



SAHLGRENKA AKADEMIN

Utvecklingen av kardiovaskulära riskfaktorer vid typ 2-diabetes och deras betydelse för makrovaskulära komplikationer

Examensarbete, 30 hp

Sara Markovski

Läkarprogrammet

Göteborg, Sverige 2020

Handledare: Björn Eliasson, Professor, Överläkare

Institutionen för medicin

Sahlgrenska Universitetssjukhuset

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

FÖRKORTNINGAR	3
ABSTRACT	4
1. BAKGRUND	5
<i>1.1 Diabetes, ett ökande problem för den globala hälsan</i>	5
<i>1.2 Typ 2-diabetes</i>	6
1.2.1 Patofysiologi.....	6
1.2.2 Symptom	7
1.2.3 Diagnoskriterier.....	7
1.2.4 Behandling	8
<i>1.3 Kardiovaskulära riskfaktorer</i>	8
<i>1.4 Makrovaskulära komplikationer</i>	11
1.4.1 Strikt riskfaktorkontroll är av betydelse	13
2. SYFTE	14
3. VETENSKAPLIGA FRÅGESTÄLLNINGAR	14
4. METOD	15
<i>4.1 Introduktion av studiepopulation</i>	15
4.1.1 Beskrivning av kohorterna.....	16
4.1.2 Samkörning med databaser.....	17
4.1.3 Matchning med kontroller ifrån normalbefolkningen.....	18
<i>4.2 Riskfaktorer som variabler</i>	18
<i>4.3 Hårda utfallsmått</i>	19
<i>4.4 Statistiska metoder</i>	20
<i>4.5 Etik</i>	23
5. RESULTAT	24
<i>5.1 Studiepopulationens karakteristiska vid baslinjen</i>	24
5.1.1 Kohorten för analys av kardiovaskulära riskfaktorer.....	24
5.1.2 Kohorten för analys av incidens	24
<i>5.2 Temporala förändringen av kardiovaskulära riskfaktorer</i>	25
5.2.1 HbA1c	25
5.2.2 LDL-kolesterol	26
5.2.3 Systoliskt blodtryck.....	26
5.2.4 BMI	27
<i>5.3 Incidensen av de hårda utfallsmåtten</i>	29
5.3.1 Akut myokardischemi (AMI).....	29
5.3.2 Hjärtsvikt (HF)	29
5.3.3 Stroke	30
6. DISKUSSION	33
7. SLUTSATS	39
POPULÄRVETENSKAPLIG SAMMANFATTNING	40
TACK	42
REFERENSER	43

FÖRKORTNINGAR

AMI	Akut myokardischemi, akut hjärtinfarkt
BMI	<i>Body mass index</i>
CI	Konfidensintervall
DPP-4-hämmare	Dipeptidylpeptidas-4-hämmare
fP-glukos	fastebloodsocker, fasteglukos
HbA1c	Glykosylerat hemoglobin, långtidsbloodsocker
HF	Hjärtsvikt
GLP-1 receptor agonist	<i>Glukagon-like peptid-1 receptor agonist</i> , GLP-1 analog
ICD-10	<i>International Classification of Diseases- Tenth Revision</i>
LDL-kolesterol	<i>Low density lipoprotein cholesterol</i>
LISA	Longitudinell integrationsdatabas för Sjukförsäkrings- och Arbetsmarknadsstudier
mg/mmol	milligram per millimol
ml/min	milliliter per minut
mmol/L	millimol per liter
mmol/mol	millimol per mol
NDR	Nationella diabetesregistret
P-glukos	bloodsocker, glukos
SBP	Systoliskt blodtryck
SCB	Statistiska centralbyrån
SGLT-2 hämmare	<i>Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors</i>
SU	Sulfonureider/sulfonylurea
T2DM	Typ 2-diabetes
WHO	Världshälsoorganisationen
µg/min	mikrogram per minut

ABSTRACT

Title: The Development of Cardiovascular Risk Factors in Type 2 Diabetes and their Importance for Macrovascular Complications

Background: Strict control and regulation of cardiovascular risk factors in type 2 diabetes are well known for decreasing the risk of cardiovascular complications. The mechanisms behind are unknown and must be further investigated. Therefore, the study will focus on the temporal trends of the cardiovascular risk factors HbA1c, LDL-cholesterol, systolic blood pressure and BMI to evaluate whether it can explain the development of macrovascular outcomes such as acute myocardial infarction, stroke and heart failure.

Aim: Describe the development of cardiovascular risk factors during a 15 years follow-up and explain their importance of developing macrovascular complications in type 2 diabetes.

Methods: 1 276 113 patients with type 2 diabetes from The Swedish National Diabetes Registry (NDR) and 673 447 matched controls from the general population were included. NDR was cross-checked with other databases. The type 2 diabetes patients were divided into two cohorts. For the first cohort, an annual mean for each of the four risk factors during year 2000 to 2015 was calculated using mixed linear models in SAS 9.4. For the second cohort and the control group, the annual incidence for the outcomes was calculated using age and gender standardized incidence rates in SAS 9.4 during year 2000 to 2018.

Results: HbA1c had a variable pattern with both increasing and decreasing trends. LDL-cholesterol and the systolic blood pressure were observed with a mostly depressing trend. BMI had mostly an increasing trend. Acute myocardial infarction, stroke and heart failure together with the matched controls had a reduced incidence rate during the time of follow-up.

Conclusion: The depressing temporal trend of LDL-cholesterol and the systolic blood pressure could explain the occurrence of the reduced incidence of macrovascular outcomes in type 2 diabetes. The same cannot be argued for HbA1c and BMI.

1. BAKGRUND

1.1 Diabetes, ett ökande problem för den globala hälsan

Diabetes är en sjukdom som under de senaste årtionden har utvecklats till att bli ett ökande problem för hälsan i världen. Fler och fler människor insjuknar i diabetes årligen. 285 miljoner människor mellan 20–79 år beräknades lida av typ 1- eller typ 2-diabetes år 2009. En snabbt progredierande incidensproblematik har under de senaste åren noteras. En ny studie ifrån *Internationella Diabetes Federationen (IDF)* visade år 2019 en beräkning av att 463 miljoner människor mellan 20–79 år lider av diabetes, vilket motsvarar en prevalens på 9,3 % globalt. Prevalensen beräknas stiga och man uppskattar att 578 miljoner människor (10,2 %) kommer att leva med diabetes år 2030. År 2045 beräknas diabetesprevalensen vara 700 miljoner, vilket motsvarar 10,4 % av världens befolkning. År 2019 var prevalensen i Europa uppmätt till 59 miljoner, följt av en uppskattad prevalens på 66 miljoner år 2030 och 68 miljoner år 2045. En uppskattning visar att 50,1 % av befolkningen med diabetes är ovetandes om att de bär på sjukdomen vilket är väldigt oroväckande. I höginkomstländer och industriländer är prevalensen som störst i jämförelse med utvecklingsländer och låginkomstländer där lägre prevalens har noterats. Den vanligaste typen av diabetes är typ 2-diabetes, vilket motsvarar ungefär 90% av diabetesprevalensen globalt.

Orsaken till varför diabetes har blivit en snabbt växande global problematik är komplicerad. Några viktiga faktorer är det faktum att allt fler yngre människor drabbas av typ 2-diabetes likväl fler barn som drabbas av typ 1-diabetes. På senare år har ohälsosam livsstil blivit en global problematik, där ohälsosam kost och mycket stillasittande har varit en bidragande faktor till att fler äldre människor insjuknar i typ 2-diabetes. Detta i kombination med att levnadslängden idag är längre. (1)

1.2 Typ 2-diabetes

Definitionen av diabetes grundar sig i ett tillstånd av kronisk hyperglykemi. Genetisk predisposition och omkringliggande miljöfaktorer är två faktorer som spelar roll för att utveckla diabetes. Det finns många olika diabetestyper. De vanligaste diabetestyperna är typ 1-diabetes (T1DM) respektive typ 2-diabetes (T2DM). Etiologin bakom typ 2-diabetes grundar sig i en insulinresistens i kombination med det metabola syndromet som sekundärt leder till kronisk hyperglykemi. (2)

1.2.1 Patofysiologi

I kroppen regleras blodglukosnivåerna, även kallat plasmaglukosnivåerna, via hormonet insulin. Insulin produceras i betacellerna i pankreas som även bidrar till insulinsekretion. Insulinet tas i sin tur upp av vävnader och organ som är insulinsensitiva, såsom fett, muskel- och levervävnad. En balans mellan insulinsekretion och insulinsensitivitet sköts via feedbacksignaler i kroppen. Insulinresistensen vid typ 2-diabetes orsakar en obalans mellan insulinsekretionen och insulinsensitiviteten, eftersom insulinsensitiviteten blir sämre. Insulinresistensen leder till att betacellerna i pankreas via feedbacksignalerna producerar mer insulin eftersom blodglukosnivåerna i blodbanan förblir hög, som sekundärt leder till en kronisk hyperglykemi. På sikt leder detta till att betacellerna i pankreas destrueras i korrelation med diabetesdurationen. Det är bevisat att funktionen i betacellerna i pankreas redan är nedsatt vid den kliniska diabetesdebuten. Vid typ 2-diabetes spelar det metabola syndromet en viktig och bidragande roll till att blodsockernivån är hög i kombination med insulinresistensen. (2-4) Det metabola syndromet är ett samlingsnamn för många olika tillstånd som uppstår i kombinationen med bukfetma där insulinresistens, hypertoni och dyslipidemi ingår. I sin tur leder detta till andra sjukdomar och tillstånd i kroppen såsom inflammation, trombosbildning, reproduktiva sjukdomar och icke-alkoholrelaterad fettlever. (5)

1.2.2 Symptom

Symptomen vid typ 1-och typ 2-diabetes är väldigt likartade och ibland kan det vara svårt att skilja mellan de olika typerna. De vanligaste symptomen för typ 1-diabetes är relativt snabbt insjuknande med viktnedgång, trötthet, ökad törst och urinmängd med debut i yngre ålder. Vid typ 2-diabetes utvecklas symptomen succesivt och över en längre tidsperiod med en symptomdebut i högre ålder. Typ 2-diabetes är ofta asymtomatisk vilket leder till att många förblir odiagnostiserade. Det finns därför svårigheterna med att avgöra en specifik ålder för symptomdebuten. Det är vanligt att typ 2-diabetes upptäcks först vid screening eller när en komplikation till följd av sjukdomen har uppstått. Ibland kan symptom såsom ökad törst och urinmängd ses vid typ 2-diabetes men är oftast mer diskreta vilket gör att många inte söker vård förrän symptomen blivit mer påtagliga. (6, 7)

1.2.3 Diagnoskriterier

De diagnostiska kriterierna för diabetes i Sverige utgår ifrån Världshälsoorganisationen (WHO) och *Internationella Diabetes Federationen (IDF)*. De diagnostiska kriterierna för diabetes har ändrats under det senaste decenniet. Glykosylerat hemoglobin (HbA1c) används numera som ett diagnostiskt kriterium sedan år 2014. Det finns olika kriterier att ta hänsyn till för att diagnostisera en patient med diabetes. Det första diagnostiska kriteriet innefattar ett fastande blodsockervärde (fP-glukos) lika med eller större (\geq) än 7,0 millimol per liter (mmol/L). Definitionen av att vara fastande innebär att patienten i åtta timmar eller mer inte har haft något kaloriintag. Det andra diagnostiska kriteriet innefattar ett plasmaglukosvärde (P-glukos) $\geq 11,1$ mmol/L två timmar efter en glukosbelastning med 75 gram oralt glukos. Det tredje diagnostiska kriteriet är ett HbA1c ≥ 48 mmol/mol, vilket motsvarar ett värde på 6,5 % i andra länder. Det fjärde kriteriet är ett P-glukos $\geq 11,1$ mmol/mol vid slumpmässig provtagning i samband med typiska diabetessymptom. För att diagnostisera typ 1-som såväl typ 2-diabetes måste en eller flera av ovannämnda kriterierna uppfyllas. (7)

1.2.4 Behandling

Metformin är ett oralt glukossänkande läkemedel som i kombination med förändrade och sundare levnadsvanor är förstahandsbehandling mot typ 2-diabetes. Läkemedlet har många positiva effekter såsom låg biverkningsprofil, billig, god förmåga till att sänka blodglukos utan att leda till hypoglykemi och viss skydd mot kardiovaskulär sjukdom. Vid typ 2-diabetes finns det många olika andrahandsbehandlingar att välja mellan, i mån om att försöka individualisera behandlingen för varje enskild patient. De olika andrahandsalternativen är *Glukagon-like peptid-1 receptor agonist* (GLP-1 receptor agonist), *Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors* (SGLT-2 hämmare), Sulfonureider/sulfonylurea (SU), Glitazoner (pioglitazon), Meglitinider (repaglinid), Alfa-glukosidashämmare (akarbos) och Dipeptidylpeptidas-4-hämmare (DPP-4-hämmare). (8-10)

Vid en långt gången diabetes kan det vara komplext att hitta en balans i blodglukosregleringen oavsett behandling, som följd av betacellernas destruktions i pankreas. Som tillägg till andra läkemedel är därför insulin av stort och betydelsefullt värde där blodglukoskontroll inte kan uppnås trots behandling med Metformin eller andra läkemedel. (10, 11)

En ny studie år 2018 har bevisat att Albiglutide, som är en GLP-1 receptor agonist, ger en minskad risk för kardiovaskulära händelser vid typ 2-diabetes. (12) En annan studie visar att diabetesläkemedel i kombination med andra intensiva behandlingar som riktas mot flera kardiovaskulära riskfaktorer såsom det systoliska blodtrycket och LDL-kolesterolet har fördelaktiga effekter på kardiovaskulära komplikationer vid typ 2-diabetes. (13)

1.3 Kardiovaskulära riskfaktorer

Vid typ 2-diabetes spelar de kardiovaskulära riskfaktorerna en stor roll för utveckling av både diabetes och efterföljande komplikationer. Studier visar att kunskap om kardiovaskulära

riskfaktorer såsom hypertoni, dyslipidemi, fetma och hyperglykemi väger en större roll kliniskt för att avgöra risken av att insjukna i typ 2-diabetes, jämfört med att endast göra en genetisk screening av genetiska diabetesprediktorer. (3, 14) Riskfaktorerna leder i sin tur till efterföljande sjukdomar om de inte är inom sina referensramar. HbA1c, *Low density lipoprotein-cholesterol* (LDL-kolesterol), systoliskt blodtryck (SBP) och *body mass index* (BMI) är exempel på studerade kardiovaskulära riskfaktorer som kommer att analyseras i studien. Andra kardiovaskulära riskfaktorer av värde är rökning, estimerad glomerulär filtrationshastighet (e-GFR) och mikroalbuminuri men kommer inte att beröras i studien.

I perifert blod bildas HbA1c genom en glykering av hemoglobin A, alltså glykosylerat hemoglobin. Det kallas även för ”långtidsblodssocker” eftersom värdet ger en uppfattning av glukosnivåerna under de tidigare sex till åtta veckorna. Plasmaglukos har en snabb påverkan på HbA1c. Om plasmaglukosvärdet plötsligt ökar så kommer även HbA1c snabbt att stiga i värde. Det kommer däremot att ta längre tid för HbA1c att minska och återgå till sitt normala värde. Provtagning av HbA1c sker vid läkarbesök för att både diagnostisera diabetes samt uppnå glykemisk kontroll hos diabetespatienter. Behandlingsmålet för HbA1c vid typ 2-diabetes är mellan 42–52 mmol/mol beroende på graden av diabetes som patienten har samt vilka behandlingar som patienten står på. (6, 15, 16) Långdragen hyperglykemi är en av de mest betydelsefulla riskfaktorerna för utveckling av mikro- och makrovaskulära komplikationer, i kombination med andra typer av riskfaktorer såsom dyslipidemi och arteriell hypertension. Hyperglykemi orsakar en obalans i den vaskulära miljön genom att förändra homeostasen i de glatta muskelcellerna och endotelcellerna. Sekundärt leder det till både pretrombotiska- och inflammatoriska händelser vilket orsakar ateroskleros- och aterotrombos. Som följd leder det till olika kardiovaskulära sjukdomar och händelser. (17)

LDL-kolesterol är en annan viktig kardiovaskulära riskfaktor vid diabetes. I blodbanan finns det olika typer av lipider som kan mätas och monitoreras såsom total-kolesterol, LDL-

kolesterol, *high-density lipoprotein cholesterol* (HDL-kolesterol) och triglycerider. Totalkolesterol är summan av LDL-kolesterol, HDL-kolesterol och triglyceriderna i blodbanan, där ungefär 70% av all kolesterol i blodbanan består av LDL-kolesterolet. LDL-kolesterol och HDL-kolesterol kan ibland benämnas som ”det onda kolesterolet” respektive ”det goda kolesterolet” varav anledningen till varför det optimala är att ha lägre nivåer av LDL-kolesterol och högre nivåer av HDL-kolesterol. En negativ obalans mellan de olika kolesteroltyperna kallas för dyslipidemi. (6) Behandlingsmålen för LDL-kolesterol vid typ 2-diabetes är ett värde under 2,6 mmol/mol för att minska risken för hjärt- och kärlsjukdom. (18) Lipidmetabolismen regleras och påverkas av insulin. Till följd av insulinresistensen vid typ 2-diabetes blir det svårare att göra sig av med triglyceriderna samtidigt som sekretionen av triglycerider ökar, då lipogenesen i leverns hepatocyterna ökar. Sekundärt leder det till att lipidnivåerna i blodbanan stiger. (19) Studier visar att patienter med typ 2-diabetes som behandlas för sin dyslipidemi har minskad risk för kardiovaskulära komplikationer. (17) Andra studier visar att cerebrovaskulära och kardiovaskulära händelser minskar om LDL-kolesterolet är lägre, hos patienter med typ 2-diabetes som inte har haft någon kardiovaskulär händelse tidigare. (20)

Hypertoni eller arteriell hypertension är en sjukdom som även är vanligt förekommande i patientgrupper utan diabetes. Vid typ 2-diabetes är det systoliska blodtrycket en kardiovaskulär riskfaktor av betydelse. I de yngre patientgrupperna med typ 2-diabetes har det noterats att prevalensen av hypertoni är högre jämfört med normalbefolkningen. Det beräknas att ungefär 40 % av typ 2-diabetespatienterna har högt blodtryck vid 45-års ålder, vilket vid 75-års ålder uppskattas vara 60 %. Den kroniska hyperglykemin vid typ 2-diabetes ökar risk för hjärt- och kärlsjukdom och kardiovaskulära händelser där närvarande av hypertension ökar risken mer betydligt, framför allt i kombination med andra riskfaktorer såsom dyslipidemi och rökning. (21, 22) Blodtryckskontroll och behandlingsmålen för diabetes har varit ett omtalat

ämne under en längre tid. Behandlingsmålen för diabetespatienter är ett systoliskt blodtryck (SBP) under 140 millimeter kvicksilver (mmHg) och ett diastoliskt blodtryck under 90 mmHg, där ett ännu lägre systoliskt- eller diastoliskt blodtryck kan vara av betydelse. (23)

Övervikt och fetma är faktorer som är förknippade med ökad risk för utveckling av typ 2-diabetes. Personer med fetma löper 100 % större risk för att utveckla en diabetessjukdom jämfört med personer med normalvikt. (24) Detta genom att bland annat hormoner, fria fettsyror, inflammatoriska cytokiner och glycerol har en ökad frisättning ifrån fettvävnaden hos individer med fetma vilket sekundärt leder till insulinresistens. (25) Ett sätt att mäta kroppsmassa är med hjälp av *body mass index* (BMI) som är en kvot mellan en persons vikt och längd (kg/m^2). BMI mellan 25–29,9 kg/m^2 räknas som övervikt och $\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ räknas som fetma. Tidigare studier visar att patienter med antingen fetma eller övervikt har ökad risk för kardiovaskulär sjukdom och koronar hjärtsjukdom. Risken för koronar hjärtsjukdom stiger i förhållande till stigande BMI, varav anledningen till att behandlingsmålen för BMI är normalvikt som motsvarar $\text{BMI} < 26 \text{ kg/m}^2$. (26)

1.4 Makrovaskulära komplikationer

Diabetes är en sjukdom som kan orsaka både mikro- och makrovaskulära komplikationer. Neuropati, nefropati och retinopati är exempel på mikrovaskulära komplikationer. De makrovaskulära komplikationerna ligger till grund för en angiopati som kan orsaka olika sjukdomar som exempelvis kardiovaskulär sjukdom, koronar hjärtsjukdom såsom akut myokardischemi (AMI), stroke och hjärtsvikt (HF). Typ 2-diabetes orsakar två till fyra gånger högre risk att dö eller insjukna i någon form av kardiovaskulär händelse jämfört med normalpopulationen. (27) Kardiovaskulära händelser såsom akut myokardischemi, stroke och hjärtsvikt är de vanligaste orsakerna till död eller annan sjuklighet vid typ 2-diabetes, vilket är orsaken till att just de tre utfallen har blivit utvalda till att analyseras i studien. (6, 28)

Akut myokardischemi är ett akut och potentiellt fatalt sjukdomstillstånd som orsakas av ateroskleros i koronarkärlen som försörjer hjärtat med syre, vilket sekundärt leder till syrebrist i myokardiet. Risken för att insjukna i en myokardischemi är flerfaldig i jämförelse med personer utan diabetesdiagnos. Stroke är ett akut sjukdomstillstånd som delas in i antingen ischemisk typ eller hemorragisk typ. Stroke av ischemisk genes grundar sig ett aterosklerotiskt plack i något av de cerebrala kärlen som sekundärt leder till hämmad genomblödning i kärlen och syrebrist i den cerebrala vävnaden. Stroke av hemorragisk typ grundar sig i en långdragen hypertension vilket leder till att ett cerebralt kärl rupturerar och orsakar en blödning med stor inklänningsrisk av den cerebrala vävnaden. En 2,27 gånger ökad risk för stroke av ischemisk typ föreligger vid diabetes, där risken för en stroke av hemorragisk typ är 56 %. (29)

Hjärtsvikt är ett kroniskt sjukdomstillstånd i hjärtat som orsakats av en långvarig belastning av myokardiet, vilket leder till att hjärtat får en sämre pumpförmåga. Olika etiologier kan förklara utvecklingen av hjärtsvikt. Det kan debutera som en makrovaskulär komplikation till akut myokardischemi då hjärtats funktion och pumpförmåga kommer att vara nedsatt beroende på ischemigrad. I vår studie presenteras hjärtsvikt som en makrovaskulär komplikation. Studier visar emellertid också att hjärtsvikt med diastolisk dysfunktion hos diabetespatienter kan debutera som fenotyp med bevarad ejektionsfraktion. (30) Hjärtsvikt kan även debutera hos diabetespatienter utan ischemisk hjärtsjukdom och med tydlig korrelation till dålig glukoskontroll. Insulinresistens orsakar höga insulinnivåer, som sekundärt leder till hypertrofi i myokardiet. Därmed är det sannolikt att hjärtsvikt i vissa fall även skulle kunna klassificeras som en mikrovaskulär komplikation. (31, 32)

Studier visar att typ 2-diabetespatienter med dålig glukoskontroll, i åldersgruppen under 55 år, har en ökad risk för att utveckla hjärtsvikt. Risken för att utveckla hjärtsvikt är därmed högre i yngre åldrar. Diabetespatienter med god glykemisk kontroll och ålder ≥ 75 år har lika stor risk

för hjärtsvikt som normalpopulationen. Skillnader i förekomst har noterats mellan könen. Det föreligger en ökad risk för hjärtsvikt hos yngre kvinnor med diabetes jämfört med yngre män med diabetes. Däremot krävs förekomst av fetma i högre grad hos kvinnor jämfört med män för att utveckla diabetes, där en av riskfaktorerna för hjärtsvikt är fetma. Diabetes i kombination med hjärtsvikt kan orsaka svår glykemisk kontroll. SGLT-2 hämmare har störst nytta i denna patientgrupp och lyfts fram som förstahandsläkemedel i kombination med Metformin. (31-33)

En studie under årsperioden 1998–2014 visar att insjuknandet av bland annat stroke, hjärtsvikt och akut myokardischemi hos patienter med typ 2-diabetes i Sverige har minskat med ungefär 20 % jämfört med matchade kontrollgrupper. (34) En ny studie ifrån Australien visar att incidensen av kardiovaskulära utfall såsom stroke, myokardischemi och hjärtsvikt idag har minskat hos patienter med typ 2-diabetes sedan år 1999. (35)

1.4.1 Strikt riskfaktorkontroll är av betydelse

Strikt blodtrycks- blodglukos- och lipidkontroll minskar risken för makrovaskulära komplikationer. Minskad risk för stroke och akut myokardischemi föreligger om de kardiovaskulära riskfaktorerna LDL-kolesterol, HbA1c och systoliskt blodtryck är lägre än de studerade behandlingsmålen vid diabetes. LDL-kolesterol, systoliskt blodtryck, HbA1c, rökning och fysisk inaktivitet är de viktigaste förutsägbara kardiovaskulära riskfaktorerna för akut myokardischemi. Riskfaktorerna systoliskt blodtryck och HbA1c i kombination med förmaksflimmer, fysisk inaktivitet och lång diabetesduration är de största förutsägbara riskfaktorerna för stroke. För att utveckla hjärtsvikt och bli hospitaliserad för detta medför riskfaktorerna HbA1c och BMI utanför sina referensramar tillsammans med förmaksflimmer en ökad risk. BMI som enskild riskfaktor är däremot inte betydelsefull för utveckling av akut myokardischemi. Av alla riskfaktorer har HbA1c som enskild riskfaktor störst betydelse som orsak till akut myokardischemi, stroke, hjärtsvikt och död om värdet inte är inom

referensramarna, en ökad risk förekommer alltså vid HbA1c > 52 mmol/mol. För varje ökning av HbA1c med 10 mmol/mol ökar risken för kardiovaskulär död med 14 %. (27, 28, 36, 37)

Det faktum att strikt riskfaktorkontroll är av betydelse för att minska risken för kardiovaskulära komplikationer är inte försumbar. En viktig komponent att ta hänsyn till är att riskfaktorerna nog utövar sin effekt under en längre tid. Sjunkande blodglukosnivåer kan resultera i en effekt på minskat antal kardiovaskulära utfall flera år senare. Sjunkande lipidnivåer kan resultera i en effekt på minskat antal kardiovaskulära utfall en till två år senare. Sjunkande blodtrycksnivåer kan resultera i en effekt på minskat antal kardiovaskulära utfall inom månader. Som följd är den exakta tidpunkten när den kardiovaskulära riskfaktorn utövar sin effekt svårbedömd. (13, 38)

2. SYFTE

Syftet med studien är att beskriva utvecklingen av kardiovaskulära riskfaktorer under en 15-årsperiod och förklara deras betydelse för utvecklingen av allvarliga makrovaskulära komplikationer av typ 2-diabetes. En stor del av tidigare forskning har fokuserat på vilka de kardiovaskulära riskfaktorerna är. Den temporala förändringen av förekomsten av sådana måste förklaras och förstås, liksom deras betydelse för förändringar i förekomsten av allvarliga hjärt- och kärlkomplikationer vid diabetes.

3. VETENSKAPLIGA FRÅGESTÄLLNINGAR

Hur ser den årliga utvecklingen av kardiovaskulära riskfaktorer ut i Sverige från och med år 2000 till och med år 2015? I vilken mån kan förändringar i riskfaktorer förklara förekomsten av de makrovaskulära komplikationerna akut myokardischemi, hjärtsvikt och stroke vid typ 2-diabetes?

4. METOD

4.1 Introduktion av studiepopulation

Studiepopulationen består av två typ 2-diabeteskohorter. Den första kohorten har tagits fram för att analysera den årliga riskfaktortrenden och består av 602 666 patienter. Den andra kohorten har tagits fram för att analysera den kön- och åldersstandardiserade incidensen av diabeteskomplikationerna och består av 673 447 patienter, där den andra kohorten nyligen tagits fram jämfört med den första kohorten som använts i tidigare publikationer från Nationella Diabetesregistret (NDR). Alla patienter är tagna ur NDR. Registret har funnits sedan år 1996 och fungerar som ett nationellt hjälpmedel för både diabetessjukvård och diabetesforskning. Sjukvårdspersonal såsom sjuksköterskor och läkare registrerar information relaterade till patienters diabetessjukdom vid besök inom både primär- och slutenvård. Registreringen sker via olika journalsystem. (39) Läkemedel, riskfaktorer och diabeteskomplikationer är information av värde som registreras i NDR vid patientbesök. Alla patienter som är med i registret är 18 år eller äldre och har gett skriftligt eller muntligt godkännande. (34) NDR inkluderar sannolikt runt 90% av alla patienter med typ 2-diabetes i Sverige. För att inkluderas i NDR krävs att man har sökt vård inom både primär- och slutenvård där det minst en gång årligen sker registreringar via deras journalsystem till NDR. Patienter som inte har diagnostiserad diabetes och som inte uppsöker vård initialt, har därmed sämre värden vid förstagångsregistreringen i NDR jämfört med patienter som sedan lång tid tillbaka har välbehandlad diabetes. Andelen vårdenheter som rapporterar till NDR angående typ 2-diabetes beräknas till 60–70% av all primärvård. I studien inkluderas alla typ 2-diabetespatienter med minst en registrering i NDR från och med 1 januari år 2000 till och med 31 december år 2015 avseende riskfaktortrenderna samt från och med 1 januari år 2000 till och med 31 december år 2018 avseende den årliga incidensen av de makrovaskulära komplikationerna.

Studien är av epidemiologisk typ. Inklusionskriteriet är epidemiologisk typ 2-diabetes. Epidemiologiska studier definierar typ 2-diabetes utifrån denna definition, det vill säga baserat på tre kriterier; debutålder ≥ 40 år och insulinbehandling, debutålder ≥ 40 år och tablett- och insulinbehandling eller diabetesbehandling med enbart kost eller tabletter. Ett av de tre kriterierna behöver vara uppfyllda för att det ska definieras som en typ 2-diabetes.

4.1.1 Beskrivning av kohorterna

I studien har två typ 2-diabeteskohorter inkluderats. Den första typ 2-diabeteskohorten är framtagen för analys av den temporala trenden av kardiovaskulära riskfaktorer. Den andra typ 2-diabeteskohorten är framtagen för beräkning av incidensen av makrovaskulära komplikationer. I varje kohort har medelvärden för varje variabel vid baslinjen beräknats. Egenskaperna som tas hänsyn till är egenskaper vid förstagsregistrering i NDR. Ålder, kön, diabetesduration, ålder vid sjukdomsdebut, fysisk aktivitet, civilstånd, utbildning, födelse-land samt riskfaktorerna HbA1c, systoliskt blodtryck, LDL-kolesterol och BMI är faktorer som ingår i både första och andra typ 2-diabeteskohorten. Fysisk aktivitet är en faktor som endast fanns att tillgå i första typ 2-diabeteskohorten och har därmed endast inkluderats i den kohorten.

Faktorerna kön, fysisk aktivitet, utbildningsnivå, civilstånd och födelse-land kan definieras och kategoriseras på flertalet olika sätt. För att underlätta en epidemiologisk datainsamlingsmetod kategoriserades därför ovannämnda faktorer i subgrupper. Kön delades in i kvinnligt respektive manligt kön i både första och andra typ 2-diabeteskohorten. Fysisk aktivitet kategoriserades in i fem subgrupper i den första typ 2-diabeteskohorten; grupp 1 utövar ingen fysisk aktivitet, grupp 2 utövar träning 1–2 gånger per vecka, grupp 3 utövar träning 2–3 gånger per vecka, grupp 4 utövar träning 4–5 gånger per vecka och grupp 5 utövar träning dagligen. Utbildningsnivå kategoriserades in i tre subgrupper i både första och andra typ 2-

diabeteskohorten; grupp 1 har grundskoleutbildning, grupp 2 har gymnasieutbildning och grupp 3 har universitet- eller högskoleutbildning.

Civilstånd har kategoriserats i olika antal subgrupper i typ 2-diabeteskohorterna. I den första typ 2-diabeteskohorten har civilstånd delats in i sju subgrupper; gift (G), ogift (OG), separerad (S), registrerad partner (RP), separerad partner (SP), efterlevande partner (EP) och änka/änkling (Ä). I den andra typ 2-diabeteskohorten har civilstånd delats in i fyra subgrupper; gift, singel, separerad och änka/änkling.

Födelseland är en faktor som i den första typ 2-diabeteskohorten har betraktats som en binär variabel, alltså om man är född i Sverige eller inte. I den första typ 2-diabeteskohorten har därmed födelse i Sverige kategoriserats på två sätt; Nej (0) eller Ja (1). I den andra typ 2-diabeteskohorten har födelseland kategoriserats in i tre subgrupper; Sverige, Europa (Sverige är exkluderat) och resten av världen.

4.1.2 Samkörning med databaser

NDR har inte tillgång till alla faktorer ovan, därför samkörs NDR med andra databaser. I Sverige har varje svensk medborgare ett unikt tiosiffrigt personnummer som kommer till god användning i forskningssyfte. NDR har med hjälp av varje patients personnummer länkats samman med andra register och databaser i studien. För att få tillgång till de socioekonomiska variablerna utbildningsnivå och födelseland har NDR samkörts med den Longitudinella integrationsdatabasen för Sjukförsäkrings- och Arbetsmarknadsstudier (LISA). Detta är en databas som ägs av den Statistiska Centralbyrån (SCB). Samkörningen sker genom att NDR skickar data tillsammans med personnummer till SCB som via personnumret länkas samman med LISA. SCB har berättigande till att hantera data med personnummer ifrån olika källor, vilket NDR inte har. SCB skickar sedan ut en fil som är kodad med ett löpnummer till NDR, alltså är inga personnummer tillgängliga. På så sätt bildas en kohort med alla variabler.

4.1.3 Matchning med kontroller ifrån normalbefolkningen

Endast typ 2-diabeteskohorten avseende den årliga incidensen av de makrovaskulära komplikationerna har jämförts med slumpmässigt matchade kontroller från normalbefolkningen. Inom kohorten har varje patient matchats med en kontroll. Ålder, kön och boendeplats (region) är variablerna som matchades med hjälp av SCB som matchar med individer ur befolkningsregistret som inte har diabetes. Kliniska data för riskfaktorer ifrån normalbefolkningen finns inte till förfogande och kan därför inte användas.

Tabell 1: Sammanfattning av register och inhämtade variabler

Register	Parametrar
NDR	Ålder, kön, diabetesduration, ålder vid sjukdomsdebut, HbA1c, BMI, systoliskt blodtryck, LDL-kolesterol och fysisk aktivitet
LISA	Födelseland, civilstånd och utbildningsnivå
Befolkningsregistret	Ålder, kön och boendeplats för kontrollgrupp
Patientregistret	Akut myokardischemi, stroke och hjärtsvikt

4.2 Riskfaktorer som variabler

HbA1c är en variabel av värde som har analyserats. HPLC Mono-S metoden är en metod som har använts nationellt för att mäta HbA1c via vanlig kalibrering. Initialt beräknas HbA1c som en procentuell enhet men konverteras sedan till enheten millimol per mol (mmol/mol) vilket är enheten som används i sjukvården i Sverige. (40) Den lägsta gränsen för att inkluderas är 21 mmol/mol och den högsta gränsen är 177 mmol/mol.

LDL-kolesterol är den andra variabeln som har analyserats. Värdet mäts på ett standardiserat sätt i millimol per liter (mmol/L). Den lägsta gränsen för att inkluderas är 0,2 mmol/L och den högsta gränsen är 9,0 mmol/L.

Systoliskt blodtryck är den tredje variabeln som har analyserats och mäts i enheten millimeter-kvicksilver (mmHg). Genom att använda en blodtryckskuff i rätt storlek mättes det systoliska blodtrycket två gånger med patienten liggandes på rygg samt med minst fem minuter initial vila. Värdet som har använts och registrerats är medelvärdet av de två mätningarna av det systoliska blodtrycket. Den lägsta gränsen för att inkluderas är 80 mmHg och den högsta gränsen är 250 mmHg.

BMI är den fjärde variabeln. Enheten för BMI är kg/m². Den lägsta gränsen för att inkluderas är 13 kg/m² och den högsta gränsen är 75 kg/m².

Samtliga variabler följdes från och med 1 januari år 2000 till och med 31 december år 2015, med undantag för LDL-kolesterol som följts från och med januari år 2002 då det var året som registrering påbörjade i NDR för riskfaktorn.

4.3 Hårda utfallsmått

De kardiovaskulära utfallen som har analyserats är akut myokardischemi (AMI), hjärtsvikt (HF) och stroke. Diagnoskoderna som har använts utgår ifrån den tionde upplagan av *International Classification of Diseases (ICD-10)*. Alla specifika diagnoskoder som har använts är samlade i Tabell 2.

Tabell 2: Diagnoskoder för de kardiovaskulära utfallen

	Diagnoskoder			
Akut myokardischemi (AMI)	I21			
Hjärtsvikt (HF)	I50			
Stroke	I61	I62	I63	I64

Samtliga hårda utfallsmått följdes från och med 1 januari år 2000 till och med 31 december år

2018. NDR har med hjälp av personnummer samkörts med patientregistret som ägs av Socialstyrelsen. Samkörningen sker på samma sätt som ovannämnd samkörning med LISA.

4.4 Statistiska metoder

Statistiken har utförts med hjälp av det statistiska programmet SAS 9.4, ett avancerat program där man själv kan programmera det statistiska programmet. Programmet är av värde när man har en väldigt stor kohort som i denna studie.

Det årliga medelvärdet för varje enskild riskfaktor har beräknats i kohorten avseende riskfaktorernas trender. För att beräkna det årliga medelvärdet för de kontinuerliga variablerna HbA1c, LDL-kolesterol, systoliskt blodtryck och BMI har mixade linjära modeller i SAS 9.4 använts. Kontinuerliga variabler är variabler som kan variera i sitt värde, alltså kan det ta vilket värde som helst inom ett visst område där värdet ändras över tid. Mixade linjära modeller är ett väldigt komplext och avancerat sätt att beräkna statistik och förklaras här endast på ett övergripande sätt. Blodtryck kommer att tas som ett exempel men samma statistiska principer gäller för alla variabler. Blodtryck varierar mellan individer men även inom individen själv. Om en patient mäter sitt blodtryck flera gånger kommer värdena vara likartade, men skilja sig ifrån en annan individ. En variation finns alltså inom och mellan individer. Om man bara vill beräkna en mätning ifrån en person kan blodtrycket beräknas med ekvationen $y = \alpha + \beta$, där α är det genomsnittliga blodtrycket och β är avvikelsen mellan individens blodtrycksmätningar. Om ett medelvärde av en riskfaktor i en population ska beräknas så kvarstår fortfarande variabiliteten och avvikelserna mellan individer. För detta behöver en slumpmässig modell tas fram, vilket ska motsvara en populationsmässig modell och avvikelserna. Det kan demonstreras med ekvationen $y = \alpha + \beta + \gamma$, där α är ett populationsmedelvärde, β är avvikelserna inom en individ och γ är avvikelserna från individen i β . Värdena β och γ kommer alltså att vara normalfördelade slumpmodeller, även

kallat konstanter. Ett kvarstående problem finns eftersom man i tidigare ekvationer inte tagit hänsyn till kalenderår. För att ta hänsyn till kalenderår används mixade linjära modeller. För att beräkna mixade linjära modeller krävs en så kallad fixad effekt, som exempelvis kalenderår. En mixad linjär modell kan beskrivas utifrån ekvationen $y = \varepsilon + \alpha + \beta + \gamma$, där ε är kalenderåret, α är populationsmedelvärdet, β är avvikelserna inom en individ och γ är avvikelserna ifrån individen i β . De två sistnämnda, alltså β och γ , är fortfarande slumpvariationer. På detta sätt kan det årliga medelvärdet för en riskfaktor beräknas i en population eller kohort. De årliga medelvärdena är presenterade med 95 % konfidensintervall (CI).

Som tidigare finns beskrivet har NDR samkörts med LISA. All information ifrån LISA är väl granskat av SCB eftersom man i Sverige har korrekt information om individers ålder, kön, inkomst och utbildning med undantag för personer med skyddad identitet. Data ifrån LISA är därmed närmast komplett och bortfall är i princip obefintlig. Värdena för varje riskfaktor är beroende av att vårdpersonal har registrerat värdena i journalsystem för att de ska inkluderas i NDR. Man räknar med att många värden inte kommer med i NDR. För att försöka att minska bortfallet har därför en observation per kalenderår för varje individ analyserats, i det här fallet den sista varje år. Även om individen exempelvis har mätt sitt blodtryck flera gånger vid en vårdinrättning så räknar man med att värdet kommer att vara ganska likartat under det kalenderåret.

För de hårda utfallsmåtten akut myokardischemi, stroke och hjärtsvikt har kön- och åldersstandardiserad *incidence rate* (SIR) beräknats, där förstagsångsinsjuknandet har tagits hänsyn till i kohorten avseende den årliga incidensen. Varje år har antal fall per 10 000 person-år beräknats för varje hårt utfallsmått i SAS 9.4. Standardiserad *incidence rate* kan alltså beskrivas som hastigheten av insjuknandet av en sjukdom under ett år i en population eller kohort. Det beräknas som en kvot mellan antalet händelser som observeras under en

tidsperiod och antalet person-år som observeras under samma tidsperiod. Summan av alla personers uppföljningstid under tidsperioden benämns som person-år. Det som initialt beräknas är en *crude incidence rate* vilket betyder att man inte har justerat för faktorer som kön och ålder. Incidensen kommer att vara beroende av kön och åldersfördelningen i kohorten. Att justera för kön och ålder är av värde när incidens ska jämföras mellan olika typer av personer, alltså justera för att kön och ålder inte ska spela någon roll. Detta beräknas med standardiserad *incidence rate*. *Incidence rate* beräknas uppdelat på kombinationer av kön och åldersgrupper och binder ihop de med en lämplig fördelning av kön och ålder. Fördelningen av kön och ålder som det ska standardiseras till kan väljas. I studien har kön- och åldersfördelningen under år 2018 valts där effekten blir att *incidence rate* i alla de övriga tidsperioderna återspeglar den *incidence rate* man skulle sett om den prevalenta populationen i alla andra tidsperioder hade haft samma kön- och åldersfördelning som vid år 2018. Kön- och åldersstandardiserad *incidence rate* är presenterade med 95 % konfidensintervall.

Vid beräkning av standardiserad *incidence rate* finns inga bortfall. Som tidigare beskrivits har NDR samkörts med patientregistret. Vid varje registrering av en händelse i patientregistret görs en fullständig och omfattande validering av händelsen av bland annat läkare och Socialstyrelsen för att informationen ska bli korrekt. De valda hårda utfallen fångas till nästan 100 % i patientregistret och därmed fås inga bortfall. Informationen om standardiserad *incidence rate* för de hårda utfallen är däremot preliminära data. Censurering av tid till insjuknande vid dödsdatumet sker vid programmering, där ett fel har upptäckts i dödsdatumet som ansvaras av Socialstyrelsen. Därmed kan det vara så att datum för olika kardiovaskulära event har registrerats senare än dödsdatumet. En utredning angående detta är startad och en extra validering kommer att behövas för den finala versionen för de hårda utfallsmåtten.

4.5 Etik

Studien har godkänts av Etikprövningsnämnden. Alla patienter har informerats om att de rapporteras till NDR och godkänt detta. Det finns inga krav på individuella samtycken i svensk lag.

5. RESULTAT

5.1 Studiepopulationens karakteristiska vid baslinjen

Den första typ 2-diabeteskohorten för analys av de årliga riskfaktortrenderna består av 602 666 patienter. Den andra typ 2-diabeteskohorten för analys av den kön- och åldersstandardiserade incidensen av de makrovaskulära komplikationerna består av 673 447 patienter.

5.1.1 Kohorten för analys av kardiovaskulära riskfaktorer

Medelåldern var 64,1 år. Kohorten bestod av 260 281 (43,2%) kvinnor och 342 385 (56,8%) män. Tabell 3 presenterar all övrig karaktäristika nedan.

5.1.2 Kohorten för analys av incidens

Medelåldern var 64,3 år i typ 2-diabeteskohorten. Kohorten bestod av 381 268 (56,61%) män och 292 179 (43,39%) kvinnor. Kontrollgruppen var nästintill identisk. Tabell 3 presenterar all övrig karaktäristika nedan.

Tabell 3: Deskriptiv statistik av typ 2-diabeteskohorter och kontrollgrupp vid baslinjen med medelvärden (standarddeviation) och antal (procent) för kontinuerliga variabler

Variabel	Indelning	Förklaring	Kohort 1 T2DM (n=602 666)	Kohort 2 T2DM (n=673 447)	Kontroller (n=673 447)
Ålder			64.1 (12.6)	64.3 (12.9)	64.3 (12.9)
Kön	Kvinna		260 281 (43.2%)	292 179 (43.39%)	292 179 (43.39%)
Kön	Man		342 385 (56.8%)	381 268 (56.61%)	381 268 (56.61%)
Duration			4.2 (6.2)	4.4 (6.8)	. (.)
Ålder vid sjukdomsdebut			60.0 (12.9)	60.2 (13.5)	. (.)
HbA1c			55.0 (16.4)	54.7 (16.4)	. (.)
BMI			30.3 (5.5)	30.1 (5.6)	. (.)
Systoliskt blodtryck (SBP)			138.6 (17.7)	138.4 (17.8)	. (.)
LDL-kolesterol			3.0 (1.0)	3.0 (1.0)	. (.)
Fysisk aktivitet	1	Aldrig	50 664 (15.6%)	. (.)	. (.)

Fysisk aktivitet	2	1–2 gånger per vecka	44 490 (13.7%)	. (.)	. (.)
Fysisk aktivitet	3	2–3 gånger per vecka	65 986 (20.4%)	. (.)	. (.)
Fysisk aktivitet	4	4–5 gånger per vecka	69 075 (21.3%)	. (.)	. (.)
Fysisk aktivitet	5	Dagligen	93 685 (28.9%)	. (.)	. (.)
Födelse i Sverige	0	Nej	124 529 (20.7%)	. (.)	. (.)
Födelse i Sverige	1	Ja	478 137 (79.3%)	536 974 (79.74%)	584 205 (86.75%)
Födelseland i Europa (Sverige exkluderat)			. (.)	34 655 (5.15%)	30 080 (4.47%)
Födelseland i resten av världen			. (.)	101 818 (15.12%)	59 162 (8.78%)
Civilstånd	EP	Efterlevande partner	12 (0.0%)	. (.)	. (.)
Civilstånd	G	Gift	282 860 (53.5%)	352 387 (52.47%)	363 079 (53.92%)
Civilstånd	OG	Ogift	85 592 (16.2%)	114 033 (16.98%)	112 603 (16.72%)
Civilstånd	RP	Registrerad partner	214 (0.0%)	. (.)	. (.)
Civilstånd	S	Separerad	90 410 (17.1%)	115 949 (17.26%)	112 501 (16.71%)
Civilstånd	SP	Separerad partner	58 (0.0%)	. (.)	. (.)
Civilstånd	Ä	Änka/änkling	69 295 (13.1%)	89 234 (13.29%)	85 150 (12.65%)
Utbildning	1	Grundskolenivå	212 951 (41.2%)	260 747 (39.75%)	218 670 (32.97%)
Utbildning	2	Gymnasienivå	215 900 (41.8%)	276 238 (42.11%)	271 957 (41.00%)
Utbildning	3	Universitets- eller högskolenivå	88 136 (17.0%)	119 029 (18.14%)	172 659 (26.03%)

Data hämtad ifrån NDR och LISA i kohort 1 T2DM.

Data hämtad ifrån NDR, LISA och befolkningsregistret i kohort 2 T2DM och kontrollgrupp.

5.2 Temporala förändringen av kardiovaskulära riskfaktorer

5.2.1 HbA1c

År 2000 uppmättes medelvärdet för HbA1c till 56.1 mmol/mol [95% CI, 56.0–56.3] i typ 2-diabeteskohorten. Därefter noterades en sjunkande trend i riskfaktorn mellan år 2000 till år 2005 med en svagt stigande trend år 2002–2003. År 2005 var medelvärdet 53.7 mmol/mol [95% CI, 53.6–53.8]. Mellan år 2005–2007 observerades en minimalt sjunkande trend i riskfaktorn. En stigande trend noterades därefter mellan år 2007–2010, medelvärdet år 2010

uppmättes till 55.4 mmol/mol [95% CI, 55.3–55.4]. Mellan år 2010–2012 ökade medelvärdet minimalt. Under sista årsperioden mellan år 2012–2015 noterades ånyo en succesivt sjunkande trend. År 2015 var medelvärdet avslutningsvis uppmätt till 54.7 mmol/mol [95% CI, 54.7–54.8]. Under 15-årsperioden observerades en sänkning i HbA1c-medelvärdet från 56.1 mmol/mol till 54.7 mmol/mol. Detta motsvarar en minskning med 1.4 mmol/mol under studieperioden, vilket motsvarar 2,5%. En detaljerad illustration av den årliga temporal trenden för HbA1c presenteras i Figur 1A.

5.2.2 LDL-kolesterol

År 2002 uppmättes medelvärdet för LDL-kolesterol till 3.05 mmol/L [95% CI, 3.03-3.07] i typ 2-diabeteskohorten. Därefter noterades en succesivt sjunkande trend mellan år 2002–2006 till 2.74 mmol/L [95% CI, 2.73–2.75]. Fram till år 2009 noterades en svagt stigande trend. Mellan år 2009–2015 noterades ånyo en sjunkande trend. År 2015 var medelvärdet avslutningsvis uppmätt till 2.64 mmol/L [95% CI, 2.63–2.64]. Under 13-årsperioden noterades en minskning av LDL-kolesterolets medelvärde från 3.05 mmol/L till 2.64 mmol/L. Detta motsvarar en minskning med 0.41 mmol/L, vilket motsvarar 13,4 %. En detaljerad illustration av den årliga temporal trenden för LDL-kolesterol presenteras i Figur 1B.

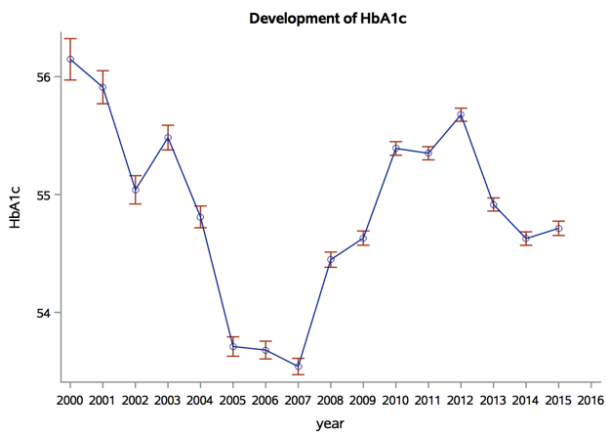
5.2.3 Systoliskt blodtryck

År 2000 uppmättes medelvärdet för det systoliska blodtrycket till 143.0 mmHg [95% CI, 142.8–143.2] i typ 2-diabeteskohorten. Under hela studieperioden noterades en årligt gradvis sjunkande trend av riskfaktorn. Mellan år 2000–2005 noterades en snabbt sjunkande trend till 138.7 mmHg [95% CI, 138.6–138.8]. Därefter noterades en fortsatt sjunkande trend mellan år 2005–2010 till 135.0 mmHg [95% CI, 135.0–135.1]. Mellan år 2010–2015 observerades därefter en långsamt sjunkande trend. År 2015 var medelvärdet avslutningsvis uppmätt till 133.6 mmHg [95% CI, 133.6–133.7]. Detta motsvarar en minskning med 9.4 mmHg under

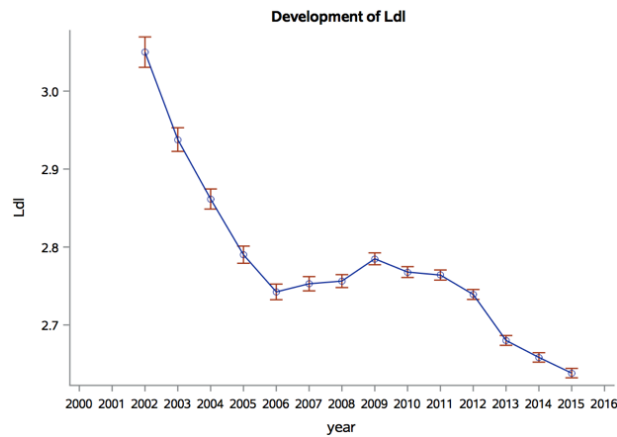
15-årsperioden, vilket motsvarar en minskning med 6,6 %. En detaljerad illustration av den årliga temporala trenden för det systoliska blodtrycket presenteras i Figur 1C.

5.2.4 BMI

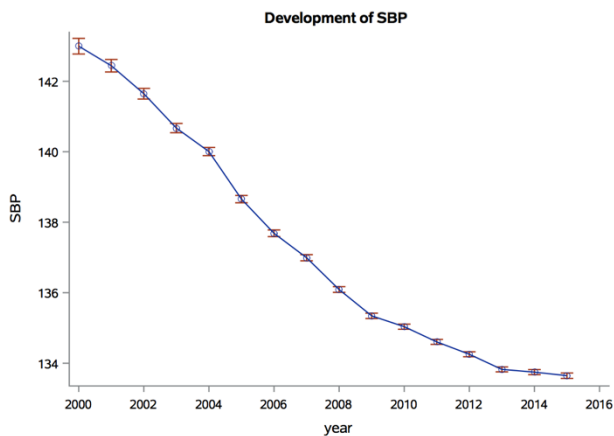
År 2000 var medelvärdet för BMI uppmätt till 29.54 kg/m² [95% CI, 29.46–29.61] i typ 2-diabeteskohorten. Mellan år 2000–2005 noterades en svagt stigande trend till 29.98 [95% CI, 29.95–30.02], följt av en fortsatt svagt stigande trend mellan år 2005–2010 till 30.35 kg/m² [95% CI, 30.32–30.37]. Därefter noterades en lätt sjunkande trend mellan år 2010–2013. Under de sista två åren av studieperioden, mellan år 2013–2015, noterades en ånyo svagt stigande trend där medelvärdet år 2015 uppmättes till 30,24 kg/m² [95% CI, 30.21–30.26]. Under 15-årsperioden noterades en ökning i BMI-medelvärdet med 0.7 kg/m², vilket motsvarar en ökning med 2,4 %. En detaljerad illustration av den årliga temporala trenden för BMI presenteras i Figur 1D.



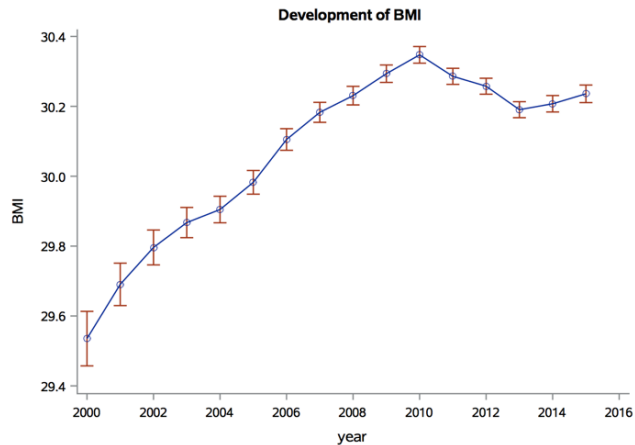
Figur 1A: Temporal trend med årliga medelvärden för HbA1c (mmol/mol)



Figur 1B: Temporal trend med årliga medelvärden för LDL-kolesterol (mmol/L)



Figur 1C: Temporal trend med årliga medelvärden för SBP-systoliskt blodtryck (mmHg)



Figur 1D: Temporal trend med årliga medelvärden för BMI (kg/m²)

5.3 Incidensen av de hårda utfallsmåtten

Incidensen är mätt i kön- och åldersstandardiserad *incidence rate* (SIR), där antal fall per 10 000 person-år årligen observerades för varje enskilt utfallsmått under tidsperioden mellan år 2000–2018.

5.3.1 Akut myokardischemi (AMI)

Under 18-årsperioden noterades en initialt stigande följt av en sjunkande incidens i typ 2-diabetes (T2DM) kohorten och kontrollgruppen. År 2000 var incidensen 171.67 [95% CI, 152.23–191.12] i T2DM kohorten jämfört med 99,17 [95% CI, 84.27–114.07] i kontrollgruppen avseende akut myokardischemi (AMI). Därefter noterades en stigande incidens i T2DM kohorten och kontrollgruppen fram till år 2001 med en incidens på 201.27 [95% CI, 183.24–219.29] respektive 100.97 [95% CI, 88.25–113.70]. Mellan år 2001–2003 observerades en minskad incidens i T2DM kohorten till 183.13 [95% CI, 183.13–194.87] jämfört med en fortsatt stigande incidens i kontrollgruppen till 117.03 [95% CI, 107.75–126.31]. Därefter noterades en mestadels fortsatt succesivt sjunkande incidens årligen i T2DM kohorten och kontrollgruppen mellan år 2003–2010. År 2010 var incidensen 108.71 [95% CI, 104.55–112.87] i T2DM kohorten respektive 71.21 [95% CI, 67.91–74.51] i kontrollgruppen. Mellan år 2010–2018 noterades en fortsatt succesivt sjunkande årlig incidens till 83.34 [95% CI, 80.54–86.14] i T2DM kohorten respektive 47.85 [95% CI, 45.87–49.83] i kontrollgruppen. En detaljerad illustration av den årliga incidensen för akut myokardischemi presenteras i Figur 2A.

5.3.2 Hjärtsvikt (HF)

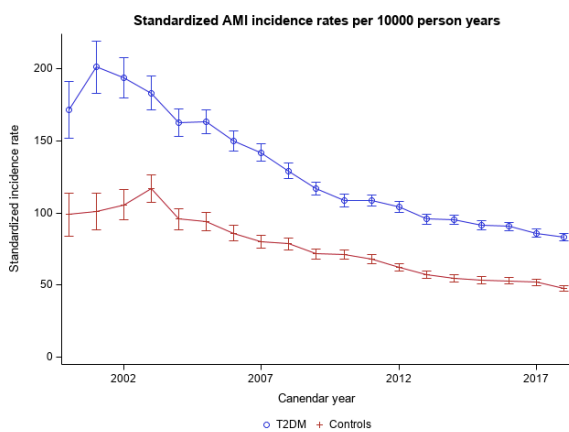
Under 18-årsperioden noterades en initialt stigande incidens följt av en mestadels sjunkande incidens i T2DM kohorten, jämfört med kontrollgruppen där incidensen mestadels var sjunkande. År 2000 noterades en incidens på 257.35 [95% CI, 232.69–282.01] i T2DM

kohorten jämfört med 158.09 [95% CI, 139.02–177.17] i kontrollgruppen avseende hjärtsvikt (HF). Fram till år 2001 noterades en stigande incidens till 290.80 [95% CI, 268.63–312.97] i T2DM kohorten, jämfört med en sjunkande incidens till 155.23 [95% CI, 139.06–171.40] i kontrollgruppen. Mellan år 2001–2005 observerades en minskad incidens till 202.68 [95% CI, 193.45–211.92] i T2DM kohorten. Under samma tidsperiod noterades en mestadels minskad incidens till 125.72 [95% CI, 118.40–133.04] i kontrollgruppen. Mellan år 2005–2010 observerades en initialt ökad incidens följt av en mestadels minskad incidens till 200.64 [95% CI, 194.95–206.33] år 2010 i T2DM kohorten. Under samma tidsperiod noterades en mestadels minskad incidens i kontrollgruppen, med undantag i slutet av tidsperioden där en lätt ökad incidens till 122.73 [95% CI, 194.95–206.33] noterades år 2010. Mellan år 2010–2018 noterades en mestadels minskad incidens i T2DM kohorten till 174.77 [95% CI, 170.70–178.84]. Under samma tidsperiod noterades en initialt minskad incidens i kontrollgruppen, följt av en ökad incidens år 2016 som fram till år 2018 var oförändrat till 103.34 [95% CI, 100.42–106.26]. En detaljerad illustration av den årliga incidensen för hjärtsvikt presenteras i Figur 2B.

5.3.3 Stroke

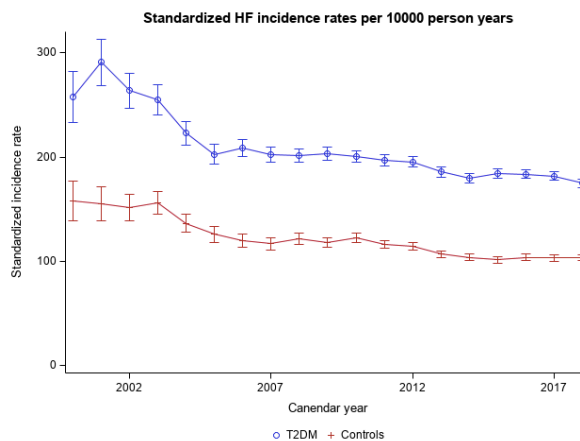
Under 18-årsperioden observerades en initialt stigande incidens följt av en succesivt sjunkande incidens i både T2DM kohorten och kontrollgruppen. År 2000 noterades en incidens på 178.57 [95% CI, 158.53–198.62] i T2DM kohorten jämfört med 122.49 [95% CI, 105.92–139.07] i kontrollgruppen avseende stroke. År 2001 ökade incidensen till 203.20 [95% CI, 185.27–221.12] i T2DM kohorten jämfört med 140.92 [95% CI, 126.02–155.83] i kontrollgruppen. Mellan år 2001–2010 noterades en mestadels succesivt minskad incidens i T2DM kohorten till 123.92 [95% CI, 158.53–198.62] respektive 88.43 [95% CI, 84.75–92.11] i kontrollgruppen. Mellan år 2010–2018 observerades en mestadels minskad incidens till

102.89 [95% CI, 99.81–105.97] i T2DM kohorten jämfört med 67.31 [95% CI, 64.96–69.67] i kontrollgruppen, där incidensen i T2DM kohorten under de sista tre åren var relativt oförändrad. För detaljerad illustration av den årliga incidensen för stroke presenteras i Figur 2C.



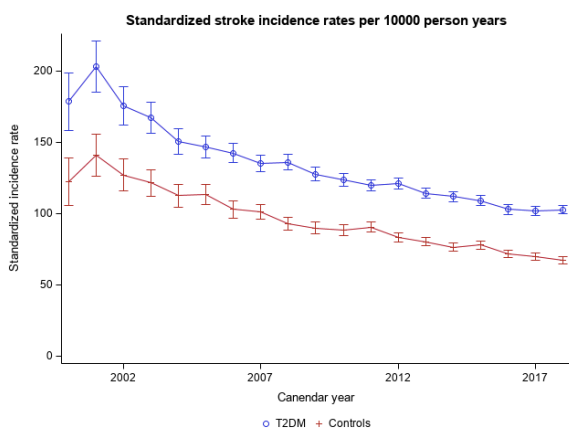
Figur 2A: Standardiserad *incidence rate* för akut myokardis kemi (AMI)

Preliminär data. Inhämtat från NDR och patientregistret



Figur 2B: Standardiserad *incidence rate* för hjärtsvikt (HF)

Preliminär data. Inhämtat från NDR och patientregistret



Figur 2C: Standardiserad *incidence rate* för stroke

Preliminär data. Inhämtat från NDR och patientregistret

6. DISKUSSION

Över 1,5 miljoner människor har inkluderats i studien, två tredjedelar med typ 2-diabetespatienter och en tredjedel som bestod av personer i normalbefolkningen som matchats baserat på ålder, kön och hemort. I både första och andra typ 2-diabeteskohorten var medelåldern 64 år, majoriteten var män och födda i Sverige. I övrigt var typ 2-diabeteskohorterna nästintill identiska avseende; ålder vid sjukdomsdebut, diabetesduration samt det förstagångsregistrerade värdet för riskfaktorerna HbA1c, systoliskt blodtryck, BMI och LDL-kolesterol. I både första och andra typ 2-diabeteskohorten var majoriteten gifta och hade en gymnasieutbildning. I subgrupperna för civilstånd noterades en skillnad mellan 0,16–1,03% mellan typ 2-diabeteskohorterna. I subgrupperna för utbildningsnivå noterades en skillnad motsvarande 1,45 % för grundskoleutbildning, 0,31 % för gymnasieutbildning och 1,14 % för universitets- eller högskoleutbildning mellan typ 2-diabeteskohorterna.

I kontrollgruppen var likväl medelåldern 64 år, där majoriteten var män, födda i Sverige, gifta och hade en gymnasieutbildning. I subgrupperna för civilstånd noterades en skillnad mellan 0,26–1,45% mellan kontrollgruppen och typ 2-diabeteskohorterna. I subgrupperna för utbildningsnivå noterades en skillnad mellan 6,78–8,23% för grundskoleutbildning, 0,8–1,11% för gymnasieutbildning och 7,89–9,03% för universitets- eller högskoleutbildning mellan kontrollgruppen och typ 2-diabeteskohorterna. Mellan kontrollgruppen och typ 2-diabeteskohorterna kunde därmed en lätt större skillnad noteras mellan subgrupperna för utbildningsnivå. I typ 2-diabeteskohorterna och kontrollgruppen observeras däremot samma mönster avseende utbildningsnivå, där majoriteten hade en gymnasieutbildning och en minoritet hade universitet- eller högskoleutbildning. Dessutom motsvarar skillnaden endast en procent i subgruppen med majoritet. Därmed anses inte det faktum påverka resultatet.

Den årliga trenden avseende de kardiovaskulära riskfaktorernas medelvärden varierade mellan riskfaktorerna. HbA1c, LDL-kolesterol och BMI hade en temporal trend med medelvärden utanför behandlingsmålen under hela studieperioden. Riskfaktorn systoliskt blodtryck hade under de första fem åren ett medelvärde utanför behandlingsmålen som därefter gick över till att vara inom referensramarna. De makrovaskulära komplikationerna akut myokardischemi, stroke och hjärtsvikt samt kontrollgruppen hade en mestadels minskning i incidens under studieperioden, vilket överensstämmer med tidigare studier. (34, 35) Kontrollgruppen hade årligen en lägre incidens, men likartat årligt mönster som typ 2-diabeteskohorten.

HbA1c temporal trend i typ 2-diabeteskohorten var väldigt varierande och kan därmed vara svårbedömd avseende påverkan på makrovaskulära komplikationer. Mellan år 2000–2007 var HbA1c temporal trend relativt sjunkande, med undantag för år 2003 där incidensen lätt ökade. Under samma tidsperiod kunde en minskad årlig incidens för akut myokardischemi, stroke och hjärtsvikt noteras i den andra typ 2-diabeteskohorten, med undantag för en lätt ökad incidens år 2001. Likartat mönster avseende incidens noterades i kontrollgruppen för samtliga makrovaskulära komplikationer med undantag för en incidensökning som varierade mellan år 2000–2003 mellan de hårda utfallsmåtten. Ett samband mellan en minskad årlig trend i riskfaktorn och en minskad incidens i samtliga makrovaskulära komplikationer kunde noteras fram till år 2007. Däremot noterades en stigande temporal trend i riskfaktorn mellan år 2007–2012, jämfört med en sjunkande incidens för akut myokardischemi, stroke och hjärtsvikt med tillhörande kontrollgrupp. Det talar emot ett samband mellan HbA1c temporal trend och incidensen för makrovaskulära komplikationer. En bakomliggande orsak till den stigande trenden under årsperioden 2007–2012 kan vara flertalet studier som presenterades år 2008 som handlade om aggressiv behandling av glukosnivån avseende makrovaskulära komplikationer. Några studier visade positiv och neutral effekt på makrovaskulära komplikationer som följd av strikt glukoskontroll. (38, 41) En specifik studie som däremot

fick stor uppmärksamhet globalt år 2008 visade att det är farligt med strikt glukoskontroll.

(42) En annan orsak kan vara införandet av det fria vårdvalet år 2008, vilket gav mer frihet åt patienter till att söka vård som sekundärt gav utrymme till sämre glukoskontroll. (43)

Årsperioden mellan år 2012–2015 kunde ånyo ett samband noteras mellan trenden för HbA1c och incidensen av de makrovaskulära komplikationerna. Med tanke på att ett samband inte kunde noteras igenom hela studieperioden kan man inte argumentera för att HbA1c temporala trend förklarar förekomsten av akut myokardischemi, stroke och hjärtsvikt vid typ 2-diabetes. Andra studier visar att HbA1c utanför referensramarna ökar risk för akut myokardischemi, stroke och hjärtsvikt. (27, 28) Med hänsyn till att HbA1c årligen var utanför referensvärdet under hela studieperioden kan man däremot argumentera för att HbA1c har en ökad risk för makrovaskulära komplikationer jämfört med normalbefolkningen, som möjligtvis inte kan förklaras av den temporala trenden.

LDL-kolesterol hade en relativt sjunkande trend under hela 13-årsperioden med undantag mellan år 2006–2009 där trenden var minimalt stigande med 0.04 mmol/L, vilket tolkas som obetydligt för att kunna påverka ett utfall. Samtliga makrovaskulära komplikationer hade en mestadels minskad årlig incidens under hela studieperioden. Därmed kunde ett samband ses mellan LDL-kolesterlets temporala trend och förekomsten av akut myokardischemi, stroke och hjärtsvikt vid typ 2-diabetes.

Sambandet förstärktes om man analyserar delar av studieperioden i detalj. Mellan år 2002–2006 noterades en kraftigt sjunkande trend ifrån 3.05 mmol/L till 2,74 mmol/L för LDL-kolesterol. Den sjunkande trenden närmade sig årligen behandlingsmålet för LDL-kolesterol som är ett värde under 2,6 mmol/L (18), men uppnådde aldrig behandlingsmålet under studieperioden. En kraftigt avtagande incidens noterades för samtliga makrovaskulära komplikationer under samma tidsperiod, med ett undantag för hjärtsvikt mellan år 2005–

2007. I kontrollgruppen noterades inte en lika stor minskning i incidens, där man istället kunde se en ökad incidens för akut myokardischemi några år under samma tidsperiod. Det talar för att den temporala minskningen av LDL-kolesterol som närmar sig behandlingsmålet har en påverkan på den minskade incidensen av de makrovaskulära komplikationerna.

Sambandet mellan LDL-kolesterol och komplikationerna är inte lika självklar mellan år 2006–2009. Incidensen för akut myokardischemi fortsatte att kraftigt avta mellan år 2006–2010, jämfört med en succesivt minskade incidens för stroke och en svagt minskande incidens för hjärtsvikt. Under samma period ökade istället den temporala trenden med 0,04 mmol/L för LDL-kolesterol. Orsaken till detta kan vara att ett värde för riskfaktorn vid en viss tidpunkt kan påverka och utöva sin effekt på ett utfall som inträffar längre fram (13, 38), eftersom riskfaktorn ökar risken för utfallen. (27) Därmed kan den kraftiga temporala LDL-kolesterolsänkningen i början av studieperioden fortfarande ha en påverkan på en minskad incidens i samtliga utfall.

I slutet av studieperioden, när LDL-kolesterolet var närmare behandlingsmålet, noterades inte lika stor negativ lutning i den minskade incidensen såsom tidigare år. Ju närmare behandlingsmålet LDL-kolesterolet rörde sig desto mindre årlig minskning i incidens kunde noteras i samtliga riskfaktorer. Det talar för att den temporala trenden för LDL-kolesterol vid typ 2-diabetes skulle kunna förklara förekomsten av de makrovaskulära komplikationerna ju närmare behandlingsmålet som riskfaktorn rör sig.

Riskfaktorn systoliskt blodtryck hade en sjunkande årlig trend under hela studieperioden. Årligen noterades en relativt likartad och succesivt sjunkande trend fram till år 2013 där trenden avplanade fram till år 2015. Med hänsyn till att de makrovaskulära komplikationerna årligen minskade i incidens kan ett samband ses mellan den sjunkande temporala trenden för systoliskt blodtryck och den minskade årliga incidensen för akut myokardischemi, stroke och

hjärtsvikt vid typ 2-diabetes. Från och med år 2005 och framåt var det systoliska medelvärdet inom referensramarna. För akut myokardischemi, stroke och hjärtsvikt noterades en kraftig minskning i incidens från år 2001–2005 jämfört med kontrollgruppen. Den kraftigt minskade incidensen kan förklaras av att det systoliska blodtrycksvärdet inte var långt ifrån behandlingsmålet samt att riskfaktorn årligen minskade mot behandlingsmålet fram till år 2005. Behandlingsmålet är ett systoliskt blodtryck <140 mmHg. (23) Incidensen fortsatte att succesivt minska för samtliga makrovaskulära komplikationer från och med år 2005 samtidigt som den temporala trenden i riskfaktorn fortsatte att succesivt sjunka. Detta förstärker det faktum att den temporala trenden för det systoliska blodtrycket skulle kunna förklara incidensen för de makrovaskulära komplikationerna vid typ 2-diabetes, med avseende på att tidigare studier påvisat vikten av att det systoliska blodtrycket ska vara inom referensramarna för att minska risken för makrovaskulära komplikationer (27, 28)

Den kardiovaskulära riskfaktorn BMI hade en stigande trend under hela studieperioden med undantag mellan år 2010–2013 där en lätt sjunkande trend noterades. Tidigare studier har visat att riskfaktorn utanför behandlingsmålen ökar risk för kardiovaskulär sjukdom och koronar hjärtsjukdom. (26) Andra studier visar att riskfaktorn har betydelse för hjärtsvikt men inte för utveckling av akut myokardischemi. (36) Under studieperioden kunde inte ett samband ses mellan den temporala trenden för BMI och de makrovaskulära riskfaktorerna, då riskfaktorn hade en relativt stigande trend och de makrovaskulära komplikationerna hade en minskad incidens årligen. Temporala trenden för BMI kan inte förklara förekomsten av akut myokardischemi, stroke och hjärtsvikt vid typ 2-diabetes. Med hänsyn till att BMI årligen var utanför referensramarna kan detta vara en möjlig förklaring till varför ett samband inte kunde observeras, behandlingsmålet är BMI <26 kg/m². (26)

Sammanfattningsvis har den årliga trenden för HbA1c, LDL-kolesterol, systoliskt blodtryck och BMI analyserats för att försöka förklara förekomsten av akut myokardischemi, stroke och

hjärtsvikt vid typ 2-diabetes. HbA1c, LDL-kolesterol och BMI hade årligen medelvärden utanför referensramarna jämfört med systoliskt blodtryck som majoriteten av studieperioden hade ett medelvärde inom referensramarna. LDL-kolesterol och systoliskt blodtryck är kardiovaskulära riskfaktorer vars trend skulle kunna förklara förekomsten av de makrovaskulära komplikationerna vid typ 2-diabetes. Detsamma kan inte argumenteras för riskfaktorerna HbA1c och BMI. En anledning kan vara studien som publicerades år 2008 om att strikt glukoskontroll inte är fördelaktigt samt införandet av det fria vårdvalet under samma årsperiod. (42, 43) En annan anledning kan vara en för kort studieperiod där framtida studier med längre studieperioder med årliga analyser kan vara av värde. En annan orsak skulle kunna vara att riskfaktorkontrollen för LDL-kolesterol och systoliskt blodtryck är lättare att uppnå jämfört med HbA1c och BMI som brukar vara svårare att stabilisera. En förklaring kan vara att riskfaktorernas effekt nog utövas under en längre period, vilket gör det svårt att avgöra vid vilken tidpunkt som effekten utövas. (13, 38) En annan förklaring kan vara att det är kombinationen av alla riskfaktorers trender som förklarar förekomsten av makrovaskulära komplikationer vid typ 2 diabetes. Vidare forskning är därmed av värde.

Detta leder in på styrkor och svagheter med studien. Första styrkan med studien är hanteringen av den stora studiepopulationen med typ 2-diabeteskohorterna och kontrollgruppen. Den andra styrkan är att man med tanke på den stora studiepopulationen har lyckats med beräkningen av ett årligt medelvärde för flera riskfaktorer med komplexa statistiska metoder där samkörning med andra register har krävts. Den tredje styrkan är att man med den stora kohorten har lyckats beräkna den årliga incidensen för flera makrovaskulära komplikationer. En svaghet med studien är att incidensen endast är preliminär data. Däremot påvisar studier ifrån Sverige och Australien under ungefär samma studieperiod som denna studie en minskad incidens av de makrovaskulära komplikationerna (34, 35), därmed bör felmarginalerna inte vara stora. Förslag till vidare forskning kan därmed

vara att man utför en liknande studie med fler utfall såsom död och kardiovaskulär sjukdom. En annan svaghet är mängden riskfaktorer som valts för analys. Liknande studier där fler riskfaktorer trend analyseras kan vara av stor betydelse, eftersom det är fler riskfaktorer vid typ 2-diabetes som har betydelse för makrovaskulära komplikationer. Analyser av den temporala trenden i varje riskfaktor skulle även kunna göras med avseende på skillnad mellan kön, ålder och utbildning. På så sätt skulle behandlande läkare kunna nå ut till riskgrupper inom typ 2-diabetespatienterna. För att uppnå riskfaktorkontroll är disciplin i kombination med medicinsk behandling av stort värde. Framtida studier skulle slutligen kunna involvera följsamhet till läkemedelsbehandling vid typ 2-diabetes, med tanke på att studier bevisat att moderna diabetesläkemedel (Metformin, pioglitazon, SGLT-2-hämmare, GLP-1-receptor agonister) kan minska risk för kardiovaskulära händelser. (12, 13, 38)

7. SLUTSATS

En sjunkande årlig trend för LDL-kolesterol och systoliskt blodtryck skulle kunna bidra till att förklara förekomsten av den sjunkande incidensen av akut myokardischemi, stroke och hjärtsvikt vid typ 2-diabetes. Den temporala trenden för HbA1c och BMI kan sannolikt inte i någon större omfattning bidra till att förklara förekomsten av akut myokardischemi, stroke och hjärtsvikt vid typ 2-diabetes.

POPULÄRVETENSKAPLIG SAMMANFATTNING

Utvecklingen av kardiovaskulära riskfaktorer vid typ 2-diabetes och deras betydelse för makrovaskulära komplikationer

Diabetes är en sjukdom som årligen drabbar allt fler i världen. År 2019 beräknades 59 miljoner människor ha diabetes globalt, där antalet beräknas stiga. År 2045 beräknas 68 miljoner människor ha diabetes globalt. Detta gör sjukdomen till ett stort problem för den globala hälsan. Orsaker till att fler personer insjuknar i diabetes kan vara en stillasittande och osund livsstil som blir allt vanligaste i världen, i kombination med genetiska uppsättningar.

Det finns olika typer av diabetes, där typ 2-diabetes är den vanligaste typen. Det drabbar vanligtvis äldre människor där många inte har symptom utan diagnosen ställs vid slumpmässig provtagning av annat. Det finns olika riskfaktorer som spelar roll för att insjukna i typ 2-diabetes. Exempel på sådana är högt blodsocker, höga blodfetter, högt blodtryck, övervikt, fetma, rökning och njurproblematik. HbA1c är ett blodprov som ger en uppfattning av blodsockernivån under en längre tid. LDL-kolesterol är ett blodprov som representerar ”det onda kolesterolet” i blodbanan. Övervikt och fetma kan mätas med hjälp av BMI. Blodtrycket består av ett systoliskt tryck, vilket även kallas för övertrycket och ett diastoliskt tryck som även kallas för undertrycket. Vid diabetes spelar riskfaktorerna HbA1c, LDL-kolesterol, BMI och det systoliska blodtrycket även stor roll för utvecklingen av hjärt- och kärlkomplikationer. Exempel på sådana är akut hjärtinfarkt, stroke och hjärtsvikt. En stor del av läkarnas jobb är därmed att ha kontroll över riskfaktorerna för att minska risken för insjuknande i hjärt- och kärlsjukdom. Många studier har bevisat att ovannämnda riskfaktorer ökar risk för hjärt- och kärlsjukdom vid typ 2-diabetes men deras exakta förändring och betydelse för förekomsten av hjärt- och kärlsjukdom är fortfarande inte fullt studerad. Det är vad denna studie syftar till.

I denna epidemiologiska studie har över 1,5 miljoner människor inkluderats, där över en miljon människor hade typ 2-diabetes och över en halv miljon människor inkluderades ifrån normalbefolkningen i Sverige som alltså inte har diabetes. Alla patienter var tagna ur det Nationella Diabetesregistret (NDR), vilket är ett register som registrerar information ifrån journaler på vårdcentraler och sjukhus via det svenska personnumret. På så sätt kan information om de olika riskfaktorerna registreras vid varje läkarbesök. För att få en uppfattning av patienternas och normalbefolkningen personliga karaktäristika sammanlänkas NDR med olika databaser.

Typ 2-diabetespatienterna delades in i två grupper. I första gruppen beräknades ett årligt medelvärde för riskfaktorerna HbA1c, LDL-kolesterol, systoliskt blodtryck och BMI mellan år 2000–2015, där man på så sätt kunde följa den årliga förändringen och trenden i riskfaktorn. I andra gruppen beräknades en siffra på det årliga insjuknande av akut hjärtinfarkt, stroke och hjärtsvikt mellan år 2000–2018, där man sedan jämförde med insjuknandet av samma utfall i normalbefolkningen.

Resultatet visade att den årliga trenden för HbA1c var väldigt varierande med både stigande och sjunkande trender. LDL-kolesterol och det systoliska blodtrycket hade en mestadels sjunkande årlig trend. BMI hade en mestadels stigande årlig trend. Insjuknandet i hjärtinfarkt, stroke och hjärtsvikt minskade årligen i gruppen med typ 2-diabetes. Samma minskning noterades i gruppen med normalbefolkningen.

Slutsatsen blir därmed att riskfaktorerna LDL-kolesterol och det systoliska blodtryckets årliga trender skulle kunna bidra till att förklara förekomsten av det minskade insjuknandet av hjärtinfarkt, stroke och hjärtsvikt vid typ 2-diabetes. Detsamma kan inte argumenteras för HbA1c och BMI, då ett samband mellan deras årliga trend och insjuknandet av olika hjärt- och kärlsjukdomar inte kunde noteras.

TACK

Ett stort tack till min handledare doktor Björn Eliasson för all hjälp, god vägledning och kloka ord under studiens gång. Utan din hjälp och ditt stöd hade detta inte varit möjligt. Jag vill även ägna ett stort tack för den fantastiska hjälp och goda kommunikationen med statistiker Stefan Franzén ifrån Nationella Diabetesregistret (NDR). Ett stort tack även till Mervete Miftaraj och Ann-Marie Svensson ifrån NDR för all hjälp.

Slutligen vill jag tacka min underbara familj och min pojkvän för all den oändliga kärlek och support i allt jag gör. Jag är för evigt tacksam att jag har er vid min sida.

REFERENSER

1. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B, Karuranga S, Unwin N, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9(th) edition. *Diabetes Res Clin Pract.* 2019;157:107843.
2. Tuomi T, Santoro N, Caprio S, Cai M, Weng J, Groop L. The many faces of diabetes: a disease with increasing heterogeneity. *Lancet.* 2014;383(9922):1084-94.
3. Lyssenko V, Jonsson A, Almgren P, Pulizzi N, Isomaa B, Tuomi T, et al. Clinical risk factors, DNA variants, and the development of type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;359(21):2220-32.
4. Kahn SE, Cooper ME, Del Prato S. Pathophysiology and treatment of type 2 diabetes: perspectives on the past, present, and future. *Lancet.* 2014;383(9922):1068-83.
5. Cornier MA, Dabelea D, Hernandez TL, Lindstrom RC, Steig AJ, Stob NR, et al. The metabolic syndrome. *Endocr Rev.* 2008;29(7):777-822.
6. Stefan L, Anna E-L, Kristjan K, Eva Janson T. *Medicin: Studentlitteratur Lund*; 2011.
7. IDF. International Diabetes Federation Atlas 9th edition, Brussels, Belgium, 2019, [Available from: https://www.diabetesatlas.org/upload/resources/material/20200302_133351_IDFATLAS9e-final-web.pdf.
8. Sanchez-Rangel E, Inzucchi SE. Metformin: clinical use in type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2017;60(9):1586-93.
9. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care.* 2020;43(Suppl 1):S98-s110.
10. Läkemedelsverket. Läkemedelsbehandling för glukoskontroll vid typ 2-diabetes - behandlingsrekommendation, 2017, [updated 19 November 2019. 4:2017:[Available from: <https://www.lakemedelsverket.se/globalassets/dokument/behandling-och-forskrivning/behandlingsrekommendationer/behandlingsrekommendation-behandlingsrekommendation-typ-2-diabetes.pdf>.
11. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care.* 2015;38(1):140-9.
12. Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S, D'Agostino RB, Sr., Granger CB, Jones NP, et al. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2018;392(10157):1519-29.
13. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358(6):580-91.
14. Meigs JB, Shrader P, Sullivan LM, McAteer JB, Fox CS, Dupuis J, et al. Genotype score in addition to common risk factors for prediction of type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;359(21):2208-19.
15. Colagiuri S. Glycated haemoglobin (HbA1c) for the diagnosis of diabetes mellitus--practical implications. *Diabetes Res Clin Pract.* 2011;93(3):312-3.
16. Rohlfing CL, Wiedmeyer HM, Little RR, England JD, Tennill A, Goldstein DE. Defining the relationship between plasma glucose and HbA(1c): analysis of glucose profiles and HbA(1c) in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care.* 2002;25(2):275-8.
17. Paneni F, Beckman JA, Creager MA, Cosentino F. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: part I. *Eur Heart J.* 2013;34(31):2436-43.
18. Orchard TJ, Forrest KY, Kuller LH, Becker DJ. Lipid and blood pressure treatment goals for type 1 diabetes: 10-year incidence data from the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. *Diabetes Care.* 2001;24(6):1053-9.

19. Titchenell PM, Lazar MA, Birnbaum MJ. Unraveling the Regulation of Hepatic Metabolism by Insulin. *Trends Endocrinol Metab.* 2017;28(7):497-505.
20. Li L, Ambegaonkar BM, Reckless JP, Jick S. Association of a reduction in low-density lipoprotein cholesterol with incident cardiovascular and cerebrovascular events among people with type 2 diabetes mellitus. *Eur J Prev Cardiol.* 2014;21(7):855-65.
21. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. *Bmj.* 1998;317(7160):703-13.
22. van der Heijden AA, Van't Riet E, Bot SD, Cannegieter SC, Stehouwer CD, Baan CA, et al. Risk of a recurrent cardiovascular event in individuals with type 2 diabetes or intermediate hyperglycemia: the Hoorn Study. *Diabetes Care.* 2013;36(11):3498-502.
23. Solini A, Grossman E. What Should Be the Target Blood Pressure in Elderly Patients With Diabetes? *Diabetes Care.* 2016;39 Suppl 2:S234-43.
24. Gray N, Picone G, Sloan F, Yashkin A. Relation between BMI and diabetes mellitus and its complications among US older adults. *South Med J.* 2015;108(1):29-36.
25. Kahn SE, Hull RL, Utzschneider KM. Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature.* 2006;444(7121):840-6.
26. Eeg-Olofsson K, Cederholm J, Nilsson PM, Zethelius B, Nunez L, Gudbjörnsdóttir S, et al. Risk of cardiovascular disease and mortality in overweight and obese patients with type 2 diabetes: an observational study in 13,087 patients. *Diabetologia.* 2009;52(1):65-73.
27. Rawshani A, Rawshani A, Franzén S, Sattar N, Eliasson B, Svensson AM, et al. Risk Factors, Mortality, and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2018;379(7):633-44.
28. Gregg EW, Li Y, Wang J, Burrows NR, Ali MK, Rolka D, et al. Changes in diabetes-related complications in the United States, 1990-2010. *N Engl J Med.* 2014;370(16):1514-23.
29. Beckman JA, Paneni F, Cosentino F, Creager MA. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: part II. *Eur Heart J.* 2013;34(31):2444-52.
30. Low Wang CC, Hess CN, Hiatt WR, Goldfine AB. Clinical Update: Cardiovascular Disease in Diabetes Mellitus: Atherosclerotic Cardiovascular Disease and Heart Failure in Type 2 Diabetes Mellitus - Mechanisms, Management, and Clinical Considerations. *Circulation.* 2016;133(24):2459-502.
31. Rosengren A, Edqvist J, Rawshani A, Sattar N, Franzén S, Adiels M, et al. Excess risk of hospitalisation for heart failure among people with type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2018;61(11):2300-9.
32. Lehrke M, Marx N. Diabetes Mellitus and Heart Failure. *Am J Cardiol.* 2017;120(1s):S37-s47.
33. Rosengren A, Vestberg D, Svensson AM, Kosiborod M, Clements M, Rawshani A, et al. Long-term excess risk of heart failure in people with type 1 diabetes: a prospective case-control study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015;3(11):876-85.
34. Rawshani A, Rawshani A, Franzén S, Eliasson B, Svensson A-M, Miftaraj M, et al. Mortality and Cardiovascular Disease in Type 1 and Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017;376(15):1407-18.
35. Davis WA, Gregg EW, Davis TME. Temporal trends in cardiovascular complications in people with or without type 2 diabetes: The Fremantle Diabetes Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020.
36. Edqvist J, Rawshani A, Adiels M, Björck L, Lind M, Svensson AM, et al. Contrasting Associations of Body Mass Index and Hemoglobin A1c on the Excess Risk of Acute Myocardial Infarction and Heart Failure in Type 2 Diabetes Mellitus. *J Am Heart Assoc.* 2019;8(24):e013871.
37. Tancredi M, Rosengren A, Svensson AM, Kosiborod M, Pivodic A, Gudbjörnsdóttir S, et al. Excess Mortality among Persons with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373(18):1720-32.
38. 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.

39. Eeg-Olofsson K, Cederholm J, Nilsson PM, Zethelius B, Svensson A-M, Gudbjörnsdóttir S, et al. Glycemic control and cardiovascular disease in 7,454 patients with type 1 diabetes: an observational study from the Swedish National Diabetes Register (NDR). *Diabetes Care*. 2010;33(7):1640-6.
40. Hoelzel W, Weykamp C, Jeppsson J-O, Miedema K, Barr JR, Goodall I, et al. IFCC reference system for measurement of hemoglobin A1c in human blood and the national standardization schemes in the United States, Japan, and Sweden: a method-comparison study. *Clin Chem*. 2004;50(1):166-74.
41. Skyler JS, Bergenstal R, Bonow RO, Buse J, Deedwania P, Gale EA, et al. Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA diabetes trials: a position statement of the American Diabetes Association and a scientific statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association. *Diabetes Care*. 2009;32(1):187-92.
42. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC, Jr., Bigger JT, Buse JB, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358(24):2545-59.
43. Läkartidningen. Vårdvalets konsekvenser för individ, vård och samhälle, 2015, [Available from: <https://lakartidningen.se/opinion/debatt/2015/02/vardvalets-konsekvenser-for-individ-vard-och-samhalle/>].