



**UiT** Norges arktiske universitet

Det helsevitenskapelige fakultet

## **Brukere av MiniMed 670G ved medisinsk avdeling, UNN**

En retrospektiv kontrollert kvalitetssikringsstudie

Mats Olsen Johansen

Veileder Ragnar Martin Joakimsen

Masteroppgave i medisin, MED-3950, juni 2021, kull 2016

## Forord

Grunnlaget for valg av oppgave bunner i min interesse for indremedisin og endokrinologi. Jeg visste og fra starten av at jeg var interessert i å utføre en kvantitativ studie med mulighet for innhenting av datamateriale og analysering. Jeg tok kontakt med Ragnar Joakimsen, som kom med idéen om å utforske effekten ved bruk av insulinpumper hos pasienter med diabetes mellitus type 1. Da dette er et raskt voksende felt med spennende muligheter for inkorporering av ny teknologi for effektivisering av behandling, konkluderte vi med at det trengs en kvalitetssikringsstudie på dette området. Valget falt på MiniMed 670G som på det tidspunktet var relativt ny på markedet.

All innsamling av data og analysering er utført av undertegnende med god hjelp og innspill fra veileder. Det har ikke vært behov for ekstra veiledere eller finansiell støtte for å gjennomføre prosjektet.

Jeg vil rette en kjempestor takk til Ragnar Joakimsen som helt fra starten av prosjektbeskrivelsen har vist enorm interesse og engasjement for oppgaven. Gjennom hyppige og effektive Zoom-møter fra Hammerfest og Sandnessjøen til Tromsø har jeg fra start til slutt hatt god og kontinuerlig oppfølging. En takk går også til diabetessykepleier Anders Ahlquist ved medisinsk poliklinikk for hjelp til å forstå CareLink og pumpeverdier, samt en takk til rådgiver ved kvalitet- og utviklingscenteret UNN, Hans Petter Bergseth, for hjelp til utforming av spørreskjema. Videre vil jeg takke samboer og medstudent Morten for korrekturlesing og gode innspill.

Sandnessjøen, 27. mai 2021

---

Mats Olsen Johansen

# Innholdsfortegnelse

Forord.....	I
Innholdsfortegnelse.....	II
Sammendrag.....	III
Forkortelser/nøkkelord .....	IV
<b>1 Bakgrunn.....</b>	<b>1</b>
1.1 <i>Diabetes mellitus type 1</i> .....	1
1.1.1 Etiologi og patogenese.....	1
1.1.2 Epidemiologi.....	2
1.1.3 Symptomer og komplikasjoner .....	3
1.1.4 Diagnostiske kriterier og oppfølging .....	4
1.2 <i>HbA1c</i> .....	4
1.3 <i>Behandling</i> .....	5
1.4 <i>MiniMed 670G</i> .....	6
1.5 <i>Formål og problemstilling</i> .....	7
<b>2 Materiale og metode.....</b>	<b>9</b>
2.1 <i>Materiale</i> .....	9
2.2 <i>Metode og variabler</i> .....	9
2.3 <i>Statistikk og analyser</i> .....	11
2.4 <i>Etikk</i> .....	11
<b>3 Resultater.....</b>	<b>12</b>
3.1 <i>Studiepopulasjon</i> .....	12
3.2 <i>Time in Range og Time in Auto Mode</i> .....	12
3.3 <i>HbA1c</i> .....	13
3.4 <i>Hypoglykemiske episoder</i> .....	14
3.5 <i>Spørreskjema</i> .....	14
<b>4 Diskusjon.....</b>	<b>16</b>
4.1 <i>Time in Range og Time in Auto mode</i> .....	16
4.2 <i>HbA1c og hypoglykemiske episoder</i> .....	17
4.3 <i>Spørreskjema</i> .....	19
4.4 <i>Sterke og svake sider ved studien</i> .....	20
<b>5 Konklusjon.....</b>	<b>22</b>
<b>6 Referanser .....</b>	<b>23</b>
<b>7 Tabeller.....</b>	<b>28</b>
<b>8 Figurer.....</b>	<b>39</b>

## Sammendrag

**Formål:** Oppgavens formål er å undersøke hvilken effekt insulinpumpen MiniMed 670G har på HbA1c, hypoglykemiske episoder og livskvalitet sammenlignet med andre former for behandling ved diabetes mellitus type 1 (DM1).

**Metode:** Studien er en retrospektiv kontrollert kvalitetssikringsstudie av 116 pasienter diagnostisert med DM1 som behandles ved medisinsk poliklinikk ved UNN Tromsø. Intervensjonsgruppen brukte MiniMed 670G som behandling og kontrollgruppen brukte andre former for behandling. Verdier for HbA1c og hypoglykemi ble hentet ut før og etter pumpestart. Livskvalitet ble kartlagt gjennom et validert spørreskjema som ble distribuert via SMS. I tillegg ble variablene alder, kjønn, utdanningsnivå, KMI, røykevaner, sykdomsvarighet, komplikasjoner, time in range (TIR) og time in auto mode (TIA) kartlagt. Forskjeller i kontinuerlige variabler innad i gruppene ble analysert med paret T-test, og mellom gruppene med uavhengig T-test. Kategoriske variabler ble analysert med Pearson kji-kvadrattest. Kontinuerlige variabler ble analysert med lineær regresjon. Signifikansnivået ble satt til  $< 5\%$ .

**Resultater:** Intervensjonsgruppen hadde en signifikant reduksjon i HbA1c på  $-7.8$  mmol/mol ( $p < 0.001$ , 95% KI  $-10.5 - (-5.2)$ ) etter oppstart på MiniMed 670G, og en signifikant større reduksjon sammenlignet med kontrollgruppen som hadde en reduksjon på  $-3.2$  mmol/mol ( $p = 0.043$ , 95% KI  $-7.8 - (1.3)$ ). Intervensjonsgruppen hadde også en signifikant reduksjon i antall symptomgivende hypoglykemier på  $-1.7$  episoder per 30 dager ( $p = 0.017$ , 95% KI  $-3.1 - (-0.3)$ ). Intervensjonsgruppen hadde en høyere gjennomsnittlig PAID-skår enn kontrollgruppen, men denne forskjellen var ikke signifikant.

**Konklusjon:** MiniMed 670G reduserte i gjennomsnitt HbA1c med  $7.8$  mmol/mol og antall hypoglykemiske episoder med  $15\%$ . MiniMed 670G ga en signifikant større reduksjon av HbA1c sammenlignet med andre behandlinger. Brukere av MiniMed 670G viste ikke bedre livskvalitet enn kontrollgruppen.

## Forkortelser/nøkkelord

DM1	Diabetes mellitus type 1
DM2	Diabetes mellitus type 2
HbA1c	Hemoglobin A <sub>1c</sub> , glykosylert hemoglobin
CGM	Continuous glucose monitoring
CSII	Continuous subcutaneous insulin infusion
SMBG	Self-monitoring of blood glucose
TIR	Time in range, definert som tid i området 3.9–10 mmol/mol blodglukose
TIA	Time in auto mode, definert som tid insulinpumpe står i automatisk modus
Hyperglykemi	blodglukose > 10 mmol/mol
Hypoglykemi	blodglukose < 3.9 mmol/mol, eventuelt symptomgivende hypoglykemi
PAID	Problem areas in diabetes, spørreskjema
NOKLUS	Norsk kvalitetsforbedring av laboratorievirksomhet utenfor sykehus, diabetesskjema
UNN	Universitetssykehuset i Nord-Norge
EASD	European association for the study of diabetes
ADA	American diabetes association
HLA	Human leukocyt antigen
KMI	Kroppsmasseindeks
SPSS	Statistical package for the social sciences
PVO	Personvernombudet
REK	Regional etisk komitè for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk
GMI	Glucose monitoring indicator
GAD	Glutamat dekarboksylase
IA2	Insulinom-assosiert antigen 2
Zn8	Sinktransporter 8

# 1 Bakgrunn

## 1.1 Diabetes mellitus type 1

Diabetes mellitus er en sykdom som kommer i flere forskjellige former, eksempelvis diabetes mellitus type 1 (DM1), diabetes mellitus type 2 (DM2) og svangerskapsdiabetes. Felles for dem er at de kjennetegnes ved for mye glukose i blodet. Denne oppgaven fokuserer på DM1 og behandling av den. DM1 er en kronisk sykdom karakterisert ved hyperglykemi forårsaket av en autoimmun destruksjon av de insulinproduserende  $\beta$ -cellene i pankreas. Mangelen på insulin resulterer i en høy ekstracellulær konsentrasjon av glukose, og pasientene trenger vanligvis livslang ekstern tilførsel av insulin (1).

### 1.1.1 Etiologi og patogenese

Pankreas er lokalisert i abdomen, og har både eksokrine og endokrine funksjoner. Den viktigste endokrine funksjonen er regulering av metabolsk aktivitet og omsetning av energi. Dette medieres via en nøye regulert produksjon av insulin og glukagon. Insulin sin viktigste effekt er å øke opptaket av glukose inn i cellene, mens glukagon øker den ekstracellulære konsentrasjonen av glukose. I tillegg skilles peptidhormonet amylin ut sammen med insulin fra  $\beta$ -cellene i pankreas og bidrar indirekte i regulering av blodsukkeret ved å redusere tømning av ventrikkelen og fremme metthetsfølelse.

DM1 er en autoimmun sykdom karakterisert ved inflammasjon og destruksjon av  $\beta$ -cellene i pankreas. Dette kalles for en insulitt, og er begrenset til de Langerhanske øyer. Infiltratet består i hovedsak av CD8 positive T-celler, B-lymfocytter og makrofager. Flere antigener har blitt identifisert, blant annet preproinsulin, glutamat dekarboksylase (GAD), insulinom-assosiert antigen 2 (IA2) og sinktransporter 8 (Zn8) (2). Denne inflammasjonsprosessen resulterer i redusert antall  $\beta$ -celler i tillegg til manglende evne til regenerasjon og insulinproduksjon hos de resterende cellene (3).

DM1 er en polygenetisk sykdom, og human leukocyt antigen (HLA)-regionen på kromosom 6 er assosiert med rundt halvparten av den genetiske mottakeligheten, der

HLA II viser den sterkeste assosiasjonen med utvikling av sykdommen (4). Mer spesifikt er haplotypene HLA-DQ2 og -DQ8 spesielt sterkt assosiert, og en kombinasjon av disse gir en 12% økt risiko for å utvikle sykdommen mot 1% i resten av befolkningen (5, 6). Likevel må utviklingen av DM1 ses i sammenheng med ytre miljøfaktorer. Det er blant annet vist at medfødt rubellainfeksjon, eksposisjon for kornblandinger og gluten kan øke risikoen for sykdommen (7, 8). En annen forklaringsmodell lanserer idéen om at bedring av hygiene i industrialiserte land fører til mindre infeksjoner og påfølgende økt forekomst av autoimmune sykdommer (9).

### **1.1.2 Epidemiologi**

Gjennom tidene har man tenkt at DM1 er en sykdom som kun rammer barn og unge voksne, men dette har endret seg i løpet av de siste år slik at alder ikke lenger er en begrensende faktor (10). Globalt er likevel DM1 den hyppigste kroniske barnesykdommen, med sykdomsdebut oftest mellom 5-14 år (11). Globalt varierer insidensen kraftig, fra laveste på 0,1/100 000 i Kina til høyeste rapporterte insidens på 36,5/100 000 i Finland (12). I motsetning til de fleste andre autoimmune sykdommer, rammes gutter hyppigst av DM1 (13).

Vestlige, og spesielt skandinaviske land har en høy forekomst av DM1, og de siste tiår har man sett en økning i insidensen. En norsk studie fra 2013 som undersøkte insidens i Norge før fylte 15 år fant en gjennomsnittlig insidensrate fra 2004 til 2012 på 32,7/100 000. De konkluderte med at de siste års økning i insidens har flatet ut, og at det er store regionale variasjoner i insidens (14). Tall fra folkehelseinstituttet fra 2017 viser at prevalensen for DM1 i Norge var 28 000, og at det hvert år er 300 barn som får diagnosen (15).

Pasienter med diabetes har en høyere forekomst av mikro- og makrovaskulære komplikasjoner, og både morbiditet og mortalitet er høyere enn i normalbefolkningen. Resultater fra studier er sprikende angående prognose og levetid, men en skotsk studie fra 2000 konkluderer med en gjennomsnittlig tapt levetid på 11 år for menn og 13 år for kvinner. De viktigste årsakene til økt morbiditet og mortalitet er kardiovaskulær sykdom og nyresykdom (16, 17).

### 1.1.3 Symptomer og komplikasjoner

De hyppigste symptomene ved diabetes mellitus er polydipsi (økt tørste), polyfagi (overspising), polyuri (økt vannlating) og vekttap – og sammen med påvist hyperglykemi utgjør dette det typiske symptombildet på nyoppdaget diabetes (1). DM1 debuterer som tidligere nevnt oftest før puberteten, og i noen tilfeller kan første tegn til sykdommen være diabetisk ketoacidose, en av flere alvorlige komplikasjoner ved sykdommen. Siden langvarig hyperglykemi øker risikoen for utviklingen av flere typer komplikasjoner, er det essensielt for både pasient og behandler å etterstrebe så god glykemisk kontroll som mulig.

Komplikasjoner ved DM1 deler man inn i ikke-vaskulære og vaskulære komplikasjoner. De vaskulære deler man så inn i mikro- og makrovaskulære komplikasjoner. I tillegg skiller man mellom akutte og langvarige komplikasjoner. Den vanligste og mest fryktede komplikasjonen til insulinbehandling er hypoglykemi («insulinføling»), og klassifiseres som en akutt komplikasjon. Typiske symptomer ved hypoglykemi er uro, svette, rask puls, hjertebank, humørsvingninger og sult. Hyppigheten av hypoglykemiske episoder varierer mellom pasientene, men lette hypoglykemiske episoder må en pasient med diabetes regne med nærmest ukentlig. De mer alvorlige hypoglykemiske episodene er sjeldnere (18). I tillegg viser studier at flere episoder med alvorlig hypoglykemi øker risikoen for svekket kognisjon (19). En annen akutt komplikasjon er hyperglykemi og utvikling av diabetisk ketoacidose. Mangelen på insulin gir mindre glukose til forbrenning, og resulterer i forbrenning av frie fettsyrer som gir ketoacidose, hyperglykemi og hyperosmolalitet. Dette kan i ytterste konsekvens føre til alvorlig metabolsk acidose med ketonuri og er den vanligste årsaken til død hos barn med DM1 (20, 21).

En komplikasjon ved langvarig DM1 er diabetisk mikroangiopati. Dette er resultatet etter langvarig hyperglykemi og er en skade på de små blodkar i øyne, nyrer og perifere nerver. I tillegg er hjertets koronarkar utsatt, og risikoen for kardiovaskulær sykdom er økt hos disse pasientene. De vanligste vaskulære komplikasjonene er retinopati, nefropati, nevropati og kardiovaskulær sykdom (22).



### **1.1.4 Diagnostiske kriterier og oppfølging**

Ved mistenkt DM1 er det påvisning av hyperglykemi som avgjør om pasienten får diagnosen eller ikke. Dette kan gjøres ved enten å måle blodglukose eller glykosylert hemoglobin (HbA1c). Blodglukose måles tradisjonelt ved et stikk i fingeren og ved hjelp av et håndholdt glukometer, og gir informasjon om blodglukosenivået her og nå, mens HbA1c representerer erytrocyttene sin eksponisjon for glukose over tid.

Anbefalte diagnostiske kriterier for å stille diagnosen diabetes mellitus er, ifølge både European Association for the Study of Diabetes (EASD) og American Diabetes Association (ADA), enten HbA1c  $\geq 48$  mmol/mol eller fastende plasma-glukose  $\geq 7.0$  eller plasma-glukose  $\geq 11.1$  to timer post glukosetoleransetest. For å biokjemisk kunne skille DM1 fra andre former for diabetes kan man i tillegg måle c-peptid (som speiler endogen produksjon av insulin) i tillegg til tidligere nevnte autoantistoffer som anti-GAD eller IA-2.

Når diagnosen er stilt, er det viktig at behandlende lege kartlegger komorbiditet, organskade og risiko for hjertekarsykdommer. Videre anbefales det at fastlege og pasient i samarbeid lager en behandlingsplan og -mål, samt avtaler kontrolltimer for blant annet måling av HbA1c, symptomkartlegging og kliniske undersøkelser (23).

## **1.2 HbA1c**

Høsten 2012 vedtok Helsedirektoratet at HbA1c skulle brukes som det primære diagnostiske kriteriet for diabetes mellitus. Glukose er et reaktivt molekyl som danner sterke kovalente bindinger til aminogruupper, og ved reaksjon med hemoglobinet aminosyrer dannes det som kalles for amadoriprodukter, eller glykosylert hemoglobin. Grunnen til at HbA1c gir en bedre diagnostisk verdi enn glukose ligger i fysiologien til erytrocyttene. Erytrocyttene har en levetid på ca. 120 dager i blodet, og blir dermed eksponert for glukose over lang tid. På denne måten gir HbA1c et representativt bilde på gjennomsnittskonsentrasjon av glukose i blodet de siste 2-3 månedene, og korrelerer godt med utvikling av langtidskomplikasjoner ved diabetes mellitus. I tillegg har HbA1c mindre biologisk og analytisk variasjon og gir høyere presisjon (24).

## 1.3 Behandling

Pasienter med diagnostisert DM1 er vanligvis avhengig av livslang behandling med insulin for å sikre god glykemisk kontroll og for å forhindre komplikasjoner. Gjennom årene har behandlingen av DM1 utviklet seg hurtig og har gått fra enkle strategier til mer avanserte tekniske tilnærminger.

Nåværende anbefalinger for optimal glykemisk kontroll hos pasienter med DM1 er at HbA1c skal ligge omkring 53 mmol/mol (25). Individuelle forskjeller i insulinbehov og frykten for hypoglykemiske episoder kan være en kilde til stress for både pasient og behandler, slik at bare en liten del av pasienter med DM1 ligger innenfor de anbefalte grenseverdiene (26). For å simplifisere kan man dele inn måter å kontrollere glukose på i tre hoveddeler; 1) insulinadministrasjon, 2) monitorering av glukose og 3) karbohydratvurdering. I denne oppgaven fokuseres det på de to første faktorene.

Det første fremskrittet i insulinadministrasjon kom i 1950 med introduksjon av neutral protamine hagedorn (NPH)-insulin, deretter ble syntetisk insulin introdusert i 1978, og så kom insulinpennene i 1986. Disse pennene fungerer ved at pasienten selv administrerer den passende dosen med insulin subkutant. Globalt er insulinpennene den mest brukte behandlingsstrategien for pasienter med DM1 (27).

Senere kom introduksjonen av kontinuerlig subkutan insulininfusjon (CSII), som første behandlingsform inkorporert i en insulinpumpe. CSII-systemet har evnen til å gi kontinuerlig infusjon med forskjellige doser relativt til pasienten sitt insulinbehov, i tillegg til å gi måltidsboluser, korreksjonsboluser for stress, sykdom eller andre tilfeller der man trenger tilførsel av mer insulin (28). Den viktigste forskjellen fra insulinpennene er at CSII-systemet muliggjør at pasienten kan opprette en mer personlig profil som forhindrer hypoglykemiske episoder i løpet av natten og sørger for mer gunstige glukosenivåer før frokost. CSII-systemet er vurdert som et trygt og effektivt alternativ i de fleste aldersgrupper, og brukerfrekvensen øker (29). Det har også vist mindre hyppighet av alvorlig hypoglykemiske episoder og diabetisk ketoacidose, samtidig som det er assosiert med bedre helhetlig glykemisk kontroll. I en metaanalyse av Misso ML et

al. der de sammenlignet CSII med brukerstyrt insulininjeksjon fant de en signifikant gjennomsnittlig forskjell i HbA1c på -0.3% til fordel for CSII (30).

I tillegg til å etablere en potent metode for å injisere insulin tilpasset glukosenivåer, trengs en metode for å måle glukosenivået over tid. De tidligste brukte metodene var gjennom å analysere urin, der et utslag kun var detekterbart når glukosenivået nådde nyreterskelen (1). Videre ble selvmonitorering av glukose (SMBG) introdusert på 1980-tallet, bygd som et håndholdt glukometer som var lett å bruke for pasienten. SMBG-systemet muliggjorde at pasienten selv kunne kontrollere glukosenivåer, tilpasse insulindoser og intensiverte behandlingen ytterligere (31). En viktig ulempe med dette systemet er at det kun gir et øyeblikksbilde av glukosenivået siden pasienten selv bestemmer når det skal måles. Dermed er fluktuasjoner vanskelig å kartlegge.

Dette leder oss til dagens teknologi, kontinuerlig glukosemonitorering (CGM), med den første randomiserte kontrollerte studien publisert i 2006 (32). Systemet består av en sensor som kontinuerlig måler glukosekonsentrasjon i den interstitielle væsken med intervaller mellom ett til fem minutter. Informasjonen blir så lastet opp til en mottaker, samtidig som det er mulig å hente tallene ut fra mobil, smartklokker eller andre typer utstyr. Tiden fra målt glukose til signal er omtrent fem minutter. Men korrelasjonen mellom målt glukose og faktisk glukosenivå varierer. Ved hvile korrelerer det bedre enn ved for eksempel postprandialt og ved fysisk aktivitet (33, 34). Ved normal fysiologi har insulin en halveringstid på fem minutter, og responsen fra B-celle er hurtig og øker allerede før glukosenivået på grunn av inkretin-effekten. Dermed er det kombinerte CGM/CSII-systemet langt fra de fysiologiske reguleringsmekanismene, men har likevel simplificert behandlingen mye for DM1-pasienter og gjort avstanden til en «kunstig pankreas» mindre.

## **1.4 MiniMed 670G**

Den videre utviklingen mot en kunstig pankreas er bygd på samme prinsipp som med kombinert CGM- og CSII-teknologi, men med mer avansert teknologi. Systemene er i dag kapable til å utsette insulinutskillelse når glukosesensornivåene er lave eller forventet å bli lav, vanligvis innen 30 minutter, og kan automatisk gjenopprette basale insulinnivåer

etter en gjennomgått hypoglykemisk episode. Flere studier har vist lovende resultater ved bruk av disse systemene, der de viktigste er lavere HbA1c, færre hypoglykemiepisoder og mindre tid i hypoglykemisk område (35, 36). Disse «closed loop»-systemene (CL) er basert på algoritmer som kalkulerer passende basal insulindose fra CSII basert på målte glukosenivåer fra CGM.

MiniMed 670G var den første insulinpumpen med automatisk insulinutskillelse/CL-system som ble introdusert til det globale markedet. I følge MedTronic (produsenten) sin nettside består systemet av Guardian™ Sensor 3 som plasseres subkutant for å måle blodglukose, Contour® Next Link 2.4 Glucose Meter som trådløst kobles opp mot insulinpumpen og muliggjør at avlesninger av blodglukose sendes til pumpen, Minimed™ Mio™ infusjonssett og selve MiniMed™ 670G-pumpen (37). Det fungerer ved en proporsjonal integral og derivat-kontroller med insulin feedback som kalkulerer insulindoser basert på CGM-nivåer, og opererer i to moduser; 1) open loop (manuelt) og 2) closed loop (automatisk). I den manuelle modusen er alle parametere modifiserbare, inkludert basalnivåer av insulin, karbohydrat/insulin-ratio, insulin sensitivetsfaktorer og glukosemål. I automatisk modus er basainsulin automatisert og kontinuerlig basert på CGM-nivåer og reguleres sådan av den innebygde algoritmen. Automatisk modus forutsetter likevel at brukeren selv administrerer boluser for karbohydrater (brukeren må selv legge inn hvor mye karbohydrater som planlegges inntatt), valgfrie korreksjonsdoser og fysisk aktivitet (38).

De fleste studier som er utført på MiniMed 670G sammenligner enten forskjeller mellom manuell og automatisk modus, eller mellom ulike pumper, og er dermed mer spesifikt rettet enn hva denne oppgaven tar for seg. Likevel viser studier signifikant reduksjon i blant annet gjennomsnittsglukose, tid i hypoglykemisk område, HbA1c-verdier og økt tid i euglykemisk område (39-42).

## **1.5 Formål og problemstilling**

Fra 1. mai 2019 ble det ved medisinsk poliklinikk UNN Tromsø startet opp behandlingstilbud med MiniMed 670G. Det ble besluttet å utføre et kvalitets-sikringsarbeid for å kartlegge effekten av denne pumpen sammenlignet med andre

behandlingsalternativer. Tidligere randomiserte kliniske studier har ofte blitt utført på selekterte populasjoner som gjør resultatene mindre generaliserbare. Oppgaven kan ses på som en fase 4-studie, og forsøker å svare på følgende spørsmål:

- 1) Er MiniMed 670G mer effektiv for å nå HbA1c nærmest mulig målområde sammenlignet med andre behandlingsmetoder ved diabetes mellitus type 1?
- 2) Gir MiniMed 670G færre antall hypoglykemiske episoder sammenlignet med andre behandlingsmetoder ved diabetes mellitus type 1?
- 3) Hvordan er livskvaliteten til de som mottar behandling med MiniMed 670G sammenlignet med andre behandlingsmetoder ved diabetes mellitus type 1?

## 2 Materiale og metode

### 2.1 Materiale

De inkluderte pasienter er alle diagnostiserte med diabetes type 1 og behandles ved medisinsk poliklinikk ved UNN Tromsø. De er hentet fra Norsk diabetesregister for voksne (NOKLUS) og datalagringsystem direkte fra MiniMed 670G (CareLink). Alle pasienter inkludert i studien er over 18 år.

Siden vi hadde et begrenset antall brukere av MiniMed 670G ble det først hentet ut alle pasienter fra CareLink. Totalt antall pasienter registrert i CareLink per 4. april 2021 var 143. Pasienter med utilstrekkelig mengde data eller som brukte annen type pumpe ble ekskludert. Totalt antall pasienter hentet ut ble 58.

Totalt antall pasienter med DM1 registrert i NOKLUS per 4. april 2021 ved UNN Tromsø var 632. For kontrollgruppen ble det hentet ut et randomisert utvalg på 58 pasienter fra NOKLUS. Randomiseringen ble utført ved bruk av «random number generator».

Pasientene ble ekskludert hvis de brukte MiniMed 670G, ikke hadde tilstrekkelig data eller ved alvorlig komorbid somatisk eller psykiatrisk sykdom. Totalt antall pasienter inkludert i studien ble 116 (se figur 1).

### 2.2 Metode og variabler

Studien ble utformet som en retrospektiv kontrollert kvalitetssikringsstudie. Alder, kjønn, HbA1c, antall hypoglykemiske episoder, sykdomskomplikasjoner, utdanningsnivå, kroppsmasseindeks (KMI), røykevaner, sykdomsvarighet og behandlingsstrategi ble hentet ut fra NOKLUS. De pumpespesifikke parameterne Time in Range (TIR) og Time in Auto mode (TIA) ble hentet ut fra CareLink. TIR defineres som andelen tid mellom 3.9-10 mmol/mol glukose. TIA er andelen tid intervensjonsgruppen lar pumpen stå i automatisk modus gjennomsnittlig daglig.

For HbA1c ble det besluttet å hente ut én verdi før pumpestart og én ved neste årskontroll for å detektere opp- eller nedgang. Første HbA1c-verdi (HbA1c<sub>1</sub>) for

intervensjonsgruppen ble hentet ut fra NOKLUS, og den var siste målte verdi før oppstart på pumpen. Andre HbA1c-verdi (HbA1c<sub>2</sub>) ble hentet som siste rapporterte estimerte HbA1c fra CareLink, der den kalles glucose monitoring indicator (GMI). Denne kalkuleres ut fra formelen  $GMI (mmol/mol) = 12.71 \times 4.70587 \times (mean\ glucose\ in\ mmol/L)$ , og beregnes ut fra de siste 14 dagene med gjennomsnittlig glukosenivå basert på CGM-målinger. Hos kontrollgruppa ble det hentet ut HbA1c-verdi ett år tilbake i tid (med 01.01.19 som ytre begrensning) fra siste målte HbA1c. Disse måles ved årskontroll på poliklinikken.

Antall hypoglykemier for begge gruppene ble hentet ut fra NOKLUS. Ved årskontroll blir det oppgitt antall selvrapporterte symptomgivende hypoglykemier siste måned. Det ble hentet ut en verdi fra årskontroll før oppstart pumpe og en etter hvis det hadde blitt gjennomført årskontroll etter pumpestart. Det samme ble gjort for kontrollgruppen.

Variablene utdanningsnivå (høy= minimum fullført bachelornivå), komplikasjoner (ja= utviklet én eller flere komplikasjoner), KMI, røykevaner (aldri røykt daglig, eks-dagligrøyker, dagligrøyker) og sykdomsvarighet ble hentet fra NOKLUS.

Til slutt ble det utformet et spørreskjema som ble sendt til alle deltagere via Questback med distribuering via SMS. Spørreskjemaet tok utgangspunkt i det standardiserte spørreskjemaet Problem Areas In Diabetes-scale (PAID) som brukes for å kartlegge typiske negative følelser relatert til diabetes (se figur 2). Det består av 20 påstander der deltagerne velger på en skala fra 0 (mindre problem) til 4 (alvorlig problem) etter hvor godt påstandene passer dem. Grunnet dataprogrammering ble skåren gjort om til 1-5 i selve datasettet, dermed ble laveste sum mulig 20 og høyeste sum mulig 100. Samlet sum ble så knyttet opp til hver enkelt deltager i datasettet. Det ble også lagt til ett spørsmål der de på en skala fra 0-4 angir hvor fornøyd de er med aktuelle behandling sammenlignet med tidligere, og ett fritekstspørsmål der de med noen få ord kan beskrive hva som fungerer bra og hva som fungerer dårlig.

## **2.3 Statistikk og analyser**

Variablene ble analysert i programmet Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) v. 26. Oversiktsdata presenteres i form av frekvenstabeller og deskriptiv analyse.

Endringer over tid i kontinuerlige variabler innad i gruppene ble analysert med paret T-test, og mellom gruppene med uavhengig T-test. Kategoriske variabler ble analysert med Pearson kji-kvadrattest. Kontinuerlige variabler ble analysert med lineær regresjon. Signifikansnivået ble satt til  $< 5\%$ .

## **2.4 Etikk**

Oppgavens hensikt er definert som et kvalitetssikringsarbeid ved medisinsk avdeling UNN Tromsø i form av en retrospektiv kontrollert studie. Basert på dette er oppgaven godkjent som kvalitetssikringsstudie av personvernombudet (PVO) ved UNN og anvendelse av personsensitiv informasjon er gjennomført med grunnlag i Helsepersonelloven § 26. Ytterligere dispensasjon fra taushetsplikten fra Regional komité for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk (REK) er dermed ikke påkrevd. Søknad for gjennomføring av oppgaven ble godkjent av Personvernombudet ved UNN 08.07.2020 (ref. 2020/6656).



## 3 Resultater

### 3.1 Studiepopulasjon

Totalt antall pasienter i studien var 116. 50% brukte MiniMed 670G (n= 58) og 50% mottok annen behandling (n= 58), heretter referert til som henholdsvis intervensjonsgruppen og kontrollgruppen. I kontrollgruppen brukte 43% glukometer (n= 25) og 57% bruker CGM (n= 33) som sin metode for glukosemonitorering. For insulinadministrasjon brukte 85% insulinpenn eller -sprøyte (n= 49) og 15% brukte CSII (n= 9) (se tabell 2). Det var lik kjønnsfordeling med 50% menn (n= 58) og 50% kvinner (n= 58). Gjennomsnittlig alder på hele utvalget var 45.6 år (SD= 14.6) med et spenn fra 18 til 78 år. Gjennomsnittlig alder for intervensjonsgruppen var 44.5 år (SD= 1.8) og for kontrollgruppen 46.3 år (SD= 2.0). Gjennomsnittlig sykdomsvarighet for hele utvalget var 25.7 år (SD= 13.6). For intervensjonsgruppen var gjennomsnittlig sykdomsvarighet 25.8 år (SD= 1.8) og for kontrollgruppen 25.2 år (SD= 1.8). Gjennomsnittlig kroppsmasseindeks (KMI) for hele utvalget var 27.1 (SD= 5.0). Gjennomsnittlig KMI for intervensjonsgruppen var 26.7 (SD= 5.4) og for kontrollgruppen 27.5 (SD= 4.6). For hele utvalget var det 60% som aldri har røykt daglig (n= 69), 23% eks-dagligrøykere (n= 27) og 17% dagligrøykere (n= 20). I intervensjonsgruppen var det 64% som aldri hadde røykt daglig (n= 37), 26% eks-dagligrøykere (n= 15) og 6% dagligrøykere (n= 10). I kontrollgruppen var det 55% som aldri hadde røykt daglig (n= 32), 21% eks-dagligrøykere (n= 12) og 24% dagligrøykere (n= 14). For hele utvalget hadde 37% høy (n= 37) og 63% lav utdanning (n= 73). I intervensjonsgruppen hadde 48% høy (n= 28) og 52% lav utdanning (n= 30). I kontrollgruppen hadde 26% høy (n= 15) og 74% lav utdanning (n= 43). For hele utvalget hadde 53% utviklet komplikasjoner (n= 62). I intervensjonsgruppen hadde 57% utviklet komplikasjoner (n=33) mot 50% i kontrollgruppen (n= 29) (se tabell 1).

### 3.2 Time in Range og Time in Auto Mode

Intervensjonsgruppen hadde en gjennomsnittlig TIR på 68.6% (SD= 9) og TIA på 88.1% (SD= 17). Det var ingen signifikant forskjell mellom kjønn, utdanningsnivå eller komplikasjoner ved analyse av TIR og TIA (se tabell 3). Lineær regresjonsanalyse viste en signifikant negativ korrelasjon mellom TIR og HbA1c<sub>2</sub> (p < 0.001, B= -1.065 ± 0.3) og

PAID-skår ( $p < 0.001$ ,  $B = -0.230 \pm 0.2$ ). Det var og en signifikant positiv korrelasjon mellom TIA og PAID-skår ( $p < 0.001$ ,  $B = 0.405 \pm 0.2$ ) (se tabell 4).

### 3.3 HbA1c

Gjennomsnittlig HbA1c ved baseline var 63.3 mmol/mol (SD= 15.1) for hele utvalget, og mellom gruppene var det ingen signifikant forskjell. Totalt 25% (n= 29) av hele utvalget lå innenfor behandlingsmålet. 17% (n= 10) av intervensjonsgruppen lå innenfor behandlingsmål, sammenlignet med 33% (n=19) av kontrollgruppen. Ved andre måling var gjennomsnittlig HbA1c 57.8 mmol/mol (SD= 12.5). Begge gruppene hadde en signifikant reduksjon i HbA1c. Intervensjonsgruppen hadde en verdi på 55.3 mmol/mol (SD= 6.3), kontrollgruppen hadde en verdi på 60.4 (SD= 16.1). Intervensjonsgruppen hadde en signifikant reduksjon på 7.8 mmol/mol (SD= 10.1). Kontrollgruppen hadde en signifikant reduksjon på 3.2 mmol/mol (SD= 7.3). Intervensjonsgruppen hadde også en signifikant større nedgang i HbA1c sammenlignet med kontrollgruppen.

Intervensjonsgruppen økte andel innenfor behandlingsområdet til 40% (n= 23), og kontrollgruppen til 36% (n= 21) (se tabell 5, 6, 7 og 8).

Ved undersøkelse av kjønnsforskjeller uavhengig av behandlingstype var gruppene nesten helt like ved baseline. Kvinnene hadde redusert sin HbA1c ved andregangsmåling fra 63.9 (SD= 13.9) til 56.3 (SD= 9.9), mens mennene reduserte sin HbA1c fra 63.8 (SD= 16.2) til 59.3 (SD= 14.5). Det var ingen signifikante forskjeller mellom kjønnene.

Ved undersøkelse av forskjeller i utdanningsnivå var det ved baseline ingen signifikant forskjell i HbA1c. Ved andre målte HbA1c var det en signifikant forskjell, der de med lav utdanning hadde en gjennomsnittlig HbA1c på 59.7 mmol/mol (SD= 14.5) sammenlignet med høy utdanning på 54.7 (SD= 7.1) ( $p = 0.002$ , 95% KI 0.3 – 9.6) (se tabell 9).

Lineær regresjonsanalyse viste en signifikant negativ relasjon mellom HbA1c<sub>1</sub> ( $p = 0.037$ ,  $B = -0.268 \pm 0.126$ ), HbA1c<sub>2</sub> ( $p = 0.009$ ,  $B = -0.033 \pm 0.103$ ) og sykdomsvarighet. Det var ingen signifikant relasjon mellom hverken alder, PAID-skår eller KMI og HbA1c (se tabell 10).

### 3.4 Hypoglykemiske episoder

Ved undersøkelse av forekomst av symptomgivende hypoglykemiske episoder siste 30 dager hadde intervensjonsgruppen en forekomst ved baseline på 11.3 (SD= 18.4) og kontrollgruppen 8.1 (SD= 8.9) episoder. Intervensjonsgruppen hadde en signifikant reduksjon i antall episoder til 9.6 (SD= 18.8) ved årskontroll etter pumpestart ( $p= 0.017$ ). Dette tilsvarer en reduksjon på 1.7 episoder. Kontrollgruppen hadde en ikke-signifikant reduksjon til 7.5 (SD= 8.8) episoder. Det var ingen signifikant forskjell i reduksjon mellom gruppene (se tabell 10, 11 og 12).

Ved undersøkelse av kjønnsforskjeller hadde kvinner en signifikant høyere forekomst av hypoglykemiske episoder ved baseline på 13.2 (SD= 17.8) mot menn på 6.6 (SD= 7.3) ( $p= 0.011$ ). Det var ingen signifikante forskjeller ved andre oppgitte verdi for hypoglykemiske episoder eller for endring.

Ved undersøkelse av utdanningsnivå hadde de med høy utdanning en signifikant høyere forekomst av hypoglykemiske episoder ved baseline på 13.6 (SD= 20.1) mot de med lav utdanning på 7.8 (SD= 8.0) ( $p= 0.002$ ). Det var ingen signifikante forskjeller ved andre oppgitte verdi for hypoglykemiske episoder eller for endring (se tabell 13).

Lineær regresjonsanalyse viste en signifikant korrelasjon mellom hypoglykemi<sub>1</sub> og sykdomsvarighet ( $p= 0.002$ ,  $B= 0.505 \pm 0.154$ ), hypoglykemi<sub>1</sub> og KMI ( $p= 0.010$ ,  $B= -0.979 \pm 0.368$ ), hypoglykemi<sub>2</sub> og sykdomsvarighet ( $p= 0.006$ ,  $B= 0.459 \pm 0.160$ ) og hypoglykemi<sub>2</sub> og KMI ( $p= 0.012$ ,  $B= -0.987 \pm 0.382$ ). Det var ingen signifikant korrelasjon mellom alder eller PAID-skår og hypoglykemiske episoder ved lineær regresjon (se tabell 14).

### 3.5 Spørreskjema

Totalt 116 pasienter mottok spørreskjema på SMS hvorav 64% ( $n= 74$ ) svarte. Det ble sendt ut totalt tre ganger for å heve svarprosent. I intervensjonsgruppen svarte 67% ( $n= 39$ ). I kontrollgruppen svarte 60% ( $n= 35$ ). To pasienter svarte ikke på tilleggsspørsmål

om behandlingstilfredshet. For hele utvalget er gjennomsnittlig PAID-skår 39.5 (SD= 13.2) og for behandlingstilfredshet 3.1 (SD= 0.8).

Av alle 20 påstandene var det kun ett med en signifikant forskjell mellom gruppene. På påstand 14, «jeg aksepterer ikke at jeg har diabetes», hadde intervensjonsgruppen en gjennomsnittlig skår på 1.7 (SD= 1.2) mot kontrollgruppen på 1.2 (SD= 0.6) ( $p= 0.001$ ) (se tabell 15). Intervensjonsgruppen hadde en høyere totalsum på 19 av 20 påstander (se figur 3).

Gjennomsnittlig PAID-skår for intervensjonsgruppen var 43.5 (SD= 13.7), 7.9 poeng høyere skår enn kontrollgruppen med gjennomsnittlig PAID-skår på 35.3 (SD= 11.4). Gjennomsnittlig behandlingstilfredshets-skår for intervensjonsgruppen var 3.1 (SD= 0.9) og for kontrollgruppen 3.1 (SD= 0.7), således ingen forskjell. Det var ingen signifikant forskjell i total PAID-skår mellom gruppene (se tabell 16).

Ved skriftlig tilbakemelding svarte totalt 86% ( $n= 62$ ), der de tilbakemeldingene som omhandlet pumpefunksjon ble notert. De største ulempene med pumpen var plagsom alarm og forstyrret nattesøvn, mens de største fordelene var at pumpen ga mer frihet i hverdagen, det ble lettere å nå behandlingsmål og få mer oversikt over verdier (se tabell 17).

## 4 Diskusjon

Denne studien har sammenlignet pasienter med diabetes mellitus type 1 som bruker MiniMed 670G med de som bruker andre former for behandling ved UNN Tromsø. Hovedfunnene i oppgaven er en signifikant reduksjon i HbA1c på 7.8 mmol/mol og en signifikant reduksjon i antall hypoglykemiske episoder på 3.2 per måned etter oppstart på MiniMed 670G sammenlignet med kontrollgruppen. Brukere av MiniMed 670G hadde likevel høyere antall hypoglykemiske episoder per måned sammenlignet med kontrollgruppen. De anga også subjektivt dårligere livskvalitet, men dette var ikke signifikant.

### 4.1 Time in Range og Time in Auto mode

For intervensjonsgruppen ble de pumpespesifikke parameterne Time in Range og Time in Auto Mode og analysert. Gjennomsnittlig TIR, altså tid i euglykemisk område (3.9-10 mmol/mol glukose) var på 68.6%. Det var ingen signifikante forskjeller mellom kjønn, utdanningsnivå eller komplikasjoner. Gjennomsnittlig TIA var på 88.1%. En studie har vist at lengre bruk av pumpe og økt tid i automatisk modus på sikt vil kunne øke tid i euglykemisk område som igjen vil kunne redusere HbA1c. Fra den aktuelle studien ble det vist at TIR etter tre måneders bruk med MiniMed 670G i automatisk modus økte fra 55.3% til 71.5%, og at reduksjon i HbA1c hadde en signifikant korrelasjon til økt bruk av automatisk modus (38). I denne studien ble det avdekket en signifikant negativ korrelasjon mellom TIR og HbA1c etter pumpestart, som indikerer at jo høyere TIR desto lavere HbA1c-verdi ( $p < 0.001$ ). Økt TIA hadde ingen signifikant korrelasjon til HbA1c, og hverken TIA eller TIR hadde signifikant korrelasjon til hypoglykemiske episoder. I denne oppgaven har vi sett at intervensjonsgruppen har en relativ høy gjennomsnittlig TIR, og at dette har gitt en signifikant reduksjon i HbA1c sammenlignet med kontrollgruppen, men at TIA ikke har hatt noen betydning for HbA1c. I retrospekt hadde det vært interessant å sammenligne ulike insulinpumper sin egenskap til å oppnå TIR, men siden kontrollene hadde tilfeldig behandlingsstrategi var ikke dette mulig.

Som et bifunn fant man en signifikant negativ korrelasjon mellom både TIR, TIA og PAID-skår, der mer tid i TIR og TIA tenderer mot en lavere PAID-skår og bedre

livskvalitet (TIR:  $p=0.019$ , TIA:  $p<0.001$ ). Dette tolkes som at de pasientene som behersker pumpen opplever mindre alarmer og forstyrrelser samtidig som økt mestringsfølelse og livskvalitet.

## 4.2 HbA1c og hypoglykemiske episoder

HbA1c brukes som langsiktig behandlingsmål for diabetes mellitus med anbefalt verdi omkring 53 mmol/mol, men som tidligere nevnt ligger de fleste over anbefalt verdi grunnet individuelle forskjeller i insulinbehov samt andre stressfaktorer (24). I denne oppgaven ble det avdekket en gjennomsnittlig HbA1c på 63.3 mmol/mol for hele populasjonen ved baseline, der totalt 25% lå under «behandlingsmålet» på 53 mmol/mol. Baseline HbA1c viste ingen forskjell mellom gruppene, men 33% av kontrollgruppen lå innenfor behandlingsmålet sammenlignet med 17% av intervensjonsgruppen. Ved andre målte HbA1c så man at intervensjonsgruppen hadde en signifikant reduksjon på 7.8 mmol/mol som tilsvarer en reduksjon på 12.4%. Reduksjonen i intervensjonsgruppen var signifikant større sammenlignet med kontrollgruppen ( $p=0.043$ ). I tillegg økte intervensjonsgruppen andel innenfor behandlingsmål med hele 23% til 40%. Dette korrelerer godt med andre studier som også viser redusert HbA1c ved bruk av MiniMed 670G (38). Men de fleste andre studier undersøker ikke MiniMed 670G opp mot andre typer behandling (som en gruppe), og kan dermed ikke direkte underbygge funnene i denne studien. Et annet funn fra denne studien var at hele utvalget hadde en reduksjon i baseline HbA1c og andre målte HbA1c, men dette har ikke blitt undersøkt nærmere.

Studien viste også at utdanningsnivå spilte en rolle for både HbA1c og hypoglykemi i denne studien. Ved andre målte HbA1c hadde de med høy utdanning en signifikant lavere HbA1c på 54.7 mmol/mol sammenlignet med de med lav utdanning på 59.7 ( $p=0.002$ ). De hadde og en større reduksjon av HbA1c fra baseline til siste målte verdi, men dette var ikke signifikant. Det skal likevel nevnes at det ved baseline ikke var signifikant forskjell mellom HbA1c og utdanningsnivå. Andre studier støtter opp under at høyere sosioøkonomisk status, og spesielt utdanningsnivå og status hos foreldre til barn med DM1 oppnår bedre glykemisk kontroll (43). HbA1c viste også en signifikant relasjon til

sykdomsvarighet, der lengre sykdomsvarighet var assosiert med lavere HbA1c ( $p=0.009$ ).

Et overraskende funn i denne studien var at de med høy utdanning hadde høyere frekvens av hypoglykemiske episoder sammenlignet med de med lav utdanning (13.6 vs. 7.8 ved baseline,  $p=0.002$ ), selv om de ikke hadde lavere HbA1c. Samtidig hadde de med høy utdanning en større reduksjon i hypoglykemiske episoder ved studieslutt.

Et av formålene med å bruke MiniMed 670G eller tilsvarende pumper er å redusere antall hypoglykemiske episoder, og mange av de som blir tilbudt pumpe er de som sliter med hyppige hypoglykemiske episoder og/eller dårlig glykemisk kontroll. Denne studien avdekket at antall symptomgivende hypoglykemiske episoder siste 30 dager var høyere hos intervensjonsgruppen (11.3 episoder) sammenlignet med kontrollgruppen (8.1 episoder) ved baseline. Intervensjonsgruppen hadde en signifikant reduksjon til 9.6 episoder som tilsvarer en 15% reduksjon i hypoglykemiske episoder etter oppstart på MiniMed 670G ( $p=0.017$ ). Hos kontrollgruppen var det en ikke-signifikant nedgang på 0.6 episoder som tilsvarer 7.4%. Endringen mellom gruppene var ikke signifikant. I flere studier som er gjort på de nyere pumpene og MiniMed 670G spesifikt er det vist en signifikant reduksjon i antall hypoglykemiske episoder og økt tid i euglykemisk område (35, 36). Resultatene i denne studien viser at MiniMed 670G signifikant reduserer antall hypoglykemiske episoder. En mulig og viktig årsak til at intervensjonsgruppen har høyere forekomst av hypoglykemiske episoder sammenlignet med kontrollgruppen kan være at det er de som sliter med blant annet hyppige hypoglykemiske episoder som i utgangspunktet får tilbudet om pumpe. Det vil si at selv om de har hyppigere episoder sammenlignet med kontrollgruppen totalt sett, har de en gevinst av pumpebruk.

Studien avdekket og en signifikant positiv korrelasjon mellom sykdomsvarighet og antall hypoglykemiske episoder, der lengre sykdomsvarighet var assosiert med hyppigere hypoglykemiske episoder ( $p=0.002$ ). Alder var ikke signifikant relatert. KMI hadde og en signifikant negativ relasjon, der høyere KMI var assosiert med færre hypoglykemiske episoder. Funnene betraktes som bifunn og har ikke blitt undersøkt nærmere.

### 4.3 Spørreskjema

Det ble brukt et validert spørreskjema med 20 påstander om negative følelser som ofte er tilknyttet diabetes (PAID). I tillegg ble det lagt til ett spørsmål for hvor fornøyde de var med den behandlingen de mottar per dags dato og ett fritekstspørsmål der de kort kunne forklare hva de var fornøyde med og ikke.

Totalt svarte 64% (n=74) av deltagerne på spørreundersøkelsen. På livskvalitet skåret intervensjonsgruppen dårligere enn kontrollgruppa med en gjennomsnittlig skår på 43.5 sammenlignet med kontrollgruppa på 35.3 som tilsvarer en 7.9 poengs forskjell, men dette resultatet var ikke signifikant. Ved oversikt over alle påstandene ser man at intervensjonsgruppen skårer høyere på 19 av 20 påstander. Det skal bemerkes at spørreskjemaet er sendt ut bare en gang, og at de ikke ble fulgt opp før og etter oppstart på insulinpumpe. Dermed gir oppgaven bare et øyeblikksbilde av livskvalitet og ingen mulighet for å detektere endringer. Likevel skårer pumpebrukerne dårligere enn kontrollgruppen. Det kan igjen tenkes at de pasientene som begynner med Pumpe i utgangspunktet har dårligere regulert blodsukker, og at de kanskje over det hele har et dårligere utgangspunkt enn kontrollgruppen og dermed skårer lavere. Det var ingen forskjell i behandlingstilfredshet.

Ved skriftlig tilbakemelding var den største ulempen med bruk av Pumpe plagsom alarm og tidvis forstyrret nattesøvn. Dette samsvarer godt med resultater fra andre studier, som viser at en av de viktigste årsakene til at spesielt unge ikke bruker Pumpe er forstyrrende alarmer. I tillegg er hudreaksjoner, smerter ved implantasjon og ubehag ved bruk av mye utstyr trukket frem som hyppig rapporterte ulemper (44). De største fordelene ved bruk av Pumpe var at det ga mer frihet i hverdagen, at det ble lettere å nå behandlingsmål og at brukerne fikk mer oversikt over verdier

Opplevelsen av bruk av Pumpe varierer fra bruker til bruker. Pumpebruk anbefales hovedsakelig til de som i utgangspunktet sliter med å regulere blodsukkeret manuelt, og selv om det frigjør brukeren til en viss grad, vil det også kreve mer av dem på visse områder. Studier har vist at de med høyere utdanning, større inntekt og lengre sykdomsvarighet oftere brukte CGM-teknologi. I tillegg viser data at de som bruker



denne teknologien ikke alltid får fullt utbytte av den, enten fordi de ikke bruker den nok eller ikke bruker alle funksjonene tilstrekkelig og slik de er tiltenkt (44, 45). Dette illustreres godt i denne studien der det var en signifikant forskjell på utdanningsnivå der 48% av intervensjonsgruppen hadde høy utdanning sammenlignet med 26% i kontrollgruppen ( $p= 0.012$ ).

For å oppsummere, kan man si at tanken bak pumper med CSII-, CGM- og automatiske funksjoner er god, men at pumpens brukervennlighet kan være viktig for å oppnå god glykemisk kontroll og livskvalitet. Det kan tenkes at forutsetningene for å kunne oppnå vellykket behandling, eksempelvis objektive behandlingsmål som lavere HbA1c eller lavere frekvens av hypoglykemiske episoder, er større hos de som velger å bruke insulinpumpe sammenlignet med de som bruker mer tradisjonelle behandlingalternativer som manuell blodglukosemåling og injeksjon av insulin.

Behandlingen av diabetes mellitus type 1 har kommet langt på kort tid, og målet om en kunstig pankreas er nærmere enn noen gang. Samtidig som denne oppgaven ble utformet, har allerede nyere og mer avanserte former for insulinpumper kommet på markedet. I min oppgave har jeg analysert et relativt lite utvalg pasienter som bruker MiniMed 670G, der det ble vist reduksjon i HbA1c og antall hypoglykemiske episoder, men at livskvalitet ikke var bedre sammenlignet med andre former for behandling. Selv om det gjøres viktige fremskritt på teknologifronten, er det fortsatt viktig å problematisere viktigheten av mennesket bak sykdommen og deres forutsetninger for å kunne ta i bruk slik teknologi.

#### **4.4 Sterke og svake sider ved studien**

Sterke sider ved denne studien er at det er inkludert en kontrollgruppe som muliggjør sammenligning av endepunkter, og at studien inneholder en kvalitativ del i form av undersøkelse av livskvalitet. På denne måten får man en viktig nyansering, og det ble det mulig å oppdage eventuell diskrepans mellom objektive endepunkter og subjektiv opplevelse av livskvalitet og bruk av pumpe. I tillegg ble det hentet ut kontrollverdier for hovedendepunktene HbA1c og hypoglykemier før og etter oppstart med MiniMed 670G som ga muligheten for å se endringer.

Svake sider ved denne studien er at utvalget er relativt lite på bare 116 deltagere og at den har en retrospektiv utforming. Ved for få deltagere er det fare for lav statistisk kraft, likevel er antallet deltagere maksimalt antall mulig på bakgrunn av de eksklusjon- og inklusjonskriterier som lå til grunn. Det skal og nevnes at det er brukt en proxy-verdi for andre målte HbA1c hos intervensjonsgruppen (GMI), og litteratur illustrerer at det kan finnes en feilmargin ved bruk av denne (46). I tillegg skulle man ha vurdert livskvalitet før og etter oppstart MiniMed 670G, men siden studien startet på et tidspunkt der pasientene allerede hadde fått utdelt pumpen, var ikke dette mulig. Resultatet fra PAID-skår må dermed tolkes med forsiktighet og ses i sammenheng med dette.

## 5 Konklusjon

Denne studien har kommet frem til at pasienter etter oppstart av MiniMed 670G hadde en gjennomsnittlig reduksjon i HbA1c på 7.8 mmol/mol og at MiniMed 670G gir en signifikant reduksjon i HbA1c sammenlignet med andre former for behandling. Brukere av MiniMed 670G hadde og en signifikant reduksjon på 15% i antallet hypoglykemiske episoder. Brukere av MiniMed 670G har i denne studien ikke vist bedre livskvalitet enn kontrollgruppen, men for å si noe om endring i livskvalitet trengs det data før og etter oppstart på pumpe. Studien viser at bruk av MiniMed 670G og i forlengelse av dette kombinert CSII-, CGM- og automatisk funksjon kan redusere HbA1c og hypoglykemiske episoder, spesielt for de pasientene som i utgangspunktet har dårlig glykemisk kontroll. Det trengs flere og større studier for å si noe om hvordan livskvalitet påvirkes ved bruk av slik teknologi.

## 6 Referanser

1. Atkinson MA, Eisenbarth GS, Michels AW. Type 1 diabetes. *Lancet*. 2014;383(9911):69-82.
2. Roep BO, Peakman M. Antigen targets of type 1 diabetes autoimmunity. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*. 2012;2(4):a007781.
3. Gregg BE, Moore PC, Demozay D, Hall BA, Li M, Husain A, et al. Formation of a human  $\beta$ -cell population within pancreatic islets is set early in life. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2012;97(9):3197-206.
4. Noble JA, Valdes AM, Varney MD, Carlson JA, Moonsamy P, Fear AL, et al. HLA class I and genetic susceptibility to type 1 diabetes: results from the Type 1 Diabetes Genetics Consortium. *Diabetes*. 2010;59(11):2972-9.
5. Erlich H, Valdes AM, Noble J, Carlson JA, Varney M, Concannon P, et al. HLA DR-DQ haplotypes and genotypes and type 1 diabetes risk: analysis of the type 1 diabetes genetics consortium families. *Diabetes*. 2008;57(4):1084-92.
6. Atkinson MA, Eisenbarth GS. Type 1 diabetes: new perspectives on disease pathogenesis and treatment. *Lancet*. 2001;358(9277):221-9.
7. Norris JM, Barriga K, Klingensmith G, Hoffman M, Eisenbarth GS, Erlich HA, et al. Timing of Initial Cereal Exposure in Infancy and Risk of Islet Autoimmunity. *JAMA*. 2003;290(13):1713-20.
8. Ziegler A-G, Schmid S, Huber D, Hummel M, Bonifacio E. Early infant feeding and risk of developing type 1 diabetes-associated autoantibodies. *Jama*. 2003;290(13):1721-9.
9. Bach J-F. The effect of infections on susceptibility to autoimmune and allergic diseases. *New England journal of medicine*. 2002;347(12):911-20.
10. Leslie RD. Predicting Adult-Onset Autoimmune Diabetes. *Clarity From Complexity*. 2010;59(2):330-1.
11. Harjutsalo V, Sjöberg L, Tuomilehto J. Time trends in the incidence of type 1 diabetes in Finnish children: a cohort study. *The Lancet*. 2008;371(9626):1777-82.
12. Karvonen M, Viik-Kajander M, Moltchanova E, Libman I, LaPorte R, Tuomilehto J. Incidence of childhood type 1 diabetes worldwide. *Diabetes Mondiale (DiaMond) Project Group. Diabetes care*. 2000;23(10):1516-26.
13. Östman J, Lönnberg G, Arnqvist H, Blohme G, Bolinder J, Schnell AE, et al. Gender differences and temporal variation in the incidence of type 1 diabetes: results of 8012

- cases in the nationwide Diabetes Incidence Study in Sweden 1983–2002. *Journal of internal medicine*. 2008;263(4):386-94.
14. Skriverhaug T, Stene LC, Drivvoll AK, Strøm H, Joner G, Group NCDS. Incidence of type 1 diabetes in Norway among children aged 0–14 years between 1989 and 2012: has the incidence stopped rising? Results from the Norwegian Childhood Diabetes Registry. *Diabetologia*. 2014;57(1):57-62.
  15. Stene LC, Strøm H, Gulseth HL, Ruiz PLD. Diabetes i Norge [Nettartikkel]. Folkehelseinstituttet: Folkehelseinstituttet; 2014 [updated 02. juni 2017; cited 2020 17. september 2020]. Available from: <https://www.fhi.no/nettpub/hin/ikke-smittsomme/diabetes/>.
  16. Livingstone SJ, Levin D, Looker HC, Lindsay RS, Wild SH, Joss N, et al. Estimated Life Expectancy in a Scottish Cohort With Type 1 Diabetes, 2008-2010. *JAMA*. 2015;313(1):37-44.
  17. Katz M, Laffel L. Mortality in Type 1 Diabetes in the Current Era: Two Steps Forward, One Step Backward. *JAMA*. 2015;313(1):35-6.
  18. Cryer PE, Davis SN, Shamon H. Hypoglycemia in diabetes. *Diabetes care*. 2003;26(6):1902-12.
  19. Åsvold BO, Sand T, Hestad K, Bjørngaas MR. Cognitive function in type 1 diabetic adults with early exposure to severe hypoglycemia: a 16-year follow-up study. *Diabetes Care*. 2010;33(9):1945-7.
  20. Usher-Smith JA, Thompson MJ, Sharp SJ, Walter FM. Factors associated with the presence of diabetic ketoacidosis at diagnosis of diabetes in children and young adults: a systematic review. *Bmj*. 2011;343:d4092.
  21. Edge JA, Ford-Adams ME, Dunger DB. Causes of death in children with insulin dependent diabetes 1990–96. *Archives of disease in childhood*. 1999;81(4):318-23.
  22. Nathan DM, Zinman B, Cleary PA, Backlund J-YC, Genuth S, Miller R, et al. Modern-day clinical course of type 1 diabetes mellitus after 30 years' duration: the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications and Pittsburgh epidemiology of diabetes complications experience (1983-2005). *Archives of internal medicine*. 2009;169(14):1307.
  23. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and

cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *European Heart Journal*. 2019;41(2):255-323.

24. Berg JP. HbA1c as a diagnostic tool in diabetes mellitus. *Nor J Epidemiol* [Internet]. 2013 Jun 3 [sitert 18 september 2020];23(1). Tilgjengelig fra: <https://www.ntnu.no/ojs/index.php/norepid/article/view/1596>
25. Helsedirektoratet. Diagnostikk av diabetes, risikovurdering og oppfølging av personer med høy risiko for å utvikle diabetes. Oslo: Helsedirektoratet; 2020.
26. Foster NC, Beck RW, Miller KM, Clements MA, Rickels MR, DiMeglio LA, et al. State of type 1 diabetes management and outcomes from the T1D Exchange in 2016–2018. *Diabetes technology & therapeutics*. 2019;21(2):66-72.
27. Klonoff DC, Kerr D. Smart pens will improve insulin therapy. SAGE Publications Sage CA: Los Angeles, CA; 2018.
28. Bode BW, Johnson JA, Hyveled L, Tamer SC, Demissie M. Improved postprandial glycemic control with faster-acting insulin aspart in patients with type 1 diabetes using continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabetes technology & therapeutics*. 2017;19(1):25-33.
29. Dovc K, Telic SS, Lusa L, Bratanic N, Zerjav-Tansek M, Kotnik P, et al. Improved metabolic control in pediatric patients with type 1 diabetes: a nationwide prospective 12-year time trends analysis. *Diabetes technology & therapeutics*. 2014;16(1):33-40.
30. Misso ML, Egberts KJ, Page M, O'Connor D, Shaw J. Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) versus multiple insulin injections for type 1 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2010(1).
31. Bollyky JB, Bravata D, Yang J, Williamson M, Schneider J. Remote lifestyle coaching plus a connected glucose meter with certified diabetes educator support improves glucose and weight loss for people with type 2 diabetes. *Journal of diabetes research*. 2018;2018.
32. Deiss D, Bolinder J, Riveline J-P, Battelino T, Bosi E, Tubiana-Rufi N, et al. Improved glycemic control in poorly controlled patients with type 1 diabetes using real-time continuous glucose monitoring. *Diabetes care*. 2006;29(12):2730-2.
33. Deiss D, Irace C, Carlson G, Tweden KS, Kaufman FR. Real-world safety of an implantable continuous glucose sensor over multiple cycles of use: a post-market registry study. *Diabetes Technology & Therapeutics*. 2020;22(1):48-52.

34. Zaharieva DP, Turksoy K, McGaugh SM, Pooni R, Vienneau T, Ly T, et al. Lag time remains with newer real-time continuous glucose monitoring technology during aerobic exercise in adults living with type 1 diabetes. *Diabetes technology & therapeutics*. 2019;21(6):313-21.
35. Bergenstal RM, Klonoff DC, Garg SK, Bode BW, Meredith M, Slover RH, et al. Threshold-based insulin-pump interruption for reduction of hypoglycemia. *New England Journal of Medicine*. 2013;369(3):224-32.
36. Ly TT, Nicholas JA, Retterath A, Lim EM, Davis EA, Jones TW. Effect of sensor-augmented insulin pump therapy and automated insulin suspension vs standard insulin pump therapy on hypoglycemia in patients with type 1 diabetes: a randomized clinical trial. *Jama*. 2013;310(12):1240-7.
37. MedTronic. MiniMed™ 670G system [Nettside]. Storbritannia: MedTronic; 2020 [siteret 2020 26. september 2020]. Tilgjengelig fra: [www.medtronic-diabetes.co.uk](http://www.medtronic-diabetes.co.uk).
38. Messer LH, Forlenza GP, Sherr JL, Wadwa RP, Buckingham BA, Weinzimer SA, et al. Optimizing hybrid closed-loop therapy in adolescents and emerging adults using the MiniMed 670G system. *Diabetes Care*. 2018;41(4):789-96.
39. Weinzimer SA, Steil GM, Swan KL, Dziura J, Kurtz N, Tamborlane WV. Fully automated closed-loop insulin delivery versus semiautomated hybrid control in pediatric patients with type 1 diabetes using an artificial pancreas. *Diabetes care*. 2008;31(5):934-9.
40. Ly TT, Weinzimer SA, Maahs DM, Sherr JL, Roy A, Grosman B, et al. Automated hybrid closed-loop control with a proportional-integral-derivative based system in adolescents and adults with type 1 diabetes: individualizing settings for optimal performance. *Pediatric diabetes*. 2017;18(5):348-55.
41. Grosman B, Ilany J, Roy A, Kurtz N, Wu D, Parikh N, et al. Hybrid closed-loop insulin delivery in type 1 diabetes during supervised outpatient conditions. *Journal of diabetes science and technology*. 2016;10(3):708-13.
42. Bergenstal RM, Garg S, Weinzimer SA, Buckingham BA, Bode BW, Tamborlane WV, et al. Safety of a hybrid closed-loop insulin delivery system in patients with type 1 diabetes. *Jama*. 2016;316(13):1407-8.
43. Gesuita R, Skrami E, Bonfanti R, Cipriano P, Ferrito L, Frongia P, et al. The role of socio-economic and clinical factors on HbA1c in children and adolescents with type 1 diabetes: an Italian multicentre survey. *Pediatric diabetes*. 2017;18(3):241-8.

44. Giani E, Scaramuzza AE, Zuccotti GV. Impact of new technologies on diabetes care. *World journal of diabetes*. 2015;6(8):999.
45. Liberman A, Buckingham B, Barnard K, Venkat M, Close K, Heinemann L, et al. Diabetes technology and the human factor. *Diabetes technology & therapeutics*. 2016;18(S1):S-101-S-11.
46. Perlman JE, Gooley TA, McNulty B, Meyers J, Hirsch IB. HbA1c and glucose management indicator discordance: a real-world analysis. *Diabetes Technology & Therapeutics*. 2021;23(4):253-8.



## 7 Tabeller

**Tabell 1. Oversiktstabell over studiepopulasjon**

	<i>Intervensjons- gruppe</i>	<i>Kontrollgruppe</i>	<i>Totalt</i>	<i>p-verdi</i>
Totalt antall pasienter, n	58	58	116	
Kjønn, n (%)				0.016 <sup>1</sup>
Mann	22 (40)	36 (60)	58	
Kvinne	36 (60)	22 (40)	58	
Gjennomsnittsalder (SD), år	44.5 (1.8)	46.3 (2.0)	45.6 (14.6)	0.570
Gjennomsnittsvarighet av sykdom (SD), år	25.8 (1.8)	25.2 (1.8)	25.7 (13.6)	0.527
KMI (SD), kg/h <sup>2</sup>	26.7 (5.4)	27.5 (4.6)	27.1 (5.0)	0.899
Røykevaner, n (%)				0.143
Aldri røykt daglig	37 (64)	32 (55)	69 (60)	
Eks-dagligrøyker	15 (26)	12 (21)	27 (23)	
Dagligrøyker	6 (10)	14 (24)	20 (17)	
Utdanning, n (%)				0.012 <sup>1</sup>
Høy	28 (48)	15 (26)	43 (37)	
Lav	30 (52)	43 (74)	73 (63)	
Utviklet komplikasjoner (%), n	33 (57)	29 (50)	62 (53)	0.457
HbA1c <sub>1</sub> (SD), mmol/mol	63.2 (1.5)	63.6 (2.4)	63.4 (15.1)	0.001 <sup>1</sup>
HbA1c <sub>2</sub> (SD), mmol/mol	55.3 (0.8)	60.4 (2.1)	57.8 (12.5)	<0.001 <sup>1</sup>
Hypoglykemi <sub>1</sub> (SD), antall	11.8 (17.5)	8.1 (8.9)	10.1 (14.2)	0.158
Hypoglykemi <sub>2</sub> (SD), antall	9.6 (18.8)	7.3 (8.2)	8.3 (13.8)	0.087

<sup>1</sup>p<0.05

**Tabell 2. Behandlingsstrategi hos kontrollgruppe**

	<i>Kontrollgruppe</i>
Glukosemonitorering, n (%)	
Glukometer	25 (43)
CGM	33 (57)
Insulinadministrasjon, n (%)	
Insulinpenn/-sprøyte	49 (85)
CSII <sup>1</sup>	9 (15)

<sup>1</sup>Pumper som ble brukt var MiniMed 640G, MiniMed 715G, MiniMed 780G, Omnipod, Paradigm Veo

**Tabell 3. Uavhengig T-test for TIR og TIA hos intervensjonsgruppen**

		<i>Gjennomsnitt, % (SD)</i>	<i>p-verdi</i>
<b>Kjønn</b>			
Time in Range, % (SD)	Mann	70% (8.8)	0.469
	Kvinne	68% (9.1)	
Time in Auto Mode, % (SD)	Mann	88% (18.8)	0.729
	Kvinne	88% (16.1)	
<b>Utdanningsnivå</b>			
Time in Range, % (SD)	Lav	68 % (9.8)	0.347
	Høy	69% (8.1)	
Time in Auto Mode, % (SD)	Lav	85% (18.0)	0.306
	Høy	91% (15.8)	
<b>Komplikasjoner</b>			
Time in Range, % (SD)	Ja	68% (9.2)	0.720
	Nei	70% (8.9)	
Time in Auto Mode, % (SD)	Ja	89% (16.2)	0.581
	Nei	87% (18.3)	

**Tabell 4. Lineær regresjonsanalyse av TIR og TIA for intervensjonsgruppen**

		<i>B</i>	<i>SE</i>	<i>Beta</i> <sup>2</sup>	<i>t</i>	<i>p-verdi</i>
Time in	(Konstant)	139.684	11.797		11.840	<0.001 <sup>1</sup>
Range	Alder	-0.131	0.099	-0.170	-1.326	0.198
	Sykdomsvarighet	-0.016	0.098	-0.022	-0.166	0.870
	PAID-skår	-0.230	0.091	-0.320	-2.522	0.019 <sup>1</sup>
	KMI	0.300	0.184	0.197	1.633	0.116
	HbA1c <sub>2</sub>	-1.065	0.161	-0.813	-6.633	<0.001 <sup>1</sup>
	Hypoglykemi <sub>2</sub>	0.017	0.055	0.037	0.302	0.766
Time in Auto	(Konstant)	153.880	38.317		4.016	0.001
Mode	Alder	-0.195	0.211	-0.138	-0.926	0.365
	Sykdomsvarighet	-0.496	0.208	-0.391	-2.378	0.027
	PAID-skår	-1.138	0.224	-0.925	-5.077	<0.001 <sup>1</sup>
	KMI	-0.026	0.384	-0.010	-0.069	0.946
	HbA1c <sub>2</sub>	0.141	0.661	0.033	0.214	0.833
	Hypoglykemi <sub>2</sub>	-0.035	0.115	-0.046	-0.304	0.764

HbA1c<sub>1</sub> og hypoglykemi<sub>1</sub> er ikke inkludert fordi det er før oppstart MiniMed 670G. TIR: Adjusted R<sup>2</sup>= 0.688 og ANOVA p<0.001. TIA: Adjusted R<sup>2</sup>= 0.607, ANOVA p= 0.001.

<sup>1</sup>p<0.05

<sup>2</sup>standardisert B

**Tabell 5. Hele utvalget og gjennomsnittlige verdier fra HbA1c**

	<i>Hele utvalget</i>
HbA1c <sub>1</sub> (SD), mmol/mol	63.3 (15.1)
HbA1c <sub>2</sub> (SD), mmol/mol	57.8 (12.5)
Endring i HbA1c <sup>1</sup> (SD), mmol/mol	-5.5 (9.1)
Andel innenfor behandlingsmål ved HbA1c <sub>1</sub> , n (%)	29 (25)
Andel innenfor behandlingsmål ved HbA1c <sub>2</sub> , n (%)	44 (38)

<sup>1</sup>Endring i HbA1c definert som HbA1c<sub>2</sub>-HbA1c<sub>1</sub>

**Tabell 6. Forskjeller mellom intervensjons- og kontrollgruppe i andel innenfor behandlingsområde**

	<i>Intervensjonsgruppe</i>	<i>Kontrollgruppe</i>
Andel innenfor behandlingsmål ved start, HbA1c <sub>1</sub> , n (%)	10 (17)	19 (33)
Andel innenfor behandlingsmål ved avslutning, HbA1c <sub>2</sub> , n (%)	23 (40)	21 (36)

Behandlingsområde her definert som HbA1c < 53 mmol/mol

**Tabell 7. Paret T-test for HbA1c og forskjeller mellom intervensjons- og kontrollgruppe**

		<i>Gjennomsnitt (SD), mmol/mol</i>	<i>Endring<sup>2</sup> (SD), mmol/mol</i>	<i>95 % KI</i>	<i>p-verdi</i>
Intervensjons- gruppe	HbA1c <sub>1</sub>	63.1 (11.3)	-7.8 (10.1)	-10.5 – (-5.2)	<0.001 <sup>1</sup>
	HbA1c <sub>2</sub>	55.3 (6.3)			
Kontroll- gruppe	HbA1c <sub>1</sub>	63.0 (18.3)	-3.2 (7.3)	-5.1 – (-1.3)	0.002 <sup>1</sup>
	HbA1c <sub>2</sub>	60.1 (16.2)			

<sup>1</sup>p<0.05

<sup>2</sup>Endring i HbA1c definert som HbA1c<sub>2</sub>-HbA1c<sub>1</sub>.

**Tabell 8. Uavhengig T-test for forskjell i endring i HbA1c intervensjons- og kontrollgruppe**

	<i>Intervensjonsgruppe</i>	<i>Kontrollgruppe</i>	<i>95 % KI</i>	<i>p-verdi</i>
Endring i HbA1c <sup>2</sup> (SD), mmol/mol	-7.8 (10.1)	-3.2 (7.3)	-7.8 – (-1.3)	0.043 <sup>1</sup>

<sup>1</sup>p<0.05

<sup>2</sup>Endring i HbA1c definert som HbA1c<sub>2</sub>-HbA1c<sub>1</sub>

**Tabell 9. Uavhengig T-test av forskjeller i HbA1c avhengig av kjønn, komplikasjoner og utdanningsnivå for hele utvalget**

		<i>Gjennomsnitt (SD), mmol/mol</i>	<i>95 % KI</i>	<i>p-verdi</i>
<b>Kjønn</b>				
HbA1c <sub>1</sub>	Mann	63.8 (16.2)	-4.7 – 6.4	0.371
	Kvinne	63.9 (13.9)		
HbA1c <sub>2</sub>	Mann	59.3 (14.5)	-1.6 – 7.5	0.026
	Kvinne	56.3 (9.9)		
Endring	Mann	-4.5 (7.6)	-1.2 – 5.4	0.111
HbA1c	Kvinne	-6.6 (10.3)		
<b>Komplikasjoner</b>				
HbA1c <sub>1</sub>	Ja	65.4 (15.9)	-1.2 – 9.8	0.479
	Nei	61.1 (13.7)		
HbA1c <sub>2</sub>	Ja	58.9 (14.7)	-2.1 – 7.1	0.100
	Nei	56.5 (9.3)		
Endring	Ja	-6.4 (8.5)	-5.2 – 1.4	0.981
HbA1c	Nei	-4.5 (9.7)		
<b>Utdanningsnivå</b>				
HbA1c <sub>1</sub>	Lav	63.6 (16.3)	-4.9 – 6.5	0.342
	Høy	62.9 (12.8)		
HbA1c <sub>2</sub>	Lav	59.7 (14.5)	0.3 – 9.6	0.002 <sup>1</sup>
	Høy	54.7 (7.1)		
Endring	Lav	-3.9 (8.1)	1.0 – 7.7	0.089
HbA1c	Høy	-8.3 (10.0)		

<sup>1</sup>p<0.05

**Tabell 10. Lineær regresjonsanalyse av HbA1c for hele utvalget**

		<i>B</i>	<i>SE</i>	<i>Beta</i> <sup>2</sup>	<i>t</i>	<i>p-verdi</i>
HbA1c <sub>1</sub>	(Konstant)	68.051	11.415		5.962	<0.001 <sup>1</sup>
	Alder	0.133	0.120	0.135	1.110	0.271
	Sykdomsvarighet	-0.268	0.126	-0.264	-2.127	0.037 <sup>1</sup>
	PAID-skår	0.078	0.125	0.075	0.624	0.535
	KMI	-0.311	0.314	-0.114	-0.989	0.326
HbA1c <sub>2</sub>	(Konstant)	65.423	9.468		6.919	<0.001 <sup>1</sup>
	Alder	0.034	0.100	0.042	0.344	0.737
	Sykdomsvarighet	-0.282	0.105	-0.333	-2.700	0.009 <sup>1</sup>
	PAID-skår	-0.033	0.103	-0.039	-0.323	0.748
	KMI	-0.070	0.260	-0.031	-0.268	0.790

HbA1c<sub>1</sub>: Adjusted R<sup>2</sup>= 0.044 og ANOVA p= 0.133. HbA1c<sub>2</sub>: Adjusted R<sup>2</sup>= 0.051, ANOVA p= 0.107. \*p<0.05

<sup>1</sup>p<0.05

<sup>2</sup>standardisert B

**Tabell 11. Paret T-test for forskjeller i hypoglykemiske episoder mellom intervensjons- og kontrollgruppen**

		<i>Gjennomsnitt (SD), antall siste måned</i>	<i>Endring</i> <sup>2</sup> <i>(SD), antall siste måned</i>	<i>95 % KI</i>	<i>p-verdi</i>
Intervensjons- -gruppe	Hypoglykemi <sub>1</sub>	11.3 (18.4)	-1.7 (4.6)	-3.1 – (-0.3)	0.017 <sup>1</sup>
	Hypoglykemi <sub>2</sub>	9.6 (18.8)			
Kontroll- gruppe	Hypoglykemi <sub>1</sub>	8.1 (8.9)	-0.6 (3.0)	-1.5 – 0.24	0.154
	Hypoglykemi <sub>2</sub>	7.5 (8.8)			

KI for differansen mellom gruppene.

<sup>1</sup>p<0.05

<sup>2</sup> Endring definert som hypoglykemi<sub>2</sub>-hypoglykemi<sub>1</sub>

**Tabell 12. Uavhengig T-test for forskjell i endring i hypoglykemiske episoder mellom intervensjons- og kontrollgruppen**

	<i>Intervensjonsgruppe</i>	<i>Kontrollgruppe</i>	<i>95 % KI</i>	<i>p-verdi</i>
Endring i hypoglykemiske episoder <sup>1</sup> (SD), antall siste måned	-1.7 (10.1)	-0.6 (3.0)	-1.08 – 0.8	0.004

KI for differansen mellom gruppene.

<sup>1</sup>Endring definert som hypoglykemi<sub>2</sub>-hypoglykemi<sub>1</sub>

**Tabell 13: Uavhengig T-test for kjønn, komplikasjoner, utdanningsnivå og hypoglykemi for hele utvalget**

		<i>Gjennomsnitt (SD),</i>	<i>95 % KI</i>	<i>p-verdi</i>
		<i>mmol/mol</i>		
<b>Kjønn</b>				
Hypoglykemi <sub>1</sub>	Mann	6.6 (7.3)	-12.0 – (-1.4)	0.011 <sup>1</sup>
	Kvinne	13.2 (17.8)		
Hypoglykemi <sub>2</sub>	Mann	6.0 (7.0)	-10.2 – 0.5	0.013
	Kvinne	10.9 (18.3)		
Endring hypoglykemi	Mann	-0.8 (3.0)	-0.9 – 2.2	0.053
	Kvinne	-1.5 (4.5)		
<b>Komplikasjoner</b>				
Hypoglykemi <sub>1</sub>	Ja	11.7 (17.1)	-1.8 – 9.0	0.086
	Nei	8.1 (9.1)		
Hypoglykemi <sub>2</sub>	Ja	9.5 (17.2)	-2.7 – 8.2	0.060
	Nei	6.8 (7.4)		
Endring hypoglykemi	Ja	-1.6 (4.4)	-2.6 – 0.5	0.017
	Nei	-0.51 (2.8)		
<b>Utdanningsnivå</b>				
Hypoglykemi <sub>1</sub>	Lav	7.8 (8.0)	-11.2 – (-0.3)	0.002 <sup>1</sup>
	Høy	13.6 (20.1)		
Hypoglykemi <sub>2</sub>	Lav	7.1 (8.1)	-8.9 – 2.3	0.028
	Høy	10.4 (20.2)		
Endring hypoglykemi	Lav	-0.7 (3.4)	-0.4 – 2.7	0.031
	Høy	-1.8 (4.4)		

KI for differansen mellom gruppene.

<sup>1</sup>p<0.05



**Tabell 14. Lineær regresjonsanalyse for hypoglykemi for hele utvalget**

		<i>B</i>	<i>SE</i>	<i>Beta</i> <sup>2</sup>	<i>t</i>	<i>p-verdi</i>
Hypoglykemi <sub>1</sub>	(Konstant)	34.429	19.438		1.771	0.081
	Alder	-0.221	0.150	-0.179	-1.468	0.147
	Sykdomsvarighet	0.505	0.154	0.408	3.282	0.002 <sup>1</sup>
	PAID-skår	0.121	0.148	0.096	0.817	0.417
	KMI	-0.979	0.368	-0.300	-2.658	0.010 <sup>1</sup>
Hypoglykemi <sub>2</sub>	(Konstant)	34.874	17.738		1.966	0.054
	Alder	-0.214	0.145	-0.180	-1.471	0.147
	Sykdomsvarighet	0.459	0.160	0.376	2.867	0.006 <sup>1</sup>
	PAID-skår	0.054	0.157	0.041	0.335	0.739
	KMI	-0.987	0.382	-0.311	-2.587	0.012 <sup>1</sup>

Hyperglykemi<sub>1</sub>: Adjusted R<sup>2</sup>= 0.171, ANOVA p= 0.003. Hyperglykemi<sub>2</sub>: Adjusted R<sup>2</sup>= 0.127, ANOVA p= 0.029.

<sup>1</sup>p<0.05

<sup>2</sup>standardisert B

**Tabell 15. Uavhengig T-test av PAID for forskjeller mellom intervensjons- og kontrollgruppen**

<i>Påstand</i>	<b>Intervensjonsgruppe</b>		<b>Kontrollgruppe</b>	
	<i>Gjennomsnittlig skår (SD)</i>	<i>Gjennomsnittlig skår (SD)</i>	<i>95 % KI</i>	<i>p-verdi</i>
1	1.7 (0.8)	1.6 (0.7)	-0.2 – 0.5	0.379
2	1.8 (0.9)	1.5 (0.6)	0.2 – 0.7	0.105
3	2.3 (1.0)	1.8 (0.9)	0.2 – 0.9	0.631
4	2.1 (1.2)	1.7 (0.9)	-0.1 – 0.9	0.139
5	1.9 (1.0)	1.7 (0.9)	-0.2 – 0.7	0.750
6	2.3 (1.1)	1.6 (0.8)	0.2 – 1.1	0.114
7	2.2 (1.0)	1.8 (0.8)	-0.1 – 0.8	0.250
8	2.1 (1.1)	1.7 (0.7)	-0.1 – 0.8	0.387
9	2.5 (1.2)	2.1 (0.8)	-0.1 – 0.8	0.002
10	2.1 (1.2)	1.5 (0.7)	-0.1 – 0.9	0.078
11	2.2 (1.0)	1.9 (0.8)	0.1 – 1.0	0.166
12	2.8 (1.2)	2.4 (1.1)	-0.1 – 0.7	0.484
13	2.6 (0.9)	1.9 (0.9)	0.2 – 1.0	0.843
14	1.7 (1.2)	1.2 (0.6)	0.01 – 0.9	0.001 <sup>1</sup>
15	1.3 (0.6)	1.3 (0.6)	-0.3 – 0.2	0.604
16	2.8 (1.1)	2.1 (0.9)	0.3 – 1.2	0.200
17	2.2 (1.0)	1.8 (1.1)	-0.1 – 0.9	0.769
18	1.7 (0.9)	1.5 (1.0)	-0.2 – 0.6	0.757
19	2.4 (1.1)	2.1 (1.0)	-0.1 – 0.9	0.077
20	2.9 (1.2)	2.1 (1.0)	0.3 – 1.4	0.095

Se figur 2 og 3 for spesifikk informasjon om spørsmål. KI for differansen mellom gruppene.

<sup>1</sup>p<0.05

**Tabell 16. Uavhengig T-test av PAID-skår for forskjeller mellom intervensjons- og kontrollgruppen**

	<i>Intervensjonsgruppe</i>	<i>Kontrollgruppe</i>	<i>95 % KI</i>	<i>p-verdi</i>
PAID-skår <sup>1</sup> , gjennomsnitt (SD)	43.5 (13.7)	35.3 (11.4)	2.3 – 14.1	0.198
Tilfredshet behandling <sup>2</sup> , gjennomsnitt (SD)	3.2 (0.9)	3.1 (0.7)	-0.3 – 0.5	0.192

<sup>1</sup>PAID har lavest sum 20 og høyeste sum 100

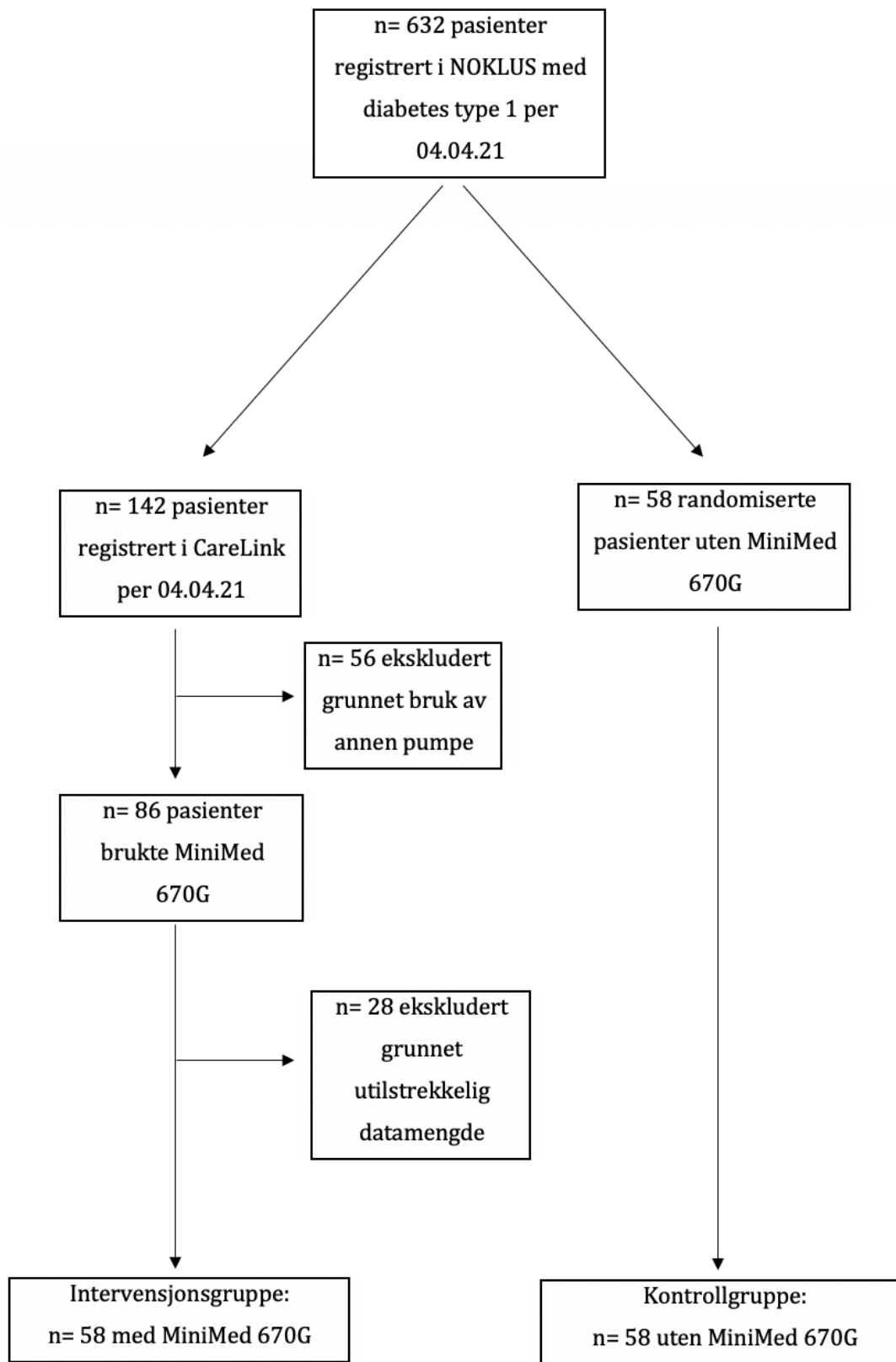
<sup>2</sup>Behandlingstilfredshet-skår fra 1 til 5

**Tabell 17. Skriftlig tilbakemelding fra intervensjonsgruppen**

<i>Tilbakemelding</i>	<i>Antall enige</i>
Plagsom alarm, forstyrrer nattesøvn	9
Mer trygghet i hverdagen	7
Lettere å nå behandlingsmål	5
Mer oversikt over verdier	4
Mer spontanitet i hverdagen	3
Fornøyd med behandlere/oppfølging	3
Plagsomt med utstyr	2
Lettere å bruke enn forrige behandling	2
Vanskelig med uforutsette hendelser (trening, sykdom, stress o.l.)	2
Ubehag/sår i hud	2
Fysisk påminnelse av sykdom i form av synlig utstyr	2
Vanskelig å bruke/forstå alle funksjoner	2
Godt å slippe insulinpenn	1

## 8 Figurer

Figur 1. Flyttdiagram for utvelgelse av studiepopulasjon



**Figur 2. Illustrasjon av PAID**

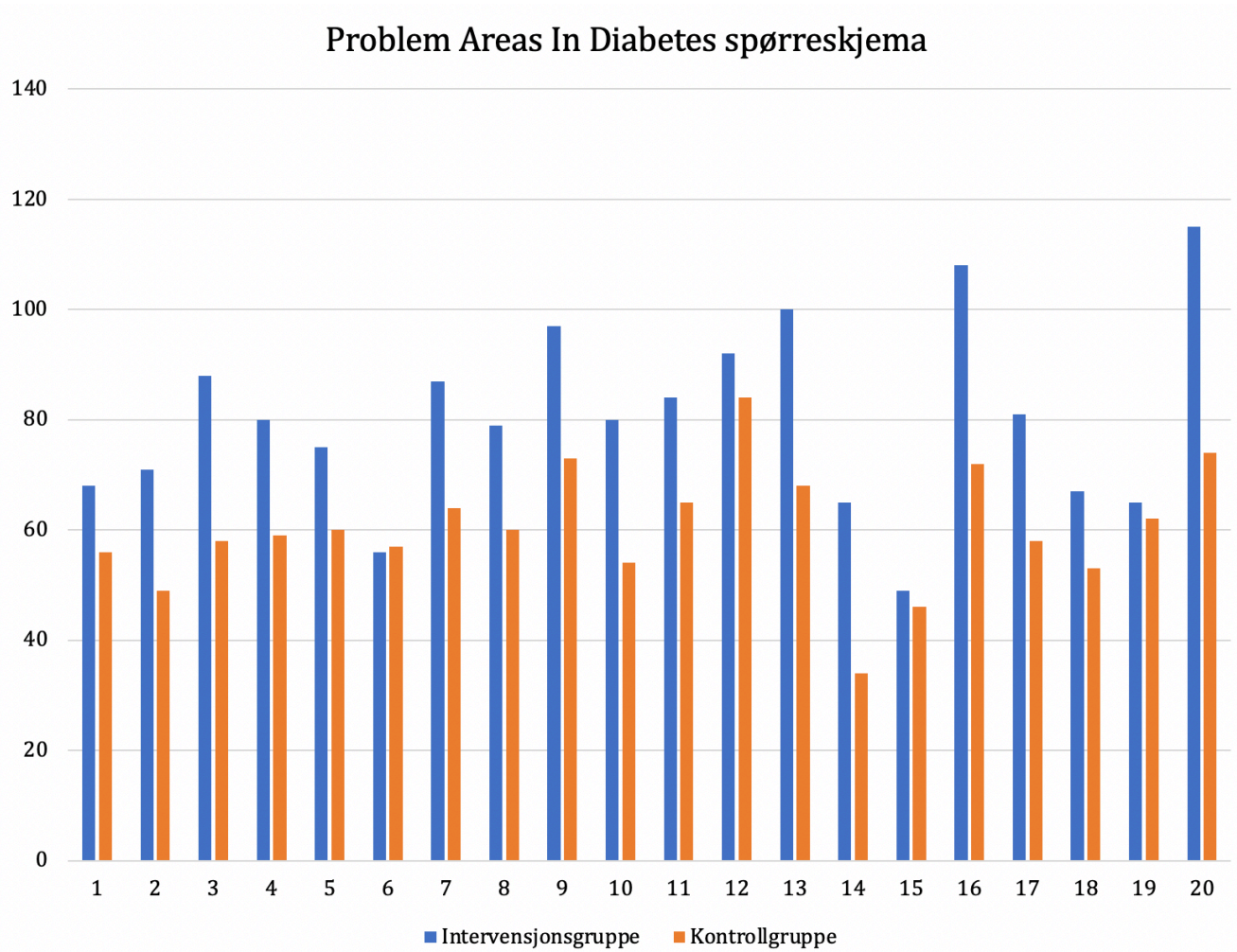
	1 (ikke et problem)	2 (mindre problem)	3 (middels problem)	4 (nokså alvorlig problem)	5 (alvorlig problem)
1. Jeg føler jeg ikke har klare og konkrete mål for diabetesomsorgen min					
2. Behandlingsplanen for min diabetes gjør meg motløs					
3. Jeg følger med engstelig når jeg tenker på at jeg må leve med diabetes					
4. Jeg opplever ubehagelige sosiale situasjoner knyttet til min diabetessomsorg (f.eks. folk som forteller meg hva jeg bør spise)					
5. Jeg har en følelse av forsakelse og tap i forbindelse med mat og måltider					
6. Jeg føler meg deprimert når jeg tenker på at jeg må leve med diabetes					
7. Jeg vet ikke om humøret eller følelsene mine er knyttet til diabetes					
8. Jeg føler meg overveldet av diabetessykdommen					
9. Jeg bekymrer meg for å få føling					
10. Jeg føler sinne når jeg tenker på at jeg må leve med diabetes					
11. Jeg føler meg konstant opptatt av mat og spising					
12. Jeg bekymrer meg for fremtiden og sjansen for alvorlige komplikasjoner					
13. Jeg følger skyld og/eller engstelse når jeg kommer ut av rytme i håndteringen av min diabetes					
14. Jeg "aksepterer" ikke at jeg har diabetes					
15. Jeg føler meg misfornøyd med diabeteslegen min					
16. Jeg føler at diabetes tar for mye av min fysiske og psykiske energi i det daglige					
17. Jeg føler meg alene med min diabetes					

18. Jeg føler at familie og venner ikke støtter meg i mine anstrengelser for å håndtere diabetes					
19. Jeg synes det er vanskelig å takle komplikasjoner ved diabetes					
20. Jeg føler meg "utbrent" av den konstante anstrengelsen diabeteshåndteringen krever					

Hvor fornøyd er du med den behandlingen du mottar i dag på en skala fra 1-5?	
Skriv noen få ord om hva som er bra og hva som er dårlig med den behandlingen du mottar i dag	

Problem Areas in Diabetes Questionnaire (PAID) ble omgjort til digitalt spørreskjema og distribuert via SMS gjennom tjenesten «Questback». Til slutt to ekstra spørsmål som evaluerer tilfredshet med behandling og mulighet for kvalitativ tilbakemelding.

**Figur 3. Resultater fra PAID illustrert via stolpediagram**



Spørsmål på x-akse og total skår på y-akse. Total skår er summen av svaret (1-5) på de respektive spørsmålene. For fullstendige spørsmål se figur 2.

Referanse: Bergenstal RM, Klonoff DC, Garg SK, Bode BW, Meredith M, Slover RH, et al. Threshold-based insulin-pump interruption for reduction of hypoglycemia. New England Journal of Medicine. 2013;369(3):224-32.			Studiedesign: Multisenter RCT	Middels
			Grade/kvalitet	
<b>Formål</b>	<b>Materiale og metode</b>	<b>Resultater</b>	<b>Diskusjon/kommentarer/sjekkliste</b>	
Undersøke reduksjon av nokturnal hypoglykemi (NH) assosiert med bruken av treshold suspend (TS).	<p><b>Materiale:</b> Pasienter mellom 16-70 år med DM1 med minst to års varighet, HbA1c-verdi mellom 40-86 mmol/ol og over seks måneders bruk av insulinpumpe ble inkludert i studien. Pasienter ble ekskludert hvis de hadde hatt en eller flere episoder med alvorlig hypoglykemi siste seks måneder, graviditet, makrovaskulær sykdom, tyroideasykdom, kronisk nyresykdom siste 12 mnd, innlagt på sykehus pga. ukontrollert diabetes siste seks mnd eller sykdom i erytrocyttene som påvirket HbA1c-verdi.</p> <p><b>Metode:</b> To ukers oppstartsfase der pasientene brukte samme pumper fra Medtronic 80% av tiden og registrerte minst to episoder med NH (&lt;3.6 mmol/L mellom kl. 22 og 8). Deretter randomisert til å motta sensor/pumpe med TS og uten TS. U-ketoner ble målt hver morgen og p-ketoner ved hyperglykemi. Studiefasen varte i tre måneder. Hypoglycemia Fear Survey og EuroQol Group 5-dimensjon Self-Report Questionnaire (EQ-5D) ble administrert før randomisering og ved studieslutt. Hovedendepunkt var endringer i HbA1c, tid under kurven (AUC) ved NH. Sekundære endepunkter var prosentandel sensorglukose &lt;3.9mmol/L, frekvens av hypoglykemi, karakteristika ved episoder av automatisk pumpeuspensjon og QoL.</p> <p><b>Statistiske metoder:</b> Lineær regresjon, original og log-transformed scales, mixed-effects models.</p>	<p>Etter to ukers oppstartsfase ble 247 pasienter randomisert til TS (n=121) og kontrollgruppe uten TS (n=126). Endringene i HbA1c var like i begge gruppene. Median AUC for NH var 37.5% lavere i TS-gruppen sammenlignet med kontrollgruppen (p&lt;0.001). Episoder med NH skjedde 31.8% mindre i TS-gruppen sammenlignet med kontrollgruppen (p&lt;0.001).</p> <p>Det ble ikke observert endringer i QoL mellom gruppene.</p>	<p><b>Er formålet klart formulert?</b> Ja.</p> <p><b>Hvem er inkludert/ekskludert?</b> Klart definerte inklusjon- og eksklusjonskriterier (se materiale).</p> <p><b>Var gruppene like ved starten?</b> Ja.</p> <p><b>Randomiseringsprosedyre?</b> Ikke definert tydelig nok hvordan prosedyren foregikk. Ingen informasjon om blinding.</p> <p><b>Ble deltakere/studiepersonell blindet mht gruppetilhørighet?</b> Nei.</p> <p><b>Ble gruppene behandlet likt utover «intervensjonen»?</b> Ja.</p> <p><b>Primære endepunktet – validert?</b> Endring i HbA1c og episoder med nokturnal hypoglykemi. Disse er validerte.</p> <p><b>Ble deltakerne gjort rede for på slutten av studien?</b> Ja. Fem fra TS-gruppen og to fra kontrollgruppen hadde frafall.</p> <p><b>Hva er resultatene?</b> HbA1c hadde ingen forskjell mellom gruppene. Median AUC for NH var 37.5% lavere i TS-gruppen og færre episoder med NH i TS-gruppen sammenlignet med kontrollgruppen. Ingen forskjell i QoL mellom gruppene.</p> <p><b>Kan resultatene overføres til praksis?</b> Ja, til en viss grad. Pasientgruppen selektert er pasienter som er følsomme for hypoglykemi, således mindre generaliserbart.</p> <p><b>Ble alle utfallsmål vurdert?</b> Ja.</p> <p><b>Er fordelene verdt ulemper/kostnader?</b> Ja.</p> <p><b>Annen litteratur som styrker resultatene?</b> Ja.</p> <p><b>Styrker:</b> Prospektiv, multisenter, randomisert, funn samsvarer med annen litteratur</p> <p><b>Svakheter:</b> Sensorglukose ble brukt uten andre referansemeter, hypoglykemiske episoder &lt;20 min og bruk av pumpe under episoden ble ikke analysert, tre måneder er for kort for å si noe om QoL. Ikke blindet. Lite informasjon om datainnsamlingsperiode. Studien er sponset av MedTronic, skaperen bak teknologien, mulig funding bias.</p> <p><b>Har resultatene plausible forklaringer?</b> Ja.</p>	
<b>Konklusjon</b>				
Over en tre måneders periode med bruk av sensor/pumpe med TS-funksjon reduserte insidensen av nokturnal hypoglykemi uten å øke HbA1c.				
<b>Land</b>				
USA				
<b>År data innsamling</b>				
Publisert: Juli 2013 Datainnsamling: Ikke oppgitt				



Referanse: Ly TT, Nicholas JA, Retterath A, Lim EM, Davis EA, Jones TW. Effect of sensor-augmented insulin pump therapy and automated insulin suspension vs standard insulin pump therapy on hypoglycemia in patients with type 1 diabetes: a randomized clinical trial. <i>Jama</i> . 2013;310(12):1240-7.			Studiedesign: RCT
			Grade/kvalitet
			Middels
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer/sjekkliste
Undersøke insidensen av alvorlig og moderat hypoglykemi hos pasienter med DM1 ved bruk av sensor/pumpe med mulighet for suspensjon ved lav glukose sammenlignet med pumpe uten denne funksjonen	<b>Materiale:</b> Deltagerne ble rekruttert fra sykehus i Vest-Australia mellom desember 2009 og januar 2012. Pasienter inkludert i studien var mellom 4-50 år, sykdomsvarighet minimum ett år, mottar insulinpumpebehandling (minst 6 mnd), HbA1c under eller lik 69 mmol/mol og svekket bevissthet rundt sin hypoglykemi. Pasienter ble ekskludert om de brukte utvidet sensor/pumpe (sensor-augmented) og om de var gravide. <b>Metode:</b> Randomiseringen foregikk via datamaskin og ble stratifisert i aldersgrupper i blokker på fem år. Randomisert til enten bruk av utvidet sensor/pumpe med mulighet for suspensjon ved lav glukose (MedTronic MiniMed) (arm A) eller fortsette bruken av sensor/pumpe uten denne funksjonen (arm B). Ved glukosenivå under eller lik 3,3 utløses alarm, hvis ingen respons suspenderes insulin i to timer. Deltagerne fikk opplæring i pumpebruk før studiestart. Ingen mulighet for blinding av pasienter.	95 deltakere ble randomisert til arm A (n=46) og arm B (n=49). Ved baseline hadde arm A signifikant høyere insidens av hypoglykemi enn arm B. Etter 6 mnd hadde insidensen av hypoglykemi hos arm A blitt redusert fra 175 til 35 sammenlignet med fra 28 til 16 i arm B. Justert insidensrate per 100 pasientmåneder var 34.2 (95% KI, 22.0-53.3) hos arm B mot 9.5 (95% KI, 5.2-17.4) for arm A. Insidensratio på 3.6 (95% KI, 1.7-7.5; p<0.001). Etter studieperioden gikk antallet alvorlige hypoglykemier i arm A ned fra fem til null episoder sammenlignet med seks i arm B. Insidensrateforskjell på 6 mnd var 1.5 (95% KI, 0.3-2.7; p=0.02) HbA1c var lik ved oppstart og studieslutt.	<b>Er formålet klart formulert?</b> Ja. <b>Hvem er inkludert/ekskludert?</b> Pasienter følsomme for hypoglykemi med DM1 i alderen 4-50 år. Gode og veldefinerte inkl/eksl-kriterier, se materiale. Unge pasienter; rundt 70% i alderen 4-18 år. <b>Var gruppene like ved starten?</b> Arm A hadde litt høyere median durasjon av sykdom og erfaring med bruk av pumpe. Ellers like. <b>Randomiseringsprosedyre?</b> Automatisk randomisering via bruk av datamaskin. <b>Ble deltakere/studiepersonell blindet mht gruppetilhørighet?</b> Ikke mulig å blinde deltakere. Ingen informasjon om blinding av studiepersonell. <b>Ble gruppene behandlet likt utover «intervensjonen»?</b> Ja. <b>Primære endepunktet – validert?</b> Ja. Insidens av alvorlig og moderat hypoglykemi med standardiserte kriterier. <b>Ble deltakerne gjort rede for på slutten av studien?</b> Ja. Fem i arm A og fire i arm B trakk seg av ulike grunner. <b>Hva er resultatene?</b> Sensor/pumpe med automatisk lav glukose-suspensjonsfunksjon reduserte insidensen av både alvorlig og moderat hypoglykemi hos pasienter med DM1. <b>Kan resultatene overføres til praksis?</b> Ja. <b>Ble alle utfallsmål vurdert?</b> Ja. <b>Er fordelene verdt ulemper/kostnader?</b> Ja. <b>Annen litteratur som styrker resultatene?</b> Ja. <b>Styrker:</b> Prospektiv, randomisert, kontrollert. <b>Svakheter:</b> Unge pasienter, pasienter med nedsatt bevissthet rundt hypoglykemi (ikke fullt generaliserbart), kortere varighet av sykdom. <b>Har resultatene plausible forklaringer?</b> Ja.
Konklusjon	Det ble hentet ut glukosenivåer fra siste seks dager for analyse ved screening på 0, 3 og 6 mnd. Hovedutfallene var insidensen av alvorlig (anfall/koma) eller moderat (behov for assistanse) hypoglykemi. Modifisert Clarke questionnaire og Hypoglycemia Awareness score ble brukt. <b>Statistiske metoder:</b> Sample size calculation, 0-inflated Poisson model, mixed-effects model repeated measures (MMRM), square means.	Arm A hadde mindre tid i hypoglykemisk område enn arm B.  Det var en forbedring i HUS hos begge grupper, men ingen forskjeller mellom gruppene.	
Land	Australia		
År data innsamling	Publisert: 25. september 2015 Datainnsamling 2009-2012		

Referanse: Deiss D, Bolinder J, Riveline J-P, Battelino T, Bosi E, Tubiana-Rufi N, et al. Improved glyceemic control in poorly controlled patients with type 1 diabetes using real-time continuous glucose monitoring. Diabetes care. 2006;29(12):2730-2.			Studiedesign: RCT
			Grade/kvalitet
			Middels
<b>Formål</b>	<b>Materiale og metode</b>	<b>Resultater</b>	<b>Diskusjon/kommentarer/sjekkliste</b>
Evaluere effekten av real-time glukosemonitorering på glykemisk kontroll hos pasienter med dårlig regulert diabetes mellitus type 1.	<b>Materiale:</b> Studien inkluderte 81 barn (median alder 14.4 år) og 81 voksne (median alder 39.1 år) med DM1. Alle hadde forsøkt og hatt god compliance med intensivert insulinbehandling (CSII n=78, multiple daglige insulininjeksjoner n=84), men hadde HbA1c-verdier > 65 mmol/mol. <b>Metode:</b> Deltagerne ble randomisert til tre måneder med CGM (arm A), CGM i tre dager hver andre uke (arm B) eller til å fortsette SMBG (kontrollgruppe). Behandlingsjusteringer underveis ble gjort av leger eller pasienten selv på bakgrunn av SMBG-profiler på kontrollgruppe og på CGM-profiler i arm A og B. Pasientene ble instruert i å utføre SMBG før terapeutiske intervensjoner eller ved korreksjoner hvis hypo- eller hyperglykemiske alarmer eller symptomer tilkom. Hypoglykemisk terskel for alarm ble satt til 2.8-4.5 mmol/mol og for hyperglykemi til 9.4-14.0 mmol/mol. HbA1c ble målt etter 1 og 3 måneder. <b>Statistiske metoder:</b> Repeated-measures ANOVA model ble brukt for å analysere endringer fra baseline på tvers av gruppene. Fisher's least significant difference test ble brukt for å undersøke statistisk signifikans (p<0.05) mellom gruppene. Data ble analysert med intention-to-treat tilnærming ved å bruke «last value carried forward» for missing end points og ble justert for aldersgruppe (< eller > 19 år) siden pasientene ble randomisert innad i aldersgrupper.	Totalt 156 pasienter fullførte studien. Totalt seks pasienter fullførte ikke pga. Vansker med CGM-bruk og/eller alarmer.  Baseline HbA1c-verdier var følgende for arm A, B og kontroll: 80, 81 og 83 mmol/mol.  CGM var assosiert med reduksjon i HbA1c-verdi for arm A sammenlignet med kontrollgruppen fra baseline til 1 måned (0.6 ± 0.8 vs. 0.4 ± 1.0%*, p=0.008) og 3 måneder (1.0 ± 1.1 vs 0.4 ± 1.0%*, p=0.003). I arm B var det ingen forskjell sammenlignet med kontroll eller arm A. På tre måneder hadde 50% av pasientene i arm A hatt reduksjon i HbA1c > 1% (37% i arm B, 15% i kontroll), og 26% hadde > 2% reduksjon (9% i arm B og 4% i kontroll).  Hyppigheten av bruk av SMBG gikk ned i arm A, men var ikke statistisk signifikant sammenlignet med arm 2 eller kontrollgruppen. Alvorlig hypoglykemi skjedde en gang i arm A og en gang i arm B.  <i>*Koeffisienter og standardavvik for HbA1c er oppgitt i prosent og ikke mmol/mol grunnet vansker med å konvertere så lave verdier</i>	
<b>Konklusjon</b>			<b>Er formålet klart formulert?</b> Ja. <b>Hvem er inkludert/ekskkludert?</b> Ikke tydelig oppgitte inklusjon- eller eksklusjonskriterier. Heller ikke hvor de geografisk er rekruttert fra <b>Var gruppene like ved starten?</b> Randomisert i tre grupper, finnes ingen tabell som viser oversikt over studiepopulasjonen og heller ikke beskrevet i teksten. <b>Randomiseringsprosedyre?</b> Ikke spesifisert hvordan randomiseringsprosedyren foregikk. <b>Ble deltakere/studiepersonell blindet mht. gruppetilhørighet?</b> Ikke mulig å blinde deltakere eller studiepersonell. <b>Ble gruppene behandlet likt utover «intervensjonen»?</b> Ja. <b>Primære endepunktet - validert?</b> Primært endepunkt var endring i HbA1c. Sekundære endepunkt var bruk av SMBG og insulindoser. Alle er validerte. <b>Ble deltakerne gjort rede for på slutten av studien?</b> Ja, se resultater. <b>Hva er resultatene?</b> Forbedret glykemisk kontroll over tre måneder med en reduksjon i HbA1c på > 1% hos halvparten og > 2% hos en en fjerdedel av pasientene. <b>Kan resultatene overføres til praksis?</b> Ja. <b>Ble alle utfallsmål vurdert?</b> Ja. <b>Er fordelene verdt ulemper/kostnader?</b> Ja. <b>Annen litteratur som styrker resultatene?</b> Ja. <b>Styrker:</b> Prospektiv, randomisert, kontrollert, multisenter <b>Svakheter:</b> Mangler informasjon om inklusjon/eksklusjon, studiepopulasjon, randomiseringsprosedyre. Deltagere registrerte ikke informasjon om egenstrategi rundt diabetes på daglig basis. Studien er sponset av MedTronic, skaperen av CGM-apparatet som ble brukt, mulig funding bias. <b>Har resultatene plausible forklaringer?</b> Ja.
<b>Land</b>			
Multisenter (Tyskland, Sverige, Frankrike, Slovenia, Italia, England, Israel)			
<b>År data innsamling</b>			
Publisert: 29. desember 2006 Studieperiode: 3 måneder			

Referanse: Ly TT, Weinzimer SA, Maahs DM, Sherr JL, Roy A, Grosman B, et al. Automated hybrid closed-loop control with a proportional-integral-derivative based system in adolescents and adults with type 1 diabetes: individualizing settings for optimal performance. <i>Pediatric diabetes</i> . 2017;18(5):348-55.			Studiedesign: Kohortstudie	
			Grade/kvalitet	Middels
<b>Formål</b>	<b>Materiale og metode</b>	<b>Resultater</b>	<b>Diskusjon/kommentarer/sjekkliste</b>	
Evaluere sikkerheten og effektiviteten av en hybrid closed-loop device ved å sammenligne prosentvis TIR, gjennomsnittlig glukoseverdier og prosentvis tid i hyper- og hypoglykemisk område mellom sensor-augmented pumpe og hybrid closed-loop hos ungdom og voksne med diabetes type 1.	<b>Materiale:</b> Deltagere ble inkludert hvis de var mellom 14-40 år, sykdomsvarighet > 1 år, og hadde daglig totaltl insulinbehov på >0.4 enheter/kg/dag. Eksklusjonskriterier var diabetisk ketoacidose siste 30 dager, hypoglykemisk anfall eller tap av bevissthet siste 3 måneder, graviditet eller medisinske/psykiatriske tilstander som interfererte for fullføring av studien. <b>Metode:</b> Multisenter samarbeid mellom tre institusjoner i USA. Deltagerne ble delt inn i to kohorter; 9 voksne (kohort 1) med en gjennomsnittsalder på 28.5 år og 15 ungdom (kohort 2) med en gjennomsnittsalder på 16.6 år. De bodde på et hotell med supervisjon av studiepersonell, kohort 1 i 5 dager og 4 netter og kohort 2 i 4 dager og 3 netter. De fikk god opplæring i pumpebruk, og fikk selv bestemme timing, størrelse og komposisjon av måltider. De fikk og tilbud om å delta i fysisk aktivitet hvis dette var en del av deres daglig rutine. Primært endepunkt prosentvis tid i TIR. Sensor-augmented data fra uken før studiestart ble brukt som sammenligningsperiode. <b>Statistiske metoder:</b> Paret T-test for sammenligninger mellom hybrid closed loop og sensor augmented pumpe, Wilcoxon signed-rank test for data som ikke var normalfordelt.	Kohort 1: Ingen forskjell i TIR fra 67.7% til 71.8% (p=0.283) eller forskjell i tid i hyperglykemisk område.. Reduksjon i tid i hypoglykemisk område fra 7.6% til 2.0% (p=0.013). Reduksjon i standard deviasjon av fastende glukose fra 3.8 mmol/mol til 1.6 mmol/mol (p=0.015).  Kohort 2: 1 deltager fra kohort 2 fullførte ikke pga. hypoglykemiske episoder. TIR økte fra 55.2% til 69.8% (p=0.016), og reduserte tid i hyperglykemisk område fra 40.1% til 25.3% (p=0.049). Det var en reduksjon i fastende glukose fra 10 mmol/mol til 7.3 mmol/mol (p=0.010).	<b>Formålet klart formulert?</b> Ja. <b>Er gruppene rekruttert fra samme populasjon/befolkningsgruppe?</b> Ja. <b>Var gruppene sammenliknbare i forhold til viktige bakgrunnsfaktorer?</b> Gruppene var delt inn i ungdom og voksne, men begge hadde brukt sensor-augmented insulinpumpeterapi i forkant av studien. De hadde følgende en forskjell i alder og durasjon av sykdom. I tillegg hadde ungdommene høyere HbA1c ved baseline. <b>Var de eksponerte individene representative for en definert befolkningsgruppe/populasjon?</b> Ja. <b>Ble eksposisjon og utfall målt likt og pålitelig i de to gruppene?</b> Ja. <b>Er den som vurderte resultatene (endepunkt- ene) blindet for gruppetilhørighet?</b> Nei. <b>Var studien prospektiv?</b> Ja. <b>Ble mange nok personer i kohorten fulgt opp?</b> Ja. <b>Er det utført frafallsanalyser?</b> Ja. <b>Var oppfølgingstiden lang nok til å påvise positive og/eller negative utfall?</b> Nei. <b>Er det tatt hensyn til viktige konfunderende faktorer i design/gjennomføring/analyser?</b> Ja. <b>Tror du på resultatene?</b> Ja. <b>Kan resultatene overføres til den generelle befolkningen?</b> Til den generelle diabetes type 1-populasjonen, ja. <b>Annen litteratur som styrker/svekker resultatene?</b> Ja. <b>Hva betyr resultatene for endring av praksis?</b> Indikerer at det er trygt og effektivt å bruke hybrid closed loop-systemer i klinisk praksis. <b>Styrker:</b> Prospektivt, kontrollert. <b>Svakheter:</b> Oppgir ikke KI, liten populasjon, kort studieperiode, få deltagere	
<b>Konklusjon</b>				
Closed-loop ved bruk av Medtronic sitt hybrid closed-loop system øker TIR og ved bruk i klinisk praksis vil optimalisere helhetlig glykemisk kontroll.				
<b>Land</b>				
USA				
<b>År data innsamling</b>				
Publisert: 18. mai 2016 Studieperiode: 4-5 dager				

Referanse: Bergenstal RM, Garg S, Weinzimer SA, Buckingham BA, Bode BW, Tamborlane WV, et al. Safety of a hybrid closed-loop insulin delivery system in patients with type 1 diabetes. Jama. 2016;316(13):1407-8.			Studiedesign: Observasjonsstudie	
			Grade/kvalitet	Lav
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer/sjekkliste	
Å studere sikkerheten ved bruk av et hybrid closed-loop system hos pasienter med diabetes type 1	<p><b>Materiale:</b> 124 pasienter i alderen 14-75 år med DM1 i minst 2 år, HbA1c &lt; 86 mmol/mol og &gt; 6 måneder med insulinpumpebruk ble rekruttert fra 10 ulike sentre (9 i USA, 1 i Israel).</p> <p><b>Metode:</b> Denne observasjonsstudien (before and after study) hadde en 2 ukers run-in periode (baseline) for at deltagerne få opplæring i pumpebruk etterfulgt av en 3 måneders studieperiode med initielt 6 dager for blodprøvetaking for å verifisere presisjonen i systemet. Systemet inkluderte CGM-sensor, insulinpumper med real-time fremstilling av glukosedata, proprietary algoritme og blodglukose. Pasientene måtte selv periodisk kalibrere sensorene og skrive inn karbohydratestimater for måltidsboluser. Endepunktene for sikkerhet var insidensen av alvorlig hypoglykemi og diabetisk ketoacidose, andre alvorlige hendelser og device-relaterte uforutsette hendelser. Endepunktene for effekten var tid i hypo-/hyperglykemisk område TIR, endringer i HbA1c, insulinbehov og kroppsvekt, glykemisk variabilitet. Endepunktene ble samlet inn i begge periodene.</p> <p><b>Statistiske metoder:</b> Ikke oppgitt.</p>	<p>Av alle deltagerne var gjennomsnittlig sykdomsvarighet 21.7 år, total insulindose var 47.5 E/daglig, gjennomsnittlig HbA1c var 57 mmol/mol. Over 12 389 pasientdager ble ingen alvorlige hypoglykemiske eller episoder med diabetisk ketoacidose observert. Det var 28 device-relaterte uforutsette hendelser. Det var 4 alvorlige hendelser (appendicitt, bakteriell artritt, revmatoid artritt-forverring, c. difficile-diaré) og 117 hendelser som ikke var relatert til insulinpumpen, inkludert 7 episoder med alvorlig hypoglykemi pga. andre sykdommer.</p> <p>Systemet var i closed-loop i 87.2% (interquartile range, 75%-91.7%). HbA1c gikk fra 57 til 52 mmol/mol. Daglig insulindose ble redusert fra 47.5 til 50.9 E/daglig. Kroppsvekt gikk fra 76.9 til 77.6 kg. TIR gikk fra 66.7% til 72.2%.</p>	<p><b>Formålet klart formulert?</b> Ja.</p> <p><b>Er gruppene rekruttert fra samme populasjon/befolkningsgruppe?</b> Ja.</p> <p><b>Var gruppene sammenliknbare i forhold til viktige bakgrunnsfaktorer?</b> Ingen oversiktstabell over studiepopulasjon. Men oppgitt gjennomsnittsverdier for alder, durasjon av sykdom, insulindoser og HbA1c-verdier. Ca. likt fordelt mtp. kjønn</p> <p><b>Var de eksponerte individene representative for en definert befolkningsgruppe/populasjon?</b> Vanskelig å si fordi det ikke finnes oversiktstabell over populasjonen</p> <p><b>Ble eksposisjon og utfall målt likt og pålitelig i de to gruppene?</b> Ja.</p> <p><b>Er den som vurderte resultatene blindet for gruppetilhørighet?</b> Nei.</p> <p><b>Var studien prospektiv?</b> Ja.</p> <p><b>Ble mange nok personer i kohorten fulgt opp?</b> Ja. Ikke gjort rede for frafall</p> <p><b>Er det utført frafallsanalyser?</b> Nei.</p> <p><b>Var oppfølgingstiden lang nok til å påvise positive og/eller negative utfall?</b> Ja.</p> <p><b>Er det tatt hensyn til viktige konfunderende faktorer i design/ gjennomføring/analyser?</b> Ja.</p> <p><b>Tror du på resultatene?</b> Ja.</p> <p><b>Kan resultatene overføres til den generelle befolkningen?</b> Til den generelle diabetes type 1-populasjonen, ja.</p> <p><b>Annen litteratur som styrker/svekker resultatene?</b> Ja.</p> <p><b>Hva betyr resultatene for endring av praksis?</b> Indikerer at det er trygt og effektivt å bruke hybrid closed loop-systemer i klinisk praksis.</p> <p><b>Styrker:</b> Prospektivt, mange deltagere, multisenter</p> <p><b>Svakheter:</b> Ingen oversikt over studiepopulasjonen, ikke gjort rede for frafall, ikke beskrevet statistiske metoder, ingen p-verdier oppgitt, ingen kontrollgruppe, friske og velkontrollerte deltagere, ubalanse mellom lengden av studieperiodene, kort studieperiode, studien er sponset av bla. MedTronic og ansatte fra MedTronic deltok i analyse av datamaterialet</p>	
Konklusjon				
Hybrid closed-loop insulinpumper var assosiert med få alvorlige eller device-relaterte episoder				
Land				
Multisenter (USA, Israel)				
År data innsamling				
Publisert: 15. september 2016				
Studieperiode: 2. juni - 11. november 2015				

