

# **Diabetes Mellitus type 1 og kontinuerlig glukosemåling**

*” Kan CGM gi redusert HbA1c, færre følinger og økt livskvalitet?*

## **5. årsoppgave i stadium IV – Profesjonsstudiet i medisin ved Universitetet i Tromsø**

### **Studenter:**

Marcus Vold, MK-06

Simon Klevstad MK-07

### **Veileder:**

Ragnar M. Joakimsen

Overlege endokrinologi, Medisinsk klinikk, UNN HF

Tromsø, våren 2012

## **Sammendrag**

Denne oppgaven tar for seg Type 1 Diabetes Mellitus (T1DM), og bruken av kontinuerlig glukosemåling i behandlingen. Vi ønsker å undersøke om bruk av kontinuerlige glukosemålinger kan bedre behandlingen av T1DM, herunder problemstillingen: ” **Kan CGM gi redusert HbA1c, færre følinger og økt livskvalitet?**”

Vi har utført en litteraturstudie, hvor målet er å samle alle RCT-studier om CGM. Tanken er å finne et reviewstudium som man kan ta utgangspunkt i, og deretter utføre et usystematisk søk hvor man søker på RCT-studier gjort i ettertid av review-studiet.

Formålet med vår oppgave er å undersøke om dagens forskning gir holdepunkter for at bruk av kontinuerlig glukosemåling (CGM) fører til endrede kliniske parametere hos T1DM pasienter. Videre om dette kan minske komplikasjoner i forbindelse med T1DM og føre til helsegevinst hos diabetikere og en samfunnsmessig gevinst.

Studien er en litteraturgjennomgang og hoved-reviewet vi har tatt utgangspunkt i ble publisert i 2011; ”Continuous glucose monitoring systems for type 1 diabetes mellitus”. Det gjennomgående resultatet i reviews og RCT-studiene viser blant annet at bruk av CGM-pumper senker HbA1c, og de fleste studier har imidlertid ingen signifikante grunnlag for å vurdere hypoglykemier. Våre funn viser at videre forskning derfor bør studere et større utvalg over lengre tid for å kunne få signifikante verdier for alvorlig hypoglykemi. I tillegg kan ingen av de studiene vi har sett på konkludere med noe som helst mhp livskvalitet i forhold til CGM. Livskvalitet er lite studert, men pasienter bruker i mindre grad CGM om de ikke blir fulgt opp tett.

## Innholdsfortegnelse

<b>1. INTRODUKSJON OG PROBLEMSTILLING .....</b>	<b>1</b>
<b>2. PATOLOGI / ETIOLOGI .....</b>	<b>3</b>
<b>3. EPIDEMIOLOGI .....</b>	<b>5</b>
<b>4. KOMPLIKASJONER .....</b>	<b>6</b>
4.1 MAKROANGIOPATI .....	6
4.2 NEUROPATI .....	6
4.3 RETINOPATI .....	7
4.4 NEFROPATI .....	7
4.5 HYPOGLYKEMI .....	8
4.6 KETOACIDOSE .....	9
<b>5. STUDIER I FORHOLD TIL KOMPLIKASJONER .....</b>	<b>10</b>
5.1 DCCT- STUDIEN (THE DIABETES CONTROL AND COMPLICATIONS TRIAL) .....	10
5.2 EDIC-STUDIEN (EPIDEMIOLOGY OF DIABETES INTERVENTIONS AND COMPLICATIONS) .....	11
5.3 RESULTATER FRA DCCT/EDIC .....	11
5.3.1 Makrovaskulære: .....	11
5.3.2 Nevropati: .....	12
5.3.3 Retinopati: .....	12
5.3.4 Nefropati: .....	13
<b>6. BEHANDLING OG MÅL FOR DIABETESOMSORGEN VED T1DM.....</b>	<b>14</b>
<b>7. GENERELL BESKRIVELSE CGM.....</b>	<b>16</b>
<b>8. IMPLEMENTERING AV GUIDELINES .....</b>	<b>19</b>
<b>9. METODE .....</b>	<b>20</b>
<b>10. RESULTAT .....</b>	<b>21</b>
10.1 RESULTAT FRA ANDRE RELEVANTE STUDIER .....	22
10.2 GIR CGM LAVERE BLODSUKKER MÅLT VED HBA1C? .....	24
10.3 GIR CGM FÆRRE SYMPTOMGIVENDE HYPOGLYKEMIER? .....	24
10.4 GIR CGM FÆRRE IKKE-SYMPTOMGIVENDE HYPOGLYKEMIER? .....	25
10.5 GIR CGM BEDRE LIVSKVALITET? .....	25
<b>11. DISKUSJON .....</b>	<b>26</b>
HOVEDFUNN .....	26
<b>12. KONKLUSJON.....</b>	<b>27</b>
<b>REFERANSELISTE .....</b>	<b>28</b>

## 1. Introduksjon og problemstilling

I utgangspunktet ønsket vi å skrive en oppgave om effekten av guidelines i behandlingen av pasienter med diabetes. Vi hadde en ambisjon om å studere pasienter ved NLSH Lofoten med T1DM før og etter innføringen av nye behandlingsretningslinjer publisert i 2009. Vi utførte en datainnsamling via journalsystemet i Lofoten. Dessverre viste det seg at datagrunnlaget ble for lite, vi fant kun 11 pasienter som fylte kriteriene og som hadde vært til årskontroll før og etter at guidelines ble revidert.

Vår opprinnelige problemstilling var: ”Har kvaliteten av diabetesomsorgen for pasienter med T1DM endret seg etter at nye nasjonale retningslinjer ble innført i 2009?” Konklusjonen på dette var:

- 1) Vi har ikke gode nok data fra Lofoten
- 2) Litteratur viser generelt at nye retningslinjer har god gjennomslagskraft og er viktige.

Selv om innsamlet data ikke ble mulig å vurdere lærte vi mye om:

- Forsøk på datainnsamling.
- Bearbeiding av data gjennom bruk av statistikkprogrammet SPSS.
- Problemene med å tolke data i en større sammenheng.

Avsnittet om implementering av guidelines ble skrevet i denne sammenhengen. Vi har vurdert det som relevant også med vår nye problemstilling.

Denne oppgaven vil fokusere på Type 1 Diabetes Mellitus (T1DM), og behandlingen av denne tilstanden, med spesiell vekt på bruk av kontinuerlig blodsuktermålinger (CGM).

Vår problemstilling: ” **Kan CGM gi redusert HbA1c, færre følinger og økt livskvalitet?**” kan spisses til 4 punkter:

1. Gir CGM lavere blodsukker målt ved HbA1c?
2. Gir CGM færre symptomgivende hypoglykemier?
3. Gir CGM færre ikke-symptomgivende hypoglykemier?
4. Gir CGM bedre livskvalitet?

I første instans vil vi gjøre en gjennomgang av litteratur vedrørende behandling og etiologi av T1DM. For oss som studenter har denne oppgaven en verdi i form av læringsutbytte rundt diabetesomsorg, statistisk analyse, implementeringen av guidelines og evidensbasert medisin.

Diabetes mellitus (DM) er definert av WHO<sup>1</sup> som en multifaktoriell kronisk metabolsk sykdom, karakterisert ved kronisk hyperglykemi med forstyrrelser i karbohydrat-, fett-, og proteinomsetningen. DM skyldes nedsatt eller manglende insulinsekresjon i forhold til behovet, eventuelt kombinert med redusert insulinvirkning (WHO, 1999). Det finnes flere typer av DM, hovedtypene er type 1 (T1DM), og type 2 (T2DM). T1DM karakteriseres ved manglende produksjon av insulin, mens T2DM karakteriseres ved et misforhold mellom et økt insulinbehov pga insulinresistens og redusert insulinproduksjon. Effekten av DM på folkehelsen er betydelig og økende (Wild, Roglic et al. 2004). Studier som undersøker klinisk praksis rundt diabetesomsorgen er derfor nødvendig.

---

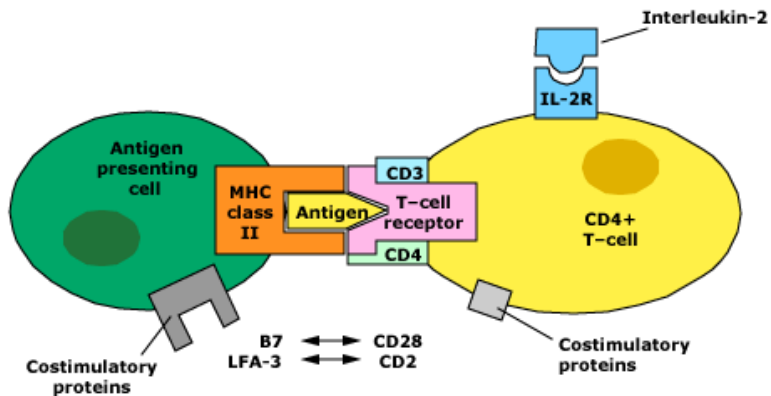
<sup>1</sup> World Health Organization

## 2. Patologi / etiologi

De diagnostiske kriteriene for DM, er felles for både T1DM og T2DM. Ulikheten består i hvorfor blodsukkeret blir for høyt. DM defineres enten som fastende blodsukker  $\geq 7$ , tilfeldig målt glukose  $\geq 11.1$  og/eller  $\geq 11.1$  2 timer etter inntak av 75 g glukose. WHO rapporterte i mars 2009, at HbA1c  $\geq 6,5$  % også nå skulle defineres som DM (WHO, 2011).

Det er en akseptert teori i dag at T1DM oppstår som resultat av autoimmun ødeleggelse av de insulinproduserende betacellene som befinner seg i øycellene i pankreas (Atkinson and Maclaren, 1994). Insulin produseres i pankreas, og har blant annet som oppgave å fasilitere transport av glukose fra blodet inn i cellene, slik at cellene kan benytte seg av energien fra glukosen. Forstyrrelsen i insulinsekresjonen som oppstår ved DM, fører til opphopning av glukose i blodet. Det blir dermed en hyperglykemi i blodet, og samtidig en hypoglykemi intracellulært. Kroppen vil respondere med å skille ut glukose gjennom urinen og ved å bruke alternative kilder til energi. Glykosuri fører til en osmotisk gradient som igjen fører til økt urinproduksjon, mens bruk av fettsyrer som alternativ energikilde vil føre til dannelse av ketosyrer som fører til ketoacidose. De første symptomene på diabetes er oftest tørste og hyppig vannlating.

Grunnen til at betacellene blir angrepet er enda ikke forstått. Arvegangen er ikke-mendelsk, og multifaktoriell. I nyere studier er det funnet flere genetiske faktorer som er assosiert med en økt risiko for utvikling av type 1 diabetes. Hovedgenet som er antatt til å spille en rolle i patogenesen er lokalisert i HLA-regionen til kromosom 6p. Denne regionen består av gener som koder for MHC klasse 2-molekyler som blir uttrykt på antigenpresenterende celler (APC). Disse genene er derfor viktige i apoptose. Denne typen APC kan være årsaken til den autoimmune degenerasjonen av beta-cellene (Cheung et. Al, 2011).



**Figur 1:** Illustrasjon av presentering av antigen for T-celle [2]

Øyecelleantistoffer har blitt identifisert i 85 % av nydiagnostiserte type 1 diabetikere (Gerich, 1986). Det finnes flere aktuelle øyecelleantistoffer, så langt den viktigste i forbindelse med diagnostisering av type 1 diabetes, er enzymet glutamic acid dekarboxylase (GAD). Antistoffer mot dette enzymet (Anti-GAD) er lokalisert hos 70 % av pasienter med type 1 diabetes. Det kan tenkes at noen HLA-typer lettere presenterer GAD som vevsfremmed. Hos overvektige barn/ungdommer kan det av og til være vanskelig å skille mellom type 1 og type 2 diabetes. Anti-GAD kan da brukes som et veiledende hjelpemiddel (Bækkeskov, Aanstoot et al. 1990). I tillegg er det også oppdaget 2 autoantigener, Insulinom assosiert protein 2 (IA2) og zink-transporter 8 (ZnT 8), som kan synes å spille en viktig rolle. I følge artikkel skrevet av Ellis, Schatz et al. (1998) samt Wenzlau, Juhl et al. (2007) var prosentandelen hos nydiagnostiserte type 1 diabetikere hhv, 58 % og 60-80 %.

Type 2-diabetes er en sykdom som karakteriseres av varierende grader av insulinresistens og relativ insulinmangel. T2DM er sammenlignet med T1DM sterkere assosiert med arv, til tross for at etiologien er sterkere knyttet opp til miljømessige faktorer slik som fedme og usunn livsstil (Kumar & Clark, 2005). Akkurat hva som forårsaker beta-celledysfunksjonen er fortsatt ikke klarlagt, men den arvelige komponenten innebærer en genetisk disposisjon for å utvikle diabetes hvis en utsettes for ubegrenset tilgang på mat: Det vil si at mekanismer som hyperglykemi, økt nivå av frie fettsyrer og hypertensjon, er ment å spille en stor rolle. Derfor vil det i tillegg til diett og trening også være aktuelt med anti-hyperglykemisk, antihypertensivt og lipid-senkende behandling (Stumvoll, Goldstein et al., 2005).

### 3. Epidemiologi

Prevalensen for diabetes for alle aldersgrupper ble på verdensbasis beregnet til 2,8% i 2000 og det forventes at den vil stige til 4,4% i 2030 (Wild, Roglic et al, 2004). Både for T1DM og T2DM er det store variasjoner i forekomst i ulike populasjoner. Både genetiske og miljømessige faktorer bidrar til denne variasjonen. For T1DM hos barn i Europa er det en tommelfingerregel at insidensen øker jo lenger nord du kommer (Williams, 1993). Finland har høyest insidens og prevalens i verden, men tallene er høye for alle de nordiske landene. Også innad i Norge er det variasjoner, disse følger ikke prinsippet om "høyest i nord lavest i sør" (Akerblom og Reunanen, 1985).

Til tross for at man har opprettet et diabetesregister finnes det fortsatt ingen gode data på antall personer med diabetes i Norge. Usikkerheten gjelder først og fremst T2DM, siden mange med denne tilstanden forblir udiagnostiserte. De aller fleste får T1DM i ung alder og registreringen i barnediabetesregisteret fungerer godt. Det er noe større usikkerhet knyttet til registreringen av de som får T1DM i voksen alder, men de utgjør en liten andel. Tallene for antall personer med T1DM er derfor relativt sikre. I 2004 regnet man med at det var 25 000 pasienter med T1DM, det var cirka fem ganger høyere prevalens for kjent T2DM og like mange med udiagnostisert type 2-diabetes. Disse beregningene la grunnlaget for de reviderte retningslinjene fra 2009, og totalt utgjorde dette ca. 265 000 personer med diabetes. Dette korrelerer relativt bra med tall hentet fra reseptregisteret (Stene, Midthjell et al. 2004).



## 4. Komplikasjoner

De store samfunnsmessige og personlige byrdene av diabetes kommer først og fremst av komplikasjonene knyttet til langvarig og dårlig kontrollert diabetes. I langkommet sykdom oppstår det ofte forandringer i *karsystem, nerver og bindevev*, som kan følge til funksjonelle og strukturelle organskader. Karforandringer deles inn i 2 hovedgrupper: Den ene gruppen er småkarsykdom som omfatter kapillærer og arterioler i nyreglomeruli, retina og myokardium, og kalles *mikroangiopati*. Den andre gruppen er *makroangiopati*, som omfatter underekstremitet-, hals-, hjerne- og koronararterier .

### 4.1 Makroangiopati

Hjerteinfarkt, hjerneslag, amputasjon og claudicatio er fryktede makrovaskulære komplikasjonene ved dårlig kontrollert diabetes. Dette er dødelige og høyst morbide tilstander som fører til meget nedsatt funksjonsevne. Dette er en sekundær komplikasjon til aterosklerose, en fortykning av intima i de store arterier som kommer som følge av økt trykk, ikke-laminær flow eller forstyrrelser i koagulasjonssystemet. (Kumar, P. Clark, M, 2005).

### 4.2 Neuropati

Perifere neuropatier er en viktig årsak til morbiditet hos pasienter med diabetes mellitus. Dette fører til nedsatt førlighet og mye smerter perifert i ekstremitetene, med hyppigst debut på fot. Sekundært til dette følger det at man ikke merker sårdannelse, og kombinert med dårlig karforsyning kan dette føre til sår som er vanskelig og behandle.

Nervene som affiseres først er de lengste og tynneste, pga ledningshastigheten i en nerve er bremset i forhold til nervens lengde. Dette gir ofte førlighetstap og smerter først i tærne på hver fot, som strekker seg oppover. Smertene kan ha brennende, stikkende og verkende karakter

Selv om det er de lengste nervene som affiseres først, kan neuropatier oppstå hvor som helst i kroppen, ikke minst det autonome nervesystem, og det vil si at alle organer som hjerte, lunger, gastrointestinaltraktus og urinveier kan affiseres. Symptomer ved kardiovaskulære autonome neuropatier er eksempelvis tachykardi og ortostatisk hypotensjon (Vinik AI, Ziegler D. 2007).

### **4.3 Retinopati**

Retinopati er et resultat av mikrovaskulære forandringer på retina, og fører til varierende former for nedsatt syn avhengig av lokalisasjon av karforandringer. Mesteparten av synet sitter i makula/foveområdet, slik at ved non- proliferativ(nydannelse) retinopati, vil ikke makula affiseres og pasienten kan ha store skader uten at han/hun har merket noe. Derfor er det viktig at disse pasientene blir undersøkt av øyelege. Ved proliferativ retinopati foreligger det nydannelse av blodkar fra netthinnens eget blodforsyningssystem, slik at macula vil bli affisert. Denne retinopati vil uten behandling føre til blindhet.

Patofysiologien bak diabetisk retinopati er fortsatt ikke avklart, men studier viser at den kroniske hyperglykemien spiller en viktig rolle (Frank, 2004). En teori er at den kroniske hyperglykemien øker den retinale blodgjennomstrømmingen, og at hyperglykemien hemmer den autoregulatoriske mekanismen som senker det transmural trykket på retinablodårene (Kohner, Patel et al., 1995). Denne stressfaktoren kan være en stimulus på økt lekkasje og væskeopphopning i retina.

Dette er en alvorlig komplikasjon til diabetes og derfor er henvisning til øyekontroll inkludert i retningslinjene. Retningslinjene anbefaler for T2DM-pasienter henvisning til øyelege ved diagnostidspunkt, og videre kontroll hvert andre år. Nydiagnostiserte T1DM-pasienter har ikke hatt hyperglykemi lenge nok til at man kan se forandringer på retina, slik at disse pasientene henvises til første øyeundersøkelse 5 år etter diagnostidspunkt

### **4.4 Nefropati**

Diabetisk nefropati er en progressiv nyresykdom, som forårsakes av angiopati i kapillærer i nyreglomerulus. Nefropatier gir opphopning av avfallsstoffer i kroppen, tap av proteiner via urinen og kan utvikle seg til nefrotisk syndrom og nyresvikt. Ved nefrotisk syndrom har pasienten proteinuri(over 3.5mg/24t) , hypoalbuminemi(under 3.0g/dl) og perifere ødemer. Nyresvikt vil i varierende grad gi opphopning av avfallstoffer med hudkløe, elektrolyttforstyrrelse(spesielt hyperkalemi), metabolsk acidose, anemi(pga redusert erytropoiein), forstyrrelse i kalsium-metabolismen (pga redusert aktiverting av vitamin D) og overhydrering (pga redusert urinproduksjon).

Diabetisk nefropati er karakterisert ved albuminutskillelse over 300 mg/24t. Ved begynnende diabetisk nefropati kan man ofte se mikroalbuminuri (mellom 30 og 300 mg/24t). Ca 20-30 prosent av type 1 diabetikere vil etter 15 år med diabetes ha utviklet mikroalbuminuri (Orchard, Dorman et al., 1990).

#### **4.5 Hypoglykemi**

Hypoglykemi hos diabetespasienter er en klinisk tilstand hvor symptomer og tegn oppstår som følge av at tablett - eller insulinbehandling har gitt for lavt blodsukkernivå. Det er ingen entydig definisjon av hypoglykemi. Dette skyldes at det ikke er en bestemt glukosekonsentrasjon som utløser symptomene, men publikasjoner definerer oftest hypoglykemi som symptomer og blodsukker målt under 3.0. I tillegg er symptomene uspesifikke og veldig pasientavhengige, men symptomene har en tendens til å oppstå konsekvent fra episode til episode. Symptomer ved hypoglykemi kan deles inn i autonome og neuroglykopeniske symptomer (Heapurn, Deary et al., 1991).

Ved hypoglykemi vil man utvikle en rekke autonome symptomer, disse er hovedsakelig forårsaket av det sympatiske nervesystemet grunnet en global energikrise. De autonome symptomene inkluderer svetting, sult, parestesier, palpitasjoner, skjelving, svakhet og atferdsforandringer for å nevne noen av de viktigste. De neuroglykopeniske symptomer forårsakes av akutt mangel på glukose til sentralnervesystemet. Dette utarter seg i symptomer som synsforstyrrelser, kognitiv svekkelse, koma, konfusjon og kramper.

Generelt sett er referanseområdet for venøs plasmaglukose mellom 4,0 – 6.0 mmol/l, selv om dette varierer litt mellom ulike laboratorier. Men ofte vil ikke symptomer på hypoglykemi oppstå før glukosekonsentrasjonen er kommet under 3,0. Type-1 diabetikere ligger i gjennomsnitt 10 % av tiden innenfor plasma glukosekonsentrasjoner mellom 2,8 til 3,3 mmol/l (Cryer, 2009) Det vil si at de lider av flere episoder med asymptomatisk hypoglykemi. Dette er farlig da forvarslene til alvorlig hypoglykemi kan bli fraværende. Pasienten står da i fare for å gå inn i en komatøs tilstand eller utløse alvorlige neuroglykopeniske symptomer. Hypoglykemiske symptomer kan også oppstå hvis pasienter har hatt høyt blodsukker lenge, for så å falle ned til referanseområdet for glukose. Årsaken til dette er at kroppen har satt et

høyere “set-point” for blodglukose enn vanlig, og vil derfor reagere med følinger hvis mengden glukose skulle falle.

#### **4.6 Ketoacidose**

En av de mest alvorlige komplikasjoner hos diabetikere er diabetisk ketoacidose (DKA).

DKA er en tilstand som karakteriseres av hyperglykemi, ketonemi og acidose. Dette oppstår når cellene ikke får tilført glukose pga insulinmangel. Kroppen responderer derfor med å bryte ned fett og muskelvev. Denne prosessen danner energi, men i tillegg også ketonlegemer som er acidotiske og toksiske for cellene i kroppen (Kitabchi, Umpierrez et al., 2009).

Økt urinproduksjon, tørste, vekttap, oppkast og kvalme er som regel de første og vanligste symptomene man ser ved DKA. Tilstanden opptrer hyppigst hos pasienter med kjent T1DM som får inadekvat insulinbehandling. I tillegg til pasienter med nyoppstått diabetes rammer dette også de med akutt sykdom eller legemiddelbruk som affiserer glukosemetabolismen (Kitabchi, Umpierrez et al., 2001).

## 5. Studier i forhold til komplikasjoner

### 5.1 DCCT- studien (The Diabetes Control and Complications Trial)

Som bakgrunn for mye av dagens behandling av pasienter med diabetes type 1 ligger en forståelse av og tro på at bedre kontrollert blodsukker(målt ved HbA1c eller blodsukkervariasjon) fører til færre komplikasjoner av sykdommen. Evidensen av denne viktige forutsetningen hviler i hovedsak på en stor randomisert klinisk kontrollert studie. Siden denne studien er så viktig, har vi valgt å referer til DCCT-studien.

Målet med studien var å se på effekten av intensiv diabetesbehandling, utvikling og progresjon av langtids-komplikasjoner hos pasienter med insulinavhengig diabetes mellitus. 1441 pasienter ble valgt ut og fulgt i gjennomsnitt 6.5 år (fra 3 til 9 år). Kriteriene for utvelgelse var pasienter mellom 13 og 39 år, fravær av hypertensjon, hyperkolesterolemi, og uttalte diabeteskomplikasjoner eller andre medisinske tilstander. De 1441 pasientene ble delt inn i 2 grupper: En med intensiv behandling og oppfølging, og en med konvensjonell terapi.

Gruppen med konvensjonell behandling fikk 1 eller 2 daglige injeksjoner av insulin, herunder en blanding av middels og hurtigvirkende insulin, daglig egenkontroll av urin eller blodglukose og undervisning om kosthold og trening.

Målet med konvensjonell terapi inkluderte fravær av symptomer som kunne tilskrives hyperglykemi, fravær av ketonuri, vedlikehold av normal vekst og frihet fra alvorlig/hyppig hypoglykemi. Denne gruppen fikk vanligvis ikke daglige justeringer i insulindoseringen, slik som gruppen med intensiv behandling.

Gruppen med intensiv terapi fikk administrert insulin 3 eller flere ganger daglig ved injeksjon/ekstern pumpe. Doseringen ble justert ut i fra blodglukosekonsentrasjonene(målt 4 ganger daglig), kosthold og forventet fysisk aktivitet. Målene med intensiv terapi inkluderte preprandiale glukosekonsentrasjoner mellom 3.9 og 6.7 mmol/l, postprandiale glukosekonsentrasjoner på under 10 mmol/l og HbA1c målt månedlig under 6.05 %.

I studien så man at gruppen med intensiv behandling i gjennomsnitt hadde 2 % lavere HbA1c enn gruppen med konvensjonell terapi.

## **5.2 EDIC-studien (Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications)**

EDIC-studien var en multisenter, longitudinell observasjonstudie designet som en oppfølging til DCCT-studien. EDIC ble utført for å se på langtidseffekten av DCCT intervensjonen, siden DCCT-studien hovedsakelig ser på mikro og makrovaskulære komplikasjoner, som krever lang tid å utvikle seg på.

Da DCCT-studien sluttet i 1993, ble samtlige av pasienter i gruppen med konvensjonell terapi, lært intensiv terapi. I tillegg ble den kliniske omsorgen overført til hver pasients fastlege. Dette dannet grunnlaget for EDIC-studien (EDIC, 1999).

Under overgangen fra det kliniske studiet til observasjonstudiet ble forskjellen (målt i HbA1c) som hadde vært 2 % (7,2 % i intensivgruppen og 9,1 % i konvensjonellgruppen), redusert til 0,2% (7,9% vs 8.1%). Det vil si at forskjellen i HbA1c mellom de to gruppene hadde så og si blitt utvisket i løpet av de 6 årene med observasjonstudiet.

## **5.3 Resultater fra DCCT/EDIC**

### **5.3.1 Makrovaskulære:**

Under DCCT-studien trodde man at gjennom kosthold og god regulering av blodsukker skulle få en reduksjon i harde endepunkter (sykdom og død) som følge av makrovaskulære hendelser, men tallene viste seg å ikke være statistisk signifikante, slik at man ikke kunne trekke noe konklusjoner i henhold til makroangiopati. Årsaken til dette ble antatt å være et resultat av den utvalgte gruppens lave alder, siden risikoen for hyperkolesterolemi med god glykemisk kontroll ble senket med 34 prosent (95% Konfidensintervall(KI), 7% til 54%).

Under EDIC-studien, ble 2 måter å måle aterosklerose på, tatt i bruk. Den ene var ultralydmålinger av carotis intima medias veggtykkelse (The DCCT/EDIC research group, 2003) og den andre var elektronstråle CT av hjertet for å måle koronararterie-kalsifisering (Cleary et. Al, 2006).

Resultatene viste at progresjonen av veggtykkelsen på carotis, i tillegg til koronararterie-kalsifiseringen, var mindre i den gamle intensivgruppen kontra den konvensjonelt behandlede

gruppen. Det betyr at risikoreduksjonen for harde endepunkter, forårsaket av makrovaskulær hendelse, som man så hos de intensivt behandlede nå var signifikant selv 7 år senere, når HbA1C-forskjellen mellom de to gruppene hadde gått fra 2% til 0,2% (Ibid).

### **5.3.2 Nevropati:**

Klinisk nevropati ble under DCCT definert som en unormal nevrologisk undersøkelse som var konsistent med tilstedeværelse av perifer sensorimotor nevropati pluss enten unormal nerveledning i minst to perifere nerver.

Den viktigste behandlingen for å forhindre neuropatier har vist seg å være glukosekontroll. Forekomsten av diabetiske neuropatier ble redusert med 60 % (95 % KI, 38 to 74 %) over en 10-årsperiode hos pasienter med optimal glukosekontroll (Group, 1993).

I tillegg viser EDIC-studien at selv når de to gruppene som var forskjellig behandlet under DCCT, fikk samme intensiv behandling, kunne man se en lavere insidens og prevalens hos pasientene som ble intensivt behandlet under DCCT mhp perifere neuropatier. Longitudinale analyser av den glykemiske kontrollen, viste en signifikant assosiasjon mellom HbA1c og neuroapati, både på insidens og prevalens (Albers, Herman et. Al, 2010)

### **5.3.3 Retinopati:**

DDCT studien viste at intensiv behandling reduserer risikoen for retinopati med 76 prosent (95% KI: 25% til 88%;  $p = 0.010$ )

Under EDIC-studien kunne man se at de pasientene som hadde 76 % risikoreduksjon med intensiv behandling sammenlignet med konvensjonell behandling under DCCT, fortsatt hadde en 70 % ( $p < 0,001$ ) risikoreduksjon sammenlignet med den andre gruppen. Det betyr at den persisterende forskjellen man så i diabetisk retinopati mellom intensiv og konvensjonell terapi, fortsetter i minst 10 år, men med kanskje en liten reduksjon, hvis den glykemiske kontrollen intensiveres (White, Sun et. Al, 2010)

#### **5.3.4 Nefropati:**

DCCT-studien viser at intensiv insulinbehandling hos type 1 diabetikere reduserer risikoen med 54 % (95% KI: 3% til 79%;  $p = 0.042$ ) og 39 % på hhv albuminuri og mikroalbuminuri (Group, 1993). Under EDIC-studien gjorde man observasjonen at gruppen med intensiv behandling hadde langsommere reduksjon i nyrefunksjon(målt ut i fra GFR), enn gruppen som under DCCT, fikk konvensjonell behandling. Slik at man kan konkludere med at langtidsrisikoen for nedsatt nyrefunksjon hos type 1 diabetikere er betydelig lavere ved tidlig intensiv glykemisk kontroll (The DCCT/EDIC research group, 2011).



## 6. Behandling og mål for diabetesomsorgen ved T1DM

Behandlingen av T1DM har fra tidlig på 1900-tallet vært insulin, mens det har skjedd mye innenfor administreringen av insulinbehandlingen. Målet for behandlingen er at pasienten skal oppnå: symptomfrihet, god livskvalitet, normal livslengde og forebygging av vaskulære komplikasjoner. For behandling av alle typer diabetes ligger god blodsukkerkontroll i bunn. God regulering av blodsukkernivået vil forebygge og hindre videre utvikling av mikrovaskulære komplikasjoner. Av ikke-medikamentelle tiltak vektlegges *kosthold, fysisk aktivitet og røykeslutt*.

*Kostveiledning* er et viktig virkemiddel for alle med diabetes. Kort oppsummert er det viktig med et variert kosthold hvor store mengder fett og sukker unngås, mens grove kornprodukter, grønnsaker, frukt og fisk vektlegges. Et regelmessig måltidsmønster med hyppige måltider anbefales. Inntaket må også balanseres opp mot aktivitetsnivået for å opprettholde normalvekt/oppnå vektreduksjon om dette er indisert. Ifølge de nasjonale retningslinjene kan lavkarbohydratdietter ha en kortvarig effekt både på blodsukkernivået, og på en eventuell overvekt, men langtidseffekten av disse diettene er dårligere undersøkt.

*Fysisk aktivitet* bidrar til et bedre kontrollert blodsukker. Ved muskelarbeid øker opptaket av glukose til muskulaturen og insulinfølsomheten bedres. Det er i denne sammenheng viktig for type 1 diabetikere å venne seg til gode rutiner i forhold til kosthold og insulinbruk i forbindelse med trening. For type 2 diabetikere vil aktivitet sammen med kostregulering kunne bidra til et eventuelt ønsket vekttap.

Etter å ha kartlagt tobakksbruk og motivasjon for *røykeslutt* er det viktig at diabetikere får god hjelp til å slutte siden diabetikere allerede har en økt kardiovaskulær risiko. Virkemidlene som er tilgjengelig er veiledning, informasjon og motivering eventuelt kombinert med medikamentell behandling.

Diabetes krever hos mange hyppig kontroll og justering av behandlingen. Spesielt hos de som bruker medikamenter er opplæring både om sykdommen og behandlingen, i tillegg til læring av praktiske ferdigheter, avgjørende for å oppnå god blodsukker kontroll. Dette bør både skje

fortløpende i forbindelse med diagnostikk, behandling og kontroller. Det arrangeres også startkurs av sykehusenes diabetesteam. I tillegg arrangerer diabetesforbundet og andre organisasjoner en rekke kurs knyttet til mer spesifikke problemstillinger.

For T1DM er nesten alltid substitusjonsbehandling med insulin indisert, unntaket er enkelte pasienter med LADA<sup>2</sup>. Behandlingsmålet vil normalt være HbA1c < 7 %, noe man oppnår ved fastende blodsukker mellom 4 og 7 mmol/l og ikke fastende <10 mmol/l.

Startbehandlingen er mangeinjeksjonsbehandling. Basalinsulinbehovet dekkes ved bruk av middels langtidsvirkende insulin to ganger i døgnet (morgen og kveld). Måltidsinsulin gis ved hurtigvirkende til hvert måltid. Startdosen baseres på skjønn, hvor vanlig substitusjonsdose ligger mellom 0,5 og 1,0 IE/kg. Videre justering og eventuell doseøkning skjer på grunnlag av hyppige egenmålinger av insulin.

Om man ikke oppnår adekvat blodglukose-kontroll ved mangeinjeksjoner kan insulinpumpe være et alternativ. Vanlige indikasjoner er hyppige, alvorlige hypoglykemier, store svingninger i blodsukkernivå med hyppige følinger, dårlig blodglukoseregulering om natten og vansker med å ta nødvendig insulin (glemmer insulininjeksjonene). Insulinpumpen gir en kontinuerlig subkutan insulininfusjon som erstatter det langtidsvirkende insulinet, mens måltidsdosene må administreres av pasienten selv på pumpen. [1]

---

<sup>2</sup> Latent autoimmune diabetes of adults

## 7. Generell beskrivelse CGM

Kontinuerlig glukosemonitorering (CGM) har vært tilgjengelig siden slutten av 1990 tallet. Real time (RT-CGM) er nylig blitt tilgjengelig. Den første modellen RT-CGM ble godkjent for bruk i USA av FDA I mars 2006 (Mamkin, Ten et. Al, 2008).

Alle apparatene består av en dataenhet og en glukosesensor, som forbindes trådløs eller via ledning. De deles inn i undergrupper etter hvordan de blir plassert, hvordan prøvematerialet innhentes, hvordan komponentene kommuniserer og etter hvordan prøvematerialet analyseres (Vaddiraju, Burgess et Al., 2010)

Den vanligste metoden er å innsette en liten sensorelektrode, ca 1 cm lang, i subkutant vev med en nål. Sensoren måler glukosenivå i interstitsievæsken ved en glucose oksidase reaksjon og omgjør dette til et elektronisk signal. Dette sendes via radiosignal til dataenheten, en liten boks på størrelse med en mobiltelefon som man kan feste i beltet. Dataenheten konverterer det elektrokjemiske signalet til en glukoseverdi og viser denne i et display. Noen systemer har i tillegg en alarm som går ved hypo/hyper glykemi. Programvaren i enkelte systemer kan også tolke endringer i glukosenivå og starte en alarm om programmet, ut fra kurven, forventer hypo/hyperglykemi innen kort tid (Mamkin, Ten et. Al, 2008). Data kan senere hentes ut og kurvene tolkes av lege/diabetessykepleier.

Det er ulemper knyttet til å implantere et fremmedlegeme inn i kroppen. Blant annet er det fare for infeksjoner, blødninger, adheranser, immunresponser med mer. Man forsøker derfor å utvikle målemetoder som kan gjøre registreringer uten å penetrere huden. Disse har forskjellig grad av invasivitet.

Invasivitet defineres ut fra plassering av sensor og hvordan denne kommuniserer med dataenheten.

- De fleste invasive har helt implanterbare sensorer. De implanteres i subcutis eller intravenøst og kommuniserer trådløst med dataenheten. En annen modell som defineres som invasiv er microdialyse. Et kateter settes gjennom huden og inn i subcutis. Kateteret har en dialysemembran som skal ligge i subcutant vev, gjennom membranen tas isotonisk glukosefri

væske opp. Når væsken passerer i kateteret ut gjennom huden tas glukose opp i væsken. Hvor mye glukose som er tatt opp måles på utsiden av huden. Målere med sensor under huden og sender utenfor huden defineres også som invasive.

- Minimalt invasive sensorer utvikles for å unngå og kontinuerlig måtte ha et fremmedlegeme i kroppen. I disse er både sensor og sender lokalisert utenfor huden. Ved hjelp av ulike teknikker trekkes interstitiell væske (ISF) eller blod ut gjennom huden for ekstern analyse. Man bruker da enten silikon micronåler som trekker ut blod for analyse eller ulike teknikker som svekker huden, slik at ISF siver ut/kan trekkes ut for analyse. Teknikker for å oppnå dette inkluderer elektrisk strøm, ultralyd, vacuum og laser.

- Noninvasive sensorer vil, som minimalt invasive, være gunstig for å unngå responser på fremmedlegemer. I tillegg ønsker man å minimere ubehag og risiko for infeksjoner og hudirritasjon som også hudskaden som de minimalt invasive sensorene medfører. Det er utviklet en rekke teknikker for å analysere kroppsvæser/gasser som naturlig er tilgjengelige, som spytt tårer og utåndingsluft. En type noninvasive måleapparater er transdermale, som ved gjennomlysning måler glukosemengde i hud.

Hvordan prøvematerialet analyseres, eller metode for deteksjon av glukose, kan også grupperes etter en rekke kriterier. Vanlige hovedgrupper er elektrokjemiske, optiske og kombinasjoner/andre. De elektrokjemiske kan videre deles inn i enzytiske som igjen har en rekke undergrupper og ikke-enzymatiske som kun er direkte elektrooksidasjon. De optiske kan deles inn i fluorofore og direkte, som begge har en rekke undergrupper (Vaddiraju, Burgess et Al., 2010).

Felles for de fleste av disse metodene er at de ikke direkte måler glukose i blod. Målet er allikevel at de skal være tilnærmet like nøyaktige som vanlige blodglukose målinger. De må kalibreres for at man ut fra rådataene, som de ulike sensorene måler, kan beregne blodglukose. Mellom subcutan væske og blod er det diffusjonsbarrierer. Dette gir en forsinkelse i subcutan glukosekonsentrasjon sammenlignet med blodglukose. Dataenheten må kunne ta dette med i beregningen for at kalibreringen skal bli riktig. For invasive enheter er det viktig at man venter noen timer etter implantasjon for den første kalibreringen gjøres, slik

at glukosekonsentrasjonen i vevet får tid til å finne tilbake til likevekt etter traumet fra implantasjon. For alle typer enheter, men spesielt invasive og minimalt invasive, er det viktig at kalibreringen gjentas daglig. Både på grunn av at brukerens fysiologi kan endre seg av en rekke årsaker (aktivitet, diett, medikamenter mm.) og fordi vevet lokalt kan endre seg pga. selve måleinstrumentet. f.eks kan fremmedlegemerresponser endre vevets permeabilitet for glukose (Ibid).

På sikt er målsetningen at apparatene skal kunne gi varsel før episoder med hypo eller hyperglykemi oppstår. Slik kan man med adekvat behandling unngå både akutte alvorlige episoder av blodglukose endringer (hypo/hyper) og i størst mulig grad holde seg innenfor et optimalt blodglukosenivå. Målet er å minimere både de kortsiktige og langsiktige komplikasjonene som følger med DM (Ibid).

Hensikten med å kontinuerlig måle glukose er terapeutisk eller diagnostisk.

De terapeutiske indikasjonene for CGM som beskrives i nasjonale retningslinjer er:

- Gjentatte alvorlige hypoglykemier (to eller flere per år) som krever hjelp av andre
- invalidiserende angst for hypoglykemi
- høy HbA1c (>9%) der gjentatte forsøk på optimalisering av insulinbehandlingen mislyktes
- kompliserende sykdom (for eksempel epilepsi utløst av hypoglykemi)

Indikasjoner for diagnostisk bruk er:

- utredning av uforklarlig dårlig blodglukosekontroll
- utredning av nattlige hypoglykemier [\[1\]](#)

## 8. Implementering av guidelines

*”Et godt offentlig helsevesen må organiseres slik at det kan tilby rask og god behandling for alle uansett økonomi, bosted, kjønn og alder. For å sikre et slikt likeverdig tilbud og rask behandling må det prioriteres klart mellom oppgaver.*

*... Virkemidlene må knytte seg til prioriteringer basert på klare faglige og etiske retningslinjer, målstyring, organisering av sykehusstruktur og tjenester, finansieringsordninger basert på riktige og kvalitative tilbud og pasientenes rettssikkerhet og rettsstilling”*

St.meld. nr. 50 (1993-94)

Det er et grunnleggende prinsipp for norsk helsetjeneste at hele befolkningen skal sikres god tilgang på helse og omsorgstjenester av god kvalitet – uavhengig av alder, kjønn og bosted. For at dette skal kunne gjennomføres er et viktig virkemiddel å utvikle gode metoder for å fastlegge hva som er riktig behandling og å sørge for at disse behandlingsformene velges. Altså mest mulig lik behandling for pasienter, hvor udokumenterte metoder og ubegrunnede variasjoner reduseres. For helsepersonell er det vanskelig å oppdatere seg på alle nye medisinske forskningsresultater. Utforming av faglige retningslinjer basert på dokumentert viten bidrar til at helsetilbudet til pasienter over hele landet er oppdatert og standardisert (Claudi et al., 2000).

Det er internasjonalt gjort en rekke undersøkelser vedrørende effekten av guidelines. I 1995 undersøkte en gruppe hvorvidt guidelines endrer praksisen til helsepersonell og hvordan man best kan introdusere dem i klinisk praksis. De gjorde en metastudie ved å evaluere evalueringer av guidelines for perioden 1976-1994. Av 87 studier som vurderte effekter på behandlingsprosessen, målt ved samsvar mellom anbefalinger i faglige retningslinjer og klinisk praksis, rapporterte 81 signifikant forbedring. Gruppen konkluderte da med at korrekt utviklede guidelines kan forandre klinisk praksis og dermed føre til endring i behandlingsresultat for pasientene. De konkluderte videre med at korrekt utviklede guidelines, fulgt av en effektiv implementeringsstrategi kan fremme kostnadseffektiv helsehjelp (Grimshaw, Freemantle et al., 1995).

## 9. Metode

Studien er en litteraturgjennomgang der målet er å svare på spørsmål rundt effekten av CGM til sammenligning med SMBG (self-monitoring of blood glukose).

Databasen PubMed ble brukt for å identifisere relevante artikler. Vi bestemte oss for å samle alle RCT-studier om CGM. Tanken var å finne et reviewstudium som man kunne ta utgangspunkt i, og deretter utføre et usystematisk søk hvor man søker på RCT-studier gjort i ettertid av review-studiet. For å finne et relevant review ble det gjort søk på Pubmed med nøkkelord: *continuous glucose monitoring and randomized clinical trial* hvor man fikk opp 4 relevante reviews. Det reviewet vi har tatt utgangspunkt i, ble publisert i 2011 (Langendam et. Al, 2012).

Dette reviewet brukte andre søkemotorer enn PubMed som f.eks Cochrane library, Medline og Cinahl. Søkene deres gikk ut på å finne studier som sammenlignet CGM med konvensjonell SMBG hvor hovedresultatene var HbA1c og livskvalitet. Våre søk etter *randomize controlled trial continuous glucose monitoring type 1 diabetes 2011*, resulterte i 1 relevant RCT-studie, men denne har vi valgt å se bort i fra, siden den kun tok for seg pediatriske pasienter. Det vil altså si at 22 RCT-studier til sammen har blitt evaluert i vår studie, mhp effektene av CGM. Når det gjelder studier som ser på effektiviteten av god behandling, så ble det søkt på: *edic study type 1 diabetes*, og *dcct study type 1 diabetes*.

## 10. Resultat

### **Fra reviewet: “Real-time continuous glucose monitoring system for treatment of diabetes: a systematic review”**

Selv-monitorering av blodglukose er essensielt for å optimalisere den glykemiske kontrollen hos pasienter med T1DM. CGM, er som forklart tidligere et hjelpemiddel for å skaffe semi-kontinuerlig informasjon om glukose-nivået. Man identifiserer derfor svingninger som ikke ville ha blitt oppdaget ved konvensjonell selv-monitorering. Ulemper med CGM-målinger, kan være at enkelte pasienter ikke føler seg komfortable med den kontinuerlige leveringen av informasjon, som konfronterer dem med sykdommen. CGM har noen minutter forsinkelse av målingene, dette er et element som kan hindre optimal overvåkning. I tillegg vil kostnadene være høyere for CGM, enn for selv-monitorering.

Det har innenfor de siste par årene blitt gjort en rekke randomiserte studier som sammenligner CGM-målinger. Vi valgte å se på en review-artikkel, hvor 22 studier ble inkludert. Disse studiene randomiserte til sammen 2883 pasienter med T1DM til å motta enten CGM eller SMBG. Varigheten av oppfølging varierte mellom 3 mnd og 18 mnd, men de fleste studiene rapporterte resultater for 6 mnd bruk.

Studiene ønsket å se på forandringer i HbA1c, antall episoder med alvorlig hypoglykemi, antall episoder med mild hypoglykemi og antall ketoacidoser. Vi fokuserte på funnene fra de 6 studiene som kun så på effekten av real-time CGM hos voksne, siden de resterende 16 studiene inkluderte bruk av insulinpumpe.

Målet med reviewet var å undersøke de korttidseffektene (mindre enn 6 mnd) og langtidseffektene (lengre enn 6 mnd) av CGM hos barn, ungdom, voksne med type 1 diabetes, mhp HbA1c-målinger, hypoglykemiske episoder og livskvalitet og å sammenligne ulike typer CGM-utstyr.

Det viste seg at bedre glykemisk kontroll var et resultat av målingene, og de fleste studiene kunne rapportere endringer i HbA1c-nivå. For alle 22 studiene samlet så man en forskjell på



0,4 % mellom CGM og SMBG, dette ble ansett som klinisk signifikant (U.S Dept. of Health and Human Services et. Al, 2008) På de 6 studiene som isolert studerte CGM-bruk, uten samtidig bruk av insulinpumpe ble det sett en forskjell på 0,2% med 95 % KI fra -0,4 til -0,1.

Alvorlig hypoglykemi og ketoacidose skjedde sjeldent. Det ble gjort en meta-analyse men studiene var ikke sterke nok til å oppdage signifikans for disse utfallene. Relativ risiko(RR) på alvorlig hypoglykemi på 1,02(95 % KI 0,65 – 1,62). RR for ketoacidose er 0,94(95% KI 0,37 til 2,40).

Livskvaliteten ble under-evaluert. Kun 4 studier målte livskvaliteten, hvor 2 av disse studiene rapporterte pasient-tilfredstillelse, men for å kunne evaluere fordeler og kostnader av CGM, trenger man flere studier med pasient-rapporter.

### **10.1 Resultat fra andre relevante studier**

De fleste pasienter med DM måler i dag P-glukose med strips og tilhørende håndholdte glukosemåleapparater. Ut fra DCCT studien fant man at hyppige målinger gir bedre glukosekontroll og mindre komplikasjoner. Internasjonale retningslinjer er for T1DM minst 4 målinger pr dag. Dette gir raske og relativt sikre målinger. Noen av ulempene er smerter, tidsbruk, uønsket oppmerksomhet fra andre ved bgkontroll og komplikasjoner forbundet med stikking i fingre samt at man ikke får informasjon om glukosen er stigende/synkende fra en enkelt måling. (Vaddiraju, Burgess et Al., 2010. Mamkin et. Al, 2008)

Spesielt smertene ved stikk i finger er antatt å være en hovedårsakene til dårlig compliance til god egenpleie ved diabetes. Bruk av CGM fører ikke til at man kan slutte helt med egenmålingene. Disse må fortsatt gjøres både for å kalibrere apparatene og for å kontrollere endringer i glukose som CGM systemet oppfatter før man eventuelt endrer behandlingen. Målingene må dog gjøres mye sjeldnere for å oppnå god monitorering av glukose verdier (Mamkin et. Al, 2008).

Enkelte anser glykemisk varians for å være en mer sensitiv indikator for utvikling av komplikasjoner enn HbA1c alene. Spesielt postprandiale glukosesvingninger er en variabel

som det fokuseres på å god kontroll over. Tradisjonelle blodglukose-målinger må gjøres svært ofte hver eneste dag for å få blodglukosen så stabil som mulig. En studiegruppe sammenlignet hyppige glukosemålinger >7 med CGM. De fant at bare 19% gjorde disse hyppig nok, mot at 97% kalibrerte CGM hyppig nok til å kunne registrere hyperglykemiske svingninger. (Mamkin et. Al, 2008, The Diabetes Research in Children Network (DirectNet) Study Group, 2005)

To interessante problemstillinger der CGB kan være til hjelp er glukosevariabilitet og glykemisk respons på ulike matvarer.

En indikasjon for bruk av CGM er å oppdage nattlig og annen usymptomatisk hypoglykemi. Den fysiologiske responsen på hypoglykemi er mindre om natten. Man tror derfor de nattlige episodene er alvorligere og mer langvarige. Over tid vil DM-pasienters evne til å merke symptomer på hypoglykemi bli dårligere. Også på dagtid kan da hypoglykemi i større grad være asymptomatisk (Mamkin et. Al, 2008).

De fleste studier har funnet at bruk av CGM gir bedre regulert HbA1c hos voksne.

Resultatene hos barn og unge er mer uklare. "JDRF CGM study group" har gjort randomiserte studier (RCT) for å se nærmere på dette.

Hos dårlig regulerte T1DM (HbA1c 7-10) under intensiv behandling fant de at pasienter over 25 år hadde signifikant større fall i HbA1c ved bruk av CGM enn kontrollgruppen som kun brukte konvensjonelle blodglukosemålinger. For de to andre gruppene (8-14 år og 15-24 år) var ikke det gjennomsnittlige HbA1c fallet med bruk av CGM signifikant større enn i kontrollgruppen. Forskjellen på aldersgruppene ble knyttet til hvor hyppig CGM ble brukt. For de yngre pasientene som brukte CGM 6 eller 7 dager pr uke tilsvarte funnene de hos voksne over 25 (The Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group, 2008).

Hos godt regulerte T1DM pasienter (HbA1c <7) fikk de resultater som tyder på at CGM kan redusere hyppigheten av biokjemisk hypoglykemi, samtidig som HbA1c forblir like godt regulert. Hyppigheten av alvorlig hypoglykemi var lik i CGM gruppen og kontrollgruppen. Resultatene var imidlertid ikke statistisk signifikante. (The Juvenile Diabetes Research

Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group, 2009).

En innsigelse mot RCT er at oppfølgingen som regel er tettere enn det som er mulig å oppnå i klinisk praksis. I en oppfølgingsstudie fikk kontrollgruppen fra RCT innført CGM med færre oppfølgingskontroller (4 + 2 telefoner over 6 mnd). Gruppen over 25 oppnådde signifikant fall i HbA1c. De yngre gjorde ikke det, men da de korrigerer for frekvens av CGM bruk var det ikke statistisk forskjell mellom aldersgruppene mtp. fall i HbA1c. I løpet av 6 månedersperioden gikk bruken av CGM ned i alle aldersgrupper, men mest hos de yngre. Andre faktorer som påvirket hvor hyppig CGM ble brukt var tilfeller av hypoglykemi i løpet av tidligere RCT som trakk i negativ retning og samtidig bruk av insulinpumpe (kontra tradisjonelle injeksjoner) som trakk i positiv retning. For alle aldersgrupper ble CGM brukt mindre når oppfølgingen ble redusert (The Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group, 2010)

Det er pr. i dag ikke etablert fast refusjonsordning for CGM. Det er imidlertid mulig å søke individuelt om refusjon til dekning av CGM fra hjelpemiddelsentral. Mange sykehus har glukosesensorer som kan lånes ut til pasienter i 3 døgn i utredningssammenheng. Deretter kan resultatene vurderes av diabetessykepleier eller lege i samarbeide med pasient [\[1\]](#).

### **10.2 Gir CGM lavere blodsukker målt ved HbA1c?**

De aller fleste RCT vi har sett på viser at CGM gruppen får lavere HbA1c enn kontrollgruppen. Metastudien vi tok utgangspunkt i fant en forskjell på 0,4%. I noen studier gjelder dette bare for voksne pasienter. I et studie vi så på, JDRF-CGM trial, (The Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group, 2008) var fallet i HbA1c med CGM bruk 0,53% større enn i kontrollgruppen, for pasienter over 24 år.

### **10.3 Gir CGM færre symptomgivende hypoglykemier?**

Dette spørsmålet er vanskeligere å besvare. I de fleste studier er det de alvorlige hypoglykemiene som registreres, og det vil derfor være vanskelig å vurdere om CGM gir en reduksjon i følinger. Men i 1 av de 22 studiene ble det registrert en mindre ikke-signifikant økning. Frekvensen av alvorlige hypoglykemier fra et statistisk ståsted er lav. Man bør derfor studere større utvalg over lengre tid for å kunne få signifikante verdier for alvorlig

hypoglykemi. Når deltagerne i en RCT i tillegg monitorerer glukosenivået nøye med CGM eller SMBG, blir frekvensen for begge gruppene enda lavere. Man kan sammenligne gruppene opp mot hverandre og finne store prosentvise forskjeller, men det er snakk om så få tilfeller at funnenes styrke blir lav. Noen trender kan man allikevel se, blant annet fant ”JDFR CGM study group” at antallet alvorlige hypoglykemier ble halvert, da en kontrollgruppe fra en tidligere studie ble satt over på CGM (The Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group, 2010) Andre studier har funnet at frekvensen av alvorlig hypoglykemi er uendret med bruk av CGM. Wojciechowski m/flere fant i en metastudie 5 studier som rapporterte alvorlige hypoglykemiske episoder, ingen viste statistisk signifikans. (Wojciechowski et. Al, 2011).

#### **10.4 Gir CGM færre ikke-symptomgivende hypoglykemier?**

Ved CGM måles glukosenivå mye hyppigere enn ved SMBG. Det vil være nærliggende å tro at bruk av CGM derfor ville være bedre egnet til å oppdage svigninger i hypoglykemisk retning tidligere, slik at man kan korrigere for BG fallet. Ved bruk av SMBG vil man heller ikke ha en indikasjon til å måle BG ved en hypoglykemi når symptomer ikke er til stede. Også for ikke-symptomgivende hypoglykemier er dimensjonering av undersøkelsene et problem. “JDFR CGM study group” fikk resultater som kan tyde på at hyppigheten av biokjemisk hypoglykemi går ned ved bruk av CGM hos godt regulerte T1DM pasienter. (The Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group, 2009)

Wojciechowski m/flere fant 4 studier som rapporterte hyppighet av hypoglykemiske episoder. 2 av dem viste nedgang med bruk av CGM, 2 viste ingen endring (Wojciechowski et. Al, 2011).

#### **10.5 Gir CGM bedre livskvalitet?**

Ingen av de studiene vi har sett på, kan konkludere med noe som helst mhp livskvalitet i forhold til CGM. Det vil si at livskvalitet er lite studert,- men pasienter bruker i mindre grad CGM om de ikke blir fulgt opp tett,- som kanskje kan tolkes som at livskvaliteten ikke øker i gruppen som helhet.

## 11. Diskusjon

### Hovedfunn

Etter å ha lest gjennom flere reviews og RCT-studier angående CGM-pumper, finner man altså ut at bruk av CGM-pumper senker HbA1c, og i de fleste studier ikke gir en økning i antall hypoglykemier. Som vi har lært ut fra EDIC og DCCT, kan man si at intensivt behandlede pasienter med T1DM har en mindre andel komplikasjoner enn pasienter som blir konvensjonelt behandlet.

Det kan fort bli lett å anta at CGM-pumper skulle føre til mindre komplikasjoner, men bare 11 % av komplikasjoner kan tilskrives forskjellen i HbA1c, resten av komplikasjonene har en direkte relevans til doseringen av insulin (Trence & Hirsch, 2012).

Vi synes derfor det vil være viktig å studere videre på CGM-målinger, ettersom de studiene vi har sett på, i all hovedsak mangler gode tall på vel-selekterte grupper, som f.eks gravide og pasienter med høyt antall hypoglykemiske episoder. Hvis man skal bruke mye penger på investering i CGM-pumper til pasienter med type 1 diabetes, er dokumentasjon i følge RCT-studiene vi har lest, best til voksne pasienter med få antall hypoglykemier, det er imidlertid funnet statistisk og klinisk signifikant effekt av CGM hos dårlig regulerte pasienter i 2 høykvalitets RCT-studier. For gravide og pasienter med hypoglykemi-unawareness finnes det ikke god nok dokumentasjon for bruk av CGM (Langendal et. Al, 2012 ). I tillegg til fokus på HbA1c og hypoglykemier, vil det også være viktig å starte flere studier hvor man ser på livskvaliteten hos pasienter med CGM-pumpe.

Det er også viktig å tenke på hvorvidt disse pasientene blir fulgt like godt opp praksis.

Resursmessig lar det nok seg vanskelig gjøre å følge dem like godt opp som det har blitt gjort i studiene. Da kan det faktisk vise seg å ikke være så gunstig med CGM som man skulle tro ut i fra de signifikante tallene man har fått i RCT-studiene. I samtlige av de studiene vi har lest, har CGM hatt en positiv effekt på HbA1c. Det kan derfor være at det er gjort studier som ikke støtter CGM, men det vil i så fall være en minoritet i forhold til studier som anbefaler bruk av CGM. Dette kan skyldes at de aller fleste RCT-er vedrørende CGM er sponset av produsenter.

## 12. Konklusjon

CGM fremstår for oss som et lovende tilskudd til diabetesbehandlingen. Litteraturen vi har sett på viser at CGM gir bedre kontroll av HbA1c, uten at det er vist et økt antall hypoglykemier. Et problem er at utstyret ikke brukes hyppig nok til å oppnå bedre glykemisk kontroll. Spesielt når oppfølgingen er mindre omfattende enn i RCT, brukes CGM sjeldnere over tid. Dette kan være en indikasjon på at CGM ikke gir bedre livskvalitet, og derfor en av grunnene til at det fokuseres mye på brukervennlighet. Etter hvert vil enhetene bli mindre, mer brukervennlige, mer nøyaktige og mindre invasive. Det er da sannsynlig at flere vil bruke dem oftere, slik at resultatene fra CGM blir overført til vanlig klinisk praksis.

## Referanseliste

Akerblom, H. K. and A. Reunanen (1985). "The epidemiology of insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM) in Finland and in northern Europe." *Diabetes care* 8 Suppl 1: 10-16.

Albers JW, Herman WH, Feldman EL et. Al (2010). "Effect of prior intensive insulin treatment during the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) on peripheral neuropathy in type 1 diabetes during the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Study". *Diabetes Care*. 2010 May;33(5):1090-6. Epub 2010 Feb 11.

Atkinson, M. A. and N. K. Maclaren (1994). "The pathogenesis of insulin-dependent diabetes mellitus." *The New England journal of medicine* 331(21): 1428-1436.

Baekkeskov, S., H. J. Aanstoot, et al. (1990). "Identification of the 64K autoantigen in insulin-dependent diabetes as the GABA-synthesizing enzyme glutamic acid decarboxylase." *Nature* 347(6289): 151-156.

Bray, GA (2004). "Medical consequences of obesity". *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2583 - 9.

Cheung YH, Watkinson J., Anastassiou D (2011) "Conditional meta-analysis stratifying on detailed HLA genotypes identifies a novel type 1 diabetes locus around TCF19 in the MHC". *Hum Genet*. 2011 Feb;129(2):161-76. Epub 2010 Nov 14

Cleary, P.A., Orchard, T.J. et Al (2006). "The Effect of Intensive Glycemic Treatment on Coronary Artery Calcification in Type 1 Diabetic Participants of the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study". *Diabetes* December 2006 vol. 55 no. 12 3556-3565.

Cryer PE (2009). "Hypoglycemia in diabetes. Pathophysiology, prevalence, and prevention." *American Diabetes Association, Alexandria VA.*

Dale AC, Vatten LJ, Nilsen TI et al. (2008). "Secular decline in mortality from coronary heart disease in adults with diabetes mellitus: cohort study." *BMJ* 337 doi: 101136.

Dyck, P. J., K. M. Kratz, et al. (1993). "The prevalence by staged severity of various types of

diabetic neuropathy, retinopathy, and nephropathy in a population-based cohort: the Rochester Diabetic Neuropathy Study." *Neurology* 43(4): 817-824.

EDIC (1999) "Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC). Design, implementation, and preliminary results of a long-term follow-up of the Diabetes Control and Complications Trial cohort." *Diabetes Care*. 1999 Jan;22(1):99-111

Ellis TM, Schatz DA, Ottendorfer EW, Lan MS et. Al (1998). "The relationship between humoral and cellular immunity to IA-2 in IDDM". *Diabetes*, Apr; 47 (4) 566-9.

Frank, R. N. (2004). "Diabetic retinopathy." *The New England journal of medicine* 350(1): 48-58. Gerich, JE (1986). "Insulin-dependent diabetes mellitus: pathophysiology." *Mayo Clinic Proc*, Oct; 61 (10): 787-91.

Grimshaw, J., N. Freemantle, et al. (1995). "Developing and implementing clinical practice guidelines." *Quality in health care : QHC* 4(1): 55-64.

Group, T. D. c. a. c. t. r. (1993). "The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group." *The New England journal of medicine* 329(14): 977-986.

Hepburn, D. A., I. J. Deary, et al. (1991). "Symptoms of acute insulin-induced hypoglycemia in humans with and without IDDM. Factor-analysis approach." *Diabetes care* 14(11): 949-957.

Hoeks LB, Greven WL, de Valk HW (2011). "Real-time continuous glucose monitoring system for treatment of diabetes: a systematic review." *Diabet Med*. 2011 Apr;28(4):386-94. doi: 10.1111/j.1464-5491.2010.03177.x.

Johnson, J. A., S. L. Pohar, et al. (2006). "Health care use and costs in the decade after identification of type 1 and type 2 diabetes: a population-based study." *Diabetes care* 29(11): 2403-2408.

Kumar, P. og Clark, M. (2005). "Clinical Medicine". Saunders Ltd.



Kohner, E. M., V. Patel, et al. (1995). "Role of blood flow and impaired autoregulation in the pathogenesis of diabetic retinopathy." *Diabetes* 44(6): 603-607.

Kitabchi, A. E., G. E. Umpierrez, et al. (2009). "Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes." *Diabetes care* 32(7): 1335-1343.

Kitabchi, A. E., G. E. Umpierrez, et al. (2001). "Management of hyperglycemic crises in patients with diabetes." *Diabetes care* 24(1): 131-153.

Langendam MW, Luijf YM, et al. (2012). "Continuous glucose monitoring systems for type 1 diabetes mellitus". *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Jan 18;1:CD008101.

Mamkin, I., Ten S., et. Al (2008). "Real-Time Continuous Glucose Monitoring in the Clinical Setting: The Good, the Bad, and the Practical". *J Diabetes Sci Technol.* 2008 September; 2(5): 882-889.

Nichols, G. A., H. S. Glauber, et al. (2000). "Type 2 diabetes: incremental medical care costs during the 8 years preceding diagnosis." *Diabetes care* 23(11): 1654-1659.

Orchard, T. J., J. S. Dorman, et al. (1990). "Prevalence of complications in IDDM by sex and duration. Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study II." *Diabetes* 39(9): 1116-1124.

Stene, L. C., K. Midthjell, et al. (2004). "[Prevalence of diabetes mellitus in Norway]." *Tidsskrift for den Norske laegeforening : tidsskrift for praktisk medicin, ny raekke* 124(11): 1511-1514.

Strelitz Diabetes Research Institute, 855 W Brambleton Avenue, Norfolk, VA 23510, USA.

Stumvoll, M., B. J. Goldstein, et al. (2005). "Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy." *Lancet* 365(9467): 1333-1346.

The DCCT/EDIC research group (2003). "Intensive Diabetes Therapy and Carotid Intima-Media Thickness in Type 1 Diabetes Mellitus". *N Engl J Med* 2003; 348:2294-2303

The DCCT/EDIC research group (2011). "Intensive Diabetes Therapy and Glomerular

Filtration Rate in Type 1 Diabetes”. N Engl J Med 2011; 365:2366-2376 December 22, 2011.

The Diabetes Research in Children Network (DirectNet) Study Group (2005). “Eight-Point Glucose Testing Versus the Continuous Glucose Monitoring System in Evaluation of Glycemic Control in Type 1 Diabetes”. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism June 1, 2005 vol. 90 no. 6 3387-3391

The Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group (2008). “Continuous Glucose Monitoring and Intensive Treatment of Type 1 Diabetes”. N Engl J Med 2008; 359:1464-1476 October 2, 2008

The Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group (2009). “The Effect of Continuous Glucose Monitoring in Well-Controlled Type 1 Diabetes”. Diabetes Care. 2009 August; 32(8): 1378–1383.

The Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group (2010). “Effectiveness of Continuous Glucose Monitoring in a Clinical Care Environment”. Diabetes Care. 2010 January; 33(1): 17–22.

Tor Claudi, J. G. C., Kristian Midthjell, Cecilie Daae, Kristian Furuseth, Kristian F. Hansen (2000). ”NSAMs handlingsprogram for diabetes i allmennpraksis”. Skriftserie for leger. NSAM. Oslo.

Trence DL, Hirsch IB (2012). “Motherhood, Apple Pie, Hemoglobin A1c, and the DCCT”. Endocrine Practice. 2012;18(1):78-84.

U.S. Dept. of Health and Human Services, Food and Drug Administration, CDER (2008). “Guidance for Industry Diabetes Mellitus — Evaluating Cardiovascular Risk in New Antidiabetic Therapies to Treat Type 2 Diabetes”. <http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>

Vaddiraju S. , Burgess D., Tomazos I. et Al (2010). “Technologies for Continuous Glucose Monitoring: Current Problems and Future Promises”. J Diabetes Sci Technol. 2010 November; 4(6): 1540–1562.

Vinik AI, Ziegler D (2007). "Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy."

Wenzlau JM, Juhl K, Yu L et al. (2007). "The cation efflux transporter ZnT8 (Slc30A8) is a major autoantigen in human type 1 diabetes." Proc Natl Acad Sci USA 104(43): 17040-5.

Wild, S., G. Roglic, et al. (2004). "Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030." Diabetes care 27(5): 1047-1053.

Williams, D. R. (1993). "Epidemiological and geographic factors in diabetes." Eye 7 ( Pt 2): 202-204.

White NH, Sun W, Cleary PA et al. (2008). Prolonged effect of intensive therapy on the risk of retinopathy complications in patients with type 1 diabetes mellitus: 10 years after the Diabetes Control and Complications Trial. Arch Ophthalmol. 2008 Dec;126(12):1707-15.

WHO (1999). "Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications." D. o. N. D. Surveillance. Geneva, Department of Noncommunicable Disease Surveillance.

WHO (2011) "Use of Glycated Haemoglobin (HbA1c) in the Diagnosis of Diabetes Mellitus." D. o. N. D. Surveillance. Geneva, Department of Noncommunicable Disease Surveillance.

Wojciechowski P, Ryś P., Lipowska A. et al (2011). "Efficacy and safety comparison of continuous

glucose monitoring and self-monitoring of blood glucose in type 1 diabetes" Pol Arch Med Wewn. 2011;

121 (10): 333-344.

**Websider:**

[1] "Nasjonale faglige retningslinjer: Diabetes - Forebygging, diagnostikk og behandling". Helsedirektoratet. Web-side:

<http://helsedirektoratet.no/publikasjoner/nasjonalfagligretningslinje---diabetes-kortversjon/Sider/default.aspx> (tilgjengelig 17. januar 2012)

[2] ”Presentering av antigen for T-celle”: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com). Web-side:

[http://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=ENDO/5091&topicKey=ENDO%2F1800&source=outline\\_link&utdPopup=true](http://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=ENDO/5091&topicKey=ENDO%2F1800&source=outline_link&utdPopup=true)

[3] Folkemengde etter kjønn, alder og kommune (1. jan. 2011, Nordland)

<http://www.ssb.no/folkemengde/arkiv/tab-2011-02-24-19.html>