



# Olika terapiers påverkan på riskfaktorena för hjärt- och kärlsjukdomar hos diabetespatienter

Helena Thun Westerberg

Examensarbete i farmaci 15 hp  
Receptarieprogrammet 180 hp  
Rapporten godkänd: VT 2014  
Handledare: Martin Burman  
Examinator: Lisa Lundin



# Sammanfattning

**Introduktion:** Diabetes mellitus är en sjukdom som i första hand delas upp i typ 1 och typ 2. För patienter med typ 1 innebär det att insulinproduktion har upphört pga. att beta-cellerna blivit förstörda. Typ 2 beror i första hand på en nedsatt känslighet för insulin och även här kommer beta-cellernas funktion att avta med tiden.

Många följsjukdomar kan drabba en diabetiker däribland många hjärt- och kärlsjukdomar och utgången av dessa följsjukdomar har mycket att göra med hur en diabetesdiagnos behandlas.

De olika behandlingsprogrammen för diabetes typ 2 är liknande och har samma mål. De är till för att minimera riskerna för följsjukdomar och hjälpa patienten till ett så friskt och rikt liv som möjligt. Arbetet här analyserar intensiv livsstilsintervention, traditionellt diabetesbehandlingsprogram och mindfulness-based eating awareness terapi.

**Syfte:** Syftet med detta arbete är att undersöka vad som är möjligt att individen själv kan göra för att undvika följsjukdomar av diabetes. Vilka följsjukdomar är viktigast att förebygga och vilka åtgärder är viktigast i en diabetesbehandling?

**Metod:** Litteratursökning har huvudsakligen gjorts via PubMed. Sökningarna gjordes mellan 2014-02-18 och 2014-02-20 samt mellan 2014-03-04 och 2014-03-06.

**Resultat:** Arbetet är baserat på tio stycken originalstudier som har analyserats och värderats. De handlar i huvudsak om diabetes mellitus och då i första hand typ 2. De behandlar också följsjukdomar, riskfaktorer eller olika behandlingsmetoder för diabetes. De viktigaste resultaten från dessa studier är betydelsen av att sköta koncentrationen av glukos i blodplasman som mäts i form av glykerat hemoglobin och hur olika terapier påverkar kardiovaskulär morbiditet och mortalitet. Studierna visar också andra vinster med specifika dieter vid diabetes typ 2 utöver viktnedgång och ökad kondition.

**Diskussion:** Patienter med typ 2 diabetes löper två till fem gånger större risk att utveckla hjärt- och kärlsjukdomar i jämförelse med personer som inte har diabetes typ 2 och det är därför viktigt att fokusera på att försöka kartlägga vad det är som påverkar hjärta och kärl mest hos en diabetiker. Studierna har visat att en bra glykemisk kontroll och daglig fysisk aktivitet är två av de viktigaste faktorerna i en diabetesbehandling.

**Nyckelord:** diabetes, blodsocker, fysisk aktivitet, patientutbildning, dödlighet



# Innehåll

Sammanfattning .....	1
Innehåll .....	3
1. Introduktion .....	5
1.1 Diabetes mellitus .....	5
1.2 Riskfaktorer vid diabetes .....	5
1.3 Behandlingsprogram .....	5
1.4 Hjärt- och kärlsjukdomar .....	7
2. Syfte .....	7
3. Metod .....	8
4. Resultat .....	8
4.1 Effekten av intensiv livstidsförändringsintervention på riskerna för hjärt- och kärlsjukdomar hos diabetespatienter .....	8
4.1.1 Effect of a lifestyle intervention on change in cardio respiratory fitness in adults with type 2 diabetes: results from the Look AHEAD Study (1).....	8
4.1.2 Long-term effects of a lifestyle intervention on weight and cardiovascular risk factors in individuals with type 2 diabetes mellitus: four year results of the Look AHEAD Trial (2) .....	10
4.1.3 Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes (3) .....	12
4.2 Effekt av intensiv glykemisk kontroll .....	13
4.2.1 Long-term effects of intensive glucose lowering on cardiovascular outcomes (4) .....	13
4.2.2 The relationship between glycaemic control and mortality in patients with type 2 diabetes in general practice (10).....	14
4.3 Effekten av viktkontroll.....	15
4.3.1 The effects of excess weight gain with intensive diabetes mellitus treatment on cardiovascular disease risk factor and atherosclerosis in type 1 diabetes mellitus, (5).....	15
4.4 Effekten av ”mindful eating” .....	17
4.4.1 Comparative effectiveness of a mindful eating intervention to a diabetes self-management intervention among adults with type 2 diabetes (6).....	17
4.5 Effekt av noggrann kartläggning av hjärtats status .....	18
4.5.1 Prognostic value of myocardial perfusion scintigraphy in type 2 diabetic with mild, stable angina (7) .....	18
4.5.2 Myocardial structure, function and scar in patients with type 1 diabetes mellitus (8).....	20
4.6 Effekten av kraftig hypoglykemi .....	21
4.6.1 Severe hypoglycemia and cardiovascular disease incidence in type 1 (9) ....	21
5. Diskussion .....	23
5.1 Hur påverkas hjärta och kärl av viktnedgång och matvanor vid diabetes? .....	23
5.2 Hur kan individen själv påverka riskfaktorerna vid diabetes?.....	23
5.3 Hur påverkar det glykemiska värdet riskerna för hjärt- och kärlsjukdomar vid diabetes? .....	24
Slutsats .....	27
Tackord .....	27
Referenser.....	31



# 1. Introduktion

## 1.1 Diabetes mellitus

Diabetes mellitus är en sjukdom som i första hand delas upp i typ 1 och typ 2. För patienter med typ 1 innebär det att insulinproduktion har upphört pga. att beta-cellerna blivit förstörda. Typ 2 beror i första hand på en nedsatt känslighet för insulin och även här kommer beta-cellernas funktion att avta med tiden.

Båda varianterna leder till hyperglykemi. Behandling av typ 1 sker med kortverkande och långverkande insulin i kombination. För diabetespatienter med diabetes typ 1 är det särskilt viktigt med en bra kost och fasta tider för att få ett jämt intag av energi. Typ 2 behandlas i första hand med perorala antidiabetika men det kan också bli aktuellt med insulinbehandling. Bra kost och fysisk aktivitet är även här en del av behandlingen.

## 1.2 Riskfaktorer vid diabetes

Detta arbete handlar om hur olika terapier påverkar riskerna för hjärt- och kärlsjukdomar i samband med diabetes och hur det med kostterapi, viktkontroll och framför allt hur en god kontroll på det glykemiska värdet kan påverka riskfaktorerna. Arbetet är inriktat på behandling av typ 2 och omfattar endast behandlingens effekt på hjärt-kärlsjukdomar.

Andra allvarliga följsjukdomar vid diabetes är renala sjukdomar, ögonproblem och nervskador som är resultat av sämre blodcirkulation och vävnadsskador på grund av höga glukoshalter i blodet. Njurproblem, försämrad syn och dålig blodcirkulation i fötterna med svåra vävnadsskador som följd kan drabba patienter med diabetes. Detta arbete skulle bli mycket stort och omfattande om det även tog upp andra följsjukdomar så därför begränsas det till hjärt-kärlsjukdomar.

Riskfaktorer som övervikt, hypertoni och hyperlipidemi är viktiga att ta hänsyn till vid behandling av varje enskild diabetespatient och behandlingen bör anpassas efter hur det ser ut för varje enskild patient men dessa riskfaktorer har inte tagits med då diabetes mellitus typ 2 själv är en oberoende riskfaktor för hjärt- och kärlsjukdomar och det är sambandet mellan diabetes som riskfaktor och hjärt- och kärlsjukdomar som arbetet inriktar sig på och hur det går att påverka riskerna för hjärthändelser.

## 1.3 Behandlingsprogram

I arbetet för att minska risken för allvarliga komplikationer för diabetespatienter finns olika terapier och olika läkemedelsbehandlingar. Många gånger har diabetespatienter fler riskfaktorer som behöver behandlas som hypertoni, hyperlipidemi och övervikt. Arbetet här jämför olika terapier som ingår i behandlingar för att minska riskfaktorerna och då också komplikationerna vid diabetes.

Det finns många studier runt olika behandlingar och deras effekter men flertalet är korta och sträcker sig från tre månader och till ett par år. Look AHEAD är en nyare studie (avslutad 2013) som sträcker sig över hela fyra år med uppföljningar upp till 9,6 år och visar att resultaten ser annorlunda ut när studien pågått en längre tid. Arbetet inkluderar även en femårig randomiserad klinisk studie som jämför

traditionella diabetesprogram med intensivare behandlingsmetoder, vilket flera av ovan nämnda också gjort.

Vikten av kunskap runt diabetesbehandling är fokus i mitt arbete och jag har tittat på vad individen själv kan göra och hur pass mycket information, stöd och kunskap som primärvården tillhandahåller spelar roll i avseende på olika hjärt- och kärlsjukdomar och vad som i så fall är det viktigaste.

En teori är att en intensiv livsstilsförändringsintervention (ILI) med tillhörande kost och motionsprogram kan vara en fördelaktigare metod än traditionell diabetesutbildning (DSE).

ILI innebär erbjudande om flertalet individuella träffar och gruppkontroller under hela året, där energiintaget är kraftigt reducerat och där rekommendationer om 175 minuter fysisk aktivitet per vecka ingår. Det mycket reducerade energiintaget bygger på måltidsersättningar som deltagarna tillhandahålls i form av pulversocker och proteinbars. Till en början ska två måltider per dag bytas ut och senare ska en måltid per dag bytas mot måltidsersättningar.

DSE innebär standardvård som liknande ILI består av kost- och motionsråd men det ingår inte lika många träffar i DSE som i ILI utan endast tre utbildningstillfällen under ett år.(1, 2, 3). Det har visat sig att ILI ger bättre resultat för vanliga riskfaktorer vid diabetes mellitus typ 2 och att blodsockernivåer också påverkas positivt av ILI (1, 2, 3).

En bidragande orsak till diabetes typ 2 är ett stillasittande inaktivt liv. Ett aktivare liv ger bättre kondition och är viktigt för de som drabbats av diabetes typ 2 då det hjälper till med viktminskning, motverkar insulinresistens och underlättar kroppens hantering av blodsocker (1).

Det kan tänkas att fler träffar är att föredra för följsamhet och för att erhålla positiva och långsiktiga resultat. Träffarna ger ett bra stöd och kontroll.

Det är också intressant att se att förbättrad glykemisk kontroll gör det möjligt att fokusera mer på minskning av andra riskfaktorer vid hjärtsjukdomar och på så sätt förhindra långsiktiga vaskulära problem vid diabetes (2). En annan studie tittar på hur en intensiv glukossänkande behandling till och med kan vara skadligt för en diabetiker (4). Den behandlingen ledde till fler dödsfall än standardbehandlingen i kontrollgruppen och på grund av den risken så avbröts studien av gruppen med intensivbehandlingen i förtid(4).

Det är viktigt att reda ut begreppen och utreda vilka terapier som är bäst för individen vid diabetes typ 2 och kartlägga olika riskfaktorer. Ökad fysisk aktivitet och viktminskning är viktiga delar i arbetet för en bättre hälsa som diabetiker (3). En studie av typ 1 diabetiker visade dock att vid intensivare behandling med ökade insulindoser, minskade de vanligaste diabeteskomplikationerna men behandlingen ledde till allvarlig hypoglykemi och viktuppgång (5). En centrering av kroppsfettet och höga blodfetter uppkom och ledde till det metaboliska syndromet (samlingsnamn för faktorer som ökar risk för hjärt- och kärlsjukdomar) vilket är typiskt hos insulinimmuna och diabetes typ 2 patienter (5), det gjorde studien intressant trots att den var inriktad på diabetiker med typ 1.

Viktuppgång är skadligt vid diabetes då det kan bidra till förtjockning av kärlens tunica intima och tunica media, ökad kalciumansamlingar i kranskärlet och andra mikrovaskulära och makrovaskulära komplikationer (5).

Mindfulness-Based Eating Awareness Training (MB-EAT-D) har också visat sig vara en bättre terapi i jämförelse med DSE för en att nå bra och varaktig viktnedgång. Vid varje träff i MB-EAT-D behandlingen gjordes mätningar av kroppen som bland annat midjemått och Body Mass Index (BMI) räknades ut. Det togs ett 12 timmars fasteprover för att fastställa aktuella glukosvärden.



Deltagarna ombads att visualisera sina portionsstorlekar under det senaste året för att öka medvetenhet kring sina kostintag. Kost och fysisk aktivitet diskuterades också vid varje träff.

MB-EAT-D handlar om att utveckla självinsikten och öka medvetenheten hos individen. Terapin innebär mycket arbete med medvetandegörande av beteende, fysiska och psykiska förnimmelser och aspekter i samband med hunger och mat. Det handlar om att lyssna på hungersignaler, äta hälsosamt och aktivt känna mättnad.

Psykologisk stress är en faktor som kan påverka den glykemiska kontrollen negativt hos personer med diabetes typ 2 (6). MB-EAT-D har visat sig vara en bra metod för diabetiker typ 2 som är feta och som hetsäter i perioder. MB-EAT-D förbättrar glykosylerat hemoglobin (HbA1c) hos dessa personer och på så vis minskar hetsättningsperioderna eftersom blodsockret håller en jämnare nivå.

#### **1.4 Hjärt- och kärlsjukdomar**

Det är viktigt att arbeta för en bättre hjärthälsa och hjärtkondition då nästan 50 % av alla diabetiker med typ 2 lider av mild angina pectoris (AP).

Det vore önskvärt att kunna prognostisera myokardischemi eftersom diabetes typ 2 patienter har atypiska och mindre distinkta uttryck för AP (7). Mellan 50-75% av alla dödsfall hos diabetiker med typ 2 kan relateras till kardiovaskulära komplikationer (4). Därtill kan tilläggas att prognosen är att antalet fall av diabetes typ 2 kommer att fördubblas de närmaste 20 åren (7).

Det är därför viktigt att ta fram enklare riktlinjer och förebyggande åtgärder för att vända den negativa utvecklingen. Studie 8 tittar på relationen mellan kardiovaskulära sjukdomar (CVD) och hjärtmuskulaturens struktur och hur tidigare hjärthändelser påverkat hjärta och kärl hos diabetiker typ 1. Av den studien framgår att höga HbA1c värden och höga makroalbuminuri är associerade med traditionella CVD (8).

Hyperglykemi påverkar en diabetiker oavsett typ och de olika riskfaktorerna som sjukdomen för med sig. Hur påverkar hypoglykemi risken för hjärt- och kärlsjukdomar? Studie 9 visar att hypoglykemi inte påverkar risken för hjärt- och kärlsjukdomar medan Studie 5 visar på motsatta resultat.

## **2. Syfte**

Huvudsyftet med arbetet är att försöka ta reda på hur en patient med diabetes kan minska riskfaktorerna för hjärt-kärlsjukdomar och undersöka vilken eller vilka riskfaktorer som är viktigast att påverka för att erhålla god långsiktig effekt.

Föreliggande arbete omfattar följande frågeställningar:

Hur påverkas hjärta och kärl av viktnedgång och matvanor vid diabetes?

Hur kan individen själv påverka riskfaktorerna vid diabetes?

Hur påverkar det glykemiska värdet riskerna för hjärt- och kärlsjukdomar vid diabetes?

### 3. Metod

Artiklarna som använts är sökta i PubMed med sökord diabetes mellitus (DM), complications (C), typ 1 alternativt typ 2.

Filter användes för att få ner antalet artiklar, som vid första sökning var sexsiffriga. Följande filter användes; clinical trials, abstract available, free full text available, 5 years, human's och English.

Sökning på DM+C+ typ 1 och filter enligt ovan resulterade i 116 stycken artiklar och sökning på DM+C+ typ 2 och filter med 473 stycken. Efter första grovsorteringen genom att läsa abstracts återstod åtta respektive 21 stycken artiklar och efter ytterligare mer ingående sortering som innebar läsning av artiklarna så återstod tre respektive sju stycken och det är dessa totalt tio artiklar som analyserats i detta arbete. Sökningarna genomfördes under perioderna 2014-02-18–2014-02-20 och 2014-03-04–2014-03-06.

Urvalet skedde genom att artiklar om barn och ungdomar, artiklar som behandlade även andra följsjukdomar än hjärt- och kärlsjukdomar, artiklar om läkemedel och naturmedicin och artiklar där enstaka extrema dieter förekom valdes bort.

### 4. Resultat

Föreliggande arbete fokuserar på olika terapiers påverkan på riskerna för hjärt- och kärlsjukdomar hos diabetespatienter. I arbetet ingår även en artikel som visar att kraftig hypoglykemi hos patienter med diabetes typ 1 kan öka risken för hjärt-kärlsjukdom.

#### 4.1 Effekten av intensiv livstidsförändringsintervention på riskerna för hjärt- och kärlsjukdomar hos diabetespatienter.

Resultaten är liknande och visar hur de olika terapierna påverkar vikt, kondition och kardiovaskulära följder

##### 4.1.1 *Effect of a lifestyle intervention on change in cardio respiratory fitness in adults with type 2 diabetes: results from the Look AHEAD Study (1)*

Inaktivitet och dålig kondition är bidragande orsaker till att drabbas av diabetes typ 2. Ökad fysisk aktivitet är mycket viktigt för patienter med diabetes typ 2 då det underlättar en viktnedgång, hjälper mot insulinresistens och kroppens hantering av blodglukos. Syftet med studie 4 var att undersöka effekten av ILI i jämförelse med DSE och titta på förändringar i kondition och fysisk aktivitet i the Look AHEAD trial.

Deltagarna var 5145 personer som randomiserat utvaldes till DSE och ILI, 2575 lottades till DSE och 2570 till ILI. Uppgifter om deltagarnas kondition undersöktes både vid start och efter 1 år på 4376 deltagare (85 % av de randomiserade deltagarna). Orsaken till att uppgifter saknades för vissa var bland annat att 159 missade 1-årsbesöket, (95 stycken från DSE och 64 stycken från ILI), 47 deltagare slutförde inte testet på grund av medicinska skäl, (35 stycken från DSE och 12 stycken från ILI).

När kondition jämfördes mellan de som inte gav konditionsuppgifter vid år 1 (N = 769) och de personer som gjorde konditionstest vid år 1 (N = 4376) så hade de som lämnade träningsdata en högre utgångskondition, de uppnådde en högre hjärtfrekvens under

konditionstestet och de nådde till en högre procent den åldersbaserade maxpulsen. Det fanns ingen signifikant skillnad i maximal uppnådd hjärtfrekvens under det första testet vid undersökningens start mellan DSE och ILI för de delar som sedan användes för att jämföra förändringar i kondition vid år 1.

Viktförändringen var signifikant olika mellan ILI och DSE, tabell 1. Dessa resultat liknar de viktminskningresultat som hela kohorten visar under år 1 ( $8,6 \pm 6,9$  % och  $0,7 \pm 4,8$  %, för ILI respektive DSE).

Jämförelse i konditionsresultaten var signifikanta, tabell 2.

Data analyserades för titta på inverkan på testkriterierna och observerade förändringar i kondition med tanke på de som inte lämnade testresultat vid båda tillfällena.

För deltagare som inte tog medicinen som kunde påverka hjärtfrekvensen, (N = 3329), sågs en signifikant förbättring i kondition hos ILI ( $22,2 \pm 30,4$  %, N = 1687) jämfört med DSE ( $6,6 \pm 22,5$  %, N = 1642). Ett liknande mönster observerades vid analys av träningsdata för vilka kriterierna för Rating of Perceived Exertion Scales (RPE) användes, resultatet för 1047 deltagare gav konditionsökning på  $16,7 \pm 24,2$  %, (N = 557) för ILI och  $3,3 \pm 20,1$  %, (N = 490) för DSE. Resultatet visade att användningen av betablockerare inte förändrade resultaten i kondition mellan ILI och DSE .

#### Tabell 1.

Viktförändringar hos deltagare med en intensiv livsstilsförändringsintervention (ILI) och deltagare som gavs en traditionell diabetesutbildning (DSE) (1)

ILI	DSE
$8,8 \pm 8,1\text{kg}$	$0,8 \pm 4,9\text{kg}$
(-0,7 till -16,9kg)	(+4,1 till -5,7kg)

#### Tabell 2.

Förbättring av konditionen hos deltagare med en intensiv livsstilsförändringsintervention (ILI) och deltagare som gavs en traditionell diabetesutbildning (DSE) (1)

ILI totalt	20,99%	DSE totalt	5,73 %
män	25,19%	män	18,09%
kvinnor	9,05 %	kvinnor	3,39 %

Analyserna visade att individer som hade ett mindre midjemått, lägre ålder, var män eller var individ som inte varit med om CVD- händelse hade signifikant större förbättringar av kondition. Det fanns också större förbättringar i kondition hos individer med ett lägre BMI. Dessutom fanns det en signifikant etnisk effekt hos 13 individer med afrikanamerikansk/ svart eller amerikanindiansk/ native amerikansk/ Alaska native ursprung som gav en lägre förändring i kondition jämfört med andra raskategorier.

Större konditionsförbättringar sågs hos individer med färre diabetesmediciner, som inte tog insulin och som har en lägre HbA1c . Analys utfördes för att undersöka andra faktorer påverkan gjordes, faktorer som signifikant bidrog till förändringen i kondition observerades.

De faktorer som undersöktes och granskades var gruppträffar i behandlingsgrupperna, BMI, midjemått, ålder, kön, ras, rökare/ickerökare, förekomsten av det metabola syndromet, CVD historia, insulinanvändning, diabetestyp, läkemedelsanvändning och HbA1c-nivåer som har visat sig påverka kondition enligt Look AHEAD Study 16, ge viktförändringar och även ge en mängd olika interaktionseffekter .

Resultaten visade att konditionsförändringarna för ILI var 5,06 % större än för DSE.

Metabolic Equivalent of Task (MET) associerades med en lägre procent konditionsförändringar där den lägre förändringen var mer framträdande hos kvinnor än hos män, det resultatet gick att avläsa för MET under interaktionen kön. Förändring

i kondition var lägre hos personer med högre BMI, feta klass II och III nådde en betydligt lägre konditionsförbättring jämfört med överviktiga.

På liknande sätt observerades skillnader för de grupper med olika midjemått där procentförändringar i kondition var mindre ju på högre midjemått som gruppen hade.

Ålder gav på liknande sätt lägre förändring i kondition ju äldre deltagaren var. Dessutom hade individer utan en föregående historia av CVD en 2,10 % högre konditionsförbättring jämfört med individer med CVD- historia.

Förändring i Leisure-Time Physical Activity (LTPA) fanns tillgängliga för 2,221 deltagare (DSE: 1,103 och ILI: 1,118). Förändringen var signifikant större i ILI (892 ± 1694 kilokalorier (kcal) per vecka) jämfört med DSE (108 ± 1254 kcal per vecka). Kännetecken för deltagare som slutade i förtid och inte slutförde LTPA- enkäten jämfördes. De som slutförde LTPA var vid studiens början betydligt äldre (59,1 ± 6,8 mot 58,3 ± 6,7 år), de vägde mer (103,1 ± 19,1 mot 98,4 ± 19,0 kg), de hade ett högre BMI (36,4 ± 6,0 mot 35,2 ± 5,7 kg/m<sup>2</sup>), hade ett större midjemått (115,5 ± 14,3 mot 112,5 ± 13,3 cm), färre var icke-rökare (49,0 % mot 51,2 %), färre hade metabola syndromet (5,0 % mot 6,8 %) och de hade ett lägre HbA1c (7,2 ± 1,1 mot 7,3 ± 1,2) än de som inte genomförde LTPA- frågeformuläret.

Förändringen i kondition var signifikant mindre för deltagare som avslutade LTPA frågeformulär (12,5 ± 25,1 % mot 14,5 ± 28,4 %) men det var ingen signifikant skillnad för procent förändring i kroppsvikt (4,6 ± 7,4 % mot 4,5 ± 7,5 %). Beräkningar gjordes för att bestämma sambandet mellan förändringen i kondition, fysisk aktivitet och viktförändringar. Det fanns ett signifikant samband mellan en ökning av kondition och minskning av både vikt och BMI, då konditionen ökade fanns det en motsvarande minskning i kroppsvikt och BMI. Mönstret återfanns hos både DSE och ILI, dessutom sågs en signifikant korrelation mellan en ökning av fysisk aktivitet och viktförlust och en minskning av BMI, återigen var resultaten liknande för DSE och ILI. Konditionsförändringar analyserades när deltagarna grupperats efter sin procentuella viktförändring, baslinje LTPA och 1-års LTPA. Det fanns en signifikant ökning av förändringar i kondition hos de med större viktneidgång. Analysen visade ingen effekt av utgångsvärdet LTPA för konditionsförändringar men det fanns emellertid en dos-respons observation mellan förändring i kondition och ett års LTPA. Liknande mönster sågs för både ILI och DSE .

Studie 1 visar att det är viktigt att personer med diabetes uppmuntras och får hjälp från läkare och annan hälso- och sjukvårdspersonal till att öka sin fysiska aktivitet. ILI är den mest effektiva av de två behandlingar som undersöks i studie 4 både för ökad fysisk aktivitet och hjärtats kondition hos diabetiker med typ 2 som lider av övervikt eller fetma.

#### *4.1.2 Long-term effects of a lifestyle intervention on weight and cardiovascular risk factors in individuals with type 2 diabetes mellitus: four year results of the Look AHEAD Trial (2)*

Studie 2 sträcker sig över fyra år och handlar om hur ILI påverkar glykemin och CVD riskfaktorer hos typ 2 diabetiker.

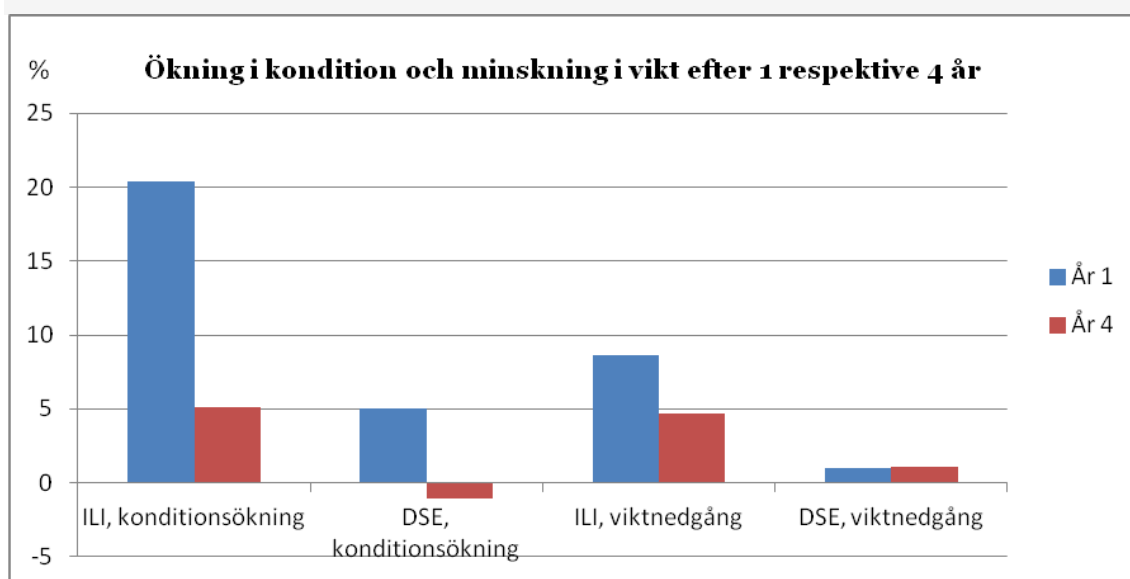
Totalt deltog 5145 randomiserat utvalda. 2570 lottades till ILI och 2575 till DSE. Det var totalt 59 % kvinnor, 37 % från ras eller etniska minoriteter, 14 % som rapporterade en historia av CVD vid starten, medelåldern var 58,7 ± 6,8 år och genomsnittligt BMI var 36 ± 5,9 kg/m<sup>2</sup>. Mer än 93 % av deltagarna bedömdes vid vart och ett av de fyra åren som studien varade.

Under de fyra åren som studien pågick hade deltagarna i ILI en signifikant större positiv förändringar vikt, kondition, glykemisk kontroll, blodtryck, high-density

lipoprotein kolesterol (HDL-c) och triglycerider än de i DSE. DSE gruppen hade större total minskning av low-density lipoprotein kolesterol (LDL-c), men efter justering för läkemedelsanvändning skiljde sig inte nivåerna av LDL-c mellan ILI och DSE.

Viktförlusten hos deltagarna i ILI gruppen var signifikant större än hos de i DSE gruppen under varje år av studien. Den högsta genomsnittliga viktminskningen, 8,6 %, nåddes för ILI gruppen vid år 1 och ILI- deltagarna hade en genomsnittlig viktminskning på 4,7 % kvar efter 4 år siffrorna för DSE var jämförelsevis 1,0 % respektive 1,1 %. Figur 1

Konditionen ökade med 20,4 % för ILI deltagare och med 5,0 % i DSE under det första året. Vid år 4 låg konditionen hos ILI deltagare var fortfarande 5,1 % över utgångsvärdet medan DSE deltagarna låg 1,1 % under utgångsvärdet. Figur 1



**Figur 1.** Ökning i kondition (20,4 % år 1 respektive 5,1 % år 4 för ILI, 5,0 % år 1 respektive -1,1 % år 4 för DSE) och minskning i vikt (8,6 % år 1 respektive 4,7 % år 4 för ILI, 1,0 % år 1 respektive 1,1 % år 4 för DSE) hos patienter som behandlats med ILI respektive DSE vid mätningar år 1 respektive år 4. (2)

Skillnaderna i HbA1c mellan grupperna var störst vid år 1, men ILI gruppen hade betydligt större minskningar än DSE vid vart och ett av de fyra åren.

ILI gruppen hade en lägre användning av antidiabetika än DSE gruppen men ILI hade ändå en större förbättring i HbA1c.

Det var också i DSE gruppen som deltagare i större utsträckning påbörjade behandling med antidiabetika bland de som inte använde något diabetesläkemedel vid studiens början, det gällde alla åren i studien. Likaså var det fler deltagare i DSE som stod kvar på sin medicinering för diabetes under studien än de i ILI, samma mönster gällde för dem som använder insulin.

Deltagare i ILI uppnådde signifikant större minskning av systoliskt blodtryck (SBT) än deltagare i DSE under alla 4 år av studien, storleken på skillnaden minskade dock med tiden. Förbättringar i diastoliskt blodtryck (DBT) var i början större i ILI gruppen än DSE, men skillnaderna inte längre signifikanta vid år 4. Det var färre ILI deltagare än DSE deltagare som påbörjade en behandling av läkemedel för hypertoni i år 1, 2, och 3.

HDL-c ökade gradvis under de fyra åren i både DSE och ILI med betydligt större ökning i ILI än i DSE vid varje tidpunkt och en ganska konsekvent skillnad mellan de två grupperna under de fyra åren. ILI gruppen upplevde en signifikant större minskning av triglycerider under de första åren, men de två grupperna skilde sig inte

signifikant vid år 4. Både ILI och DSE gruppen hade signifikant minskning av det ojusterade LDL-c vid år 1 och 2, med inga signifikanta skillnader mellan de två grupperna. Från år 3 och 4 sågs signifikanta skillnader i de ojusterade analyser, DSE deltagare upplever större minskningar av LDL-c än ILI. Skillnaden var relaterad till ökad användning av blodfettsänkande läkemedel, särskilt statiner, i DSE gruppen. Efter justering av användning av lipidsänkande läkemedel vid studiestart och årligen så var förändringarna i LDL-c inte signifikant olika mellan ILI och DSE grupperna för något av de 4 åren.

Av deltagarna som uppnådde American Diabetes Association (ADA) mål för HbA<sub>1c</sub>, blodtryck och LDL-c vid kontroll varje år av försöket visade det sig att en betydligt större andel av ILI deltagare mötte ADA mål för HbA<sub>1c</sub> vid varje år och för blodtryck vid år 1, 2 och 3. Procenten deltagarna som uppnådde ADA mål för LDL-c skiljer sig inte förrän år 4 där 65 % av DSE deltagarna jämfört med 61 % i ILI nådde ADA mål.

ILI gruppen erbjuds fortsatt interventionsverksamhet för att bibehålla de förbättringar som uppnåtts för de olika riskfaktorerna. Verkliga skillnader i utveckling av CVD kommer inte att synas på flera år så fler uppföljningar är viktiga.

#### *4.1.3 Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes (3)*

I studie 3 ställs frågan om en radikal viktnedgång med ILI betyder något för hjärt- och kärlsjukdomar. Kortsiktiga studier om effekterna finns men långsiktiga effekter är fortfarande okända.

Totalt 5145 patienter inkluderades och randomiserades för att delta i ILI (2570) eller för DSE (2575) med start augusti 2001 och slut april 2004.

Egenskaperna hos patienterna i de två grupperna var likartade vid starten, medelåldern var 58,7 år, 60 % av patienterna var kvinnor och det genomsnittliga BMI var 36,0. Medeldeltagaren hade haft diabetes i fem år och 14 % av patienterna rapporterade en CVD-historia.

Den 14 september 2012 stoppades studien helt och median uppföljningsår var då 9,6 år och mer än 96 % av alla patienter som randomiserats till en studiegrupp var kvar till uppföljning.

Patienterna i ILI hade en signifikant större minskning av vikt och midjemått och en större förbättring i kondition än de i DSE. Skillnader i genomsnittlig viktnedgång var störst vid år 1 (8,6 % i ILI jämfört med 0,7 % i DSE) men förblev signifikant under hela studien. När studien avslutades var den genomsnittliga viktnedgången 6,0 % i ILI och 3,5 % i DSE.

Uppföljningen under första året visade att patienterna i ILI hade större förbättringar än DSE i HbA<sub>1c</sub> och även i alla andra uppmätta kardiovaskulära riskfaktorer, utom med LDL-c. Skillnaden i kardiovaskulära riskfaktorer minskade över tiden, men det är för HbA<sub>1c</sub> och SBT som skillnaderna är mest ihållande. LDL-c var lägre i DSE än i ILI under de 10 år av uppföljning. Användning av blodtryckssänkande läkemedel, statiner och insulin var lägre i ILI än i DSE.

Förekomsten av död från kardiovaskulära orsaker, icke-fatal hjärtinfarkt, icke-fatal stroke eller sjukhusinläggning för kärlkramp inträffade hos 403 patienter i ILI och hos 418 patienter i DSE utan någon signifikant skillnad mellan grupperna (1,83 och 1,92 händelser per 100 personår för respektive)

Det fanns inte heller någon signifikant skillnad mellan grupperna med avseende på de fördefinierade sammansatta sekundära utfall eller någon av de enskilda CVD händelser

som utgör den sammansatta resultat och det fanns inga signifikanta interaktioner mellan de fördefinierade subgrupper. Svår hypoglykemi, gallsten, frakturer, amputationer och hjärtsvikt övervakades om de rimligen hade påverkats av ILI

Förklaring till avsaknad av signifikant skillnad i CVD mellan grupperna är många men det går att fastslå att ILI inte minskar kardiovaskulär morbiditet eller mortalitet jämfört med DSE bland diabetiker med typ 2.

## 4.2 Effekt av intensiv glykemisk kontroll

### 4.2.1 Long-term effects of intensive glucose lowering on cardiovascular outcomes (4)

Det har tidigare visat sig att ett intensivt blodsockersänkande terapi (IGT) har hög dödlighet hos patienter med typ 2 diabetes och hög risk för CVD. Studie 4 beskriver 5- års resultat på en IGT inverkan på dödlighet och viktiga kardiovaskulära händelser.

Totalt 4733 deltagare randomiserades till att få antingen intensivterapi (IT) eller standardterapi (ST) för att sänka sitt blodtryck och 5518 deltagare randomiserades till en statin plus antingen fenofibrat eller placebo för kontroll av LDL-c. Inga signifikanta interaktioner noterats mellan IGT och blodtrycksterapi för det primära resultatet eller mellan IGT och lipidterapi för antingen de primära resultaten eller död oavsett orsak .

Det fanns dock tecken på en interaktion mellan IGT gruppen och den intensiva blodtryckssänkande (IBLT) gruppen med avseende på död oavsett orsak både före övergången och i slutet av försöket. Före övergången var denna interaktion kännetecknad av en marginellt högre dödlighet i IGT gruppen än i standardglukossänkande (SGT) gruppen där deltagarna också tilldelats IBLT men inte bland dem som också tilldelats standardblodtryckssänkande terapi (SBLT).

HbA<sub>1c</sub>nivåerna var före övergången i IT och ST grupperna 6,4 % respektive 7,5 %. Efter övergången var terapin lugnare (det vill säga, färre läkemedel eller lägre doser) för en viss indikation minst lika ofta i IT- som i ST-gruppen. Till exempel, vid det första besöket efter övergången så var den lugnare terapin indikerad i 94 % av deltagarna i IT-gruppen och 69 % av deltagarna i ST-gruppen. Vid det sista besöket så var HbA<sub>1c</sub>nivåer 7,2 % i IT-gruppen och 7,6 % i ST-gruppen.

Antalet deltagare som fick metformin, antidiabetika, tiazolidindioner, insulin och kombinationsbehandling med insulin och perorala antidiabetika liknande i de två grupperna vid det sista besöket.

Förekomst av allvarlig hypoglykemi och andra biverkningar inom de två grupperna var liknande efter övergången.

Riskfaktorerna visar effekten av IGT på alla resultat från randomisering fram till slutet av den aktiva behandlingsperioden och fram till slutet av studien. Innan övergången så var incidensen av det primära resultatet hos deltagarna i IT-gruppen 2,0 % per år jämfört med en incidens på 2,2 % per år bland deltagarna i ST-gruppen (riskfaktor 0,90) och den förblev obetydlig under hela observationsperioden (riskfaktor 0,91).

IT hade olika inverkan på två av de viktigaste komponenterna i det primära resultatet. Vid tidpunkten för övergången så var graden av icke-fatal hjärtinfarkt inom IT-gruppen lägre än i ST-gruppen (1,08 % mot 1,35 %, riskfaktor 0,79), men graden av kardiovaskulär död var ickesignifikant högre (0,71 % mot 0,55 %, riskfaktor 1,27).

Dessa olika effekter fanns kvar i slutet av studien med en grad av icke-fatal hjärtinfarkt i IT-gruppen som var lägre än i ST-gruppen (1,18 mot 1,42, riskfaktor 0,82) och en grad av död från kardiovaskulära orsaker som var högre (0,74 mot 0,57, riskfaktor 1,29).

Vid övergången fanns det en 21 % högre död, oavsett orsak, i IT-gruppen än i ST-gruppen (1,42 mot 1,16) och en 19 % högre grad vid slutet av studien (1,53 mot 1,27). Det fanns ingen tydlig skillnad mellan studiegrupperna i andra fördefinierade kardiovaskulära resultat.

Den IGT avbröts i förtid då graden av döda på grund av kardiovaskulära orsaker var förhöjd risk att dö oavsett orsak i jämförelse med en ST.

Riskfaktorernas förhållanden efter övergångsperioden skilde sig inte signifikant från de innan övergångsperioden för antingen de primära resultaten eller död oavsett orsak. Det fanns en möjlig skillnad i effekten av IT innan övergångsperiodens primära resultat bland deltagare med en vid starten HbA1c-nivå på 8 % eller mindre jämfört med dem med en nivå på mer än 8 %.

IT förknippas med högre dödlighet i jämförelse med ST, åtminstone för personer med hög risk för hjärt- och kärlsjukdomar och suboptimalt styrd diabetes, långvarig diabetes trots bra blodtryck och blodfettkontroll. Orsaken till högre dödlighet i IT-gruppen är fortfarande oklar men nivåer HbA1c under 6 % kan inte rekommenderas eller eftersträvas.

#### *4.2.2 The relationship between glycaemic control and mortality in patients with type 2 diabetes in general practice (10)*

Sambandet mellan dödlighet och glykemisk kontroll är fortfarande ett viktigt diskussionsämne. Studie 9 undersöker detta förhållande.

Totalt 1145 diabetes typ 2 patienter skrevs in i en prospektiv kohortstudie över sex år. Vid slutet av studien registrerades deras överlevnadsstatus och en dödlighetskvot beräknades med hjälp av standardiserade förhållande. Samband mellan HbA1c nivåer och mortalitet studerades. Medelåldern var 68,7 år och 54,3 % var kvinnor.

Efter en median uppföljningsperiod på 5,8 år så hade totalt 335 (31 %) av deltagarna dött. Standard Mortalitetens Graden (SMR) för den totala dödligheten var 1,86 och 2,24 för kardiovaskulär mortalitet.

Datum och dödsorsak kunde inte spåras för 6 respektive 20 patienter.

Av de 315 deltagare med kända dödsorsaker så kunde 51 % (n=161) härledas till hjärt-kärlsjukdom, 21 % (n=70) till maligniteter och 10 % (n=34) till luftvägssjukdomar.

Riskfaktor för det uppdaterade HbA1c medelvärde var 1,21 för mortalitet.

Riskfaktorerna i de uppdaterade HbA1c kategorierna < 6,5 % (n=228), 7-8 % (n=318), 8-9 % (n=208) och ≥ 9 % (n=144) innebar 1,11, 1,40, 1,43 och 2,26 i jämförelse med HbA1c 6,5-7 % (n=245) för mortalitet.

Riskfaktor för den uppdaterade HbA1c i kategorierna < 6,5 % (n=228), 7-8 % (n=318), 8-9 % (n=208) och ≥ 9 % (n=144) innebar 0,94, 1,40, 1,71 och 3,13 jämfört med HbA1c 6,5-7 % (n=245) för kardiovaskulär mortalitet.

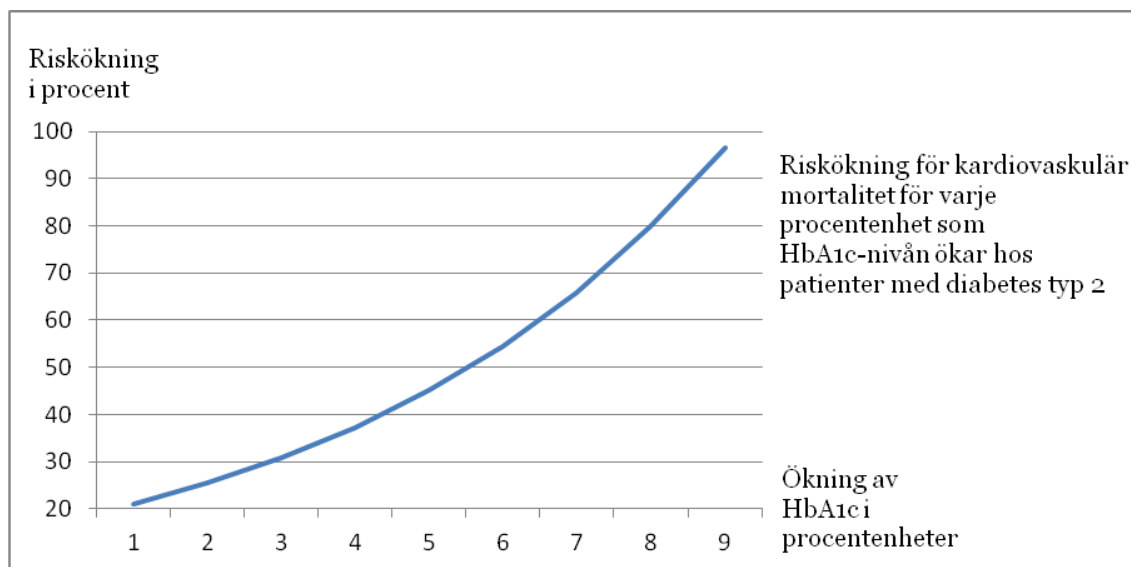
För varje procentenhet som HbA1c ökade så ökade riskkvoten för total dödlighet med 21 %, figur 2. Riskkvot för gruppen med mycket dålig glykemisk kontroll var 2,21 för total dödlighet och jämförelsevis 1,0 för gruppen med normal kontroll.

HbA1c verkar vara en prediktor för dödlighet hos diabetes mellitus typ 2 patienter.



Tänkbar fysiologisk förklaring till effekten av kroniskt förhöjda glukosnivåer på CVD risker är att glukos kan reagera med olika proteiner som då bildar avancerade glukationslutprodukter. Det kan leda till långsiktiga komplikationer av diabetes, plackbildning och åderförkalkning.

Det är med andra ord viktigt att ha en god kontroll på sitt HbA1c som diabetiker.



**Figur 2.** Hur risken för kardiovaskulär mortalitet ökar när HbA1c-värdet ökar, (1 procentenhet leder till 21 % ökning, 2 procentenheter till 25 %, 3 procentenheter till 31 %, 4 procentenheter till 37 %, 5 procentenheter till 45 %, 6 procentenheter till 54 %, 7 procentenheter till 66 %, 8 procentenheter till 80 % och 9 procentenheter till 96 %) värdet på y-axeln visar procentuell risk att dö och x-axeln visar procentuell ökning av HbA1c värdet oavsett startnivå. (10)

### 4.3 Effekten av viktkontroll

#### 4.3.1 *The effects of excess weight gain with intensive diabetes mellitus treatment on cardiovascular disease risk factor and atherosclerosis in type 1 diabetes mellitus, (5)*

IT av diabetes mellitus typ 1 minskar förekomst och utveckling av mikrovaskulära komplikationer jämfört med konventionella behandlingar (ST).

IT har dock allvarliga biverkningar som hypoglykemi, viktökning och bukfetma. Syftet med studie 5 är att ta reda på om de allvarliga biverkningarna av IT har något samband med aterosklerotiska sjukdomar.

Frivilliga till studien the Diabetes Control and Complications (DCCT) fördelades randomiserat mellan IN och ST. Deltagarna hade en medelålder på 35 år, det var 45 % kvinnor, 97 % var vita och alla hade diagnosen diabetes mellitus typ 1.

Från det att DCCT påbörjades till Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) år 6 så sågs att IT- och ST-grupperna ökade i vikt då de efter DCCT besöket hade fortsatt att öka i vikt. IT och ST var ursprungligen kategoriserade för de med stor viktökning men upplevde en liten men ickesignifikant viktökning under samma tid.

Alla grupper med eller utan viktökning upplevde dock signifikanta öknings av midjemåtten. Det kan nämnas att olikheterna i BMI och midjemått mellan de med kraftig viktökning (KV) och de med minimal viktökning (MV) har kvarstått under EDIC uppföljning, Figur 3.

Med IT hade alla grupper liknande glykemisk kontroll vid uppföljningsbesök i DCCT och alla upplevde ökning av HbA1c nivåer under EDIC uppföljningen, ökning av HbA1c var signifikant större i KV jämfört med MV trots hjälp med större insulindoser. Med ST var insulindoserna högre och HbA1c nivåerna trendmässigt lägre vid DCCT besöket hos KV jämfört med MV och båda grupperna upplevde förbättring av glykemisk kontroll under EDIC uppföljningen med liknande HbA1c nivåer och insulindoser vid EDIC år 6.

Vid DCCT kontrollen var nivåerna av total kolesterol, LDL-c, icke-HDL-kolesterol och procent av patienter med LDL-c > 2,59 mmol/L (100 mg/dl) högre hos KV än hos MV och med IT och de förblev högre vid båda EDIC uppföljningsbesöken.

HDL-c var lägre bland KV än hos MV på DCCT besöket och EDIC år 1 besöket. Vid EDIC år 6 hade dock HDL-c ökat i båda grupperna så nivåerna var inte längre statistiskt olika trots viktökning och signifikanta öknings av triglycerid- (TG) nivåer i båda grupperna. Under EDIC uppföljningarna sågs att användning av lipidsänkande läkemedel var större i KV än MV (7 % vid EDIC år 1, 26 % vid EDIC år 6 och 48 % av EDIC år 8-9 för KV jämfört med 2 %, 11 % och 32 % för motsvarande tidpunkter för MV).

De blodfettvärden som uppmättes vid DCCT besöken var halter av apolipoprotein B och LDL-c och de var högre bland KV än MV, men Lp nivåerna var inte annorlunda.

SBT och DBT var högre för KV än MV vid varje besök trots ökad användning av mediciner för högt blodtryck i KV jämfört med MV (17 % vid EDIC år 1, 44 % vid EDIC år 6 och 88 % av EDIC år 8-9 för MV jämfört med 9 %, 27 % och 48 % för motsvarande tidpunkter för MV). För ST-gruppen fanns inga signifikanta skillnader i lipidnivåer eller blodtryck vid någon tidpunkt.

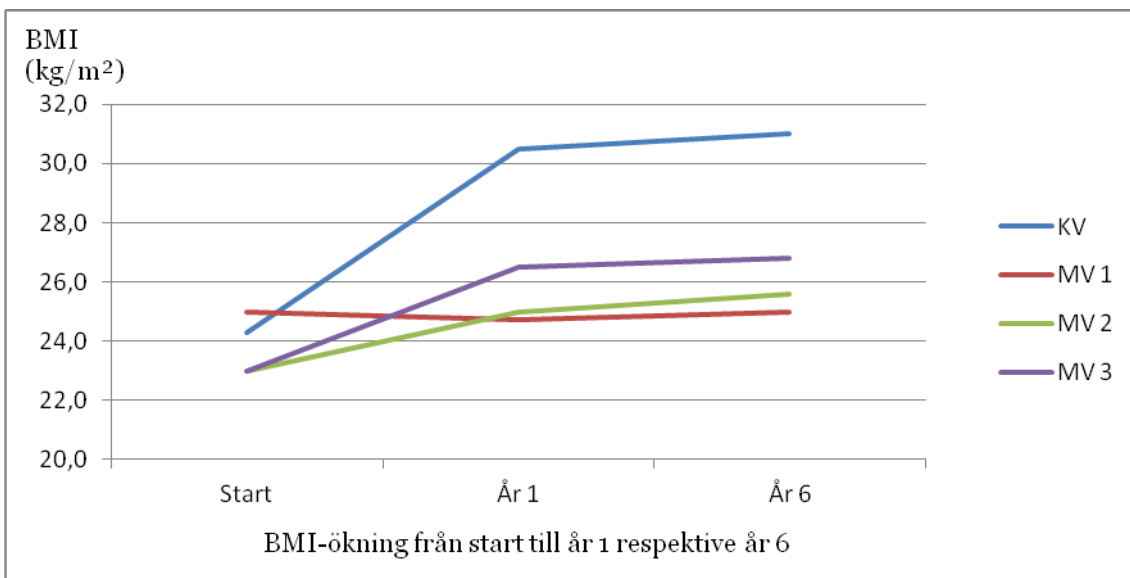
Vid sista DCCT besöket uppfyllde MV i IT det metaboliska syndromets (MET) kriterierna för HDL-c och blodtryck medan KV vanligen uppfyllde HDL-c, blodtryck och midjemått kriterierna. Likaså uppfylldes de vanligaste MET kriterierna av MV i ST på DCCT besöket såsom HDL-c och blodtryck. Å andra sidan hade KV i ST ungefär lika stora proportioner vad gäller midjemått, lipider och blodtryckskriterierna.

Proportionellt så uppfyllde KV en eller flera MET kriterier än MV vid varje DCCT och EDIC besök i både IT- och ST-grupperna.

Intima-media tjocklek (IMT) vid EDIC år 1 var större bland KV än MV med hänsyn till justeringar för behandlingsgruppen (IT eller ST), ålder, kön, rökning, typ av skanningsmaskin som användes och uppdaterats, vägt medelvärden för urinalbuminutsöndringshastighet, HbA1c, SBT och DBT. Både KV och MV hade öknings i IMT mellan år 1 och år 6 vid uppföljning. Det fanns emellertid ett stegvis högre medelvärde av IMT bland KV jämfört med MV vid år 6.

Sannolikheten att ha en ökad Coronary Arteries Calcium (CAC) poäng är högre bland KV jämfört med MV.

De flesta patienter (753 av 1015 eller 74 %) rapporterade en familjehistoria av typ 2 diabetes, hyperlipidemi eller hypertoni. Efter justering för ålder, kön, maskintyp, rökning, urinalbuminutsöndringshastighet, HbA1c, ökande frekvensen av en eller flera av dessa familjära diagnoser i IT-grupp i samband med ökande IMT vid både EDIC år 1 och EDIC år 6. Å andra sidan var CAC poängen inte signifikant associerade med dessa släkthistorier i IT-gruppen. Motsvarande analyser för ST var alla icke-signifikanta.



**Figur 3.** BMI-ökning från start, år 1 respektive år 6 för grupp KV (n=122): stor viktökning, grupp MV 1, MV 2 och MV 3 (n=394 MV-grupperna totalt): liten eller ingen viktökning, vid intensivterapi av diabetes typ 1.

#### 4.4 Effekten av ”mindful eating”

##### 4.4.1 Comparative effectiveness of a mindful eating intervention to a diabetes self-management intervention among adults with type 2 diabetes (6)

MB-EAT-D är en effektiv metod för att åstadkomma viktkontroll och glykemisk kontroll hos personer med diabetes typ 2. Studie 7 jämför effekten av MB-EAT-D och Smart Choice (SC).

Det är en prospektiv randomiserad kontrollstudie. Deltagarna var mellan 35 och 65 år, hade diabetes typ 2, BMI högre eller lika med 27 och HbA1c högre eller lika med 7 %. Uppföljning skedde efter tre månader och då bedömdes kostintag, fysisk aktivitet, vikt, glykemia och fasta insulin. I MB-EAT-D ingår meditation, kostråd, motion och kroppskännedom. Meditation är en del för att påverka ätbeteenden. CD-skivor med ledd meditation tillhandahålls. SC består av en mer traditionell diabetesbehandling med information för kost och motion.

Sammanlagt 450 personer tillfrågades att vara med i studien. 44 svarade inte trots upprepad kontakt och 406 bedömdes till slut kunna delta. Av dessa uppfyllde 245 inte inkluderingskriterierna och 93 avstod från att delta, kvar var då 68 personer.

32 deltagare randomiserades till MB-EAT-D varav 27 tilldelades behandlingen och insamling av uppgifter slutfördes.

36 personer randomiserades till SC varav 25 tilldelades behandlingen och insamling av uppgifter slutfördes.

Det fanns ingen signifikant skillnad i hur många som inte avslutade behandlingen mellan behandlingsgrupperna. Det fanns inga skillnader i demografiska egenskaper, BMI eller HbA1c mellan de som fullföljde och de som inte fullföljde studien. I genomsnitt deltog deltagare i 7,0 respektive 6,5 av de 10 gruppmöten som erbjöds för MB-EAT-D och SC.

Det fanns ingen signifikant skillnad mellan grupperna när det gäller förändringen av vikt, BMI, midjemått, fasteglukos, HbA1c eller insulin vid studiens slut.

Viktminskning för SC-gruppen ( $-2,92 \pm 0,54$  kg) var större än för MB-EAT-D-gruppen ( $-1,53 \pm 0,54$  kg) vid 3-månaders uppföljning, men detta var inte statistiskt signifikant. Förändringar i vikt och BMI från start till efter behandlingstiden och från start till studiens slut var signifikant i båda grupperna. Både SC- och MB-EAT-D-grupperna upplevde en signifikant minskning från start till studiens slut i medelvärde HbA1c värden. Det fanns en signifikant minskning i fasteinsulin för SC-gruppen omedelbart efter behandlingstiden.

Det fanns en signifikant skillnad mellan behandlingsgrupperna i förändringen av intag av transfetter, totalt fiberintag och totalt sockerintag vid studiens slut.

Det fanns en signifikant minskning av energiintaget, glykemiskt index och glykemisk belastning för SC gruppen omedelbart efter behandlingstiden och vid studiens slut. MB-EAT-D deltagarna rapporterade en signifikant minskning av energiintaget omedelbart efter behandlingstiden och vid 3-månaders uppföljning och en betydande minskning av den glykemiska belastningen vid studiens slut.

Mängden fysisk aktivitet och receptbelagda läkemedlen var liknande mellan grupperna under hela studien och ändrades inte signifikant.

Båda behandlingarna i studie 6 lägger fokus på matvanor och inte fysisk aktivitet, andra studier där även fysisk aktivitet varit i fokus har resulterat i större viktneđgångar. Det är nödvändigt att ge personer med diabetes nödvändig kunskap och färdigheter för att de ska kunna förändra invanda beteenden och framgångsrikt själv hantera sjukdomen. Det finns ett akut behov av effektiv forskning för att utvärdera nya interventioner.

## **4.5 Effekt av noggrann kartläggning av hjärtats status**

### *4.5.1 Prognostic value of myocardial perfusion scintigraphy in type 2 diabetic with mild, stable angina (7)*

Studie 7 handlar om att bestämma det prognostiska värdet av reversibel myokardiala perfusion defekter (MPD) på myokardiala perfusion scintigrafi (MPS) hos patienter med typ 2 diabetes mellitus och milda angina pectoris (AP) symtom.

Mellan oktober 2002 och juli 2004 remitterades 329 patienter för MPS som en del av provningsfasen till MERIDIAN studie.

10 patienter uteslöts från denna analys på grund av att deras AP förvärrades under MPS (2), resultatlösa MPS (2) eller återkallelse av samtycke till att vara med i studien (6).

De återstående 319 patienterna var berättigade till den aktuella analysen. En patient drog senare tillbaka sitt medgivande direkt efter det första uppföljningsbesöket.

Fördelningen av klassiska CVD riskfaktorer var typiska för en typ 2 diabetiker.

Den genomsnittliga deltagaren hade haft diabetes i 8 år och 38 % av deltagarna var insulinberoende.

Nästan hälften av patienterna (47 %) hade kranskärlssjukdom, det vill säga varit med om ballongvidgning (PCI), hjärtinfarkt (MI) eller kranskärlskirurgi (CABG).

Av alla patienter behandlades 84 % med acetylsalicylsyra (ASA), 73 % med lipidsänkande terapi (LST) och 73 % med betablockerare (BB).

Av 319 patienter kunde 200 (63 %) på ett lämpligt sätt utföra ett konditionstest, hos 113 patienter (36 %) fick kärlvidgande stress tillämpas och i 6 (2 %) fall utfördes dobutamin stresstest. Hos 290 (91 %) patienter användes <sup>99m</sup>Tc-märkt perfusion spårämnen. Semikvantitativa perfusion avvikelser (fixerad eller reversibel) hittades hos 208 (65 %) patienter. 60 (19 %) patienter hade bara fixerade defekter, 78 (24 %) hade blandade defekter och 70 (22 %) hade bara reversibla defekter. Således visade 148 (46 %) patienter reversibel perfusion, 85 (26 %) hade måttlig ischemi och 63 (20 %) svår ischemi.

De 148 patienter som var berättigade till randomisering för MERIDIAN studien, var 76 patienter randomiserades till tidig invasiv behandling och 72 patienter till fortsatt farmakologisk behandling.

Patienter med reversibla defekter var äldre, främst manliga och hade en högre prevalens av Canadian Cardiovascular Society classification (CCS) II/IV och var mindre benägna att ha genomgått PCI. Dessutom fick dessa patienter intensivare anti-AP terapi och hade flera elektrografi- (EKG) avvikelser.

De koronara ingripanden som utfördes under uppföljningen, undantaget randomiserat drivna rutiner, presenteras här. Av de 148 patienter med reversibla defekter så är insatserna presenteras i förhållande till behandlingsstrategier.

Under uppföljningen hade 13 (8 %) av de 171 patienter utan reversibla defekter en ökning av sin AP och de genomgick elektiv kranskärlsröntgen.

Efterföljande revaskulering utfördes i 3 (2 %) av dessa patienter. Dessutom genomgick en patient CABG efter en MI.

Av de 72 patienter med reversibla myokardiala perfusion som randomiserades till fortsatt farmakologisk behandling fick 18 (25 %) genomgå elektiv kranskärlsröntgen och 11 (15 %) genomgick efterföljande revaskulering.

Tre patienter (4 %) där en akut MI med primär PCI (2) eller räddnings- CABG (1) genomfördes. En patient genomgick en upprepad PCI efter 10 månader.

Samtliga 76 patienter som tilldelats tidig invasiv behandling genomgick angiografi (CAG). Ingen eller endast icke-signifikanta koronara avvikelser upptäcktes hos 17 (23 %) patienter. Hos 3 patienter (2 patienter med kärlsjukdom och 1 patient med flera kärlsjukdomar) var inget ingripande möjligt och 1 patient vägrade ytterligare behandling.

Av de resterande patienterna väntade 37 på PCI och 18 på CABG.

En patient genomgick en upprepad CABG 2 år efter en akut CABG.

Dessutom genomgick 1 patient primär PCI för en akut MI 9 månader efter akut PCI.

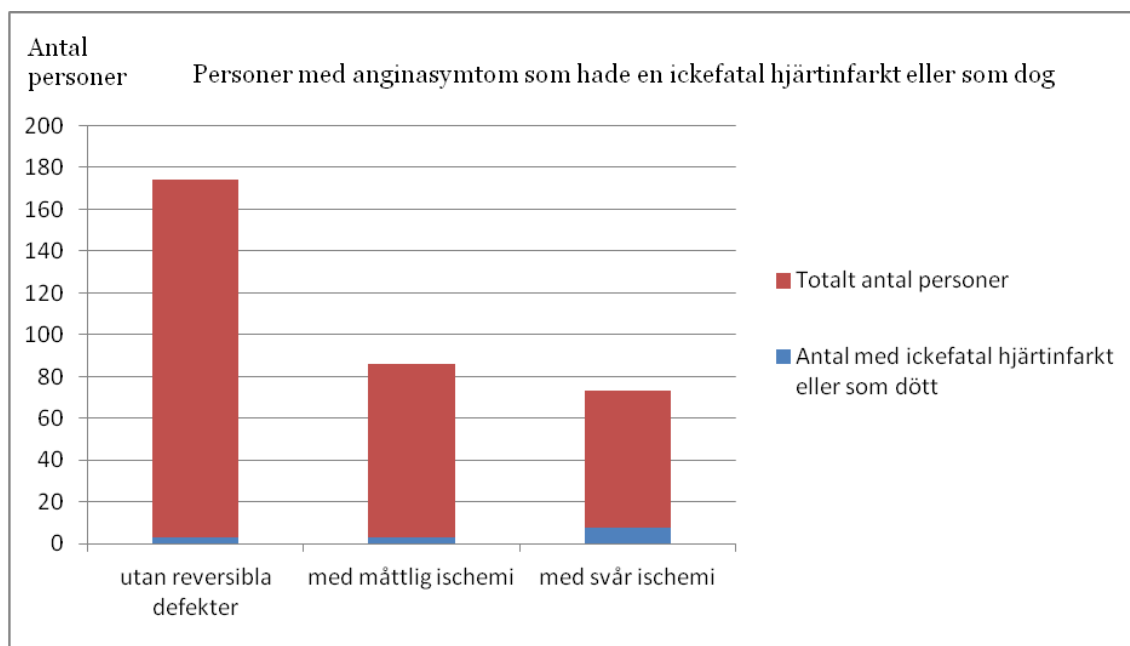
Den genomsnittliga uppföljningsperioden på 148 patienter med och 171 patienter utan reversibla defekter var  $2,2 \pm 0,7$  och  $2,1 \pm 0,6$  år. Under uppföljning 3 av 171 (1,8 %) patienter utan reversibla defekter hade 3 av 83 patienter med måttlig ischemi och 8 av 65 patienter med svår ischemi på MPS en icke - fatal hjärtinfarkt eller dog av en hjärthändelse. Figur 4

Skillnaderna i händelsefrekvens mellan patienter utan och patienter med måttlig eller svår ischemi var statistiskt signifikant.

Beräknade årliga händelser var 0,8 för patienter utan defekter, 1,5 och 5,8 för patienter med måttlig respektive svår ischemi.

Förutom svårighetsgraden av myokardischemi så är användning av insulin en oberoende prediktor för hjärtdöd och ickefatal hjärtinfarkt. Det antas bero på att patienter som behöver insulin är mer benägna att utveckla negativa händelser som till exempel åderförkalkning.

Det finns inget samband med hur länge individen haft diabetes typ 2.



**Figur 4.** Antalet som haft en ickefatal hjärtinfarkt eller dött av de personerna med anginasymtom och fördelat på svår (8 av 65 personer), måttlig (3 av 83 personer) respektive ingen ischemi (3 av 171 personer). (7)

#### 4.5.2 Myocardial structure, function and scar in patients with type 1 diabetes mellitus (8)

Studie 8 behandlar relationen mellan CVD och hjärtmuskelnns struktur, form och ärr hos personer med diabetes mellitus typ 1.

1240 stycken av de 1301 DCCT/EDIC deltagare som var aktiva under år 14-16 i EDIC screenades för Cardiovascular and Metabolic Research (CMR).

1017 deltagare togs med i studien eftersom de diagnostiserades för CMR. Av dessa var 755 (74 %) också undersökta med gadolinium för fördröjd förbättring av CMR. Av 262 som inte fick gadolinium CMR var de flesta (173, 66 %) uteslutna på grund av måttlig eller sämre nedsatt njurfunktion, njurtransplantation eller dialys.

Genomsnittsåldern på deltagarna var 49 år, 48 % av dem var kvinnor och deras genomsnittliga tid som diabetiker var 28 år.

Den kardiovaskulära riskprofil hos deltagare som genomgick CMR liknade den hos dem som hade screenats. Vid tiden för CMR hade ungefär 50 % av deltagarna högt blodtryck och majoriteten (41 %) använde blodtryckssänkande läkemedel och 11,5 % av deltagarna var rökare. 64 % hade hyperkolesterolemi och av dem behandlades 57 % med blodfettsänkande läkemedel.

Vid jämförelse av hela CMR kohorten så hade deltagare med fördröjd förbättring av CMR en något lägre förekomst av högt blodtryck och mindre andel använde blodtryckssänkande läkemedel, de hade minimalt lägre HbA1c-nivåerna, lägre total kolesterol och TG.

Förekomsten av diabetiska komplikationer under perioden för CMR undersökning var 3,6 % för klinisk eller tyst hjärtinfarkt, 20,3 % för retinopati, 9,6 % för makroalbuminuri eller njursjukdom i slutstadiet, 31,7 % för autonom neuropati och 29,4 % för perifer neuropati. Med undantag för retinopati så var dessa komplikationer något lägre än för deltagare som screenats för CMR.

Kardiovaskulära egenskaper hos de deltagare som hade en förbättring av CMR sjukdom liknade den hos de i den avskärmade studiekohorten.

Förekomsten av klinisk eller tyst hjärtinfarkt och icke-noll CAC poäng och gemensamma IMT på halspulsåderns skiljde sig inte signifikant mellan den avskärmade kohorten, CMR och gadolinium CMR deltagare. Men retinopati, makroalbuminuri/terminal njursjukdom, autonoma och perifer neuropati var mindre frekventa i deltagare med fördröjd förbättring CMR än de utan.

Den totala förekomsten av MI-ärr var 4,3 % (32/741). 16 patienter hade ischemiska ärr (IS) och 16 hade det icke-ischemiska ärr (IIS).

Män hade en högre förekomst av ärr jämfört med kvinnor (5,8 % mot 2,2 %)

Bland de 32 deltagarna med MI-ärr från CMR hade endast 6 (19 %) tidigare upplevt en kliniskt prövad MI; alla 6 av dessa deltagare hade IS av CMR. Fem av 32 deltagare (16 %) hade bevis för tyst hjärtinfarkt. Bland dessa fem deltagare hade 3 IS och 2 IIS.

Av dem som inte hade ärr på hjärtmuskel av CMR (n = 709), hade 4 (0,6 %) en verifierad klinisk MI och 13 (1,8 %) hade en EKG - definierad tyst MI.

Av EDIC deltagare utan tecken på MI eller EKG-definierade MI (n=713), hade 21 (2,9 %) CMR definierade ärr, varav de flesta var icke-ischemiska snarare än ischemiska ärr.

Förekomsten av hjärtärr hos manliga patienter var 2,5 gånger högre jämfört med kvinnliga patienterna.

För varje tio års åldersökning så ökade risken för befintliga MI-ärr 2,2 gånger. Hypertensiva deltagare, inklusive de på blodtryckssänkande läkemedel, hade 2,4 gånger högre risk för att ha hjärtärr än normotensiva deltagare.

Deltagare som hade högre betynder HDL-c hade en lägre risk att få MI-ärr.

Deltagare med högre HbA1c hade 1,5 gånger större riks för hjärtärr per 1 % ökning av HbA1c. Dessutom hade deltagare med makroalbuminuri en 4 gånger högre risk för hjärtärr jämfört med de utan makroalbuminuri.

Större vänster ventrikelmassa, slutsystoliska volym och avslutande diastoliskt volymindex var signifikant associerade med högre odds för MI-ärr. Risken för myokardiala ärr var större i samband med lägre ejektionsfraktion.

Höjda HbA1c- och makroalbuminvärden kan associeras med struktur- och funktionsförändringar i vänsterkammaren så som strukturförändringar och ärr hos diabetiker med typ 1.

Vänsterkammarehypertrofi och hjärtsvikt är diabetiska hjärtmuskelsjukdomar och kan uppstå direkt på grund av diabetes utan samtidig hypertoni eller ateroskleros. Resultaten visar vikten att sköta HbA1c.

## **4.6 Effekten av kraftig hypoglykemi**

### *4.6.1 Severe hypoglycemia and cardiovascular disease incidence in type 1 (9)*

Studien undersöker hur svår hypoglykemi ökar CVD händelser hos diabetiker. Svår hypoglykemi definieras som nog för att kräva annans hjälp.

Datainsamlandet genomfördes via ett frågeformulär för att kartlägga CVD händelser men stödjer inte den hypotes som studien bygger på.

Av de 3250 patienter som rekryterades vid starten så fanns svarsuppgifter om allvarliga hypoglykemiska episoder tillgängliga för 3248 (99,9 %) patienter. Av dessa patienter hade 2899 personer inga tecken på CVD vid första undersökningen.

Av dessa 2899 patienter kunde inte uppföljning erhållas för 383 personer på grund av att fyra lokala centra inte deltog i den prospektiva studien (n=358), 7 patienter uppfyllde inte inklusionskraven och 18 patienter hade en okänd status.

335 patienter inkluderades inte heller på grund av saknad data om sjuklighet och/eller död (22 av 74) vilket resulterar i 2181 individer med fullständiga uppgifter.

Fördelningen vid start av allvarliga hypoglykemiska episoder skilde sig inte mellan patienter som var kvar i studien (ingen allvarlig incidens 1495/68,5 %, 1-2 allvarliga incidenser 418/19,2 % och tre eller fler allvarliga incidenser 268/12,3 %) och de som gick förlorade vid uppföljningen (ingen allvarlig incidens 477/66,5 %, 1-2 allvarliga incidenser 141/19,6 % och tre eller fler allvarliga incidenser 100/13,9 %), inklusive patienter med okänd orsak död (ingen allvarlig incidens 14 av 22/63,6 %, 1-2 allvarliga incidenser 2 av 22/9 % och tre eller fler allvarliga incidenser 6 av 22/27,2 %).

Människor som hade upplevt tre eller fler allvarliga hypoglykemiska episoder med lägre HbA1c-värden hade också en längre historia av diabetes och högre prevalens av både retinopati och distal symmetrisk polyneuropathy (DSP).

Efter en median uppföljningstid på 7,3 år hade 176 patienter haft CVD händelse, antingen fatal eller icke-fatal. Procentsatserna för fallpersoner med CVD händelse var liknande bland patienter med ingen (7,6 %, n=114, 12 dödliga och 102 icke-dödlig), 1-2 (7,9 %, n=33, 3 fatala och 30 icke-dödlig) och tre eller mer allvarliga hypoglykemiska episoder (10,8 %, n=29, 0 fatala och 29 icke-dödlig).

Andelen patienter som hade fatal/icke-fatal CVD händelse var jämförbar hos patienter som rapporterar (9,0 %) och som inte rapporterar (7,5 %) svår hypoglykemi vid start och vid uppföljningen (icke-fatal endast 9,1 och 7,8 %).

Antalet svåra hypoglykemiska händelser vid start och vid uppföljningen visade en statistiskt signifikant korrelation. Dessutom fanns det en signifikant korrelation mellan antalet svåra och totala hypoglykemiska händelser som påträffades vid undersökningens uppföljning.

Nästan en tredjedel (33 %) av de 531 patienter i fallkontrollstudien förklarade en eller flera allvarliga hypoglykemiska episoder under det senaste året. 19 % av patienterna hade 1-2 episoder och 14 % hade tre eller flera episoder. Proportionerna hos kontrollpersoner var liknande i de hypoglykemiska kategorierna.

Det är andra riskfaktorer som leversjukdom, njursjukdom, kognitiv nedgång, cancer och mediciner i kombination som snarare ökar risken för kardiovaskulära sjukdomar än allvarlig hypoglykemi ensamt.



## 5. Diskussion

### 5.1 Hur påverkas hjärta och kärl av viktnedgång och matvanor vid diabetes?

Patienter med typ 2 diabetes löper två till fem gånger så stor risk att utveckla CVD i jämförelse med personer som inte har diabetes typ 2 (10). En patient med diabetes typ 2 lider också ofta även av övervikt, hypertoni och hyperlipidemi som är stora riskfaktorer vad gäller CVD. Diabetes typ 2 räknas som en oberoende riskfaktor för CVD morbiditet och mortalitet och mellan 50 och 75 % av alla dödsfall hos patienter med diabetes typ 2 är relaterade till CVD komplikationer (10). En viktnedgång är viktigt för att minska riskfaktorerna för CVD (3). Medicinering av hypertoni och hyperlipidemi är också viktigt för att underlätta för hjärta och kärl (2). I många fall är medicinering med antidiabetika inte tillräckligt för att sänka HbA1c.

En annan viktig sak att tänka på för diabetiker med typ 2 är förekomsten av AP (7). Typ 2 diabetiker med milda AP-symtom och med ingen eller måttlig myokardischemi har låg årlig hjärthändelse medan det är tre till sex gånger större risk för hjärthändelse för patienter med allvarlig myokardischemi (7).

Det har visat sig att många diabetiker med typ 2 lider av AP utan att själva vara medvetna om det. Nästan 50 % av alla diabetes typ 2- patienter har mild AP myokardischemi men anginasymtomen är atypiska och mindre distinkta hos dessa patienter och därmed svårare att upptäcka (7). Det finns undersökningar som kan upptäcka och fastställa hur allvarlig angina det är frågan om.

Risken att dö ökar betydligt om individen har allvarlig ischemi på grund av anginan (7). Det vore därför värdefullt med fler undersökningar så att anginan kan upptäckas innan symtomen dyker upp. Det finns bra metoder i dag att upptäcka och arbeta förebyggande och att det är önskvärt att det blir en årlig rutinundersökning hos diabetiker med typ 2. Det är rimligt att fokus läggs på livsstilsråd, noggrannare övervakning och optimerad farmakologisk behandling, aggressiv och invasiv metod är motiverad för patienter med svår ischemi.

Behandling av diabetes skall noggrant anpassas efter individen. Det är viktigt att fastställa hur länge individens diabetes varit obehandlad, vilka andra riskfaktorer som finns, om individen har några CVD, vilka förutsättningar som individen har och vilken inställning till stora förändringar patienten har till exempel till motion och diet. Förståelse, information och motivation bör vara grundstenarna när en patient skall påbörja en diabetesbehandling.

Resultaten från de studier som ingår i detta arbete visar att om inga allvarliga akuta riskfaktorer finns är ökad fysisk aktivitet den viktigaste åtgärden i det förebyggande arbetet för en diabetiker med typ 2 (1). Ett stillasittande liv är det största hotet mot människans hälsa och en stor orsak till den stora andelen diabetiker typ 2 (1). Ökad aktivitet kan leda till viktreduktion vilket minskar risken för att drabbas av diabetes. En bra och näringsrik kost är en annan viktig faktor i det förebyggande arbetet.

### 5.2 Hur kan individen själv påverka riskfaktorerna vid diabetes?

Många olika dieter har jämförts i åtskilliga studier för att komma fram till den lämpligaste behandlingen av diabetes. Det handlar om att hitta en hållbar livsstil. Förutsättningarna är lika många som antalet diabetiker och det är därför viktigt att

skraddarsy en behandling som passar individens behov och förutsättningar. Kan man som diabetiker påverka alla faktorer som påverkar ens sjukdomsstatus? Finns det faktorer som är viktigare än andra att rikta in sig på? Finns det faktorer som inte kan påverkas? Då det finns motstridiga uppgifter om riskfaktorer och vilka av dessa som en diabetespatient kan påverka är det angeläget att närmare analysera studier som behandlar dessa frågeställningar.

Fokus har lagts på behandlingarna ILI, DSE, MB-EAT-D och SC. Fördelar med att det finns flera olika terapiformer är att det tillåter patienten att välja vad som passar bäst för den individens egenvårdsbehov och livssituationen. Det har det gjorts många studier om ILI och där ILI jämförts med DSE.

ILI har visat sig vara effektivare än DSE för att öka fysisk aktivitet och förbättra hjärthälsan hos feta och överviktiga diabetiker med typ 2 (1). ILI ger större vikt förluster än DSE och även bättre glykemisk kontroll, blodtryck, HDL-c och TG, vilket är avgörande för att förhindra långsiktiga vaskulära komplikationer (2). ILI ger mycket tid med lägre risker för diabetiker med typ 2 än vad DSE gör. DSE i sin tur är en bra behandling med goda resultat och det viktiga är att behandla en diabetes för att minska riskfaktorer och följsjukdomar oavsett behandlingsform.

Det finns få studier som jämför MB-EAT-D och SC men det antas att behandling med MB-EAT-D ger större viktminskning än SC. I studie 6 har däremot SC-gruppen lyckats bättre men det kan vara så att MB-EAT-D-behandlingen är gynnsammare ur ett långsiktigare perspektiv. Deltagarna i MB-EAT-D uppmuntras att meditera 6 dagar/vecka och även att träna på mindre meditationer innan måltiderna för att medvetandegöra situationen. Studie 6 varade under tre månader. Långsiktiga effekter av behandlingen är inte kända, det behövs fler studier.

Det är viktigt att skapa kunskaper om vilka behandlingar som passar bäst för olika individer och hur de blir effektivast. Läkare och behandlingsutbildare behöver vara väl insatta i de olika metoderna, kunna förmedla kunskap och lära ut hur förändring av dåliga beteenden kan ske och hur patienterna själva framgångsrikt kan hantera sin sjukdom.

Vilken slags behandling som patienten lyckas bäst med långsiktigt är nog individuell. De redovisade studierna är tämligen korta. Den längsta studien är på fem år, så det behövs fler längre undersökningar. Det skulle behövas uppföljningar många år efter en diagnos och framför allt fler träffar per år. ILI är den behandlingsform som erbjuder flest träffar mellan patienter och terapeuter. Patienterna fick genom dessa träffar mer stöd och det är också ILI som lyckas bäst vad gäller konditionsökning och viktminskning. ILI är också den terapin som har bäst resultat vad gäller andra riskfaktorer (1, 2, 3).

### **5.3 Hur påverkar det glykemiska värdet riskerna för hjärt- och kärlsjukdomar vid diabetes?**

Ett viktigt diskussionsämne är sambandet mellan graden av glykemisk kontroll och dödlighet. Patienter med dålig glykemisk kontroll och höga HbA1c nivåer associeras med högre mortalitet och kardiovaskulära effekter.

Vid en 1 % minskning av HbA1c sjunker risken för att få en hjärtinfarkt med 14 %, risken att få en stroke sjunker med 12 % och död av annan orsak med 14 %. På motsvarande sätt ökar risken för total dödlighet med 21 % när HbA1c ökar med 1 % (10). Det finns även studier som visar att låg målnivå inte automatiskt leder till minskad dödlighet och samtidigt ser man att HbA1c är en signifikant prediktor för dödlighet.

Dålig glykemisk kontroll verkar ha stor betydelse i det avseendet och med andra ord så kan en patient med bra eller måttlig kontroll på sitt glykemiska värde bättre fokusera på andra riskfaktorer som rökning, hypertoni, hyperlipidemi och övervikt.

Det är uppenbart att det är viktigt att få en bra kontroll på sin glykemiska nivå, åtminstone för de med HbA1c över 9 % (10). Glukos kan reagera med olika proteiner och bilda avancerade glukationslutprodukter som kan bidra till långsiktiga komplikationer vid diabetes som åderförkalkning, plackbildning.

IGT har tidigare visat sig öka dödligheten bland personer med avancerad typ 2 diabetes och öka risken för CVD (4). Det är därför inte rekommenderat att ge dessa patienter en IT. Orsaken till att den grupp som fick IT hade en högre dödlighet är fortfarande oklar. Allvarlig hypoglykemi är inte orsaken till den högre dödligheten (4). I IT-gruppen var andelen hypoglykemi lika även efter det att intensivbehandlingen avslutades .

Det finns många andra parametrar att analysera för att hitta svar på varför dödligheten blev högre hos den gruppen som fick IT än de som fick ST. Faktorer som viktökning, läkemedel, kombinationer av läkemedel, interaktioner av läkemedel, interaktioner mellan blodtryck och glykemin är viktiga att analysera. Enligt detta så ska inte nivåer HbA1c under 6 % rekommenderas eller eftersträvas (4).

Vid intensiv diabetesbehandling sågs i en studie en centrering av fettansamlingarna i kroppen och en ökning av blodfettshalterna, även hos dem som inte gick upp i vikt (5). Det leder till MET som är vanliga hos insulinimmuna och diabetiker med typ 2 och som i sin tur kan påverka riskerna att dö i förtid (5).



## **Slutsats**

Den riskfaktor som är viktigast för en diabetiker med typ 2 och som är tämligen enkel att påverka är HbA1c.

Det är stora skillnader i hur pass stora risker för ickefatal MI eller hjärtdöd som en liten förändring i HbA1c-värdet ger.

Stora svängningar i blodsockret eller höga nivåer är farligast med tanke på följsjukdomar. Men även mycket låga nivåer påverkar en diabetiker negativt.

En bra blodsockernivå påverkar individens möjlighet att gå ner i vikt positivt som i sin tur påverkar individens möjlighet till fysisk aktivitet positivt som i sin tur stärker kropp och hjärta som i sin tur förebygger CVD.

## **Tackord**

Jag vill skänka ett stort tack till min handledare Martin Burman för oändligt stort tålamod, professionell vägledning och stort stöd.

Tack även till min examinator Lisa Lundin för reflektioner och råd.

Min familj ska också ha ett stort tack för att ni har tagit hänsyn och haft förståelse och att ni har hållit er undan när det har krävts och att ni själva visste när det var.



## Ordförklaringar

ADA:	American Diabetes Association
AP:	angina pectoris
ASA:	acetylsalicylsyra
BB:	betablockerare
CABG:	kranskärlskirurgi
CAC:	Coronary Arteries Calcium/kranskärlskalcium
CAG:	angiografi
CCS:	Canadian Cardiovascular Society classification
CMR:	Cardiovascular and Metabolic Resarch
CVD:	kardiovaskulära sjukdomar
DBT:	diastoliskt blodtryck
DCCT:	Diabetes Control and Complications Trial
DSE:	traditionell diabetesbehandling
DSP:	Distal Symmetric Polyneuropathy
EDIC:	Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications
EKG:	elektrokardiografi
HbA1c:	glykosylerat hemoglobin
HDL-c:	High Density Lipoprotein kolesterol/HDL-kolesterol
IBLT:	intensiv blodtryckssänkande terapi
IGT:	intensive glukossänkande terapi
IIS:	icke-ischemiska ärr
ILI:	intensive livsstils intervention
IMT:	Intima Media wall Thickness/intima media tjocklek
IS:	ischemiska ärr
KV:	kraftig viktökning
LDL-c:	Low Density Lipoprotein kolesterol/LDL-kolesterol
LST:	lipidsänkande terapi
LV:	Left Ventrikel/vänster ventrikel
MB-EAT-D:	Mindfulness-Based Eating Awareness Training
MET:	Metabolic Syndrome/metaboliska syndromet
MI:	hjärtinfarkt
MPD:	myokardial perfusion defekter
MPS:	myokardial perfusion scintigrafi
MV:	minimal viktökning
PCI:	ballongvidgning
SBLT:	standard blodtryckssänkande terapi
SBT:	systoliskt blodtryck
SC:	Smart Choice
SGT:	standard glukossänkande terapi
SMR:	standard mortalitets grad
ST:	standardterapi
TG:	triglycerider





## Referenser

1. Jakicic JM, Jaramillo SA, Balasubramanyam A, Bancroft B, Curtis JM, Matthews A et.al. Effects of a lifestyle intervention on change in cardiorespiratory fitness in adults with type 2 diabetes. *Int J Obes (Lond)*. 2009 Mar; 33(3): 305-16
2. Wing RR, Look AHEAD Research Group'. Long-term effects of a lifestyle intervention on weight and cardiovascular risk factors in individuals with type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med*. 2010 Sep 27; 170(17): 1566-75
3. Wing RR, Bolin P, Brancati FL, Bray GA, Clark JM et.al., Look AHEAD Research Group. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2013 Jul 11; 369(2): 145-54
4. Gerstein HC, Miller ME, Genuth S, Ismail-Beige F, Buse JB et.al.ACCORD Study Group. Long-term effects of intensive glucose lowering on cardiovascular outcomes. *N Engl J Med*. 2011 Mar 3; 364(9): 818-28
5. Purnell JQ, Zinman B, Brunzell JD, DCCT/EDIC Research Group. The effects of excess weight gain with intensive diabetes mellitus treatment on cardiovascular disease risk factor and atherosclerosis in type 1 diabetes mellitus. *Circulation*. 2013 Jan 15; 127(2):180-7
6. Miller CK, Kristeller JL, Headings A, Nagarala H, Miser WF. Comparative effectiveness of a mindful eating intervention to a diabetes self-management intervention among adults with type 2 diabetes. *J Acad Nutr Diet*. 2012 Nov; 112(11): 1835-42
7. Wiersma JJ, Verberne HJ, Radder IM, Dijkman LM, van Eck-Smit BL, Trip MD et.al. Prognostic value of myocardial perfusion scintigraphy in type 2 diabetic with mild, stable angina pectoris. *J Nucl Cardiol*. 2009 Jul-Aug; 16(4): 524-32
8. Turkbey EB, Backlund JY, Genuth S, Jain A, Miao C, Cleary PA et.al. Myocardial structure, function and scar in patients with type 1 diabetes mellitus. *Circulation*. 2011 Oct 18; 124(16): 1737-46
9. Gruden G, Barutta F, Chaturvedi N, Schalkwijk C, Stehouwer CD, Witte DR et.al. Severe hypoglycemia and cardiovascular disease incidence in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2012 Jul; 35(7):1598-604
10. Landman GW, van Hateren KJ, Kleefsha N, Grochier KH, Gans RO, Bilo HJ et.al. The relationship between glycaemic control and mortality in patients with type 2 diabetes in general practice (ZODIAC-11). *Br J Gen Pract*. 2010 Mar; 60(572): 172-5



Kemiska institutionen  
901 87 Umeå, Sweden  
Telefon : 090-786 50 00  
Texttelefon 090-786 59 00  
[www.umu.se](http://www.umu.se)