

Tid till start av läkemedelsbehandling vid nydebuterad typ 2 diabetes. Förändringar över de senaste åren samt skillnader mellan landsting och kön.

–En registerstudie på Nationella Diabetesregistret samt Läkemedelsregistret

Examensarbete inom medicin av

Per Löfqvist

Handledare: Soffia Gudbjörnsdottir docent, läkare, institutionen för medicin,
Sahlgrenska Universitetssjukhuset samt registerhållare Nationella Diabetesregistret,
Registercentrum.

Bihandledare: Ann-Marie Svensson, Phd, bitr registerhållare Nationella
Diabetesregistret.



UNIVERSITY OF GOTHENBURG

Läkarprogrammet

Göteborg, Sverige 2015

Time until start of pharmacological treatment after newly diagnosed type 2 diabetes. Changes over the last years and differences between the counties and gender differences in Sweden.

–A register study at the Swedish National Diabetes Register and the Swedish Prescribed Drug Register.

Abstract

Background With an estimated prevalence of around 4% in Sweden type 2 diabetes can be considered a national epidemic. During the last 10-15 years the importance of good glucose control to combat the complications of the disease has become more common knowledge by healthcare providers thanks to new research in the field. The Swedish national guidelines were changed for patients with newly diagnosed type 2 diabetes year 2010 from lifestyle changes (weight loss, diet and exercise) alone as first line of treatment to include the possibility of adding glucose lowering agents, GLA, together with lifestyle changes from the first time the patient is diagnosed.

The Aims of this study are to see if we have become faster to prescribe glucose lowering agents for patients with newly diagnosed type 2 diabetes, examine the differences in the different counties (landsting) and examine how big a factor your gender is as to how fast you are treated.

Method This is a register study on the Swedish National Diabetes Register and the Swedish Prescribed Drug Register. The first analysis (change over time) were conducted on 107465 patients and the second and third (differences in counties and sex) were conducted on 53430 patients.

Result This study shows that from year 2006 to 2011 patients newly diagnosed with type 2 diabetes receives their first GLA faster 21% more patients has picked up medication at the pharmacy during the year of diagnosis 2011 compared to 2006, 8% significant difference after adjusting for confounders at diagnosis.

However, large differences between different counties (“landsting”) can be observed. In the adjusted analysis 26 % more patients, diagnosed between 2009 and 2011, received an agent within one year after diagnosis in Jämtlands län (95%) compared to Kronoberg län (69%). The result correlates with but cannot completely explain how many patients in the counties that later reach the national goal of HbA1c < 52 mmol/mol.

The differences between sexes in proportions medically treated one year after diagnosis for patients diagnosed between 2009 and 2011 were statistically significant but small. With 4% more men having received a glucose lower agent within one year after diagnosis but 4% more women reach HbA1c < 52 mmol/mol one year after diagnosis. However being a woman diagnosed between year 2009-2011 required you to have a ~3 mmol/mol higher HbA1c at diagnosis to have the same odds ratio of receiving a glucose lowering agent for their type 2 diabetes as a man. All mentioned results are statistically significant with at least $p < 0.05$.

Conclusions We have become faster to pharmacologically treat newly diagnosed type 2 diabetes in Sweden. How fast you are treated is very dependent on what county(landsting) you are treated in, this correlates somewhat with how well patients in that county reach the national HbA1c goal, the rather large exceptions found is probably evidence that counties differ much on how well they achieve lifestyle changes. The small differences on how fast you are treated based on your sex, where women are treated slower is balanced by more women reaching HbA1c < 52 mmol/mol one year after diagnosis and may therefore be motivated.

Innehåll

Inledning	1
Nationella diabetes registret, NDR	5
Läkemedelsregistret (LMR)	6
Mål	6
Metod	7
Tid till läkemedelsbehandling uppdelat i diagnosår	10
Andel som hämtat ut läkemedel uppdelat i landsting	11
Medelvärdet på HbA1c, 2 år efter diagnos, uppdelat i landsting	12
Andel som hämtat ut läkemedel uppdelat i kön	13
Vilken typ av diabetesläkemedel är det som patienterna hämtar ut?	13
Etik	14
Resultat	15
Tid till läkemedelbehandling uppdelat i diagnosår	15
Landstingskillnader	16
Könsskillnader	21
Vilken typ av diabetesläkemedel är det som patienterna hämtar ut?	23
Diskussion	25
Generella kommentarer	25
Skillnader över åren	26
Landstingskillnader	26
Könsskillnader	27
Slutsatser	28
Populärvetenskaplig sammanfattning	31
Tack	32
Referenser	33

Inledning

Diabetes är grupp sjukdomar vars gemensamma nämnare är att den drabbade går med högt blodsocker. Globalt uppskattas att mer än 285 miljoner personer har diabetes, jämfört med 1985 uppskattades enbart 30 miljoner vara drabbade, man beräknar att ökningen kommer att fortsätta.⁽¹⁾

Vid typ 2 diabetes uppträder en perifer insulinresistens som medför att fett-, muskel- och leverceller blir sämre på att omsätta cirkulerande glukos.⁽¹⁾ Som följd av den ökade insulinresistensen detta får man en störd omsättning av fettsyror vilket medför att VLDL- triglycerider i blodet ökar och minskad tillverkning av HDL-kolesterol. Ökad inlagring av triglycerider i perifera vävnader leder till ytterligare ökad insulinresistans. Det är okänt exakt hur den perifera insulinresistensen uppkommer men fetma och ökad cirkulation av.⁽¹⁾ I de tidiga stadierna av sjukdomen är det framförallt insulinresistensen som dominerar vilket kompenseras av ökad insulinproduktion av betacellerna men till slut klarar de inte producera mer insulin och blodsockret börjar stiga. Betacellerna dör dessutom succesivt som en del i sjukdomsförloppet och detta tros bero på toxisk verkan av såväl höga glukosnivåer som höga nivåer av fria fettsyror i kombination med gener men det är fortfarande oklart hur detta sker. Vad som från början orsakar resistensen är fortfarande föremål för forskning men fetma som i sin tur leder till sämre blodfettbild där blodfetterna orsakar perifer insulin resistens tros vara en komponent i det.⁽¹⁾ Geners roll i sjukdomen är tydlig då tvillingstudier visar på 70-90 % konkordans och barn där bägge föräldrarna har typ 2 diabetes har ca 40 % risk att själva få diagnosen.⁽¹⁾ Fetma och lite eller ingen fysisk aktivitet är kraftiga riskhöjare, utav de med typ 2 diabetes är 80 % överviktiga.⁽¹⁾ Även rökning och stort alkoholintag höjer risken att få diabetes. Rökning ökar framförallt risken för att få vissa av grundsjukdomens komplikationer och de potentiella komplikationerna vid typ 2 diabetes är många: hjärt och kärlsjukdom (bl.a. hjärtinfarkt, stroke, bensår och infektioner), nefropati, retinopati, hypertension, neuropatier med mera.⁽¹⁾ Man vet att en god glukoskontroll minskar riskerna att utveckla dessa komplikationer detta visades definitivt första gången i Diabetes control and complications trial (DCCT) för typ 1 diabetes

som publicerades i sin helhet 1993⁽²⁾, där patienter nydiagnostiserade med typ 1 diabetes randomiserades in i två grupper där den ena gruppen fick insulin enbart två gånger per dag med mål att behandla bort akuta diabetes symptom och den andra gruppen fick ett intensivare behandlingsschema med insulin flera gånger per dag med mål att ha ett normalt blodsocker över dygnet utan hypoglykemier. Den senare fick kraftigt minskad mängd långtidskomplikationer mätt som bland annat njurskador, retinopati och neuropatier. För typ 2 diabetes är motsvarigheten ”The United Kingdom Prospective Diabetes Study” (UKPDS33) som publicerades första gången 1998⁽³⁾, där man randomiserade in personer med nydiagnostierad typ 2 diabetes även denna studie i två huvudgrupper med låg och hög intensiv behandling men man grupperade de intensiva behandlingarna i olika perorala alternativ och även olika regimer gällande blodtrycks behandling. Man fann att de mikrovaskulära komplikationerna (mätt i retinopati ty njureffekten mättes aldrig i originalstudien) minskade ju bättre blodsockerkontroll man hade medan mängden hjärtsjukdom ej påverkades. Många uppföljande analyser och studier har gjorts på detta material. Bland annat har man visat att än viktigare än god glukoskontroll för både mikro- och makrovaskulära komplikationer är antihypertensiv behandling. En annan viktig behandlingstrategi är antilipid behandling⁽¹⁾ Effekten på makrovaskulära händelser av intensiv behandling av blodsocker är fortsatt föremål för forskning men i en metaanalys på prospektiva kohorter sammmanlagt n=27049 patienter (bland annat UKPDS material) visade Turnbull FM et al att man signifikant minskar just dessa om man har bättre glukoskontroll, framförallt genom att minska risken för hjärtinfarkt och studien indicerade att riskreduktionen var större ju mindre tidigare makrovaskulära händelser som förekommit, ju yngre patienter var och även ju lägre HbA1c som tidigare förelåg. Detta resultat antyder att avseende komplikationen hjärtinfarkt så har man ett för högt HbA1c under en längre tid och redan som en konsekvens av detta har drabbats av åtskilliga kardiovaskulära komplikationer så finns det inte lika mycket att vinna avseende kardiovaskulär risk som om någon som sköter sin diabetes och i övrigt är relativt frisk börjar slarva. ⁽⁴⁾

I Sverige uppskattas prevalensen diabetes till ca 4 %, varav ca 90 % utgörs av typ 2 diabetes.⁽⁵⁾

Man har uppskattat att år 2005 kostade diabetes Sverige ca 10 Miljarder kr per år, då har man inkluderat kostnader för bl.a. behandling av grundsjukdom och komplikationer, produktivitetsförluster pga sjukfrånvaro och dödsfall.⁽⁶⁾

WHO's rekommenderade diagnostiska kriterier för diabetes typ 2. Två prov som visar: ⁽⁷⁾

Fasteglukos ≥ 7 mmol/liter eller

Belastningsglukos* ≥ 11.1 mmol/liter

*2 Timmar efter oralt intag av 75 g glukos

2006 rekommenderade WHO att HbA1c ej användes för diagnostik detta ändrades 2011.⁽⁸⁾ I Sverige ändrade man åsikt januari 2014 och sade att två prov ≥ 48 mmol/mol eller ett prov kompletterat med positivt faste- eller belastningsglukos var diagnostiskt.⁽⁹⁾ Detta innebär ju i praktiken att diagnosen kan ställas vid ett vårdtillfälle eller två utan att behöva det något mer omständiga fasteglukoset, vilket ger mindre skäl till att skjuta upp ev. utredning.

Riktlinjer för diabetesbehandling i Sverige

Socialstyrelsen rekommenderade redan 2001 i sin hälso- och sjukvårdsrapport⁽¹⁰⁾ att god

glukoskontroll vid diabetes, var ett bra sätt att förebygga komplikationer och citerade den ovan

nämnda UKPDS.⁽³⁾ Man talade inte då om olika målvärden i rapporten detta dök upp först 2005, då

man också hänvisade till NDR och konstaterade att de inrapporterade HbA1c värdena sjunkit.⁽¹¹⁾ I

2009 års rapport dyker underrubriken ”Diabetes kan förebyggas” och diabetes upptar 7 sidor mot år

2005 3 sidor.⁽¹²⁾ 2010 ändrades socialstyrelsens riktlinjer till att rekommendera intensivbehandling

med mål att sänka HbA1c som prioritet 1 vid nydebuterad typ 2 diabetes. Där man tidigare

rekommenderade enbart livsstilsförändringar(kost och motion) till nydiagnostiserade så man nu att

man får starta direkt med farmakologisk behandling. Rekommenderat förstahandsläkemedel är

Metformin om inte kontraindikationer föreligger.⁽¹³⁾ Förändringen är en konsekvens av den SBU rapport, som utfördes 2009 på uppdrag av socialstyrelsen, där man konstaterar att det då vetenskapliga underlaget visade att intensiv glukossänkande behandling vid nyupptäckt typ 2 diabetes kraftigt minskar riskerna att drabbas av mikrovaskulära komplikationerna retinopati, nefropati och neuropati samt hjärtinfarkt.⁽¹⁴⁾ Man hänvisar till en rad större kliniska prospektiva randomiserade studier bland annat ovan nämnd UKPDS33(år 1998) samt Advance⁽¹⁵⁾, VADT⁽¹⁶⁾ och ACCORD⁽¹⁷⁾ samtliga publicerade 2008. Man har även inkluderat den uppföljande observationsstudien på UKPDS80(2008)⁽¹⁸⁾ i analysen. De tre senaste prospektiva randomiserade studierna har vägds samman i en metaanalys där man kan dra slutsatsen att risken för såväl nefropati samt sannolikt även retinopati och makrovaskulära händelser minskar vid intensiv glukossänkande behandling. Begreppet intensiv glukossänkande behandling innebär att man sänker HbA1c till nära normala nivåer.⁽¹⁴⁾ Uppnådda medel HbA1c skiljer sig något åt i de tre nyare sammanvägda studierna från exakt samma 46.4 mmol/mol i Advance och ACCORD samt 51.4 mmol/mol i VADT. I socialstyrelsens nationella riktlinjer år 2015 för patienter med typ 2 diabetes rekommenderas behandlingsmål på HbA1c < 52 mmol/mol⁽¹⁹⁾ men kommenterar att målet bör individualiseras med hänsyn till varje enskild patient, där framförallt hjärt- och kärlsjukdom bör föranleda försiktigare behandlingsmål, det senare en konsekvens av ACCORD studien som fick avbrytas på grund av ökad incidens kardiovaskulär död i den intensivbehandlade gruppen. Detta resultat sågs ej i VADT, Advance eller UKPDS och uppföljande analys har man konstaterat att man sänkte HbA1c betydligt snabbare i ACCORD studien än de övriga vilket tros förklara skillnaden. Man lägger vidare mycket tid på att diskutera hur vi når målen och framförallt när vi inte når målen och hur vi ska komma till rätta med detta.⁽¹⁴⁾

Vi har succesivt blivit mer och mer medvetna om vikten av god glukoskontroll för att förbygga komplikationer. Vi har gått från rekommendationen att förstahandsbehandling är livsstilsförändringar till att förstahandsbehandling är intensivsänkning av blodsocker till nära

normala nivåer där man i tillägg till livsstilsförändringar får lägga till läkemedel redan vid diagnos för att uppnå detta. Det är relevant att se om dessa förändringar verkligen har resulterat i att man snabbare förskriver diabetesläkemedel vid nydebuterad typ 2 diabetes.

Förstahandsval av diabetesläkemedel

I socialstyrelsens riktlinjer såväl som de europeiska riktlinjerna rekommenderas Metformin som förstahandsval av diabetesläkemedel.^(13, 20) Detta för att den har mycket låg risk att orsaka hypoglykemi och tolereras väl av de flesta patienter.⁽²¹⁾ Risken för den allvarliga biverkan lactat acidosis bedöms vara färre än 9 på 100000 behandlade patienter.⁽²²⁾ Samtidigt som effekten av Metformin jämfört med livsstilsförändringar, insulin eller SU preparat (glibenclamide och chlorpropamide) är signifikant bättre avseende såväl glukoskontroll, långtidskomplikationer som risk för död⁽²³⁾ Preparatet är gammalt, billigt och väl studerat. Eftersom livsstilsförändringar ofta misslyckas rekommenderar European Task Force on Diabetes att man inleder med Metformin behandling samtidigt som livsstilsförändringar.⁽²⁰⁾

Nationella diabetes registret, NDR

NDR startade 1996 och är ett rikstäckande register för både typ 1 och typ 2 diabetes för såväl primärvård som medicinkliniker. Ansvarig för driften av registret är Svensk Förening för Diabetologi på uppdrag av Sveriges kommuner och Landsting. År 2013 uppskattade man att ca 90% av all diagnostiserade diabetes i Sverige återfanns i registret.⁽⁵⁾ Av teknisk skäl har jag bara tillgång till data fram till år 2011. Uppgifter som registreras är exempelvis ålder, kön, längd, vikt, vilken klinik och landsting man tillhör. Även labbvärden som exempelvis blodfetter, kreatinin, HbA1c och BMI samt uppgifter om vissa samtidiga sjukdomar och livsstilsvariabler som rökning, fysisk aktivitet. Vissa variabler är beräknade t.ex ber_bmi som räknas ut från ifyllda uppgifter om längd och vikt.

Variabeln typ2_ep_diabetes är beräknad och kan vara antingen 0 eller 1. Den avgör om typ 2 diabetes förekommer enligt en epidemiologisk definition och blir 1 (sann) om något av följande kriterier uppfylls:

- Patienten står på kost eller tablettbehandling.*
- Patientens diabetesdebutålder är över 40 år och står på insulin eller insulin och tabletter.*

*Uppgifter om behandling hämtas från en variabel som heter ”diabetesbeh”.

Läkemedelsregistret (LMR)

LMR är rikstäckande och uppgifter om alla uttag av läkemedel vid samtliga apotek i Sverige registreras. Ansvarig för registret är Socialstyrelsen. Registret startade 1999 men började inte registrera personnummer förrän 2005 Juli. Variabler som inkluderas är bland annat förskrivningsdatum, uttagsdatum, ATC-kod för läkemedlet. Ur ATC-koden kan man erhålla uppgifter om vilken läkemedelsgrupp ett preparat hör till. Exempelvis inleder alla glukossänkande läkemedel, diabetesläkemedel, tabletter så väl som insulin med ”A10”. Undergruppen Biguanidderivat(Som innehåller Metformin) inleder med ”A10BA”.⁽²⁴⁾

Mål

Har vi blivit snabbare på att behandla en patient med nydiagnostierad typ 2? Som ytterliggare frågeställning undersöks om det föreligger skillnader i hur snabbt man blir behandlad beroende på vilket landsting man blir behandlad i eller vilket kön man har.

Metod

Programvara

Bearbetning av data och statistik har utförts i R-project, som är open source programvara för statistiska analyser. R är ett GNU projekt utvecklat av Bell Laboratories. Enbart validerade paket har används.⁽²⁵⁾

NDR

Från NDR hämtades samtliga registreringar från 2005-01-01 och framåt. Det resulterade i totalt ca 3,5 miljoner unika registreringar. Varje patientbesök resulterar i en ny registrering. Totalt utgör dessa 3,5 miljoner registreringar ca 300 000 unika individer. Utav dessa valdes alla ut som hade typ2_ep1_diabetes variabeln satt till 1 för att enbart inkludera de med typ 2 diabetes.

Diagnosår

För att gruppera patienterna i diagnosår användes följande två kriterier:

- Kriterie 1) Om en registrering gjorts under exempelvis år 2006 och det i variabelområdet *diabetesduration* återfanns en nolla betraktades patienten som nydebuterad år 2006.
- Kriterie 2) Om en patient för första gången dök upp i registret ex år 2008 men det i variabelområdet *debutår* återfanns 2006 betraktades patienten som nydebuterad år 2006.

Vi får då egentligen två grupper de som i samband med att man diagnostiserade typ 2 diabetes infördes i registret(Kriterie 1) samt de som diagnostiserades men först senare (minst ett år senare) infördes i registret(Kriterie 2). Ett tänkbart scenario för "Kriterie 2 gruppen" är: En patient som diagnostiserats och eventuellt behandlats på en vårdcentral men senare bytt vårdcentral där man gjort en registrering i NDR vid ett rutinbesök och antingen via journal eller anamnes hämtat uppgiften om debutår. En annan möjlighet är att patienten inte bytt vårdcentral men att vårdcentralen valt att börja registrera sina diabetespatienter i NDR. Resultatet ses i Tabell 1, fler patienter under de senare åren registreras i NDR i samband med diagnos. Att "Kriterie 2 gruppen" är mindre längre fram i tid beror delvis på att fler registreras direkt vid diabetesdebut och att man helt enkelt har färre år på sig att bli registerad efter diabetesdebut.

Tabell 1 Antal nydiagnostiserad typ 2 diabetes uppdelat i Kriterie och diagnosår.

År	Kriterie 1	Kriterie 2	Totalt
2006	4976	11658	16661
2007	6594	11655	18249
2008	8687	10438	19125
2009	9974	8399	18373
2010	12304	6693	18997
2011	12510	3550	16060

Förregistrerade exkluderades

Patienter som hade registreringar innan sitt diagnosår (minst 1 år innan) exkluderades. Detta då det är svårt att avgöra vilket år de faktiskt fick sin diagnos. Exempel 1 en patient i ”Kriterie 1 gruppen” som hade en registrering under 2007 där man angivit att diabetesduration = 0 men där patienten också hade en registrering under 2005. Exempel 2 En patient i ”Kriterie 2 gruppen” som vid en registrering 2010 fått angivit debutår 2008 men det visar sig att patienten hade en registrering redan 2006, där varken debutår/duration var ifyllt. Totalt för patienter diagnostiserade mellan 2006-2011, innebar det 4043 personer, strax under 3 % av det totala antalet patienter, med övervikt åt de senare diagnosåren.

Startår för behandling

Från LMR hämtades alla registreringar med uthämtade diabetesläkemedel(ATC-kod som börjar på A10) från det att man börjat registrera personnummer (dvs i mitten av Juli 2005). I praktiken är personnumren omkodade till ett s.k. löpnummer, för att göra datan mindre känslig. Detsamma gäller för datan i NDR. Löpnumren i de bägge registren stämmer överens. För varje person i LMR hittades första uttagsdatum, om det fanns flera preparat uttagna på detta datum togs information om samtliga preparat med. Dessa första uttagsdatum matchades med hjälp av löpnummer med datan från NDR. Med hjälp av denna information och tidigare beräknat diagnosår skapades en variabel med tid till läkemedelsbehandling i hela år.

Förbehandlade exkluderades

Patienter som enligt ovan algoritm erhöll ett negativt värde på tid till läkemedelsbehandling exkluderades. För Patienter diagnostiserade mellan 2006-2011, efter att förregistrerade patienter

exkluderats totalt 6590(5%) av totalt 142353 personer. De fördelades jämnt över diagnosåren med något övervikt åt ”Kriterie 2 gruppen”, vilket är rimligt då diagnosåret är osäkrare i den gruppen. Eftersom allt i analysen är avrundat till hela år kunde man misstänka att många som återfanns i denna grupp hade registrerats i NDR i januari och behandlingen startat i december och att detta var ett avrundningsfel. Så var inte fallet, registreringarna fördelades sig relativt jämnt över årets 12 månader med undantag för sommarmånaderna.

Confounders

Variabler som togs med i justeringen var kön, debutålder, kreatinin, ldl, bmi, rökare(ja/nej), HbA1c, fysisk aktivitet, systoliskt blodtryck och landsting. Samtliga dessa hämtades från patientens första registreringstillfälle. Variabeln fysisk aktivitet kan anta följande värden:

1	Aldrig
2	<1 ggr/vecka
3	Regelbundet 1-2 ggr/vecka
4	Regelbundet 3-5 ggr/vecka
5	Dagligen

Där varje tillfälle ska vara 30 min promenad eller motsvarande.

Samtliga dessa värden är inhämtade från första registreringen, dvs. från diagnostillfället.

Motivering till val av confounders.

Vid val av confounders var målet att hitta minsta gemensam faktorer som gör patienterna likvärdiga ur en klinikers ögon i avseendet huruvida man vill sätta in glukossänkande behandling på en given patient. Detta för att patienterna ska vara jämförbara över tid, landsting och kön. Vissa confounders har valts därför att man vet att dessa ökar risken för att antingen få komplikationer av sin diabetes eller ökar risken att få en läkemedelskrävande diabetes dessa är ldl, bmi, rökare, HbA1c, fysisk aktivitet(frånvaro av), systoliskt blodtryck. Kreatin togs med ty vissa glukossänkande läkemedel som används kan ej användas eller bör användas med försiktighet vid höga kreatinivärden, däribland förstahandspreparatet metformin. Det är därför rimligt att ett allt för högt kreatinin minskar läkemedelsbehandlingsviljan hos kliniker eller iallafall skjuter på beslutet för då handlar det många gånger om att man måste starta med insulin, vilket är omständigare. Debutålder togs med för vi är sannolikt mindre benägna att behandla en äldre patient då de oftare har fler sjukdomar som

komplikerar insättning av läkemedel men också förväntar oss en kortare kvarvarande livslängd och tiden att hinna få komplikationer är kortare.

”Kriterie 2 gruppen” och confounders

Patienter som tillhör ”Kriterie 2 gruppen” kom inte in i NDR förrän minst ett år efter sin kliniskt angivna diagnos. Detta gör att datan i många av ovan nämnda justeringsvariabler vid diagnostillfället är okända. Dessa sattes därmed som missing, vilket i praktiken innebär att enbart ”Kriterie 1 gruppen” är med i de justerade graferna.

Tid till läkemedelsbehandling uppdelat i diagnosår

Samtliga patienter som erhållit diagnosår mellan 2006 och 2011 med debutålder < 75 år inkluderades, n= 114002. Efter att förregistrerade patienter samt förbehandlade exkluderats återstod n = 107465 (~94%). I Tabell 2 ses baslinjedata på dessa patienter uppdelat i diagnosår. Max debutålder för att delta sattes till 75 år, då det är något oklart hur offensivt man ska försöka nå olika HbA1c mål på så sena diabetesdebuter. Startgränsen 2006 valdes ty LMR började inte registrera personnummer förrän Juli 2005. Att slutgränsen drogs vid 2011 beror på att datan från 2012 och framåt ej var tillgänglig i NDR just då. För att kunna ta hänsyn till confounders gjordes en coxregressionsmodell, med ovan nämnda justeringsvariabler. Modellen användes för att tillverka en justerad survival plot för en medelpatient. Som censor(slutpunkt) valdes sista året i läkemedelsregistret som vi hade komplett data ifrån dvs. 2013. Det innebär att patienter diagnostiserade 2011 får uppföljning i två år efter diagnosår. Erhållen läkemedelsbehandling betraktades som händelsen i modellen. Eftersom många patienter saknade data i en eller flera av justeringsvariablerna, n=88467 (~82%), blev den justerade analysen på n= 18998 (~18%) patienter.

Tabell 2 Baslinjedata patienter diagnostiserade 2006-2011 debutålder <75, uppdelat i diagnosår. N=107465

Diagnosår	2006	2007	2008	2009	2010	2011
n	16661	18249	19125	18373	18997	16060
bmi (mean (sd))	30.45 (5.42)	30.55 (5.55)	30.70 (5.59)	31.00 (5.69)	31.08 (5.75)	31.05 (5.71)
kreatinin (mean (sd))	76.23 (22.35)	75.24 (22.03)	74.53 (21.26)	74.51 (22.22)	74.45 (21.97)	73.48 (19.99)
hba1c (mean (sd))	51.39 (14.04)	51.02 (14.26)	51.87 (14.98)	53.35 (16.20)	54.12 (16.90)	56.23 (19.34)
debutalder (mean (sd))	58.44 (10.34)	58.61 (10.26)	58.68 (10.32)	58.60 (10.30)	58.75 (10.52)	58.88 (10.46)
systoliskt (mean (sd))	136.46 (16.96)	136.07 (16.71)	135.72 (16.42)	135.53 (16.35)	135.70 (16.63)	135.52 (16.25)
Kvinnor (%)	6751 (40.5)	7550 (41.4)	7853 (41.1)	7405 (40.3)	7646 (40.2)	6348 (39.5)
Rökare (%)	2619 (18.9)	2880 (19.1)	2961 (19.1)	2831 (19.3)	2928 (19.9)	2386 (19.8)
fysisk_aktivitet (%)						
1	1403 (11.6)	1422 (10.9)	1506 (11.1)	1490 (11.6)	1523 (11.7)	1269 (11.9)
2	1445 (12.0)	1504 (11.5)	1528 (11.2)	1605 (12.5)	1680 (13.0)	1308 (12.3)
3	2488 (20.6)	2602 (19.9)	2727 (20.0)	2645 (20.7)	2760 (21.3)	2196 (20.6)
4	2922 (24.2)	3255 (24.9)	3378 (24.8)	3093 (24.2)	3100 (23.9)	2730 (25.7)
5	3818 (31.6)	4294 (32.8)	4484 (32.9)	3974 (31.0)	3908 (30.1)	3136 (29.5)

Andel som hämtat ut läkemedel uppdelat i landsting

Patienter som inkluderades var de med diagnosår 2009-2011 och ålder under 75 år, n =56427.

Enbart dessa år valdes för att få aktuellare data att jämföra landstingen med. Efter att förregistrerade samt förbehandlade tagits tagit bort, n = 53430(~95%). I Tabell 3 syns baslinjen för dessa patienter uppdelat i landsting.

För att jämföra landstingen gjordes tvärsnitt ett och två år efter diagnosår för patienterna. En

logistisk regression med ovan nämnda justeringsvariabler utfördes. Därefter skapades en

medelpatient och frågeställningen hur stor är sannolikheten att denne har hämtat ut läkemedel två år efter diagnos i de olika landstingen.

Tabell 3 Baslinjedata över patienter diagnostiserade 2009-2011, debutålder < 75. Uppdelat i landsting. N=53430

	Blekinge	Dalarna	Gotland	Gävleborg	Halland	Jämtland	Jönköping
n	932	1626	256	2043	1346	842	2022
bmi (mean (sd))	30.50 (5.77)	31.23 (5.96)	31.16 (5.03)	31.34 (5.58)	30.25 (5.00)	30.73 (5.75)	30.82 (5.51)
kreatinin (mean (sd))	73.56 (25.06)	73.99 (22.05)	73.59 (15.29)	73.52 (18.38)	72.06 (17.49)	73.60 (17.33)	77.07 (18.13)
hba1c (mean (sd))	54.88 (17.69)	50.87 (12.78)	52.67 (13.35)	55.06 (17.00)	53.69 (15.78)	52.51 (14.55)	53.21 (15.73)
debutålder (mean (sd))	59.81 (10.12)	59.31 (10.36)	59.26 (9.35)	59.13 (10.39)	59.73 (10.03)	59.70 (10.26)	58.94 (10.07)
systoliskt (mean (sd))	137.97 (16.70)	136.99 (15.92)	136.92 (13.95)	136.02 (16.32)	135.11 (15.45)	136.63 (16.10)	134.89 (16.10)
Kvinnor(%)	348 (37.3)	688 (42.3)	108 (42.2)	845 (41.4)	527 (39.2)	321 (38.1)	854 (42.2)
Rökare (%)	128 (14.9)	251 (16.1)	41 (17.0)	310 (17.4)	195 (15.7)	126 (16.2)	284 (15.2)
fysisk_aktivitet (%)							
1	90 (10.4)	179 (12.5)	27 (11.5)	131 (8.1)	85 (6.9)	83 (10.7)	114 (6.2)
2	107 (12.3)	163 (11.4)	25 (10.7)	256 (15.8)	230 (18.6)	126 (16.2)	196 (10.7)
3	171 (19.7)	281 (19.7)	61 (26.1)	408 (25.2)	296 (23.9)	110 (14.2)	354 (19.4)
4	209 (24.1)	375 (26.3)	56 (23.9)	427 (26.4)	266 (21.5)	188 (24.2)	482 (26.4)
5	291 (33.5)	429 (30.1)	65 (27.8)	397 (24.5)	362 (29.2)	269 (34.7)	681 (37.3)
	Kalmar	Kronoberg	Norrbottnen	Värmland	Västernorrland	Västerbotten	Västmanland
n	1720	264	1514	1849	1829	1495	1547
bmi (mean (sd))	31.26 (5.92)	30.61 (5.33)	31.83 (6.05)	31.00 (5.39)	31.62 (5.74)	31.46 (5.99)	31.47 (6.13)
kreatinin (mean (sd))	75.43 (19.13)	75.51 (23.40)	75.36 (23.95)	73.18 (25.35)	74.07 (19.75)	74.02 (17.52)	76.46 (28.78)
hba1c (mean (sd))	54.17 (16.50)	56.20 (17.91)	55.08 (17.09)	51.90 (15.31)	56.27 (18.89)	57.47 (18.26)	58.34 (19.57)
debutålder (mean (sd))	60.07 (9.84)	59.02 (10.93)	58.86 (9.96)	59.42 (10.63)	59.29 (9.96)	58.66 (9.97)	58.10 (11.12)
systoliskt (mean (sd))	135.47 (15.89)	134.88 (15.05)	137.09 (16.27)	135.60 (17.04)	136.96 (16.18)	135.62 (16.73)	138.30 (17.29)
Kvinnor(%)	749 (43.5)	116 (43.9)	574 (37.9)	755 (40.8)	737 (40.3)	583 (39.0)	616 (39.8)
Rökare (%)	269 (17.4)	26 (14.4)	186 (18.0)	292 (24.0)	238 (14.3)	181 (13.8)	164 (25.7)
fysisk_aktivitet (%)							
1	170 (11.4)	14 (7.5)	159 (11.3)	112 (12.6)	172 (10.4)	147 (11.4)	72 (16.3)
2	163 (11.0)	24 (12.8)	406 (28.8)	98 (11.0)	267 (16.2)	155 (12.1)	30 (6.8)
3	298 (20.0)	33 (17.6)	273 (19.4)	160 (18.0)	338 (20.5)	239 (18.6)	98 (22.2)
4	331 (22.3)	44 (23.5)	255 (18.1)	227 (25.6)	400 (24.3)	309 (24.0)	141 (31.9)
5	525 (35.3)	72 (38.5)	317 (22.5)	290 (32.7)	471 (28.6)	435 (33.9)	101 (22.9)
	Västra Götaland	Skåne	Stockholm	Sörmland	Uppsala	Östergötland	Örebro
n	9933	7931	7875	1995	1403	3033	1975
bmi (mean (sd))	31.03 (5.72)	31.09 (5.85)	30.39 (5.53)	31.39 (5.68)	30.66 (5.35)	31.18 (5.76)	31.37 (5.78)
kreatinin (mean (sd))	73.06 (21.05)	74.36 (23.85)	72.75 (18.25)	72.71 (21.35)	75.15 (18.08)	78.16 (25.08)	76.00 (23.09)
hba1c (mean (sd))	54.42 (18.63)	53.82 (17.42)	55.53 (18.50)	53.00 (16.41)	53.16 (15.56)	54.48 (17.07)	56.01 (17.80)
debutålder (mean (sd))	58.65 (10.79)	58.74 (10.49)	57.53 (10.58)	58.63 (10.51)	59.03 (9.65)	58.86 (9.99)	59.11 (10.15)
systoliskt (mean (sd))	134.51 (16.78)	135.93 (16.20)	135.38 (16.46)	136.92 (17.12)	136.20 (15.76)	133.43 (16.29)	135.08 (16.35)
Kvinnor(%)	3991 (40.2)	3107 (39.2)	3009 (38.2)	862 (43.2)	514 (36.6)	1251 (41.2)	844 (42.7)
Rökare (%)	1534 (21.7)	1272 (20.9)	1225 (26.6)	347 (19.0)	216 (16.3)	553 (19.8)	307 (16.7)
fysisk_aktivitet (%)							
1	691 (12.6)	717 (14.8)	474 (14.9)	220 (11.9)	119 (8.9)	324 (11.9)	182 (10.7)
2	639 (11.7)	524 (10.8)	377 (11.9)	168 (9.1)	172 (12.9)	262 (9.6)	205 (12.1)
3	1286 (23.5)	962 (19.9)	726 (22.9)	340 (18.4)	370 (27.7)	500 (18.3)	297 (17.5)
4	1401 (25.6)	1109 (22.9)	741 (23.4)	505 (27.4)	317 (23.7)	725 (26.6)	415 (24.5)
5	1454 (26.6)	1527 (31.6)	854 (26.9)	611 (33.1)	357 (26.7)	914 (33.5)	596 (35.2)

Medelvärde på HbA1c, 2 år efter diagnos, uppdelat i landsting.

På samma patientgrupp (n=53430) där tid till läkemedelsbehandling jämförts mellan de olika

landstingen jämfördes det ojusterade medelvärdet på HbA1c ett och två år efter patienternas

diagnosår. Medelvärdet på patientens samtliga ifyllda HbA1c 2 år efter diagnos användes.

Totalt antal patienter som hade minst ett HbA1c värde ifyllt under hela året 2 år efter diagnos var

n=39120(~73%).

Andel som hämtat ut läkemedel uppdelat i kön

Analysen gjordes helt analogt med jämförelsen av landsting. Med skillnad att landsting togs bort som justeringsvariabel, för att få mindre confidensintervall. Motiveringen att kunna göra så trots att det i denna rapport framkommer att landsting är en confounder är man är intresserad av huruvida kvinna eller man har olika tid till glukossänkande läkemedel vid typ 2 diabetes i riket Sverige, förutsatt likadana biologiska parametrar (labbvärden, bmi etc). Det skall inte vara skillnad som uppkommer av landsting. Däremot kan de 21 landstingen som ju betraktas som faktorer i en logistisk regression medföra en ökad osäkerhet som medför att statistiskt signifikant skillnad missas.

Vilken typ av glukossänkande läkemedel är det som patienterna hämtar ut?

Sist i resultatdelen presenteras ojusterade grafer över första uttagna diabetesläkemedel indelat i typ.

Detta enbart för att ge transparens i vad det är för typ av läkemedel som övriga analyser har registrerat. Djupare analyser i denna data ligger utanför denna studies omfattning. Typerna är Biguanid, Insulin, Biguanid+Insulin, Sulfonylurea samt ”Andra läkemedel”. I gruppen ”Andra läkemedel” är även inlagd kombinationen biguanid+sulfonylurea (som var den minsta gruppen i graferna) detta enbart för att göra graferna något lättare att läsa.

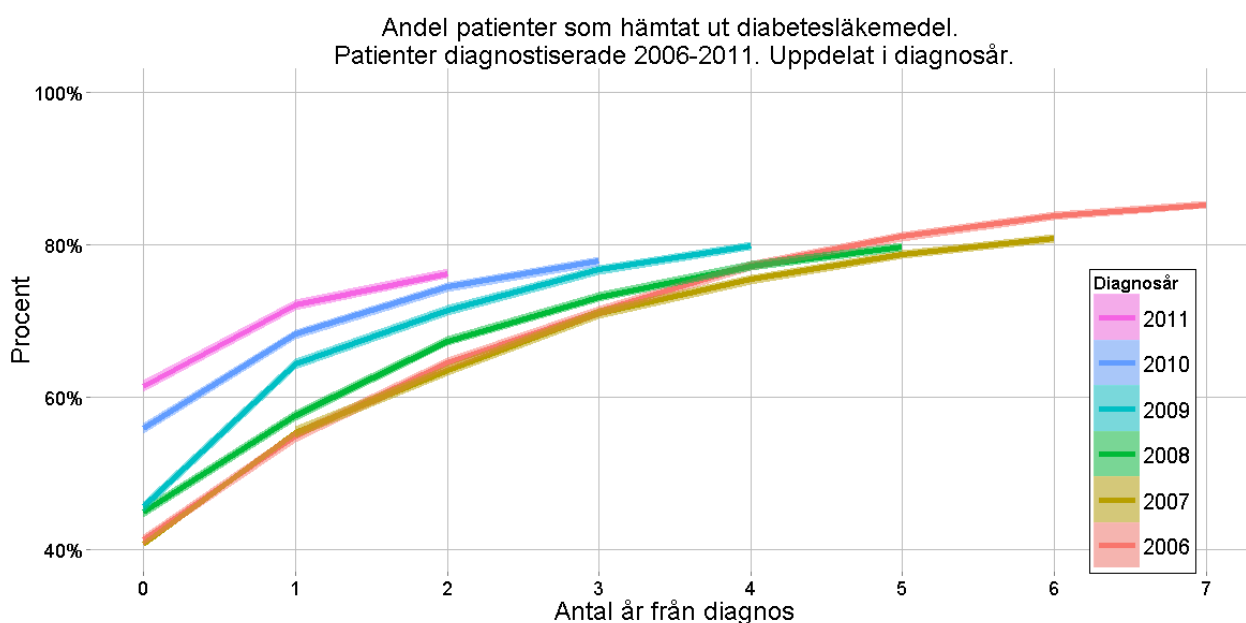
Etik

Syftet med studien var tudelat, dels att se om förändrade riktlinjer resulterat i förändringar i praktiken och dels att undersöka om diabetesvården är jämställd med avseende på vilket kön man har och vilket landsting man blir vårdad i. Eftersom studien är en registerstudie finns inga medicinska risker att överväga. Däremot medför studien ett visst integritetsintrång, trots krypterade personnummer, men nyttan ansågs överväga eventuell skada. Det är dock viktigt framförallt när man jämför både landsting- och könsskillnader att statistiken utförs korrekt och att styrkor och brister i jämförelsen tydligt belyses för att en rättvis bedömning ska kunna göras.

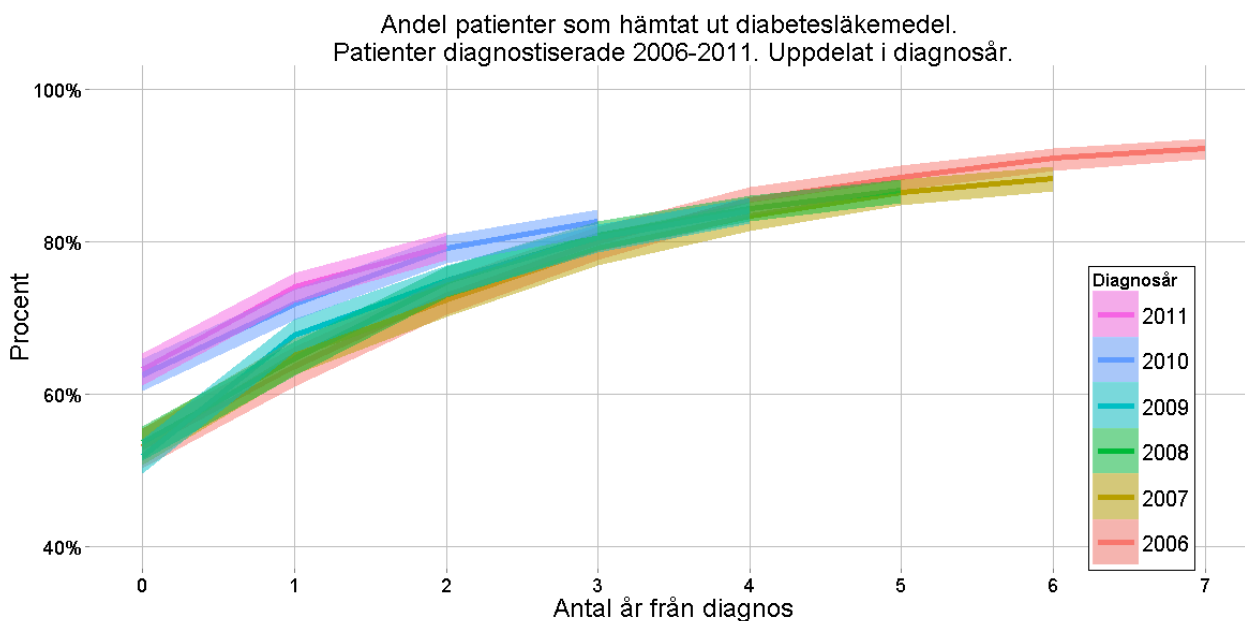
Resultat

Tid till uttag av diabetesläkemedel uppdelat i diagnosår

I Figur 1 ses förändringen över tid i hur stor andel av patienterna som hämtat ut sitt första diabetesläkemedel plottat mot tid i hela år från diagnosåret. Som ses är det en tydlig trend mot större andel som hämtat ut läkemedel under diagnosåret och de första åren efter diagnos ju senare man fått diagnos. Där >10 % fler av de diagnostiserade 2011 hämtat ut under diagnosåret jämfört med 2006 och 2007. I figuren ses också hur kurvorna tycks konvergera ju fler år som har gått från diagnos. I Figur 2 ses den plottade coxregressionen (den justerade kurvan) som visar att de finns en statistiskt signifikant skillnad mellan de sista två åren(2011 och 2010) jämfört med de tidigare diagnosåren, som håller i sig under de första två åren efter diagnos och nästan under det tredje. I bägge figurerna ses också hur år 2008 och framförallt 2007 bryter trenden under de senare åren efter diagnos och korsar över 2006 cohorten.



Figur 1 En ojusterad survivalplot över andel som hämtat ut läkemedel (y-axel) mot avstånd i hela från diagnosår. De olika kurvorna representerar olika diagnosår. N = 107465



Figur 2 Survival plot genererad från coxregression på patienter diagnostiserade 2006-2011. N=18998. Y-axel: procentandel som hämtat ut diabetesläkemedel. X-axel: år från diagnosår. Prediction från medelpatient (icke rökande man, bmi ~31, debutålder ~59, HbA1c~55, systoliskt ~136, ldl~3,2, kreatinin = 74. Confidenceintervallen(95%) är de transparanta banden som omger de mörkare färgade linjerna.

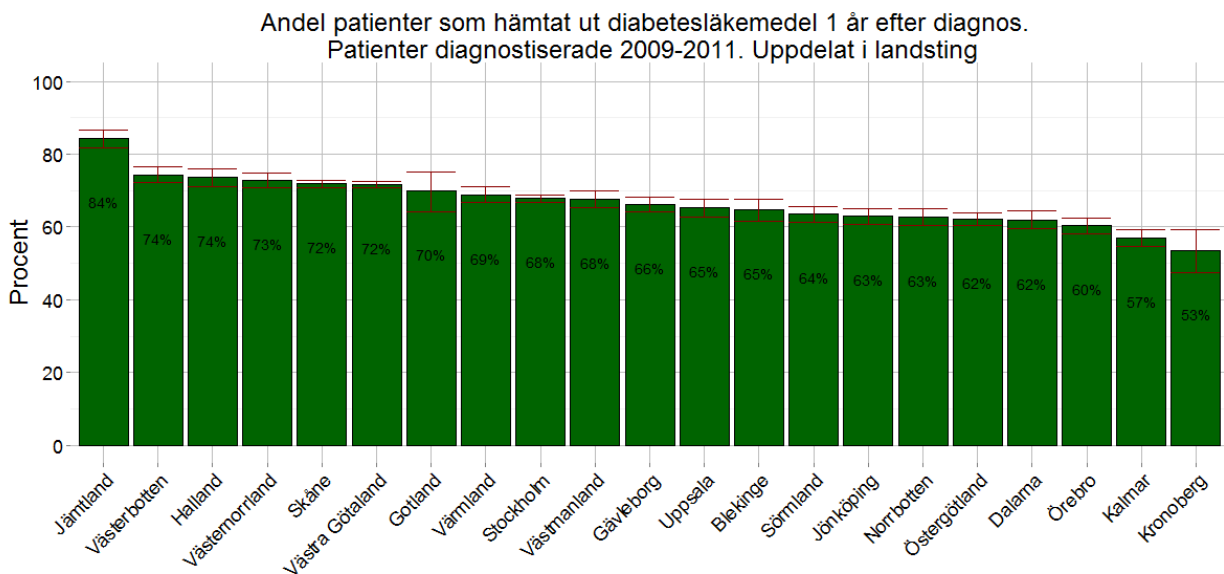
Landstingskillnader.

I Figur 3 ses en ojusterad graf över andel som hämtat ut ett diabetesläkemedel ett år efter diagnos uppdelat i de olika landstingen. I Figur 4 ses den justerade grafen för en medelpatient, som är en ickerökande man. Modellen prövades även för en kvinna, rökare samt olika värden på variabeln fysisk aktivitet, ingen skillnad i ordning mellan landstingen uppstod. Förändringarna bestod i att för en kvinna sjönk procentandelen behandlade 2-7% i samtliga landsting. För rökare, ökade andelen 1-3 %.

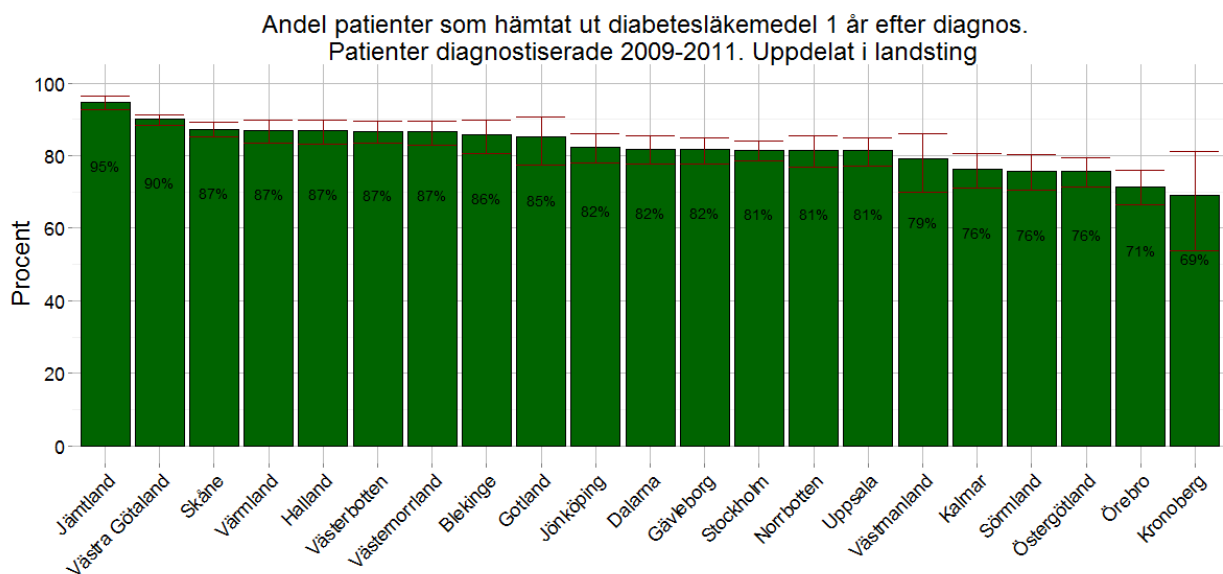
Som ses i figurena föreligger statistiskt signifikanta skillnader mellan landstingen. Där de som har flest andel som hämtat ut läkemedel i Figur 4 Jämtland(95%), Västra Götaland (90 %) och Skåne (87%) samtliga skiljer sig signifikant med 11-26 % mot de tre landstingen som har minst andel uthämtade Östergötland (76%), Örebro(71%) och Kronoberg (69%). I Figur 5 ses det justerade resultatet 2 år efter diagnos, man ser att skillnaderna mellan landstingen har minskat, nu 9-16 % mellan de tre med högst andel behandlade jämfört med de tre med lägst andel. I övrigt är det vissa ordningsförändringar mellan landstingen men inga större.

Om man jämför den ojusterade och den justerade figuren ett år efter diagnos, Figur 3 respektive Figur

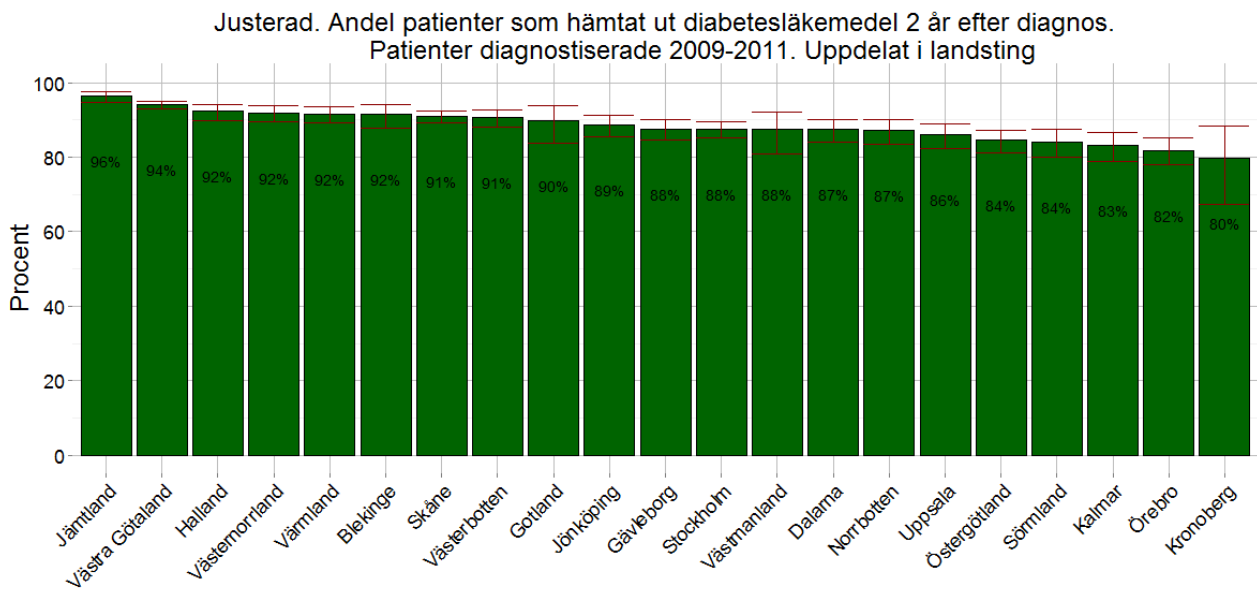
4, där den justerade enbart har ca 20 % av patienterna så ses vissa ordningsförändringar mellan landstingen, men i stora drag stämmer resultatet överrens. De största förflyttningarna mellan figurerna står Dalarna samt Västmanland för som vardera rör sig 6 placeringar utav 21 möjliga. I bägge justerade figurer är det en betydligt större andel som hämtat diabetesläkemedel jämfört med den ojusterade.



Figur 3 Ojusterad graf över procentandel som hämtat ut ett diabetesläkemedel ett år efter diagnos uppdelat i landsting. N=53430. 95% confidensintervall.



Figur 4 Andel som hämtat ut ett diabetesläkemedel inom 1 år efter diagnos, uppdelat i landsting. Prediktiva värden för en medelpatient på logistisk regression. Medelpatienten erhöill värdena: icke rökande man med bmi ~ 31, debutålder ~59, HbA1c ~57, systoliskt ~136, kreatinin ~73, ldl~3,2, fysiskt aktivitet 1-2 ggr/vecka n = 10863, totalt 42567 exkluderade pga missing data i någon av justeringsvariablerna. 95% confidensintervall,



Figur 5 Andel som hämtat ut ett diabetesläkemedel inom 2 år efter diagnos, uppdelat i landsting. Prediktiva värden för en medelpatient på logistisk regression. Medelpatienten erhöLL värdena: icke rökande man med bmi ~ 31, debutålder ~59, HbA1c ~57, systoliskt ~136, kreatinin ~73, ldl~3,2, fysiskt aktivitet 1-2 ggr/vecka n = 10863, totalt 42567 exkluderade på grund av saknad data i någon av justeringsvariablerna. 95% confidensintervall.

Oddsrationer uträknade från den logistiska regressionens koefficienter

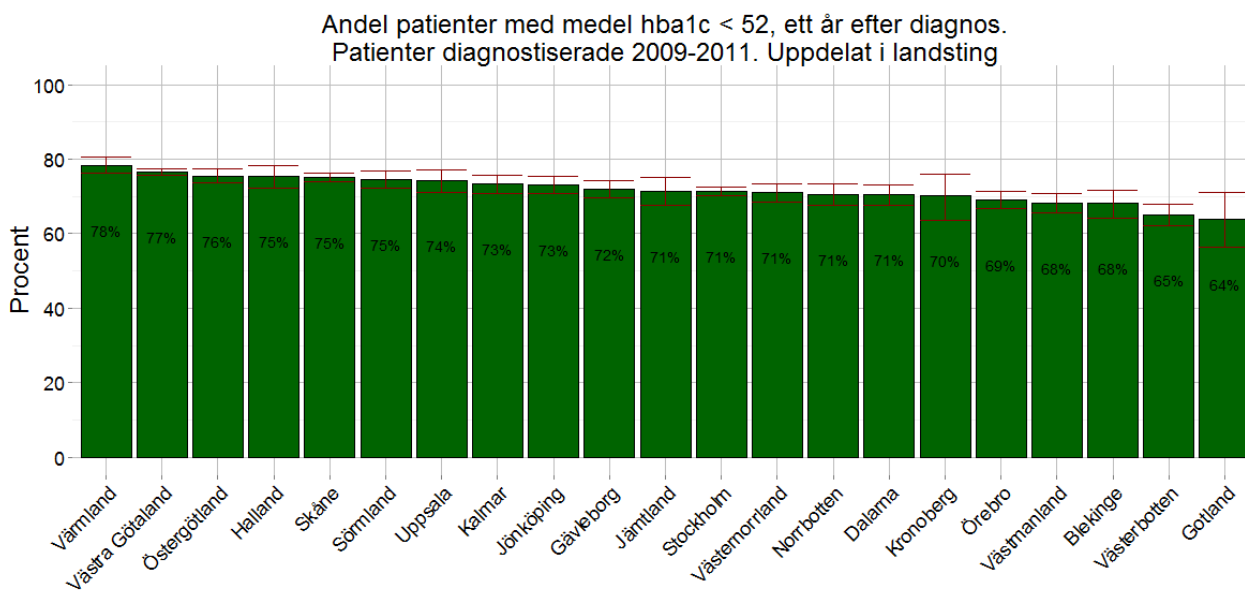
I Tabell 4 ses oddsrationer för de olika justeringsvariablerna uträknade från samma analys som användes för att skapa Figur 4, ett år efter diagnos. Enbart de två högsta samt lägsta oddsrationerna för landstingen är medtagna. Anmärkningsvärda observationer är att vara Man ökar oddsen att få diabetesläkemedel ungefär lika mycket som att ha 3 enheter högre HbA1c vid diagnos. Att vara kvinna minskar oddsen att ha hämtat ut läkemedel lika mycket som att ha en 10 år högre debutålder. Att vara rökare som är en känd riskfaktor att få komplikationer medför ej en statistiskt säkerställd OR för att få behandling inom ett år. Att ha ett 10 enheter högre BMI, har en OR på ~1.1, väl lägre än vara behandlad i Jämtlands län ~4.1 eller att vara man ~1.3. Högre kreatininvärden minskar sannolikheten att få behandling. Variablen fysisk aktivitet ger ej statistiskt signifikant OR för något värde och det finns ingen observerbar trend i medelvärdet.

Tabell 4 Oddsen att hämtat ut diabetesläkemedel 1 år efter diagnos för patienter diagnostiserade 2009-2011, n = 10863.

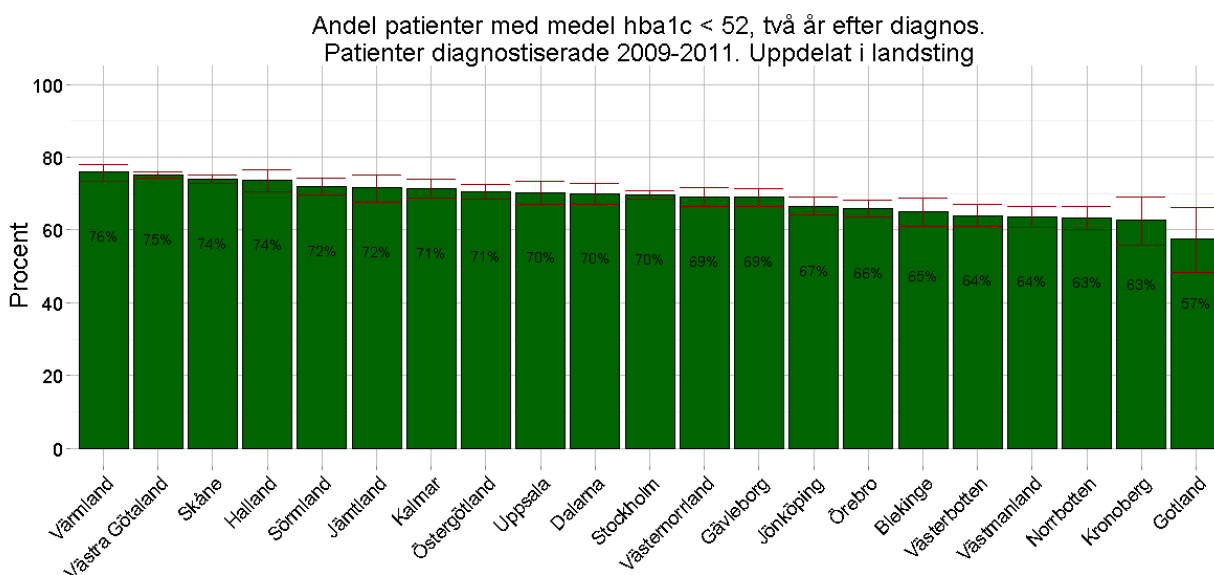
	OR(95% conf)
Kreatinin +10	0.927(0.903-0.953)
kumulativ LDL	0.945(0.902-0.989)
Systoliskt +20mmHg	0.920(0.867-0.975)
Fysisk aktivitet2	0.950(0.780-1.157)
fysisk aktivitet3	0.951(0.798-1.134)
Fysisk aktivitet4	0.973(0.820-1.153)
Fysisk aktivitet5	0.877(0.742-1.037)
Rökare	1.055(0.932-1.191)
Man	1.376(1.243-1.522)
Kvinna	0.727(0.657-0.804)
HbA1c(+3mmol/mol)	1.407(1.380-1.435)
Debutalder+10år	0.836(0.794-0.879)
BMI ökning på 10 enheter	1.111(1.019-1.212)
Jämtland	4.115(2.850-6.052)
Göteborg	2.037(1.710-2.429)
Örebro	0.570(0.444-0.731)
Kronobergs	0.507(0.260-0.970)

HbA1c, ett och två år efter diagnos

I Figur 6 och Figur 7 ses en ojusterad graf över andelen patienter som uppnår ett medel HbA1c < 52 mmol/mol 1 respektive 2 år efter diagnos. Skillnaderna mellan landstingen är ganska små. Man får in alla utom två landsting i intervallet 68-78% procent ett år efter diagnos och alla utom 3 i intervallet 63-74% två år efter diagnos och betydlig fler har överlappande konfidensinterval än figurerna som jämförde andel uthämtade läkemedel. Om man tar de landstingen som hade flest andel behandlade och återfanns bland top 6 i både justerad och ojusterad graf ett år efter diagnos (Figur 3 & Figur 4) och jämför detta med de som ligger top 6 i flest andel som når HbA1c mål ett år diagnos (Figur 6) så återfinner man Västra Götaland, Skåne och Halland bland top 6 i samtliga grafer. Omvänt hittar man Örebro och Kronoberg långt ner i samtliga grafer. Överlag så ligger man högt i andel med uthämtade läkemedel så ligger man ofta högt i andel patienter som når målet. Anmärkningsvärda avvikelser är Sörmland och Östergötland som ligger långt ner i procentandel med uthämtade läkemedel i samtliga grafer men samtidigt högt upp i andel patienter som når HbA1c mål <52 mmol/mol. Västerbotten och Gotland högt upp i andel behandlade men relativt sett få som når HbA1c mål < 52 mmol/mol.



Figur 6 Ojusterad graf över andel patienter som når ett medel HbA1c ≤ 52 mmol/mol ett år efter diagnos uppdelat i landsting. N = 30162, bortfall från 53430 pga saknade uppgifter om HbA1c. 95 % confidenseinterval.



Figur 7 Ojusterad graf över andel patienter som når ett medel HbA1c ≤ 52 mmol/mol två år efter diagnos uppdelat i landsting. N = 39120, bortfallen från 53430 pga saknad uppgifter om HbA1c. 95% confidensintervall.

Sammanfattning landstingskillnader

Många av landstingen som återfinns bland de med störst procentandel läkemedelsbehandlade efter två år återfinns även bland de med flest antal diabetespatienter som når HbA1c < 52 mmol/mol.

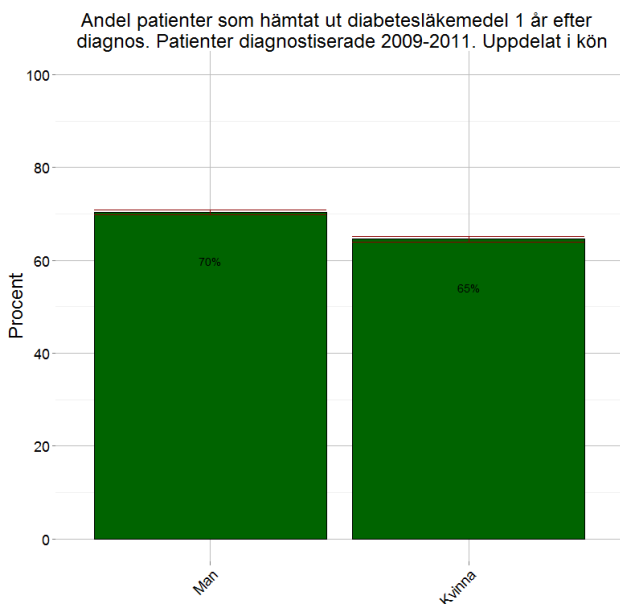
Men det finns ett antal tydliga avvikelser till korrelationen och skillnaderna i procentandel som når HbA1c < 52 mmol/mol ett och två år efter diagnos är relativt små.

Könsskillnader

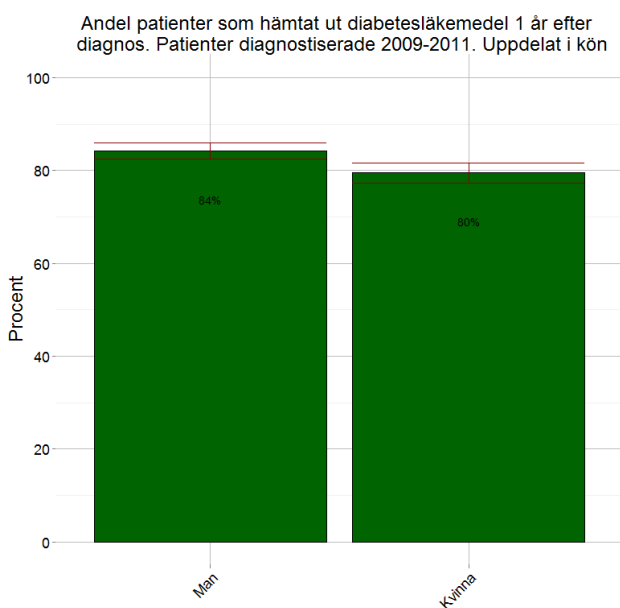
Analysen gjordes på samma sätt som landstingsjämförelsen. I figurerna Figur 8 och Figur 9 ses

ojusterad respektive justerad data över andel som hämtat ut diabetesläkemedel 1 år efter diagnos. 5

% respektive 4 % fler män har hämtat ut. Resultaten är statistiskt signifikanta.



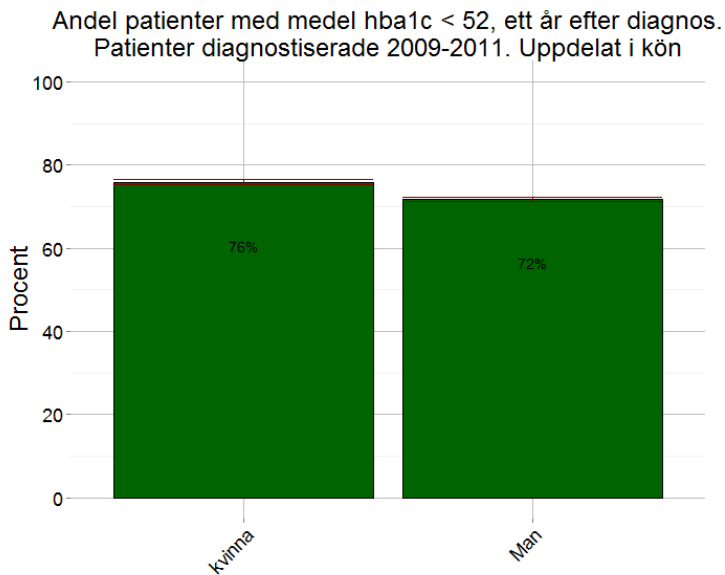
Figur 8 Ojusterad data, patienter diagnostiserade 2009-2011. X-axeln kön. Y-axeln andel som hämtat ut diabetesläkemedel 1 år efter diagnos. N = 5343. 95% konfidensintervall.



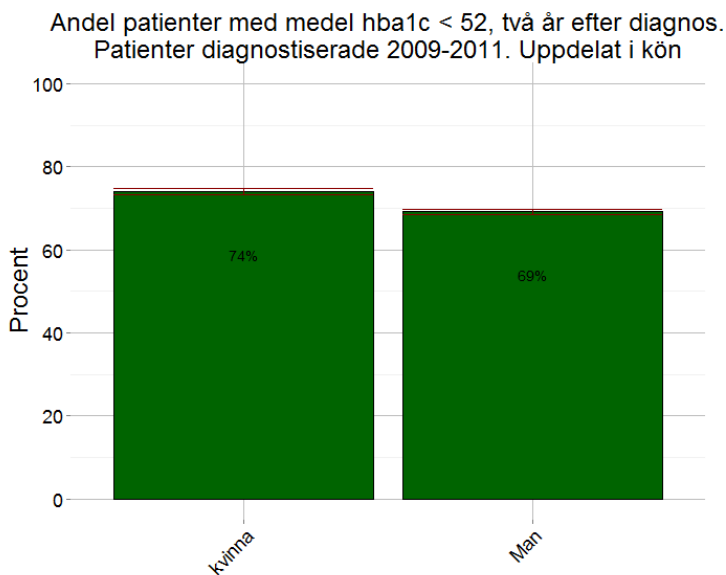
Figur 9 Logistisk regression på patienter diagnostiserade 2009-2011. X-axeln kön. Y-axeln andel som hämtat ut diabetesläkemedel 1 år efter diagnos. Medelpatienten erhöill värdena: icke rökande med bmi ~ 31, debutålder ~59, HbA1c ~57, systoliskt ~136, kreatinin ~73, ldl~3,2, fysiskt aktivitet 1-2 ggr/vecka n = 10863, totalt 42567 borttagna pga saknad data i någon av justeringsvariablerna. 95% konfidensintervall.

HbA1c, ett och två år efter diagnos

I Figur 10 & Figur 11 ses andel som når HbA1c < 52 mmol/mol ett respektive två år efter diagnos uppdelat i män och kvinnor. Fler kvinnor 4% respektive 5%, når HbA1c < 52 mmol/mol.



Figur 10 Ojusterad graf över andel patienter som når ett medel HbA1c ≤ 52 mmol/mol ett år efter diagnos uppdelat i landsting. N= 30162, bortfall från 53430 pga saknade uppgifter om HbA1c. 95% confidensintervall.



Figur 11 Ojusterad graf över andel patienter som når ett medel HbA1c ≤ 52 mmol/mol två år efter diagnos uppdelat i kön. N = 39120, bortfallen från 53430 pga saknad uppgifter om HbA1c. 95% confidensintervall.

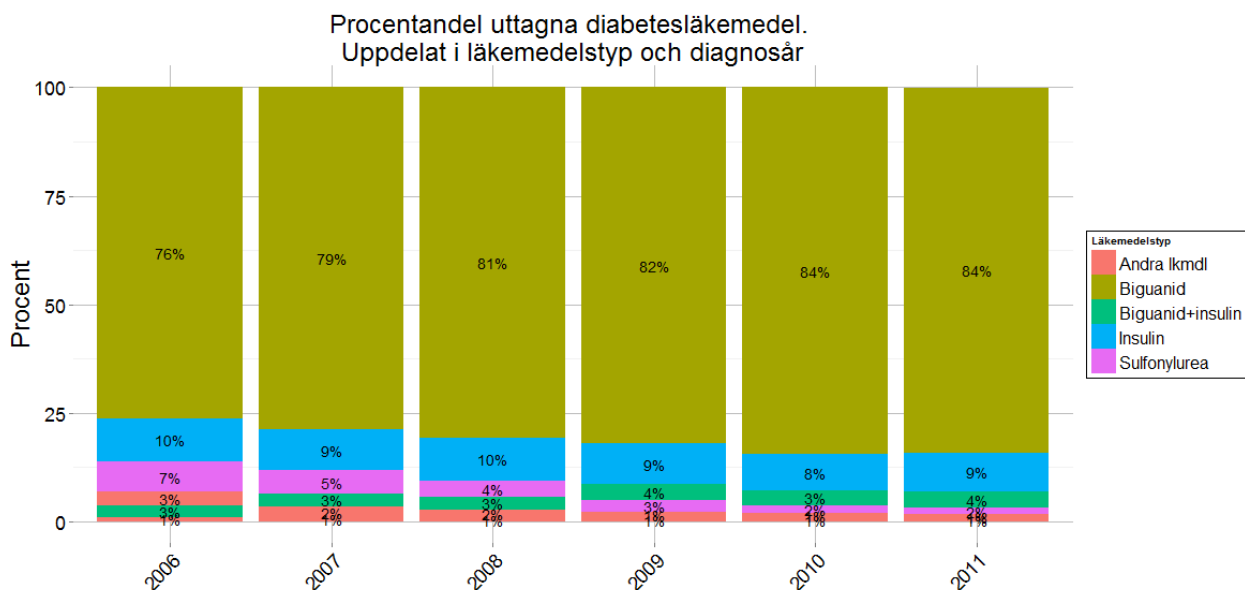
Vilken typ av diabetesläkemedel är det som patienterna hämtar ut?

I Figur 12 ses en ojusterad graf över typ av uthämtat första diabetesläkemedel uppdelat i diagnosår.

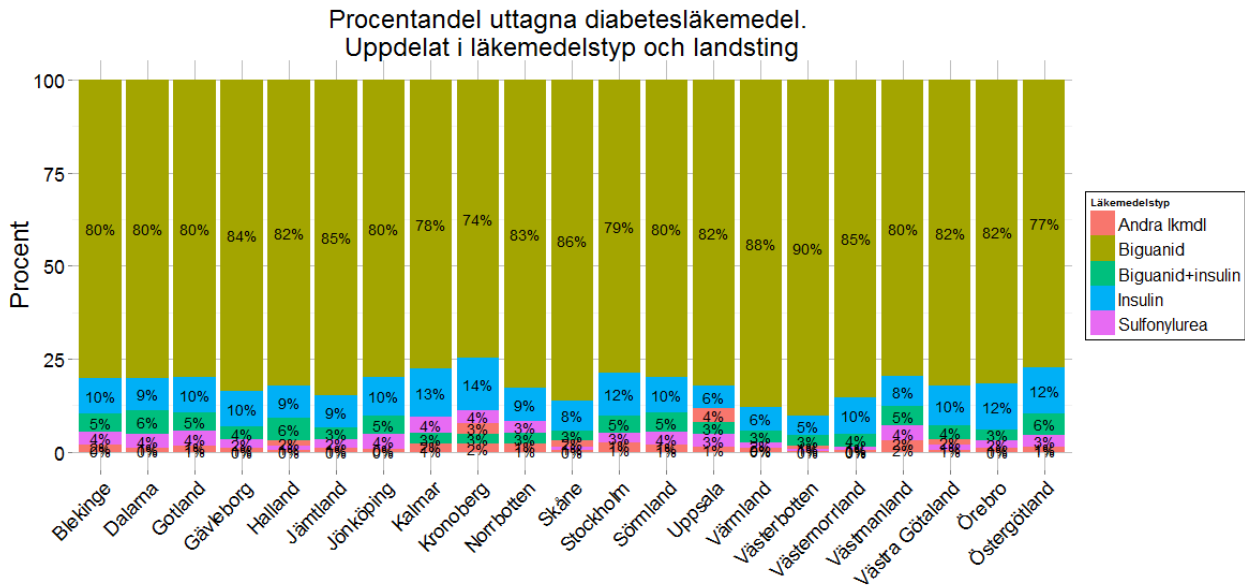
Man ser en viss trend i att Biguanid = Metformin(Enda godkända preparatet i gruppen enligt FASS.se), ökat något som första läkemedel, från 76% till 84%, mellan år 2006 och 2011. På samma sätt har SU preparaten minskat från 7% till 2%. Inga konfidensintervall är uträknade, men med tanke på antalet ingående patienter kan vi anta att de nämnda resultaten är statistiskt signifikanta.

I Figur 13 ses en jämförelse mellan landstingen. Andelen Metformin som första läkemedelsuttag varierar med 74-90%. Det sågs ingen tydlig korrelation med tidigare landstingsjämförelser.

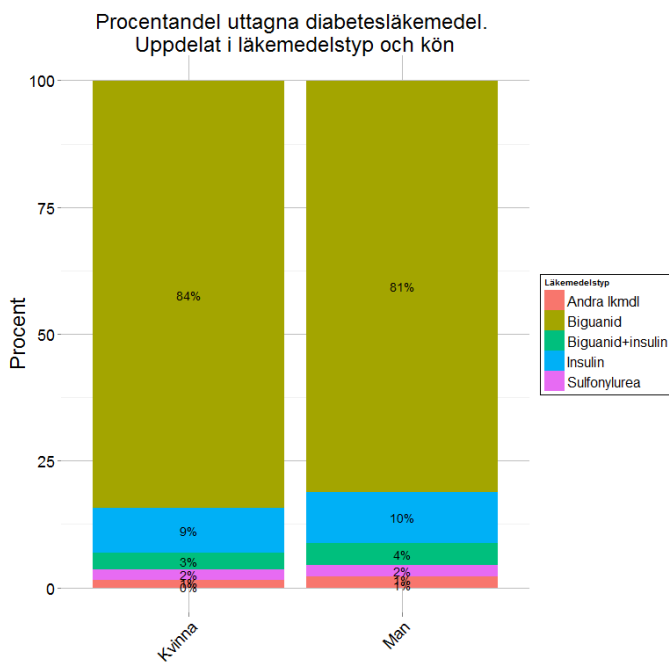
I Figur 14 ses jämförelsen mellan könen, inga större skillnader, något färre(3%) andel män tar ut Metformin som första preparat.



Figur 12 Typ av diabetesläkemedel uthämtat vid första uttag uppdelat i diagnosår. Avrundat till hela procent. Ingående patienter är de som i Figur 1 hämtat ut läkemedel (arean under grafen) $n = 106561$.



Figur 13 Typ av diabetesläkemedel uthämtat vid första uttag uppdelat i landsting. Avrundat till hela procent. Patienter diagnostiserade 2009-2011 som hämtat ut läkemedel inom ett år efter diagnos, de som i Figur 3 hämtat ut läkemedel. N= 36365.



Figur 14 Typ av diabetesläkemedel uthämtat vid första uttag uppdelat i kön. Patienter diagnostiserade 2009-2011, de som i Figur 3 hämtat ut läkemedel. N= 36365

Diskussion

Generella kommentarer

Styrkan i samtliga dessa analyser är att ett väldigt stort antal patienter ingår.

I samtliga justerade analyser uppkommer dock stora procentuella bortfall på grund av saknade data i justeringsvariablerna, upp till 82 %. Detta gör resultaten något svårtolkade. Patienter där samtliga värden är ifyllda redan vid diagnostillfället är sannolikt en grupp patienter som generellt sett blir behandlade mer offensivt, vilket bekräftas av att samtliga justerade grafer har högre andel behandlade jämfört med de ojusterade. Tänkbara förklaringar: att klinikern sett att här är det nog bra att tänka brett ur livsstilsspektrat och starkt misstänkt att det här kommer nog resultera i läkemedelsbehandling och därför tagit ett batteri prover för att samtidigt kunna behandla lipider och blodtryck. Eller att patienten mött en kliniker som just då haft en lite mer ambitiös inställning till mötet och valt att ta mer prover (Detta kan förstås bero på flera orsaker). Det faktum att samtliga ojusterade och justerade analyser i stora drag överensstämmer gör ändå att jag vågar lita på resultaten.

Från och med 2010 säger socialstyrelsens riktlinjer att förstahandsbehandling på nydebuterad typ 2 diabetes är intensivsänkning av blodsocker och i förstahandsbehandling för att uppnå detta kan inkludera glukossänkande läkemedel för att uppnå detta. Motiveringen till beslutet är SBU rapporten som kom föregående år där man konstaterar att en sådan behandlingsregi skulle minska antalet komplikationer.^(13, 14) Därför är snabbhet från diagnos till behandling ett relevant måttvärde att utvärdera både som följsamhet till riktlinjer men även ett mått på kvalitén i svensk diabetesvård. Man bör dock beakta att läkemedelsbehandling enbart är en komponent i diabetesvården. För att utvärdera de övriga komponenterna skulle man behöva göra en mixed model där man tittar på förändringen av variablerna bmi, fysisk aktivitet, HbA1c över tid och inte enbart hämtar dessa från diagnostillfället vilket har gjorts här. Utöver tid till första uthämtat diabetesläkemedel skulle man

kunna tänka sig att man studerar tid till kontinuerlig behandling. Dessa tillägg skulle ge en mer komplett bild och sannolikt kunna förklara delar av avvikelserna i resultatdelen landstingsskillnader.

Från LMR erhålls enbart data om uthämtade läkemedel. Det går alltså inte att se om kliniker har föreskrivit läkemedel som patient ej hämtat ut. Därför kan man inte avgöra huruvida uppkomna skillnader är skillnader i intention hos kliniker eller motivation hos patient.

Skillnader över åren

I den ojusterade analysen ses en tydlig trendskillnad i hur andel behandlade under de första åren efter diagnos har ökat ju senare man har fått sin diagnos. Att den justerade analysen krymper ihop skillnaderna beror sannolikt ej på att variablerna (ex ldl, HbA1c) vid diagnos har förändrats, skillnaderna i baslinjedata över åren är nämligen ganska små, se Tabell 2. Detta tror jag snarare är en konsekvens av bortfallet, där ”complete cases” kommit till vårdenheter/kliniker som tidigare anammat en mer offensiv behandling av nydebuterad diabetes. Att åren 2010 och 2011 så tydligt särskiljer sig från de tidigare åren i den justerade grafen, Figur 2, är sannolikt en konsekvens av ovan nämnda ändring i Social Styrelsens riktlinjer år 2010.

Landstingsskillnader

Det föreligger stora skillnader mellan landsting i hur stor andel som har hämtat ut diabetesläkemedel efter ett år. Detta korrelerar till hur stor andel jämfört med de övriga landstingen som når HbA1c < 52mmol/mol. Det finns dock tydliga avvikelser. En tänkbar förklaring är att patienterna i de olika landstingen gör olika stora livsstilsförändringar. Skillnaderna i hur många som når HbA1c < 52 mmol/mol är ganska små med överlappande konfidensintervall därmed kan ordningen och medelvärdesskillnaderna i dessa graferna vara en konsekvens av slumpen. Det finns ganska stora skillnader i vad för typ av läkemedel som är försthandsbehandling (74-90% Metformin), se Figur 13, men resultatet är ojusterat och skulle behöva justeras för bl.a. HbA1c för att kunna dra slutsatser om skillnaderna beror på olika behandlingspolicys eller att patienterna är olika

långt gångna i sin diabetes vid diagnos.

Könsskillnader

Skillnaderna i andel behandlade mellan könen visar att signifikant fler män har fått

läkemedelsbehandling ett år efter diagnos, men enbart 4% i den justerade analysen. Det visar sig dock att vara större andel(4%) kvinnor som når HbA1c målet på 52mmol/mol ett år efter diagnos, vilket skulle kunna tala för att behandlingsskillnaden är motiverad och snarare en konsekvens av vad behandlare kliniskt bedömt vara nödvändigt. Samtidigt är det ju dock så att hade lika många kvinnor blivit läkemedelsbehandlade ett år efter diagnos hade sannolikt ytterligare fler kvinnor nått behandlingsmålet. Resultatet stämmer överens med en studie gjord A.Rawshani et Al, där visade man framförallt att de etniska skillnaderna i glukoskontroll är ännu större än könsskillnaderna och detta trots att man läkemedelsbehandlade tidigare i de utsatta grupperna.⁽²⁶⁾ I absoluta tal är könsskillnaderna små men när man jämför oddsrator visar det sig att som kvinna behöver man ha 3 mmol/mol högre jämfört med medelpatientens HbA1c för att ha samma odds att få behandling som en man. Detta skulle kunna tala för att kvinnor är bättre på att göra livsstilsförändringar, har biologiskt lättare att uppnå glukossänkning genom livsstilsförändringar eller i större utsträckning förväntas göra det och därmed tvingas till att göra livsstilsförändringar. I en metastudie där man sammanställde resultat från 6 st studier totalt n=2600 (varav kvinnor n=1251) vars ursprungssyfte att jämföra behandlingseffekten mellan NPH insulin och glargine insulin och risken för hypoglykemier på patienter med typ 2 diabetes med dålig blodsockerkontroll fann man att kvinnor hade sämre svar på insatt insulinbehandling jämfört med män oavsett vald behandling och att färre nådde HbA1c < 7% (53mmol/mol) samt att det generellt krävdes större mängd insulin per kg kroppsvikt för att få samma HbA1c sänkning som hos män. Man fann också att risken för hypoglykemier hos kvinnor var högre⁽²⁷⁾, vilket skulle kunna motivera försiktigare behandling hos kvinnor. I en metastudie på 37 studier totalt n = 447 064 patienter fann man att kvinnor med diabetes hade en tre gånger så hög risk att drabbas av hjärtinfarkt med dödlig utgång jämfört icke diabetiker. I samma studie såg man att män hade en två gånger så hög risk, alltså mer än 50 % högre

risk för dödliga infarkter hos kvinnliga diabetiker än hos män.⁽²⁸⁾ Detta skulle motivera bättre glukoskontroll hos kvinnor men framförallt en aggressivare blodtrycksbehandling hos kvinnliga diabetiker jämfört med män. Det skulle vara intressant att titta på hur det senare stämmer överens med hur vi gör i praktiken. Prevalensen mikrovaskulära komplikationer har bedömts ej skilja sig statistiskt mellan kvinnor och män⁽²⁹⁾ vilket skulle motivera exakt samma behandling hos män och kvinnor. Hittar dock ej några prospektiva randomiserade studier där detta har utvärderats och den enda studien som jag hittar som har publicerats i en bättre tidsskrift där detta utvärderats över huvudet är den ovan nämnda. Sannolikt har detta gjorts under analysfasen i de större studierna men inte lett till någon större könsskillnad varför resultaten ej har publicerats.

Typ av första diabetesläkemedel

I en studie av Nils Ekström et al även den på patienter med nydiagnostiserad typ 2 diabetes efter 2005 registrerad i NDR visades att 93 % av samtliga dessa patienter hade Metformin som första diabetesläkemedel, vilket stämmer överens med mitt resultat men än dock är klart en högre andel än vad jag visade. Förklaringen till skillnaden ligger sannolikt i att man i den studien ställde krav på kohorten man gjorde undersökning på att man ska ha 12 månader kontinuerliga uttag av preparatet för att bedöma terapin som startad, där jag enbart tittade på vad första uttaget bestod i. I samma studie visades att startade man på andra preparat än Metformin var risken större att man var tvungen att byta preparat/avbröt terapin varför man sannolikt fick högre andel som startade på Metformin – ty Metforminbehandling gav i större utsträckning bra resultat eller tolererades i 12 månader. Man tittade i den studien inte på hur den andelen förändrats över tid sedan 2005, och kunde alltså ej utröna att det finns en tydlig trend i att kliniker föredrar Metformin i större utsträckning som första preparat 2011, jämförst med 2005.

Slutsatser

- I Sverige finns en tydlig trendskillnad att vi blivit snabbare på att behandla typ 2 diabetes de första åren efter diagnos som inte kan förklaras med att patienterna blivit sjukare i sin diabetes eller övriga riskfaktorer. Resultatet är troligen en konsekvens av ökade kunskaper

om komplikationer och förändrade riktlinjer. Det är ca 1/4 som inte hämtat ut diabetesläkemedel ett år efter diagnos och 1/4-1/3 har nått mål HbA1c 1 år efter diagnos om de diagnostiseras 2009-2011.

- Det föreligger stora skillnader i landstingen i hur snabbt man blir läkemedelsbehandlad för sin typ 2 diabetes. Dessa skillnader korrelerar delvis med hur många som når HbA1c < 52 mmol/mol ett och två år efter diagnos men undantag finns, vilket skulle kunna förklaras av att läkemedelsbehandling bara är en behandlingskomponent vid typ 2 diabetes. Landstingen som är långsammare och har en mindre andel som når HbA1c än de övriga bör titta på varför de har sämre följsamhet till riktlinjerna.
- Det finns statistiskt signifikanta men små könsskillnader, där fler män är behandlade inom ett år från diagnos men samtidigt är det fler kvinnor som når HbA1c < 52 mmol/mol ett år efter diagnos.

Som en brist bör nämnas att jag ej justerade för tidigare sjukdomar där framförallt tidigare hjärtsjukdom kan ha påverkat resultaten i samtliga analyser. Detta därför att man i ACCORD-studien vars resultat publicerade 2008 visade att patienter som tidigare hade haft en kardiovaskulär händelse eller hade stor risk att utveckla en kardiovaskulär händelse löpte större risk att få en kardiovaskulär händelse med dödlig utgång om de randomiserats till den arm som hade en intensivare glukoskontroll⁽¹⁷⁾ Studien har senare kritiserats för att man så snabbt sänkte relativt höga ingångsvärden i HbA1c vilket i SBU:s rapport från 2009 misstänks vara orsaken till resultatet.⁽¹⁴⁾ Man såg samtidigt att det totala antalet kardiovaskulära händelser minskade.⁽¹⁷⁾ Ingen ökad risk för kardiovaskulär död sågs i de andra större studierna UKPDS eller ADVANCE⁽¹⁵⁾ man såg dock i VADT studien en ej statistiskt signifikant ökad risk för död i den intensivbehandlade gruppen. I en subanalys såg man att dem med lång diabetes duration > 12 år och stor risk för kardiovaskulär händelser (kranskärlssjukdom, aorta klaffsjukdom) ökad risken för nya kardiovaskulära händelser medan övriga minskade sin risk.⁽¹⁶⁾ Socialstyrelsen rekommenderar att hänsyn tas till detta när det individuella HbA1c målet sätts upp och att då kan det finnas skäl för behandlingsmål över 52

mmol/mol ⁽¹⁹⁾ det är därför rimligt att tro att kliniker tar hänsyn till detta. Med tanke på att det som framförallt isolerats som bakomliggande orsak till den ökande procentandelen ökad död i ACCORD studien är att man för snabbt sänkte blodsocker bland dessa patienter bör man inte ha som nationellt mål att 100 % skall nå mål HbA1c inom ett år. Det sagt så skall det inte påverka tiden till behandlingsstarten bara hur hög startbehandlingsdosen är men det är rimligt att tro att det gör detta lite ändå. Min personliga gissning är dock att resultatet hade varit oförändrat i relativa tal då jag i utvecklingsfasen av analysen noterade att oavsett vad som justerades för bestod medelvärdet i analyserna ungefär detsamma i absoluta tal och alltid detsamma i relativa tal.

Populärvetenskaplig sammanfattning

Typ 2 diabetes, tidigare kallad åldersdiabetes, är en väldigt vanlig sjukdom i Sverige. Man uppskattar att ca 4 % är drabbade. Sjukdomen innebär att man får ett högre blodsocker än normalt och även blodfetterna påverkas negativt. Tillsammans resulterar detta i att man har ökad risk att drabbas av hjärt och kärlsjukdomar som hjärtinfarkt, stroke och även njursjukdomar och nervskador. Man vet att man löper ökad risk att få diabetes om man motionerar lite och väger för mycket men även vad man har för arv, ens gener, spelar en stor roll. Genom att ha bra kontroll på sitt blodsocker med hjälp av kost och motion samt läkemedel minskar man risken att drabbas av följsjukdomar. År 2010 ändrade socialstyrelsen sina riktlinjer för hur man behandlar personer som precis fått diagnosen typ 2 diabetes till att de skulle kunna erbjudas läkemedel redan från start och inte enbart börja med kost- och motionsbehandling. I den här studien undersöks om detta och ökad medvetenhet om sjukdomens risker har gjort att man sätter in diabetesläkemedel snabbare i Sverige. Slutsatsen av undersökningen är att vi har blivit snabbare på att sätta in diabetesläkemedel i Sverige och man ser tydlig skillnad just år 2010 i graferna, vilket säger att riktlinjerna har haft effekt i praktiken. I studien undersöks också om man blir behandlad olika snabbt beroende på vilket landsting man blir behandlad i eller vilket kön man har. Det är stora skillnader mellan landstingen i hur många som erhållit läkemedelsbehandling efter ett och två år efter att de har fått diagnosen typ 2 diabetes. Jämtland har störst andel läkemedelsbehandlade och Kronoberg minst andel. Den informationen kan användas av politiker och läkare till att förbättra diabetesvården för de som lyckas sämre. För tanken är ju inte att det ska vara några skillnader på var i Sverige man får vård. Skillnaderna i hur stor andel som fått läkemedel ett och två år efter diagnos beroende på ens kön är små. Något fler män får läkemedel tidigt men kvinnorna har i slutändan ändå något bättre blodsocker.

Tack

Tack till alla som arbetar på Nationella Diabetesregistret för alla råd och synpunkter jag har fått.

Tack för det trevliga sällskapet!

Särskilt tack till mina handledare Soffia Gudbjörnsdottir och Ann-Marie Svensson.

Referenser

1. Longo F, Kasper, Hauser, Jameson, Loscalzo. Harrison's principles of internal medicine. 2012;18th edition.
2. Group TDCaCTR. The Effect of Intensive Treatment of Diabetes on the Development and Progression of Long-Term Complications in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. The New England journal of medicine. 1993(329):977-86.
3. Group* UPDSU. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). The Lancet. 1998(No.9131):p837-53.
4. Turnbull FM ea. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. Diabetologia. 2009 Nov(52):2288-98.
5. Diabetesregistret N. Årsrapport. 2013.
6. Bolin K, Gip C, Mork AC, Lindgren B. Diabetes, healthcare cost and loss of productivity in Sweden 1987 and 2005--a register-based approach. Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association. 2009;26(9):928-34.
7. Federation tWHOaID. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia. . WHO's webpage: 2006.
8. Organization tWH. Use of glycated haemoglobin (HbA1c) in the diagnosis of diabetes mellitus. 2011.
9. al MLe. HbA1c blir kompletterande metod för diagnostik av diabetes. Läkartidningen. 2013;49–50/2013.
10. Socialstyrelsen. Hälo- och sjukvårdsrapport. 2001.
11. Socialstyrelsen. Hälo- och sjukvårdsrapport 2005. 2005.
12. Socialstyrelsen. Hälo- och sjukvårdsrapport 2009. 2009.
13. Socialstyrelsen. Nationella riktlinjer för diabetesvården 2010. 2010.
14. SBU Sbfmu. Intensiv glukossänkande behandling vid diabetes. En systematisk översikt. 2009.
15. Advance Collaborative Group PA, MacMahon S, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. New England Journal of Medicine. 2008(358):2560-72.
16. Duckworth W AC, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. New England Journal of Medicine. 2009 360(2):129-39.
17. Grou TA tCCRiDS. Effects of Intensive Glucose Lowering in Type 2 Diabetes, the ACCORD study. New England Journal of Medicine. 2015;358(24):2545–59.
18. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2008;359(15):1577-89.
19. Socialstyrelsen. Nationella riktlinjer för diabetesvård. 2015.
20. Lars Rydén ea. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. European Heart Journal. 2013(34):3035–87.
21. Group DPPR. Reduction in the Incidence of Type 2 Diabetes with Lifestyle Intervention or Metformin. New England Journal of Medicine. 2002(346):393-403.
22. Salpeter S GE, et al Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database Systematic Review 2006.
23. Group* UPDSU. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). Lancet. 1998;352(9131):854–65.
24. Socialstyrelsen. Läkemedelsregistrets hemsida 2015 [cited 2015 2015-05-06]. Available from: <http://www.socialstyrelsen.se/register/halsodataregister/lakemedelsregistret>.
25. R-Foundation JCaC. R-project [2015-06-06]. Available from: <http://www.r->

project.org/about.html.

26. Araz Rawshani A-MS, A Rosengren, B Zethelius, B Eliasson, Sofia Gudbjörnsdottir. Impact of ethnicity on progress of glycaemic control: a study of 131, 935 newly diagnosed patients with type 2 diabetes. *BMJ Open*. 2015.
27. Kautzky-Willer A1 KL, Lin J, Mihaljevic R. Gender-based differences in glycaemic control and hypoglycaemia prevalence in patients with type 2 diabetes: results from patient-level pooled data of six randomized controlled trials. *Diabetes, Obesity & metabolism*. 2015(6):533-40.
28. Rachel Huxley FB, Mark Woodward, . Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies. *The British Medical Journal*. 2006(332).
29. Tracey ML, McHugh SM, Buckley CM, Canavan RJ, Fitzgerald AP, Kearney PM. The prevalence of Type 2 diabetes and related complications in a nationally representative sample of adults aged 50 and over in the Republic of Ireland. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2015.