

# HbA1c endring over tid hos type 2-diabetikere ved Rønvik legesenter

- en retrospektiv oppfølgingsstudie

5.årsoppgave i stadium IV – medisinstudiet ved  
Universitetet i Tromsø  
Tromsø, 13.september 2006

Forfatter: Knut Olav Sandve, student mk-01  
Veileder: Tor Claudi, lege Rønvik legesenter Bodø  
Coveileder: Henrik Schirmer, lege UNN

# Innhold

|   |    |
|---|----|
| <b>Innhold:</b>   | 1  |
| <b>Resymé:</b>  | 2  |
| <b>Introduksjon:</b>  | 2  |
| <b>Materiale og metode:</b>                                     | 4  |
| Studiedesign og seleksjon                                       | 4  |
| Dataorganisering  | 5  |
| Registreringsrutiner og målemetoder                             | 5  |
| <b>Resultat:</b>  | 6  |
| HbA1c, vekt og blodtrykksendring                                | 6  |
| HbA1c og andre parametere i subbgrupper                         | 7  |
| <b>Diskusjon:</b>   | 8  |
| Seleksjon   | 9  |
| Statistikk og metodevalg  | 9  |
| Konklusjon  | 10 |
| <b>Referanser:</b>  | 11 |
| <b>Tabeller:</b>  | 12 |
| Tabell 1: Demografisk data                                      | 12 |
| Tabell 2: Baselinedata  | 13 |
| Tabell 3: Oppfølgingskarakteristika                             | 14 |
| Tabell 4: Stigningskoeffisienter                                | 15 |
| <b>Figurer:</b>   | 16 |
| Figur 1: Trial flytskjema                                       | 16 |
| Figur 2: Errorbarplot av HbA1c og tid for alle pasienter        | 17 |
| Figur 3: Errorbarplot av Vekt og tid for alle pasienter         | 18 |
| Figur 4: Errorbarplot av Systolisk BT og tid for alle pasienter | 19 |
| Figur 5: Errorbarplot av Diast BT og tid for alle pasienter     | 20 |
| Figur 6: Errorbarplot av HbA1c og tid for gruppe 1              | 21 |
| Figur 7: Errorbarplot av HbA1c og tid for gruppe 2              | 22 |
| Figur 8: Errorbarplot av HbA1c og tid for gruppe 3              | 23 |
| Figur 9: Boksplot av første HbA1c versus gruppe                 | 24 |
| Figur 10: Boksplot av antall HbA1c målinger versus gruppe       | 25 |
| Figur 11: Boksplot av oppfølgingstid versus gruppe              | 26 |

## Resymé:

Man har i Rønvikstudien sett retrospektivt på data fra intensivt behandlede type 2 diabetikere med særlig vekt på HbA1c endring over en lengre oppfølgingsperiode. 307 pasienter med diabetes mellitus type 2 med minst fire års oppfølgingstid og minst tre HbA1c målinger ble inkludert i studien. Man fant at gjennomsnittlig HbA1c for de selekterte har et signifikant fall på 0,00096 prosentpoeng pr år (KI95% <-0,00140;-0,00055>). Gjennomsnittlig diastolisk blodtrykk var signifikant fallende med 0,847 mmHg pr år (KI95% <-1,576 -0,119>). Den samme pasientgruppe hadde ingen signifikant gjennomsnittlig vektendring eller systolisk blodtrykksendring. Man finner signifikant omvendtproporsjonal sammenhengen mellom HbA1c verdi ved oppfølgingsstart og HbA1c stigning over tid. Resultatene antyder at det er mulig å holde HbA1c verdiene på samme nivå eller til og med gå litt ned over tidsperioder på over 10 år. Seleksjonsbias grunnet studiens retrospektive design svekker gyldigheten av funnene for alle pasienter med type 2 diabetes. En prospektiv studie av type 2 diabetikere som får samme behandlingsopplegg ville kunne gi sikrere holdepunkter for funnenes gyldighet.

## Introduksjon

Type 2-diabetes er i verden en folkesykdom med stadig økende insidens og prevalens (1)(2). Sykdommen har en rekke negative effekter på individets helse i form av økt risiko for mikro- og makrovaskulære komplikasjoner som koronarsykdom, diabetisk nefropati, perifer karsykdom, hjerneslag og diabetisk retinopati (3). Studier viser også signifikant økt absolutt risiko for tidligere død enn forventet hos type 2 diabetikere sammenliknet med folk uten sykdommen (4)(5).

Diabetes type 2 er en metabolsk sykdom hvor kroppens evne til å regulere glukoseinnholdet i blodet er redusert. De patofysiologiske mekanismer antas å være en kombinasjon av insulinresistens i perifere vev samt gradvis sviktende insulinproduksjon i bukspyttkjertelens Langerhanske betaceller. En biokjemisk konsekvens av det høye blodsukkeret er at en økt andel av Hemoglobinmolekylene(Hb) i erytrocyttene binder glukose til seg. Bindingen er en ikke enzymavhengig, kovalent binding. Graden av sukkerbinding til hemoglobin er i all hovedsak avhengig av glukosekonsentrasjon i blod og tid. Andelen glykosylert hemoglobin av total Hb kan måles ved ulike teknikker og kalles HbA1c. Den reflekterer den gjennomsnittlige glukosekonsentrasjonen i blodet over en erytrocytts levetid, som er ca 120 dager, og kalles gjerne for langtidsblodsukker. (6)

På bakgrunn av det epidemiologiske omfang type 2-diabetes har, samt dens klare, negative innvirkning på de rammes helse, er det gjort mange studier rundt emnet. En av de første store prospektive studier på området var UGDP som fulgte 1000 pasienter med ulik terapi, hvor man fant signifikant økt risiko for plutselig hjertedød ved bruk av Tolbutamid, et sulfonylurea medikament (7). Senere kom den britiske multisenter kohortestudien **United Kingdom Prospective Diabetes Study**, en av de mest anerkjente epidemiologiske studier av type 2 diabetikere(8). UKPDS startet i 1977 med oppfølging av type 2 diabetikere, hvor en gruppe pasienter fikk det man kalte for intensiv medikamentell blodsukkersenkende behandling i ulike former mens en annen gruppe fikk kostregulering som hovedbehandling. I den intensivt behandlede gruppa fikk pasientene primært monoterapi, og man tillot fastene glukoseverdier opp til 15 mmol/l før man satt inn et tilleggsmedikament (8). Man fant at intensiv behandling etter 10 år reduserte komplikasjonshyppighet med 12% sammenliknet med gruppa uten slik behandling. Den absolutte mortaliteten var 6% mindre hos dem med intensiv behandling. Studien har stadfestet sammenhengen mellom høyt gjennomsnittsbloodsukker og vaskulær komplikasjonsrisiko, og har bidratt til å endre behandlingen av type 2 diabetikere til en mer intensiv og aggressiv behandling. UKPDS viste også at den intensivbehandlede gruppa hadde 11% lavere HbA1c verdi etter 10 år (7,0 mot 7,9%). De to gruppene hadde imidlertid samme stigningshastighet når det gjaldt HbA1c verdier over tid dersom man ikke regner med det første året etter behandlingsstart. Den lavere HbA1c verdi etter 10 år i intensivgruppa skyldes et fall det første året etter behandlingsstart. Ser man bort fra det første året etter behandlingsstart ser det i UKPDS studien ut som om sykdomsprogresjonen basert på HbA1c verdier er lik og stigende for alle pasienter med type 2 diabetes uavhengig av behandlingsopplegg.

I den påfølgende studie har man sett retrospektivt på data fra intensivt behandlede type 2 diabetikere som er fulgt opp ved Rønvik legesenter. Man vet fra UKPDS at intensiv blodsukkerregulerende behandling senker HbA1c sterkt første år etter behandlingsstart, men at HbA1c deretter stiger jevnt over tid på tross av intensiv behandling for gruppa som helhet (8). Om det er individuelle forskjeller i HbA1c stigningshastighet under intensiv behandling, og om det finnes subgrupper med ulik HbA1c utvikling på tross av samme behandlingsstrategi er ikke vist i UKPDS.

Man har i Rønvikstudien ønsket å undersøke hvordan HbA1c har endret seg over tid hos type 2 diabetikere ved Rønvik legesenter. Er det slik at alle pasienter har stigende HbA1c over tid, slik det tilsynelatende er hos pasientene i UKPDS? Eventuelle forskjeller i HbA1c

stigningshastighet er forsøkt sett i sammenheng med andre tilgjengelige data som samtidig vektendring og blodtrykksendring samt andre baselinedata som kjønn og alder. Man ønsket å se spesielt på sammenhengen mellom HbA1c startverdi og videre HbA1c utviklingshastighet.

## Materiale og metode

*Studiedesign og seleksjon:* Studien er en retrospektiv oppfølgingsstudie av type 2 diabetikere ved Rønvik Legesenter. Pasienter med type 2 diabetes, oppfølgingsvarighet lenger eller lik fire år (Oppfølgingsstart før 01.01.2002) og minimum tre HbA1c målinger ble selektert til studien. Diagnosen diabetes mellitus type 2 er stilt på bakgrunn av WHO's diabetesklassifikasjonskriterier fra 1999 med enten positiv glukosebelastningstest eller høyt fastende blodsukker samt anamnesticke opplysninger og klinikk (10). Ved tvil om klassifisering i type 1- / type 2-diabetes har det som standard klinisk praksis blitt foretatt analyse av anti-GAD og C-peptid. Man har valgt å ekskludere pasienter med kortere oppfølgingstid enn fire år for å sikre et materiale hvor man kan analysere tendenser over et visst tidsrom. Kriteriet om minimum tre HbA1c målinger er lagt inn for å sikre representative data for alle inkluderte pasienter. Et spesiallaget dataprogram selekterte ut alle pasienter med minst en registrert diabetes mellitus kodet konsultasjon.(ICPC: kode: T90) Programmet registrerte dato for første diabetes mellituskonsultasjon på hver pasient og hentet også ut pasientenes fødselsdato, personnummer, blodprøveverdier, BT, vekt og høyde dersom dette fantes i det elektroniske pasientjournalssystemet Winmed.

Antall selekterte var initialt etter dataprogrammets seleksjon 822 pasienter. Videre ble data sjekket for personsammenblandingfeil og også vurdert i forhold til inklusjonskriteriene ved at man søkte opp hver enkelt pasient manuelt i Winmeddatabsen på Rønvik legesenter. Man utnyttet fastlegens kjennskap til pasientene i noen tilfeller for å finne sikker diagnose og personidentifikasjon.

*Dataorganisering:* Data ble initialt lagret i Microsoft Access database filformat og videre omformet til SPSS filformat. Etter datakonverteringsprosessen fra access til SPSS satt man med en datafil med alle data av alle typer parametere til alle pasienter i en og samme tabell. Man så det lettest å omorganisere data for å lettere kunne arbeide med datamaterialet. Data for ulike parametre som HbA1c, vekt og BT ble organisert hver for seg. Det ble opprettet et datasett med bare en linje med data for hver pasient slik at man lettere kunne analysere baselinedata som for eksempel aldersgjennomsnitt og spredning, andel kvinner og menn og

andel levende og døde. I hvert datasett definerte man et nullpunkt i tid som utgangspunkt for å kunne sammenlikne de ulike datatrender mellom pasienter og pasientgrupper. Nullpunktet ble valgt til å være tidspunkt for første diabeteskonsultasjon ved Rønvik legesenter. Hver enkelt data fikk bereknet en ny variabel ved navn "tid etter nullpunkt" som utgjør tidsakser i analyser og grafiske fremstillinger i resultatdelen.

De ulike parametere ble videre plottet hver for seg med parameterverdi på y-akse og tid etter nullpunkt på x-akse. Det ble gjort en lineær regresjon for hver pasient, og de numeriske resultater av regresjonen, det vil si stigningskoeffisient og parameterstartverdi ved nullpunkt ble satt inn i nye datatabeller for de respektive parametere HbA1c, vekt og BT. (Tabell 4) Stigningskoeffisientene er videre brukt som et indirekte mål på utvikling over tid av de ulike parametere.

Etter organisering av data i programmet SPSS kunne man be programmet telle antall HbA1c målinger og berekne oppfølgingstid for hver av de 822 pasienter. Basert på disse bereknede verdier for oppfølgingsvarighet og antall HbA1c målinger samt diabetestype inkluderte man i studien 307 av de opprinnelig 822 selekterte pasienter.

Man sorterte videre de 307 selekterte pasienter etter HbA1c stigningskoeffisient og grupperte dem i tre grupper med henholdsvis 102 pasienter i gruppe 1, 102 pasienter i gruppe 2 og 103 pasienter i gruppe 3. Hver pasient fikk en gruppetilhørighet videre, hvor gruppe 1 bestod av pasienter med mest negativ stigning i HbA1c, gruppe 3 av dem med mest positiv stigning i HbA1c og gruppe 2 av pasienter med HbA1c stigningskoeffisient mellom dem i gruppe 1 og gruppe 3.

Den hyppigste eksklusjonsårsak blant de 515 ekskluderte pasienter var at pasienten ikke hadde type 2 diabetes. Rønviksenteret følger mange pasienter med diabetes type 1 og det var derfor ikke overraskende at man måtte ekskludere 217 pasienter på grunn av dette. Noen av disse pasienter var pasienter som hadde tatt opp diabetesrelaterte spørsmål med legen uten at de selv hadde diabetes. Slike konsultasjoner har gjerne blitt registrert med diabetes mellitus kode. (ICPC: T90). Pasienter med manglende data som eksklusjonsårsak hadde typisk bare en eller to konsultasjoner ved Rønvik legesenter og følges tydeligvis primært av annen institusjon eller lege. Figur 1 gir en oversikt over seleksjonsprosessen.

*Registreringsrutiner og målemetoder:* De inkluderte pasienter har alle hatt et individuelt kontroll- og terapiopplegg. Vanlig oppfølgingshyppighet har vært en til fire kontroller i året med blodprøvetaking og registrering av blodtrykk, vekt og perifer nevrovaskulær status. Status har konsekvent blitt ført på et eget diabetesskjema i journalen. Den store majoritet av

pasienter er blitt undersøkt og kontrollert av en og samme lege hver gang. Det er blitt brukt samme utstyr og apparater, samt også samme laboratorium for blodprøveanalyse hver gang. Analyse av HbA1c er gjort ved bruk av Bayers metode. Analyseprinsippet bygger på at HbA1c fra prøven bindes til antistoffer på latekspartikler slik at en agglutinasjon forhindres. Ved mangel på HbA1c bindes en agglutinator til antistoffene isteden. Ved lite HbA1c får man agglutinasjon og resultatet blir stor lysspredning med høy absorban. Med stigende HbA1c avtar agglutinasjonen og lysspredningen minker og gir lavere absorban. Et fotometer måler lysspredningen ved 531 nm. Verdien HbA1c kalkuleres som forholdet mellom HbA1c og den totale mengden hemoglobin i samme prøve og andelen oppgis i prosent. Måleområde er fra 2,5 % til 14%. (11)

Blodtrykksmålinger er blitt utført med pasienten sittende. Det er som standard registrert laveste av minst to målinger. Vekt er målt på ulike standardiserte vekter av fjærbasert og elektronisk type.

## Resultater

I alt 307 pasienter med type 2 diabetes ble inkludert i studien. De inkluderte pasienter utgjør en heterogen gruppe med hensyn til blodsukkensenkende behandling. Alle har likevel blitt forsøkt behandlet etter samme retningslinjer som har vært det til enhver tid gjeldende NSAMs handlingsprogram for diabetes i allmennpraksis (9). Valg av behandling til hver enkelt pasient har i hovedsak foregått etter opptrappingsprinsippet med initial konservativ behandling med kostrestriksjon, livstilsendring og vektreduksjon og deretter bruk av blodsukkensenkende peroral medikasjon med supplerings med insulin som siste trinn på stigen. Man har styrt medikamentell behandling etter HbA1cverdi og vært liberal med tilleggsmedikasjon ved utilstrekkelig reduksjon av HbA1c. Senteret har hatt ansatt diabetessykepleier siden tidlig på 1980-tallet.

Av de inkluderte fant man en kvinneandel på 39,5%. Median alder ved inklusjon var 69,5 år og gjennomsnittsalder 68,1 år med spredning fra 24 til 101 år. Andelen døde pr. november 2005 var 19,6%. Gjennomsnittlig oppfølgingstid ved Rønvik legesenter var 10,9 år med spredning 4,7 til 14,9 år hvor over 75% hadde lenger enn 7,7år oppfølging. Gjennomsnittlig antall HbA1c målinger pr. pasient var 21 med spredning fra 3 til 71 målinger. 75% hadde flere enn 8 målinger. Gjennomsnittlig vekt, systolisk og diastolisk blodtrykk og HbA1c ved oppfølgingsstart var henholdsvis 86,4 kg, 149/85 mmHg og 8,1%. Tabell 1, 2 og 3 gir oversikt over demografisk data, baselinedata og oppfølgingskarakteristika.

### *HbA1c, vekt og blodtrykksendring:*

Figur 2 viser et plot av gjennomsnittlig HbA1c ved hvert halvår fra oppfølgingsstart for hele den selekterte gruppa. Gjennomsnittene er basert på den første HbA1c måling hos hver pasient i en tidsperiode definert som pluss-minus 3 måneder rundt det aktuelle tidspunktet angitt på tidsaksen. Man ser et karakteristisk bratt fall i HbA1c første halvår etter oppfølgingsstart. Undersøker man HbA1c utvikling nærmere ved bruk av lineær regresjon, ser man basert på gjennomsnittlig stigningskoeffisient for HbA1c en signifikant nedgang i HbA1c over tid på 0,00096 prosentpoeng pr år (KI95 <-0,00140;-0,00055>). Det diastoliske blodtrykk er også signifikant synkende med 1,07 mmHg pr år (KI95 <-1,78;-0,36>). Regresjonskoeffisienter for vekt og systolisk blodtrykk viser ingen signifikant endring over tid for samme pasientgruppe. Tabell 4 viser en oversikt over regresjonskoeffisienter for ulike parametere med konfidensintervall og p verdi for test på signifikant forskjell mellom gruppens ulike parametere. Figur 3, 4 og 5 viser plot av gjennomsnittlig vekt, systolisk og diastolisk blodtrykk ved ulike tidspunkt utover i oppfølgingsperioden. Gjennomsnittene er bereknet på samme måte som for HbA1c plottet vist i figur 2. Plottene for vekt og systolisk blodtrykk viser ingen signifikant endring over tid, mens pasientpopulasjonens gjennomsnittlige diastoliske blodtrykk synker signifikant over tid. Inntrykkene man får av plottene i figur 2-5 stemmer godt overens med de funn analysert og testet av stigningskoeffisienter har gitt.

### *HbA1c og andre parametere i subgrupper:*

Materialet ble delt opp i tre undergrupper for å undersøke om det fantes sammenhenger mellom gjennomsnittlig HbA1c endring over tid og andre parametere. Pasientene ble gruppert i tre grupper med hensyn på HbA1c stigningskoeffisienter og gruppene er navngitt gruppe 1-3. Gruppens stigningskoeffisient for HbA1c er signifikant forskjellige seg imellom ( $p < 0,001$ ). Figur 6, 7 og 8 viser direkte plot av gjennomsnittlig HbA1c ved ulike tidspunkt for de tre grupper hver for seg. Pasienter i gruppe 1 ser ut til å starte med høy HbA1c verdi for videre å falle raskt i verdi første halvår med et lite jevnt fall de resterende år. Pasienter i gruppe 2 ser ut til å starte lavere i HbA1c verdi, men de har samme raske fall første halvår etter oppfølgingsstart. Pasienter i gruppe 3 starter lavest i HbA1c verdi av gruppene og ser ut til å ha et relativt mye mindre fall i HbA1c første halvår etter oppfølgingsstart. Den videre utvikling ser ut til å være stigning i HbA1c over tid.



Basert på lineærregresjonsdata som er vist i tabell 4 finner man at pasienter i gruppe 1 har signifikant nedgang over tid i gjennomsnittlig HbA1c på 0,0021 prosentpoeng pr år (KI95 <-0,0028;-0,0014>). Gruppe 2 og gruppe 3 viser signifikant stigning over tid. Videre har man undersøkt for mulige forskjeller mellom de tre gruppene gjennomsnittsverdier for ulike parametere. Statistisk signifikans på forskjell i gruppens gjennomsnitt er testet ved bruk av oneway ANOVA. Tabell 2, 3 og 4 viser disse parameterverdier for de tre gruppene samt p verdi for test på forskjell i gjennomsnittsverdi i de tre grupper. Man fant at gjennomsnittlig HbA1c-verdi målt ved oppfølgingsstart var signifikant forskjellig i de tre gruppene.

Pasientene i gruppe 1 som karakteriseres av synkende HbA1c over tid, var de som startet med høyest HbA1c verdi. Figur 9 viser sammenhengen mellom første målte HbA1c verdi og gruppe.

Videre fant man at gruppene var signifikant forskjellig med hensyn til oppfølgingsvarighet og antall HbA1c målinger hvor gruppe 2 hadde klart lengst oppfølgingstid og flest HbA1c målinger. Gruppe 1, det vil si pasienter med signifikant synkende HbA1c over tid, hadde klart kortest oppfølgingstid og færrest målinger. Figur 10 og 11 viser sammenheng mellom gruppetilhørighet og henholdsvis antall HbA1c målinger og oppfølgingsvarighet. Gruppene var også forskjellige med hensyn til kjønndeling hvor man fant lavest andel kvinner i gruppe 2 og 3 på henholdsvis 34% og 38% mot 46% i gruppe 1 (tabell 1). Man fant ikke signifikante forskjeller mellom gruppene gjennomsnittlige vektendring over tid, blodtrykksendring over tid eller alder.

## Diskusjon:

Man har i Rønvikstudien sett på HbA1c utvikling over tid hos pasienter med intensiv behandling for type 2 diabetes. Det er undersøkt for mulige samvariasjoner og korrelasjoner mellom HbA1c endring over tid og alder, HbA1c ved oppfølgingsstart, endring i vekt, endring i BT, oppfølgingsvarighet og målingshyppighet. Man fant at pasienter med intensivt behandlet type 2 diabetes ikke har steget signifikant i HbA1c, vekt eller blodtrykk under oppfølging på 4,7 til 14,9 år. Sett i forhold til funn i UKPDS, hvor pasienter stiger både i HbA1c og vekt i en tilsvarende oppfølgingsperiode uansett behandling, er dette oppsiktsvekkende. Diskrepansen i funn mellom Rønvikstudien og UKPDS kan delvis skyldes designet i UKPDS hvor pasienter med såkalt intensiv behandling kun fikk monoterapi med hensyn til antidiabetisk medikasjon til en fastende blodsukkergrænse på 15mmol/L.

Rønvikpasienter har fått sitt andre antidiabetikum samt også tillegg av insulin på vesentlig lavere fastende blodsukker enn 15mmol/L .

For å kunne undersøke på eventuelle forkjeller og samvariasjoner i ulike parametere mellom pasienter som stiger i HbA1c og pasienter som synker i HbA1c, ble de selekterte pasienter fordelt på tre like store grupper. Man fant en signifikant korrelasjon mellom høy HbA1c verdi ved oppfølgingsstart og synkende HbA1c verdier over tid og motsatt. Dette kan være et uttrykk for at de som starter høyt har mest potensial til å falle i HbA1c verdi utover i oppfølgingsperioden. Det er altså ikke slik at de som starter høyt stiger mest.

Den gruppevise inndeling viste også at pasienter i gruppe 1 som karakteriseres av de mest synkende HbA1c over tid også hadde kortest oppfølgingstid og færrest antall HbA1c målinger. Kortest oppfølgingstid og færrest målinger kan tyde på at man i gruppe 1 har en overhyppighet av relativt "nye" pasienter. Den synkende HbA1c trend for disse relativt "nye" pasienter kan skyldes at behandlingen i tråd med stadig lavere behandlingsmål og økende viten om nytten av intensiv behandling har vært mer aggressiv sammenliknet med resten av pasientene som har mottatt mindre moderne behandling i starten av sitt sykdomsforløp. Det vil i så fall være interessant å følge disse pasienter med hensyn på HbA1c utvikling over lengre tid.

#### *Seleksjon:*

Seleksjonskriteriene i Rønvikstudien innebar relativt strenge krav til kontrollhyppighet og oppfølgingstid. Som en konsekvens av dette har man sannsynligvis ekskludert type 2 diabetikere med dårlig compliance. Dette er en bias i seleksjonsprosessen som skyldes studiens retrospektive design og representerer en betydelig svekkelse av funnenes gyldighet for en tilfeldig utvalgt pasientgruppe med type 2 diabetes. På den annen side har strengheten i seleksjonskriteriene medført en seleksjon av pasienter med god compliance. Det har gitt muligheten til å se spesifikt på pasienter som har tett oppfølging og sannsynlig god compliance. Selv med de svakheter som ligger i at dette er en retrospektiv studie, antyder funnene tendenser som ville være interessante å teste ut i en prospektiv studie.

#### *Statistikk og modellvalg:*

Mye av parameterne brukt som grunnlag for statistiske analyser i studien er indirekte parametere bereknet ut i fra lineær regresjon av de reelle data. Figur 2-5 viser plot av HbA1c verdier over tid og det kan se ut som om lineær regresjon er en relativt god, men ikke perfekt modell for å sammenfatte reell data i en indirekte parameter for HbA1c trend over tid.

Tilsvarende ser man i figur 3, 4 og 5 en tilnærmet lineær utvikling over tid for parametere som vekt og blodtrykk. Man har på bakgrunn av plottenes tilnærmede lineære utseende valgt å bruke regresjonslinjer som mål for trend for de ulike parametere som beste mulige tilnærming. Modellvalget gir, særlig for HbA1c, en viss usikkerhet av de statistisk testede indirekte parameterne som danner grunnlag for resultatene i studien.

#### *Konklusjon:*

Funnene i Rønvikstudien antyder at pasienter som følges og behandles ved Rønvik legesenter ikke stiger i HbA1c verdi, vekt eller blodtrykk i en oppfølgingsperiode på 5-15 år. Dette er unike trender for pasienter med type 2 diabetes. Resultatene evne til å predikere hvordan det vil gå med HbA1c, vekt og blodtrykk over tid hos pasienter med nyoppdaget type 2 diabetes svekkes av seleksjonsbias grunnet studiens retrospektive design. Funnene antyder likevel at det er mulig å holde HbA1c, vekt og blodtrykk på et stabilt nivå over lang tid med intensiv intervensjon av disse pasienter. Det vil være nyttig å teste ut funnenes gyldighet for alle type 2 diabetikere i en prospektiv studie.

## Referanser:

1. Midthjell K, Bjørndal A, Holmen J, Krüger Ø, Bjartveit K. Prevalence of known and unknown diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in an adult Norwegian population. Indications of an increasing diabetes prevalence. The North-Trøndelag Diabetes Study. *Scand J Prim Health Care* 1995; 13; 229 - 35.
2. Zimmet P, Shaw J, Murray S, Sicree R. The diabetes epidemic in full flight: forecasting the future. Spesialnummer. *Diabetic Voice* 2003; 48: 12 - 6.
3. Irene M Stratton, Amanda I Adler et al. UKPDS Study Group: Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): Prospective observational study. *BJM* 2000; 321;405-412.
4. Panzram G. Mortality and survival in type 2 diabetes (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia*. 1987;30:123-31.
5. Walters DP, Gatling W, Houston AC, Mullee MA, Julious SA, Hill RD. Mortality in diabetic subjects: an eleven-year follow-up of a community-based population. *Diabet Med*. 1994;11:968-73.
6. Stokke O, red. Klinisk biokjemi og fysiologi, Oslo: Gyldendal Akademisk AS, 2002 2. utgave; 345-356.
7. University Group Diabetes Program. A study of the effects of hypoglycaemic agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes. V. evaluation of phenformin therapy. *Diabetes* 1975;24(suppl 1):65-184.
8. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulfonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837-53
9. Claudi T, Cooper JG, Midthjell K, Daae C, Furuseth K, Hanssen KF. NSAMs handlingsprogram for diabetes i allmennpraksis 2005. Norsk selskap for allmennmedisin, Den norske lægeforening, Norges Diabetesforbund. ([www.nsamdiabetes.no](http://www.nsamdiabetes.no))
10. Report of the WHO Consultation D, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1 Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva: World Health organization, Department of Noncommunicable Disease Surveillance, 1999. [www.staff.ncl.ac.uk/philip.home/who\\_dmg.pdf](http://www.staff.ncl.ac.uk/philip.home/who_dmg.pdf) (13.09.06)
11. Bayer HealthCare, Diagnostic Division Norway, personlig meddelelse fra Løfshus, Arnt Eggen.

# Tabeller

Tabell 1: Demografisk data

|          | N   | Andel kvinner | Andel døde |
|----------|-----|---------------|------------|
| Gruppe 1 | 102 | 46,1 %        | 18,6 %     |
| Gruppe 2 | 102 | 34,3 %        | 19,6 %     |
| Gruppe 3 | 103 | 37,9 %        | 20,4 %     |
| Total    | 307 | 39,5 %        | 19,6 %     |

**Tabell 1:** Kjønnfordeling og andel døde for de tre grupper og hele seleksjonspopulasjonen. N er antall pasienter.

| Tabell 2: Baselinedata              |     |              |       |            |         |         |             |
|-------------------------------------|-----|--------------|-------|------------|---------|---------|-------------|
|                                     | N   | Gjennomsnitt | SD    | Std. Error | 95%KI   |         | ANOVA<br>p= |
|                                     |     |              |       |            | Laveste | Høyeste |             |
| HbA1c ved oppfølgingsstart [%]:     |     |              |       |            |         |         |             |
| Gruppe 1                            | 101 | 9,6          | 2,336 | 0,232      | 9,16    | 10,08   | 0,000       |
| Gruppe 2                            | 102 | 7,8          | 2,036 | 0,202      | 7,45    | 8,25    |             |
| Gruppe 3                            | 103 | 7,0          | 1,804 | 0,178      | 6,64    | 7,35    |             |
| Total                               | 306 | 8,1          | 2,334 | 0,133      | 7,88    | 8,41    |             |
| Vekt ved oppfølgingsstart [kg]      |     |              |       |            |         |         |             |
| Gruppe 1                            | 80  | 84,4         | 18,8  | 2,107      | 80,2    | 88,6    | 0,313       |
| Gruppe 2                            | 75  | 85,9         | 18,5  | 2,134      | 81,6    | 90,1    |             |
| Gruppe 3                            | 84  | 88,8         | 18,8  | 2,048      | 84,7    | 92,8    |             |
| Total                               | 239 | 86,4         | 18,7  | 1,211      | 84,0    | 88,8    |             |
| SystBT ved oppfølgingsstart [mmHg]  |     |              |       |            |         |         |             |
| Gruppe 1                            | 80  | 149,3        | 24,9  | 2,78       | 143,8   | 154,9   | 0,053       |
| Gruppe 2                            | 88  | 144,4        | 20,9  | 2,23       | 139,9   | 148,8   |             |
| Gruppe 3                            | 91  | 152,8        | 24,0  | 2,51       | 147,8   | 157,8   |             |
| Total                               | 259 | 148,9        | 23,5  | 1,46       | 146,0   | 151,7   |             |
| DiastBT ved oppfølgingsstart [mmHg] |     |              |       |            |         |         |             |
| Gruppe 1                            | 80  | 86,8         | 11,5  | 1,28       | 84,2    | 89,4    | 0,165       |
| Gruppe 2                            | 88  | 83,4         | 10,9  | 1,16       | 81,1    | 85,7    |             |
| Gruppe 3                            | 91  | 85,5         | 12,9  | 1,35       | 82,9    | 88,2    |             |
| Total                               | 259 | 85,2         | 11,8  | 0,74       | 83,7    | 86,6    |             |

**Tabell 2:** Oversikt over gjennomsnittlig verdi av HbA1c, vekt, systolisk og diastolisk blodtrykk ved oppfølgingsstart med 95% konfidensintervall og p verdi for signifikans som forteller om gruppenes gjennomsnittsverdi er signifikant forskjellig fra hverandre. N er antall målinger som gjennomsnittsverdien baserer seg på.

| Tabell 3: Oppfølgingskarakteristika |     |              |        |            |         |         |             |
|-------------------------------------|-----|--------------|--------|------------|---------|---------|-------------|
|                                     | N   | Gjennomsnitt | SD     | Std. Error | 95%KI   |         | ANOVA<br>p= |
|                                     |     |              |        |            | Laveste | Høyeste |             |
| <b>Alder pr 1/9-2006</b>            |     |              |        |            |         |         |             |
| <b>[år]:</b>                        |     |              |        |            |         |         |             |
| Gruppe 1                            | 102 | 67,176       | 17,385 | 1,721      | 63,762  | 70,591  | 0,794       |
| Gruppe 2                            | 102 | 68,627       | 13,513 | 1,338      | 65,973  | 71,282  |             |
| Gruppe 3                            | 103 | 68,369       | 17,634 | 1,738      | 64,923  | 71,815  |             |
| Total                               | 307 | 68,059       | 16,251 | 0,927      | 66,234  | 69,884  |             |
| <b>Antall HbA1c målinger:</b>       |     |              |        |            |         |         |             |
| Gruppe 1                            | 102 | 16,843       | 14,802 | 1,466      | 13,936  | 19,751  | 0,000       |
| Gruppe 2                            | 102 | 28,049       | 14,491 | 1,435      | 25,203  | 30,895  |             |
| Gruppe 3                            | 103 | 19,291       | 13,351 | 1,316      | 16,682  | 21,901  |             |
| Total                               | 307 | 21,388       | 14,973 | 0,855      | 19,706  | 23,069  |             |
| <b>Oppfølgingsvarighet</b>          |     |              |        |            |         |         |             |
| <b>[år]:</b>                        |     |              |        |            |         |         |             |
| Gruppe 1                            | 102 | 10,283       | 3,576  | 0,354      | 9,581   | 10,985  | 0,030       |
| Gruppe 2                            | 102 | 11,561       | 3,050  | 0,302      | 10,962  | 12,160  |             |
| Gruppe 3                            | 103 | 10,888       | 3,609  | 0,356      | 10,183  | 11,594  |             |
| Total                               | 307 | 10,911       | 3,450  | 0,197      | 10,523  | 11,298  |             |

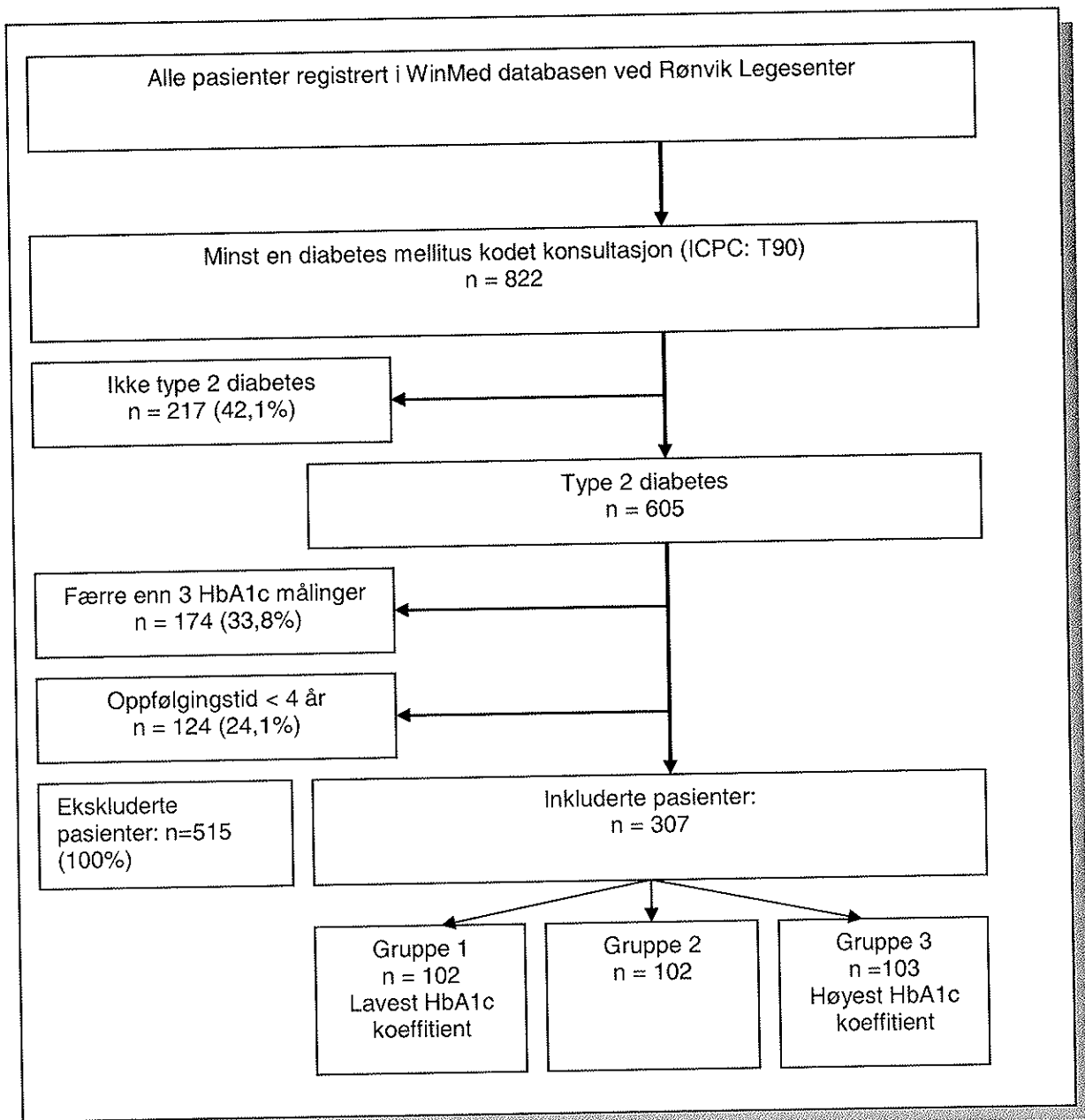
**Tabell 3:** Oversikt over gjennomsnittlig alder, antall HbA1c målinger og oppfølgingsvarighet hos pasientene som en totalgruppe og i de tre grupper basert på HbA1c stigningskoeffisient. P verdi angir om gruppenes gjennomsnittsverdi er signifikant forskjellig fra hverandre.

| Tabell 4: Stigningskoeffisienter                       |     |              |        |            |         |         |             |
|--|-----|--------------|--------|------------|---------|---------|-------------|
|  | N   | Gjennomsnitt | SD     | Std. Error | 95%KI   |         | ANOVA<br>p= |
| Stigningskoeffisient<br>HbA1c<br>[prosentpoeng pr år]: |     |              |        |            |         |         |             |
|  |     |              |        |            | Laveste | Høysete |             |
| Gruppe 1   | 102 | -0,0027      | 0,0038 | 0,0004     | -0,0034 | -0,0019 | 0,000       |
| Gruppe 2   | 102 | 0,0001       | 0,0001 | 0,0000     | 0,0000  | 0,0001  |             |
| Gruppe 3   | 103 | 0,0015       | 0,0028 | 0,0003     | 0,0010  | 0,0021  |             |
| Total  | 307 | -0,0003      | 0,0033 | 0,0002     | -0,0007 | 0,0000  |             |
| Stigningskoeffisient<br>VEKT<br>[kg pr år]:            |     |              |        |            |         |         |             |
| Gruppe 1   | 85  | 0,310        | 6,441  | 0,699      | -1,079  | 1,699   | 0,379       |
| Gruppe 2   | 95  | -0,529       | 2,188  | 0,225      | -0,975  | -0,083  |             |
| Gruppe 3   | 91  | -0,334       | 2,871  | 0,301      | -0,932  | 0,263   |             |
| Total  | 271 | -0,201       | 4,177  | 0,254      | -0,700  | 0,299   |             |
| Stigningskoeffisient<br>Systolisk BT<br>[mmHg pr år]:  |     |              |        |            |         |         |             |
| Gruppe 1   | 92  | -1,218       | 19,493 | 2,032      | -5,255  | 2,819   | 0,502       |
| Gruppe 2   | 100 | 0,013        | 5,305  | 0,531      | -1,040  | 1,065   |             |
| Gruppe 3   | 99  | -1,953       | 5,971  | 0,600      | -3,144  | -0,762  |             |
| Total  | 291 | -1,045       | 11,898 | 0,697      | -2,418  | 0,328   |             |
| Stigningskoeffisient<br>Diastolisk BT<br>[mmHg pr år]: |     |              |        |            |         |         |             |
| Gruppe 1   | 91  | -1,215       | 10,208 | 1,070      | -3,341  | 0,911   | 0,764       |
| Gruppe 2   | 99  | -0,545       | 2,367  | 0,238      | -1,017  | -0,073  |             |
| Gruppe 3   | 99  | -0,812       | 3,855  | 0,387      | -1,581  | -0,043  |             |
| Total  | 289 | -0,847       | 6,293  | 0,370      | -1,576  | -0,119  |             |

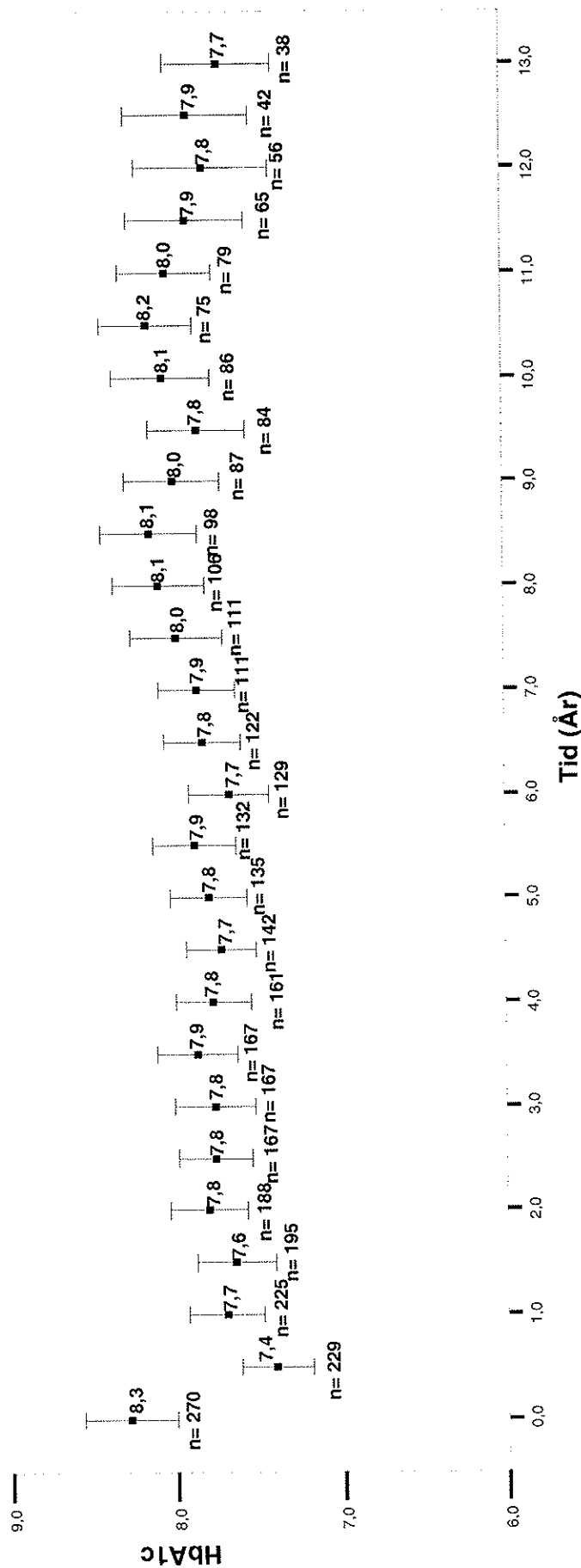
**Tabell 4:** Oversikt over gjennomsnittlig stigningskoeffisienter for HbA1c, vekt, systolisk og diastolisk blodtrykk med 95% konfidensintervall. Negative verdier uttrykker synkende gjennomsnittlig lineær regresjonslinje for de ulike parametere i ulike pasientgrupper. Positive koeffisientverdier uttrykker stigende gjennomsnittlig lineær regresjonslinje for de ulike parametere i ulike pasientgrupperinger. Gruppen angitt som total er alle pasienter i gruppene 1, 2 og 3 til sammen. N angir antall pasienter. P verdi angir om gruppenes gjennomsnittsverdi er signifikant forskjellig fra hverandre. N er antall vardier som ligger til grunn for den beregnede gjennomsnittsverdi.



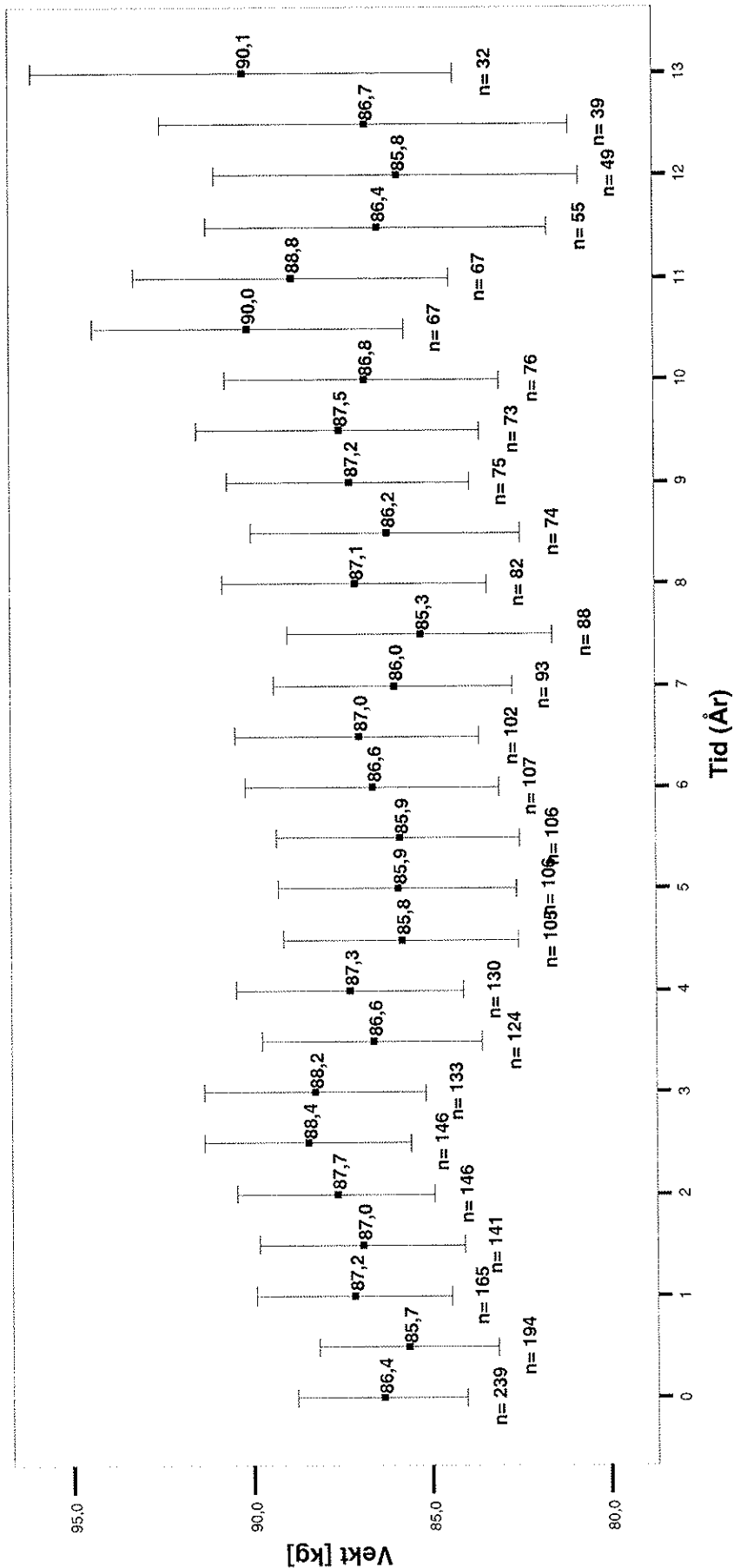
# Figurer



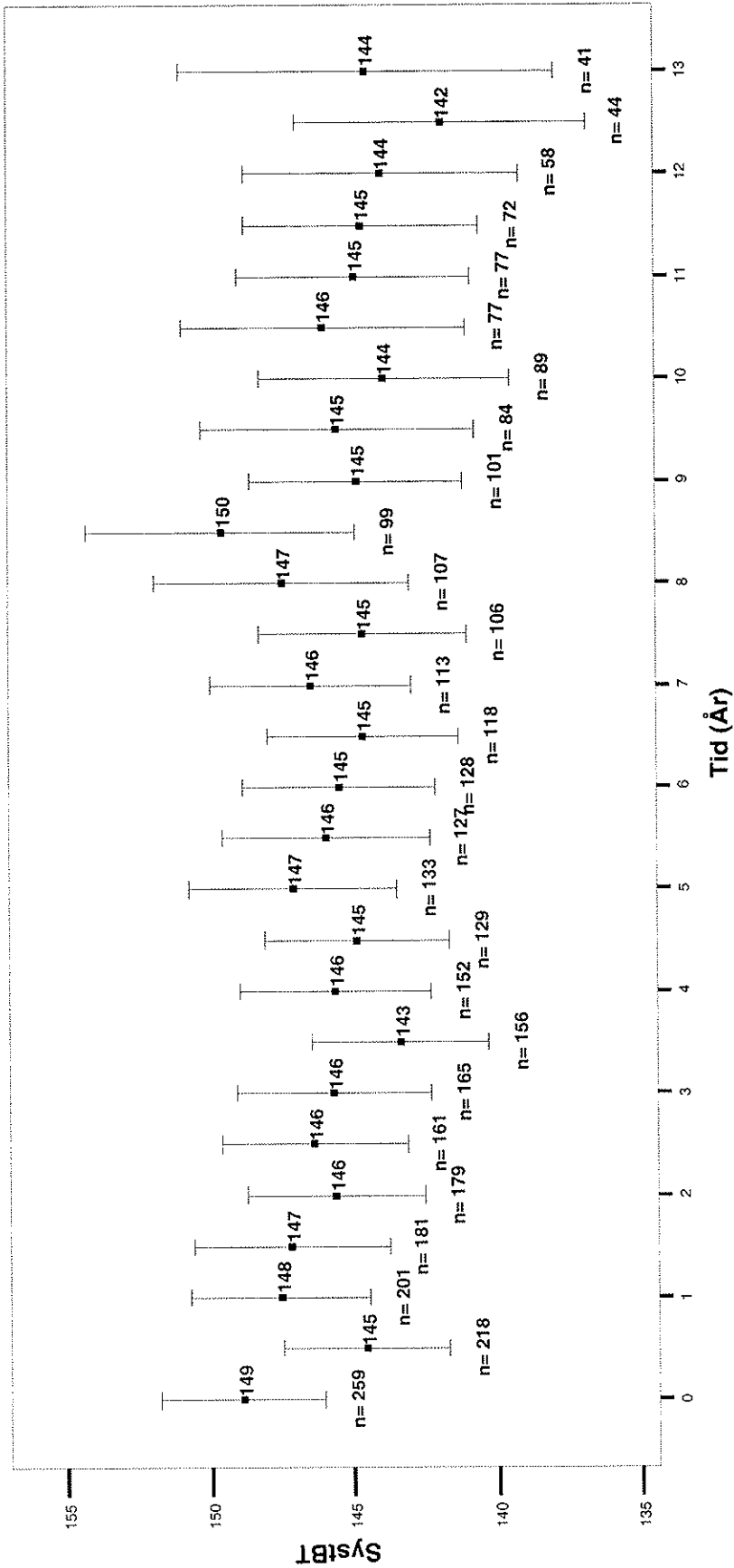
**Figur 1:** Flytskjema som viser seleksjonsprosessen og antall ekskluderte i hver eksklusjonskategori. n angir antall pasienter og prosentverdien er prosentandel av totalt antall ekskluderte som var 515. Figuren viser også pasientfordeling i de tre subbgruppene gruppert etter regresjonskoeffisienten for HbA1c.



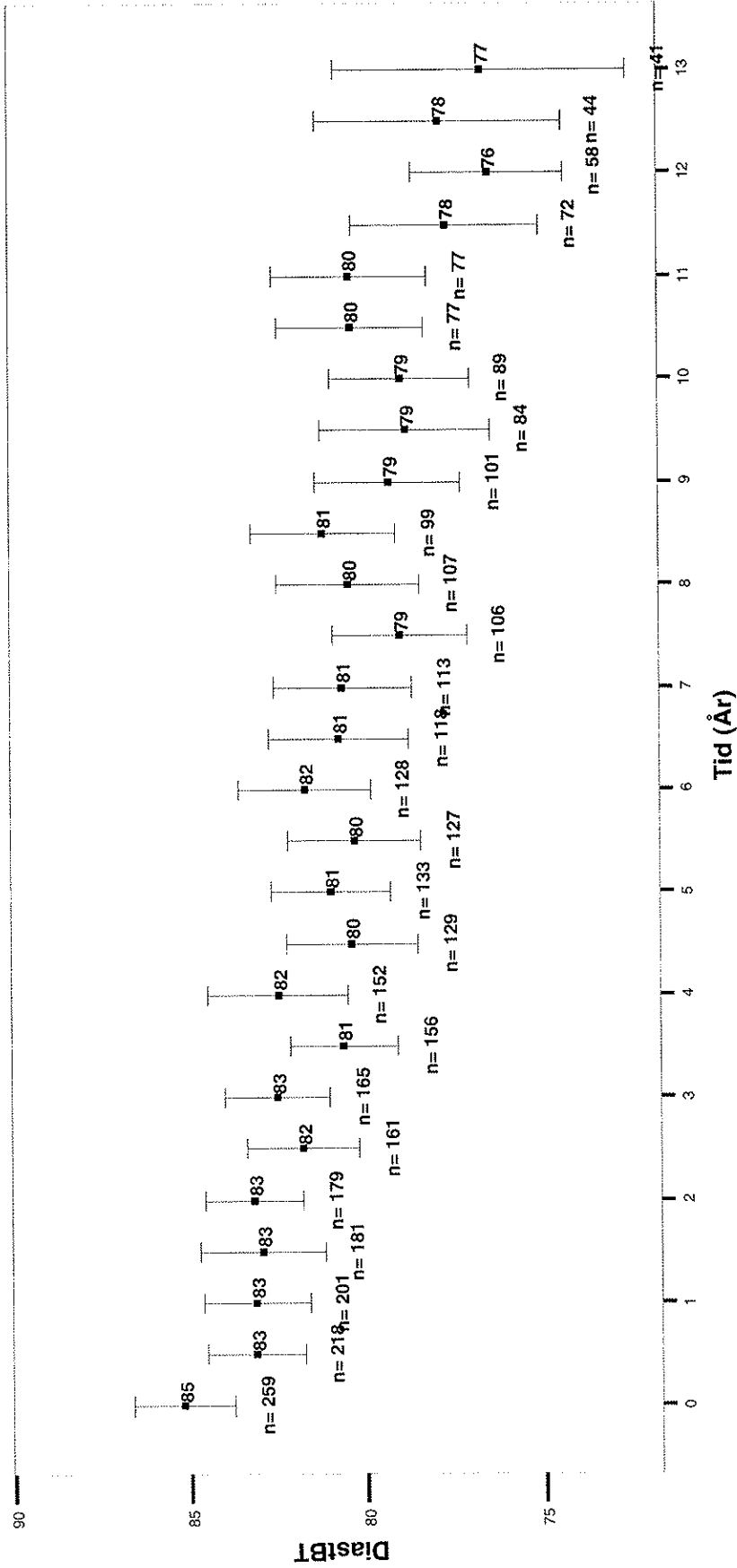
**Figur 2:** Plot av gjennomsnittlig HbA1c verdi ved ulike tidspunkt i oppfølgingsstida. Gjennomsnittene er basert på data fra alle 307 selekterte pasienter. Den vertikale strek markerer 95% konfidensintervall for gjennomsnittsverdi. n er antall målinger gjennomsnittet er basert på.



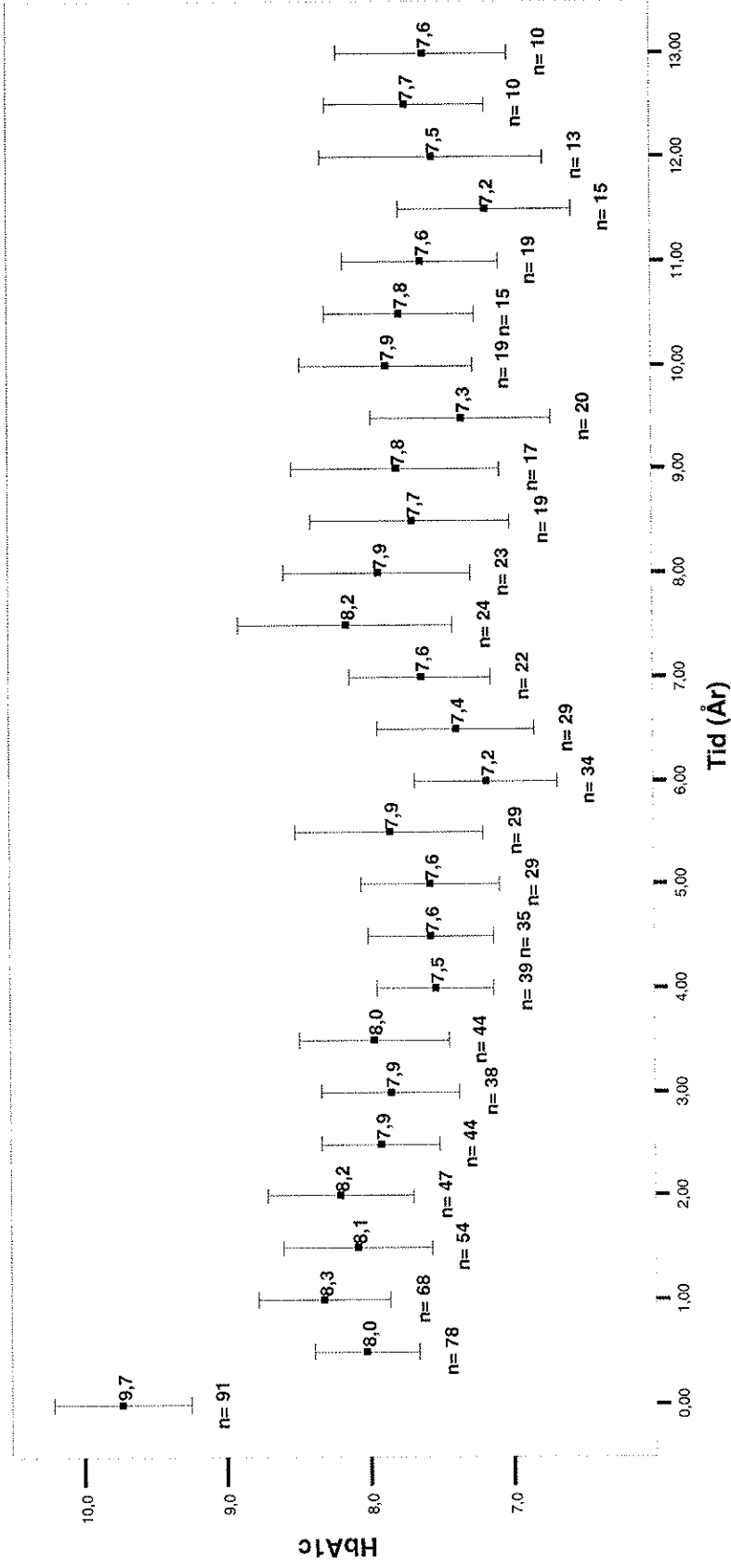
**Figur 3:** Plot av gjennomsnittlig vekt ved ulike tidspunkt i oppfølgingstida. Gjennomsnittene er basert på data fra alle 307 selekterte pasienter. Den vertikale strek markerer 95% konfidensintervall for gjennomsnittsverdi. n er antall målinger gjennomsnittet er basert på.



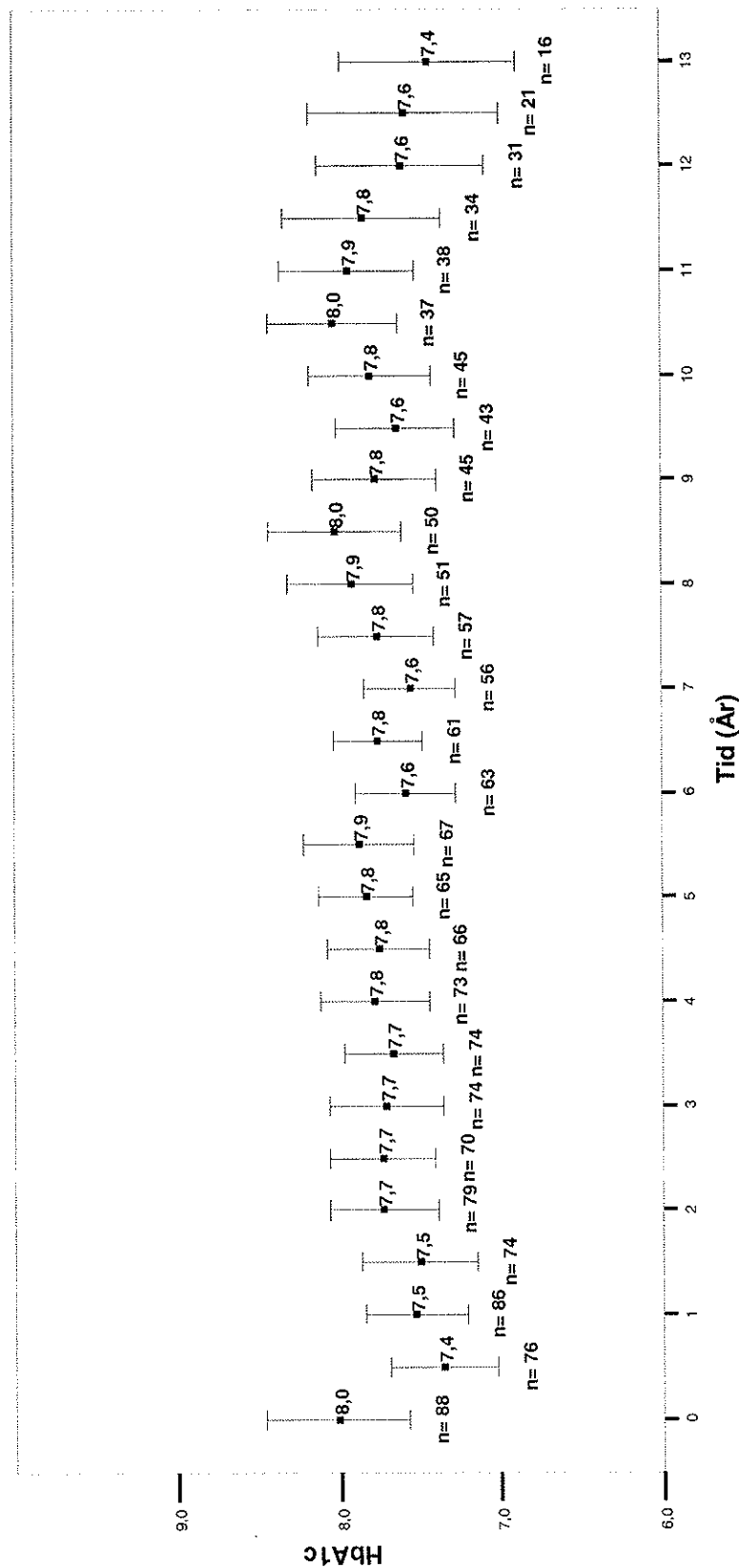
**Figur 4:** Plot av gjennomsnittlig systolisk blodtrykk ulike tidspunkt i oppfølgingstida. Gjennomsnittene er basert på data fra alle 307 selekterte pasienter. Den vertikale strek markerer 95% konfidensintervall for gjennomsnittsverdi. n er antall målinger gjennomsnittet er basert på.



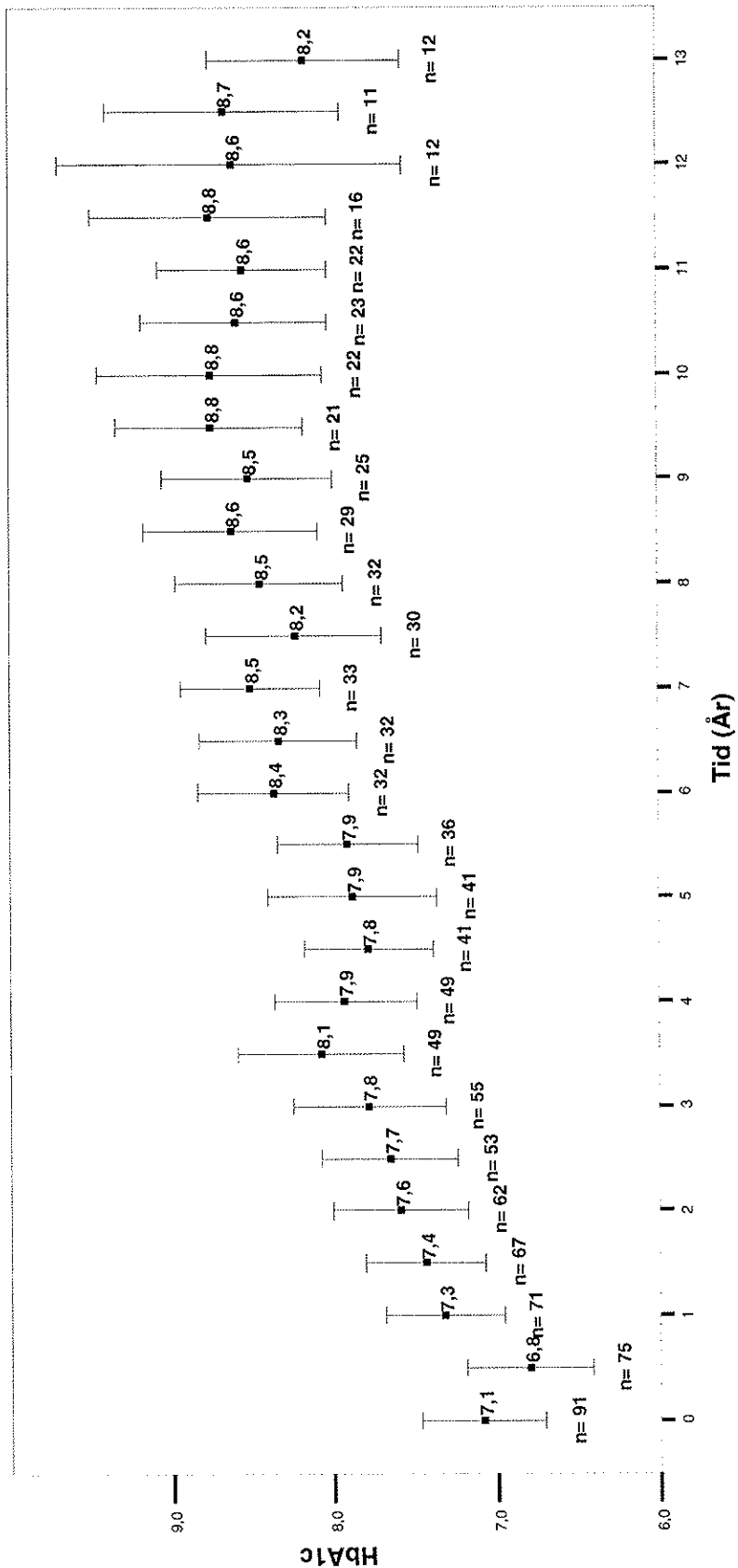
**Figur 5:** Plot av gjennomsnittlig diastolisk blodtrykk ved ulike tidspunkt i oppfølgingstida. Gjennomsnittene er basert på data fra alle 307 selekterte pasienter. Den vertikale strek markerer 95% konfidensintervall for gjennomsnittsverdi. n er antall målinger gjennomsnittet er basert på.



**Figur 6:** Plot av gjennomsnittlig HbA1c verdi ved ulike tidspunkt i oppfølgingstida. Gjennomsnittene er basert på data fra de 102 pasienter i gruppe 1. Den vertikale strek markerer 95% konfidensintervall for gjennomsnittsverdi. n er antall målinger gjennomsnittet er basert på.

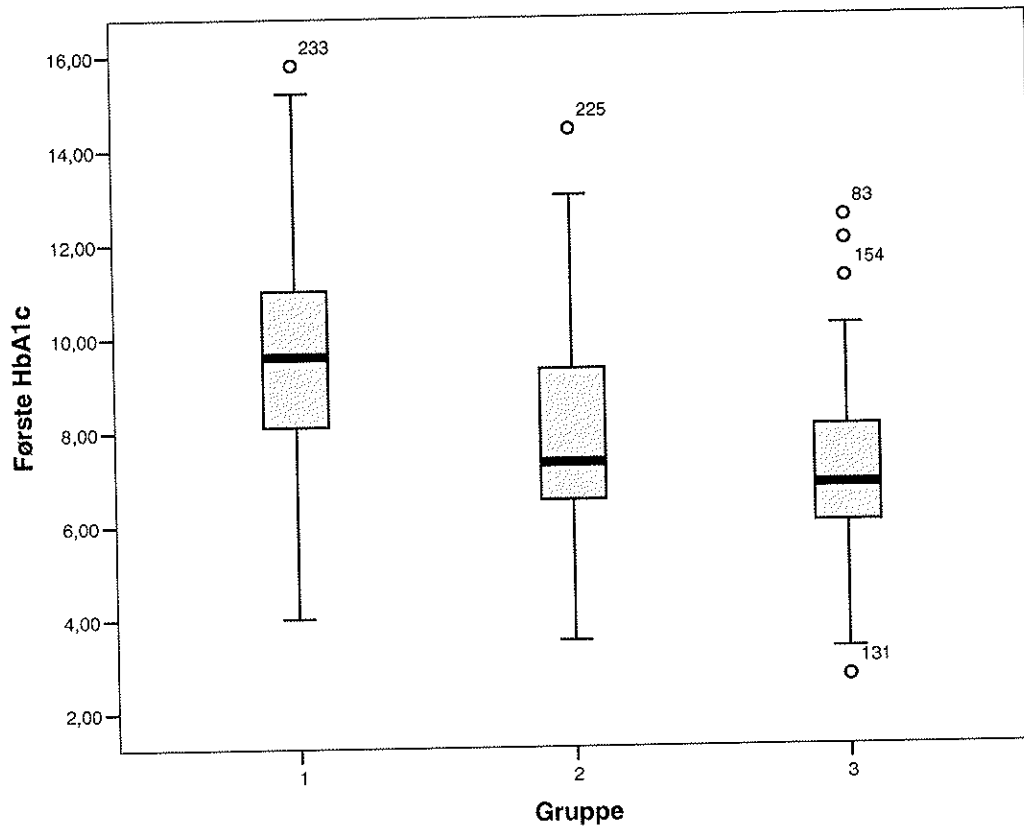


**Figur 7:** Plot av gjennomsnittlig HbA1c verdi ved ulike tidspunkt i oppfølgingsstida. Gjennomsnittene er basert på data fra de 102 pasienter i gruppe 2. Den vertikale strek markerer 95% konfidensintervall for gjennomsnittsverdi. n er antall målinger gjennomsnittet er basert på.

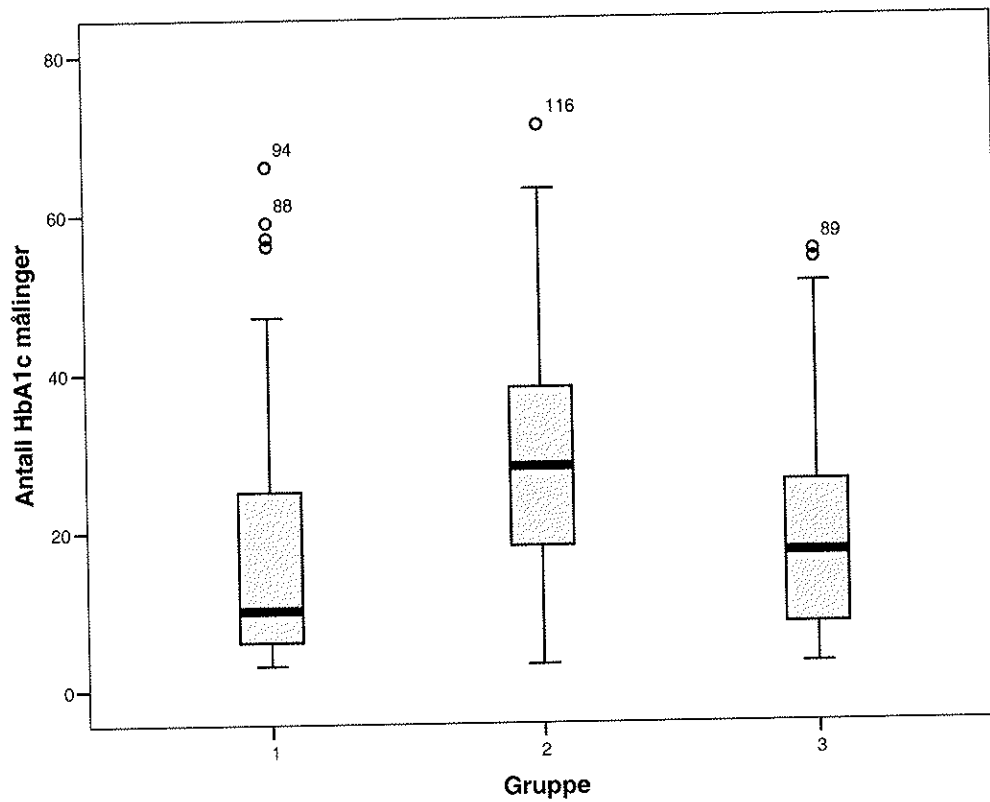


Figur 8: Plot av gjennomsnittlig HbA1c verdi ved ulike tidspunkt i oppfølgingsstida. Gjennomsnittene er basert på data fra de 103 pasienter i gruppe 3. Den vertikale strek markerer 95% konfidensintervall for gjennomsnittsverdi. n er antall målinger gjennomsnittet er basert på.

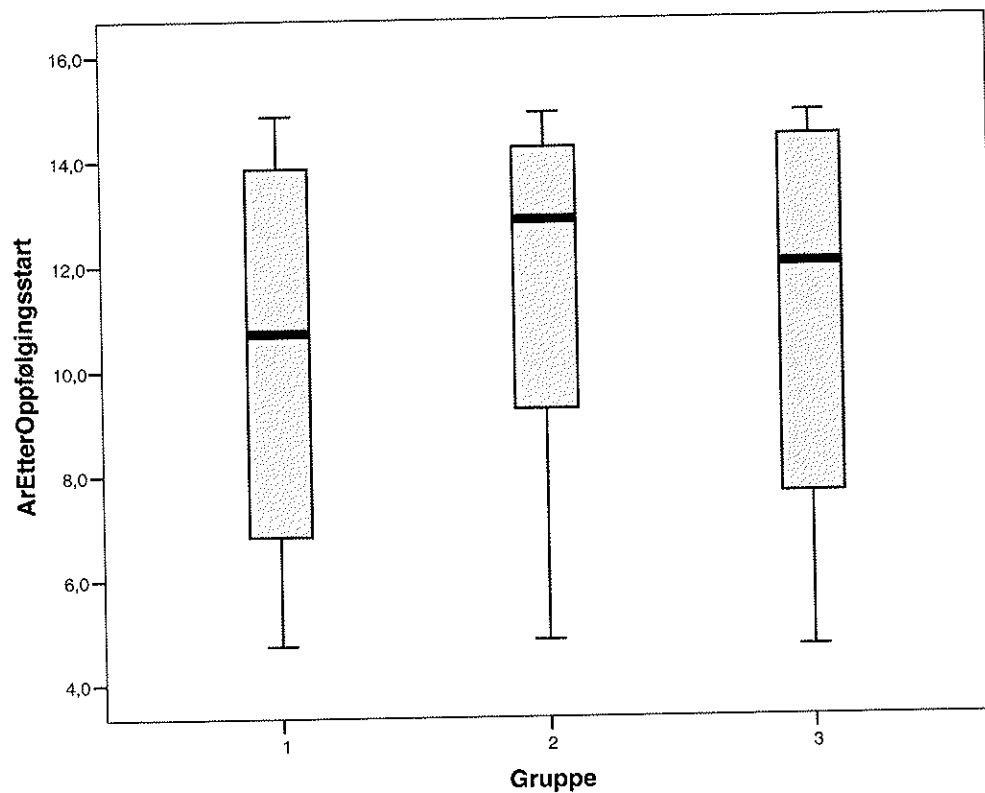




**Figur 9:** Boksplottet viser sammenhengen mellom første målte HbA1c verdi i oppfølgingsperioden og gruppetilhørighet. Gruppene representerer pasienter med ulik stigningskoeffisient for HbA1c hvor gruppe 1 hadde synkende og gruppe 2 og 3 hadde stigende HbA1c over tid. Gruppe er signifikant forskjellige fra hverandre med hensyn på første HbA1c verdi. Man ser at de pasienter i gruppa som synker over tid i HbA1c har den høyeste HbA1c verdien ved oppfølgingsstart.



**Figur 10:** Boksplot av gjennomsnittlig antall HbA1c målinger med spredning i de tre grupper. Pasienter i gruppe 2 har signifikant flere HbA1c målinger enn gr. 1 og gr. 3.



**Figur 11:** Boksplot av gjennomsnittlig oppfølgingsvarighet som man har langs y-aksen i de tre grupper. Pasienter i gruppe 2 har signifikant lenger oppfølgingstid enn gr. 1 og gr. 3.