlingsgrupperna jämfört med i standardgrupperna.

DCCT står ensam för cirka 90 procent av utfallen i metaanalysen av Stettler. Därför bedömer vi att resultaten som rapporterats från DCCT och EDIC har en större trovärdighet än metaanalysen [7]. Hjärtkomplikationer definierades i EDIC som död pga hjärt-kärlsjukdom, stroke,

icke-dödlig hjärtinfarkt, kärlkramp eller behov av vidgande behandling av hjärtats blodkärl [5]. Efter 17 års uppföljningstid hade 46 patienter i intensivgruppen och 98 patienter i standardgruppen drabbats av en hjärtkomplikation (av 1 400 patienter).

## **Sambandet mellan HbA<sub>1c</sub> och minskad risk för komplikationer i DCCT-studien**

Resultaten från DCCT talar för att oavsett vilket HbA<sub>1c</sub>-värde patienten hade initialt så behövde man sänka HbA<sub>1c</sub>-värdet lika mycket för att halvera risken för komplikationer [14]. Detta gällde för alla typer av mikrovaskulära komplikationer. Man kunde inte finna någon lägsta HbA<sub>1c</sub>-gräns under vilken man inte längre såg någon minskning av komplikationsrisken. Eftersom den absoluta risken för komplikationer var störst vid höga HbA<sub>1c</sub>, så var de positiva effekterna av intensiv insulinbehandling större ju högre HbA<sub>1c</sub> man hade vid studiens start.

## **Risken för allvarlig hypoglykemi ökar vid intensiv insulinbehandling**

Risken för allvarlig hypoglykemi ökar ju lägre man försöker sänka blodglukosnivån. En allvarlig insulinkänning definieras som att patienten behövt hjälp av utomstående för att kunna normalisera blodglukos. Patienten har alltså inte kunnat hantera situationen ensam. Ibland leder hypoglykemi till medvetslöshet eller ett epileptiskt anfall. Detta är ovanligt och antalet fall har inte specificerats i merparten av de studier som vi har granskat.

De mest fullständiga uppgifterna om förekomst av allvarlig respektive mycket allvarlig hypoglykemi vid intensiv insulinbehandling kommer från DCCT-studien [15]. Under en medeluppföljningstid av 6,5 år förekom 3 788 allvarliga hypoglykemier i intensivgruppen och av dessa ledde 27 procent till koma eller krampanfall. Andelen patienter som haft minst en allvarlig hypoglykemi var 65 procent i intensivgruppen mot 35 procent i standardgruppen. Risken att drabbas av en allvarlig hypoglykemi var i intensivgruppen 19 per 100 patientår och i standardgruppen 7 per 100 patientår. Sammanfattningsvis ser man i DCCT

en cirka tre gånger högre risk för allvarlig hypoglykemi vid intensivbehandling än vid standardbehandling. Risken för hypoglykemi ökade med sjunkande HbA<sub>1c</sub> och stigande ålder. Risken var särskilt stor hos de patienter som hade ett högt HbA<sub>1c</sub> då intensivbehandlingen inleddes och som uppnådde låga HbA<sub>1c</sub> under behandlingen.

En metaanalys avseende allvarlig hypoglykemi har publicerats av Egger och medarbetare, år 1997 [16]. I denna analys är risken att drabbas av allvarlig hypoglykemi tydligt högre i de intensivbehandlade grupperna jämfört med standardgrupperna. Man kan konstatera att risken för hypoglykemi är ökad vid intensiv insulinbehandling, men studierna är mycket olika avseende populationer, interventioner, uppföljningstid m m. En summering av resultaten i en metaanalys förefaller knappast meningsfull annat än som en visuell sammanställning av studiedata.

## **Intensivbehandling leder till en större viktökning än standardbehandling**

Insulinbrist medför viktnedgång medan insulinbehandling leder till en viktökning. Vid initialt höga HbA<sub>1c</sub> och låg kroppsvikt kan viss viktuppgång anses önskvärd. Alltför kraftig viktuppgång bör dock undvikas. Efter sex års uppföljning i DCCT-studien hade kvinnorna i intensivgruppen ökat cirka 8,4 kg i vikt jämfört med 3,7 kg bland standardgruppens kvinnor. Under samma period gick männen i intensivgruppen upp 7,9 kg jämfört med 3,6 kg i standardgruppen. Viktökningen var snabbast under första året efter det att behandlingen inleddes. Totalt 191 patienter i intensivgruppen och 50 patienter i kontrollgruppen fick en stor viktuppgång (BMI-ökning mer än 5 kg/m<sup>2</sup>) av totalt 1 246 patienter. Viktökningen berodde på en ökning av både fett och muskler och gällde för de DCCT-deltagare som var över 18 år gamla [17]. I SDIS gick patienterna i intensivbehandlingsgruppen upp 4,4 kg i genomsnitt och patienterna i standardgruppen 1,8 kg under uppföljningstidens 90 månader [6].

## **Intensivbehandling kan leda till näthinneförändringar under första behandlingsåret**

I DCCT-studien deltog totalt 1 441 patienter. Nittiotre patienter i intensivgruppen och 55 patienter i standardgruppen drabbades av nytillkomna näthinneförändringar under det första behandlingsåret. Efter 18 månader hade näthinneförändringarna försvunnit igen hos cirka hälften av de drabbade patienterna i båda grupperna. Resten av patienterna fick bestående näthinneförändringar. Trots detta var risken för att utveckla allvarligare näthinneförändringar senare betydligt lägre i intensivgruppen jämfört med standardgruppen [18].

## **Intensiv insulinbehandling påverkar inte livskvaliteten på kort sikt**

DCCT är den enda av studierna där man systematiskt har studerat behandlingens påverkan på livskvaliteten. Under den sju år långa DCCT-studien kunde man inte se några betydande skillnader mellan de båda behandlingsgrupperna med avseende på livskvalitet (nöjdhet med livet, påverkan på livet, sjukdomsrelaterad och social oro), psykiatrisk sjukdom eller psykosociala händelser bl a skilsmässa [19]. Observationsstudier talar för att livskvaliteten vid diabetes sjunker vid förekomst av allvarliga komplikationer. Dessa var dock för få i DCCT-studien för att påverka generell livskvalitet. Det är också osäkert hur väl de använda instrumenten (bl a SF-36) lämpar sig för utvärdering av livskvalitet i den aktuella populationen.

## **Risken för ketoacidosis är högre vid behandling med insulinpump**

Vid för höga blodglukosnivåer kan patienten utveckla begynnande diabeteskoma (ketoacidosis). Detta sker vanligen i samband med infektioner. Men då patienten behandlas med insulinpump kan risken för ketoacidosis öka pga att insulindepån i underhuds fettvävet då är mycket liten. En systematisk översikt av Egger och medarbetare talar för att denna risk är ökad vid pumpbehandling jämfört med injektionsbehandling med flera dagliga doser [16]. Översikten innehåller metaanalys över en mängd studier som är mycket olika varför

metaanalyserna i sig kan ifrågasättas. Översiktens resultat stöds av klinisk erfarenhet, vilken talar för en ökad risk för ketoacidosis vid behandling med insulinpump jämfört med flera injektioner dagligen.

### 3.4 Diskussion

Resultaten av DCCT är entydiga och visar på stor patientnytta av intensiv insulinbehandling vid tidig typ 1-diabetes. Resultaten stöds tydligt av DCCT:s observationella långtidsuppföljning EDIC där över 90 procent av patienterna ifrån DCCT följts ytterligare upp till 17 år. Skillnaderna i risk för allvarliga diabeteskomplikationer mellan intensivgruppen och kontrollgruppen är i EDIC ännu större än i DCCT trots att skillnaden i HbA<sub>1c</sub> mellan grupperna försvunnit inom tre år efter DCCT:s avslut. Resultaten från DCCT och EDIC stöds av Stockholmsstudien SDIS och dess observationella förlängning där patienterna hade en klart längre diabetesduration vid studiestart, 17 år. Med intensiv insulinbehandling undviks allvarliga diabetesrelaterade komplikationer eller förskjuts många år framåt i tiden. Risken för vissa negativa konsekvenser såsom allvarlig hypoglykemi och medvetlöshet och/eller kramper respektive kraftig viktuppgång ökar vid intensiv insulinbehandling, men patientnyttan är större än riskerna. Hypoglykemier av den grad att de leder till bestående men är mycket ovanliga. Specifika studier inom DCCT med inriktning mot kognitiv förmåga och intelligens visade inte negativa konsekvenser av upprepade allvarliga hypoglykemier [1]. Man kan dock inte helt frånskriva sig en viss risk för nedsatt kognitiv funktion av upprepade allvarliga hypoglykemier inkluderande koma.

#### Kan vi lita på resultaten av DCCT och SDIS?

Det vetenskapliga underlaget bestående huvudsakligen av DCCT/EDIC samt i viss mån SDIS är starkt och de positiva effekterna av intensiv insulinbehandling är stora. De studier som inte visar effekt av intensiv insulinbehandling hade få deltagare och en ”misslyckad” intensivbehandling såtillvida att skillnaden i HbA<sub>1c</sub> var liten mellan intensiv- respektive kontrollgrupper. Dessutom var uppföljningstiden i dessa studier fem år. I SDIS såg man en betydligt större effekt av intensiv-



behandling efter 7,5 års uppföljning än efter fem år och effekterna blev ännu tydligare i de observationella långtidsuppföljningarna av DCCT och SDIS. Det finns studier där man inte ser effekter av intensivbehandling, men de är små och för korta för att behandlingen ska hinna ge några effekter. Det finns därför ingen anledning att ifrågasätta resultaten av DCCT och SDIS.

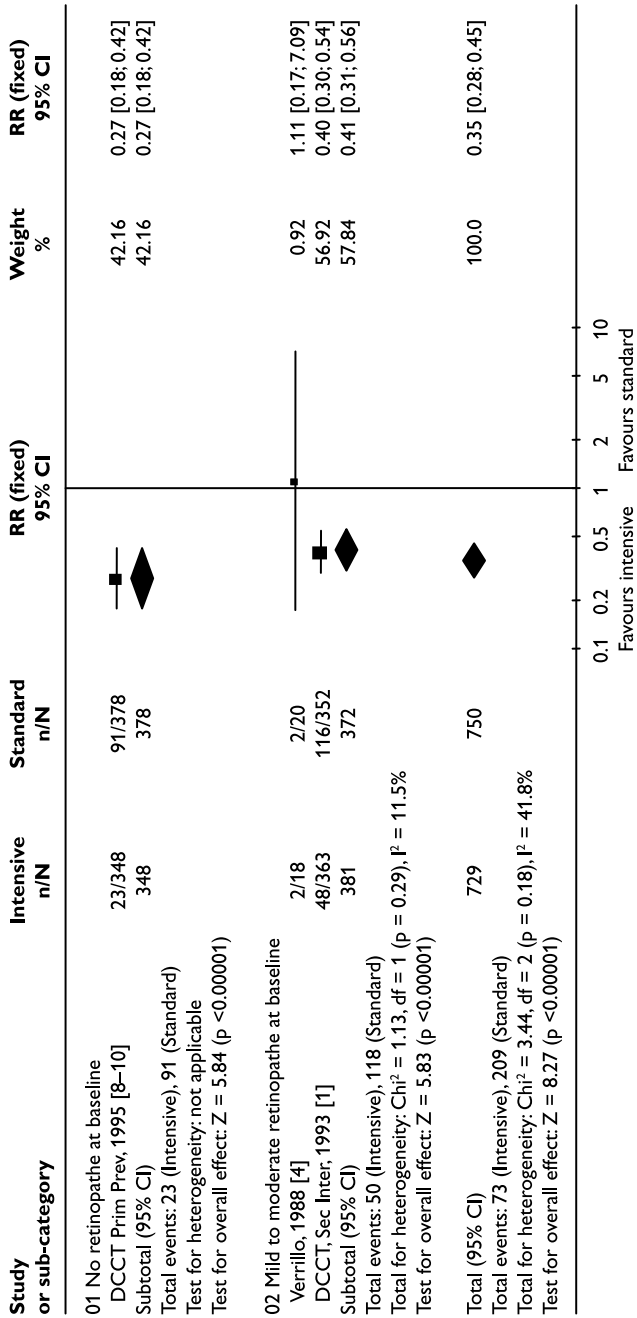
## **Är resultaten giltiga för alla patienter?**

Det finns skäl att fundera över för vilka patienter dessa resultat är giltiga. Det bör observeras att man i DCCT exkluderade patienter som haft två eller fler episoder av insulinkoma före en eventuell inklusion och att de patienter som ingått i DCCT respektive SDIS utgör en selekterad patientgrupp som bedömts ”klara av” intensiv insulinbehandling. Resultaten från DCCT är sannolikt inte fullt överförbara till alla patienter med typ 1-diabetes. För att klara en så ”tuff” behandling krävs kunskaper, motivation, täta återbesök och adekvat tillgång till professionellt stöd från såväl sjuksköterskor som läkare. Man bör också beakta att risken för allvarlig hypoglykemi ökar med stigande ålder och antal år med diabetes. Den genomsnittliga åldern vid inklusion i DCCT var cirka 27 år och i SDIS 30 år och den genomsnittliga diabetesdurationen var 1–8 år i DCCT respektive 17 år i SDIS. Det är därför oklart vilka effekter en intensiv insulinbehandling har om den påbörjas vid hög ålder eller efter mycket lång tid med diabetesjukdom.

## **Hjälper intensivbehandling även dem med flera komplikationer?**

De patienter som deltog i DCCT hade inga till milda komplikationer vid studiestart. Bland de som deltog i SDIS fanns enstaka med nefropati, men flertalet hade milda komplikationer vid studiestart. Det är således oklart ifall resultaten är överförbara till patienter med svåra respektive flera måttliga komplikationer.

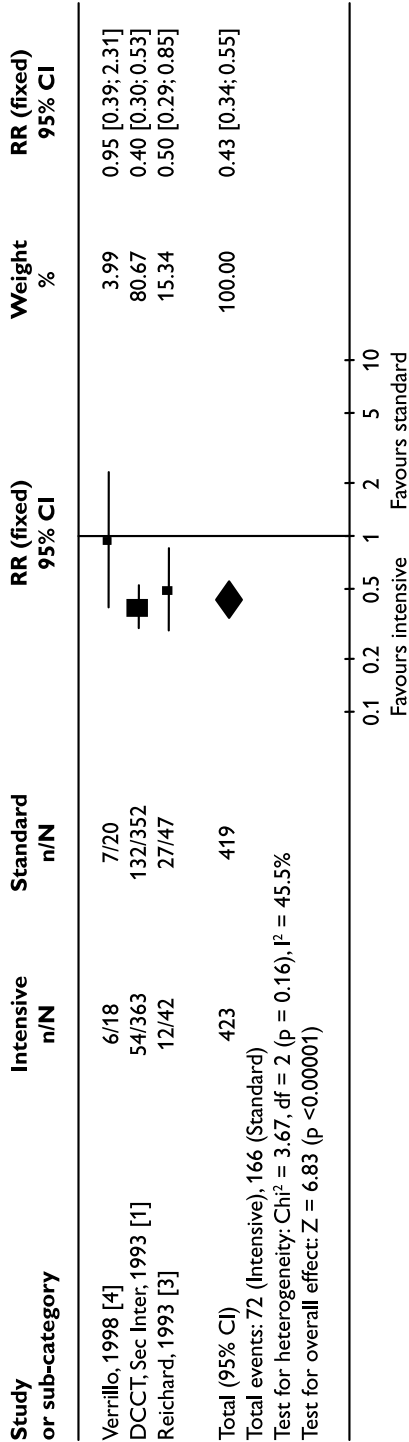
**Meta-analysis 1:** Retinopathy after minimum follow-up 5 years  
 Comparison: Intensive treatment vs standard treatment  
 Outcome: Three step progression of retinopathy compared to baseline



**Figure 3.2 Metaanalysis 1:1. Retinopati. Minst tre stegs försämring enligt ETDRS (Early Treatment of Diabetic Retinopathy Scale).**

**Figure 3.2 Meta-analysis 1:1. Retinopathy. At least 3-step progression in accordance with Early Treatment of Diabetic Retinopathy Scale (ETDRS).**

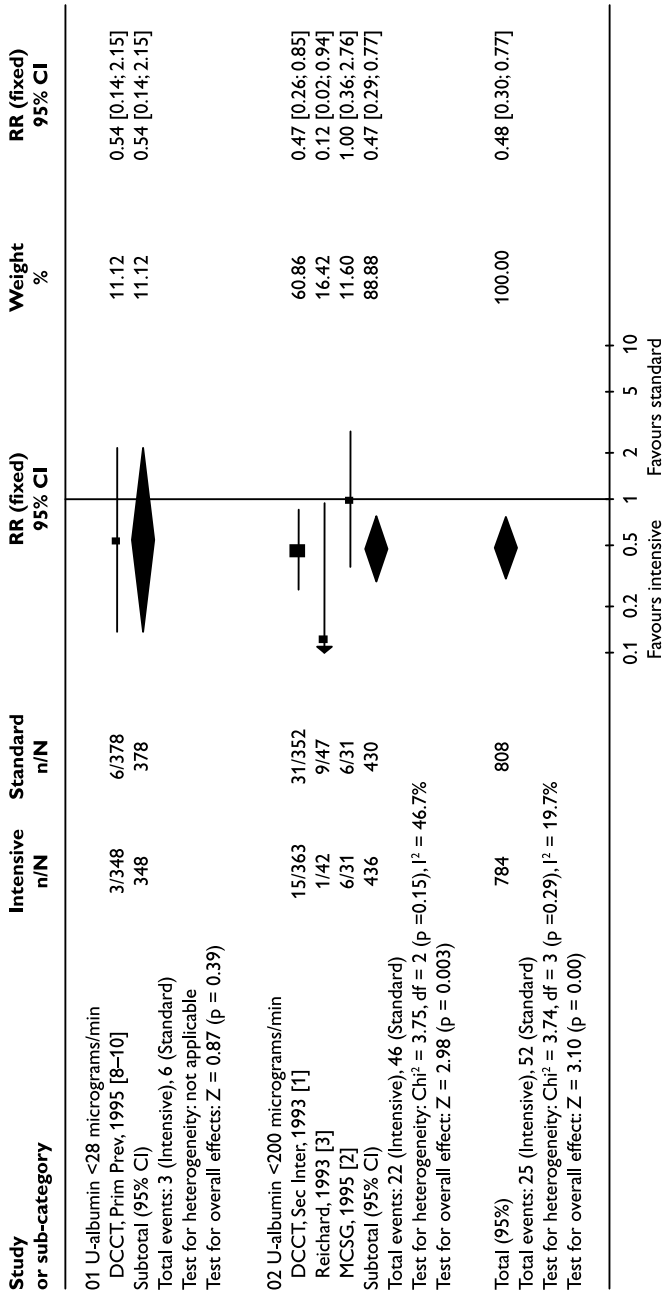
**Meta-analysis 2:** Retinopathy after minimum follow-up 5 years  
 Comparison: Intensive treatment vs standard treatment  
 Outcome: New cases or severe nonproliferative retinopathy or worse



**Figur 3.3** Metaanalys 1:2. Utveckling av svår icke-proliferativ retinopati eller värre.

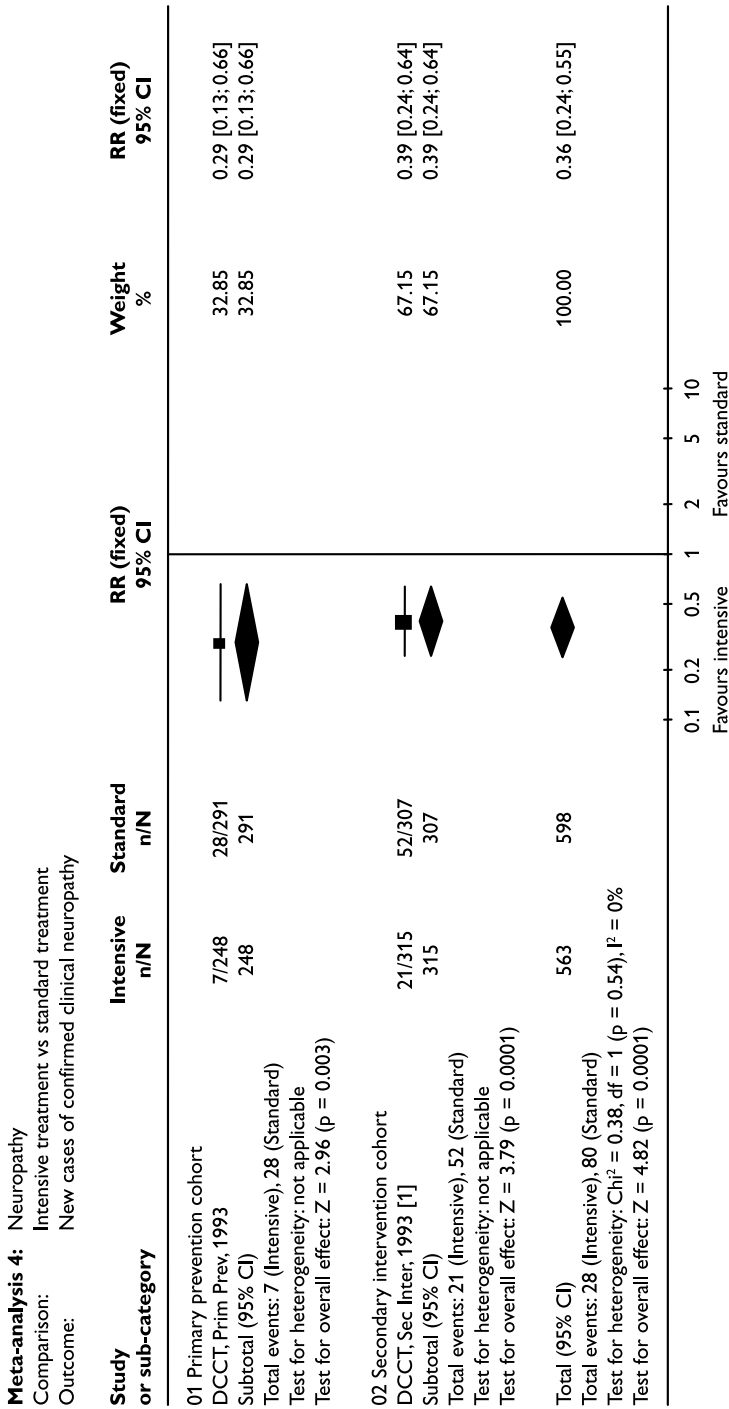
**Figure 3.3** Meta-analysis 1:2. Development of severe non-proliferative retinopathy or worse.

**Meta-analysis 3:** Nephropathy after minimum follow-up 5 years  
 Comparison: Intensive treatment vs standard treatment  
 Outcome: New cases of clinical nephropathy



**Figure 3.4 Metaanalysis 1:3. Nephropati (U-Albumin >200 µg/min).**

**Figure 3.4 Meta-analysis 1:3. Nephropathy (U-Albumin >200 µg/min).**



**Figure 3.5 Metaanalysis 1:4. Neuropati (symptom + en objektiv neurofysiologisk undersökning).**

**Figure 3.5 Meta-analysis 1:4. Neuropathy (symptom + an objective neurophysiological examination).**

**Table 3.4** Results on type 1-diabetes from randomised controlled trials and observational studies.

Author Year Reference Country	Study design Patient characteristics (mean (±SD)/mean range)			Study size Lost to follow-up Follow-up	Results New cases and mean values	Study quality and relevance Comments
MCSG 1995 [2] United Kingdom	RCT  <i>Population</i> <i>Baseline characteristics</i>			<i>Study size</i> I: 36 S: 34 Overall: 70  <i>Lost to follow-up</i> I: 5 S: 3 Overall: 8  <i>Follow-up</i> 5 years (2–8 years)	<i>HbA<sub>1c</sub> (%)</i> <sup>1</sup> Mean*: I=8.9 S=9.8  <i>U-albumin &gt;200 µg/min</i> Cases: I=6 S=6 Mean: I=NR S=NR  <i>GFR (ml/min/1.73 m<sup>2</sup>)</i> Mean*: I=100 S=108 (90–110) (98–118)  <i>Severe hypoglycaemia</i> <sup>2</sup> Cases: I=5 S=5  <i>Ketoacidosis</i> <sup>2</sup> Case: I=0 S=1  <i>Cardiac events</i> <sup>3</sup> Case: I=0 S=1  <i>Peripheral vascular events</i> <sup>3</sup> Cases: I=0 S=0  <i>Cerebrovascular events</i> <sup>3</sup> Cases: I=0 S=0	Moderate  Randomisation unclear. Few participants lost to follow-up. Inadequate study size
		<i>Intensive (I)</i>	<i>Standard (S)</i>			
	Mean age (years)	37 (19–59)	37 (17–58)			
	Diabetes duration (years)	21 (6–35)	18 (7–34)			
	BMI (kg/m <sup>2</sup> )	26 (18–40)	26 (19–34)			
	HbA <sub>1c</sub> (%) <sup>1</sup>	10.3 (9.7–11.0)	9.8 (9.2–10.3)			
	BP (mm Hg)	129/78	126/77			
	GFR (ml/min/1.73 m <sup>2</sup> )*	125 (112–138)	108 (99–118)			
	CL(cr) (ml/min/1.73 m <sup>2</sup> )	NR	NR			
	U-albumin (µg/min)	47.6 (38.0–60.3)	48.2 (9.2–10.3)			
	Neuropathy (No)	NR	NR			
	Retinopathy	Non to proliferative	Non to proliferative			

The table continues on the next page

Table 3.4 continues

Author Year Reference Country	Study design Patient characteristics (mean (±SD)/mean range)			Study size Lost to follow-up Follow-up	Results New cases and mean values	Study quality and relevance Comments
Verrillo 1988 [4] Italy	RCT  <i>Population</i> <i>Baseline characteristics</i>			<i>Study size</i> I: 22 S: 22 Overall: 44  <i>Lost to follow-up</i> I: 4 S: 2 Overall: 6  <i>Follow-up</i> 5 years	<i>HbA<sub>1c</sub> (%)</i> Mean* <sup>1</sup> : I=7.9 S=8.7±0.5  <i>3-step progression of retinopathy</i> Cases: I=2 S=2  <i>Severe nonproliferative retinopathy</i> Cases: I=3 S=4  <i>Proliferative retinopathy</i> Cases: I=3 S=3  <i>Severe hypoglycaemia</i> <sup>2</sup> Cases: I=2 S=1  <i>Ketoacidosis</i> <sup>2</sup> Cases: I=0 S=0  <i>Cardiac events</i> <sup>3</sup> Cases: I=2 S=0  <i>Peripheral vascular events</i> <sup>3</sup> Cases: I=1 S=2  <i>Cerebrovascular events</i> <sup>3</sup> Cases: I=1 S=1	Moderate  Randomisation unclear. Ophthalmologist blinded. Few participants lost to follow-up. Inadequate study size
		<i>Intensive (I)</i>	<i>Standard (S)</i>			
	Mean age (years)	37±9.8	38±9			
	Diabetes duration (years)	19±5	21±6			
	BMI (kg/m <sup>2</sup> )	25.8±3.5	26.2±3.7			
	HbA <sub>1c</sub> (%) <sup>1</sup>	10.8±1.4	11.1±1.8			
	BP (mm Hg)	<150/95	<150/95			
	GFR (ml/min/1.73 m <sup>2</sup> )	NR	NR			
	UL(cr) (ml/min/1.73 m <sup>2</sup> )	NR	NR			
	U-albumin (µg/min)	<350	<350			
	Neuropathy (No)	NR	NR			
	Retinopathy	Mild to non-proliferative	Mild to non-proliferative			

The table continues on the next page

Table 3.4 continues

Author Year Reference Country	Study design Patient characteristics (mean (±SD)/mean range)			Study size Lost to follow-up Follow-up	Results New cases and mean values	Study quality and relevance Comments
Reichard 1989, 1990 [20,21] Sweden	RCT  <i>Population</i> <i>Baseline characteristics</i>			<i>Study size</i> I: 48 S: 54 Overall: 102	<i>HbA<sub>1c</sub> (%)</i> <sup>1</sup> Mean <sup>***</sup> : I=7.4±0.1 S=9.0±0.2  <i>Proliferative retinopathy</i> Cases: I=7 S=9  <i>U-albumin &gt;200 µg/min</i> Cases: I=1 S=5 Mean: I=NR S=NR	High  Randomisation adequate. Ophthalmologist blinded. Few participants lost to follow-up
SDIS		<i>Intensive (I)</i>	<i>Standard (S)</i>	<i>Lost to follow-up</i> I: 4 S: 1 Overall: 5  <i>Follow-up</i> 3 years	<i>GFR (ml/min/1.73 m<sup>2</sup>)</i> Mean: I=115±3 S=119±9  <i>Severe hypoglycaemia</i> Cases: I=25 S=12  <i>Ketoacidosis</i> Cases: I=1 S=NR  <i>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</i> Mean*: I=23.4±0.4 S=23.0±0.3  <i>Cardiac events</i> Cases: I=2 S=NR  <i>Peripheral vascular events</i> Cases: I=0 S=0  <i>Cerebrovascular events</i> Cases: I=0 S=0	
	Mean age (years)	30.0±7.5	31.7±7.3			
	Diabetes duration (years)	17.9±6.4	16.3±4.9			
	BMI (kg/m <sup>2</sup> )	22.6±0.3	22.8±0.3			
	HbA <sub>1c</sub> (%) <sup>1</sup>	9.5±0.2	9.4±0.2			
	BP (mm Hg)	129/77	133/79			
	GFR (ml/min/1.73 m <sup>2</sup> )	122±3	126±3			
	CL(cr) (ml/min/1.73 m <sup>2</sup> )	NR	NR			
	U-albumin (µg/min)	55.7±26.7	74.3±26.1			
	Neuropathy (No)	NR	NR			
	Retinopathy	Mild	Mild			

The table continues on the next page



Table 3.4 continues

Author Year Reference Country	Study design Patient characteristics (mean (±SD)/mean range)	Study size Lost to follow-up Follow-up	Results New cases and mean values	Study quality and relevance Comments
Reichard 1991 [22] Sweden  SDIS	RCT  5 year extension of the study above	<u>Study size</u> I: 48 S: 54 Overall: 102  <u>Lost to follow-up</u> I: 4 S: 2 Overall: 6  <u>Follow-up</u> 5 years	<u>HbA<sub>1c</sub> (%)</u> <sup>1</sup> Mean <sup>***</sup> : I=7.2±0.1 S=8.7±0.1  <u>Decrease of visual acuity or blindness</u> Cases: I=7 S=11  <u>Proliferative retinopathy</u> Cases: I=10 S=15  <u>U-albumin &gt;200 µg/min</u> Cases: I=0 S=8 Mean*: I=46.0±26.1 S=239.9±129.7  <u>GFR (ml/min/1.73 m<sup>2</sup>)</u> Mean*: I=112±3 S=115±4  <u>Severe hypoglycaemia</u> Cases: I=34 S=29  <u>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</u> Mean <sup>**</sup> : I=23.8±0.4 S=22.8±0.3  <u>Cardiac events</u> Cases: I=2 S=1  <u>Peripheral vascular events</u> Cases: I=0 S=0  <u>Cerebrovascular events</u> Cases: I=0 S=0	High

The table continues on the next page

Table 3.4 continues

Author Year Reference Country	Study design Patient characteristics (mean (±SD)/mean range)	Study size Lost to follow-up Follow-up	Results New cases and mean values	Study quality and relevance Comments
Reichard 1993, 1994 [3,6] Sweden  SDIS	RCT  7.5 year extension of the study above	<u>Study size</u> I: 48 S: 54 Overall: 102  <u>Lost to follow-up</u> I: 6 S: 7 Overall: 13  <u>Follow-up</u> 7.5 years	<u>HbA<sub>1c</sub> (%)</u> <sup>1</sup> Mean <sup>***</sup> : I=7.1±0.7 S=8.5±0.7  <u>Decrease of visual acuity or blindness</u> Cases: I=6 S=18  <u>Proliferative retinopathy</u> Cases: I=12 S=27  <u>U-albumin &gt;200 µg/min</u> Cases: I=1 S=9 Mean*: I=45 S=119  <u>GFR (ml/min/1.73 m<sup>2</sup>)</u> Mean*: I=109±19 S=110±27  <u>Severe hypoglycaemia</u> <sup>2</sup> Events/100 patient years: I=110 S=40  <u>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</u> Mean*: I=23.9±0.5 S=23.3±0.4 Weight increase: I=4.4±1.1 S=1.8±0.7  <u>Neuropathy</u> Cases: I=1 S=5  <u>Cardiac events</u> <sup>3</sup> Cases: I=3 S=5  <u>Peripheral vascular events</u> <sup>3</sup> Cases: I=0 S=0  <u>Cerebrovascular events</u> <sup>3</sup> Cases: I=0 S=0	High

The table continues on the next page

Table 3.4 continues

Author Year Reference Country	Study design Patient characteristics (mean (±SD)/mean range)			Study size Lost to follow-up Follow-up	Results New cases and mean values	Study quality and relevance Comments
DCCT 1995 [8–10] USA	Cohort  <i>Population</i> <i>Baseline characteristics</i>			<i>Study size</i> I: 348 S: 378 Overall: 726	<i>HbA<sub>1c</sub> (%)</i> Mean DCCT***: I=7.1 S=9.0 Mean MonoS <sup>4</sup> : I=6.2 S=8.3	High  Randomisation adequate. Ophthalmologist blinded. Few participants lost to follow-up
Primary prevention		<u>Intensive (I)</u>	<u>Standard (S)</u>	<i>Lost to follow-up</i> I: NR S: NR Overall: 19 <sup>6</sup>	<i>Decrease of visual acuity or blindness</i> Cases: I=0 S=0  <i>3-step progression of retinopathy</i> Cases: I=23 S=91	
	Mean age (years)	27±7	26±8	<i>Follow-up</i> 6.0 years (4–9 years)	<i>U-albumin &gt;200 µg/min</i> Cases: I=3 S=6 Mean: I=NR S=NR	
	Diabetes duration (years)	2.6±1.4	2.6±1.4		<i>Severe nephropathy</i> Cases: I=0 S=1	
	BMI (kg/m <sup>2</sup> )				<i>GFR (ml/min/1.73 m<sup>2</sup>)</i> Mean*: I=124.62 S=126.34	
	Female	24±3	23.3±3		<i>Severe hypoglycaemia<sup>2</sup></i> Cases: I=207 S=150	
	Male	23.3±3	23.3±3		<i>Ketoacidosis<sup>2</sup></i> Cases: I=38 S=37	
	HbA <sub>1c</sub> (%)				<i>Neuropathy<sup>7</sup></i> Cases: I=7 S=28	
	DCCT	8.8±1.6	8.8±1.7		<i>Cardiac events<sup>3</sup></i> Cases: I=1 S=11	
	MonoS <sup>4</sup>	8.1	8.1		<i>Peripheral vascular events<sup>3</sup></i> Cases: I=11 S=27	
	BP (mm Hg)	112/72	114/72		<i>Cerebrovascular events<sup>3</sup></i> Cases: I=0 S=0	
	GFR (ml/min/1.73 m <sup>2</sup> )	NR	NR			
	CL(cr) (ml/min/1.73 m <sup>2</sup> ) <sup>5</sup>	127±29	127±29			
	U-albumin (µg/min)	8.3±6	8.3±6			
	Neuropathy (No)	17	8			
	Retinopathy	Non	Non			

The table continues on the next page

Table 3.4 continues

Author Year Reference Country	Study design Patient characteristics (mean (±SD)/mean range)	Study size Lost to follow-up Follow-up	Results New cases and mean values	Study quality and relevance Comments																																													
DCCT 1993, 1995 [1,8–10] USA	Secondary intervention study  <i>Population</i> Baseline characteristics	<i>Study size</i> I: 363 S: 352 Overall: 715  <i>Lost to follow-up</i> I: NR S: NR Overall: 19 <sup>6</sup>  <i>Follow-up</i> 7.0 years (4–9 years)	<i>HbA<sub>1c</sub> (%)</i> Mean DCCT <sup>***</sup> : I=7.1      S=9.0 Mean MonoS <sup>4</sup> : I=6.2      S=8.3  <i>Decrease of visual acuity or blindness</i> Cases: I=0      S=3  <i>3-step progression of retinopathy</i> Cases: I=48      S=116  <i>Severe nonproliferative retinopathy</i> Cases: I=26      S=68  <i>Proliferative retinopathy</i> Cases: I=28      S=64  <i>Macular edema</i> Cases: I=45      S=63  <i>U-albumin &gt;200 µg/min</i> Cases: I=15      S=31  <i>Severe nephropathy</i> Cases: I=2      S=4  <i>GFR (ml/min/1.73 m<sup>2</sup>)</i> Mean*: I=120.98      S=122.04  <i>Severe hypoglycaemia<sup>2</sup></i> Cases: I=252      S=150  <i>Ketoacidosis<sup>2</sup></i> Cases: I=33      S=22  <i>Neuropathy<sup>8</sup></i> Cases: I=21      S=52  <i>Cardiac events<sup>3</sup></i> Cases: I=3      S=12  <i>Peripheral vascular events<sup>3</sup></i> Cases: I=12      S=34  <i>Cerebrovascular events<sup>3</sup></i> Cases: I=0      S=0	High																																													
	<table border="0"> <thead> <tr> <th></th> <th>Intensive (I)</th> <th>Standard (S)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Mean age (years)</td> <td>27±7</td> <td>27±7</td> </tr> <tr> <td>Diabetes duration (years)</td> <td>8.9±3.8</td> <td>8.6±3.7</td> </tr> <tr> <td>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>    Female</td> <td>24±3</td> <td>24±3</td> </tr> <tr> <td>    Male</td> <td>23±3</td> <td>24±3</td> </tr> <tr> <td>HbA<sub>1c</sub> (%)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>    DCCT</td> <td>9.0</td> <td>8.3</td> </tr> <tr> <td>    MonoS<sup>4</sup></td> <td>8.9</td> <td>8.2</td> </tr> <tr> <td>BP (mm Hg)</td> <td>114/73</td> <td>116/12</td> </tr> <tr> <td>GFR (ml/min/1.73 m<sup>2</sup>)</td> <td>NR</td> <td>NR</td> </tr> <tr> <td>CL(cr) (ml/min/1.73 m<sup>2</sup>)<sup>5</sup></td> <td>129±31</td> <td>129±31</td> </tr> <tr> <td>U-albumin (µg/min)</td> <td>13.2±16.7</td> <td>14.6±17.4</td> </tr> <tr> <td>Neuropathy (No)</td> <td>34</td> <td>33</td> </tr> <tr> <td>Retinopathy</td> <td>Mild to moderate</td> <td>Mild to moderate</td> </tr> </tbody> </table>		Intensive (I)	Standard (S)	Mean age (years)	27±7	27±7	Diabetes duration (years)	8.9±3.8	8.6±3.7	BMI (kg/m <sup>2</sup> )			Female	24±3	24±3	Male	23±3	24±3	HbA <sub>1c</sub> (%)			DCCT	9.0	8.3	MonoS <sup>4</sup>	8.9	8.2	BP (mm Hg)	114/73	116/12	GFR (ml/min/1.73 m <sup>2</sup> )	NR	NR	CL(cr) (ml/min/1.73 m <sup>2</sup> ) <sup>5</sup>	129±31	129±31	U-albumin (µg/min)	13.2±16.7	14.6±17.4	Neuropathy (No)	34	33	Retinopathy	Mild to moderate	Mild to moderate			
	Intensive (I)	Standard (S)																																															
Mean age (years)	27±7	27±7																																															
Diabetes duration (years)	8.9±3.8	8.6±3.7																																															
BMI (kg/m <sup>2</sup> )																																																	
Female	24±3	24±3																																															
Male	23±3	24±3																																															
HbA <sub>1c</sub> (%)																																																	
DCCT	9.0	8.3																																															
MonoS <sup>4</sup>	8.9	8.2																																															
BP (mm Hg)	114/73	116/12																																															
GFR (ml/min/1.73 m <sup>2</sup> )	NR	NR																																															
CL(cr) (ml/min/1.73 m <sup>2</sup> ) <sup>5</sup>	129±31	129±31																																															
U-albumin (µg/min)	13.2±16.7	14.6±17.4																																															
Neuropathy (No)	34	33																																															
Retinopathy	Mild to moderate	Mild to moderate																																															

The table continues on the next page

Table 3.4 continues

Author Year Reference Country	Study design Patient characteristics (mean (±SD)/mean range)			Study size Lost to follow-up Follow-up	Results New cases and mean values	Study quality and relevance Comments
DCCT 1995, 1997, 2001 [15,17,23] United States	Combined cohorts  <i>Population</i> Baseline characteristics			<i>Study size</i> I: 619 S: 627 Overall: 1 246  <i>Lost to follow-up</i> I: NR S: NR Overall: NR  <i>Follow-up</i> 6.0 (4–9 years)	<i>HbA<sub>1c</sub> (%)</i> <i>Mean Female</i> DCCT <sup>***</sup> : I=7.2±1.0 S=9.1±1.6 MonoS <sup>4</sup> : I=6.3 S=8.4 <i>Mean Male</i> DCCT <sup>***</sup> : I=7.2±1.0 S=9.2±1.3 MonoS <sup>4</sup> : I=6.3 S=8.5  <i>Weight (kg)</i> Mean Female <sup>***</sup> : I=71.79±13.34 S=67.16±9.82 Mean Male <sup>***</sup> : I=83.52±12.84 S=81.60±11.29  <i>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</i> Mean Female <sup>***</sup> : I=26.42±4.60 S=24.50±3.18 Mean Male <sup>***</sup> : I=26.20±3.46 S=25.43±2.92  <i>Waist hip ratio</i> Cases: I=120 S=107 Mean Female <sup>*</sup> : I=0.76±0.08 S=0.76±0.05 Mean Male <sup>†</sup> : I=0.87±0.07 S=0.87±0.06  <i>Major weight gain</i> Cases: Female <sup>**</sup> : I=106 S=39 Male <sup>**</sup> : I=85 S=11  <i>Overweight<sup>9</sup></i> Cases <sup>***</sup> : I=275 S=180	High
		<u>Intensive (I)</u>	<u>Standard (S)</u>			
	Mean age (years)					
	Female	29.3±5.3	28.1±5.9			
	Male	29.5±5.4	29.0±6.0			
	Diabetes duration (years)					
	Female	5.5±3.9	6.2±4.4			
	Male*	6.2±4.3	6.0±4.4			
	Body weight (kg)					
	Female	63.4±8.6	63.5±8.9			
	Male <sup>***</sup>	75.6±9.7	78±10.5			
	Height (m)					
	Female	1.79±7.2	1.65±0.06			
	Male	1.79±0.07	1.642±0.06			
	BMI (kg/m <sup>2</sup> )					
	Female	24.3±2.6	23.2±2.9			
	Male <sup>***</sup>	23.7±2.5	23.4±2.8			
	HbA <sub>1c</sub> (%)					
	Female					
	DCCT	8.6±1.5	7.9			
	MonoS <sup>4</sup>	8.9±1.7	8.2			
	Male					
	DCCT	8.6±1.4	7.9			
	MonoS <sup>4</sup>	9.0±1.5	8.3			

The table continues on the next page

Table 3.4 continues

Author Year Reference Country	Study design Patient characteristics (mean (±SD)/mean range)			Study size Lost to follow-up Follow-up	Results New cases and mean values	Study quality and relevance Comments
DCCT 1996 [19] USA	Combined cohorts  <i>Population</i> Baseline characteristics			<i>Study size</i> I: 711 S: 730 Overall: 1 441	<i>DQOL &gt;12.5 points decrease</i> Cases: I=144 S=130 Mean: I=78±9 I=78±9  <i>SCL-90R (GSI)</i> Cases: I=170 S=176 Mean: I=48±10 S=50±12  <i>SF-36 (%)</i> Physical functioning: I=94 S=94 Social functioning: I=93 S=92 Role functioning, physical: I=90 S=89 Role functioning, emotional: I=87 S=85 Mental health: I=76 S=76 Energy/fatigue: I=59 S=60 Pain: I=84 S=83 General health perception: I=72 S=69  <i>Adverse events (No of events)</i> Divorce: I=90 S=84 Psychiatric illness requiring hospitalisation: I=23 S=53 Psychiatric illness requiring treatment: I=69 S=91	High
		<i>Intensive (I)</i>	<i>Standard (S)</i>	<i>Lost to follow-up</i> I: 27 S: 25 Overall: 52		
	Mean age (years)	27±0.3	27±0.3	<i>Follow-up</i> 6.5 years (4–9 years)		
	Sex (% women)	49	46			
	Hollingshead social class (%)					
	Class I	29	31			
	Class II	22	23			
	Class III	20	15			
	Class IV	20	23			
	Class V	3	3			
	Missing	6	5			
	Marital status (%)					
	Never married	45	45			
	Married or remarried	48	50			
	Separated	1	1			
	Divorced	5	4			
	Widowed	0.5	0.1			
	Mean education (years)					
	Adult	15±2	11±1			
	Adolescent	15±2	10±1			
	Diabetes duration (years)	5.8±0.2	5.5±0.2			
	HbA <sub>1c</sub> (%)					
	DCCT	9±0.1	9±0.1			
	MonoS <sup>4</sup>	8.3	8.3			
	Any retinopathy (%)	51	48			
	Overweight (%)	6.9	8.4			
	Psychosocial history					
	Heavy drinkers; >56 g/week (%)	0.1	0.0			
	Suicide attempts (%)	0.4	0.5			
	DQOL score	78±8	78±9			
	SCL-90R (GSI score)	50±10	50±10			

The table continues on the next page

Table 3.4 continues

Author Year Reference Country	Study design Patient characteristics (mean (±SD)/mean range)			Study size Lost to follow-up Follow-up	Results New cases and mean values	Study quality and relevance Comments
Reichard 1997 [15] Sweden	Cohort study  <i>Population</i> <i>Baseline characteristics</i>			<i>Study size</i> I: 48 S: 54 Overall: 102	<i>HbA<sub>1c</sub> (%)</i> Mean <sup>***</sup> : I=7.2±0.6 S=8.3±1.0  <i>Decrease of visual acuity or blindness</i> Cases: I=8 S=18  <i>Proliferative retinopathy or macular edema</i> Cases: I=14 S=30  <i>U-albumin &gt;200 µg/min</i> Cases: I=1 S=10  <i>GFR (ml/min/1.73 m<sup>2</sup>)</i> Mean*: I=110±18 S=109±25  <i>Hypoglycaemia</i> Cases: I=37 S=35  <i>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</i> Mean*: I=24.2±3.4 S=23.9±2.9  <i>Neuropathy</i> Cases: I=6 S=14	High  Few patients from the SDIS RCT lost to follow-up
SDIS		<i>Intensive (I)</i>	<i>Standard (S)</i>	<i>Lost to follow-up</i> I: 5 S: 6 Overall: 11  <i>Follow-up</i> 2.5 years		
	Mean age (years)	30.0±7.5	31.7±7.3			
	Diabetes duration (years)	17.9±6.4	16.3±4.9			
	BMI (kg/m <sup>2</sup> )	22.6±0.3	22.8±0.3			
	HbA <sub>1c</sub> (%) <sup>1</sup>	9.5±0.2	9.4±0.2			
	BP (mm Hg)	129/77	133/79			
	GFR (ml/min/1.73 m <sup>2</sup> )	122±3	126±3			
	CL(cr) (ml/min/1.73 m <sup>2</sup> )	NR	NR			
	U-albumin (µg/min)	55.7±26.7	74.3±26.1			
	Neuropathy (No)	NR	NR			
	Retinopathy	Mild	Mild			
EDIC 2000, 2002 [11,24] United States	Cohort study  <i>Population</i> <i>Baseline characteristics</i>			<i>Study size</i> I: 605 S: 603 Overall: 1 208	<i>HbA<sub>1c</sub> (%)</i> Mean DCCT <sup>***</sup> : I=7.9 S=8.2 MonoS <sup>4</sup> : I=7.1 S=7.4  <i>3-step progression of retinopathy</i> Cases: I=34 S=122  <i>Severe nonproliferative retinopathy</i> Cases: I=1 S=5  <i>Proliferative retinopathy</i> Cases: I=10 S=48  <i>Macular edema</i> Cases: I=9 S=45	High
		<i>Intensive (I)</i>	<i>Standard (S)</i>	<i>Lost to follow-up</i> <sup>10</sup> I: 22 S: 9 Overall: 31  <i>Follow-up</i> 4 years		
	Mean age (years)	34±7	33±7			
	Diabetes duration (years)	12.1±4.9	11.7±4.8			
	HbA <sub>1c</sub> (%)					
	DCCT <sup>***</sup>	7.3±0.9	9.0±0.9			
	MonoS <sup>4</sup>	6.5	8.3			
	Retinopathy					
	None	175	108			
	Mild NPDR	133	181			
	Moderate/severe NPDR	67	133			

The table continues on the next page

Table 3.4 continues

Author Year Reference Country	Study design Patient characteristics (mean (±SD)/mean range)			Study size Lost to follow-up Follow-up	Results New cases and mean values	Study quality and relevance Comments
EDIC 2002, 2003 [12,24] USA	Cohort study  <i>Population</i> Baseline characteristics			<i>Study size</i> I: 676 S: 673 Overall: 1 349	<i>HbA<sub>1c</sub> (%)</i> Mean: DCCT*: I=8.0 S=8.2 MonoS <sup>4</sup> : I=7.2 S=7.4	High
		<u>Intensive (I)</u>	<u>Standard (S)</u>	<i>Lost to follow-up</i> I: NR S: NR Overall: NR	<i>U-albumin &gt;200 (µg/min)</i> Cases: I=9 S=59	
	Mean age (years)	34±7	33±7		<i>CL(cr) (ml/min/1.73 m<sup>2</sup>)</i> Mean <sup>12</sup> : I=114.0 S=112.7	
	Diabetes duration (years)	12±5	12±5			
	BMI (kg/m <sup>2</sup> ) <sup>***</sup>	26.5±4	25.0±3			
	HbA <sub>1c</sub> (%)			<i>Follow-up</i> 7–8 years <sup>11</sup>	<i>S-creatinine (µmol/l)</i> Mean <sup>***</sup> : I=78.7 S=81.3 Cases, I=10 S=17 doubled <sup>13</sup> :	
	DCCT <sup>***</sup>	7.4±1.1	9.1±1.6			
	MonoS <sup>4</sup>	6.6	8.4			
	BP (mm Hg)					
	>140/90	74	11			
	>130/80	260	242			
	GFR (ml/min/1.73 m <sup>2</sup> )					
	Mean	125±20	126±21			
	<70 (ml/min/1.73 m <sup>2</sup> )	2	3			
	CL(cr) (ml/min/1.73 m <sup>2</sup> )					
	Mean	122±26	122±26			
	<70 (ml/min/1.73 m <sup>2</sup> )	10	10			
	U-albumin (µg/min)					
	Mean <sup>***</sup>	5.98 (4.0–10.0)	7.0 (4.0–14.0)			
	>28 µg/min <sup>***</sup>	50	87			
	>208 µg/min	10	20			
	S-creatinine (µmol/L)	75.1±15.0	74.2±13.3			

The table continues on the next page



Table 3.4 continues

Author Year Reference Country	Study design Patient characteristics (mean (±SD)/mean range)			Study size Lost to follow-up Follow-up	Results New cases and mean values	Study quality and relevance Comments
EDIC 2005, 2007 [5,25] USA	Cohort study  <i>Population</i> Baseline characteristics (at end of DCCT, eg at EDIC baseline)			<i>Study size</i> I: 12 105 patient years S: 12 250 patient years Overall: NR	<i>HbA<sub>1c</sub> (%)</i> <i>Mean</i> DCCT*: I=7.9±1.3 S=7.8±1.3 MonoS <sup>4</sup> : I=7.1 S=7.0  <i>Cardiac events</i> Cases I=46 S=98	High
		<u>Intensive (I)</u>	<u>Standard (S)</u>	<i>Lost to follow-up</i> I: NR S: NR Overall: NR	<i>Peripheral vascular events</i> <sup>14</sup> Ankle-to-brachial ratio index: <0.9 (occlusion): 0.936* <0.8 (clinically significant occlusion): 0.955* >1.3 (calcification): 0.717 (p=0.016) >1.3 (calcification) after adjustment for smoking status and biological risk factors: 0.69 (p=0.02)	
		Mean age (years)	34±7			
		Diabetes duration (years)	12±5			
		BMI (kg/m <sup>2</sup> )**	26.6±4.2			
		HbA <sub>1c</sub> (%)				
		DCCT**	7.4±1.1			
		MonoS <sup>4</sup>	6.6			
		BP (mm Hg)	117/75			
		GFR (ml/min/1.73 m <sup>2</sup> )	NR			
		CL(cr) (ml/min/1.73 m <sup>2</sup> )	NR			
		U-albumin (µg/min)**	20.7±137.2			
		Neuropathy (No)	NR			
		Retinopathy	NR			

\* p<0.05 between the two groups.

\*\* p<0.01 between the two groups.

\*\*\* p<0.001 between the two groups.

<sup>1</sup> System of measurement unclear.

<sup>2</sup> Egger et al, 1997 [16].

<sup>3</sup> Stettler et al, 2006 [7].

<sup>4</sup> Described by the following equations: NGSP/DCCT-HbA<sub>1c</sub> = 0.915 (IFCC-HbA<sub>1c</sub>) +2.15%; MonoS = 0.989 (IFCC-HbA<sub>1c</sub>) +0.88%.

<sup>5</sup> Mean value for the whole primary prevention cohort.

<sup>6</sup> For the whole DCCT study.

<sup>7</sup> At 5 years: n=265 in the treatment group (including 17 subjects with neuropathy at baseline), n=299 in the control group (including 8 patients with neuropathy at baseline).

<sup>8</sup> At 5 years: n=349 in the treatment group (including 34 subjects with neuropathy at baseline), n=340 in the control group (including 33 patients with neuropathy at baseline).

<sup>9</sup> New cases. Including subjects <18 years; n=711 in the treatment group (49 subjects overweight at baseline), n=730 in the control group (61 overweight at baseline).

<sup>10</sup> Subjects who underwent scatter photocoagulation during the DCCT were excluded from the analysis.

<sup>11</sup> 1 349 subjects had a kidney evaluation at years 7 or 8.

<sup>12</sup> p=0.07.

<sup>13</sup> Doubled serum creatinine concentrations since DCCT baseline, p=0.17.

<sup>14</sup> Based on a total of 1 398 subjects who were studied over 12 years (baseline data not available). The reported hazard ratios are for intensive treatment during DCCT compared to standard treatment.

BMI = Body mass index; BP = Blood pressure; CL(cr) = Creatinine clearance; CSL-90R = Symptom checklist-90-revised; DCCT = Diabetes control and complications trial; DQOL = Diabetes quality of life; GFR = Glomerular filtration rate; GSI = Global severity index; I = Intensive group; NPDR = Nonproliferative retinopathy; NR = Not reported; RCT = Randomised controlled trial; S = Standard group; SDIS = Stockholm diabetes intervention study

## Referenser

1. 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.
2. Intensive therapy and progression to clinical albuminuria in patients with insulin dependent diabetes mellitus and microalbuminuria. Microalbuminuria Collaborative Study Group, United Kingdom. *BMJ* 1995;311:973-7.
3. 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.
4. Verrillo A, de Teresa A, Martino C, Verrillo L, di Chiara G. Long-term correction of hyperglycemia and progression of retinopathy in insulin dependent diabetes. A five-year randomized prospective study. *Diabetes Res* 1988;8:71-6.
5. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005;353:2643-53.
6. Reichard P, Pihl M. Mortality and treatment side-effects during long-term intensified conventional insulin treatment in the Stockholm Diabetes Intervention Study. *Diabetes*. 1994;43:313-7.
7. 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.
8. Progression of retinopathy with intensive versus conventional treatment in the Diabetes Control and Complications Trial. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *Ophthalmology* 1995; 102:647-61.
9. The effect of intensive diabetes therapy on the development and progression of neuropathy. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *Ann Intern Med* 1995;122:561-8.
10. Effect of intensive therapy on the development and progression of diabetic nephropathy in the Diabetes Control and Complications Trial. The Diabetes Control and Complications (DCCT) Research Group. *Kidney Int* 1995;47:1703-20.
11. Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. *N Engl J Med* 2000;342:381-9.
12. Sustained effect of intensive treatment of type 1 diabetes mellitus on development and progression of diabetic nephropathy: the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) study. *JAMA* 2003;290:2159-67.

13. Reichard P, Pihl M, Rosenqvist U, Sule J. Complications in IDDM are caused by elevated blood glucose level: the Stockholm Diabetes Intervention Study (SDIS) at 10-year follow up. *Diabetologia* 1996;39:1483-8.
14. The absence of a glycemic threshold for the development of long-term complications: the perspective of the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes* 1996;45:1289-98.
15. Hypoglycemia in the Diabetes Control and Complications Trial. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *Diabetes* 1997;46:271-86.
16. Egger M, Davey Smith G, Stettler C, Diem P. Risk of adverse effects of intensified treatment in insulin-dependent diabetes mellitus: a meta-analysis. *Diabet Med* 1997;14:919-28.
17. Influence of intensive diabetes treatment on body weight and composition of adults with type 1 diabetes in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care* 2001;24:1711-21.
18. Early worsening of diabetic retinopathy in the Diabetes Control and Complications Trial. *Arch Ophthalmol* 1998;116:874-86.
19. Influence of intensive diabetes treatment on quality-of-life outcomes in the diabetes control and complications trial. *Diabetes Care* 1996;19:195-203.
20. Reichard P, Britz A, Carlsson P, Cars I, Lindblad L, Nilsson BY, et al. Metabolic control and complications over 3 years in patients with insulin dependent diabetes (IDDM): the Stockholm Diabetes Intervention Study (SDIS). *J Intern Med* 1990;228:511-7.
21. Reichard P, Rosenqvist U. Nephropathy is delayed by intensified insulin treatment in patients with insulin-dependent diabetes mellitus and retinopathy. *J Intern Med* 1989;226:81-7.
22. Reichard P, Berglund B, Britz A, Cars I, Nilsson BY, Rosenqvist U. Intensified conventional insulin treatment retards the microvascular complications of insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM): the Stockholm Diabetes Intervention Study (SDIS) after 5 years. *J Intern Med* 1991;230:101-8.
23. Adverse events and their association with treatment regimens in the diabetes control and complications trial. *Diabetes Care* 1995;18:1415-27.
24. Effect of intensive therapy on the microvascular complications of type 1 diabetes mellitus. *JAMA* 2002;287:2563-9.
25. Carter RE, Lackland DT, Cleary PA, Yim E, Lopes-Virella MF, Gilbert GE, et al. Intensive treatment of diabetes is associated with a reduced rate of peripheral arterial calcification in the diabetes control and complications trial. *Diabetes Care* 2007;30:2646-8.

## **Inkluderade studier (bakgrundsmaterial), ej tabellerade**

### **DCCT**

Clustering of long-term complications in families with diabetes in the diabetes control and complications trial. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *Diabetes* 1997;46:1829-39.

The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). Design and methodologic considerations for the feasibility phase. The DCCT Research Group. *Diabetes* 1986;35:530-45.

Diabetes Control and Complications Trial (DCCT): results of feasibility study. The DCCT Research Group. *Diabetes Care* 1987;10:1-19.

Effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus: Diabetes Control and Complications Trial. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *J Pediatr* 1994; 125:177-88.

Effect of intensive diabetes treatment on nerve conduction in the Diabetes Control and Complications Trial. *Ann Neurol* 1995;38:869-80.

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.

The effect of intensive diabetes treatment on the progression of diabetic retinopathy in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial. *Arch Ophthalmol* 1995;113:36-51.

Effects of intensive diabetes therapy on neuropsychological function in adults in the Diabetes Control and Complications Trial. *Ann Intern Med* 1996; 124:379-88.

Effect of intensive therapy on residual beta-cell function in patients with type 1 diabetes in the diabetes control and complications trial. A randomized, controlled trial. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *Ann Intern Med* 1998;128:517-23.

The effect of intensive diabetes therapy on measures of autonomic nervous system function in the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). *Diabetologia* 1998;41:416-23.

Effect of pregnancy on microvascular complications in the diabetes control and complications trial. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *Diabetes Care* 2000;23:1084-91.

Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC). Design, implementation, and preliminary results of a long-term follow-up of the Diabetes Control and Complications Trial cohort. *Diabetes Care* 1999;22:99-111.

Epidemiology of severe hypoglycemia in the diabetes control and complications trial. The DCCT Research Group. *Am J Med* 1991;90:450-9.

Factors in development of diabetic neuropathy. Baseline analysis of neuropathy in feasibility phase of Diabetes Control

and Complications Trial (DCCT). The DCCT Research Group. *Diabetes* 1988; 37:476-81.

Implementation of treatment protocols in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care* 1995;18:361-76.

Lifetime benefits and costs of intensive therapy as practiced in the diabetes control and complications trial. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *JAMA* 1996;276:1409-15.

The relationship of glycemic exposure (HbA1c) to the risk of development and progression of retinopathy in the diabetes control and complications trial. *Diabetes* 1995;44:968-83.

Weight gain associated with intensive therapy in the diabetes control and complications trial. The DCCT Research Group. *Diabetes Care* 1988;11:567-73.

Albers JW, Herman WH, Pop-Busui R, Martin CL, Cleary P, Waberski B. Subclinical neuropathy among Diabetes Control and Complications Trial participants without diagnosable neuropathy at trial completion: possible predictors of incident neuropathy? *Diabetes Care* 2007; 30:2613-8.

Carter RE, Lackland DT, Cleary PA, Yim E, Lopes-Virella MF, Gilbert GE, et al. Intensive treatment of diabetes is associated with a reduced rate of peripheral arterial calcification in the diabetes control and complications trial. *Diabetes Care* 2007; 30:2646-8.

Delahanty LM, Halford BN. The role of diet behaviors in achieving improved glycemic control in intensively treated patients in the Diabetes Control and

Complications Trial. *Diabetes Care* 1993;16:1453-8.

Genuth S. Insights from the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study on the use of intensive glycemic treatment to reduce the risk of complications of type 1 diabetes. *Endocr Pract* 2006;12 Suppl 1:34-41.

Molitch ME, Steffes MW, Cleary PA, Nathan DM. Baseline analysis of renal function in the Diabetes Control and Complications Trial. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *Kidney Int* 1993;43:668-74.

Monnier VM, Bautista O, Kenny D, Sell DR, Fogarty J, Dahms W, et al. Skin collagen glycation, glycoxidation, and cross-linking are lower in subjects with long-term intensive versus conventional therapy of type 1 diabetes: relevance of glycated collagen products versus HbA1c as markers of diabetic complications. DCCT Skin Collagen Ancillary Study Group. *Diabetes Control and Complications Trial. Diabetes* 1999;48:870-80.

Purnell JQ, Dev RK, Steffes MW, Cleary PA, Palmer JP, Hirsch IB, et al. Relationship of family history of type 2 diabetes, hypoglycemia, and autoantibodies to weight gain and lipids with intensive and conventional therapy in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes* 2003;52: 2623-9.

Schaumberg DA, Glynn RJ, Jenkins AJ, Lyons TJ, Rifai N, Manson JE, et al. Effect of intensive glycemic control on levels of markers of inflammation in type 1 diabetes mellitus in the diabetes control and complications trial. *Circulation* 2005;111:2446-53.

## EDIC

Effect of intensive diabetes treatment on carotid artery wall thickness in the epidemiology of diabetes interventions and complications. Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Research Group. *Diabetes* 1999;48:383-90.

Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC). Design, implementation, and preliminary results of a long-term follow-up of the Diabetes Control and Complications Trial cohort. *Diabetes Care* 1999;22:99-111.

Barr CC. Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive insulin therapy, by The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. *N. Engl. J. Med* 342:381-9, 2000. *Surv Ophthalmol* 2001;45:459-60.

Cleary PA, Orchard TJ, Genuth S, Wong ND, Detrano R, Backlund JY, et al. The

effect of intensive glycaemic treatment on coronary artery calcification in type 1 diabetic participants of the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study. *Diabetes* 2006;55:3556-65.

Paterson AD, Rutledge BN, Cleary PA, Lachin JM, Crow RS. The effect of intensive diabetes treatment on resting heart rate in type 1 diabetes: the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications study. *Diabetes Care* 2007;30:2107-12.

Steffes M, Cleary P, Goldstein D, Little R, Wiedmeyer HM, Rohlfing C, et al. Hemoglobin A1c measurements over nearly two decades: sustaining comparable values throughout the Diabetes Control and Complications Trial and the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications study. *Clin Chem* 2005;51:753-8.

## SIDS

Jensen-Urstad KJ, Reichard PG, Rosfors JS, Lindblad LE, Jensen-Urstad MT. Early atherosclerosis is retarded by improved long-term blood glucose control in patients with IDDM. *Diabetes* 1996;45:1253-8.

Reichard P, Britz A, Cars I, Nilsson BY, Sobocinsky-Olsson B, Rosenqvist U. The Stockholm Diabetes Intervention Study (SDIS): 18 months' results. *Acta Med Scand* 1988;224:115-22.

Reichard P, Berglund A, Britz A, Levander S, Rosenqvist U. Hypoglycaemic episodes during intensified insulin treatment: increased frequency but no effect on cognitive function. *J Intern Med* 1991;229:9-16.

Reichard P, Britz A, Rosenqvist U. Intensified conventional insulin treatment and neuropsychological impairment. *BMJ* 1991;303:1439-42.

Reichard P, Sule J, Rosenqvist U. Capillary loss and leakage after five years of intensified insulin treatment in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Ophthalmology* 1991;98:1587-93.

Reichard P, Toomingas B, Rosenqvist U. Changes in conceptions and attitudes during five years of intensified

conventional insulin treatment in the Stockholm Diabetes Intervention Study (SDIS). *Diabetes Educ* 1994; 20:503-8.

Reichard P. Are there any glycemic thresholds for the serious microvascular diabetic complications? *J Diabetes Complications* 1995;9:25-30.





# 4. Minskas risken för diabeteskomplikationer av intensiv glukossänkande behandling vid typ 2-diabetes?

---

## Evidensgraderade resultat

### Nydiagnostiserad typ 2-diabetes

- ❑ Intensiv blodglukossänkande behandling vid nydiagnostiserad typ 2-diabetes minskar risken för hjärt-kärlsjukdom på lång sikt (begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○).
- ❑ Intensiv blodglukossänkande 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 blodglukossänkande behandling på hjärt-kärlsjukdom hos personer med typ 2-diabetes och längre sjukdomsduration är motsägelsefulla (otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○).
- ❑ Intensiv blodglukossänkande 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 blodglukossänkande 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 blodglukossänkande 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 (kvalitetsjusterat 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.

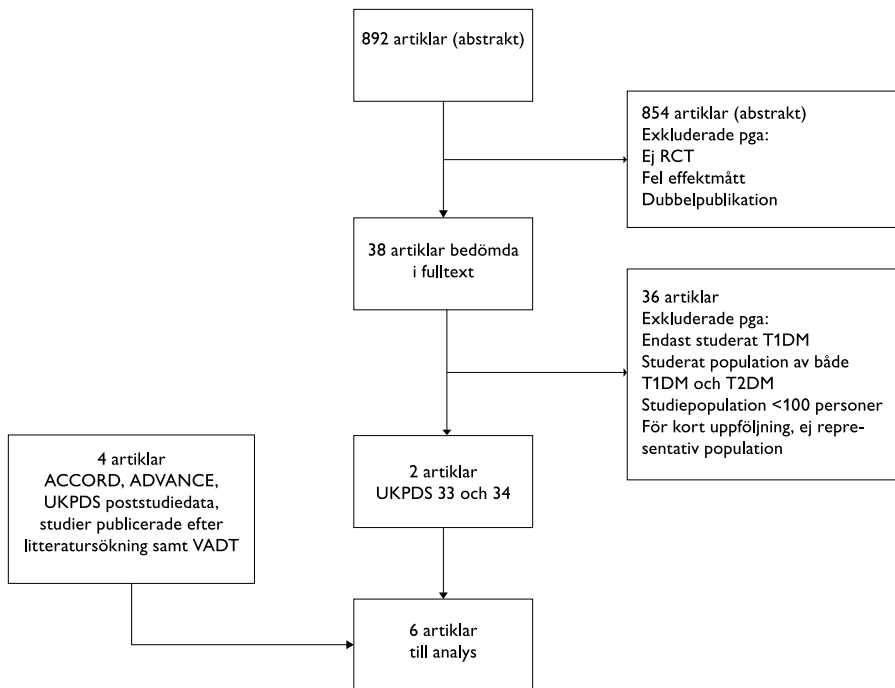
### 4.1 Frågor

- Medför intensiv läkemedelsbehandling i syfte att sänka blodglukos hos patienter med typ 2-diabetes en minskad risk för hjärt-kärlsjukdom och mikrovaskulära komplikationer än standardbehandling?
- Föreligger en ökad risk för allvarlig hypoglykemi vid intensivbehandling?
- Föreligger en ökad risk för betydande viktuppgång vid intensivbehandling?

- Hur påverkas livskvaliteten vid intensivbehandling?
- Är behandlingen kostnadseffektiv?

## 4.2 Resultat av litteratursökning och urval av studier

För urval av artiklar med flödesschema se Figur 4.1.



**Figur 4.1** Flödesdiagram för litteratururval.

Vår sökning i PubMed 2007-11-28 identifierade sammanlagt 892 artiklar. För nästan samtliga exkluderade studier saknades minst två inklusionskriterier. Till exempel var fem års uppföljningstid mycket ovanligt,

liksom inklusion av fler än 100 patienter. Endast tre studier hade studerat tillräckligt stort antal patienter: United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS), Veterans Affairs (VA) respektive den japanska Kumamotostudien [1–4]. VA exkluderades då den hade för kort uppföljningstid (2 år). Kumamotostudien ifrån Japan exkluderades då man inkluderat en population som inte var representativ, patienterna hade typ 2-diabetes men hade ett genomsnittligt BMI (cirka 20 kg/m<sup>2</sup>) som låg cirka 10 kg/m<sup>2</sup> under det i övriga studier. Data från ytterligare fyra viktiga studier publicerades efter vår sökning (ACCORD, ADVANCE, VADT samt poststudieuppföljning efter UKPDS) [5–8].

Utöver dessa arbeten, identifierades ett mindre antal publikationer i referenslistor eller via experter. I några fall var dessa publicerade efter vårt sökdatum. Ingen av dessa studier inkluderades då de inte uppfyllde våra inklusionskriterier. De ingår inte i flödesschemat över litteratursökningen, men presenteras i korthet nedan. I STENO2 [9] användes ett multifaktoriellt interventionssätt där man intensivbehandlade med avseende på flera riskfaktorer. I ”A Diabetes Outcome Progression Trial” (ADOPT) [10], behandlades patienter med nydebuterad typ 2-diabetes med antingen metformin, rosiglitazon eller sulfonylureapreparat (SU). Det fanns inget mål-HbA<sub>1c</sub> och det primära effektmåttet inkluderade varken mikrovaskulära händelser eller hjärt-kärlsjukdom utan endast tiden det tog innan man behövde lägga till ytterligare ett peroralt preparat (vilket gavs om fastglukos var >10 mM). ”Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of Glycemia in Diabetes” (RECORD) [11], var ingen intensivbehandlingsstudie utan syftet var att påvisa att en glitazon (rosiglitazon) inte var sämre (så kallad ”non-inferiority”-studie) än metformin eller SU hos patienter med tablettbehandlad typ 2-diabetes. I ”Diabetes Mellitus Insulin Glucose infusion in Acute Myocardial Infarction-2” (DIGAMI2) [12] var intensivbehandlingsperioden för kort, endast 12 månader. Slutligen, i ”PROspective pioglitAzone Clinical Trial in macroVascular Events” (PROACTIVE) [13] ingick 5 200 patienter men den exkluderades eftersom den inte var en intensivbehandlingsstudie utan en studie, där man till konventionell behandling lade till pioglitazon i maximalt tolerabel dos. Samtliga patienter hade redan vid inklusion manifest hjärt-kärlsjukdom. Man hade heller inga särskilda HbA<sub>1c</sub>-mål i pioglitazongruppen

och studien avslutades efter 2,9 år (1,1 år i förtid) pga att man uppnått signifikant utfall av ett sekundärt kombinerat effektmått bestående av total mortalitet, icke-fatal hjärtinfarkt och stroke. Studien har inte ingått i metaanalysen men inkluderats i vissa sensitivitetsanalyser (se Avsnitt Diskussion).

## 4.3 Beskrivning av studier och resultat

### Studiekvalitet

De fyra studier som inkluderats är stora till mycket stora och innefattar mellan 1 700 och 11 000 patienter som följts under upp till 10 år. Karakteren av interventionen omöjliggör blindning av prövare och försökspersoner men annars finns inga större metodologiska brister i studiernas genomförande. Randomisering är adekvat genomförd. Bortfallet var förhållandevis lågt. Viktiga effektmått har rapporterats i samtliga utom i ACCORD där data avseende mikrovaskulära komplikationer ännu inte publicerats. Samtliga studier bedömdes ha hög studiekvalitet. Vi noterar dock att ACCORD avbröts cirka 1,5 år för tidigt pga en ökad totalmortalitet i intensivgruppen. De individuella studierna presenteras i strukturerade sammanfattningar nedan samt i separata tabeller (se Tabell 4.8).

## UKPDS ("United Kingdom Prospective Diabetes Study")

### Bakgrund och syfte

UKPDS var en stor randomiserad studie genomförd vid 23 UKPDS-centra i Storbritannien 1977 till 1997. Syftet var att avgöra om intensiv glukossänkande behandling minskar risken för hjärt-kärlsjukdom och mikrovaskulära komplikationer. I studien prövades också om det fanns skillnader i effekter mellan de vid den tiden olika farmakologiska terapier som användes för att sänka blodglukos [3]. Studien var komplex eftersom flera olika behandlingar användes i intensivgrupperna. En subgrupp på drygt 1 100 patienter randomiserades även till intensiv blodtryckbehandling. En annan studiearm bestod av överviktiga patienter som randomiserats separat till metformin eller ej metformin (UKPDS 34).

## Population och intervention

Totalt 4 209 nydiagnostiserade personer med typ 2-diabetes med en medelålder på 53 år och ett medel-HbA<sub>1c</sub> på 7,1 procent (DCCT-standard) stratifierades efter vikt, dock ej efter BMI utan enligt "Metropolitan Life Tables" där övervikt definierades som en vikt >120 procent av idealvikten. Med denna definition var 2 505 normalviktiga och 1 704 hade övervikt/fetma vid studiens start. Patienterna följdes i genomsnitt under 10 år.

**Tabell 4.1** 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	53	62	66	60
DM-duration	Nydiagnostiserad	10	8	11
BMI	28	32	28	31
HbA <sub>1c</sub> vid studiestart	7,1	8,3	7,9	9,4
Hjärt-kärlsjukdom (%)	–	35	32	40
Mikrovaskulära komplikationer (%)	36	–	27	62

\* Observationell uppföljning där skillnaden i HbA<sub>1c</sub> mellan grupperna var borta inom ett år efter start.

BMI = Body mass index; DM = Diabetes mellitus

I UKPDS 33 randomiserades 3 867 patienter till antingen konventionell eller intensiv behandling med sulfonylureapreparat (SU) eller insulin med målvärden enligt Tabell 4.2 [3]. Kontrollgruppen på 1 138 patienter fick enbart kostråd och läkemedelsbehandling påbörjades vid fasteplasmaglukos på >15 mmol/L eller symtom som törst och ökade urinmängder.

I UKPDS 34 randomiserades 342 överviktiga patienter till metformin med samma målvärden.

**Tabell 4.2** Målvärden som tillämpats för behandling i intensivgruppen.

Studie	Plasmaglukos	HbA <sub>1c</sub> (DCCT)	HbA <sub>1c</sub> (MonoS)	HbA <sub>1c</sub> -värden i intensiv/ standard vid studiens slut
UKPDS 33 [3]	Fastande ≤6,0 mmol/L Före måltid 4–7 mmol/L	Inget målvärde	–	8,1/8,7
ACCORD [5]	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	6,4/7,5
ADVANCE [6]	Fastande <6,0 (–7,0) mmol/L	6,5	5,6	6,4/7,0
VADT [7]	Tillämpades ej	6,9	6,0	6,9/8,4

## Effektmått och resultat

Såväl enskilda som kombinerade effektmått definierades innan studiens början. Dessa innefattade bl a flera olika mikrovaskulära och hjärt-kärlhändelser samt död av olika orsaker. I det kombinerade effektmåttet diabetesrelaterade händelser ingick mer än tio enskilda effektmått av mycket varierande allvarlighetsgrad.

I UKPDS 33 (inkluderande den intensivgrupp som behandlades med SU eller insulin) fann man ingen signifikant skillnad i diabetesrelaterad eller total mortalitet mellan den intensivbehandlade gruppen och standardgruppen. Däremot hade intensivgruppen en minskning med 12 procent av risken för diabetesrelaterade händelser vilket framför allt berodde på en 25 procent riskreduktion av mikrovaskulära komplikationer. Det senare kunde hänföras till att färre patienter erhållit fotokoagulation och/eller kataraktextraktion. Vad beträffar hjärt-kärlhändelser fann man en nära signifikant minskad risk för hjärtinfarkt i intensivgruppen). Patienter behandlade med SU-preparat eller insulin hade en

signifikant högre incidens av hypoglykemier och viktuppgång (cirka 2,9 kg) än patienterna i standardgruppen.

I UKPDS 34 (Metformin) såg man en 36 procent minskad risk för död och 42 procent minskad risk för diabetesrelaterad död [4]. Till skillnad från UKPDS 33 såg man i denna subgrupp en 39 procent minskning av risken för hjärtinfarkt utan ökad risk för viktuppgång eller hypoglykemi. Någon minskad risk för mikrovaskulära händelser sågs inte.

### **Sammanfattning av UKPDS:s observationella uppföljningsstudie**

Efter att UKPDS avslutats följdes en stor andel av de initialt inkluderade patienterna (78 procent) i en observationsstudie som pågick i ytterligare cirka 7 år. Patienterna hade då följts i cirka 17 år sedan studiestart. Redan efter 1 år i observationsstudien sågs inte längre någon skillnad i HbA<sub>1c</sub> mellan intensiv- och standardgrupperna. Hos de patienter som ingick i UKPDS 33 kvarstod den tidigare rapporterade positiva effekten på mikrovaskulär sjukdom i intensivgruppen. Dessutom förelåg en minskad risk för såväl död som hjärtinfarkt i intensivgruppen. Det förelåg fortfarande en minskad risk för hjärt-kärlhändelser och död i intensivgruppen som behandlats med metformin. Fortfarande sågs ingen effekt på mikrovaskulär sjukdom i denna grupp.

### **Konklusion**

UKPDS visar att intensiv behandling med antingen SU eller insulin hos nydiagnostiserade personer med typ 2-diabetes signifikant minskar risken för mikrovaskulära komplikationer – framför allt fotokoagulationskrävande retinopati [3]. Positiva effekter på hjärt-kärlsjukdom sågs först efter lång uppföljning (observationell uppföljningsstudie). Hos en subgrupp överviktiga medförde behandling med metformin positiva effekter på hjärt-kärlhändelser även om det statistiska underlaget är väsentligt mindre [4]. Effekten kvarstod och förstärktes under en lång uppföljningstid (observationell uppföljningstudie).



## **ACCORD ("Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes")**

### **Bakgrund och syfte**

I denna studie studerades en avsevärt större population än i UKPDS [5]. Patienterna följdes via 77 centra i USA och Kanada med regelbundna besök. Syftet var att avgöra om intensiv glukossänkande behandling till nära normala nivåer ger effekter på hjärt-kärlsjukdom under en behandlingstid av fem år. Patienterna i studien ingick samtidigt i en blodtrycksstudie (intensivbehandling mot kontroll) samt en studie över blodfettsänkande fenofibrat.

### **Population och intervention**

Totalt inkluderades 10 251 personer med typ 2-diabetes. Vid studiens start var den genomsnittliga diabetesdurationen 10 år, medelåldern 62 år och HbA<sub>1c</sub> 8,3 procent (enligt DCCT-standard). Cirka 35 procent hade känd hjärt-kärlsjukdom. Prövningen innefattade också studier över effekterna av intensiv blodtrycksbehandling och behandling med fibrat. Patienterna randomiserades till antingen intensivbehandling med mål-HbA<sub>1c</sub> <6,0 procent eller standardbehandling med mål-HbA<sub>1c</sub> 7,0–7,9 procent. I intensivbehandlingsgruppen specificerades inte vilka preparat som skulle användas vilket innebar att alla tillgängliga perorala preparat och insulintyper kunde användas ensamma eller i kombination. I ACCORD-studien hade man en högre användning av insulin och tiazolidiner än i de övriga inkluderade studierna. I båda grupperna hade en hög andel av patienterna läkemedel mot högt blodtryck, blodfetsrubbingar och majoriteten behandlades med acetylsalicylsyra (ASA).

### **Effektmått och resultat**

Primärt effektmått var ett kombinerat utfall av hjärt-kärlhändelser som inkluderade icke-fatal hjärtinfarkt, stroke eller kardiovaskulär död. Sekundära effektmått var död, kardiovaskulär död, icke-fatal hjärtinfarkt eller stroke samt hjärtsvikt.

I den intensivbehandlade gruppen uppnådde man en signifikant sänkning av HbA<sub>1c</sub> till 6,4 procent, men inte det uppsatta målet på <6,0 procent. I standardbehandlingsgruppen uppnåddes medel-HbA<sub>1c</sub> 7,5 procent.

Studien planerades pågå i fem år men ACCORD avslutades 1,5 år i förtid eftersom man i den intensivbehandlade gruppen såg en ökad total mortalitet samt kardiovaskulär död. Sammanlagt registrerades 257 dödsfall i intensivgruppen respektive 203 i kontrollgruppen. Där- emot rapporterades färre icke-fatala hjärtinfarkter i intensivgruppen än i kontrollgruppen (186 respektive 235). Man såg ingen signifikant skillnad mellan grupperna avseende det primära effektmåttet. I den intensivbehandlade gruppen sågs en signifikant viktuppgång på 3,5 kg (mot 0,4 kg i standardbehandlingsgruppen) och ett ökat antal allvarliga hypoglykemier (cirka 10,5 procent mot 3,5 procent i kontrollgruppen).

### **Konklusion**

Efter 3,5 års intensifierad glukossänkande behandling sågs en signifikant ökad mortalitet utan någon markant positiv effekt på större kardio- vaskulära händelser. Författarna spekulerade i om en ökad incidens av hypoglykemier kunde ha orsakat mortalitetsökningen.

## **ADVANCE ("Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation")**

### **Bakgrund och syfte**

Syftet med ADVANCE var att studera effekten av intensiv glukos- sänkande behandling under 5 år på kardiovaskulär risk [6]. Patienterna randomiserades antingen till intensivbehandling med mål-HbA<sub>1c</sub> 6,5 procent (enligt DCCT) eller till standardbehandling. Patienterna sköttes från 214 centra i Australien, Europa, Asien och Nordamerika. Patienterna ingick dessutom i en blodtrycksstudie. Samtliga patienter randomiserades till kombinationen diuretikum/ACE-hämmare eller placebo.

### **Population och intervention**

I studien inkluderades 11 140 patienter. Patienterna var i medeltal 66 år, hade haft typ 2-diabetes under cirka 8 år. Genomsnittligt BMI var 28 kg/m<sup>2</sup>. Cirka 32 procent hade tidigare drabbats av en hjärt-kärl- relaterad händelse. Vid studiestart var medel-HbA<sub>1c</sub> 7,5 procent och 90 procent av patienterna tog något diabetesläkemedel. Samtliga pati-

enter i intensivgruppen fick ett SU-preparat (gliklazid, ej registrerat i Sverige) och vid behov tillägg av insulin eller andra perorala anti-diabetika.

### **Effektmått och resultat**

Det primära effektmåttet utgjordes av enskilda större kardiovaskulära händelser (icke-fatal hjärtinfarkt eller stroke samt kardiovaskulär död) och mikrovaskulära komplikationer (nyuppkommen eller förvärrad retino- eller nefropati) samt en kombination av dessa. Sekundära effektmått inkluderade bl a död, alla typer av kardio- eller cerebrovaskulära händelser, nyuppkommen eller försämrad neuropati m m.

Efter fem år var HbA<sub>1c</sub> 6,4 procent i intensivgruppen mot 7,0 procent i standardgruppen. Intensivbehandlingen minskade incidensen av det primära kombinerade effektmåttet, hjärt-kärlhändelser och mikrovaskulära komplikationer med 10 procent. För enbart mikrovaskulära komplikationer sågs en riskminskning på 14 procent. Orsaken till detta var framför allt att den relativa risken för nefropati (ny eller försämrad) reducerades med 21 procent. Däremot sågs ingen signifikant skillnad avseende retinopati eller hjärt-kärlhändelser (kardiovaskulär död, icke-fatal hjärtinfarkt, icke-fatal stroke). Intensivbehandling var kopplat till ökad risk för allvarlig hypoglykemi vilket observerades hos 150 patienter (2,7 procent) i intensivgruppen mot 81 patienter (1,5 procent) i standardgruppen under fem års uppföljningstid.

### **Konklusion**

En sänkning av HbA<sub>1c</sub> till 6,4 procent under fem år gav cirka 10 procent minskad risk för det kombinerade effektmåttet större mikrovaskulära komplikationer och hjärt-kärlhändelser i huvudsak pga minskad risk för nefropati.

## **VADT ("Veterans Affairs Diabetes Trial")**

### **Bakgrund och syfte**

VADT påbörjades för att studera om en sänkning av HbA<sub>1c</sub> med 1,5 procentenheter under flera år hos personer med höga HbA<sub>1c</sub>-nivåer (trots tablettbehandling eller insulin) har någon effekt på tiden till en större kardiovaskulär händelse [7].

## Population och intervention

Totalt 1 791 amerikanska krigsveteraner randomiserades till studien. Deltagarna följdes upp på de olika krigsveterancentra i USA där de rekryterats. Medelåldern för dessa patienter var cirka 60 år och över 97 procent var män. De hade en genomsnittlig diabetesduration på 11,5 år, genomsnittligt HbA<sub>1c</sub> var 9,4 procent och BMI strax över 31 kg/m<sup>2</sup>. Vid inklusion behandlades 52 procent redan med insulin. Mikrovaskulära komplikationer rapporterades hos 62 procent av patienterna och förekomsten av tidigare kardiovaskulär sjukdom var hög, cirka 40 procent. Behandlingen inleddes i båda grupperna med två orala antidiabetika. I intensivgruppen inledde man med maximalt rekommenderade doser medan man i standardgruppen inledde med halva maximaldoserna. Hos de med BMI högre än 27 kg/m<sup>2</sup> användes metformin och rosiglitazon. Hos de med BMI lägre än 27 kg/m<sup>2</sup> startade man med ett SU-preparat och rosiglitazon. Innan ändringar i den orala medicineringen gjordes adderades insulin. Övriga behandlingstillägg var upp till den behandlande läkaren. Mål-HbA<sub>1c</sub> var en reduktion med 1,5 procent enheter i intensivgruppen. Övriga riskfaktorer (hypertoni, blodfettsubstanser etc) behandlades likvärdigt i de två grupperna.

## Effektmått och resultat

Det primära effektmåttet utgjordes av tid till det första tillfället sammansatt av kardiovaskulära händelser inkluderande bl a hjärtinfarkt, stroke, kardiovaskulär död, nydiagnostiserad eller förvärrad hjärtsvikt samt en del andra större kardiovaskulära händelser. Sekundära effektmått inkluderade ytterligare kardiovaskulära händelser samt mikrovaskulära komplikationer. Allvarliga biverkningar noterades också – t ex allvarliga hypoglykemier.

När studien avslutades var medianuppföljningstiden 5,6 år. HbA<sub>1c</sub> sjönk i båda grupperna och hade efter sex månader stabiliserats vid 6,9 procent i intensivgruppen respektive 8,4 procent i standardgruppen. Dessa skillnader förblev väsentligen oförändrade under studiens gång. Ingen effekt sågs på det primära effektmåttet, ej heller i de individuella delarna av det kombinerade effektmåttet eller i de sekundära effektmåtten. Den procentuella andelen som angav allvarliga biverkningar var högre i den intensivbehandlade gruppen. De vanligaste biverkning-

arna var dyspné och hypoglykemi. Viktuppgången i intensivgruppen\* (cirka 8 kg) var vid studiens avslut högre jämfört med standardbehandlingsgruppen (cirka 4 kg).

## **Konklusion**

En sänkning av HbA<sub>1c</sub> med 1,5 procent i mer än 5 år gav inga effekter på incidensen av kardiovaskulär- eller mikrovaskulär sjukdom. I intensivgruppen sågs en högre incidens av allvarliga biverkningar – framför allt dyspné och hypoglykemier samt en relativ viktuppgång på cirka 4 kg\*.

## **Sammanfattande beskrivning av resultat**

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<sub>1c</sub>, sparsam behandling av övriga riskfaktorer, användning av enbart äldre glukossänkande läkemedel (studien påbörjades år 1977) samt en mycket lång uppföljningstid. I UKPDS fick man initialt en sänkning av HbA<sub>1c</sub>-nivåerna, men under studiens gång steg HbA<sub>1c</sub> i båda grupperna till nivåer som var högre än de var vid studiens start, dvs innan intensivbehandlingen 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.

---

\* Endast skillnaden mellan intensiv- och standardgruppen angavs.

**Tabell 4.3** 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 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 observationsstudie)	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 observationsstudie)	19,6	0,85 (0,74–0,97)	2,8 färre	Begränsat ⊕⊕○○	Uppföljningsstudie
Stroke	3 867 (1 observationsstudie)	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; RCT = Randomiserad kontrollerad undersökning

**Tabell 4.4** Summering av evidensstabell 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. 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 sammanlagd evidensstyrka än ⊕○○○ (otillräckligt vetenskapligt underlag).

Effektmått	Antal deltagare (studier)	Studietyp	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 4.5** 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 intensivbehandling 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 (fotokoagulation)	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 ⊕⊕⊕⊕	Beroende av intervention
Viktuppgång	23 182 (3 RCT)			1 till 4 kg i genomsnitt i studierna	Starkt ⊕⊕⊕⊕	Beroende av intervention

KI = Konfidensintervall; RCT = Randomiserad kontrollerad undersökning



**Tabell 4.6** 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* ⊕⊕⊕○
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; RCT = Randomiserad kontrollerad undersökning

### ***Effekter av intensiv glukossänkande behandling på mikrovaskulära komplikationer***

I både UKPDS och ADVANCE fann man en minskad risk för mikrovaskulära komplikationer, retinopati i UKPDS (Figur 4.2) respektive nefropati i ADVANCE (Figur 4.3). Effekten var dock relativt liten och motsvarade cirka 3 fall per 1 000 patientår. I VADT sågs ingen statistiskt säkerställd skillnad mellan grupperna men studien hade inte heller tillräcklig statistisk styrka för att påvisa en effekt. 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 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 sju år efter studiens avslut en minskad risk för död och hjärtinfarkt i intensivgrupperna (i såväl de metformin som SU/insulinbehandlade grupperna).

I ADVANCE och VADT sågs ingen signifikant effekt av intensivbehandling 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- eller kardiovaskulär mortalitet. Dock ser man en signifikant minskning av antalet hjärtinfarkter men man bör uppmärksamma att typ av hjärtinfarkt rapporterats olika i studierna (Figur 4.6).

### ***Negativa effekter av intensiv glukossänkande behandling***

#### ***Viktuppgång***

I UKPDS gick intensivgruppen upp cirka 3 kg mer än kontrollgruppen under studiens tio år. I ADVANCE minskade vikten i kontrollgruppen med cirka 1 kg medan intensivgruppens vikt var oförändrad. I både ACCORD och VADT förelåg en större viktuppgång i intensivgrupperna än i kontrollgrupperna. I ACCORD gick intensivgruppen upp cirka 3 kg mer än kontrollgruppen. Cirka 28 procent i intensivgruppen och

14 procent i kontrollgruppen gick upp mer än 10 kg. I VADT gick intensivgruppen upp cirka 4 kg mer än kontrollgruppen.

### *Hypoglykemi*

Risken för allvarlig hypoglykemi var liten i UKPDS och sågs framför allt i den insulinbehandlade gruppen där en allvarlig hypoglykemi rapporterades hos omkring 2 procent av patienterna per år. I SU-grupperna var motsvarande siffra cirka 1,0–1,4 procent medan incidensen i metformingruppen (0,6 procent) var jämförbar med den i kontrollgruppen (0,7 procent). I ADVANCE var risken också relativt liten, motsvarande cirka 3 fler fall per 1 000 patienter under 5 år. I ACCORD var risken större och motsvarade 110 fler fall per 1 000 patienter i intensivgruppen under studiens uppföljning på 3,5 år. I VADT var den årliga risken mer än dubblerad i intensivgruppen (8,5 procent mot 3,5 procent).

## **4.4 Diskussion**

Vår genomgång baseras på fyra stora studier inkluderande över 25 000 patienter totalt. Resultaten avseende hjärt-kärlsjukdom pekar åt olika håll vilket gett upphov till en mycket intensiv debatt angående värdet av intensiv glukossänkande behandling. Stora skillnader i studiepopulationer och studieupplägg och i viss mån val av olika effektmått i studierna medför svårigheter att tolka de fynd som presenterats. Exempelvis skiljer sig uppföljningstiderna väsentligt och de olika studierna har haft helt olika målvärden och angreppssätt. Här diskuteras de viktigaste resultaten och skillnaderna mellan studierna.

### **De viktigaste resultaten**

#### **Positiva effekter av intensiv glukossänkande behandling på mikrovaskulär sjukdom**

Resultaten förefaller här entydiga, en förbättrad glukoskontroll medför en minskad risk för utveckling av retinopati i UKPDS respektive nefropati i ADVANCE. Beträffande njurkomplikationer redovisas i UKPDS endast andelen patienter som utvecklade terminal njursvikt eller som dog pga njursjukdom och denna andel var mycket liten (<1 procent) i

båda studiearmarna. I ADVANCE utvecklade mer än 5 procent i kontrollgruppen nefropati mätt som albumin i urin >200 µg/dag.

När det gäller retinopati såg man istället en effekt i UKPDS men inte i ADVANCE. Denna skillnad är svår att förklara. Möjligen kan det bero på att man i ADVANCE i hög utsträckning behandlade andra riskfaktorer för retinopati såsom blodfettrubbningar och hypertoni. Data avseende mikrovaskulär sjukdom har ännu inte redovisats i ACCORD men denna studie avbröts i förtid redan efter cirka 3,5 år. I VADT sågs inga signifikanta effekter på det sekundära effektmåttet mikrovaskulär sjukdom även om riktningen liknade resultaten i ADVANCE, med en trend mot minskad nefropati men ingen effekt på retinopati. Den positiva effekten av intensiv glukossänkande behandling på mikrovaskulär sjukdom är entydig, men förhållandevis blygsam och motsvarar en absolut riskminskning på cirka tre fall per 1 000 patientår. Detta kan jämföras med den väsentligt mer uttalade riskminskningen vid intensiv glukossänkande behandling av typ 1-diabetes där motsvarande effekt är i storleksordningen 10 gånger högre.

### **Varför ser man i studierna så olika effekter av intensiv glukossänkande behandling på hjärt-kärlsjukdom?**

I UKPDS såg man en effekt på hjärt-kärlsjukdom bara i en liten undergrupp av personer med fetma som behandlades med metformin (cirka 750 patienter totalt). I hela den intensivbehandlade gruppen sågs en effekt först i den observationella uppföljningsstudien, dvs cirka 17 år efter studiestart. Sammantaget talar UKPDS och dess observationella uppföljning för att intensiv glukossänkande behandling har långsiktig positiv effekt på hjärt-kärlsjukdom hos patienter med nydiagnostiserad typ 2-diabetes om behandlingen påbörjas i samband med diagnostillfället. Det är värt att notera att man vid tidig typ 1-diabetes visat en statistiskt signifikant effekt av intensiv glukosbehandling på hjärt-kärlsjukdom först efter 17 års observationstid i EDIC [14].

Vid behandling av patienter med längre diabetesduration är resultaten motstridiga [5–7]. I ACCORD sågs en ökad risk för total mortalitet och hjärt-kärlrelaterad mortalitet i intensivgruppen, men i ADVANCE och VADT sågs inga signifikanta skillnader mellan grupperna. Orsa-

kerna till dessa betydande skillnader i resultat mellan olika studier är inte klarlagda. Det är möjligt att de största effekterna av intensiv glukossänkande behandling kan ses på individer där aterosklerosprocessen är i ett tidigt stadium medan effekter på personer med redan etablerad ateroskleros/hjärt-kärlsjukdom är mindre och/eller kräver längre tid.

I våra metaanalyser ses ingen signifikant effekt varken på total- eller kardiovaskulär mortalitet. Vår metaanalys visar en signifikant minskning av antalet icke dödliga hjärtinfarkter i intensivbehandlingsgrupperna jämfört med kontrollgrupperna (Figur 4.6). Det kan nämnas att största antalet icke dödliga hjärtinfarkter i metaanalysen är från ACCORD (186 i intensivgruppen respektive 235 i kontrollgruppen). Å andra sidan sågs en ökad total mortalitet av ungefär samma storlek i ACCORD (257 döda i intensivgruppen respektive 203 döda i kontrollgruppen) (Figur 4.4). Våra resultat överensstämmer med resultaten i två nyligen publicerade metaanalyser [15,16]. I dessa har data som inte inkluderats i våra metaanalyser ingått såväl från UKPDS som PROACTIVE. Våra sensitivitetsanalyser visar att resultaten beträffande hjärt-kärlhändelser inte hade påverkats ifall vi hade inkluderat dessa två studier. Ingen effekt sågs på mortalitet, och en minskning av risken för icke-dödlig hjärtinfarkt kvarstod. Den sammantagna bilden gör att det är svårt att säkert avgöra förhållandet nytta/risk avseende intensivbehandling för patienter med lång diabetesduration.

### **Biverkningar av intensiv glukossänkande behandling**

Incidensen av allvarliga hypoglykemier var signifikant högre i den intensivbehandlade gruppen i ACCORD och VADT. Dessutom gick patienterna i intensivgrupperna upp cirka 3–4 kg mer än de i kontrollgruppen. I ADVANCE däremot sågs endast små skillnader i viktuppgång och risk för allvarlig hypoglykemi mellan intensiv- och kontrollgruppen.

### **De viktigaste skillnaderna mellan studierna**

UKPDS skiljer sig avsevärt från övriga studier på en rad viktiga punkter såsom diskuterats tidigare. Följande diskussion berör därför skillnaderna mellan ACCORD, ADVANCE och VADT.

## Skillnader i populationer

Det är svårt att uttala sig i vad mån eventuella skillnader mellan populationerna kan ha bidragit till olikheter i resultaten. Vid en snabb jämförelse förefaller man i alla tre studier ha inkluderat en förhållandevis representativ population av typ 2-diabetes. Exempelvis hade patienterna en liknande diabetesduration och medelålder. Förekomsten av mikrovaskulära komplikationer och hjärt-kärlhändelser var tämligen hög, dock med vissa skillnader (se Tabell 4.1). I ADVANCE var förekomsten av mikrovaskulära komplikationer lägre vid inklusion och dessutom var strax under 40 procent av populationen av asiatiskt ursprung. I VADT (USA) inkluderades i stort sett enbart män och i denna studie, liksom i ACCORD, var cirka 20 procent afroamerikaner. Man vet från hypertonistudier att effekt och känslighet för vissa läkemedel kan skilja sig mellan människor av olika kön och ras. Det är inte känt om sådana skillnader finns mellan olika antidiabetika, en aspekt som inte studerats i någon av dessa studier.

## Skillnader i målvärden och uppnått HbA<sub>1c</sub>

I VADT användes inte mål-HbA<sub>1c</sub> utan man eftersträvade en skillnad på 1,5 procentenheter mellan kontroll- och intensivbehandlingsgrupperna. I såväl ACCORD som ADVANCE hade man mycket låga mål-HbA<sub>1c</sub> motsvarande cirka 5,0 respektive 5,6 procent enligt svensk Mono-S standard (se Tabell 4.2). I ADVANCE uppnåddes målvärdet i intensivgruppen. Däremot uppnåddes inte mål-HbA<sub>1c</sub> i ACCORD (<6,0 procent) utan endast 6,4 procent (motsvarar cirka 5,5 procent enligt svensk Mono-S-standard). Svårigheterna att uppnå målvärden i ACCORD illustreras ytterligare av den höga förekomsten av allvarlig hypoglykemi och betydande viktuppgång i intensivgruppen.

## Hastighet med vilken man uppnådde sänkningen

HbA<sub>1c</sub>-sänkningen i ACCORD (8,3 till 6,4 procent i intensivgruppen) uppnåddes redan inom ett år, trots ett högre HbA<sub>1c</sub> vid studiestart, medan HbA<sub>1c</sub>-sänkningen i ADVANCE (7,9 till 6,5 procent) uppnåddes först efter cirka tre år. Den snabbare sänkningen i ACCORD kan ha bidragit till den högre frekvensen av hypoglykemier, viktuppgång och t o m den ökade mortaliteten i denna studie jämfört med ADVANCE, men detta är oklart.

## Skillnader i använda läkemedel

I ACCORD och ADVANCE använde man sig av alla tillgängliga diabetesläkemedel, vilket ledde till en utbredd användning av flera olika blodglukossänkande preparat inklusive glitazoner och i begränsad grad inkretiner. I VADT användes ett glitazonpreparat (rosiglitazon) som basbehandling i båda grupperna (halva dosen i kontrollgruppen). För en översikt över behandlingsintensiteten och använda läkemedel i respektive studie, se Tabell 4.5. Den totala läkemedelsanvändningen per patient var sannolikt något högre i ACCORD och VADT än i ADVANCE. Vissa läkemedelskombinationer skulle kunna vara ogynnsamma, men några tydliga sådana indikationer har ännu inte framkommit i analyser. Extensiva subgruppsanalyser pågår för närvarande framför allt avseende resultaten i ACCORD.

**Tabell 4.7** Procentuell andel av patienterna som erhållit specifika läkemedel.

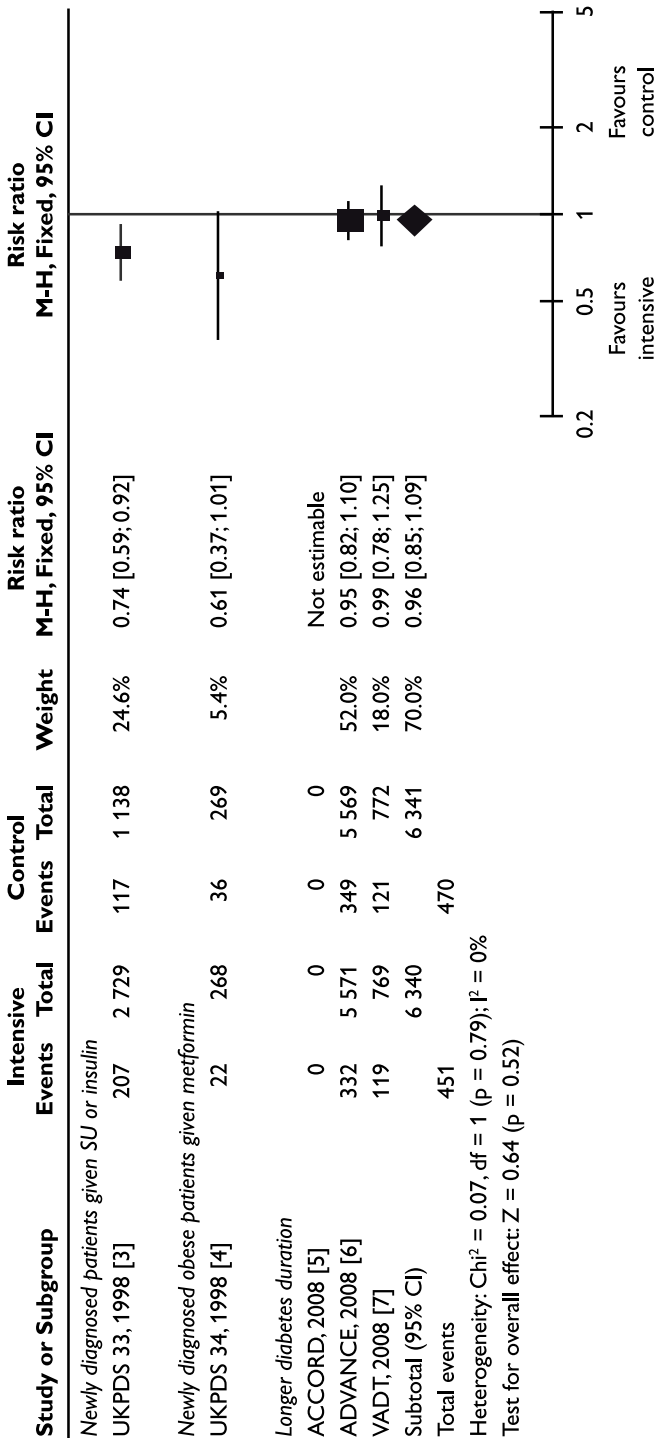
	ACCORD		ADVANCE		VADT (efter 4 år)	
	Intensiv	Kontroll	Intensiv	Kontroll	Intensiv	Kontroll
Insulin	77	55	40	24	86	73
Metformin	95	87	57	56	94	88
SU/metiglinider	87	74	71	52	57	42
Glitazoner	92	58	12	7	68	58
Inkretinpreparat	18	5	–	–	–	–
Akarbos	–	–	–	–	15	3
Statiner*	88	88	46	48	85	83
Acetylsalicylsyra*	76	76	57	55	88	86

\* Från referens [17].

## Behandling av andra riskfaktorer

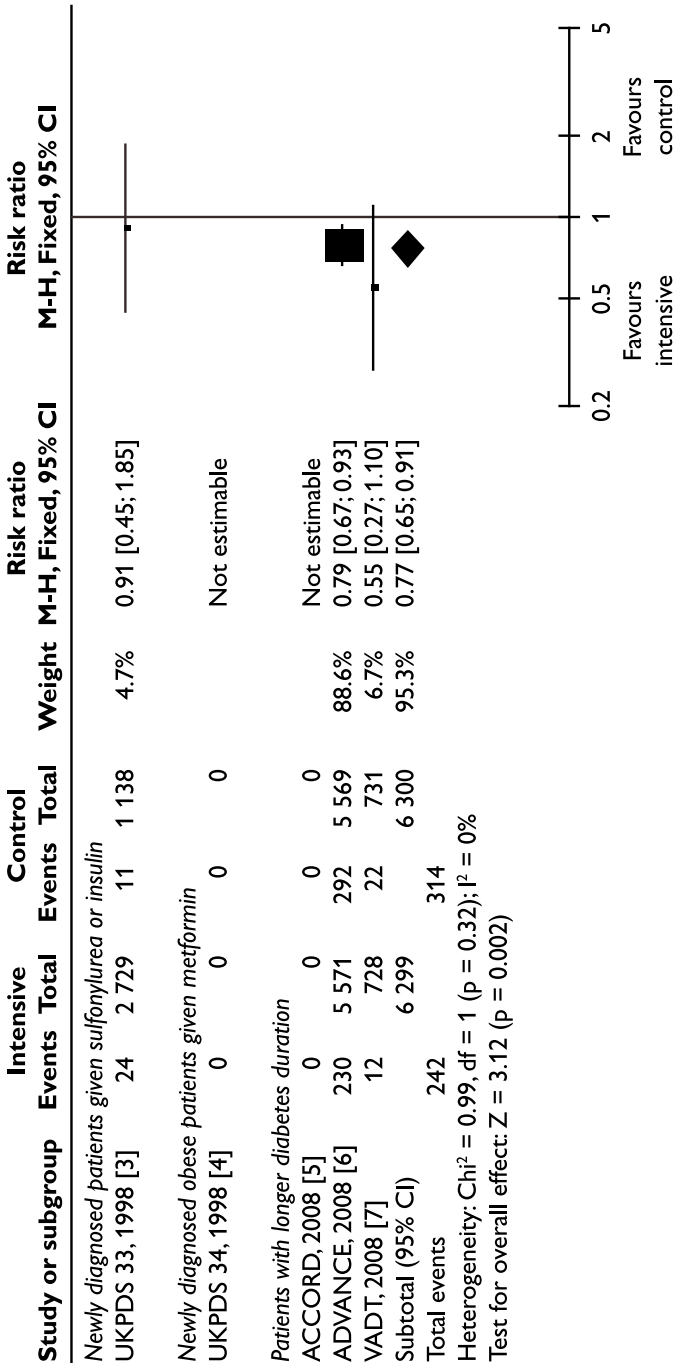
I ACCORD, ADVANCE och VADT var deltagarna välbehandlade med avseende på andra viktiga riskfaktorer för hjärt-kärlsjukdom, såsom högt blodtryck, höga blodfetter och hyperkoagulabilitet (se Tabell 4.5). Behandlingen av andra riskfaktorer föreföll mest intensiv i ACCORD där t ex användningen av blodfettsänkande läkemedel var mycket utbredd där nästan 90 procent av patienterna fick statiner. Det är troligt att den goda kontrollen av övriga riskfaktorer i de nyare studierna lett till en minskad risk för allvarliga komplikationer. Detta kan i sin tur ha minskat den eventuella nytta man kunnat uppnå med ett nära normaliserat glukosvärde.





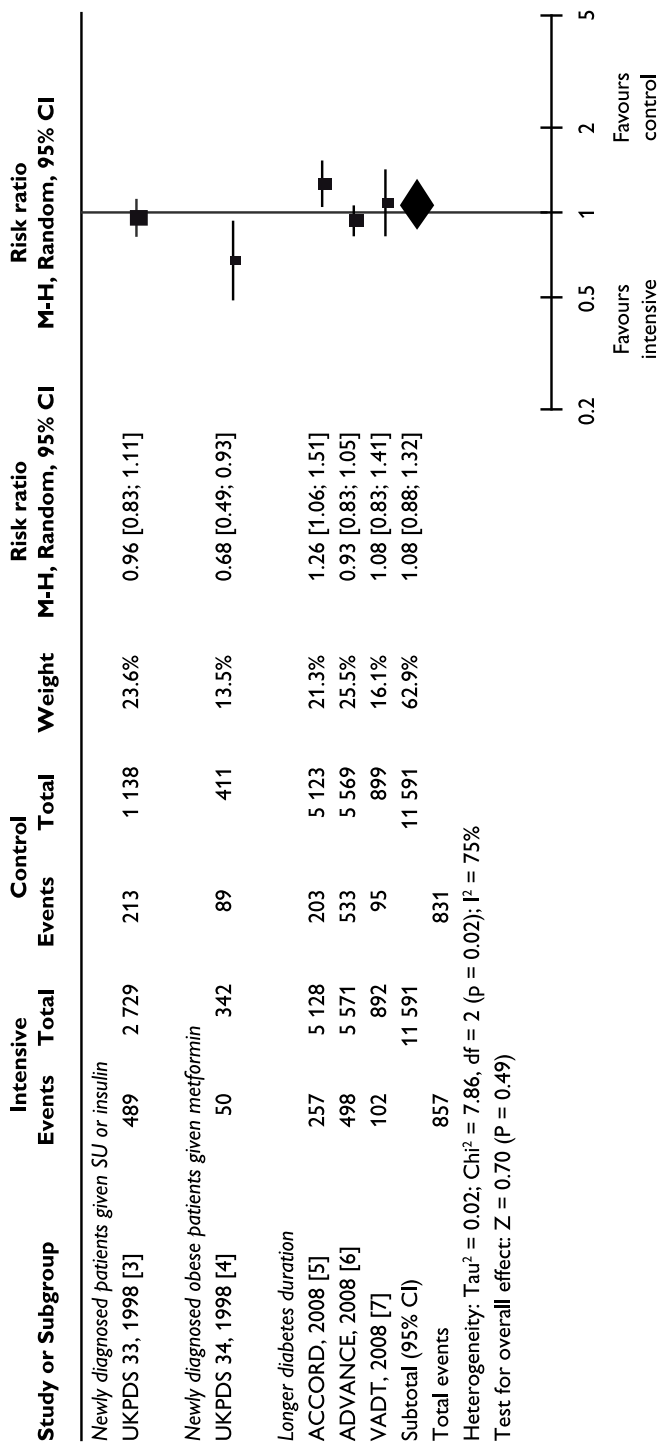
**Figure 4.2** Metaanalysis 2:1. Retinopati. I UKPDS samt VADT inkluderar fotokoagulation I ADVANCE proliferativ retinopati, makulaödem eller diabetesrelaterad blindhet eller fotokoagulation.

**Figure 4.2** Meta-analysis 2:1. Retinopathy. UKPDS and VADT include photocoagulation. ADVANCE includes proliferative retinopathy, macular oedema or diabetes-related blindness or photocoagulation.



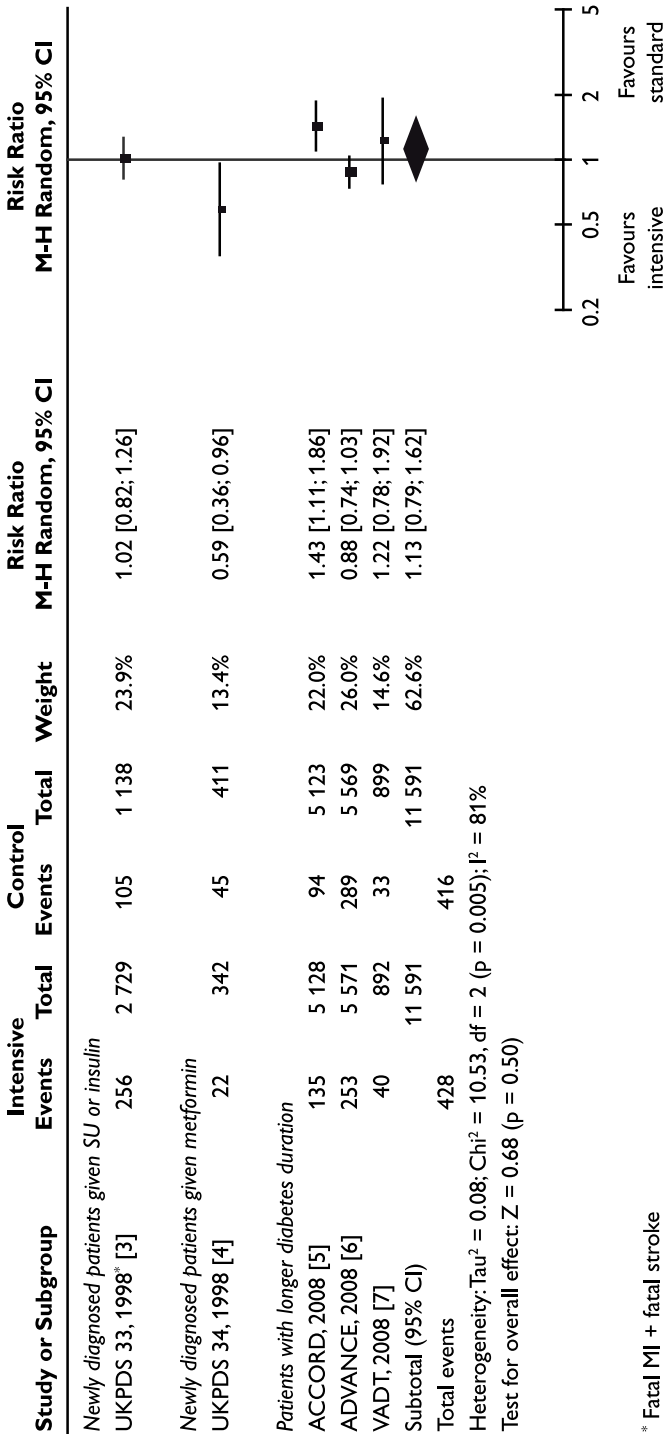
**Figure 4.3** Metaanalysis 2:2. Nefropati. I alla studier avses albuminuri >200 µg/minut.

**Figure 4.3** Meta-analysis 2:2. Nephropathy. All studies refer to albuminuria >200 µg/min.



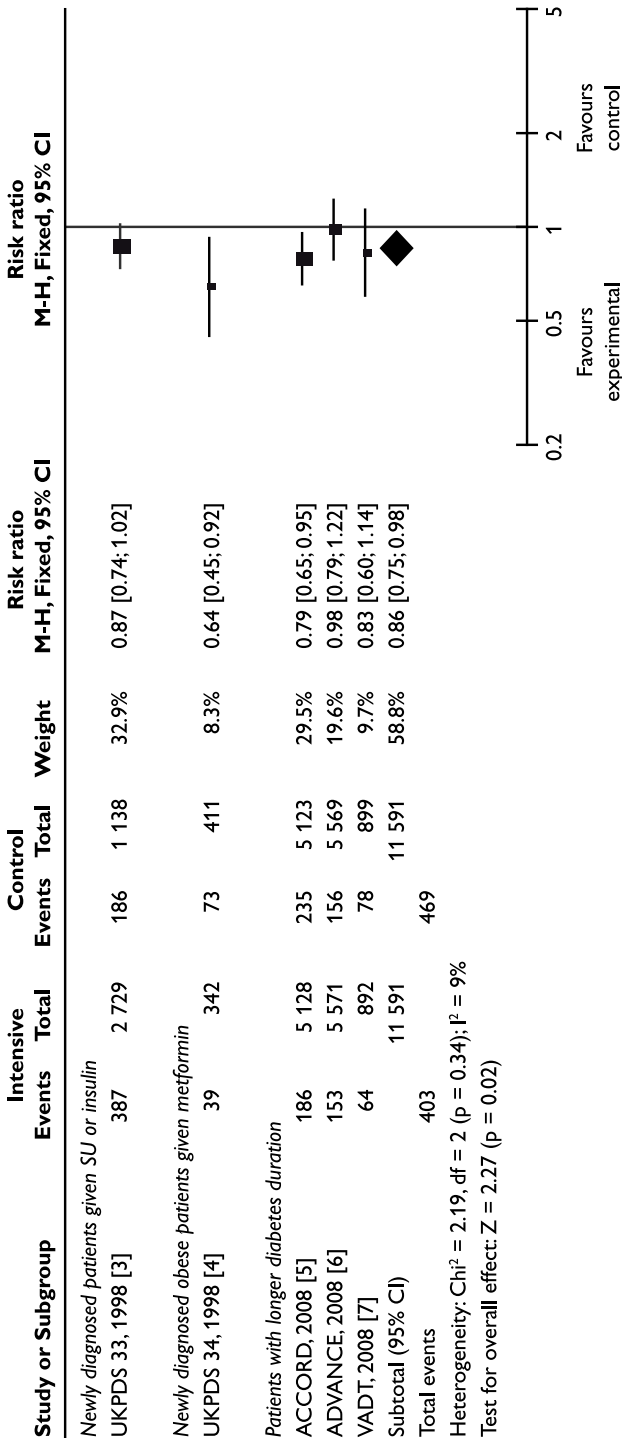
**Figure 4.4 Metaanalysis 2:3. Total mortalitet.**

**Figure 4.4 Meta-analysis 2:3. Total mortality.**



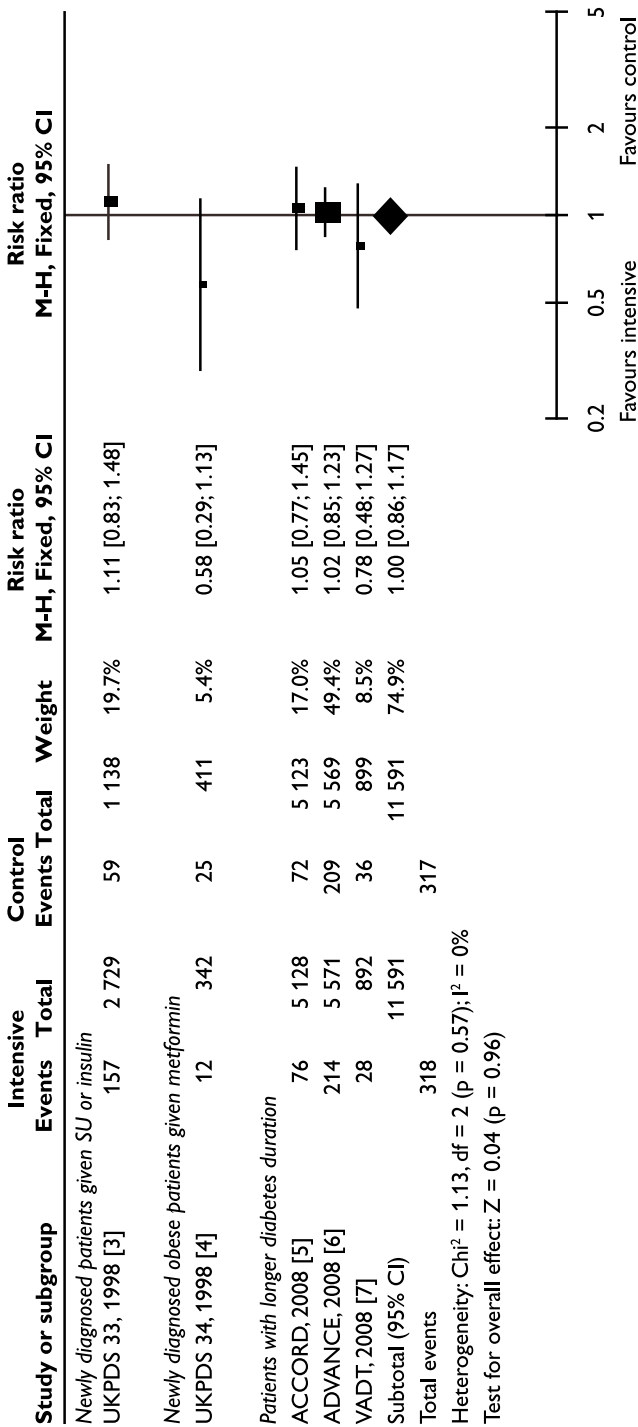
**Figure 4.5** Metaanalysis 2: 4. Hjärt-kärlmortalitet.

**Figure 4.5** Meta-analysis 2: 4. Cardiovascular mortality.



**Figure 4.6** Metaanalysis 2:5. Hjärtinfarkt. I UKPDS innefattas alla hjärntinfarkter (dvs dödliga och icke-dödliga). I ACCORD, ADVANCE och VADT redovisas icke-dödlig hjärntinfarkt.

**Figure 4.6** Meta-analysis 2:5. Myocardial infarction. UKPDS includes all myocardial infarctions (fatal and non-fatal). ACCORD, ADVANCE and VADT include non-fatal myocardial infarctions.



**Figur 4.7** Metaanalys 2:6. Stroke. I UKPDS samt ACCORD innefattas alla former av stroke (dvs dödlig och icke-dödlig). I ADVANCE och VADT redovisas icke-dödlig stroke.

**Figure 4.7** Meta-analysis 2:6. Stroke. UKPDS and ACCORD include all strokes (fatal and non-fatal). ADVANCE and VADT include non-fatal strokes.



**Table 4.8** Results on type 2-diabetes from randomised controlled trials and observational studies.

Author Year Reference Country	Study design Patient characteristics (mean (±SD)/mean range)			Study size Lost to follow-up Follow-up	Results New cases and mean values	Study quality and relevance Comments
UKPDS 33 1998 [3] United Kingdom	Multicenter, RCT  <u>Population</u> Baseline characteristics			<u>Study size</u> I: 2 729 S: 1 138 Total: 3 867	HbA <sub>1c</sub> (%) Median (in the last follow-up period) I=8.1 (7.0–9.4) S=8.7 (7.5–9.7)	High  Randomisation adequate. Few participants lost to follow-up
		<u>Intensive (I)</u>	<u>Standard (S)</u>	<u>Lost to follow-up</u> I: 57 S: 19 Total: 76	<u>Aggregate end-points</u> <u>All-cause mortality</u> Cases: I=489 S=213 <u>Myocardial infarction</u> Cases: I=387 S=186 <u>Stroke</u> Cases: I=148 S=55 <u>Microvascular event**</u> Cases: I=225 S=121	
	Age (years)	53.2±8.6	53.4±8.6	A further 91 (2.4%) patients (65 in the intensive group) could not be contacted in the last year of the study for assessment of clinical end-points	<u>Single end-points</u> <u>Fatal myocardial infarction</u> Cases: I=207 S=90 <u>Non-fatal myocardial infarction</u> Cases: I=197 S=101 <u>Fatal stroke</u> Cases: I=43 S=15 <u>Non-fatal stroke</u> Cases: I=114 S=44 <u>Retinal fotocoagulation**</u> Cases: I=207 S=117 <u>Cataract extraction*</u> Cases: I=149 S=80	
	Diabetes duration (years)	N/A	N/A	<u>Follow-up</u> Median 10.0 years (7.7–12.4 years)	<u>Other effects</u> <u>Major hypoglycaemic events***</u> ITT (%): I=1.4 S=0.7 <u>Weight gain over standard group***</u> Mean (kg): I=3.1 S=N/A	
	BMI (kg/m <sup>2</sup> )	27.5±5.1	27.8±5.5			
	HbA <sub>1c</sub> (%)	7.09±1.54	7.05±1.42			
	BP (mm Hg)	135/83	135/82			
	Proteinuria (%)	1.7	2.1			
	Retinopathy (%)	36	36			

The table continues on the next page



Table 4.8 continued

Author Year Reference Country	Study design Patient characteristics (mean (±SD)/mean range)			Study size Lost to follow-up Follow-up	Results New cases and mean values	Study quality and relevance Comments
UKPDS 34 1998 [4] United Kingdom	Multicenter, RCT  <i>Population</i> <i>Baseline characteristics</i>			<i>Study size</i> I <sup>m</sup> : 342 S: 411  <i>Lost to follow-up</i> I <sup>m</sup> : NR S: NR Total: 13  A further 43 (2.5%) patients could not be contacted in the last year of the study for assessment of clinical end-points  <i>Follow-up</i> Median 10.7 years	HbA <sub>1c</sub> (%) Median I <sup>m</sup> =8.3 S=8.8 (in the last follow-up period)  <i>Aggregate end-points</i> <i>All-cause mortality*</i> Cases: I <sup>m</sup> =50 S=89 <i>Myocardial infarction*</i> Cases: I <sup>m</sup> =39 S=73 <i>Stroke</i> Cases: I <sup>m</sup> =12 S=23 <i>Microvascular events</i> Cases: I <sup>m</sup> =24 S=38  <i>Single end-points</i> <i>Fatal myocardial infarction*</i> Cases: I <sup>m</sup> =16 S=36 <i>Non-fatal myocardial infarction</i> Cases: I <sup>m</sup> =24 S=40 <i>Fatal stroke</i> Cases: I <sup>m</sup> =6 S=9 <i>Non-fatal stroke</i> Cases: I <sup>m</sup> =6 S=16 <i>Retinal photocoagulation</i> Cases: I <sup>m</sup> =22 S=36 <i>Cataract extraction</i> Cases: I <sup>m</sup> =14 S=25  <i>Other effects</i> <i>Major hypoglycaemic events</i> ITT (%) I <sup>m</sup> =0.6 S=0.7 <i>Weight gain over standard group</i> Mean (kg) I <sup>m</sup> =NS S=N/A	High  Randomisation adequate. Few partici- pants lost to follow-up
		<i>Intensive (I<sup>m</sup>) (metformine)</i>	<i>Standard (S)</i>			
	Age (years)	53±8	53±9			
	Diabetes duration (years)	N/A	N/A			
	BMI (kg/m <sup>2</sup> )	31.6±4.8	31.8±4.9			
	HbA <sub>1c</sub> (%)	7.3±1.5	7.1±1.5			
	BP (mm Hg)	140/85	140/86			
	Proteinuria (%)	2.0	3.1			
	Retinopathy (%)	38	38			

The table continues on the next page

Table 4.8 continued

Author Year Reference Country	Study design Patient characteristics (mean (±SD)/mean range)	Study size Lost to follow-up Follow-up	Results New cases and mean values	Study quality and relevance Comments																														
UKPDS 2008 [8] United Kingdom	Cohort study, post-study follow-up  <u>Population</u> Baseline characteristics (data available in Final year of Post-Trial monitoring)	<u>Post-study size</u> I: 2 118 S: 880 Total: 2 998  I <sup>m</sup> : 279 S <sup>m</sup> : 309 Total <sup>m</sup> : 588  <u>Lost to follow-up</u> (emigrated or no final year data) I: 434 S: 177 Total: 611  <u>Death in post-trial monitoring</u> I: 674 S: 324 Total: 998  I <sup>m</sup> : 102 S <sup>m</sup> : NR Total <sup>m</sup> : NR  <u>Follow-up</u> Median: 17.7 years Median <sup>m</sup> : 16,8 years  † Values not reported separately for obese subjects on conven- tional therapy	<u>Aggregate end-points</u> <u>All-cause mortality</u> Cases: I=1 162** S=537 I <sup>m</sup> =152** S <sup>m</sup> =217  <u>Myocardial infarction</u> Cases: I=678** S=319 I <sup>m</sup> =81** S <sup>m</sup> =126  <u>Stroke</u> Cases: I=260 S=116 I <sup>m</sup> =34 S <sup>m</sup> =42  <u>Microvascular event</u> Cases: I=429*** S=222 I <sup>m</sup> =66 S <sup>m</sup> =78	High																														
	<table border="0"> <tr> <td></td> <td><u>Intensive (I)</u> (SU or insulin)</td> <td><u>Standard (S)</u></td> </tr> <tr> <td>Age (years)</td> <td>63±9</td> <td>63±9</td> </tr> <tr> <td>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</td> <td>29.3±5.5</td> <td>28.7±5.6</td> </tr> <tr> <td>HbA<sub>1c</sub>, median (%)</td> <td>7.9</td> <td>8.5</td> </tr> <tr> <td>BP (mm Hg)</td> <td>139/77</td> <td>138/77</td> </tr> </table> <table border="0"> <tr> <td></td> <td><u>Intensive (I<sup>m</sup>)</u> (metformine)</td> <td><u>Standard (S<sup>m</sup>)</u></td> </tr> <tr> <td>Age (years)</td> <td>63±9</td> <td>64±9</td> </tr> <tr> <td>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</td> <td>31.7±5.4</td> <td>32.2±5.7</td> </tr> <tr> <td>HbA<sub>1c</sub>, median (%)</td> <td>8.4</td> <td>8.9</td> </tr> <tr> <td>BP (mm Hg)</td> <td>141/78</td> <td>139/77</td> </tr> </table>		<u>Intensive (I)</u> (SU or insulin)	<u>Standard (S)</u>	Age (years)	63±9	63±9	BMI (kg/m <sup>2</sup> )	29.3±5.5	28.7±5.6	HbA <sub>1c</sub> , median (%)	7.9	8.5	BP (mm Hg)	139/77	138/77		<u>Intensive (I<sup>m</sup>)</u> (metformine)	<u>Standard (S<sup>m</sup>)</u>	Age (years)	63±9	64±9	BMI (kg/m <sup>2</sup> )	31.7±5.4	32.2±5.7	HbA <sub>1c</sub> , median (%)	8.4	8.9	BP (mm Hg)	141/78	139/77			
	<u>Intensive (I)</u> (SU or insulin)	<u>Standard (S)</u>																																
Age (years)	63±9	63±9																																
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	29.3±5.5	28.7±5.6																																
HbA <sub>1c</sub> , median (%)	7.9	8.5																																
BP (mm Hg)	139/77	138/77																																
	<u>Intensive (I<sup>m</sup>)</u> (metformine)	<u>Standard (S<sup>m</sup>)</u>																																
Age (years)	63±9	64±9																																
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	31.7±5.4	32.2±5.7																																
HbA <sub>1c</sub> , median (%)	8.4	8.9																																
BP (mm Hg)	141/78	139/77																																

The table continues on the next page

Table 4.8 continued

Author Year Reference Country	Study design Patient characteristics (mean (±SD)/mean range)			Study size Lost to follow-up Follow-up	Results New cases and mean values	Study quality and relevance Comments
ACCORD 2008 [5] USA	Multicenter, RCT  <i>Population</i> <i>Baseline characteristics</i>			<i>Study size</i> I: 5 128 S: 5 123 Total: 10 251  <i>Lost to follow-up</i> I: NR S: NR Total: NR  <i>Follow-up</i> Mean 3.5 years (stopped before planned study end)	<i>HbA<sub>1c</sub> (%)</i> Median: I=6.4 S=7.5  <i>End-points</i> <i>Non-fatal MI, stroke or CVD death</i> Cases: I=352 S=371 <i>All-cause mortality*</i> Cases: I=257 S=203 <i>Fatal cardiovascular events*</i> Cases: I=135 S=94 <i>Non-fatal myocardial infarction**</i> Cases: I=186 S=235 <i>Non-fatal stroke</i> Cases: I=67 S=61 <i>Hypoglycemia (req medical assistance)***</i> Cases: I=538 S=179 <i>Hypoglycemia (req any assistance)***</i> Cases: I=830 S=261 <i>Fluid retention***</i> (%): I=70.1 S=66.8 <i>Weight gain &gt;10 kg***</i> (%): I=27.8 S=14.1	High  Randomisation adequate. Few partici- pants lost to follow-up  The study was terminated 1,5 years early due to an increased mortality in the intensive group

The table continues on the next page

Table 4.8 continued

Author Year Reference Country	Study design Patient characteristics (mean (±SD)/mean range)	Study size Lost to follow-up Follow-up	Results New cases and mean values	Study quality and relevance Comments																											
ADVANCE 2008 [6] Australia	Multicenter, RCT  <i>Population</i> <i>Baseline characteristics</i>	<i>Study size</i> I: 5 571 S: 5 569 Total: 11 140  <i>Lost to follow-up</i> I: 14 S: 20 Total: 34  <i>Follow-up</i> Median 5 years	<i>HbA<sub>1c</sub> (%)</i> Median: I=6.4 S=7.0  <i>Primary end-points</i> <i>Combined major macro- and microvascular event*</i> Cases: I=1 009 S=1 116 <i>Major macrovascular events</i> Cases: I=557 S=590 <i>Cardiovascular mortality</i> Cases: I=253 S=289 <i>Non-fatal myocardial infarction</i> Cases: I=153 S=156 <i>Non-fatal stroke</i> Cases: I=214 S=209 <i>Major microvascular events</i> Cases: I=526 S=605 <i>New or worsening nephropathy**</i> Cases: I=230 S=292 <i>New or worsening retinopathy</i> Cases: I=332 S=349  <i>Secondary end-points</i> <i>All-cause mortality</i> Cases: I=498 S=533 <i>Severe hypoglycemia (at least one episode)***</i> Cases: I=150 S=81 <i>Weight gain</i> (kg): I=NR S=NR	High  Randomisation adequate. Few participants lost to follow-up																											
	<table border="0"> <thead> <tr> <th></th> <th>Intensive (I)</th> <th>Standard (S)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Age (years)</td> <td>66±6</td> <td>66±6</td> </tr> <tr> <td>Diabetes duration (years)</td> <td>7.9±6.3</td> <td>8.0±6.4</td> </tr> <tr> <td>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</td> <td>28±5</td> <td>28±5</td> </tr> <tr> <td>HbA<sub>1c</sub> (%)</td> <td>7.51±1.57</td> <td>7.52±1.54</td> </tr> <tr> <td>BP (mm Hg)</td> <td>145.0/80.8</td> <td>145.0/80.5</td> </tr> <tr> <td>Smokers (%)</td> <td>14.2</td> <td>13.6</td> </tr> <tr> <td>Previous macrovascular event (%)</td> <td>32.2</td> <td>32.3</td> </tr> <tr> <td>History of microalbuminuria (%)</td> <td>27.0</td> <td>26.7</td> </tr> </tbody> </table>		Intensive (I)	Standard (S)	Age (years)	66±6	66±6	Diabetes duration (years)	7.9±6.3	8.0±6.4	BMI (kg/m <sup>2</sup> )	28±5	28±5	HbA <sub>1c</sub> (%)	7.51±1.57	7.52±1.54	BP (mm Hg)	145.0/80.8	145.0/80.5	Smokers (%)	14.2	13.6	Previous macrovascular event (%)	32.2	32.3	History of microalbuminuria (%)	27.0	26.7			
	Intensive (I)	Standard (S)																													
Age (years)	66±6	66±6																													
Diabetes duration (years)	7.9±6.3	8.0±6.4																													
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	28±5	28±5																													
HbA <sub>1c</sub> (%)	7.51±1.57	7.52±1.54																													
BP (mm Hg)	145.0/80.8	145.0/80.5																													
Smokers (%)	14.2	13.6																													
Previous macrovascular event (%)	32.2	32.3																													
History of microalbuminuria (%)	27.0	26.7																													

The table continues on the next page

Table 4.8 continued

Author Year Reference Country	Study design Patient characteristics (mean (±SD)/mean range)	Study size Lost to follow-up Follow-up	Results New cases and mean values	Study quality and relevance Comments																								
VADT 2008 [7] USA	Multicenter, RCT  <i>Population</i> <i>Baseline characteristics</i>	<i>Study size</i> I: 892 S: 899 Total: 1 791  <i>Lost to follow-up</i> I: 240 S: 278 Total: 518  <i>Follow-up</i> Median 5.6 years	<i>HbA<sub>1c</sub> (%)</i> Median: I=6.9 S=8.4  <i>Primary end-points</i> <i>Major cardiovascular event</i> Cases: I=235 S=264 <i>Myocardial infarction</i> Cases: I=64 S=78 <i>Cardiovascular mortality</i> Cases: I=38 S=29 <i>Congestive heart failure</i> Cases: I=76 S=82 <i>Stroke</i> Cases: I=28 S=36  <i>Secondary end-points</i> <i>All-cause mortality</i> Cases: I=102 S=95 <i>Major microvascular events</i> Cases: I=526 S=605 <i>Any increase in albuminuria</i> Cases (no I=30/728 S=48/731 of total): <i>Progression to proliferative retinopathy</i> Cases (no I=23/406 S=16/399 of total): <i>Serious adverse events (SAE)*</i> At least one I=24.1 S=17.6 <i>SAE (%)</i> <i>Hypoglycemia (SAE)***</i> Cases: I=76 S=28 <i>Dyspnea (SAE)***</i> Cases: I=98 S=65 <i>Weight gain</i> (kg): I=4 S=NR <i>Never reported an SAE***</i> Cases (%): I=677 (75.9) S=741 (82.4)	Moderate  Randomisa- tion adequate. Moderate number lost to follow-up  97% of study subjects were males																								
	<table border="0"> <thead> <tr> <th></th> <th>Intensive (I)</th> <th>Standard (S)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Age (years)</td> <td>60.5±9</td> <td>60.3±9</td> </tr> <tr> <td>Diabetes duration (years)</td> <td>11.5±8</td> <td>11.5±7</td> </tr> <tr> <td>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</td> <td>31.3±3</td> <td>31.2±4</td> </tr> <tr> <td>HbA<sub>1c</sub> (%)</td> <td>9.4±2</td> <td>9.4±2</td> </tr> <tr> <td>BP (mm Hg)</td> <td>131/76</td> <td>132/76</td> </tr> <tr> <td>Smokers (current %)</td> <td>17.3</td> <td>16.2</td> </tr> <tr> <td>Previous macrovascular event (%)</td> <td>39.8</td> <td>40.9</td> </tr> </tbody> </table> <p>History of microalbuminuria was reported in 62% of the patients</p>		Intensive (I)	Standard (S)	Age (years)	60.5±9	60.3±9	Diabetes duration (years)	11.5±8	11.5±7	BMI (kg/m <sup>2</sup> )	31.3±3	31.2±4	HbA <sub>1c</sub> (%)	9.4±2	9.4±2	BP (mm Hg)	131/76	132/76	Smokers (current %)	17.3	16.2	Previous macrovascular event (%)	39.8	40.9			
	Intensive (I)	Standard (S)																										
Age (years)	60.5±9	60.3±9																										
Diabetes duration (years)	11.5±8	11.5±7																										
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	31.3±3	31.2±4																										
HbA <sub>1c</sub> (%)	9.4±2	9.4±2																										
BP (mm Hg)	131/76	132/76																										
Smokers (current %)	17.3	16.2																										
Previous macrovascular event (%)	39.8	40.9																										

\*=p<0.05.  
\*\*=p<0.01.  
\*\*\*=p<0.001.

BMI = Body mass index; BP = Blood pressure; CVD = Cardiovascular disease; I = Intensive group; I<sup>m</sup> = Intensive group with metformine; ITT = Intention to treat; MI = Myocardial infarction; N/A = Not applicable; NR = Not reported; RCT = Randomised controlled trial; SAE = Serious adverse events; S = Standard group; S<sup>m</sup> = Standard group with metformine; SU = Sulphonylurea; UKPDS = United Kingdom prospective diabetes study

## Referenser

1. Abraira C, Colwell J, Nuttall F, Sawin CT, Henderson W, Comstock JP, et al. Cardiovascular events and correlates in the Veterans Affairs Diabetes Feasibility Trial. Veterans Affairs Cooperative Study on Glycemic Control and Complications in Type II Diabetes. *Arch Intern Med* 1997;157:181-8.
2. Shichiri M, Kishikawa H, Ohkubo Y, Wake N. Long-term results of the Kumamoto Study on optimal diabetes control in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2000;23 Suppl 2:B21-9.
3. 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.
4. 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.
5. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC, Jr, Bigger JT, Buse JB, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358:2545-59.
6. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560-72.
7. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009;360:129-39. e-pub December 17, 2008.
8. 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.
9. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:580-91.
10. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, Herman WH, Holman RR, Jones NP, et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med* 2006;355: 2427-43.
11. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, Gomis R, Hanefeld M, Jones NP, et al. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes – an interim analysis. *N Engl J Med* 2007;357:28-38.
12. Malmberg K, Ryden L, Wedel H, Birkeland K, Bootsma A, Dickstein K, et al. Intense metabolic control by means of insulin in patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction (DIGAMI 2): effects on mortality and morbidity. *Eur Heart J* 2005;26:650-61.
13. Wilcox R, Kupfer S, Erdmann E. Effects of pioglitazone on major adverse

- cardiovascular events in high-risk patients with type 2 diabetes: results from PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macro Vascular Events (PROactive 10). *Am Heart J* 2008;155:712-7.
14. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005;353:2643-53.
15. Mannucci E, Monami M, Lamanna C, Gori F, Marchionni N. Prevention of cardiovascular disease through glycemic control in type 2 diabetes: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2009;19:604-12. Epub 2009 May 8.
16. Ray KK, Seshasai SR, Wijesuriya S, Sivakumaran R, Nethercott S, Preiss D, 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;373:1765-72.
17. Skyler JS, Bergenstal R, Bonow RO, Buse J, Deedwania P, Gale EA, et al. Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA diabetes trials: a position statement of the American Diabetes Association and a scientific statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association. *Diabetes Care* 2009;32:187-92.





## 5. Etiska och sociala aspekter

---

En etisk utgångspunkt i all vård är att vårdpersonal ska göra gott. Normalt gestaltas denna etiska hållning genom att vårdaren – med god evidensbaserad kunskap och inom rimliga ekonomiska kostnader – ger patienten saklig information eller råd om olika behandlingsalternativ. Patienten inbjuds därigenom att i hög grad vara delaktig i beslut som rör den egna behandlingen.

Den etiska hållningen att göra gott – och att samtidigt inbjuda patienten till delaktighet i behandlingen – kan dock kompliceras i de fall det vetenskapliga underlaget är oklart eller om behandlingen kan medföra olika risker för patienten.

Vårdaren ställs då inför svåra etiska bedömningar mellan att väga *att göra gott* gentemot *att inte skada*, samtidigt som patientens *självbestämmande och integritet* ska respekteras [1,2]. Ett exempel på detta är intensiv glukossänkande behandling, där goda behandlingseffekter vad gäller mikrovaskulär sjukdom och hjärtsjukdom har starkt eller begränsat vetenskapligt underlag, men där riskerna för biverkningar i form av allvarlig hypoglykemi och viktökning är stor.

### **Patientens självbestämmande och informerat beslut**

För att patienten ska kunna ha ett reellt självbestämmande och därigenom vara delaktig i beslut vad avser intensiv insulinbehandling fodras – ur ett etiskt perspektiv – att patienten har möjlighet att fatta informerade beslut.

Huruvida ett beslut är att betrakta som uttryck för självbestämmande är i en inflytelserik västerländsk idétradition kopplad till rationalitet [3–5]. En patient bedöms ha självbestämmande om han eller hon har förmåga till rationella beslut. Beslutet om behandling kan då anses vara grundat

på informerat samtycke. Om en individ har förmågan till ett reellt informerat beslut är i denna tradition [1,2,4,6] kopplad till följande fem punkter:

1. Den information som patienten har tillgång till samt hur korrekt, omfattande, relevant och tydlig denna är, exempelvis gällande information om risker för biverkningar av föreslagen behandling.
2. Patientens möjlighet och förmåga att förstå olika delar av informationen, exempelvis förståelsen av tekniska termer (t ex ”hypoglykemi”), patientens allmänna förkunskaper om kroppen eller patientens aktuella psykiska tillstånd.
3. Patientens uppmärksamhetsförskjutning och inte minst fokusering på olika delar av informationen. Exempelvis kan patienten fokusera på vissa begrepp t ex viktökning, medan andra skjuts i bakgrunden t ex ökad risk för njursvikt.
4. Patientens förmåga att förstå olika handlingsalternativ och dess konsekvenser avseende påverkan på levnadsvanor och risk för framtida komplikationer mot bakgrund av informationen och patientens allmänna uppfattning om situationen. Exempelvis huruvida patienten tror sig kunna påverka dosering av medicinen, ändra matvanor eller öka sin motion.
5. Patientens uppfattning utifrån hans eller hennes preferenser om önskvärdheten av olika handlingsalternativ i relation till punkt 4. Exempelvis att bedöma önskvärdheten av handlingsalternativet att minska risken för mikrovaskulära komplikationer, gentemot ökad risk för viktuppgång samt påverkan på levnadsvanor.

I de fall vårdpersonalen bedömer att punkterna ovan är uppfyllda bör patientens eget beslut rörande intensiv glukosbehandling respekteras. Villkoren för att patienten har ett reellt självbestämmande är då tillgodosedda och Hälso- och sjukvårdslagens krav i §2.3 angående respekt för patientens självbestämmande och integritet har uppfyllts.

En svårighet för vårdpersonalen är att patienter inte alltid fungerar rationellt och att någon eller några av punkterna 1–5 inte är uppfyllda. Det kan exempelvis gälla om patienten förnekar sin sjukdom eller vägrar att acceptera hur allvarlig den är.

Ett annat problem är att en del patienter har ett mycket svårinställt blodglukosvärde. Detta medför att det närmast är omöjligt för dessa patienter att uppnå rekommenderade målvärden (gäller såväl typ 1- som typ 2-diabetes). Patienten kan då ställas inför ett överkrav om han eller hon ändå vidhåller sin ambition att försöka nå rätt nivå. För några kan detta upplevas som ett misslyckande vilket kan medföra känslor av skuld och dåligt självförtroende. Om komplikationer senare uppstår kan detta ytterligare öka patientens skuldkänslor.

Ett stort problem är när det vetenskapliga faktaunderlaget är svårbedömt eller motstridigt. Detta gäller i denna rapport främst intensiv glukossänkande behandling för patienter med typ 2-diabetes som haft sjukdomen länge.

I de fall det vetenskapliga underlaget är svårbedömt ställs vårdpersonalen inför etiska problem om hur stor påverkan de ska utöva gentemot en enskild patient. Detta blir alltid en svår avvägning som måste situationsbedömas. Vårdpersonalen bör dock vara medveten om att de utövar en större grad av makt gentemot patienten när de försöker övertala eller manipulera istället för att bara påverka genom saklig information [7]. En annan etiskt relevant aspekt är att ju större makt vårdpersonalen utövar desto mer ansvar har de för konsekvenserna av beslutet.

## **Sammanfattning**

Patienten bör ges maximal möjlighet till delaktighet vid beslut rörande den egna behandlingen. Där det vetenskapliga faktaunderlaget är någorlunda tydligt – intensiv glukossänkande behandling 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. Det åvilar dock här i ännu högre grad för vårdpersonalen att avväga sin grad av påverkan på beslutet. De bör noga situationsbedöma sin grad av påverkan och vara medvetna om att ju större grad av påverkan de utövar, desto större ansvar läggs på dem vad gäller konsekvenser av beslutet att genomföra eller inte genomföra behandlingen.

## Referenser

1. Beauchamp T, Childress J. Principles of biomedical ethics 5th ed. New York Oxford University Press; 2001.
2. Tännsjö T. Tvångsvård. Om det fria valets etik i hälso- och sjukvård. Stockholm, Thales; 2002.
3. Kant I. Kritik av det praktiska förnuftet, Thales; (1788); 2004.
4. Dworkin R. The theory and practice of autonomy. Cambridge University Press; 1988.
5. Mill JS. Om friheten. Stockholm, Natur och kultur (1859); 1984.
6. Berlin I. Four Essays on Liberty. Oxford, Oxford University Press; 1969.
7. Ewles L, Simnett I. Hälsoarbete – en praktisk vägledning. Lund, Studentlitteratur; 2005.



## 6. Hälsoekonomiska aspekter

---

### 6.1 Slutsatser

- ❑ Intensiv insulinbehandling vid typ 1-diabetes medför låga till måttliga kostnader per QALY (kvalitetsjusterat levnadsår) och är kostnadseffektiv.
- ❑ Vid nydiagnostiserad typ 2-diabetes medför intensiv behandling i syfte att sänka blodglukos låga till måttliga kostnader per QALY (kvalitetsjusterat 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.

### 6.2 Inledning

Vid diabetes finns ett samband mellan genomsnittlig blodglukosnivå mätt som HbA<sub>1c</sub> och risken för diabeteskomplikationer. Denna risk är stor vid höga HbA<sub>1c</sub> (framför allt vid HbA<sub>1c</sub> över 9 procent). Vid behandling av diabetes eftersträvas som regel därför en sänkning av HbA<sub>1c</sub> ner mot nivåer nära 5 procent, vilket utgör den övre gränsen för normalvärdet. Det är detta man i första hand syftar på när man talar om intensiv glukossänkande behandling vid diabetes.

Detta kapitel handlar om hälsoekonomiska aspekter av intensiv behandling i syfte att sänka blodglukos vid typ 1- och typ 2-diabetes. Våra frågor gäller i första hand ifall de ökade kostnader intensivbehandling

medför motiveras av ökad hälsa, dvs är behandlingen kostnadseffektiv och i så fall för vilka patientgrupper?

Efter en kort inledning diskuteras typ 1- och typ 2-diabetes var för sig.

## **Kostnader för insulin och perorala diabetesmedel**

Enligt uppgifter från Apoteket AB var den totala kostnaden för insulin i Sverige under 2008 cirka 930 miljoner kronor. Av dessa avser cirka 660 miljoner kronor åldersgruppen över 50 år, där den absoluta merparten av förskrivningen torde vara till personer med typ 2-diabetes.

Kostnaden för perorala diabetesmedel som används av personer med typ 2-diabetes, uppgick år 2008 till cirka 257 miljoner kronor, varav landstingskostnaden var cirka 184 miljoner kronor.

Kostnaderna för teststickor för egna blodglukosmätningar var under perioden juli 2007 till juni 2008 över 600 miljoner kronor [1].

## **Kostnadseffektivitet**

I hälsoekonomiska utvärderingar jämförs två eller flera alternativa behandlingsstrategier med avseende på såväl kostnader som effekter. I detta kapitel jämförs intensiv behandling i syfte att sänka blodglukos med sedvanlig behandling. Ett problem med denna jämförelse är att det saknas en tydlig definition av intensiv behandling. Ett annat problem är att de studier som utgör underlag för beräkningarna har visat olika resultat.

Resultatet av en hälsoekonomisk analys anges vanligen i så kallade inkrementella kostnadseffektkvoter (ICER, Incremental Cost-Effectiveness Ratio). Kostnadseffektivitet uttryckt som ICER innebär att man relaterar skillnaden i kostnad för behandlingsalternativen till skillnaden i effekt (se Figur 6.1). Ett vanligt sätt att ange effekt är i kvalitetsjusterade levnadsår så kallade QALY:s (se Faktaruta 6.1). Om en metod har såväl lägre kostnader som bättre effekter än alternativen så kallas den för dominerande. Den är då tydligt mer kostnadseffektiv än alternativen och valet av metod ter sig från hälsoekonomisk synpunkt enkelt. Oftast



är dock mer effektiva metoder också mer kostnadskrävande än alternativet. Då anger ICER hur mycket extra det kostar i kronor att uppnå den extra effekten. Metoder som både är sämre och dyrare än alternativet tenderar att försvinna från marknaden.

$$\text{ICER} = \frac{\text{Kostnad}_A - \text{Kostnad}_B}{\text{Effekt}_A - \text{Effekt}_B}$$

**Figur 6.1** Inkrementell kostnadseffektkvot, ICER, behandlingsalternativ A jämfört med behandlingsalternativ B.

### Faktaruta 6.1 QALY.

QALY – Quality Adjusted Life Year, kvalitetsjusterat levnadsår.

Sammanvägt effektmått som innehåller både vunna levnadsår och vunnen hälsa och livskvalitet under levnadsåren.

Livskvalitetsvikter uttrycks på en skala 0 till 1 där 1 motsvarar ett år med full hälsa och livskvalitet.

## Modellanalyser

Hälsoekonomiska utvärderingar är i hög grad beroende av tillgången på tillförlitliga och relevanta data om kostnader för och effekter av de behandlingsstrategier som ska jämföras. Ofta måste emellertid beslut fattas även när dataunderlaget är ofullständigt, t ex när man utvärderar nya metoder. Det är då vanligt att man försöker använda sig av tillgängliga data för att uppskatta vad användandet av metoden skulle kunna medföra i form av patientnytta respektive kostnader. För att göra detta kan man använda en matematisk modell eller analytisk struktur, så kallad modellanalys. De vanligaste teknikerna vid modellering inom hälsoekonomin är beslutsträd och Markov-modeller [2], där de senare bl a beaktar övergång mellan olika hälsotillstånd över tiden.

## Metodik för systematisk litteraturgenomgång

Vid sökning av hälsoekonomisk litteratur användes samma sökord som vid den medicinska litteratursökningen. Dessa sökord kompletterades med sökord för att identifiera hälsoekonomiska utvärderingar (Tabell 6.1).

**Tabell 6.1** Hälsoekonomiska sökord.

MeSH	Costs and Cost Analysis, Markov Chains, Computer Simulation
Title/Abstract	Cost, costs, cost-effective*, model, economic model*, markov, computer modeling, simulation, simulate*

Sökning gjordes i PubMed och i NHS EED. Granskningen av de hälsoekonomiska dokumenten bygger på välbeprövade granskningskriterier för hälsoekonomiska utvärderingar [3] med tillägg för kriterier för att bedöma kvalitet och relevans.

Vid en första genomgång sorterades artiklar mot bakgrund av titel och sammanfattning. Artiklar som bedömdes kunna innehålla en hälsoekonomisk utvärdering av intensivbehandling för personer med typ 1-diabetes inkluderades i den fullständiga granskningen. Här presenteras översiktligt de artiklar som efter fullständig granskning bedömts vara relevanta för frågeställningen och som uppfyllt grundläggande kvalitets-kriterier.

### Inklusionskriterier för hälsoekonomiska studier

- Studier där man jämfört intensiv behandling i syfte att sänka blodglukos med ”standardbehandling”.
- Studierna ska omfatta både kostnader och effekter och vara relevanta för svenska förhållanden.
- Studierna ska ha inkluderat minst 85 procent vuxna patienter ( $\geq 18$  år).
- Studierna ska vara publicerade på svenska eller engelska.

## Kvalitetsbedömning

Granskade studier har bedömts efter relevans och metodologisk kvalitet. Bedömningen omfattar vilka jämförelsealternativ som använts i analysen, vilket land som data hämtats från, vilket studieperspektiv som tillämpats och vilken tidshorisont som studien haft. Den metodologiska kvaliteten har granskats och bedömts utifrån tillämpning av etablerade metoder för hälsoekonomiska utvärderingar. Viktiga aspekter har varit att artikeln tydligt ska redovisa vilka uppgifter som använts, vilka antaganden som gjorts och redovisning av statistisk osäkerhet.

Kvalitetsbedömningen utmynnade i någon av följande: Hög kvalitet, Acceptabel kvalitet eller Ej acceptabel kvalitet. Om en hälsoekonomisk studie, som bygger på en enskild klinisk studie, bedöms ha hög eller acceptabel kvalitet kan den maximalt anses ha samma kvalitet som bakomliggande kliniska studie. Om den bedöms ha ej acceptabel kvalitet exkluderas den.

Flertalet av de inkluderade hälsoekonomiska studierna är så kallade modellanalyser. Dessa bygger ofta på data från flera kliniska studier respektive kostnadsredovisningssystem och har ibland karaktären av prognostiska räkneexempel. Sådana analyser kan ge ett viktigt underlag för bedömningar av olika metoders kostnadseffektivitet och därmed vara av stort intresse som beslutsunderlag, förutsatt att de bygger på relevanta och tillförlitliga data och bedöms vara av hög eller acceptabel kvalitet.

## 6.3 Intensiv insulinbehandling vid typ 1-diabetes

### Bakgrund

Typ 1-diabetes är en livslång sjukdom. Som regel får man sjukdomen redan i ungdomen och tidsperspektivet är därför ur hälsoekonomisk synpunkt mycket långt, i storleksordningen 50–80 år. Vårdinsatser, som ur ett kort perspektiv är kostsamma, kan bli mycket kostnadseffektiva ifall de i ett längre perspektiv medför stor patientnytta. De hälsoekonomiska modellstudierna för typ 1-diabetes vilar framför allt på resultaten av Diabetes Control and Complications Trial, DCCT som var en stor randomiserad studie där de ingående patienterna var unga och hade

haft diabetes kort tid vid studiens start. Deltagarna följdes i genomsnitt under 6,5 år i DCCT och därefter i dess observationella förlängning EDIC under ytterligare drygt 10 år. Mycket stor patientnytta påvisades av intensiv insulinbehandling. Publikationen av DCCT 1993 ledde till att intensiv insulinbehandling rekommenderades i Sverige.

## Resultat

I litteratursökningen identifierades 420 artiklar. Merparten sållades bort efter den första granskningen av titel och sammanfattning då de ej uppfyllde uppställda inklusionskriterier. Till den fullständiga granskningen återstod nio artiklar. Ytterligare två artiklar sållades bort vid påbörjad fullständig granskning, där den ena inte motsvarade inklusionskriterierna och den andra hade avgörande kvalitetsbrister. Två av de återstående studierna jämför intensivbehandling med standardbehandling i modellanalyser. Resterande fem studier jämför två olika typer av intensivbehandling, multipla dagliga injektioner och insulinbehandling med pump (kontinuerlig, subkutan insulininfusion, CSII) och har inte inkluderats i denna presentation.

De två inkluderade studiernas resultat sammanfattas i Tabell 6.2.

### Jämförelser av intensiv- och standardbehandling

I en modellanalys baserad på DCCT från USA jämfördes intensivbehandling med standardbehandling [4]. Intensivbehandling definierades som minst tre injektioner insulin per dag och standardbehandling som 1–2 injektioner per dag. Modellen hade ett 70-årsperspektiv och genomfördes med ett hälso- och sjukvårdsperspektiv, dvs endast sjukvårdskostnader har inkluderats och inte samhällets kostnader för t ex frånvaro och därmed följande produktionsbortfall. Resultaten relaterade direkta sjukvårdskostnader (behandlings- och komplikationsrelaterade) till effekter i termer av vunna levnadsår, vunna komplikationsfria levnadsår samt vunna QALY:s (Quality Adjusted Life Years, kvalitetsjusterat levnadsår). Intensivbehandling hade högre direkta sjukvårdskostnader och bättre behandlingseffekt mätt i vunna levnadsår och i livskvalitet. Den inkrementella kostnadseffektkvoten var för intensiv-

behandling jämfört med standardbehandling 28 661 US-dollar per vunnet levnadsår och 19 987 US-dollar per vunnen QALY.

Även i den andra modellanalysen var uppgifterna om behandlingseffekter baserade på resultat från DCCT. Man analyserade effekten av intensivbehandling jämfört med standardbehandling i ett livstidsperspektiv [5]. Man använde samma behandlingsdefinitioner som i DCCT [4]. Kostnader inkluderade både direkta sjukvårdskostnader och kostnader för produktionsbortfall. Effekter mättes i vunna levnadsår och i QALY:s. Intensivbehandlingen hade högre kostnader och bättre utfall än standardbehandlingen. Den inkrementella kostnadseffektkvoten var 13 599 US-dollar per vunnet levnadsår och 9 626 US-dollar per vunnen QALY [5].

## Diskussion

De inkluderade två studierna bygger på modellanalyser och baseras på data från DCCT. I båda finner man att intensivbehandlingen visserligen kostar mer än standardbehandling, men att intensivbehandling på lång sikt medför klart bättre resultat i form av hälsa och livskvalitet. Studierna håller acceptabel kvalitet mätt med dagens krav på redovisning av underlag och resultat i utvärderingar. Relevansen och överförbarheten till svenska förhållanden begränsas i viss mån av att studierna utgår från en amerikansk prisbild samt att personer med typ 1-diabetes i Sverige som grupp inte nödvändigtvis liknar den grupp som ingick i DCCT-studien.

Resultaten baseras i båda fallen på modellanalyser. Den första studien från 1997 underskattar sannolikt kostnadseffektiviteten i och med att man antar ett hälso- och sjukvårdsperspektiv och inte tar hänsyn till att val av diabetesbehandling också kan ha konsekvenser exempelvis för arbetsmarknadsdeltagande. Kostnaden per QALY är i denna studie måttlig. Den andra studien har ett samhällsperspektiv och här inkluderas inkomstbortfall i modellen. Detta resulterar i låg kostnad per vunnen QALY.

## **Sammanfattning**

Modellstudierna baserade på data från DCCT talar för att intensiv insulinbehandling vid typ 1-diabetes medför låga till måttliga kostnader per kvalitetsjusterat levnadsår och därmed är kostnadseffektivt.

## **Kunskapsluckor, framtida forskningsområden**

De hälsoekonomiska modellstudierna har använt kliniska uppgifter från DCCT-studien som inkluderade personer 13–39 år och hade en diabetesdiagnos sedan upp till fem år. Personerna följdes initialt under sex år. Resultaten stöds av den svenska SDIS-studien där patienter med 17 års genomsnittlig diabetesduration följdes under tio år. Det är därför osäkert om intensivbehandling kan förväntas ha liknande effekter i andra åldersgrupper och för dem med mycket lång diabetesduration. Kunskap saknas också om intensivbehandling insatt i ett skede då multipla alternativt svåra komplikationer redan utvecklats.



**Tabell 6.2** Beskrivning av hälsoekonomiska studier vid intensiv insulinbehandling av typ 1-diabetes.

Författare År Referens Land	Frågeställning Studiedesign Population Tidsperspektiv Studieperspektiv	Kostnader	Effektmått	Resultat	Studiekvalitet Relevans Kommentar
Diabetes Control and Complications Trial Research Group, DCCT 1996 [4] USA	Jämförelse av (a) Intensivbehandling <sup>1</sup> vs (b) Standardbehandling <sup>2</sup>  Kliniska uppgifter från DCCT <sup>3</sup> -studien  Modellstudie 70 år  Hälso- och sjukvårdsperspektiv	Direkta kostnader för behandling och diabetes- relaterade komplikationer  Diskontering 3%	Vunna levnadsår: +5,1 (a) vs (b)  Komplikationsfria levnadsår: +15,3 år (a) vs (b)  QALY skattas baserat på antal år utan kompli- kationer som blindhet, amputation av lägre extremitet och ESRD <sup>4</sup>  Vunna QALY:s redovisas inte separat  Diskontering 3%	Intensivbehandling (a) har större positiva effekter på hälsa och livskvalitet samt har högre kostnad än standardbehandling (b)  ICER <sup>5</sup> Kostnad per vunnet levnadsår: +28 661 \$ (a) vs (b)  Kostnad per QALY: +19 987 \$ (a) vs (b)	Acceptabel  Studiens relevans för svenska för- hållanden begränsad pga att analysen utgår från ett amerikanskt sjukvårdssystem och amerikanska priser
Meltzer 2000 [5] USA	Jämförelse av (a) Intensivbehandling <sup>1</sup> vs (b) Standardbehandling <sup>2</sup>  Kliniska uppgifter från DCCT <sup>3</sup> -studien  Modellstudie Livstid  Samhällsperspektiv	Direkta kostnader för (behandling, diabetes- relaterade komplikationer samt ej diabetesrelaterad vård) och indirekta kostnader (produktionsbortfall)  Samhällsperspektiv  Diskontering 3%	Vunna levnadsår: +1,26 (a) vs (b)  QALY: +1,78 (a) vs (b)  Diskontering 3%	Intensivbehandling (a) har större positiva effekter på hälsa och livskvalitet samt har högre kostnad än standardbehandling (b)  ICER <sup>5</sup> Kostnad per vunnet levnadsår: +13 599 \$ (a) vs (b)  Vunnen QALY: +9 626 \$ (a) vs (b)	Acceptabel  Studiens relevans för svenska för- hållanden begränsad pga att analysen utgår från ett amerikanskt sjukvårdssystem och amerikanska priser

<sup>1</sup> Intensivbehandling definieras som 3 eller fler injektioner insulin dagligen.

<sup>2</sup> Standardbehandling definieras som 1–2 injektioner insulin dagligen.

<sup>3</sup> Diabetes Control and Complications trial (DCCT) är en randomiserad kontrollerad studie där intensiv behandling jämförs med standardbehandling hos typ 1-diabetes.

<sup>4</sup> ESRD (End Stage Renal Disease) är ett tillstånd av avancerad njurinsufficiens.

<sup>5</sup> ICER (Incremental Cost-Effectiveness Ratio) är en kvot som uttrycker skillnaden i kostnader mellan två metoder i förhållande till effektskillnaden.

QALY = Kvalitetsjusterat levnadsår



## 6.4 Intensiv glukossänkande behandling vid typ 2-diabetes

### Bakgrund

Typ 2-diabetes diagnostiseras sällan före 40 års ålder. De flesta får diagnosen efter 60 års ålder. Detta innebär att tidsperspektivet även här är förhållandevis långt, i storleksordningen 20–40 år. Behandlingen är tidigt i sjukdomsförloppet förhållandevis enkel och omfattar förändrade levnadsvanor samt tabletter. Med tiden krävs dock fler läkemedel och så småningom i de flesta fall insulin för att upprätthålla acceptabla blodglukosnivåer. Behandlingen blir därmed svårare, mer kostsam och risken för biverkningar ökar.

Våra kunskaper angående effekterna av intensiv glukossänkande behandling vid nydiagnostiserad typ 2-diabetes vilar framför allt på den stora randomiserade studien UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) där man inkluderade drygt 4 000 patienter [6]. Beträffande de patienter som haft diabetesdiagnos under cirka 10 år består underlaget framför allt av tre stora till mycket stora randomiserade studier ACCORD, ADVANCE och VADT [6–8] där man inkluderat cirka 23 000 patienter. Dessa tre studier publicerades under 2008–2009.

### Resultat

I litteratursökningen identifierades 51 artiklar i NHS EED och 18 i PubMed. Flera av dessa var emellertid dubbelpublikationer. Totalt identifierades 58 artiklar. Merparten sällades bort efter den första granskningen av titel och sammanfattning då de inte uppfyllde inklusionskriterierna. Studier som specifikt avser enskilda läkemedel har inte inkluderats. Till den fullständiga granskningen återstod sju artiklar. Tre av dessa är modellstudier, två är kombinerade ”piggy-back”-studier baserade på den brittiska RCT:n UKPDS och två är ”piggy-back”-studier där man utgått från en klinisk observationsstudie eller RCT.

Den hälsoekonomiska litteratursökningen avgränsades till de åtgärder där den medicinska litteratursökningen och granskningen fann stöd för positiv effekt på hälsa och/eller livskvalitet.

De inkluderade studiernas resultat sammanfattas i Tabell 6.3.

### **Intensivbehandling med mål att sänka HbA<sub>1c</sub> till nära normalvärde**

En av de inkluderade studierna bedömdes inte vara relevant eftersom slutsatserna är baserade på mycket partiell skattning av kostnader (endast komplikationer), medan skillnader i behandlingarkostnader inte beaktas [9].

Huang och medarbetare är främst en studie av mätning av livskvalitetsvikter och hur vikter skattades i patientpopulation med "time-trade-off"-metoden (TTO) skiljer sig från tidigare använda vikter i den modell som Eastman utvecklat för National Institutes of Health [10]. Artikeln hänvisar till tidigare studier för redovisning av hur kostnader skattats. Studien bidrar med information om känslighet i skattade ICER och vilka QALY-vikter som används. För studien har primärdata samlats in och resultaten visar lägre livskvalitetsvikter än vad som antagits i tidigare kostnadseffektstudier utifrån amerikanska förhållanden. Resultaten visar också att insulinbehandling tycks medföra systematiskt mindre livskvalitetsvinster jämfört med peroral behandling.

I en amerikansk studie analyseras effekten på sammanlagd hälsa mätt med QALY, av kombinationer av interventioner jämfört med sedvanlig vård [11]. Sedvanlig vård definieras som moderat glukoskontroll och moderat blodtryckskontroll, ingen särskild blodfettsänkande behandling eller rökstopp. Interventionerna består av intensiv glukoskontroll, intensiv blodtryckskontroll, blodfettsänkande behandling samt rökstopp. Sexton kombinationer av dessa interventioner inkluderas i analysen.

I tre studier har man i analysen beaktat ålder vid insjuknande och beräknat separata ICER [10–12]. Resultaten visar att ICER är känslig för ålder vid insjuknande och för förväntad återstående livslängd. CDC Cost-effectiveness group beräknade ICER för personer som insjuknar

i åldrarna 45–54 år till ungefär 37 000 US-dollar medan motsvarande för personer som insjuknar i åldrarna 75–84 år är 402 000 US-dollar. Analysen i Earnshaw och medarbetare [11] bygger på uppgifter från CDC-studien [12]. Huang och medarbetare intervjuade personer 65 år och äldre. Upplevd livskvalitet kopplades till typ av behandling. Resultaten pekar på att ålder vid insjuknande påverkar ICER.

## **Diskussion**

Samtliga granskade studier har ett hälso- och sjukvårdsperspektiv. Studier med ett samhällsekonomiskt perspektiv saknas.

För personer med typ 2-diabetes och övervikt (BMI >25,6) är intensivbehandling med metformin en dominerande strategi jämfört med sedvanlig vård (lägre kostnader och fler vunna levnadsår).

## **Sammanfattning**

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.



**Tabell 6.3** Beskrivning av hälsoekonomiska studier vid intensiv insulinbehandling av typ 2-diabetes, hög och acceptabel kvalitet.

Författare År Referens Land	Frågeställning/design	Kostnader	Effektmått	Resultat	Studiekvalitet Relevans Kommentarer
Clarke 2005 [13] Storbritannien	Skatta ekonomisk effektivitet för intensiv kontroll vs sedvanlig vård för personer med ny typ 2-diabetesdiagnos	Direkta kostnader. Baseras på primärdata från register och från patientenkäter. Enhetskostnader enligt sjukvårdens prislistor och publicerade studier	QALY:s baserat på EQ-5D  <i>Genomsnittlig skillnad</i> a) Intensiv vs sedvanlig Ej diskonterat: skillnad 0,27 Diskontering 3,5%: skillnad 0,15 Diskontering 6%: skillnad 0,10	ICER <sup>1</sup> a) Intensiv vs sedvanlig 6 028 GBP per vunnen QALY  b) Intensiv metformin överviktiga personer 1 021 GBP per vunnen QALY  c) 369 GBP per vunnen QALY	Hög  Välgjord studie med relevanta behandlingsalternativ och noggrann rapportering  Ej samhällsperspektiv  Relevans kan begränsas av att symtom och behandlingsalternativ kan skilja mellan länder. Detta begränsar generaliserbarhet
UKPDS 72	a) Intensiv glukoskontroll med insulin eller SU vs sedvanlig vård  b) Överviktiga: intensiv glukoskontroll med metformin vs sedvanlig  c) Strikt blodtryckskontroll vs mindre strikt  "Piggy-back" på klinisk studie och modellering  Finansiärens perspektiv  Livstidsperspektiv	<i>Intensiv vs sedvanlig vård</i> 1) Intensiv glukoskontroll insulin eller SU Ej diskonterat: 26 516 vs 27 865 GBP Diskontering 3,5%: 14 984 vs 15 868 GBP Diskontering 6%: 11 169 vs 11 852 GBP  2) Intensiv glukoskontroll metformin Ej diskonterat: 29 290 vs 28 267 GBP Diskontering 3,5%: 16 941 vs 15 920 GBP Diskontering 6%: 12 798 vs 11 792 GBP  Diskonteringsränta 0, 3,5 samt 6	b) Intensiv vs sedvanlig med metformin Ej diskonterat: skillnad 0,88 Diskontering 3,5%: skillnad 0,55 Diskontering 6%: skillnad 0,40		

Tabellen fortsätter på nästa sida

**Tabell 6.3** fortsättning

Författare År Referens Land	Frågeställning/design	Kostnader	Effektmått	Resultat	Studiekvalitet Relevans Kommentarer
Earnshaw 2002 [11] USA	<p>Analysera CE för interventionskombinationer för personer med nydiagnostiserad typ 2-diabetes givet budgetstorlek och fördelningsrestriktioner</p> <p><u>Budgetnivåer</u> a) Samma som idag b) 10% mer c) 20% mer</p> <p><u>Interventioner som kombineras i 16 grupperingar</u> a) Sedvanlig vård b) Intensiv glukoskontroll c) Intensiv blodtryckskontroll d) Blodfettsänkande behandling e) Rökstopp</p> <p>Resursallokeringsstudie där målfunktionen är att maximera antal QALY:s för alla nydiagnostiserade</p> <p>Modellstudie. Linjär programmering</p> <p>Finansiärsperspektiv</p> <p>Livstidsperspektiv</p>	Direkta kostnader	QALY:s	<p>Givet målfunktion att maximera QALY:s</p> <p>Sedvanlig vård domineras<sup>2</sup> av interventionerna</p> <p>Ytterligare QALY-vinster möjliga vid ökad budget men med minskande avkastning</p>	<p>Acceptabel</p> <p>Kostnader redovisas ej i artikel men hänvisning till annan studie finns [12]</p> <p>Amerikanska populationsdata</p> <p>Relevans begränsad. Jämförelsealternativet sedvanlig vård behöver jämföras med sedvanlig vård för svenska förhållanden</p>

Tabellen fortsätter på nästa sida

**Tabell 6.3** fortsättning

Författare År Referens Land	Frågeställning/design	Kostnader	Effektmått	Resultat	Studiekvalitet Relevans Kommentarer
Clarke 2001 [14] Storbritannien	Analysera CE för intensiv blod-glukoskontroll med metformin för personer med övervikt och typ 2-diabetes	Direkta kostnader	Levnadsår	ICER <sup>1</sup> : Kostnad per vunnet levnadsår  a vs b: b är dominant <sup>3</sup>	Hög  Relevant för svenska förhållanden
UKPDS	a: Sedvanlig vård b: Intensiv glukoskontroll med metformin  Personer med typ 2-diabetes och övervikt (BMI >25,6)  "Piggy-back" på klinisk studie och modellering  Finansiärsperspektiv  Livstidsperspektiv				Ej samhällsperspektiv

Tabellen fortsätter på nästa sida

**Tabell 6.3** fortsättning

Författare År Referens Land	Frågeställning/design	Kostnader	Effektmått	Resultat	Studiekvalitet Relevans Kommentarer
Gray 2000 [15] Storbritannien	Analysera kostnadseffektivitet för intensiv glukoskontroll med insulin eller sulfonureider  a) Sedvanlig vård b) Intensiv glukoskontroll med insulin eller sulfonureider  Personer med typ 2-diabetes  "Piggy-back"  Finansiärsperspektiv  Livstidsperspektiv	Direkta kostnader	År utan diabetes-komplikationer	ICER <sup>1</sup> (kostnad per år utan diabeteskomplikationer) b) vs a) 1 166 GBP (95% KI 692–8 819)	Hög  Relevant för svenska förhållanden. Effekt-mått ej QALY eller levnadsår  Ej samhällsperspektiv

<sup>1</sup> ICER – Incremental Cost-Effectiveness Ratio, kvot som beskriver skillnaden i kostnader i förhållande till skillnad i effekt mellan åtgärden och relevant jämförelsealternativ.

<sup>2</sup> Dominant strategi en term inom ekonomiska utvärderingar som betyder att behandlingsalternativet både har bättre effekt på hälsa/livskvalitet och kostar mindre än jämförelsealternativet.

BMI = Body mass index; CE = Cost effectiveness; EQ-5D = Standardiserat icke sjukdomsspecifikt instrument för mätning av hälsorelaterad livskvalitet utarbetat av EuroQol Group; GBP = Brittiska pund; KI = Konfidensintervall; QALY = Quality adjusted life years, kvalitetsjusterade levnadsår; SU = Sulfonureider



**Tabell 6.4** Beskrivning av hälsoekonomiska studier vid intensiv insulinbehandling av typ 2-diabetes, låg kvalitet.

Författare År Referens Land	Frågeställning/design	Kostnader	Effektmått	Resultat	Studiekvalitet Relevans Kommentarer
Valentine 2006 [9] USA	<p>Simulera långsiktiga effekter på kostnader och kliniska utfallsvariabler av att förbättra glykemisk kontroll för personer med typ 2-diabetes</p> <p>Jämför tre scenarios mot ingen reduktion från utgångs-HbA<sub>1c</sub>:</p> <p>a) Minskning 9,5=&gt;8,0: vs ingen minskning b) Minskning 8,0=&gt;7,0: vs ingen minskning c) Minskning 7,0=&gt;6,5: vs ingen minskning</p> <p>CORE-modellen (modellstudie)</p> <p>Perspektiv tredjepartsfinansier</p> <p>Livstidsperspektiv (35 år)</p>	<p>Totala livstidskostnader (direkta) för komplikationer</p> <p>a) Minskning 9,5=&gt;8,0: 67 420 vs 72 629 USD; skillnad 5 209 USD</p> <p>b) Minskning 8,0=&gt;7,0: 64 322 vs 67 420 USD; skillnad 3 098 USD</p> <p>c) Minskning 7,0=&gt;6,5: 62 684 vs 64 322 USD; skillnad 1 638 USD</p>	<p><u>QALY:s</u></p> <p>a) Minskning 9,5=&gt;8,0: 6,86 (SD 0,12) vs 6,29 (SD 0,10); skillnad 0,57</p> <p>b) Minskning 8,0=&gt;7,0: 7,24 (SD 0,12) vs 6,86 (SD 0,10); skillnad 0,38</p> <p>c) Minskning 7,0=&gt;6,5: 7,42 (SD 0,13) vs 7,24 (SD 0,12); skillnad 0,18</p> <p><u>Vunna levnadsår</u></p> <p>a) Minskning 9,5=&gt;8,0: 13,35 (SD 0,17) vs 12,24 (SD 0,12); skillnad 1,11</p> <p>b) Minskning 8,0=&gt;7,0: 14,07 (SD 0,17) vs 13,35 (SD 0,17); skillnad 0,72</p> <p>c) Minskning 7,0=&gt;6,5: 14,40 (SD 0,18) vs 14,07 (SD 0,17); skillnad 0,33</p>	<p>Huvudresultat att minskning av HbA<sub>1c</sub> dominant strategi<sup>2</sup> oavsett utgångsnivå jämfört med ingen minskning</p> <p>ICER<sup>1</sup></p> <p>a) Minskning 9,5=&gt;8,0: dominant vs ingen minskning</p> <p>b) Minskning 8,0=&gt;7,0: dominant vs ingen minskning</p> <p>c) Minskning 7,0=&gt;6,5: dominant vs ingen minskning</p>	<p>Låg</p> <p>Modellstudien har begränsad relevans för svenska förhållanden pga amerikanska priser och studiepopulation är hypotetisk kohort med patientkaraktäristik baserad på amerikansk undersökning (NHANES)</p> <p>Endast kostnader för komplikationer ingår. Behandlingskostnader inkluderas inte</p> <p>Ej samhällsperspektiv</p> <p>Hänvisning till att CORE-modellen är validerad i andra studier</p> <p>Artikeln redovisar inte hela resultatet av känslighetsanalyserna</p>

Tabellen fortsätter på nästa sida

**Tabell 6.4** fortsättning

Författare År Referens Land	Frågeställning/design	Kostnader	Effektmått	Resultat	Studiekvalitet Relevans Kommentarer
Huang 2006 [10] USA	<p>Mätning av hälsostatus hos personer äldre än 65 år + nyinsjuknande i typ 2-diabetes och inkorporera i skattning av CE för att identifiera betydelsen på ICER</p> <p>a) Intensiv glukoskontroll b) Sedvanlig vård</p> <p>”Time-trade-off”-studie via telefonintervju (N=1 067; kontakt med 694 och fullständiga intervjuer med 555)</p> <p>Klinisk studie</p> <p>Separat ICER beroende på insjuknandeålder (5 års intervall 60–90)</p> <p>Studieperspektiv framgår ej klart</p> <p>Livstidsperspektiv</p>	Kostnader enligt Eastmans modell. Specificeras ej	<p>QALY skattade enligt ”time-trade-off”</p> <p>Skattade skillnader i QALY-vikter för behandling och komplikationer</p>	<p>ICER<sup>1</sup> för olika åldersgrupper. Kostnad per QALY a) vs b) Vid debutålder 60–65 år 136 000 USD Vid debutålder 75+ &gt;1 000 000 USD</p> <p>QALY-vikter vid behandling lägre än tidigare antagna vikter</p>	<p>Låg</p> <p>Studien analyserar betydelsen på ICER av att använda olika källor för att mäta nyttovikter</p> <p>Bristfälligt redovisad metodologi</p> <p>Relevansen för svenska beslutsfattare är begränsad</p> <p>Ej samhällsperspektiv</p>

Tabellen fortsätter på nästa sida

**Tabell 6.4** fortsättning

Författare År Referens Land	Frågeställning/design	Kostnader	Effektmått	Resultat	Studiekvalitet Relevans Kommentarer
CDC Diabetes Cost-effective- ness Group 2002 [12] USA	Skatta kostnader och QALY för tre strategier av behandling för typ 2-diabetes  Interventioner som kombineras i 16 grupperingar a) Sedvanlig vård b) Intensiv glukoskontroll c) Intensiv blodtryckskontroll d) Blodfetsänkande behandling  Modellstudie med uppgifter från litteratur och kliniska studier inklusive UKPDS  Hälso- och sjukvårdsperspektiv  Livstidsperspektiv (max 95 år)	Direkta kostnader  Inkrementell kostnad b) vs a): 7 927 USD c) vs a): -776 USD d) vs a): 18 033 USD  Diskontering 3%	Levnadsår och QALY:s  Vunna levnadsår (ej diskonterade) b) vs a): 0,32 c) vs a): 0,47 d) vs a): 0,67  Inkrementell QALY (diskonterade 3%) b) vs a): 0,19 c) vs a): 0,40 d) vs a): 0,35	ICER <sup>1</sup> : kostnad per QALY  b) vs a): 41 384 USD c) vs a): -1 959 USD d) vs a): 51 889 USD	Låg  Begränsad relevans för svenska förhållanden pga amerikanska priser och förhållanden  Ej samhällsperspektiv  Artikeln hänvisar till teknisk rapport för exempelvis redovis- ning av kostnader som därför borde finnas till- gänglig. Konfidensinter- vall för ICER saknas

<sup>1</sup> ICER – Incremental Cost-Effectiveness Ratio, kvot som beskriver skillnaden i kostnader i förhållande till skillnad i effekt mellan åtgärden och relevant jämförelsealternativ.

<sup>2</sup> Dominant strategi en term inom ekonomiska utvärderingar som betyder att behandlingsalternativet både har bättre effekt på hälsa/livskvalitet och kostar mindre än jämförelsealternativet.

CE = Cost effectiveness; CORE = Center for outcomes research; N = Antal (number); QALY = Quality adjusted life years, kvalitetsjusterade levnadsår; SD = Standardavvikelse; TTO = Time trade off; UKPDS = United Kingdom prospective diabetes study; USD = Amerikanska dollar

## Referenser

1. SBU. Egna mätningar av blodglukos vid diabetes utan insulinbehandling. En Systematisk litteraturoversikt. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 2009. SBU-rapport nr 194. ISBN 978-91-85413-31-7.
2. Briggs A, Claxton K, Sculpher M. Decision Modelling for Health Economic Evaluation. Oxford, Oxford University Press; 2006.
3. Drummond M, Sculpher MJ, Torrance GW, O'Brien BJ, Stoddart GL. Methods for the economic evaluation of health care programmes. 3rd ed. Oxford, Oxford University Press; 2005.
4. Lifetime benefits and costs of intensive therapy as practiced in the diabetes control and complications trial. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *JAMA* 1996;276:1409-15.
5. Meltzer D, Egleston B, Stoffel D, Dasbach E. Effect of future costs on cost-effectiveness of medical interventions among young adults: the example of intensive therapy for type 1 diabetes mellitus. *Med Care* 2000;38:679-85.
6. 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.
7. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560-72.
8. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009;360:129-39.
9. Valentine WJ, Palmer AJ, Nicklasson L, Cobden D, Roze S. Improving life expectancy and decreasing the incidence of complications associated with type 2 diabetes: a modelling study of HbA1c targets. *Int J Clin Pract* 2006;60:1138-45.
10. Huang ES, Shook M, Jin L, Chin MH, Meltzer DO. The impact of patient preferences on the cost-effectiveness of intensive glucose control in older patients with new-onset diabetes. *Diabetes Care* 2006;29:259-64.
11. Earnshaw SR, Richter A, Sorensen SW, Hoerger TJ, Hicks KA, Engelgau M, et al. Optimal allocation of resources across four interventions for type 2 diabetes. *Med Decis Making* 2002;22:S80-91.
12. Cost-effectiveness of intensive glycemic control, intensified hypertension control, and serum cholesterol level reduction for type 2 diabetes. *JAMA* 2002;287:2542-51.
13. Clarke PM, Gray AM, Briggs A, Stevens RJ, Matthews DR, Holman RR. Cost-utility analyses of intensive blood glucose and tight blood pressure control in type 2 diabetes (UKPDS 72). *Diabetologia* 2005;48:868-77.
14. Clarke P, Gray A, Adler A, Stevens R, Raikou M, Cull C, et al. Cost-effectiveness analysis of intensive blood-glucose control

with metformin in overweight patients with type II diabetes (UKPDS No. 51). *Diabetologia* 2001;44:298-304.

15. Gray A, Raikou M, McGuire A, Fenn P, Stevens R, Cull C, et al. Cost effective-

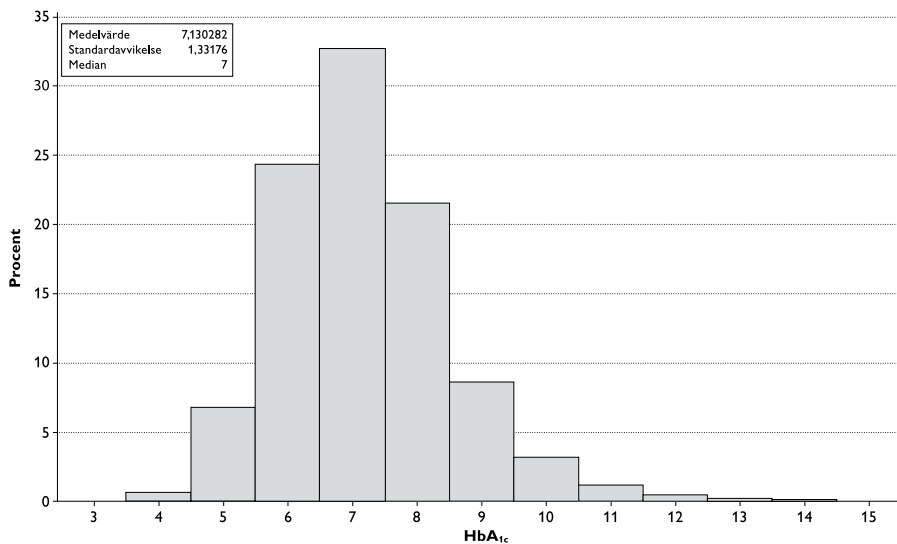
ness of an intensive blood glucose control policy in patients with type 2 diabetes: economic analysis alongside randomised controlled trial (UKPDS 41). United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. *BMJ* 2000;320:1373-8.



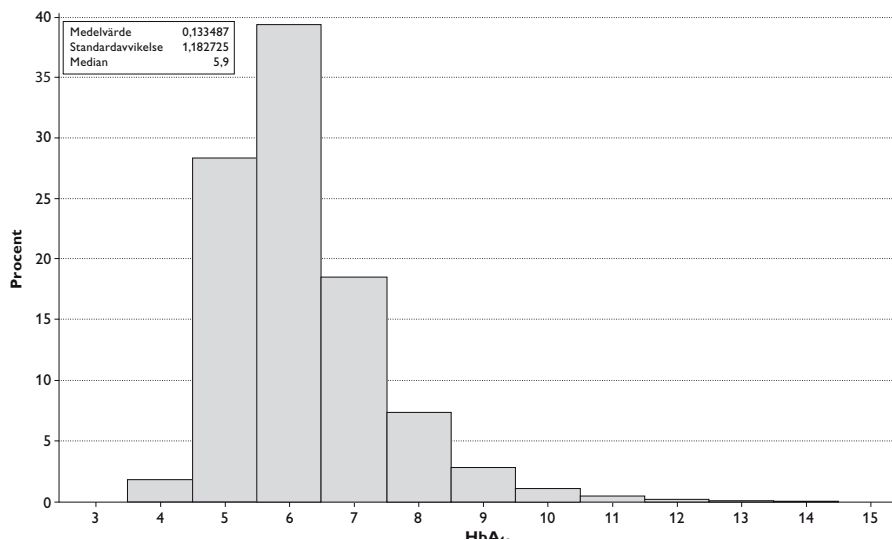
## 7. Konsekvensanalys

---

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 av 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<sub>1c</sub> bör man eftersträva ett så lågt HbA<sub>1c</sub> som möjligt samtidigt som man beaktar riskerna för allvarlig hypoglykemi. Ett rimligt riktvärde att eftersträva enligt de studier som granskats är HbA<sub>1c</sub> cirka 6,0 procent (Mono-S). Detta mål kan behöva justeras framför allt med hänsyn till risken för allvarlig hypoglykemi. Bästa möjliga HbA<sub>1c</sub>-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<sub>1c</sub> över 7 procent och medel-HbA<sub>1c</sub> är 7,1 procent, se Figur 7.1.



**Figur 7.1** Fördelning av HbA<sub>1c</sub>-värden för personer under 30 års ålder med typ 1-diabetes, medelvärde 7,1, SD 1,4. Antal personer 22 000. Källa: Nationella Diabetes Registret.



**Figur 7.2** Fördelning av HbA<sub>1c</sub>-värden för personer över 30 års ålder med typ 2-diabetes, medelvärde 6,2, SD 1,2. Antal personer 164 000. Källa: Nationella Diabetes Registret.



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. Intensivbehandling 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.

Intensiv glukossänkande behandling vid nydiagnostiserad typ 2-diabetes minskar risken för mikrovaskulära komplikationer. Efter mycket lång uppföljningstid ses även en minskad risk för kardiovaskulära händelser. Behandling av nydiagnostiserad typ 2-diabetes är dessutom förhållandevis okomplicerad och förenad med få biverkningar. Intensiv glukossänkande behandling vid nydiagnostiserad typ 2-diabetes är kostnadseffektiv. Även om patientnyttan är betydligt mindre än vid intensiv insulinbehandling av typ 1-diabetes bör man eftersträva att normalisera glukosvärden hos patienter med nydiagnostiserad typ 2-diabetes. Det är svårt att med stöd av UKPDS föreslå ett riktvärde för HbA<sub>1c</sub>. I internationella riktlinjer föreslås nedre riktvärden kring <5,5–6,0 procent. Intensivbehandling medför behov av patientutbildningsinsatser och regelbundna återbesök med adekvata tidsintervall. Behovet av resurser kan på kort sikt leda till ökade kostnader för samhället.

Även vid typ 2-diabetes med längre duration är intensiv glukossänkande behandling förenad med viss minskad risk för nefropati. Riktigt höga HbA<sub>1c</sub>-värden är skadliga och bör undvikas. Effekterna på hjärt-kärlsjukdom är motstridiga i studierna. Visserligen rapporteras i intensivgrupperna en minskad risk för icke-dödlig hjärtinfarkt men risken för död var ökad i en stor studie (ACCORD). Detta försvårar bedömningen av förhållandet mellan nytta och risk. Kostnadseffektiviteten är därför

oklar. Intensivbehandling i syfte att uppnå låga HbA<sub>1c</sub> 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<sub>1c</sub>. 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<sub>1c</sub> 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.

## 8. Kunskapsluckor och framtida forskningsområden

---

### *De mest angelägna forskningsfrågorna vid typ 1-diabetes är:*

- 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?
- Vilken nivå av HbA<sub>1c</sub> är optimal i olika patientgrupper, med tanke på balansen mellan nytta och risk?
- Hur ska patientens förmåga och motivation att bedriva intensiv insulinbehandling understödjas och utvecklas?

### *De mest angelägna forskningsfrågorna vid typ 2-diabetes är:*

- Hur påverkar intensiv glukossänkande behandling där HbA<sub>1c</sub> bibehållits lågt under lång tid (10 år eller längre) risken för diabeteskomplikationer och hjärt-kärlsjukdom?
- Hur påverkas förekomst och grad av långsiktiga komplikationer av den intensiva behandlingen i studierna ADVANCE, ACCORD och VADT?
- Hur ska patientens förmåga och motivation att bedriva intensiv glukossänkande behandling understödjas och utvecklas?
- Föreligger skillnader i förekomst av hjärt-kärlsjukdom, mikrovaskulära komplikationer och biverkningar vid olika läkemedelskombinationer?
- Vilken nivå av HbA<sub>1c</sub> är optimal i olika patientgrupper, med tanke på balansen mellan nytta och risk? Till exempel saknas studier där man inkluderat patienter äldre än 70 år.



## 9. Ordförklaringar och förkortningar

---

<b>ACCORD</b>	”Action to control cardiovascular risk in diabetes”
<b>ADOPT</b>	”A diabetes outcome progression trial”
<b>ADVANCE</b>	”Action in diabetes and vascular disease: Preterax and diamicron modified release controlled evaluation”
<b>Anabolt</b>	Vävnadsuppbyggande. Insulin verkar anabolt genom att stimulera tillväxt och uppbyggnad av kroppens vävnader och organ
<b>Ateroskleros</b>	Åderförkalkning
<b>Baslinjedata</b>	Egenskaper hos deltagare i vetenskaplig undersökning, fastställda vid undersökningens början. Exempel: ålder, kön, kroppsvikt, blodtryck, blodanalysvärden, tidigare eller aktuella sjukdomar
<b>Bias</b>	Systematiskt fel som kan uppstå vid klinisk undersökning eller vid beräkning av resultaten. <i>Publikationsbias</i> uppstår när studier som visar effekt av en behandling i högre utsträckning publiceras än studier som inte visar effekt. Behandlingen kan då synas mer effektiv än den i verkligheten är

<b>Blindning</b>	Maskering, åtgärder för att hemlighålla vissa centrala omständigheter i en undersökning tills den är avslutad och resultaten ska bearbetas. Viktigaste exemplet: i en blindad klinisk behandlingsprövning är det okänt vilka deltagare som får den ena eller den andra av de prövade behandlingsformerna. En viktig upplysning är vilka av parterna som uppgifterna har hållits hemliga för – deltagare, försöksledare, prövningspersonal och/eller statistiker
<b>Blodglukos</b>	Blodsocker
<b>BMI</b>	”Body mass index”. $\text{Vikt(kg)/längd(m)}^2$
<b>Bortfall</b>	Personer (patienter eller friska försökspersoner) som har gått med på att delta i en undersökning men som lämnat denna innan den fullbordats
<b>Compliance</b>	I vilken utsträckning en persons beteende stämmer överens med medicinska råd/ordinationer eller hälsoråd. Det svenska ordet följsamhet används ofta synonymt med compliance
<b>DCCT</b>	”Diabetes control and complications trial”
<b>DIGAMI</b>	”Diabetes mellitus insulin glucose infusion in acute myocardial infarction”
<b>Duration</b>	Varaktighet (t ex om sjukdom)
<b>Dyspné</b>	Upplevelse av ansträngd andning

<b>Effektvariabel</b>	En resultatvariabel som registreras och mäts inom ramen för en klinisk prövning. Exempel: hur stor andel i vardera gruppen som inom viss tid når normalt blodtryck i en prövning som jämför två läkemedel, eller hur stor sänkning av kolesterolhalten i blodet som uppnås med olika läkemedel. En effektvariabel mätt på definierat sätt utgör ett effektmått. Mätningen kan innebära att antalet händelser räknas (t ex antalet deltagare som insjuknar i viss sjukdom) eller att något kvantifieras (t ex analys av något i blodprov)
<b>Evidens</b>	Något som bedöms tyda på att ett visst förhållande gäller (av latinets <i>evidentia</i> ”tydlighet”). I termen evidensbaserad sjukvård betyder evidens systematisk observation som uppfyller vetenskapligt tillförlitliga kriterier på ett sådant sätt att de anses utgöra ”bästa tillgängliga bevis”. Evidens finns ofta allmänt tillgängligt i form av publicerade fakta, eventuellt också i texter (systematiska översikter, metaanalyser) som enligt vetenskapliga regler sammanfattar och kommenterar alla tillgängliga publikationer av sådana fakta
<b>Evidensstyrka</b>	Styrkan i en slutsats
<b>Exklusion</b>	Omständigheter som förhindrar att en person föreslås delta i en undersökning, eller att en viss studie inte tas med i en systematisk granskning. Dessa kriterier ska vara angivna i undersökningens protokoll. Exempel: personen har, förutom den sjukdom som ska studeras, också en annan sjukdom som kan väntas störa bedömningen. Graviditet är ett exklusionskriterium i nästan alla läkemedelsprövningar. Termen används även vid metaanalys och systematisk översikt och avser då omständigheter som gör att resultaten från en viss studie inte kan tas med

<b>Exposition</b>	Utsätts för någon faktor som kan påverka resultatet som rökning, miljöpåverkan, viss typ av läkemedel
<b>Fall-kontroll-studie</b>	Personer som har det problem som ska studeras ("fallen") jämförs beträffande exposition med "kontroller" som saknar detta problem. För varje fall utses en eller flera kontroller. Fall och kontroller måste vara lika varandra beträffande ålder och kön, ofta även beträffande bostadsområde, yrke m m (matchning)
<b>Frekvens</b>	Hur ofta något inträffar, eller hur många individer som tillhör en viss kategori
<b>Gliazoner</b>	En grupp av blodglukossänkande läkemedel som främst påverkar insulinkänsligheten
<b>Glukoskontroll</b>	Blodsockerkontroll
<b>HbA<sub>1</sub>, HbA<sub>1c</sub></b>	Den del av det syretransporterande blodfärgämnet hemoglobin (i röda blodkroppar) (Hemoglobin A <sub>1c</sub> ) som innehåller glukos. Halten avspeglar blodglukosnivån under den föregående 1–2 månadersperioden. Tidigare mätte man HbA <sub>1</sub> med en ospecifik metod. Numera mäts med det mer specifika HbA <sub>1c</sub>
<b>Heterogenitet</b>	Används i statistiska sammanhang för att beskriva graden av olikhet inom en grupp studier med samma syfte
<b>Homogenitet</b>	Används i statistiska sammanhang för att beskriva graden av likhet inom en grupp studier med samma syfte
<b>Hyperkoagulabilitet</b>	Ökad blodleivringsförmåga



<b>Hypoglykemi</b>	Onormalt blodsocker ofta kallad ”insulinkänning” eller ”insulinchock”. Allvarlig hypoglykemi innebär att personen inte kunnat häva den utan hjälp. Orsakas av insulin eller insulinfrisättande läkemedel
<b>ICER</b>	Inkrementella kostnadseffektkvoter (”incremental cost-effectiveness ratio”)
<b>Incidens</b>	Antalet fall av en viss sjukdom som uppträder i en befolkning under en viss tid eller antalet av en viss studerad händelse i en klinisk prövning eller kohortundersökning, dividerat med antalet deltagare i gruppen. Graden av skillnad mellan två grupper incidensstal kan uttryckas genom att det ena divideras med det andra till en incidenskvot
<b>Inklusionskriterier</b>	De betingelser som ska föreligga för att en person ska kunna föreslås att delta i en undersökning. Kriterierna, som ska vara angivna i projektplanen, kan gälla viss sjukdomsdiagnos, åldersgrupp m m
<b>Inkrementell</b>	Stegvis, se ICER
<b>Inkretinsystemet</b>	Hormoninsöndring från endokrina celler i tarmslemhinnan som stimulerar insulinfrisättning till blodet vid intag av föda
<b>Insulinanaloger</b>	Insulin som framställs genom kemisk modifikation, oftast genom utbyte eller tillägg av en eller flera aminosyror jämfört med det insulin som finns i människokroppen. Avsikten är att påskynda insulinets verknings-tid eller få insulin att verka under längre tid
<b>Insulinresistens</b>	Okänslighet för insulinets blodsockersänkande verkan. Kan även påverka omsättning av fett i kroppen

<b>Intention to treat-analys, ITT</b>	Resultatbearbetning (vid klinisk prövning) som tillämpar principen "avsikt att behandla", vilket innebär att resultat från alla deltagande patienter tas med, alltså bl a resultat från patienter som inte följt föreskrifterna (t ex slutat att ta prövningsläkemedel efter någon tid). "Intention to treat"-analys är önskvärd, eftersom vissa deltagares resultat annars kan uteslutas på otillräckliga eller felaktiga grunder
<b>Intermittent</b>	Med korta uppehåll avbruten
<b>Intervention</b>	En åtgärd som prövas, oftast sjukdomsbehandling (läkemedel, operation m m) eller sjukdomsbyggande åtgärd
<b>Intrikat</b>	Kinkig, krånglig, invecklad, svår (att utreda)
<b>Kausalt</b>	Som utgör eller anger orsak
<b>Ketoacidosis</b>	Syrabildning pga svår insulinbrist, vilken leder till sjunkande pH i blodet, ett allvarligt tillstånd som kan vara livshotande. Beror på okontrollerad bildning av ketoner, en nedbrytningsprodukt av fettsyror
<b>Kognitiv</b>	Relaterat till oftast medvetna eller potentiellt medvetna tankeverksamheter
<b>Kohortstudie</b>	En studie som gäller en grupp personer som utgör en kohort, dvs har vissa definierade egenskaper gemensamt, exempelvis alla personer som under en viss tidsperiod behandlats för en viss sjukdom. Vanligen gäller undersökningen två eller flera olika undergrupper i kohorten som ska jämföras på lång sikt, t ex avseende överlevnad eller uppkomsten av fetma. Förfarandet har nackdelen att grupperna inte tillkommit genom randomisering, vilket bl a kan medföra att de inte är fullt jämförbara

<b>Konfidensintervall</b>	Ett talintervall som med viss angiven sannolikhet innefattar det sanna värdet av t ex ett medeltal eller en oddskvot. Konfidensintervallet innehåller alla tänkbara värden som inte kan förkastas på grundval av föreliggande data. Vanligen anges övre och nedre gränsen för ett konfidensintervall som har 95 procents sannolikhet
<b>Kontrollgrupp</b>	Den deltagargrupp i en klinisk prövning som får överksam behandling t ex placebo eller den idag vanliga behandlingen. Gruppens resultat jämförs med dem i en grupp som får en ny behandling, t ex ett nytt läkemedel. Termen gäller också kontrollgruppen i fall–kontrollundersökning
<b>Labilitet</b>	Osäkerhet, ostadighet, obeständighet. Tillstånd hos kemiska föreningar som lätt sönderfaller; tendens till snabba lynnes- och affektväxlingar
<b>Livskvalitet</b>	En persons syn på sitt livsvärde, sådan den framgår av systematiska intervjuer som följer något av flera konstruerade instrument för värdering av livskvalitet. Skattning av livskvalitet är ett av effektmåten i många kliniska prövningar
<b>Makrovaskulär</b>	I stora blodkärl
<b>Makulaödem</b>	Vätskefylld svullnad av gula fläcken
<b>Manifest</b>	Uppenbar, tydlig, påvisbar, klart inrotad
<b>MCSG</b>	”Microalbuminuria collaborative study group”
<b>Medelvärde</b>	”Mean”, aritmetiskt medelvärde, genomsnitt. Summan av samtliga observationstal dividerad med antalet observationer

<b>Metaanalys</b>	Metod att göra en samlad bedömning av ett antal jämförande undersökningar genom att statistiskt sammanföra deras resultat. Genom omfattande litteratursökning anskaffas allt publicerat material inom det valda området. Ibland försöker man också skaffa fram opublicerade data. Hela materialet granskas, och uppställda inklusions- och exklusionskriterier avgör vilka undersökningar som ska accepteras. Metaanalysen redovisar samtliga resultat i form av ett jämförande resultatmått (t ex oddskvot) med tillhörande konfidensintervall samt, genom en statistisk sammanslagning av resultaten, ett samlat resultatmått med tillhörande konfidensintervall. Proceduren ger en överblick över tillgängliga resultat och deras samstämmighet (homogenitet). De summerade jämförelsemåtten ger en sammanfattande uppfattning om huruvida publikationerna visat att en metod är bättre än en annan metod (eller bättre än ingen åtgärd alls)
<b>Metmorfin</b>	Blodsockersänkande läkemedel som främst påverkar insulinkänsligheten i levern
<b>Mikroalbuminuri</b>	Liten mängd utsöndring av albumin i urinen, som överstiger normal mängd albumin i urinen men ligger under det som betecknas som manifest diabetisk njurskada (nefropati)
<b>Mikrovaskulär</b>	I små blodkärl
<b>Mono-S</b>	En metod för att mäta HbA <sub>1c</sub>
<b>Monoterapi</b>	Ensambehandling
<b>Nefropati</b>	Försämring av njurfunktionen som på sikt kan utvecklas till njursvikt

<b>Neuropati</b>	Nervlidande, nervsjukdom, sjukdomar med organiska förändringar i perifera nervers myelinskida och/eller axon
<b>Oftalmolog</b>	Ögonläkare, ögonspecialist
<b>Oral</b>	Via munnen
<b>Peroral</b>	(Om läkemedel eller dylikt) som ska tas in genom munnen, i tablettform eller flytande form
<b>Placebo</b>	Behandling som avses vara biologiskt överksam och som används för jämförelse av effekter och biverkningar med dito hos aktiv behandling. Den vanligaste formen av placebo är överksamma läkemedelsberedningar (t ex ”blindtabletter”), men placeboåtgärder kan ibland användas vid prövning av kirurgi, sjukgymnastik m m
<b>Population</b>	En grupp personer som har något gemensamt, t ex alla personer i Sverige, alla personer i ett visst landsting med en viss sjukdom. En klinisk undersökning utförs i regel på ett urval ur en population, t ex de personer med en viss diagnos som är kända vid en viss mottagning, inte bor alltför långt bort, accepterar att delta i undersökningen och uppfyller dennas inklusions- och exklusionskriterier. En sådan urvalsgrupp kan också kallas en (studie)population. I vidare statistisk bemärkelse är en population ett antal enheter eller företeelser som undersöks, t ex transplanterade organ, cellkulturer, besök på läkarmottagning, tillverkade produkter
<b>PROACTIVE</b>	”PROspective pioglitAzone Clinical Trial in macroVascular Events”
<b>Progressiv</b>	Fortskridande, som ökar eller tilltar

<b>Proliferativ</b>	Betecknar tillväxt eller utbredning, t ex onormal tillväxt av blodkärl i ögats näthinna vid diabetes
<b>QALY</b>	”Quality adjusted life years”, kvalitetsjusterade levnadsår, hälsovägda levnadsår, metod att uttrycka effekterna av sjukdomar och skador i en befolkning eller i en undersökt grupp genom att ange medellivslängden i antal år med full hälsa. Olika hälsoproblem ges olika indexvärden (1 = full hälsa, 0 = död). Dessa värden, viktade med prevalenserna, summeras till en reduktion av medellivslängden till QALY. En QALY-beräkning används ibland för att värdera effekten av medicinska åtgärder mot ett visst problem
<b>Randomisering</b>	Slumpmässig fördelning av deltagarna mellan grupperna i en undersökning. Randomiseringen är förutsättningen för att man med statistiska metoder ska kunna bedöma sannolikheten för att undersökningens resultat uppkommit genom slumpens verkan. Randomiseringen har dessutom förutsättningar att fördela okända störande faktorer (”confounders”) lika mellan grupperna samt göra grupperna önskvärt jämförbara i sin sammansättning; slumpen kan dock åstadkomma vissa skillnader. Randomisering utförs t ex genom att en dator genererar en slumpmässig sekvens (randomiseringskod) som avgör till vilken av undersökningens olika grupper varje ny deltagare ska föras. Randomisering ger tillsammans med blindning skydd mot selektionsbias
<b>RCT</b>	Randomiserad kontrollerad undersökning (”randomised controlled trial”)
<b>RECORD</b>	”Rosiglitazone evaluated for cardiac outcomes and regulation of glycemia in diabetes”

<b>Retinopati</b>	Sjukdom i näthinnan. Vid diabetes är det främst en påverkan av de små blodkärlen, mikroangiopati, som medför ökad risk för läckage och blödningar
<b>Risikfaktor</b>	En egenskap eller ett förhållande som indikerar ökad risk för att en person ska få en eller flera sjukdomar. Exempel: förekomst av ärftlig sjukdom i släkten eller tobaksrökning
<b>Sensitivitets- analys</b>	Känslighetsanalys, statistisk metod att bedöma hur ”stabila” undersökningsresultat är. Man ändrar vissa förutsättningar, t ex utesluter vissa avvikande data och noterar hur detta påverkar resultatet. Används främst i metaanalyser och hälsoekonomiska analyser
<b>Standard- avvikelse, standard- deviation (SD)</b>	Ett statistiskt mått på spridningen av observationer omkring medelvärdet
<b>Studie</b>	Allmän benämning på vetenskaplig undersökning. Termerna ”studie” och ”undersökning” används synonymt i denna ordlista. Olika former av studie/undersökning har dessutom speciella benämningar som framgår av denna ordlista
<b>Subkutan</b>	I underhuden. Insulin injiceras vanligen i underhuds-fettet
<b>Sulfonureider (SU)</b>	Läkemedel som ökar frisättning av insulin från buk-spottkörtelns insulinfrisättande betaceller
<b>Tremor</b>	Darrningar eller skakningar som orsakas av ofrivilliga, rytmiska muskelsammandragningar
<b>UKPDS</b>	”United Kingdom prospective diabetes study”

**VADT**

”Veterans affairs diabetes trial”

**Validitet**

Validitet: tillförlitligheten hos en metod, t ex en diagnostisk procedur. I vidare mening: egenskaper hos en undersökning. Intern validitet avser tillförlitligheten hos en undersöknings resultat, medan extern validitet gäller i vilken grad undersökningens resultat har bredare giltighet, t ex kan förmodas gälla alla personer med en viss sjukdom



# 10. Projektgrupp, externa granskare, bindningar och jäv

---

## Projektgrupp

*Christian Berne*

Professor, Akademiska sjukhuset, Uppsala

*Bo Freyschuss (projektledare)*

Docent, SBU, Stockholm

*Patrik Löfgren*

Specialistläkare, Med dr, Karolinska universitetssjukhuset, Huddinge

*Mikael Rydén (ordförande)*

Docent, Karolinska universitetssjukhuset, Huddinge

*Ewalotte Ränzlöv (projektassistent)*

SBU, Stockholm

*Katarina Steen Carlsson*

Forskarassistent och hälsoekonom, Lunds universitets centrum för hälsoekonomi, Lund

*Anne-Marie Suutari*

AT-läkare, Högländssjukhuset, Eksjö

*Håkan Thorsén*

Universitetslektor, Örebro universitet, Örebro

*Sophie Werkö (biträdande projektledare)*

Ekonomie doktor, SBU, Stockholm

## Externa granskare

*Erik Moberg*

Docent, Ersta sjukhus, Stockholm

*Peter Nilsson*

Professor, Lunds universitet, Universitetssjukhuset, Malmö

## Bindningar och jäv

SBU kräver att alla som deltar i projektgrupper lämnar skriftliga deklARATIONER avseende potentiella bindningar eller jäv. Sådana intressekonflikter kan föreligga om medlem i gruppen får ekonomisk ersättning från part som kan ha intresse i de frågor gruppen studerar. Gruppens ordförande och SBU tar därefter ställning till om det finns några omständigheter som skulle försvåra en objektiv värdering av kunskapsunderlaget och ger vid behov förslag till åtgärder. Inom projektgruppen har följande medlemmar deklarerat någon form av arvoderade samband med läkemedelsindustrin eller liknande.

## Projektgrupp

*Christian Berne*

### Läkemedelsprövningar (pågående)

Apidra (Sanofi-Aventis) deltar med 10 patienter från Akademiska sjukhuset i en multicenterstudie med insulin glulisine i insulinpump som lokalt ansvarig. Avslutas 2009.

### Läkemedelsprövningar (avslutade)

Internationell multicenterstudie: Gallant – 8. Principal Investigator för Sverige. AstraZeneca (kombinerad PPAR $\alpha$ / $\gamma$ -agonist). Avslutad, preparatets utveckling nedlagd maj 2006.

Medcom AB svenska multicenterstudie, lokal prövare, 6 patienter. Majsstärkelsepreparation för prevention av hypoglykemi vid typ 1-diabetes. Avslutad våren 2006.

## **Föreläsningar**

Under de senaste fem åren arvoderats för ej produktinriktade föreläsningar om diabetes vid efterutbildningar för läkare arrangerade av följande företag (sammanlagt ungefär 2–3 ggr/år).

Sanofi-Aventis, Novo Nordisk, Merck Sharp & Dohme, Novartis, GlaxoSmithKline, Roche.

Föredrag om epidemiologi vid Metabolt syndrom vid European Society for Cardiology Congress i Stockholm, september 2005 och i Tromsø september 2006. Boehringer-Ingelheim.

Föredrag internationellt forskarmöte med huvudfokus tillväxthormon (insulinresistens som kardiovaskulär riskfaktor) (2005-02), Pfizer.

## **Konsultarvoden, övrigt**

Utlåtande till Läkemedelsförmånsnämnden till stöd för att orlistat ingår i läkemedelsförmånen, baserat på ovanstående studie och övrigt publicerat material, Roche.

Bearbetat ett undervisningsmaterial (broschyr och sökbar CD) utarbetat av finska ledande diabetologer rörande behandling av typ 2-diabetes för användning i Sverige, Aventis (2003).

*Patrik Löfgren*

## **Läkemedelsstudier**

Sanofi Aventis: Studie av Rimonabant mot placebo.

Novo Nordisk: Studie av Liraglutid vs Exenatid.

*Mikael Rydén*

Enstaka föreläsninguppdrag för läkemedelsföretag (<1/månad).

Konsultuppdrag för Biovitrum inom preklinisk bedömning av läkemedel i utvecklingsfas inom metabola området.

*Katarina Steen Carlsson*

Finansiella intressen i den mån läkemedelsföretag etc ingår i Handelsbankens fonder.

Disease Management Diabetes. Ett samarbetsprojekt mellan Capio Citykliniken AB och Pfizer AB. Konsult med ansvar för hälsoekonomisk analys inom ramen för egen firma Healecon 2007–2008. Finansieras av Pfizer AB.

*Bobo Freyschuss, Ewalotte Ränzlöv, Anne-Marie Suutari, Håkan Thorsén* och *Sophie Werkö* har uppgivit att de inte har några förhållanden avseende jäv eller andra bindningar/intressekonflikter.

## **Externa granskare**

*Erik Moberg*

Deltagit i rådgivningsgrupper/”advisory boards” för Novo Nordisk, Eli Lilly, AstraZeneca och Novartis. Föreläst på kurser som sponsrats av Novo Nordisk, Eli Lilly, Sanofi-Aventis och Merck Sharp & Dohme för läkare och sjuksköterskor.

*Peter Nilsson*

### **Föreläsningar och expertpaneler**

Under de senaste fem åren arvoderats för ej produktinriktade föreläsningar om patofysiologi och behandlingsriktlinjer. Även deltagit i expertpaneler inom hjärt-kärl- och diabetesområdet arrangerade av följande företag: Pfizer, Merck Sharp & Dohme, Novartis och GlaxoSmithKline.

### **Läkemedelsstudier**

Deltagit som klinisk prövningsledare för ett flertal läkemedelsstudier som genomförts vid kliniska forskningsenheten vid universitetssjukhuset i Malmö, för följande företag: GlaxoSmithKline, Lilly, Novartis och Merck Sharp & Dohme.

**Konsultarvoden, övrigt**

Styrelsemedlem i European Society of Hypertension samt i Nationella Diabetesregistrets utdatagrupp. Anlitad som expert av Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, Läkemedelsverket och Vetenskapsrådet.



# Bilaga 1. Sökstrategier

---

## Intensivterapi

### PubMed November 2007

Diabetes complications (Me)			Insulin infusion systems (MeSH)			Intensive (TiAb) Continuous (TiAb)			Comparative study (PT) Controlled clinical trial (PT) Meta analysis (PT) Randomized controlled trial (PT) Multicenter study (PT) Systematic (SB) Systematic review (TiAb) Randomized (TiAb) AND Controlled (TiAb) AND Trial (TiAb)	
Diabetes (TiAb)				Insulin /AD (Me)						
Diabetic (TiAb)	AND	Angiopath* (TiAb)	AND	Insulin /AE (Me)	AND		AND			
		Coma (TiAb)		Insulin /TU (Me)						
		Ketoacidosis (TiAb)		Insulin /TH (Me)						
		Nephropath* (TiAb)		Insulin (TiAb)						
		Neuropath* (TiAb)		Diabetes (TiAb)						
		Diabetic foot (TiAb)		Diabetic (TiAb)						
		Retinopath* (TiAb)		IDDM (TiAb)						
		Hypoglyc* (TiAb)		NIDDM (TiAb)						
		Quality of life (TiAbMe)								
		Kidney /PA (Me)								
		Kidney /PP (Me)								

Limits: English (LA)

LA = Language Me = Medical Subject Headings (MeSH, PubMed); PT = Publication type;  
SB = Subset; TiAb = Title/Abstract; TiAbMe =

### Cochrane Library

Diabetes complications (Me)			Insulin infusion systems (Me)	
Diabetes (AF)			Insulin /AD (Me)	
Diabetic (AF)	AND	Angiopath* (AF)	Insulin /AE (Me)	
		Coma (AF)	Insulin /TU (Me)	
		Ketoacidosis (AF)	Insulin /TH (Me)	
		Nephropath* (AF)	Insulin (AF)	AND
		Neuropath* (AF)	Diabetes (AF)	AND
		Diabetic foot (AF)	Diabetic (AF)	Intensive (AF)
		Retinopath* (AF)	IDDM (AF)	Continuous (AF)
		Hypoglyc* (AF)	NIDDM (AF)	
		Quality of life (AFMe)		
		Kidney /PA (Me)		
		Kidney /PP (Me)		

AD = Administration and dosage (MeSH Subheading); AE = Adverse effects (MeSH Sub-  
heading) AF = All fields; AF,Me = All fields MeSH; Me = Medical Subject Headings (MeSH,  
PubMed); TH = Therapy (MeSH Subheading); TU = Therapeutic use (MeSH Subheading)



PubMed Mars 2008

<p>Diabetes (TiAb) Diabetic (TiAb)</p>	AND	<p>Diabetes complications (Me)</p> <p>Angiopath* (TiAb) Coma (TiAb) Ketoacidosis (TiAb) Nephropath* (TiAb) Neuropath* (TiAb) Diabetic foot (TiAb) Retinopath* (TiAb) Hypoglyc* (TiAb) Quality of life (TiAbMe) Kidney /PA (Me) Kidney /PP (Me)</p>	AND	<p>Insulin infusion systems (MeSH)</p> <p>Insulin /AD (Me) Insulin /AE (Me) Insulin /TU (Me) Insulin /TH (Me) Insulin (TiAb) Diabetes (TiAb) Diabetic (TiAb) IDDM (TiAb) NIDDM (TiAb)</p>	AND	<p>Intensive (TiAb) Continuous (TiAb)</p>	AND	<p>Costs and cost analysis (Me) Markov chains (Me) Computer simulation (Me) Cost (TiAb) Costs (TiAb) Cost-effective* (TiAb) Model* (TiAb) Economic model* (TiAb) Markov (TiAb) Computer modelling (TiAb) Simulation (TiAb) Simulate* (TiAb)</p>
--	-----	--	-----	---	-----	---	-----	---

Limits: English (LA)

Me = Medical Subject Headings (MeSH, PubMed); PA = Pathology (MeSH Subheading);  
PP = Physiopathology (MeSH Subheading); TiAb = Title/Abstract; TiAb,Me = Title/  
Abstract MeSH



## Bilaga 2. Granskningsmallar

---

Nedanstående granskningsmallar är baserade på såväl internationella erfarenheter som många synpunkter och erfarenheter såväl internt bland projektledare som externt. En grundläggande variant för granskningsmallar har utvecklats av Olof Nyrén vid Karolinska Institutet och använts i flera SBU-projekt.

Varje studietyp har sina metodproblem. Därför finns det olika granskningsmallar för olika studietyper.

- Randomiserade kontrollerade prövningar
- Kohortstudier med kontrollgrupper
- Fall–kontrollstudier
- Diagnostiska och prognostiska studier
- Systematiska översikter

För att bedöma den samlade evidensstyrkan enligt GRADE finns också ett arbetsblad (Bilaga 4).

I granskningsmallarna anges poäng för svaren till frågorna. Ju högre poäng desto högre kvalitet. Poängen är specifik för respektive granskningsmall/studietyp. Poängsystemet kan fungera som en vägledning för att göra en samlad bedömning av kvaliteten i varje enskild studie. Projektgrupperna får själva ta ställning till om man vill använda poängsystemet eller inte.

# Granskningsmall för randomiserad kontrollerad prövning

## 1. Extern validitet

### 1.1 Rekrytering av prövningsdeltagare

Personer som uppfyller inklusionskriterierna och inte utesluts av något exklusionskriterium benämns här "valbara".

- a) Är inklusionskriterierna tydligt formulerade och acceptabla?  
 Ja (= 2)  
 Nej (= 0)
- b) Är exklusionskriterierna tydligt formulerade och acceptabla?  
 Ja (= 2)  
 Nej (= 0)
- c) Framgår det hur många personer som exkluderades och varför?  
 Ja (= 2)  
 Nej (= 0)
- d) Togs valbara patienter in konsekutivt i studien?  
 Ja (= 1)  
 Nej (= 0)
- e) Har antal och orsaker angivits för de valbara patienter som inte kom att delta?  
 Ja (= 2)  
 Nej (= 0)

*Kommentar: Det finns även andra frågor som kan hänföras till begreppet extern validitet såsom frågorna under 3.1 och 3.2.*

## 2. Intern validitet

### 2.1 Tilldelning av åtgärd/intervention/behandling

- a) Är randomiseringsproceduren beskriven?  
 Ja, i detalj (= 3) Gå vidare till fråga 2.1 b och c  
 Ja, delvis (= 1) Gå vidare till fråga 2.1 d  
 Nej (= 0) Gå vidare till fråga 2.1 d
- b) Var det möjligt att manipulera randomiseringen?  
 Nej (t ex ogenomskinliga kuvert, datorgenererad sekvens som finns hos någon annan än prövningspersonalen) (= 0)  
 Ja (t ex om metoden innebär att singla slant eller kasta tärning) (= -1\*)

---

\* Minska i detta fall poängsumman med 1 poäng.

- c) Medförde randomiseringen en oförutsägbar helt slumpmässig allokering (dvs fördelning av deltagarna) mellan prövningsgrupperna?
- Ja (= 0)
  - Nej (= -1\*)
- d) Exkluderades några deltagare efter randomisering men före åtgärd/intervention/ behandling?
- Nej, inte alls (= 3)
  - Ja, men med liten risk att påverka resultaten (se kommenter) (= 2)
  - Ja, med stor risk att påverka resultaten (se kommentar) (= 0)

*Kommentar: Är det möjligt att man genom exklusion av försöksdeltagare har påverkat resultaten? Antalet deltagare som här lämnat studien bör sättas i relation till studiens storlek. Om exklusioner är jämnt fördelade över behandlingsarmarna och av skäl som är angivna och godtagbara så bedöms risken att resultaten kan påverkats som liten. Om mer än 5 procent av de randomiserade patienterna exkluderades eller att skälen inte är angivna eller godtagbara så bedöms risken som stor.*

## 2.2 Gruppernas jämförbarhet

- a) Finns en redogörelse för gruppernas fördelning avseende kända faktorer som kan inverka på resultatet (ex "patient characteristics" eller "demographic characteristics")?
- Ja (= 1)
  - Nej (= 0)
- b) Fanns det några väsentliga skillnader mellan grupperna (obalanser) i baslinjedata?
- Nej (= 1)
  - Ja (= 0)
- c) Om det fanns obalanser, gjordes några försök att korrigera dem i den statistiska analysen?
- Behövdes inte (inga obalanser av vikt fanns) (= 1)
  - Ja (= 1)
  - Nej, trots att det behövdes (= 0)

## 2.3 Blindning (maskering)

- a) Gjordes försök till blindning, dvs att dölja (maskera) i vilken grupp försöksdeltagarna (patienterna) hamnade?
- Nej (= öppen prövning) (= 0)
  - Enkelblindad – deltagarna var blindade (= 2)
  - Enkelblindad – observatör och/eller behandlare var blindade (= 2)
  - Dubbelblind – både deltagarna och behandlare och/eller observatör var blindade (= 3)
  - Dubbelblind + att det framgår av beskrivningen att all resultatbearbetning utfördes innan prövningskoden bröts (= 4)

---

\* Minska i detta fall poängsumman med en poäng.

- b) Fanns någon anledning att tro att blindningen inte fungerade (exempelvis genom viss biverkan av aktiv behandling eller bristande likhet mellan tabletter/kapslar avseende utseende eller smak)?
- Nej (= 1)
  - Ja (= 0)

*Kommentar: Fråga b belyser svårigheterna att blinda såväl deltagare som prövare. Det finns flera klassiska exempel på studier där man pga karakteristiska effekter eller biverkningar av interventionen inte lyckades med blindningen. I vissa studier prövar man om blindningen har fungerat genom att låta studiedeltagarna gissa om de fått aktiv behandling eller kontroll.*

#### 2.4 Följsamhet (compliance)

- a) Framgår det i vilken utsträckning deltagarna fullföljde behandlingen?
- Ja (= 1)
  - Nej (= 0) → Gå vidare till fråga 2.5
- b) Var andelen som fullföljde behandlingen acceptabelt\* stor?
- Ja (= 2)
  - Nej (= 0)

*Kommentar: Kontroll av följsamheten är särskilt viktig då man inte ser en signifikant effektskillnad mellan interventionsgrupp och kontrollgrupp. En bristande följsamhet minskar oftast såväl interventionens effekter som bieffekter. Vid en tydligt signifikant effekt av en intervention är kontroll av följsamheten ofta av mindre betydelse för såvitt problemen med följsamhet inte var koncentrerad till referensbehandlingsarmen (är tänkbar i placebokontrollerad studie om blindningen varit otillräcklig, alternativt i en head-to-head-jämförelse med en referensbehandling om den senare var associerad med mycket biverkningar).*

#### 2.5 Bortfall (antalet deltagare som inte har följts upp enligt studieprotokollet)

- a) Finns en redogörelse för hur stort bortfallet är och specificeras orsakerna till bortfallet?
- Ja (= 3)
  - Nej (= 0) → Gå vidare till fråga 2.6
- b) Hur stor är risken att bortfallet kan ha snedvridit resultaten?
- Liten (exempelvis bortfall <10%) (= 3)
  - Medel (exempelvis bortfall 10–19%) (= 2)
  - Stor (exempelvis bortfall 20–29%) (= 0)
  - Mycket stor (exempelvis bortfall ≥30%) → undersökningen bedöms ofta sakna informationsvärde vilket kan innebära exklusion från evidensbedömning

*Kommentar: Generellt ökar stora bortfall risken för att resultaten kan vara påverkade av systematiska fel. Det kan dock finnas tillfällen då man bedömer att även ett större bortfall sannolikt är slumpmässigt. Procentsiffrorna får därför ses som riktvärden. Bortfallet varierar*

---

\* Acceptabelt kan t ex vara att >80% av deltagarna fick >80% av den föreskrivna totaldosen.

mellan olika tidpunkter i en studie och kan dessutom variera mellan olika effektmått. Bortfallet är ofta större ju längre tid som har gått. Därmed kan kanske data för de sista besöken vara av tveksam validitet, medan resultaten för de första besöken kan vara giltiga.

## 2.6 Bedömning av biverkningar

- a) Vidtogs acceptabla åtgärder för att samla in och registrera information om biverkningar?
- Ja, systematisk insamling och rapportering (= 4)
  - Ja, begränsad beskrivning av inträffade biverkningar (= 2)
  - Nej (= 0)

## 2.7 Analys av resultaten

- a) Var det huvudsakliga (primära) effektmåttet (resultatvariabel och mätmetod) definierat i artikeln?
- Ja (= 1)
  - Nej (= 0)
- b) Var slutsatsen i studien baserad på det primära effektmåttet (enligt a ovan)?
- Ja (= 1)
  - Nej (= 0)
- c) Redovisade studien någon förhandshypotes? (Varför skulle just denna behandling vara effektiv?)
- Ja (= 1)
  - Nej (= 0)
- d) Var sekundära effektmått definierade i artikeln?
- Ja (= 1)
  - Nej (= 0)

*Kommentar: Frågorna 2.7 a–d belyser vikten av att det studerade effektmåttet har definierats i studieprotokollet som ett primärt eller sekundärt effektmått. Observera att det kan förekomma att studier redovisar resultat för effektmått som inte har definierats i protokollet. För nyare studier finns studieprotokoll eller synopsis tillgängligt på publika webb-sidor (exempelvis [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) eller [Controlled-trials.com](http://Controlled-trials.com)). Det är bra att som rutinåtgärd göra en kontroll av angiven primär effektvariabel på dessa webbsidor. Man bör iakttä en viss försiktighet vid användande av kombinerade effektmått.*

- e) Har det gjorts en ITT (intention-to-treat)-analys?
- Ja (= 4)
  - Nej (= 0)

*Kommentar: ITT-analys innebär att effekten beräknas på data från samtliga randomiserade deltagare i den behandlingsgrupp som de från början allokerades till. Om resultaten är beräknade på annat sätt än med ITT finns det risk för att behandlingseffekten blir över- eller underskattad.*

### 3. Bedömning av resultat och precision

#### 3.1 Bedömning av resultat

- a) Finns det en acceptabel definition av effektmåttet?
- Ja (= 3)
  - Nej (= 0)
- b) Är effektmåttet kliniskt relevant?
- Ja (= 2)
  - Relevansen diskutabel (= 0)
  - Relevans obefintlig → undersökningen bedöms sakna informationsvärde

#### 3.2 Minsta kliniskt relevanta effekt

- a) Var den minsta kliniskt relevanta effekten förhandsdefinierad?
- Ja (= 1)
  - Nej (= 0)
- b) Är den valda minsta kliniska relevanta effekten av rimlig storlek?
- Ja (= 1)
  - Nej (eller ej angiven) (= 0)

#### 3.3 Undersökningens statistiska styrka

- a) Är de överväganden och beräkningar som ligger till grund för urvalsstorleken ("sample size") tydligt beskrivna?
- Ja (= 2)
  - Nej (= 0)
- b) Hur stor blev styrkan, dvs sannolikheten för att en kliniskt relevant effekt skulle kunna påvisas med acceptabel signifikansnivå?
- Styrkan är inte angiven, men det fanns en starkt statistiskt signifikant effekt (= 3)
  - >90% (= 3)
  - 80–89% (= 2)
  - 70–79% (= 1)
  - <70% (= 0)
  - Inte angiven trots att resultatet inte var signifikant (= 0)



# Granskningsmall för kohortstudier med kontrollgrupper

Värdering av interventionsmetoders effekt och säkerhet

Värdering av riskfaktorer/riskmarkörers betydelse för att förutsäga sjukdom

## 1. Övergripande frågor

1.1 Är frågeställningen/hypotesen klart formulerad?

- Ja (= 2)
- Nej (= 0)

1.2 Är utfallen väl definierade?

- Ja (= 3)
- Nej (= 0)

1.3 Är interventionen/metoden/riskfaktorn väl definierad?

- Ja (= 2)
- Ja, delvis (= 1)
- Nej (= 0)

1.4 Rekryterades kohorten på ett acceptabelt sätt?

- Ja (= 2)
- Kan ej värderas (= 0)
- Nej (= 0)

*Kommentar: Är kohorten representativ för den definierade populationen?*

1.5 Är inklusionskriterier tydligt angivna?

- Ja (= 1)
- Nej (= 0)

1.6 Är exklusionskriterier tydligt angivna?

- Ja (= 1)
- Nej (= 0)

1.7 Var studiedeltagarna konsekutivt identifierade?

- Ja (= 1)
- Nej (= 0)
- Ej angivet (= 0)

*Kommentar: Med konsekutivt urval menas att alla patienter som uppfyller inklusionskriterier väljs under en viss fördefinierad tidsperiod. Metodologiskt kan urvalet påverka vilka typer av patienter man får, men framför allt är det viktigt att försöks- och kontrollgrupperna valts ut på samma sätt.*

1.8 Valbara deltagare som avböjde att delta: har antal och orsaker angivits?

- Ja (= 1)
- Nej (= 0)

1.9 Mättes interventionen/exponeringen adekvat?

- Ja (= 3)
- Kan ej värderas (= 1)
- Nej (= 0)

*Kommentar: Finns risk för mät- eller klassifikationsbias? Användes objektiva eller subjektiva metoder? Var metoderna validerade? Användes samma metoder på alla deltagare för att gruppera till interventions- respektive kontrollgrupp?*

1.10 Är jämförelsegruppen eller -grupperna adekvat valda?

- Ja (= 3)
- Nej (= 0)

*Kommentar: Finns en klar definition av jämförelsegruppen? Är det en jämförelse mellan intervention och en alternativ intervention eller mot ingen intervention alls? I den allmänna befolkningen eller i ett begränsat urval? Är jämförelsegruppen en historisk kontroll bör man vara särskilt försiktig vid värderingen.*

1.11 Är det en kliniskt relevant jämförelsegrupp?

- Ja (= 3)
- Kan ej värderas (= 1)
- Nej (= 0)

## 2. Utfallsmått

2.1 Mättes kritiska eller viktiga effektmått/utfall på ett adekvat sätt?

- Ja (= 3)
- Kan ej värderas (= 1)
- Nej (= 0)

2.2 Var de som bedömde utfallen/resultaten medvetna om vilken intervention individerna/patienterna fått eller de undersökta exponeringsstatus?

- Ja (= 0)
- Troligen inte (= 1)
- Nej (= 2)

*Kommentar: Om de som registrerar utfallen känner till vilka som fått en viss behandling kan detta öka risken för systematisk felregistrering.*

2.3 Finns anledning att tro att det förekom betydande registrerings-/mättningsbias?

- Ja (= 0)
- Nej (= 3)

*Kommentar: Om exempelvis expositionen är länkad till rökning och rökning i sin tur är förknippad med högre frekvens av besök i sjukvården och därför intensivare övervakning så kan registrerings/mättningsbias förekomma.*

### 3. Jämförbarhet och förväxlingsfaktorer (confounders)

3.1 Har författarna identifierat alla viktiga förväxlingsfaktorer (confounders)?

- Ja (= 3)
- Ja, delvis (= 2)
- Nej (= 0)
- Kan ej värderas (= 1)

Lista viktiga möjliga confounders som ej har studerats:

.....

.....

*Kommentar: Confounders är variabler som påverkar utfallet i effektmåtten och vars distribution över grupperna samtidigt skiljer sig åt. Ålder, kön, bakomliggande sjukdomshistoria, riskfaktorer och socioekonomisk status är ofta särskilt viktiga.*

3.2 Finns det information om hur förekomsten av förväxlingsfaktorer/confounders skiljer sig åt mellan grupperna?

- Ja (= 0)
- Kan ej värderas (= 2)
- Nej (= 3)

*Kommentar: Ett tips är att kolla den inledande tabellen (ofta) eller under bakgrundsdata (Baseline characteristics).*

3.3 Är risken för selektions- eller indikationsbias stor?

- Ja, stor (= 0)
- Ja, delvis (= 1)
- Måttlig, svår att bedöma (= 2)
- Nej, liten (= 3)

*Kommentar: Selektionsbias uppkommer när det i gruppernas sammansättning finns en eller flera inbyggda skillnader som i sig kan förklara skillnader i resultatet. Risken är särskilt stor när det gäller preventiva och symtomlindrande insatser som vissa välinsatta patientgrupper kan efterfråga. Risken är också stor när ett läkemedel eller en metod är särskilt lämplig att sättas in på högrisk- eller lågriskpatienter.*

### 4. Bortfall

4.1 Har antalet exkluderade personer angivits med uppgift om orsaker?

- Ja (= 3)
- Nej (= 0)

4.2 Finns en redovisning av deltagare som förlorats från uppföljningen (bortfall och de som har valt att inte fortsätta att delta i studien)?

- Ja (= 2)
- Nej (= 0)

#### 4.3 Hur stor är risken att bortfallet kan ha snedvridit resultaten?

- Liten (exempelvis bortfall <10%) (= 3)
- Medel (exempelvis bortfall 10–19%) (= 2)
- Stor (exempelvis bortfall 20–29%) (= 0)
- Mycket stor (exempelvis bortfall  $\geq 30\%$ ) → undersökningen bedöms ofta sakna informationsvärde vilket kan innebära exklusion från evidensbedömning

*Kommentar: Generellt ökar stora bortfall risken för att resultaten kan vara påverkade av systematiska fel. Det kan dock finnas tillfällen då man bedömer att även ett större bortfall sannolikt är slumpmässigt. Procentsiffrorna får därför ses som indikativa på om risken är stor eller liten. Bortfallet varierar också mellan olika tidpunkter i en studie och kan dessutom variera mellan olika effektmått. Bortfallet är ofta större ju längre tid som gått och därmed kan kanske data för de sista besöken vara av tveksam validitet, medan resultaten för de första besöken kan vara giltiga.*

### 5. Undersökningens statistiska styrka (power)

#### 5.1 Är överväganden och beräkningar till grund för val av urvalsstorlek ("sample size") tydligt beskrivna?

- Ja (= 2)
- Nej (= 0)

#### 5.2 Hur stor blev styrkan, dvs sannolikheten för att en kliniskt relevant effekt skulle kunna påvisas med acceptabel signifikansnivå?

- Styrkan ej angiven eftersom det fanns en starkt statistiskt signifikant effekt (= 3)
- >90% (= 3)
- 80–89% (= 2)
- 70–79% (= 1)
- <70% (= 0)
- Ej angiven trots icke-signifikant resultat (= 0)

*Kommentar: Små studier som inte har planerats för att kunna belysa den frågeställning som formulerats har ofta stora kvalitetsbrister i olika avseenden. Små studier har för det första inte möjlighet att besvara frågeställningen, men det är också ett tecken på att planeringen av studien varit bristfällig. Viktigt att bedöma studiens statistiska styrka (power) utifrån varje separat utfallsmått. Många studier kan t ex ha planerats för att belysa de positiva effekterna av en intervention, men inte biverkningar och risker.*

### 6. Analys

#### 6.1 Har den statistiska analysen av osäkerhet hanterats adekvat?

- Ja (= 3)
- Nej (= 0)

*Kommentar: Redovisas konfidensintervall m m på ett adekvat sätt eller finns det en motivering för att man inte gjort det, t ex vid totalundersökningar av stora datamaterial.*

6.2 Gjordes vid analysen försök att statistiskt korrigera för obalanser mellan grupperna med avseende på förväxlingsfaktorer/confounders?

- Nej, trots att behov finns (= 0)
- Ja, genom antingen
  - matchning/restriktion (= 2)
  - stratifierad analys (= 2)
  - multivariat modellanalys, t ex regressionsanalys (= 2)
  - "propensity score"-metodik (= 2)
- Obehövt, inga obalanser av vikt bedöms finnas (= 2)

6.3 Sammanfattande bedömning: Är resultaten trovärdiga?

- Ja (= 3)
- Nej (= 0)

*Kommentar: Är slutsatserna biologiskt trovärdiga? Föreligger en rimlig tidsrelation? Är sambandet starkt (mycket höga eller låga relativa risker)? Finns ett dos-responssamband? Konsistens inom subgrupper i studien? Stämmer resultaten med fynd från andra slags forskning som randomiserade försök eller mekanistisk forskning?*



## Bilaga 3. Exkluderade artiklar

---

Följande studier har exkluderats pga att de ej uppfyllt inklusionskriterierna (effektmaßt, studiepopulation, eller studielängd).

### STENO 1 och STENO 2, uppföljningstid 2 år (12 artiklar)

Effect of 6 months of strict metabolic control on eye and kidney function in insulin-dependent diabetics with background retinopathy. Steno study group. *Lancet* 1982;1:121-4.

Feldt-Rasmussen B. Increased transcapillary escape rate of albumin in type 1 (insulin-dependent) diabetic patients with microalbuminuria. *Diabetologia* 1986;29:282-6.

Feldt-Rasmussen B, Hegedus L, Mathiesen ER, Deckert T. Kidney volume in type 1 (insulin-dependent) diabetic patients with normal or increased urinary albumin excretion: effect of long-term improved metabolic control. *Scand J Clin Lab Invest* 1991; 51:31-6.

Feldt-Rasmussen B, Mathiesen ER, Deckert T. Effect of two years of strict metabolic control on progression of incipient nephropathy in insulin-dependent diabetes. *Lancet* 1986;2:1300-4.

Feldt-Rasmussen B, Mathiesen ER, Hegedus L, Deckert T. Kidney function during 12 months of strict metabolic control in insulin-dependent diabetic patients with incipient nephropathy. *N Engl J Med* 1986;314:665-70.

Feldt-Rasmussen B, Mathiesen ER, Jensen T, Lauritzen T, Deckert T. Effect of improved metabolic control on loss of kidney function in type 1 (insulin-dependent)

diabetic patients: an update of the Steno studies. *Diabetologia* 1991;34:164-70.

Gaede P, Vedel P, Parving HH, Pedersen O. Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: the Steno type 2 randomised study. *Lancet* 1999;353:617-22.

Lauritzen T, Frost-Larsen K, Larsen HW, Deckert T. Effect of 1 year of near-normal blood glucose levels on retinopathy in insulin-dependent diabetics. *Lancet* 1983; 1:200-4.

Lauritzen T, Frost-Larsen K, Larsen HW, Deckert T. Two-year experience with continuous subcutaneous insulin infusion in relation to retinopathy and neuropathy. *Diabetes* 1985;34 Suppl 3:74-9.

Lauritzen T, Frost-Larsen K, Larsen HW, Deckert T, Keiding N, Nielsen G. Continuous subcutaneous insulin. *Lancet* 1983;1:1445-6.

Pedersen O, Gaede P. Intensified multifactorial intervention and cardiovascular outcome in type 2 diabetes: the Steno-2 study. *Metabolism* 2003;52:19-23.

Thorsteinsson B, Pramming S, Lauritzen T, Binder C. Frequency of daytime biochemical hypoglycaemia in insulin-treated diabetic patients: relation to daily median blood glucose concentrations. *Diabet Med* 1986;3:147-51.

## Oslo-studien, oppfølgingstid 4 år (12 artiklar)

- Amthor KF, Dahl-Jorgensen K, Berg TJ, Heier MS, Sandvik L, Aagenaes O, et al. The effect of 8 years of strict glycaemic control on peripheral nerve function in IDDM patients: the Oslo Study. *Diabetologia* 1994;37:579-84.
- Bangstad HJ, Kofoed-Enevoldsen A, Dahl-Jorgensen K, Hanssen KF. Glomerular charge selectivity and the influence of improved blood glucose control in type 1 (insulin-dependent) diabetic patients with microalbuminuria. *Diabetologia* 1992;35:1165-9.
- Bangstad HJ, Osterby R, Dahl-Jorgensen K, Berg KJ, Hartmann A, Hanssen KF. Improvement of blood glucose control in IDDM patients retards the progression of morphological changes in early diabetic nephropathy. *Diabetologia* 1994;37:483-90.
- Brinchmann-Hansen O, Dahl-Jorgensen K, Hanssen KF, Sandvik L. Effects of intensified insulin treatment on various lesions of diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 1985;100:644-53.
- Brinchmann-Hansen O, Dahl-Jorgensen K, Hanssen KF, Sandvik L. Oscillatory potentials, macular recovery time, and diabetic retinopathy through 3 years of intensified insulin treatment. *Ophthalmology* 1988;95:1358-66.
- Brinchmann-Hansen O, Dahl-Jorgensen K, Hanssen KF, Sandvik L. Effects of intensified insulin treatment on retinal vessels in diabetic patients. *Br J Ophthalmol* 1988;72:666-73.
- Brinchmann-Hansen O, Dahl-Jorgensen K, Hanssen KF, Sandvik L. The response of diabetic retinopathy to 41 months of multiple insulin injections, insulin pumps, and conventional insulin therapy. *Arch Ophthalmol* 1988;106:1242-6.
- Dahl-Jorgensen K. Near-normoglycemia and late diabetic complications. The Oslo Study. *Acta Endocrinol Suppl (Copenh)* 1987;284:1-38.
- Dahl-Jorgensen K, Bjoro T, Kierulf P, Sandvik L, Bangstad HJ, Hanssen KF. Long-term glycaemic control and kidney function in insulin-dependent diabetes mellitus. *Kidney Int* 1992;41:920-3.
- Dahl-Jorgensen K, Brinchmann-Hansen O, Hanssen KF, Ganes T, Kierulf P, Smeland E, et al. Effect of near normoglycaemia for two years on progression of early diabetic retinopathy, nephropathy, and neuropathy: the Oslo study. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986;293:1195-9.
- Dahl-Jorgensen K, Brinchmann-Hansen O, Hanssen KF, Sandvik L, Aagenaes O. Rapid tightening of blood glucose control leads to transient deterioration of retinopathy in insulin dependent diabetes mellitus: the Oslo study. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985;290:811-5.
- Hanssen KF, Dahl-Jorgensen K, Brinchmann-Hansen O. The influence of strict control on diabetic complications. *Acta Endocrinol Suppl (Copenh)* 1985;272:57-60.



## KROC, uppföljningstid 2 år (2 artiklar)

Blood glucose control and the evolution of diabetic retinopathy and albuminuria. A preliminary multicenter trial. The Kroc Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 1984;311:365-72.

Diabetic retinopathy after two years of intensified insulin treatment. Follow-up of the Kroc Collaborative Study. The Kroc Collaborative Study Group. *JAMA* 1988;260:37-41.

## Övriga studier (29 artiklar)

Christensen CK, Christiansen JS, Schmitz A, Christensen T, Hermansen K, Mogensen CE. Effect of continuous subcutaneous insulin infusion on kidney function and size in IDDM patients: a 2 year controlled study. *J Diabet Complications* 1987;1:91-5.

Azad N, Emanuele NV, Abraira C, Henderson WG, Colwell J, Levin SR, et al. The effects of intensive glycemic control on neuropathy in the VA cooperative study on type II diabetes mellitus (VA CSDM). *J Diabetes Complications* 1999;13:307-13.

Beck-Nielsen H, Olesen T, Mogensen CE, Richelsen B, Olsen HW, Ehlers N, et al. Effect of near normoglycemia for 5 years on progression of early diabetic retinopathy and renal involvement. *Diabetes Res* 1990;15:185-90.

Beck-Nielsen H, Richelsen B, Mogensen CE, Olsen T, Ehlers N, Nielsen CB, et al. Effect of insulin pump treatment for one year on renal function and retinal morphology in patients with IDDM. *Diabetes Care* 1985;8:585-9.

Canny CL, Kohner EM, Trautman J, Puklin J, Morse P. Comparison of stereofundus photographs in patients with insulin-dependent diabetes during conventional insulin treatment or continuous subcuta-

neous insulin infusion. *Diabetes* 1985; 34 Suppl 3:50-5.

Christensen CK, Christiansen JS, Christensen T, Hermansen K, Mogensen CE. The effect of six months continuous subcutaneous insulin infusion on kidney function and size in insulin-dependent diabetics. *Diabet Med* 1986;3:29-32.

Christensen CK, Christiansen JS, Schmitz A, Christensen T, Hermansen K, Mogensen CE. Effect of continuous subcutaneous insulin infusion on kidney function and size in IDDM patients: a 2 year controlled study. *J Diabet Complications* 1987;1:91-5.

Ciavarella A, Vannini P, Flammini M, Bacci L, Forlani G, Borgnino LC. Effect of long-term near-normoglycemia on the progression of diabetic nephropathy. *Diabete Metab* 1985;11:3-8.

de Beaufort CE, Houtzagers CM, Bruining GJ, Aarsen RS, den Boer NC, Grose WF, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) versus conventional injection therapy in newly diagnosed diabetic children: two-year follow-up of a randomized, prospective trial. *Diabet Med* 1989;6:766-71.

Eschwege E, Job D, Guyot-Argenton C, Aubry JP, Tchobroutsky G. Delayed pro-

- gression of diabetic retinopathy by divided insulin administration: a further follow-up. *Diabetologia* 1979;16:13-5.
- Fox LA, Buckloh LM, Smith SD, Wysocki T, Mauras N. A randomized controlled trial of insulin pump therapy in young children with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:1277-81.
- Grey NJ, Perdrizet GA. Reduction of nosocomial infections in the surgical intensive-care unit by strict glycemic control. *Endocr Pract* 2004;10 Suppl 2: 46-52.
- Helve E, Koivisto VA, Lehtonen A, Pelkonen R, Huttunen JK, Nikkila EA. A crossover comparison of continuous insulin infusion and conventional injection treatment of type I diabetes. *Acta Med Scand* 1987;221:385-93.
- Helve E, Laatikainen L, Merenmies L, Koivisto VA. Continuous insulin infusion therapy and retinopathy in patients with type I diabetes. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1987;115:313-9.
- Hershey T, Bhargava N, Sadler M, White NH, Craft S. Conventional versus intensive diabetes therapy in children with type 1 diabetes: effects on memory and motor speed. *Diabetes Care* 1999;22:1318-24.
- Holman RR, Dornan TL, Mayon-White V, Howard-Williams J, Orde-Peckar C, Jenkins L, et al. Prevention of deterioration of renal and sensory-nerve function by more intensive management of insulin-dependent diabetic patients. A two-year randomised prospective study. *Lancet* 1983;1:204-8.
- Jakobsen J, Christiansen JS, Kristoffersen I, Christensen CK, Hermansen K, Schmitz A, et al. Autonomic and somatosensory nerve function after 2 years of continuous subcutaneous insulin infusion in type I diabetes. *Diabetes* 1988;37:452-5.
- Jennings AM, Lewis KS, Murdoch S, Talbot JF, Bradley C, Ward JD. Randomized trial comparing continuous subcutaneous insulin infusion and conventional insulin therapy in type II diabetic patients poorly controlled with sulfonylureas. *Diabetes Care* 1991;14: 738-44.
- Laatikainen L, Teramo K, Hieta-Heikurainen H, Koivisto V, Pelkonen R. A controlled study of the influence of continuous subcutaneous insulin infusion treatment on diabetic retinopathy during pregnancy. *Acta Med Scand* 1987;221: 367-76.
- Linn T, Ortac K, Laube H, Federlin K. Intensive therapy in adult insulin-dependent diabetes mellitus is associated with improved insulin sensitivity and reserve: a randomized, controlled, prospective study over 5 years in newly diagnosed patients. *Metabolism* 1996;45:1508-13.
- Ng Tang Fui S, Pickup JC, Bending JJ, Collins AC, Keen H, Dalton N. Hypoglycemia and counterregulation in insulin-dependent diabetic patients: a comparison of continuous subcutaneous insulin infusion and conventional insulin injection therapy. *Diabetes Care* 1986;9:221-7.
- Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, Miyata T, Isami S, Motoyoshi S, et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract* 1995;28:103-17.

- Olsen T, Ehlers N, Nielsen CB, Beck-Nielsen H. Diabetic retinopathy after one year of improved metabolic control obtained by continuous subcutaneous insulin infusion (CSII). *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1985;63:315-9.
- Olsen T, Richelsen B, Ehlers N, Beck-Nielsen H. Diabetic retinopathy after 3 years' treatment with continuous subcutaneous insulin infusion (CSII). *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1987;65:185-9.
- Service FJ, Rizza RA, Daube JR, O'Brien PC, Dyck PJ. Near normoglycaemia improved nerve conduction and vibration sensation in diabetic neuropathy. *Diabetologia* 1985;28:722-7.
- Shichiri M, Kishikawa H, Ohkubo Y, Wake N. Long-term results of the Kumamoto Study on optimal diabetes control in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2000;23 Suppl 2:B21-9.
- Thompson JS, Duckworth WC, Saudek CD, Giobbie-Hurder A. Surgical experience with implantable insulin pumps. Department of Veterans Affairs Implantable Insulin Pump Study Group. *Am J Surg* 1998;176:622-6.
- Wiseman MJ, Saunders AJ, Keen H, Viberti G. Effect of blood glucose control on increased glomerular filtration rate and kidney size in insulin-dependent diabetes. *N Engl J Med* 1985;312:617-21.
- Yngen M, Norhammar A, Hjemdahl P, Wallen NH. Effects of improved metabolic control on platelet reactivity in patients with type 2 diabetes mellitus following coronary angioplasty. *Diab Vasc Dis Res* 2006;3:52-6.



## Bilaga 4. Arbetsblad

---

Tillstånd:	
Åtgärd:	
Effektmått:	
Ingående studier: Bedömning i utgångsläget: Hög kvalitet, ofta RCT <input type="checkbox"/> (++++) Medelhög kvalitet <input type="checkbox"/> (+++) Begränsad kvalitet <input type="checkbox"/> (++) (ofta kohortstudier, t ex behandlingsstudier med kontrollgrupp)	
Antal studier:	Antal pat:
Studiekvalitet (Randomiseringsförfarande, blindning, uppföljning, bortfall, intention-to-treat, relevant confounderkontroll i kohortstudier, m m)	
<input type="checkbox"/> Inga begränsningar	<input type="checkbox"/> 0
<input type="checkbox"/> Vissa begränsningar (men inte nog för nedgradering)	<input type="checkbox"/> 0
<input type="checkbox"/> Allvarliga begränsningar (minska ett steg)	<input type="checkbox"/> -1
<input type="checkbox"/> Mycket allvarliga begränsningar (minska två steg)	<input type="checkbox"/> -2
Kommentera begränsningar eller grundvalen för nedgradering:	
Samstämmighet och överensstämmelse (Estimat av relativa effekten lika storlek och riktning mellan studierna? Överlappande konfidensintervall?)	
Baserat på metaanalys	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nej <input type="checkbox"/> Inget
Statistisk test för heterogenitet	<input type="checkbox"/> Chi <sup>2</sup> <input type="checkbox"/> I <sup>2</sup>
<input type="checkbox"/> Inga problem, stor konsistens mellan studierna	<input type="checkbox"/> 0
<input type="checkbox"/> Viss heterogenitet (men inte nog för nedgradering)	<input type="checkbox"/> 0?
<input type="checkbox"/> Bekymmersam heterogenitet (minska ett steg)	<input type="checkbox"/> -1
Kommentera brist på överensstämmelse eller grundvalen för nedgradering:	

Överförbarhet, relevans (Studiepopulation – extern validitet, interventionens specificitet, effektmåttets relevans, relevans av jämförelsemetod, sjukvårdsmiljö, adekvat uppföljningstid)

- |   |                             |
|---|-----------------------------|
| <input type="checkbox"/> Ingen osäkerhet                                | <input type="checkbox"/> 0  |
| <input type="checkbox"/> Viss osäkerhet (men inte nog för nedgradering) | <input type="checkbox"/> 0? |
| <input type="checkbox"/> Osäkerhet (minska ett steg)                    | <input type="checkbox"/> -1 |
| <input type="checkbox"/> Påtaglig osäkerhet (minska två steg)           | <input type="checkbox"/> 2  |

Kommentera viss osäkerhet eller grundvalen för nedgradering:  
Extern validitet.

Oprecisa data (Få händelser, vida konfidensintervall som infattar möjlig ogynnsam effekt)

- |  |                             |
|--|-----------------------------|
| <input type="checkbox"/> Inga problem  | <input type="checkbox"/> 0  |
| <input type="checkbox"/> Vissa problem med precision (men inte nog för nedgradering) | <input type="checkbox"/> 0? |
| <input type="checkbox"/> Oprecisa data (minska ett steg)                             | <input type="checkbox"/> -1 |

Kommentera viss osäkerhet eller grundvalen för nedgradering:

Risk för publikationsbias (Få och små studier från samma forskargrupp eller företag som alla visar samma sak, många kända opublicerade studier, se [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) över påbörjade studier, "funnel plot")

- |   |                             |
|---|-----------------------------|
| <input type="checkbox"/> Inga problem                                     | <input type="checkbox"/> 0  |
| <input type="checkbox"/> Klar risk för publikationsbias (minska ett steg) | <input type="checkbox"/> -1 |

Kommentera grundvalen för nedgradering:

Effektstorlek Vid stor effekt eller mycket stor effekt kan man uppgradera evidensstyrkan

- |   |                             |
|---|-----------------------------|
| <input type="checkbox"/> Ej relevant  | <input type="checkbox"/> 0  |
| <input type="checkbox"/> Stor effekt (RR <0,5 eller >2) (öka ett steg)        | <input type="checkbox"/> +1 |
| <input type="checkbox"/> Mycket stor effekt (RR <0,2 eller >5) (öka två steg) | <input type="checkbox"/> +2 |

Kommentera grundvalen för uppgradering:

<input type="checkbox"/> Kommentera andra viktiga aspekter som ska beaktas vid kategorisering av evidensstyrka/bedömning av vetenskapligt underlag, t ex dos-respons. <input type="checkbox"/> +1 <input type="checkbox"/> +2	
Räcker summan av smärre brister under flera punkter till en nedgradering med ytterligare ett helt steg?	
<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nej	<input type="checkbox"/> -1 <input type="checkbox"/> 0
Slutlig evidensstyrka (införs i sammanfattande resultattabell)	
<input type="checkbox"/> Starkt vetenskapligt underlag	(⊕⊕⊕⊕)
<input type="checkbox"/> Måttligt starkt vetenskapligt underlag	(⊕⊕⊕○)
<input type="checkbox"/> Begränsat vetenskapligt underlag	(⊕⊕○○)
<input type="checkbox"/> Otillräckligt vetenskapligt underlag	(⊕○○○)

# Rapporter publicerade av SBU

## Gula rapporter (2003–2009)

- 
- Intensiv glukossänkande behandling vid diabetes (2009), nr 196
- 
- Patientutbildning vid diabetes (2009), nr 195
- 
- Egna mätningar av blodglukos vid diabetes utan insulinbehandling (2009), nr 194
- 
- Äldres läkemedelanvändning – hur kan den förbättras? (2009), nr 193
- 
- Transkraniell magnetstimulering (Uppdatering av Kapitel 8 i SBU-rapport 166/2 från 2004) (2009), nr 192. *Publiceras endast i elektronisk version på [www.sbu.se](http://www.sbu.se)*
- 
- Vacciner till barn – skyddseffekt och biverkningar (2008), nr 191
- 
- Öppenvinkelglaukom (grön starr) – diagnostik, uppföljning och behandling (2008), nr 190
- 
- Rörbehandling vid inflammation i mellanörat (2008), nr 189
- 
- Karies – diagnostik, riskbedömning och icke-invasiv behandling (2007), nr 188
- 
- Benartärsjukdom – diagnostik och behandling (2007), nr 187
- 
- Ljusterapi vid depression samt övrig behandling av årstidsbunden depression (Uppdatering av Kapitel 9 i SBU-rapport 166/2 från 2004) (2007), nr 186. *Publiceras endast i elektronisk version på [www.sbu.se](http://www.sbu.se)*
- 
- Dyspepsi och reflux (2007), nr 185
- 
- Nyttan av att berika mjöl med folsyra i syfte att minska risken för neuralrörsdefekter (2007), nr 183
- 
- Metoder för att främja fysisk aktivitet (2006), nr 181
- 
- Måttligt förhöjt blodtryck (Uppdatering av SBU-rapport 170/1 från 2004) (2007), nr 170/1U
- 
- Metoder för tidig fosterdiagnostik (2006), nr 182
- 
- Hjärnskakning – övervakning på sjukhus eller datortomografi och hemgång? (Uppdatering av rapport från 2000) (2006), nr 180
- 
- Metoder för behandling av långvarig smärta (2006), två volymer, nr 177/1+2
- 
- Riskbedömningar inom psykiatri – kan våld i samhället förutsägas? (2005), nr 175
- 
- Bettavvikelser och tandreglering i ett hälsoperspektiv (2005), nr 176
- 
- Behandling av ångestsyndrom (2005), två volymer, nr 171/1+2
- 
- Förebyggande åtgärder mot fetma (2004), nr 173
- 
- Måttligt förhöjt blodtryck (2004), två volymer, nr 170/1+2
- 
- Kronisk parodontit – prevention, diagnostik och behandling (2004), nr 169
- 
- Behandling av depressionssjukdomar (2004), tre volymer, nr 166/1+2+3
- 
- Sjukskrivning – orsaker, konsekvenser och praxis (2003), nr 167
- 
- Osteoporos – prevention, diagnostik och behandling (2003), två volymer, nr 165/1+2
- 
- Hörapparat för vuxna – nytta och kostnader (2003), nr 164
- 
- Strålbehandling vid cancer (2003), två volymer, nr 162/1+2
-



## **Vita rapporter (1999–2009)**

Behandling med vitamin D och kalcium (2006), nr 178
Volym och kvalitet (2005), nr 179
ADHD hos flickor (2005), nr 174
Evidensbaserad äldrevård (2003), nr 163
Rökning och ohälsa i munnen (2002), nr 157
Placebo (2000), Ges ut av Liber, nr 154
Behov av utvärdering i tandvården (2000), nr 152
Sveriges ekonomi och sjukvårdens III, Konferensrapport (2000), nr 149
Alert – Nya medicinska metoder (2000), nr 148
Barn födda efter konstgjord befruktning (IVF) (2000), nr 147
Patient–läkarrelationen (1999), Ges ut av Natur och Kultur, nr 144
Evidensbaserad omvårdnad: Behandling av patienter med schizofreni (1999), nr 4
Evidensbaserad omvårdnad: Patienter med depressionssjukdomar (1999), nr 3
Evidensbaserad omvårdnad: Patienter med måttligt förhöjt blodtryck (1998), nr 2
Evidensbaserad omvårdnad: Strålbehandling av patienter med cancer (1998), nr 1
Evidensbaserad sjukgymnastik: Patienter med ländryggsbesvär (1999), nr 102
Evidensbaserad sjukgymnastik: Patienter med nackbesvär (1999), nr 101

## **SBU Alert-rapporter (2005–2009)**

Datorstödd träning för barn med ADHD, nr 2009-05
Dopaminerga medel vid restless legs syndrome, nr 2009-04
Laser vid avlägsnande av karies, nr 2009-03
Leukocytaferes vid inflammatorisk tarmsjukdom, främst ulcerös kolit, nr 2009-02
Kylbehandling av nyfödda barn som drabbats av allvarlig syrebrist under förlösningen, nr 2009-01
Mätning av kväveoxid i utandningsluft vid astma, nr 2008-05
Screening för bukaortaanerysm, nr 2008-04
Ranibizumab för behandling av åldersförändringar i näthinnans gula fläck, nr 2008-03
EEG-baserad anestesiidjupsmonitorering, nr 2008-02
Allmän barnvaccination mot HPV 16 och 18 i syfte att förebygga livmoderhalscancer, nr 2008-01
Självtestning och egenvård vid användning av blodproppsförebyggande läkemedel, nr 2007-05
Operation vid brytningsfel i ögat, nr 2007-04
Datorbaserad kognitiv beteendeterapi vid ångestsyndrom eller depression, nr 2007-03
Perkutan vertebroplastik vid svår ryggsmärta pga kotkompression, nr 2007-02
Pacemaker för synkronisering av hjärtkamrarnas rytm (CRT) vid kronisk hjärtsvikt, nr 2007-01

---

Nya immunmodulerande läkemedel vid måttlig till svår psoriasis, nr 2006-07

---

Implanterbar defibrillator, nr 2006-06

---

Natriuretiska peptider som hjälp vid diagnostik av hjärtsvikt, nr 2006-05

---

ST-analys i kombination med CTG (STAN) för fosterövervakning under förlossning, nr 2006-04

---

Individanpassad vård av underburna barn – NIDCAP, nr 2006-03

---

Sänkning av kroppstemperaturen efter hävt hjärtstopp, nr 2006-02

---

Bilaterala cochleaimplantat (CI) hos barn, nr 2006-01

---

Dialektisk beteendeterapi (DBT) vid borderline personlighetsstörning, nr 2005-07

---

Nedkylning av hårbotten för att förhindra håravfall i samband med cytotatika-behandling, nr 2005-06

---

Regelbundet byte av perifer venkateter (PVK) för att förebygga tromboflebit, nr 2005-05

---

Manuellt lymfdränage som tilläggsbehandling vid armlymfödem efter bröstcancer, nr 2005-04

---

Aromatshämmande läkemedel vid bröstcancer, nr 2005-03

---

Kateterburen ablationsbehandling vid förmaksflimmer, nr 2005-02

---

### **Rapporter på engelska (1993–2009)**

---

Dementia (2008), three volumes, no 172E

---

Obstructive Sleep Apnoea Syndrome (2007), no 184E

---

Interventions to Prevent Obesity (2005), no 173E

---

Moderately Elevated Blood Pressure (2004), Volume 2, no 170/2

---

Sickness Absence – Causes, Consequences, and Physicians' Sickness Certification Practice, Scandinavian Journal of Public Health, Suppl 63 (2004), no 167/suppl

---

Radiotherapy for Cancer (2003), Volume 2, no 162/2

---

Treating and Preventing Obesity (2003), no 160E

---

Treating Alcohol and Drug Abuse (2003), no 156E

---

Evidence Based Nursing: Caring for Persons with Schizophrenia (1999/2001), no 4E

---

Chemotherapy for Cancer (2001), Volume 2, no 155/2

---

CABG/PTCA or Medical Therapy in Anginal Pain (1998), no 141E

---

Bone Density Measurement, Journal of Internal Medicine, Volume 241 Suppl 739 (1997), 127/suppl

---

Critical Issues in Radiotherapy (1996), no 130E

---

Radiotherapy for Cancer, Volume 1, Acta Oncologica, Suppl 6 (1996), 129/1/suppl

---

Radiotherapy for Cancer, Volume 2, Acta Oncologica, Suppl 7 (1996), 129/2/suppl

---

Mass Screening for Prostate Cancer, International Journal of Cancer, Suppl 9 (1996), 126/suppl

---

Hysterectomy – Ratings of Appropriateness... (1995), no 125E

---

Moderately Elevated Blood Pressure, Journal of Internal Medicine, Volume 238 Suppl 737 (1995), 121/suppl

---

CABG and PTCA. A Literature Review and Ratings... (1994), no 120E

---

Literature Searching and Evidence Interpretation (1993), no 119E

---