



UiT Norges arktiske universitet

Institutt for Farmasi

Hvor stor andel av diabetespasienter i Tromsø7 når behandlingsmålet for HbA1c?

Kübra Bayram

Masteroppgave i Farmasi FAR-3911 Mai 2023

Forord

Denne masteroppgaven er utført gjennom forskningsgruppen i Klinisk farmasi og farmakoepidemiologi ved Institutt for Farmasi ved UiT Norges Arktiske Universitet. Resultatene for masteroppgaven har kommet frem av en lang og intensiv forskningsperiode. Med det ønsker jeg her å takke en del mennesker for støtten og veiledningen.

Jeg vil først og fremst takke mine veiledere, Anne Elise Eggen og Lars Småbrekke, som har vært veldig tilgjengelig og gitt detaljerte tilbakemeldinger samt de gode inspirerende diskusjonene, noe som har hjulpet meg veldig mye gjennom denne masteroppgaven.

Jeg vil også takke min godeste familie, særlig mamma og pappa, som har støttet og motivert meg gjennom hele veien. Jeg er veldig takknemlig for å ha dere, og alt dere har gjort for deres datter.

Til slutt vil jeg også takke mine studievenninner, Dana og Sagial, for støtten og oppmuntringen gjennom hele masterstudiet. Uten dere hadde studieårene ikke vært livlig. Gjennom hele studieåret som vi har hatt sammen sitter jeg igjen med gode minner.

Tromsø, mai 2023

Kübra Bayram

Sammendrag

Bakgrunn: Over de siste har det vært en betydelig økning i insidens og prevalens av diabetes mellitus (DM). Dersom sykdommen er dårlig kontrollert kan det over tid føre til utvikling og/eller forverring av andre sykdommer og i verste fall til død. En god blodsukkerkontroll hos diabetespasienter er derfor veldig viktig for å hindre slike hendelser. Dette kan oppnås gjennom å bruke blodsukkersenkende legemidler eller ved en kombinasjon av medikamentell behandling og livsstilsendring, alt etter pasientens behov.

Formål: Formålet med denne masteroppgaven var å undersøke hvor stor andel av diabetespasienter i den syvende runden med Tromsøundersøkelsen (Tromsø7) nådde retningslinjenes behandlingsmål for HbA1c.

Metode: Tromsø7 inneholdt data på blant annet om selvrapportert DM, legemidler til bruk for å senke blodsukkernivået, en rekke antropometriske målinger og kliniske undersøkelser. Studiepopulasjonen bestod av 21 069 deltakere i alderen 40-99 år. Selvrapportert DM og bruk av legemidler til behandling av DM ble brukt til å definere DM. Definisjonen ble videre brukt til å kunne beskrive hvor stor andel av deltakerne som nådde retningslinjenes mål for nivå av HbA1c (< 8,0 %). Det ble utført nødvendige rekodinger og multipl imputering for å erstatte manglende verdier. Til slutt ble det utført logistisk regresjonsanalyse og hypotesetestinger for å gi en mulig besvarelse på formålet.

Resultat: Av hele studiepopulasjonen var det totalt 1083 som ble definert med DM. Blant de 1083 var det 503 (46,4 %) som hadde HbA1c < 7,0 % og 301 (27,8 %) som hadde HbA1c i intervallet 7,0-7,9 %. Det var 270 (25,8 %) som var i gruppen med HbA1c ≥ 8,0 %. Blant dem som ikke ble klassifisert som diabetikere i henhold til definisjonen (n=19 986), var det 40 personer (0,2 %) som hadde HbA1c ≥ 8,0 %. Alder og bekymret over medisiner var positivt assosiert med måloppnåelse. Det å være mann, tidligere hjerte/kar-sykdom og økende antall legemidler i samtidig bruk var negativt assosiert med måloppnåelse.

Konklusjon: Blant diabetikerne (n=1083) oppnådde 25,8 % ikke retningslinjenes behandlingsmål for HbA1c da det var hovedsakelig menn. Det var deltakere som falt utenfor vår definisjon av DM, men som hadde HbA1c ≥ 8,0 %. Blant disse var det en majoritet av

yngre personer. Det bør forskes mer på legemiddelrelaterte problemer og adherence, for å forbedre behandlingen av DM hos diabetespasienter.

Innholdsfortegnelse

1	Introduksjon	1
2	Bakgrunn	2
2.1	Diabetes mellitus	2
2.2	Epidemiologi	2
2.3	Behandling.....	3
2.3.1	Ikke-medikamentell behandling.....	3
2.3.2	Medikamentell behandling.....	4
2.4	Retningslinjer.....	9
2.4.1	Diagnostikk	9
2.5	Kardiovaskulære hendelser.....	11
2.6	Faktorer assosiert til måloppnåelse.....	13
2.7	Tidligere studier.....	14
3	Formål	16
4	Metode.....	17
4.1	Datamateriale og studiepopulasjon.....	17
4.1.1	Variabler.....	17
4.1.2	Definisjoner og rekodinger.....	17
4.1.3	Imputering	19
4.1.4	Analyser	19
4.1.5	Datapakker som ble brukt i masteroppgaven	20
4.2	Etikk.....	20
5	Resultat.....	21
5.1	Fordelingen av HbA1c-verdier etter kjønn ved bruk av perorale blodsukkersenkende legemidler og/eller insulin.....	30
5.2	Alders- og kjønnsfordeling.....	31

5.2.1	Alders- og kjønns spesifikk prevalens blant respondentene	32
5.3	DAG-modell	33
5.4	Logistisk regresjon	33
6	Diskusjon.....	35
6.1	Alders- og kjønns spesifikk prevalens blant respondentene.....	35
6.2	Alders- og kjønnsfordeling	35
6.3	Logistisk regresjon	36
6.4	Måloppnåelse av HbA1c ved bruk av peroral blodsukkersenkende legemidler og/eller insulin.....	38
6.5	DAG-modell	39
6.6	Metode	39
6.6.1	Analyser	39
6.6.2	Imputering	40
6.6.3	Definisjoner og rekodinger.....	40
6.6.4	Styrker og svakheter.....	41
7	Konklusjon	43
	Referanseliste	44
	Vedlegg	51

Tabelliste

Tabell 1: Tabellen viser periodeprevalensen for menn (M) og kvinner (K) ved bruk av blodsukkersenkende legemidler i Norge i periodene 2016 og 2020. A10BA (metformin), A10BB (sulfonylurea), A10BH (DPP4-hemmer), A10BJ (GLP-1-analog), A10BK (SGLT-2-hemmer), A10B (blodsukkersenkende legemidler ekskludert insulin) og A10A (insulin). Data er hentet fra Reseptregisteret, Folkehelseinstituttet (https://www.reseptregisteret.no).	6
Tabell 2: Karakteristika av studiepopulasjonen (n=21 069). Tromsø7 2015-2016.....	22
Tabell 3: Karakteristika over de med definert DM (n=1083). Tromsø7 2015-2016.....	26

Tabell 4: Andelen menn (M) og kvinner (K) som bruker ulike blodsukkersenkende legemidler hos de med definert DM (n=1083). Tromsø7 2015-2016.	30
Tabell 5: Tabellen viser fordelingen av menn (M) og kvinner (K) oppgitt i antall (n) og andel (%) av studiepopulasjonen fra Tromsø7 (n=21 069), de med definert DM (n=1083) og uten definert DM (n=19 986).	31
Tabell 6: Tabellen viser fordelingen av menn (M) og kvinner (K) oppgitt i antall (n) og andel (%) blant de uten definert DM med HbA1c < 8,0 % og HbA1c ≥ 8,0 %.	31
Tabell 7: Viser kjønns- og aldersspesifikke prevalensen hos de med total definert DM (n=1083) og de uten definert DM med HbA1c ≥ 8,0 % (n=40). For menn (M) og kvinner (K) er antall oppgitt i n og prevalensen er oppgitt i %. Den totale prevalensen er prevalensen for hele aldersgruppen.	32
Tabell 8: Resultatet fra logistisk regresjon for de som når måloppnåelse av HbA1c hos de med definert DM (n=1083).	34
Tabell 9: Oversikt av variabler som ble søkt om fra Tromsøundersøkelsen.	51
Tabell 10: Oversikt over kategoriene for de ulike variabelnavnene som har blitt rekodet.	52
Tabell 11: Tabellen viser alders- og kjønnsfordelingen for de fem gruppene hos menn (M) og kvinner (K) oppgitt i antall (n) og andel (%). Den første gruppen er de med total definert DM (n=1083). De tre gruppene i midten er de som er definert med DM med ulike HbA1c-nivå. Den siste gruppen er de uten definert DM (n=40) med HbA1c ≥ 8,0 %.	53
Tabell 12: Tabellen viser alders- og kjønnsfordelingen for gruppen som har svart «Ja, har diabetes» (n=1008) ved variabelen DIABETES_T7, og gruppen med legemiddelbrukere (n=75) i ATC-kode A10B (blodsukkersenkende legemidler ekskludert insulin) eller ATC-kode A10A (insulin). Menn (M) og kvinner (K) er oppgitt i antall (n) og andel (%).	54
Tabell 13: Tabellen viser lav og høy utdanning blant menn uten definert DM med HbA1c < 8,0 % og HbA1c ≥ 8,0 % oppgitt i antall (n) og andel (%).	54

Figurliste

Figur 1: En forenklet DAG-modell som illustrerer mulige konsekvenser av ubehandlet DM. 11	
Figur 2: Figuren viser antall brukere per 1000 innbyggere av blodsukkersenkende legemidler i Norge fra 2005-2020. Data er hentet fra Reseptregisteret, Folkehelseinstituttet (https://www.reseptregisteret.no).	12

Figur 3: De fire gruppene under DIABETES_T7 variabelen fra Tromsø7 er oppsummert med et flytdiagram. Hver gruppe er presentert med antall (n) og andel (%) som bruker eller ikke bruker ATC-kode A10B (blodsukkersenkende legemidler ekskludert insulin) eller ATC-kode A10A (insulin)..... 24

Figur 4: DAG-modellen er en forenklet modell som presenterer variablene fra Tromsø7 og forholdet deres mellom DM og måloppnåelse av HbA1c. DM er eksponeringen og måloppnåelse av HbA1c er endepunktet. Variabler med rosa piler er konfundere og de grønne er mediatorer. Piler mellom konfundere og mellom mediatorer er fjernet. 55

Forkortelser

A10	Blodsukkersenkende legemiddel
A10A	Insulin
A10B	Blodsukkersenkende legemidler ekskludert insulin
ADA	American Diabetes Association
ATC	Anatomisk terapeutisk kjemisk klassifikasjonssystem
BMI	Body mass index
CPRD	Clinical Practice Research Datalink
DAG	Directed Acyclic Graph
DM	Diabetes mellitus
EASD	European Association for the Study of Diabetes
ESC	European Society of Cardiology
FHI	Folkehelseinstituttet
GBD	Global Burden of Disease
HbA1c	Glykosylert hemoglobin A1c
IDF	International Diabetes Federation
LDL	Low-density lipoprotein
NSD	Norsk senter for forskningsdata
OR	Odds ratio
RCT	Randomisert kontrollert studie

REK	Regionale komiteer for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk
RR	Relativ risiko
T1DM	Type 1 diabetes
T2DM	Type 2 diabetes
Tromsø4	Den fjerde runden av Tromsøundersøkelsen
Tromsø7	Den syvende runden av Tromsøundersøkelsen
WHO	Verdens helseorganisasjon

Begrepsforklaringer

Adherence: «Å støtte, gi sin tilslutning til noe, Adherence signaliserer derfor en større grad av frivillighet og engasjement fra pasientens side vedrørende egen behandling» (1).

DAG-modell: «En DAG er en figur som gir en visuell fremstilling av årsakssammenhenger mellom et sett med variabler» (2).

HbA1c: «HbA1c er en form for hemoglobin der glukose er bundet til hemoglobins beta-kjede. HbA1c-nivået i blodet gir informasjon om gjennomsnittlig blodglukose de siste fire til tolv ukene og brukes innen medisin i diagnostikk og oppfølging av diabetes. Av den grunn kalles det også ofte langtidsblodsukker» (3).

Imputering: «Er en statistisk prosess som brukes til å erstatte manglende data i et datasett» (4).

1 Introduksjon

Det er i dag om lag 270 000 personer i Norge som er diagnostisert med diabetes mellitus (DM). Av disse har 23 000 type 1 diabetes (T1DM) og 247 000 type 2 diabetes (T2DM) (5). I Norge er det hvert år mer enn 14 000 insidente tilfeller av T2DM (6), og det er om lag 400 insidente tilfeller av T1DM blant personer under 18 år (5). Da diabetikere har økt risiko for hjerte- og karsykdommer, sykdommer i nyrene, øyne og økt dødelighet (7), er det viktig å oppnå god blodsukkerkontroll enten ved bruk av blodsukkensenkende legemidler eller ved en kombinasjon av medikamentell behandling og livsstilsendring (8).

2 Bakgrunn

2.1 Diabetes mellitus

DM er en sykdom som gir forhøyet nivå av glukose i blodet (5). Sykdommen kan oppstå enten ved at kroppen ikke produserer nok insulin eller at insulinet ikke virker godt nok (9). Ved T1DM har man fullstendig insulinmangel. Dette oppstår når kroppens immunforsvar angriper og ødelegger de insulinproduserende beta-cellene i bukspyttkjertelen (10;11). Alle kan få T1DM, men sykdommen oppstår hyppigst i alderen 0-15 år (12). Slike pasienter blir behandlet med insulininjeksjoner (10). T2DM karakteriseres ved nedsatt produksjon av insulin, insulinresistens eller en kombinasjon av disse. Denne sykdommen oppstår oftest i voksen alder, men barn og ungdommer med fedme har økt risiko for T2DM. Slike pasienter behandles med livsstilsendringer og blodsukkersenkende legemidler eventuelt i kombinasjon med insulin (11).

2.2 Epidemiologi

Den globale prevalensen av DM har økt de siste tiårene (13), og i 2021 var den estimert til 10,5 % hos voksne i alderen 20-79 år. Det er forventet at prevalensen øker til 12,2 % i 2045 (14). Prevalensen av T2DM i Norge følger samme trend. En kohortstudie viste at prevalensen i perioden 2009-2014 økte fra 4,9 % til 6,1 %, mens insidensen var redusert med 1/3 (15). En annen tverrsnittstudie, som undersøkte data fra fjerde til syvende runden av Tromsøundersøkelsen (Tromsø4-7), viste en økning i prevalens hos begge kjønn. I Tromsø4 var prevalensen 2,4 % hos menn og 2,3 % hos kvinner, mens den i Tromsø7 var 5,8 % hos menn og 4,6 % hos kvinner (7). Den økte prevalensen kan være på grunn av diagnostisering i yngre alder, økt prevalens av overvekt, redusert fysisk aktivitet, bedre behandling og økt levetid (16;17).

I tillegg til de som er diagnostisert med DM i Norge, er antall med udiagnostisert DM estimert til omkring 60 000 personer (18). I Tromsø7, hvor alle deltakerne fikk målt HbA1c, hadde 24 % udiagnostisert DM. I studien ble udiagnostisert DM definert som HbA1c \geq 48 mmol/mol (6,5 %), og svarte «nei» på spørsmål om de hadde DM (7). I en annen studie, som undersøkte data fra Tromsø4-7, fant forfatterne at prevalensen av DM var høyere blant menn enn kvinner. Her var økende alder assosiert med høyere prevalens hos både de med diagnostisert og udiagnostisert DM. Andelen udiagnostiserte DM økte fra rundt 20 % hos de i

alderen 40-49 år og rundt 30 % hos de i alderen 80-89 år. Høyere BMI var assosiert med høyere forekomst av både diagnostisert og udiagnostisert DM (19).

2.3 Behandling

2.3.1 Ikke-medikamentell behandling

Fysisk aktivitet, vektreduksjon og sunt kosthold med grønnsaker, bær og frukt, kornprodukter og fisk er faktorer som kan bidra til å redusere risikoen for T2DM samt å oppnå en god blodsukkerkontroll. Det anbefales at personer med T2DM bør ha moderat til kraftig fysisk aktivitet og for overvektige pasienter med T2DM, er det anbefalt en varig vektreduksjon på 5-10 % (20). En større vektreduksjon er gunstig for å oppnå en bedre insulinfølsomhet, og dette vil bidra til bedre regulering av blodsukkeret (21). Matvarer med mye sukker og stivelse er frarådet da det gir større svingninger i blodsukkeret (20).

Den globale økningen av BMI er i dag viktigste årsak til økning av DM (22). En studie i USA, som inkluderte 44 723 pasienter med T2DM (52,2 % menn), undersøkte om pasienter med normalvekt hadde bedre blodsukkerkontroll sammenliknet med fedme. Det ble utført logistisk regresjon for blant annet å undersøke forholdet mellom BMI og HbA1c. Resultatet viste at normalvekt var statistisk signifikant assosiert med HbA1c < 7,0 % sammenliknet med overvekt og fedme. I studien ble det ikke tatt hensyn til andre faktorer (23). En annen studie som gjorde litteraturgjennomgang undersøkte sammenhengen mellom BMI og blodsukkerkontroll hos pasienter med T2DM i åtte land fra periodene 2015-2020. Forfatterne konkluderte med at andelen av de som ikke oppnådde blodsukkerkontroll økte med høyere BMI (24).

I en studie fant forskerne at overvektige/fedmepasienter med T2DM som gikk ned i vekt i løpet av en 2-års oppfølgingsperiode, hadde lavere gjennomsnittlig HbA1c og dermed større sannsynlighet for å oppnå behandlingsmålet for HbA1c sammenliknet med pasienter som opprettholdt eller økte vekten (25). Tilsvarende ble også funnet i en annen studie (26). En annen tverrsnittstudie undersøkte om fysisk aktivitet var assosiert med HbA1c-kontroll hos koreanske diabetespasienter. Forfatterne fant at pasienter som utførte både styrketrening og gikk turer hadde bedre kontroll over HbA1c-nivået sammenliknet med de som enten gikk eller kun drev styrketrening. Overvektige diabetespasienter hadde like god effekt av styrketrening og gåturer på endring HbA1c-nivåene (27).

2.3.2 Medikamentell behandling

Det finnes langtids-, middels- og hurtigvirkende insulin. Langtidsvirkende insulin brukes ved sengetid eller to ganger daglig. Middelsvirkende insulin brukes som oftest morgen og kveld kombinert med hurtigvirkende til måltider eller langtidsvirkende en gang daglig kombinert med hurtigvirkende til måltider. Hurtigvirkende insulin brukes til måltider. Målet med behandlingen er at pasienten skal oppnå tilfredsstillende blodsukkerregulering gjennom hele dagen og en god livskvalitet (28). Det anbefales å måle blodsukkeret regelmessig, da det tilpasses i henhold til målebehovet til hver enkelt pasient. For blodsukkerverdier gjelder disse generelle anbefalingene (29):

- 4-6 mmol/L morgen. Dette er verdi som man bør få ved fastende blodsukker.
- 4-7 mmol/L før et måltid.
- ≤ 10 mmol/L to timer etter et måltid.

En rapport fra Folkehelseinstituttet (FHI) viser at antall brukere som har hentet ut ett legemiddel fra ATC-gruppe A10 (blodsukkensenkende legemiddel) for behandling av T2DM minst en gang i løpet av året har økt med 25 % i perioden 2016-2020. Dette tilsvarer en økning på mer enn 36 000 brukere. Fra perioden 2019 til 2020 var økningen i antall brukere 13 000 (30).

I følge Helsedirektoratets nasjonale retningslinjer er metformin, sammen med ikke-medikamentell behandling, førstevalget hos pasienter med T2DM (31). Metformin hemmer glukoseproduksjonen i leveren og øker insulinopptaket i musklene. Dette gjør at kroppen utnytter insulin bedre (32). Dersom metformin gir utilstrekkelig blodsukkensenkende effekt er kombinasjonsbehandling med et annet blodsukkensenkende legemiddel andrevalget. Hvis kombinasjonsbehandlingen gir utilstrekkelig effekt er alternativet å bytte til andre blodsukkensenkende legemidler (31). Sulfonylurea, DPP4-hemmer, SGLT2-hemmer, GLP-1-analog og insulin er eksempler på de mest brukte legemidlene (33). Tabell 1 viser periodeprevalensen hos kvinner og menn i ulike aldersgrupper for ulike blodsukkensenkende legemidler i Norge i perioden 2016 og 2020 (34). Periodeprevalensen er høyere blant menn enn kvinner i alle aldersgrupper. Det er stor andel metforminbrukere i begge kjønn, sammenliknet med andre blodsukkensenkende legemidler. ATC-kode A10B viser den totale prevalensen av alle blodsukkensenkende legemidler ekskludert insulin. Det er viktig å nevne

at A10B-verdiene alene ikke kan brukes som et mål på prevalens, da noen pasienter går på kombinasjonsbehandling, og andre bytter fra ett blodsukkersenkende legemiddel til et annet.

Tabell 1: Tabellen viser periodeprevalensen for menn (M) og kvinner (K) ved bruk av blodsukkersenkende legemidler i Norge i periodene 2016 og 2020. A10BA (metformin), A10BB (sulfonylurea), A10BH (DPP4-hemmer), A10BJ (GLP-1-analog), A10BK (SGLT-2-hemmer), A10B (blodsukkersenkende legemidler ekskludert insulin) og A10A (insulin). Data er hentet fra Reseptregisteret, Folkehelseinstituttet (<https://www.reseptregisteret.no>).

År	A10BA		A10BB		A10BH		A10BJ		A10BK		A10B		A10A	
	2016	2020	2016	2020	2016	2020	2016	2020	2016	2020	2016	2020	2016	2020
Alle aldre														
K	19,1	21,4	4,8	3,0	3,4	4,3	1,9	5,7	2,1	5,0	31,3	39,4	10,3	11,5
M	24,3	27,6	7,4	4,8	4,9	6,2	2,3	6,1	3,3	9,0	42,2	53,7	13,9	15,5
40-44														
K	10,7	12,6	1,5	0,9	1,1	1,3	1,5	6,0	1,5	2,5	16,3	23,3	8,0	8,6
M	11,9	12,4	2,5	1,4	1,9	1,8	1,5	4,0	1,9	4,0	19,7	23,6	10,7	10,0
45-49														
K	15,7	16,6	2,8	1,7	2,3	2,2	2,7	8,3	2,5	4,5	26,0	33,3	9,5	9,6
M	20,7	21,9	4,8	2,5	3,1	3,5	2,9	6,9	3,9	7,5	35,4	42,3	13,5	14,0
50-54														
K	22,6	25,1	5,0	2,7	3,5	3,9	3,6	10,7	3,7	7,8	38,4	50,2	11,6	12,3
M	34,3	35,7	8,8	4,8	5,5	5,6	4,4	10,2	6,4	13,5	59,4	69,8	16,6	17,8
55-59														
K	31,5	34,4	7,0	4,3	5,2	5,4	4,5	12,4	4,8	10,7	53,0	67,2	13,2	15,1
M	48,2	52,6	12,7	7,7	8,2	9,2	5,8	13,9	8,6	19,3	83,5	102,7	20,3	22,1
60-64														
K	39,9	43,3	9,4	5,8	6,7	8,0	5,0	12,0	5,5	12,5	66,5	81,6	15,8	16,9
M	63,8	68,1	18,4	10,7	11,8	12,6	7,2	16,3	9,8	25,6	111,0	133,3	25,0	27,2
65-69														
K	49,1	51,1	12,7	7,8	9,3	10,2	5,4	12,0	6,4	14,6	82,9	95,7	19,5	20,1
M	76,9	81,9	23,5	14,5	14,9	17,2	7,4	18,0	10,3	29,3	133,0	160,9	32,4	33,4
70-74														
K	59,8	58,8	16,3	10,0	11,8	13,5	5,3	11,6	5,6	14,8	98,8	108,7	23,7	24,0
M	88,5	92,4	29,9	17,4	19,5	22,1	6,7	16,7	9,7	29,0	154,3	177,6	36,9	39,6
75-79														
K	61,6	66,5	19,0	11,9	14,2	17,4	3,6	10,4	4,4	13,5	102,8	119,7	26,3	28,4
M	84,3	99,0	31,4	21,4	21,0	28,1	4,3	14,9	6,8	27,0	147,8	190,7	40,4	45,6
80-84														
K	58,4	60,7	23,5	12,2	15,8	20,5	1,7	6,3	3,0	10,5	102,4	110,2	28,5	29,4
M	77,7	85,7	32,7	20,1	23,3	30,7	2,1	9,6	4,1	18,6	139,9	164,7	40,6	45,7
85-89														
K	50,3	53,0	21,1	12,7	13,7	22,5	0,9	4,1	1,7	6,5	87,7	98,8	27,0	29,0
M	61,3	67,5	29,9	18,9	22,0	31,0	1,4	5,5	2,4	11,4	117,0	134,3	35,9	40,8
90+														
K	26,9	32,1	15,5	9,8	7,6	14,6	0,2	1,4	0,5	2,8	50,7	60,7	16,2	20,9
M	39,9	43,1	22,1	13,3	13,6	24,4	0,4	2,6	1,1	4,6	77,1	88,0	25,2	31,3

En metaanalyse viste at metformin i kombinasjon med andre blodsukkersenkende legemidler ga bedre effekt i reduksjon av HbA1c enn metformin som monoterapi. I den samme studien ble det undersøkt om blodsukkersenkende legemidler forårsaket vektreduksjon. Forfatterne fant at metformin, DPP-4-hemmere, GLP-1-analoger og SGLT-2-hemmere var legemidler som opprettholdt eller ga mer vektreduksjon enn sulfonyleurea og insulin (35). Lignende resultater ble funnet i en annen metaanalyse. Her var det større andel metforminbrukere som brukte kombinasjon med andre blodsukkersenkende legemidler, og dermed oppnådde en større andel HbA1c-reduksjon (36).

En studie basert på data fra Tromsø7 undersøkte måloppnåelse av HbA1c hos pasienter som brukte blodsukkersenkende legemidler eller diettbehandling. Forfatterne fant at 43,8 % av kvinnene og 38,5 % av mennene nådde behandlingsmålet ved bruk av blodsukkersenkende legemidler, mens for diettbehandling var det 83,6 % av kvinnene og 76,1 % av mennene som nådde behandlingsmålet. Pasientene som brukte blodsukkersenkende legemidler hadde hatt T2DM lengre, hadde andre sykdommer som krevde legemiddelbehandling og var for det meste eldre. Gruppen med diettbehandling var unge pasienter med økt risiko for å få T2DM eller som var tidlig i sykdomsstadiet. Gruppene var ikke sammenliknbare, og forfatterne konkluderte ikke om hvilken intervensjon som var viktigst for å nå behandlingsmålet (7).

Dårlig adherence kan være en annen grunn til at pasienter med T2DM ikke oppnår behandlingsmålet med medikamentell behandling. I en randomisert kontrollert studie (RCT) ble det undersøkt om farmasøyter bidro til økt adherence hos pasienter med T2DM. Adherence ble målt ved bruk av SF-36 og pasientene ble kategorisert god eller dårlig adherence basert på scoren i spørreskjemaet. Av 240 pasienter var 120 i intervensjonsgruppen. Denne gruppen fikk råd fra en klinisk farmasøyt i tillegg til lege- og pleiepersonell, mens kontrollgruppen (n= 120) fikk sin vanlige omsorg fra lege- og pleiepersonell. Begge gruppene ble fulgt i 12 måneder, der HbA1c og andre målinger ble målt før de startet med studien og etter 4, 8 og 12 måneder. Etter 12 måneder hadde 45,4 % i intervensjonsgruppen oppnådd behandlingsmålet sammenliknet med 30,3 % i kontrollgruppen. Forfatterne konkluderte med at forbedringen i HbA1c hos intervensjonsgruppen trolig var på grunn av forbedret adherence (37).

En tverrsnittstudie undersøkte assosiasjonen mellom diabeteskunnskap, adherence og HbA1c hos pasienter med T2DM. Forfatterne fant en positiv assosiasjon mellom diabeteskunnskap og adherence, samt mellom adherence og blodsukkerkontroll. Alder, utdanning og antall blodsukkersenkende legemidler var assosiert til adherence. Yngre pasienter og høyere utdanning hadde høyere diabeteskunnskap og dermed bedre adherence og blodsukkerkontroll. Pasienter som brukte insulin hadde lavere diabeteskunnskap og dårligere adherence. Forfatterne hadde ingen informasjon om alvorlighetsgraden av T2DM hos pasientene. Derfor var det vanskelig å fastslå hva som kunne være årsaken til lavere HbA1c blant pasienter som brukte 1-3 blodsukkersenkende legemidler, enn hos pasienter som brukte mer enn tre blodsukkersenkende legemidler (38).

En studie fra Ukraina undersøkte hvor stor andel av pasientene med T2DM som klarte å oppnå behandlingsmålene for HbA1c, blodtrykk og LDL-kolesterol. Det var 715 (421 kvinner) deltakere i alderen 35-75 år. Totalt 76,9 % av pasientene oppnådde ikke behandlingsmålene for alle endepunktene, der en stor andel blant dem som ikke nådde målene var av yngre pasienter. Forfatterne spekulerte at yngre pasienter hadde mindre motivasjon til å håndtere sin T2DM, fordi de var opptatt med arbeid og hadde mindre tid til å forholde seg til behandling, men de fant ingen direkte årsakssammenheng. Studien var designet for å avdekke kausale sammenhenger (39).

2.4 Retningslinjer

2.4.1 Diagnostikk

«European Society of Cardiology» (ESC) og «European Association for the Study of Diabetes» (EASD) har laget retningslinjer for behandling av hyperglykemi. Retningslinjene fra 2019 gir måleverdier for diagnostisering av DM. Det blir hovedsakelig brukt HbA1c, men fastende plasmaglukose og oral glukosetoleransetest kan brukes i tillegg. HbA1c ≥ 48 mmol/mol (6,5 %), fastende plasmaglukose $\geq 7,0$ mmol/L og/eller oral glukosetoleransetest $\geq 11,1$ mmol/L er verdier som er forenlig med DM (40).

Begge retningslinjene anbefaler livsstilsendring som både primær- og sekundærprofylakse med moderat til kraftig fysisk aktivitet på ≥ 150 minutter/uke for forebygging og kontroll av DM (40). Slik fysisk aktivitet har vist å gi en HbA1c-reduksjon med 0,6 %-poeng (41). Ved sekundærprofylakse er målet HbA1c ≤ 53 mmol/mol (7,0 %). Dette er for å få god blodsukkerkontroll samt å forebygge komplikasjoner. Hos diabetespasienter med hjerte- og karsykdommer er behandlingsmålet for systolisk blodtrykk ≤ 140 mmHg og diastolisk blodtrykk ≤ 90 mmHg. Systolisk blodtrykk ≤ 130 mmHg og diastolisk blodtrykk ≤ 80 mmHg er behandlingsmålet ved sekundærprofylakse. For kolesterol er målet for LDL $\leq 2,6$ mmol/L som primærprofylakse, mens LDL $\leq 1,8$ mmol/L for sekundærprofylakse (40).

I 2016 laget Helsedirektoratet nasjonale retningslinjer for behandling av DM. Målsettingen er å forebygge DM hos de som har høy risiko, ha god blodsukkerkontroll samt forebygge komplikasjoner hos dem med DM (42). Disse retningslinjene samsvarer med retningslinjene fra ESC og EASD (43). I tillegg blir den individuelle risikoen for å utvikle DM vurdert ut fra om det er noen i nærfamilien med DM, overvekt og fysisk aktivitet (44).

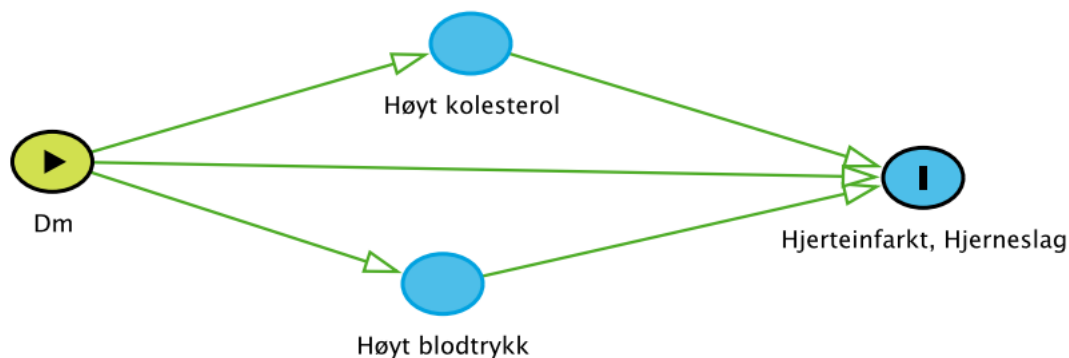
Helsedirektoratets retningslinjer anbefaler å tilpasse behandlingen til hver enkelt pasient, og HbA1c rundt 53 mmol/mol (7,0 %) er behandlingsmålet for de fleste. Yngre og ny-diagnostiserte pasienter vil som oftest lettere nå behandlingsmålet ved livsstilsendring, og eventuelt bruke 1-2 blodsukkersenkende legemidler som medikamentell behandling. Hos disse anbefaler man HbA1c rundt 48 mmol/mol (6,5 %). HbA1c rundt 53-64 mmol/mol (7,0-8,0 %) som behandlingsmål med blodsukkersenkende legemidler er aktuelt for pasienter med (42):

- Lang sykdomsvarighet
- Andre kompliserende sykdommer
(særlig nedsatt nyrefunksjon $eGFR \leq 45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$)
- Økt risiko for hypoglykemi
- Svingende blodsukkernivåer

Hos skrøpelige og eldre pasienter med komorbide tilstander, skal nytte og risiko ved legemiddelbehandling vurderes (45). Den nasjonale retningslinjen anbefaler HbA1c rundt 53-64 mmol/mol (7,0-8,0 %) hos eldre med DM, og fremhever i tillegg individualiserte behandlingsmål i forhold til forventet levealder og livskvalitet (42). International Diabetes Federation (IDF) sine retningslinjer for eldre anbefaler HbA1c rundt 53-70 mmol/mol (7,0-8,5 %), avhengig av pasientens helsetilstand, skrøpelighets- og funksjonsnivå (46). American Diabetes Association (ADA) sin retningslinje definerer behandlingsmål mer spesifikt for eldre pasienter ≥ 65 år, og sier at eldre pasienter som er kognitivt og fysisk funksjonelle, og har lang forventet levealder og god livskvalitet, bør ha samme behandlingsmål som yngre pasienter. I den amerikanske retningslinjen blir det også nevnt at for noen eldre bør behandlingsmålet være mindre strengt, men individualisert, hvor målet er å unngå symptomer på hyperglykemi og risiko for akutt hypoglykemi (47).

2.5 Kardiovaskulære hendelser

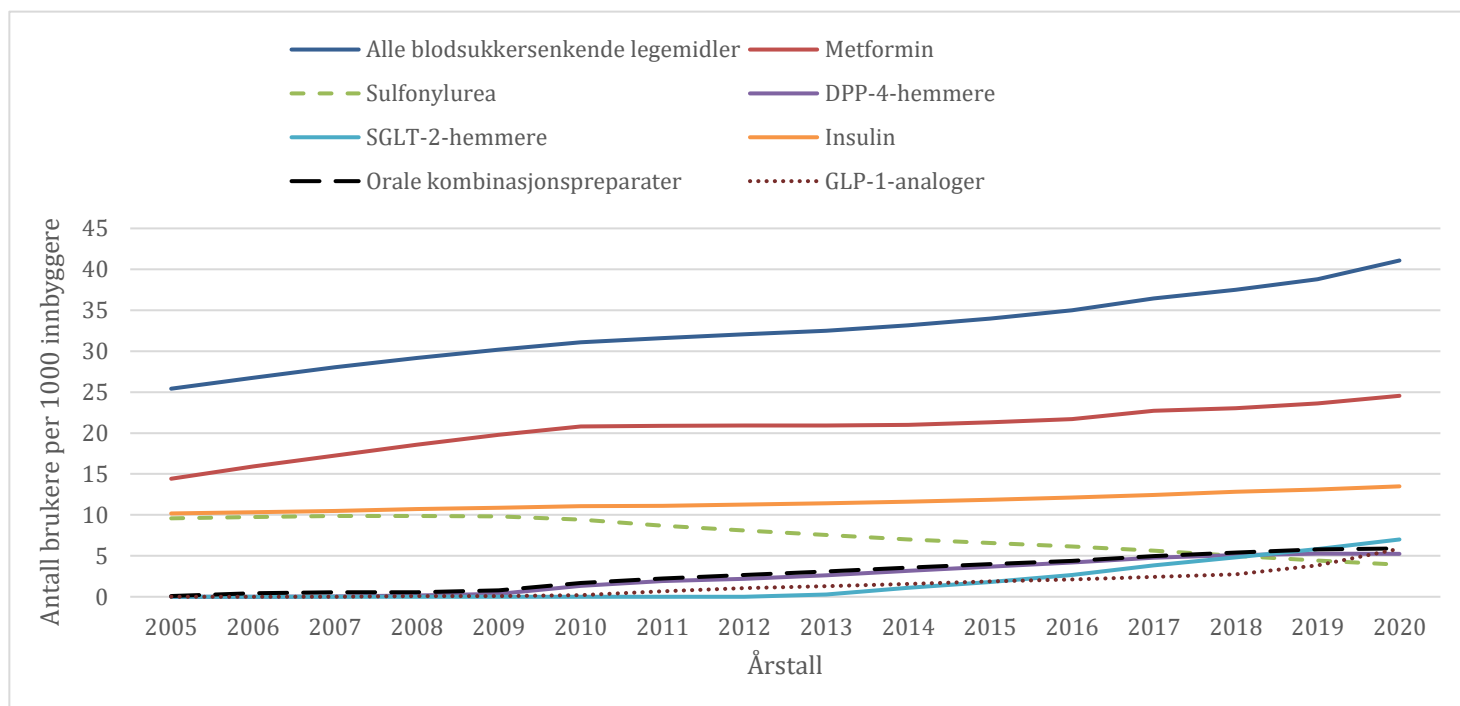
Personer med DM har 2-3 ganger høyere dødelighet sammenliknet med friske (48). Suboptimal behandling av DM kan over tid skade arteriene i hjertet og hjernen og dette kan føre til hjerteinfarkt eller hjerneslag (49). Figur 1 viser en forenklet DAG-modell som illustrerer den direkte effekten av DM på sannsynligheten for å oppleve hjerteinfarkt/hjerneslag. En del av den totale risikoen er mediert via høyt kolesterol og høyt blodtrykk (50). Høyt kolesterol kan gi åreforkalkning, og høyt blodtrykk over tid kan skade blodårene (49;51).



Figur 1: En forenklet DAG-modell som illustrerer mulige konsekvenser av ubehandlet DM.

Bruken av SGLT-2-hemmere og GLP-1-analoger er økende. I Norge var det 9 434 personer som brukte SGLT-2-hemmere i 2015, mens antallet i 2020 var økt til 37 639. For GLP-1-analoger var det 9 708 brukere i 2015, mens det i 2020 var økt til 31 582 (30). En grunn til økningen i bruk av disse legemidlene er at de reduserer risikoen for kardiovaskulære hendelser hos pasienter med kjent hjerte- og karsykdom (52). En metaanalyse, som inkluderte data fra 77 242 pasienter, viste at både SGLT-2-hemmere og GLP-1-analoger reduserte den relative risikoen for kardiovaskulær død hos pasienter med T2DM og hjerte- og karsykdommer (53). I en annen kohortstudie fant forfatterne at pasienter med T2DM som brukte SGLT-2-hemmere alene hadde 33-44 % lavere risiko for kardiovaskulære hendelser, sammenliknet med pasienter som brukte annen kombinasjonsbehandling (54). I 2015 var det

110 526 metforminbrukere i Norge. I 2020 økte antallet til 132 059 (30). Figur 2 viser antall brukere per 1000 innbyggere av blodsukkersenkende legemidler i Norge fra 2015-2020 (55).



Figur 2: Figuren viser antall brukere per 1000 innbyggere av blodsukkersenkende legemidler i Norge fra 2005-2020. Data er hentet fra Reseptregisteret, Folkehelseinstituttet (<https://www.reseptregisteret.no>).

2.6 Faktorer assosiert til måloppnåelse

En tverrsnittstudie fra Danmark undersøkte ulike faktorer som var assosiert til oppnåelse av ulike behandlingsmål ved T2DM. Kvinner var mindre fysisk aktive og de hadde lavere odds for å oppnå LDL-mål og høyere odds for å nå HbA1c-mål sammenliknet med menn. Yngre (25-40 år) hadde høyere odds for røyking (OR= 3,19) og LDL \geq 2,5 mmol/L (OR= 3,01), mens lavere odds for høyt blodtrykk (OR= 0,08) sammenliknet med aldersgruppen 40-65 år (OR_{røyk}= 2,15;,- OR_{LDL \geq 2,5 mmol/L}= 1,46;,- OR_{høyt blodtrykk}= 0,56). Blodsukkeret var dårligst regulert hos personer med lavest inntekt (56). En annen studie, der data ble innhentet fra Global Burden of Disease (GBD), undersøkte sosioøkonomisk status og T2DM på verdensbasis. Forfatterne fant at økningen av BMI, dårlig kosthold, røyking og fysisk inaktivitet var faktorer som førte til økning i aldersstandardisert dødelighet av T2DM i lav- og middelsinntektsland sammenliknet med høyinntektsland (48).

En studie sammenliknet røykere med ikke-røykere blant T2DM pasienter, og forfatterne fant at røykere hadde høyere HbA1c-verdier sammenliknet med ikke-røykere (57). I en annen studie fant forfatterne at HbA1c-verdiene økte lineært med antall sigaretter per dag (58). Røykere har også økt risiko for kardiovaskulære hendelser. En metaanalyse viste at røyking økte risikoen for død med 48 %, koronar hjertesykdom med 54 %, hjerneslag med 44 % og hjerteinfarkt med 52 % (59). En metaanalyse påviste høyere forekomst av mikrovaskulære komplikasjoner (inkludert nevro- og nefropati) hos røykere med T2DM (60).

2.7 Tidligere studier

I en tidligere studie undersøkte forfatterne om behandling med metformin i kombinasjon med SGLT-2-hemmer, DPP-4-hemmer eller sulfonylurea ga reduksjon i HbA1c og vekt hos pasienter med T2DM. Studien var retrospektiv der data ble innhentet fra UK Clinical Practice Research Datalink (CPRD). Forfatterne inkluderte 9097 pasienter med kombinasjonsbehandling av metformin og andre blodsukkersenkende legemidler. Pasientene ble fulgt i 18 måneder fra de fikk et blodsukkersenkende legemiddel i tillegg til metformin. HbA1c og vekten til pasientene ble målt etter 6, 12 og 18 måneder. ANCOVA ble brukt for å studere endringene i HbA1c og vekt. Blant 441 pasienter som brukte metformin i kombinasjon med SGLT-2-hemmer oppnådde 71,6 % en reduksjon i både HbA1c og vekt. Blant de som brukte metformin i kombinasjon med DPP-4-hemmer (n=2899) var det 55,1 % som oppnådde HbA1c-reduksjon og 42,8 % oppnådde vektreduksjon. Blant metformin i kombinasjon med sulfonylurea (n= 4655) oppnådde 66 % HbA1c-reduksjon og 25,6 % oppnådde vektreduksjon. Forfatterne konkluderte med at metformin i kombinasjon med andrelinjebehandling ga god blodsukkerkontroll og signifikant vektreduksjon (61).

I en annen studie undersøkte forfatterne effekten av syv blodsukkersenkende legemidler ved T2DM i en metaanalyse. Forfatterne identifiserte 199 artikler der 137 (n=39 845 pasienter) oppfylte aktuelle inklusjonskriterier. Forfatterne brukte en regresjonsmodell for å estimere andelen av pasienter som oppnådde HbA1c-målet. Pasientene ble gruppert ut ifra hvilke blodsukkersenkende legemidler de brukte uten å ta hensyn til pasientens sykdomsstadium. Resultatet viste at 48,6 % av pasientene som brukte GLP-1-analog nådde HbA1c-målet. Deretter fulgte sulfonylurea (48,2 %), metformin (42 %), glinider (39,1 %), DPP-4-hemmer (39%), tiazolidindioner (33,1 %) og alfa-glukosidasehemmer (25,9 %). Forfatterne konkluderte med at måloppnåelsen var forskjellig ettersom hvilket blodsukkersenkende legemidler pasientene brukte (62).

I en tidligere studie undersøkte forfatterne hvor langt pasientenes HbA1c-verdier var fra behandlingsmålet (HbA1c < 7,0 %) ved bruk av metformin som monoterapi. Forfatterne brukte en retrospektiv kohortstudie der pasientene ble delt inn i tre grupper: I) de som oppnådde behandlingsmålet med metformin som monoterapi, II) de som ikke oppnådde behandlingsmålet og fikk behandling med et annet blodsukkersenkende legemiddel og III) de som ikke oppnådde behandlingsmålet med metformin som monoterapi og som ikke fikk

behandling med et annet blodsukkersenkende legemiddel. Forfatterne brukte gjennomsnitt og median for å beregne avstanden mellom HbA1c-verdier og behandlingsmålet for pasienter i hver gruppe. Forfatterne inkluderte voksne over 18 år (n=20 704) med T2DM som startet med metformin som monoterapi i 2016 og fikk minst 90 dagers behandling. Resultatene viste at 67,6 % av de inkluderte oppnådde HbA1c < 7,0 % (53 mmol/mol), mens omtrent en tredjedel (32,4 %) mislyktes med metformin som monoterapi. Forfatterne konkluderte med at en betydelig andel av pasientene med T2DM ikke oppnådde blodsukkerkontroll etter 90 dagers behandling med metformin i monoterapi (63).

3 Formål

Formålet med studien er å undersøke hvor stor andel av deltakerne i Tromsø7 med DM som oppnår retningslinjenes behandlingsmål for HbA1c, og å undersøke hvilke faktorer som er assosiert med måloppnåelse.

Jeg vil avklare disse problemstillingene:

- Hvilke faktorer er assosiert med retningslinjenes mål for HbA1c?
- Hvor stor andel av brukerne av blodsukkersenkende behandling når retningslinjenes mål for HbA1c?
- Er det en forskjell i andel menn og kvinner som når retningslinjenes mål for HbA1c?

4 Metode

4.1 Datamateriale og studiepopulasjon

Tromsøundersøkelsen er en befolkningsbasert helseundersøkelse blant innbyggere i Tromsø kommune gjennom flere runder siden 1974 (64). Tromsø7 ble gjennomført i 2015-2016, og 32 591 personer fra 40 år og oppover ble invitert til å delta. Av disse var det 21 083 (65 %) som deltok, der 10 009 var menn og 11 074 var kvinner (64). Da noen trakk tilbake samtykke til å bruke deres data er antall tilgjengelig for analyse 21 069 i alderen 40-99 år.

Undersøkelsen gir data blant annet om DM, legemiddelbruk, en rekke antropometriske målinger og kliniske undersøkelser.

4.1.1 Variabler

Variablene som ble utlevert fra Tromsøundersøkelsen er presentert i Tabell 9 i vedlegget. På grunn av risiko for tilbakeidentifisering var noen variabler rekodet før utlevering. Variabelen AGE_GROUP_T7 var rekodet til 12 grupper med 5-års aldersintervaller. BMI_T7 variabelen var rekodet til en kategorisk variabel som dekket tre intervaller: ($\text{kg/m}^2 \leq 25$, $\text{kg/m}^2 = 25-30$ og $\text{kg/m}^2 \geq 30$). Hjerterinfarkt og hjerneslag variablene ble aggregert til en kompositiv variabel kalt ncd. Dersom individet hadde en eller begge sykdommen(e) var variabelen kategorisert som «TRUE», mens den for individer som ikke hadde sykdommene var kategorisert som «FALSE».

4.1.2 Definisjoner og rekodinger

Respondentene ga informasjon om DM i en variabel (DIABETES_T7) med fire kategorier: 1) Ja, har diabetes, 2) Har hatt diabetes tidligere, 3) Nei, har ikke diabetes og 4) Ubesvart. I denne masteroppgaven brukes følgende definisjon for å identifisere en person med DM: De som selvrapporterte at man har DM (1) eller de som rapporterte bruk av legemidler med ATC-kode A10B (blodsukkersenkende legemidler ekskludert insulin) eller A10A (insulin). Disse data gir ikke informasjon til entydig å skille mellom T1DM eller T2DM.

Ut ifra retningslinjenes anbefalinger på behandlingsmål ble det i masteroppgaven definert tre ulike grupper etter HbA1c-verdier (se Tabell 3), hvor to av disse ($\text{HbA1c} < 7,0\%$ og $\text{HbA1c} 7,0-7,9\%$) var de som oppnådde behandlingsmålet (42). Den siste gruppen med $\text{HbA1c} \geq 8,0\%$ var de som ikke oppnådde behandlingsmålet.

Dummykoding ble gjort for alle kategoriske variabler med mer enn to kategorier. Dette gjaldt variablene alder, selvrappertert helse, alkoholfrekvens, utdanning og bekymret over medisiner. For å redusere antall kategorier i regresjonsmodellen ble følgende variabler aggregert: for alder ble kategoriene «40-44» og «45-49» slått sammen til kategorien «40-49», «50-54» og «55-59» ble slått sammen til «50-59», «60-64» og «65-69» ble slått sammen til «60-69», «70-74» og «75-79» ble slått sammen til «70-79», mens «80-84», «85-89», «90-94» og «95-99» ble slått sammen til «80+». For variabelen selvrappertert helse ble kategoriene «meget god», «god» og «verken god eller dårlig» slått sammen til «god», mens kategoriene «dårlig» og «meget dårlig» ble slått sammen til «dårlig». For alkoholfrekvens ble kategoriene «aldri», «månedlig eller sjeldnere» og «2-4 ganger i måneden» slått sammen til «sjelden», mens kategoriene «2-3 ganger i uken» og «4 eller flere ganger i uken» ble slått sammen til «ofte». For variabelen utdanning ble kategoriene «grunnskole inntil 10 år» og «videregående/universitet ≤ 3 år» for utdanning ble slått sammen til kategorien «lav utdanning», mens kategoriene «høyskole/universitet ≤ 4 år» og «høyskole/universitet ≥ 4 » ble slått sammen til kategorien «høy utdanning». For variabelen bekymret over medisiner ble kategoriene «bekymret» og «veldig bekymret» slått sammen til kategorien «ja». Mens kategorien «ikke bekymret» ble definert som «nei» (se Tabell 10 i vedlegget). Rekodingen av kategoriene ble kun brukt for å lage regresjonsmodellen.

I variabelen BMI ble de tre intervallene definert som: normalvekt ($\text{kg/m}^2 \leq 25$), overvekt ($\text{kg/m}^2 = 25-30$) og fedme ($\text{kg/m}^2 \geq 30$) (65). Variabelen fysisk aktivitet ble de fire kategoriene definert som: stillesittende, lite-, moderat- og hard fysisk aktivitet (se Tabell 10 i vedlegget) (66).

Variabelen BLDSUGAR_LOW_Q1_ATC_T7 ble brukt for å definere de som brukte perorale blodsukkersenkende legemidler. Variabelen er en blanding av de som svarte «ja» på at de brukte blodsukkersenkende legemidler og de som skrev navnet på et blodsukkersenkende legemiddel ved spørsmål om hvilke legemidler de brukte. Informasjon om insulin kom i tillegg som en egen variabel kalt INSULIN_Q1_ATC_T7 (se Tabell 9 i vedlegget).

Variabelen ble brukt til å definere de som brukte insulin.

4.1.3 Imputering

Datasettet var ikke komplett for alle variablene. Alle variablene som inneholdt NA ble imputert. Dette gjaldt variablene: systolisk blodtrykk, LDL-konsentrasjon, HbA1c-verdi, selvrappertert helse, diabetes, apotekbesøk, fysisk aktivitet, alkohol, røyking, utdanning, bekymret over medisiner, BMI og ncd. De med definert DM (n=1083) ble identifisert ut fra originaldatasettet samt brukt til å lage karakteristika (se Tabell 3). Deretter ble det gjort imputering på originaldatasettet (n=21 069), og ved å bruke samme definisjon for å identifisere diabetikere ga dette et antall på 1090 da manglende verdier på spørsmål om diabetes eller legemiddelbruk hadde blitt erstattet. De syv unike som ble identifisert etter imputeringen ble fjernet, slik at det komplette datasettet inneholdt de originale 1083 personene. Det komplette datasettet ble brukt til å identifisere HbA1c-verdier ($HbA1c < 7,0 \%$, $HbA1c 7,0-7,9 \%$ og $HbA1c \geq 8,0 \%$) samt for å lage Tabell 3. I tillegg ble det komplette datasettet brukt i analysene.

4.1.4 Analyser

Kontinuerlige variabler er presentert med gjennomsnitt og standardavvik. Kategoriske variabler er presentert med antall og andeler gitt som prosent.

En korrelasjonsmatrise viste ingen høye korrelasjoner og test på multikollinearitet var ikke signifikant. Logistisk regresjon ble utført for de med definert DM (n=1083). Det var 804 personer som nådde retningslinjenes mål for $HbA1c < 8,0 \%$, og 279 personer med $HbA1c \geq 8,0 \%$. I den logistiske regresjonsmodellen var oppnåelse av behandlingsmålet for HbA1c utfallsvariabel, mens alder, kjønn, fysisk aktivitet, utdanning, bekymret over medisiner, BMI, ncd og antall legemidler i samtidig bruk var uavhengige variabler. Følgende variabler ble undersøkt uten å bli inkludert i den endelige modellen røyk og alkohol og relevante interaksjonsledd. Regresjonskoeffisientene ble brukt til å beregne OR med 95 % konfidensintervall. P-verdi $< 0,05$ ble ansett som statistisk signifikant. Regresjonsdiagnostikk for den endelige modellen viste at forutsetningene for regresjonen var oppfylt.

Kji-kvadrat og Fishers eksakte test ble brukt for å undersøke kjønns- og aldersspesifikke forskjeller mellom dem som oppnår eller ikke oppnår behandlingsmålet for HbA1c. Siden kji-kvadrat eller Fishers eksakte test ikke lot seg gjøre på grunn av mange celler med få observasjoner ble p-verdien simulert ved hjelp av egen kode. Det ble brukt normal kji-

kvadrat-test for å undersøke kjønns- og aldersspesifikke forskjeller i følgende grupper: i) legemiddelbehandling, ii) «Ja, har diabetes» (n=1008) og legemiddelbrukere (n=75) og iii) total definert DM (n=1083) og de uten definert DM med HbA1c \geq 8,0 % (n=40). Det ble også brukt normal kji-kvadrat-test til å undersøke kjønnsfordelingen for de uten definert DM med HbA1c $<$ 8,0 % og HbA1c \geq 8,0 %. Samme test ble gjennomført for å undersøke forskjellen hos menn med lav og høy utdanning uten definert DM med HbA1c $<$ 8,0 % og HbA1c \geq 8,0 %.

4.1.5 Datapakker som ble brukt i masteroppgaven

Det ble brukt R versjon 4.2.2 og RStudio for Windows for å utføre dataanalysene. Multippel imputering av datasettet ble utført ved bruk av R-pakken «mice», og inkluderte alle variablene oppgitt i Tabell 9 i vedlegget. I tillegg ble det brukt følgende datapakker: «tidyverse», «haven», «gmodels», «DescTools», «lmtest», «mlogit» og «car».

4.2 Etikk

Tromsø7 er godkjent av «Norsk senter for forskningsdata» (NSD) og «Regionale komiteer for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk» (REK). Alle deltakerne som har vært med i Tromsø7 har gitt et skriftlig samtykke for at deres data kan brukes til forskning. Alle utleverte data fra Tromsø7 til denne masteroppgaven er anonymiserte.

5 Resultat

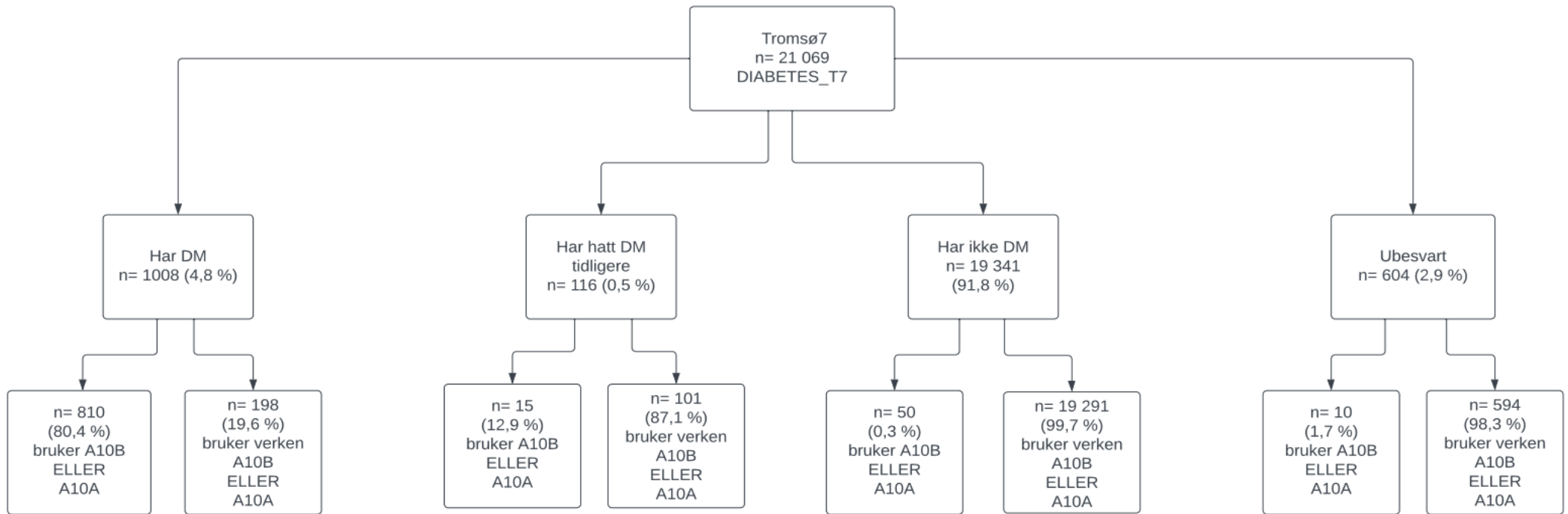
Materialet fra Tromsø7 inneholdt data for 21 069 personer (se Tabell 2). Blant disse selvrapporterte 1008 (4,8 %) hadde DM (se Figur 3). I denne gruppen brukte 810 (80,4 %) personer legemidler i ATC-gruppe A10B/A10A. Det var 116 (0,5 %) personer som oppga at de hadde hatt DM tidligere, hvorav 15 (12,9 %) brukte legemidler i gruppe A10B/A10A. I gruppen som ikke hadde DM var det 19 341 (91,8 %) personer, og blant disse var det 50 (0,3 %) som brukte legemidler i gruppe A10B/A10A. Blant dem som ikke ga informasjon om DIABETES_T7 (n=604) var det 10 (1,7 %) personer som brukte legemidler i gruppe A10B/A10A.

Ut ifra definisjonen som er satt for DM var det totalt 1083 personer som selvrapporterte at de hadde DM eller som oppga at de brukte blodsukkersenkende legemidler. Blant disse var 53,6 % menn med gjennomsnittsalder 60,9 år, og 46,4 % kvinner med gjennomsnittsalder 61,2 år (se Tabell 3). Gjennomsnittsverdier for HbA1c, systolisk blodtrykk, og LDL-konsentrasjon var på omtrent samme nivå hos begge kjønn. I variabelen for sivilstatus var det størst andel personer som var «gift/registrert partnerskap». For variabelen selvrapportert helse var det størst andel personer som hadde svart: «verken god eller dårlig». Det var større andel menn (54,1 %) enn kvinner (45,9 %) som hadde vært på apotekbesøk, og det var flere som brukte perorale blodsukkersenkende legemidler enn insulin uavhengig av kjønn. Når det gjaldt ncd hadde kategorien «FALSE» størst andel personer, og for variabelen fysisk aktivitet var det høyest andel som oppga «lite fysisk aktivitet» i begge kjønn. For BMI-kategorien hadde «fedme» størst andel personer, og det var også større andel personer som oppga at de drakk alkohol «sjelden». Andelen som røykte tidligere var størst uavhengig av kjønn. Når det gjaldt utdanning hadde større andel menn og kvinner henholdsvis «grunnskole inntil 10 år» og «videregående/universitet \leq 3 år» som høyeste fullførte utdanning. Til slutt hadde variabelen bekymret over medisiner i kategorien «ikke bekymret» flest personer i begge kjønn.

Tabell 2: Karakteristika av studiepopulasjonen (n=21 069). Tromsø7 2015-2016.

	Studiepopulasjonen fra Tromsø7 (n=21 069)	
	M	K
	n/Gj.snitt prosent/SD	n/Gj.snitt prosent/SD
Kjønn (n, %)	10 006 (47,5)	11 063 (52,5)
Alder (Gj.snitt, SD)	55,5 (11,4)	55,3 (11,5)
Sivilstatus (n, %)		
<i>Singel</i>	2490 (49,8)	2508 (50,2)
<i>Gift/registrert partnerskap</i>	6018 (51,0)	5774 (49,0)
<i>Enke/enkemann</i>	209 (19,7)	852 (80,3)
<i>Skilt</i>	1150 (39,3)	1777 (60,7)
<i>Separert</i>	139 (47,8)	152 (52,2)
HbA1c-konsentrasjon, % (Gj.snitt, SD)	5,7 (0,7)	5,7 (0,6)
Systolisk blodtrykk, mmHg (Gj.snitt, SD)	132,5 (17,5)	127,0 (20,9)
LDL-konsentrasjon, mmol/L (Gj.snitt, SD)	3,6 (1,0)	3,6 (1,0)
Selvrappertert helse (n, %)		
<i>Meget god</i>	1268 (41,5)	1790 (58,5)
<i>God</i>	5585 (49,8)	5639 (50,2)
<i>Verken god eller dårlig</i>	2609 (47,9)	2837 (52,1)
<i>Dårlig</i>	446 (41,0)	641 (59,0)
<i>Meget dårlig</i>	32 (43,2)	42 (56,8)
<i>Ubesvart (NA)</i>	66 (36,7)	114 (63,3)
Apotekbesøk (n, %)	6301 (45,8)	7465 (54,2)
<i>Ubesvart (NA)</i>	232 (35,0)	431 (65,0)
Diabetes (n, %)		
<i>Ja, har diabetes</i>	548 (54,4)	460 (45,6)
<i>Har hatt diabetes tidligere</i>	49 (42,2)	67 (57,8)
<i>Nei, har ikke diabetes</i>	9165 (47,4)	10 176 (52,6)
<i>Ubesvart (NA)</i>	244 (40,4)	360 (59,6)
Ncd (n, %)		
<i>FALSE</i>	8953 (46,3)	10 370 (53,7)
<i>TRUE</i>	863 (69,9)	371 (30,1)
<i>Ubesvart (NA)</i>	190 (37,1)	322 (62,9)
Peroralt blodsukkersenkende legemiddel (n, %)	424 (56,2)	330 (43,8)
Insulin (n, %)	187 (59,4)	128 (40,6)
Antall legemidler i bruk samtidig	Median:1 Maks: 20	Median:1 Maks: 20
Fysisk aktivitet (n, %)		
<i>Stillesittende</i>	1506 (50,7)	1464 (49,3)

<i>Lite fysisk aktivitet</i>	4915 (41,6)	6892 (58,4)
<i>Moderat fysisk aktivitet</i>	2951 (59,6)	1998 (40,4)
<i>Hard fysisk aktivitet</i>	382 (60,4)	250 (39,6)
<i>Ubesvart (NA)</i>	252 (35,4)	459 (64,6)
BMI, kg/m² (n, %)		
<i>Normalvekt (kg/m² ≤ 25)</i>	2364 (35,0)	4384 (65,0)
<i>Overvekt (kg/m² = 25,0-30)</i>	5073 (55,2)	4123 (44,8)
<i>Fedme (kg/m² ≥ 30,0)</i>	2542 (50,2)	2520 (49,8)
<i>Ubesvart (NA)</i>	27 (42,9)	36 (57,1)
Alkoholfrekvens (n, %)		
<i>Aldri</i>	603 (35,7)	1087 (64,3)
<i>Månedlig eller sjeldnere</i>	2073 (40,4)	3064 (59,6)
<i>2-4 ganger i måneden</i>	3943 (50,0)	3949 (50,0)
<i>2-3 ganger i uken</i>	2628 (52,8)	2345 (47,2)
<i>4 eller flere ganger i uken</i>	709 (56,9)	537 (43,1)
<i>Ubesvart (NA)</i>	50 (38,2)	81 (61,8)
Røyking (n, %)		
<i>Røyker</i>	1318 (45,4)	1583 (54,6)
<i>Tidligere røyker</i>	4449 (48,1)	4798 (51,9)
<i>Aldri</i>	4152 (47,6)	4573 (52,4)
<i>Ubesvart (NA)</i>	87 (44,4)	109 (55,6)
Utdanning (n, %)		
<i>Grunnskole inntil 10 år</i>	2179 (45,4)	2616 (54,6)
<i>Videregående/universitet ≤ 3 år</i>	2995 (52,1)	2753 (47,9)
<i>Høyskole/universitet ≤ 4 år</i>	2090 (52,2)	1915 (47,8)
<i>Høyskole/universitet ≥ 4 år eller mer</i>	2564 (41,7)	3579 (58,3)
<i>Ubesvart (NA)</i>	178 (47,1)	200 (52,9)
Bekymret over medisinene (n, %)		
<i>Ikke bekymret</i>	3859 (47,1)	4340 (52,9)
<i>Bekymret</i>	807 (41,4)	1141 (58,6)
<i>Veldig bekymret</i>	33 (33,7)	65 (66,3)
<i>Ubesvart (NA)</i>	5307 (49,0)	5517 (51,0)



Figur 3: De fire gruppene under DIABETES_T7 variabelen fra Tromsø7 er oppsummert med et flytdiagram. Hver gruppe er presentert med antall (n) og andel (%) som bruker eller ikke bruker ATC-kode A10B (blodsukkersenkende legemidler ekskludert insulin) eller ATC-kode A10A (insulin).

Det var flest personer i gruppen med HbA1c < 7,0 % (n=503) og denne gruppen hadde størst andel kvinner (52,3 %), sammenliknet med de andre gruppene (se Tabell 3).

Gjennomsnittsalderen var lavest i gruppen med HbA1c \geq 8,0 %. I sivilstatus variabelen hadde HbA1c-gruppene kategorien «gift/registrert partnerskap» størst andel personer.

Gjennomsnittet av systolisk blodtrykk og LDL-konsentrasjon var også ganske lik mellom gruppene (se Tabell 3). For variabelen selvrappertert helse var det størst andel menn som svarte: «verken god eller dårlig» i gruppene, bortsett fra i gruppen med HbA1c < 7,0 % da det var størst andel kvinner som svarte: «verken god eller dårlig» og «god». Det var en signifikant større andel menn som hadde vært på apotekbesøk i gruppene, unntatt i gruppen med HbA1c < 7,0 % da det var størst andel kvinner.

Når det gjaldt ncd variabelen var det størst andel menn som hadde svart: «FALSE» bortsett fra i gruppen med HbA1c < 7,0 %, her var det størst andel kvinner (56,2 %). Perorale blodsukkersenkende legemidler var den mest brukte legemiddelgruppen i alle gruppene. Når det gjaldt fysisk aktivitet var det: «lite fysisk aktivitet» som hadde størst andel personer. For BMI-kategorien hadde «overvekt» flest personer i de to gruppene der den største andelen bestod av menn, mens i gruppen med HbA1c < 7,0 % hadde «fedme» flest personer, hvor den største andelen bestod av kvinner (52,1 %). Det var større andel personer som oppga at de drakk alkohol «sjelden», og «tidligere røyker» hadde også størst andel personer i alle gruppene. Når det gjaldt utdanningsnivå hadde «grunnskole inntil 10 år», og «videregående/universitet \leq 3 år» størst andel hos begge kjønn. Til slutt hadde variabelen bekymret over medisiner i kategorien «ikke bekymret» flest personer i alle gruppene, men forskjellen var ikke statistisk signifikant.

Tabell 3: Karakteristika over de med definert DM (n=1083). Tromsø7 2015-2016.

	HbA1c mmol/mol (%)							
			< 53 (7,0)		53-63 (7,0-7,9)		≥ 64 (8,0)	
	Total for definert DM (n=1083)		(n=503)		(n=301)		(n=279)	
	M	K	M	K	M	K	M	K
	n/Gj.snitt prosent/SD	n/Gj.snitt prosent/SD	n/Gj.snitt prosent/SD	n/Gj.snitt prosent/SD	n/Gj.snitt prosent/SD	n/Gj.snitt prosent/SD	n/Gj.snitt prosent/SD	n/Gj.snitt prosent/SD
Kjønn (n, %)	581 (53,6)	502 (46,4)	240 (47,7)	263 (52,3)	174 (57,8)	127 (42,2)	167 (59,9)	112 (40,1)
Alder (Gj.snitt, SD)	60,9 (11,2)	61,2 (11,7)	61,6 (11,1)	62,1 (11,3)	62,8 (11,3)	62,8 (11,8)	57,8 (10,7)	57,0 (11,9)
Sivilstatus (n, %)								
<i>Singel</i>	132 (64,7)	72 (35,3)	51 (61,4)	32 (38,6)	33 (64,7)	18 (35,3)	48 (68,6)	22 (31,4)
<i>Gift/registrert partnerskap</i>	355 (57,8)	259 (42,2)	147 (51,8)	137 (48,2)	116 (64,4)	64 (35,6)	92 (61,3)	58 (38,7)
<i>Enke/enkemann</i>	18 (17,1)	87 (82,9)	7 (13,5)	45 (86,5)	8 (23,5)	26 (76,5)	3 (15,8)	16 (84,2)
<i>Skilt</i>	66 (44,9)	81 (55,1)	30 (39,0)	47 (61,0)	16 (47,1)	18 (52,9)	20 (55,6)	16 (44,4)
<i>Separert</i>	10 (76,9)	3 (23,1)	5 (71,4)	2 (28,6)	1 (50,0)	1 (50,0)	4 (100)	0 (0,0)
Selvrapportert helse (n, %)								
<i>Meget god</i>	15 (44,1)	19 (55,9)	10 (52,6)	9 (47,4)	4 (40,0)	6 (60,0)	1 (16,7)	5 (83,3)
<i>God</i>	222 (54,7)	184 (45,3)	88 (48,6)	93 (51,4)	73 (60,3)	48 (39,7)	64 (58,2)	46 (41,8)
<i>Verken god eller dårlig</i>	264 (55,0)	216 (45,0)	113 (49,1)	117 (50,9)	77 (56,6)	59 (43,4)	77 (64,7)	42 (35,3)
<i>Dårlig</i>	65 (50,0)	65 (50,0)	27 (42,2)	37 (57,8)	20 (58,8)	14 (41,2)	21 (56,8)	16 (43,2)
<i>Meget dårlig</i>	6 (37,5)	10 (62,5)	2 (22,2)	7 (77,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (57,1)	3 (42,9)
<i>Ubesvart (NA)</i>	9 (52,9)	8 (47,1)	--	--	--	--	--	--
Fysisk aktivitet (n, %)								
<i>Stillesittende</i>	156 (53,8)	134 (46,2)	69 (49,6)	70 (50,4)	42 (51,9)	39 (48,1)	48 (54,5)	40 (45,5)

<i>Lite fysisk aktivitet</i>	290 (51,4)	274 (48,6)	111 (41,3)	158 (58,7)	94 (56,3)	73 (43,7)	94 (61,0)	60 (39,0)
<i>Moderat fysisk aktivitet</i>	115 (67,6)	55 (32,4)	57 (63,3)	33 (36,7)	36 (72,0)	14 (28,0)	24 (66,7)	12 (33,3)
<i>Hard fysisk aktivitet</i>	6 (66,7)	3 (33,3)	3 (60,0)	2 (40,0)	2 (66,7)	1 (33,3)	1 (100)	0 (0,0)
<i>Ubesvart (NA)</i>	14 (28,0)	36 (72,0)	--	--	--	--	--	--
BMI, kg/m² (n, %)								
<i>Normalvekt (kg/m² ≤ 25)</i>	78 (48,7)	82 (51,2)	23 (36,5)	40 (63,5)	29 (52,7)	26 (47,3)	26 (60,5)	17 (39,5)
<i>Overvekt (kg/m² = 25,0-30)</i>	242 (56,4)	187 (43,6)	105 (51,0)	101 (49,0)	79 (64,2)	44 (35,8)	59 (56,7)	45 (43,3)
<i>Fedme (kg/m² ≥ 30,0)</i>	254 (52,7)	228 (47,3)	112 (47,9)	122 (52,1)	66 (53,7)	57 (46,3)	82 (62,1)	50 (37,9)
<i>Ubesvart (NA)</i>	7 (58,3)	5 (41,7)	--	--	--	--	--	--
Alkoholfrekvens (n, %)								
<i>Sjelden</i>	450 (50,3)	445 (49,7)	183 (44,2)	231 (55,8)	132 (53,2)	116 (46,8)	136 (57,1)	102 (42,9)
<i>Ofte</i>	130 (71,0)	53 (29,0)	57 (64,0)	32 (36,0)	42 (79,2)	11 (20,8)	31 (75,6)	10 (24,4)
<i>Ubesvart (NA)</i>	1 (20,0)	4 (80,0)	--	--	--	--	--	--
Røyking (n, %)								
<i>Røyker</i>	75 (50,7)	73 (49,3)	30 (47,6)	33 (52,4)	21 (45,7)	25 (54,3)	24 (58,5)	17 (41,5)
<i>Tidligere røyker</i>	306 (59,0)	213 (41,0)	127 (51,2)	121 (48,8)	103 (70,5)	43 (29,5)	80 (59,7)	54 (40,3)
<i>Aldri</i>	194 (48,5)	206 (51,5)	83 (43,2)	109 (56,8)	50 (45,9)	59 (54,1)	63 (60,6)	41 (39,4)
<i>Ubesvart (NA)</i>	6 (37,5)	10 (62,5)	--	--	--	--	--	--
Utdanning (n, %)								
<i>Grunnskole inntil 10 år</i>	170 (45,1)	207 (54,9)	67 (37,4)	112 (62,6)	56 (47,9)	61 (52,1)	53 (55,8)	42 (44,2)
<i>Videregående/universitet ≤ 3 år</i>	190 (60,3)	125 (39,7)	77 (52,4)	70 (47,6)	58 (63,7)	33 (36,3)	62 (71,3)	25 (28,7)
<i>Høyskole/universitet ≤ 4 år</i>	117 (65,0)	63 (35,0)	55 (60,4)	36 (39,6)	35 (71,4)	14 (28,6)	29 (64,4)	16 (35,6)
<i>Høyskole/universitet ≥ 4 år</i>	87 (49,2)	90 (50,8)	41 (47,7)	45 (52,3)	25 (56,8)	19 (43,2)	23 (44,2)	29 (55,8)
<i>Ubesvart (NA)</i>	17 (50,0)	17 (50,0)	--	--	--	--	--	--

Gj.snitt = gjennomsnitt, SD = standardavvik , M = menn, K = kvinner

Fortsettelse av Tabell 3

	<i>HbA1c mmol/mol (%)</i>							
			< 53 (7,0)		53-63 (7,0-7,9)		≥ 64 (8,0)	
	Total for definert DM (n=1083)		(n=503)		(n=301)		(n=279)	
	M	K	M	K	M	K	M	K
	n/Gj.snitt prosent/SD	n/Gj.snitt prosent/SD	n/Gj.snitt prosent/SD	n/Gj.snitt prosent/SD	n/Gj.snitt prosent/SD	n/Gj.snitt prosent/SD	n/Gj.snitt prosent/SD	n/Gj.snitt prosent/SD
<i>HbA1c-konsentrasjon, % (Gj.snitt, SD)</i>	7,4 (1,4)	7,2 (1,3)	6,3 (0,4)	6,3 (0,4)	7,4 (0,3)	7,4 (0,3)	9,1 (1,3)	9,1 (1,1)
<i>Systolisk blodtrykk, mmHg (Gj.snitt, SD)</i>	136,3 (17,5)	135,9 (19,6)	136,5 (17,6)	135,9 (20,1)	136,8 (16,6)	137,8 (18,0)	135,6 (18,4)	134,1 (20,3)
<i>LDL-konsentrasjon, mmol/L (Gj.snitt, SD)</i>	3,0 (1,0)	3,3 (1,0)	2,9 (1,0)	3,4 (1,1)	3,0 (1,0)	3,1 (1,0)	3,0 (1,0)	3,4 (1,0)
<i>Apotekbesøk (n, %) Ubesvart (NA)</i>	478 (54,1) 19 (36,5)	406 (45,9) 33 (63,5)	200 (47,4) --	222 (52,6) --	147 (57,4) --	109 (42,6) --	146 (59,3) --	100 (40,7) --
<i>Diabetes (n, %) Ubesvart (NA)</i>	548 (54,4) 5 (50,0)	460 (45,6) 5 (50,0)	219 (49,0) 2 (33,3)	228 (51,0) 4 (66,7)	171 (57,8) 1 (50,0)	125 (42,2) 1 (50,0)	163 (59,9) 2 (100)	109 (40,1) 0 (0,0)
<i>Ncd (n, %) FALSE TRUE Ubesvart (NA)</i>	430 (50,6) 126 (71,6) 25 (43,1)	419 (49,4) 50 (28,4) 33 (56,9)	186 (43,8) 54 (69,2) --	239 (56,2) 24 (30,8) --	137 (55,0) 37 (71,2) --	112 (45,0) 15 (28,8) --	126 (56,2) 41 (74,5) --	98 (43,8) 14 (25,5) --
<i>Peroralt blodsukkersenkende legemiddel (n, %)</i>	309 (54,2)	261 (45,8)	133 (47,7)	146 (52,3)	101 (58,7)	71 (41,3)	75 (63,0)	44 (37,0)
<i>Insulin (n, %)</i>	72 (55,0)	59 (45,0)	20 (60,6)	13 (39,4)	18 (56,2)	14 (43,8)	34 (51,5)	32 (48,5)

Antall legemidler i bruk samtidig	Median:4 Maks: 20	Median:4 Maks: 18	Median:4 Maks: 20	Median:4 Maks: 18	Median:4 Maks: 11	Median:4 Maks: 13	Median:4 Maks: 14	Median:4 Maks: 12
Bekymret over medisinene (n, %)								
<i>Ikke bekymret</i>	358 (56,1)	280 (43,9)	192 (50,7)	187 (49,3)	136 (57,9)	99 (42,1)	139 (60,7)	90 (39,3)
<i>Bekymret</i>	85 (49,1)	88 (50,9)	44 (37,9)	72 (62,1)	37 (57,8)	27 (42,2)	28 (59,6)	19 (40,4)
<i>Veldig bekymret</i>	5 (45,5)	6 (54,5)	4 (50,0)	4 (50,0)	1 (50,0)	1 (50,0)	0 (0,0)	1 (100)
<i>Ubesvart (NA)</i>	133 (51,0)	128 (49,0)	--	--	--	--	--	--

Gj.snitt = gjennomsnitt, SD = standardavvik , M = menn, K = kvinner

5.1 Fordelingen av HbA1c-verdier etter kjønn ved bruk av perorale blodsukkersenkende legemidler og/eller insulin

Tabell 4 viser kjønnsfordelingen av HbA1c-verdier ved bruk av peroralt blodsukkersenkende legemiddel eller insulin eller kombinasjonsbehandling. I alle gruppene ga kji-kvadrat-testen en p-verdi mindre enn signifikansnivå (0,05), noe som vil si at det er signifikant forskjell mellom menn og kvinner og bruk av blodsukkersenkende legemidler. I gruppene er det større andel menn enn kvinner og bruk av blodsukkersenkende legemidler.

	HbA1c mmol/mol (%)							
	Andel brukere (n=885)		< 53 (7,0)		53-63 (7,0 -7,9)		≥ 64 (8,0)	
	M	K	M	K	M	K	M	K
Peroral blodsukkersenkende legemiddel (n, %)	309 (54,2)	261 (45,8)	133 (47,7)	146 (52,3)	101 (58,7)	71 (41,3)	75 (63,0)	44 (37,0)
Insulin (n, %)	72 (55,0)	59 (45,0)	20 (60,6)	13 (39,4)	18 (56,2)	14 (43,8)	34 (51,5)	32 (48,5)
Bruker både peroral blodsukkersenkende legemiddel og insulin (n, %)	115 (62,5)	69 (37,5)	29 (64,4)	16 (35,6)	35 (61,4)	22 (38,6)	51 (62,2)	31 (37,8)

Tabell 4: Andelen menn (M) og kvinner (K) som bruker ulike blodsukkersenkende legemidler hos de med definert DM (n=1083). Tromsø7 2015-2016.

5.2 Alders- og kjønnsfordeling

Tabell 11 i vedlegg viser alders- og kjønnsfordelingen for fem grupper, hvor de fire første gruppene er de med definert DM, og den siste gruppen som består av 40 personer er de uten definert DM (n=19 986) med HbA1c \geq 8,0 %. I alle gruppene er det større andel menn enn kvinner, men forskjellen er ikke statistisk signifikant.

Alders- og kjønnsfordelingen mellom «Ja, har diabetes» (n=1008) og legemiddelbrukere (n=75), er forskjellen ikke statistisk signifikant (se Tabell 12 i vedlegg). Det samme gjelder mellom de med definert DM (n=1083) og uten definert DM med HbA1c \geq 8,0 % (n=40) (se Tabell 11 i vedlegg).

Tabell 5 viser kjønnsfordelingen for hele studiepopulasjonen fra Tromsø7 (n=21 069), de med definert DM (n=1083) og uten definert DM (n=19 986). Det er signifikant større andel menn enn kvinner som er uten definert DM, men har HbA1c \geq 8,0 % (n=40) (se Tabell 6).

Tabell 5: Tabellen viser fordelingen av menn (M) og kvinner (K) oppgitt i antall (n) og andel (%) av studiepopulasjonen fra Tromsø7 (n=21 069), de med definert DM (n=1083) og uten definert DM (n=19 986).

	M n (%)	K n (%)
Studiepopulasjonen fra Tromsø7 (n=21 069)	10 006 (47,5)	11 063 (52,5)
De med definert DM (n=1083)	581 (53,6)	502 (46,4)
De uten definert DM (n=19 986)	9425 (47,2)	10 561 (52,8)

Tabell 6: Tabellen viser fordelingen av menn (M) og kvinner (K) oppgitt i antall (n) og andel (%) blant de uten definert DM med HbA1c < 8,0 % og HbA1c \geq 8,0 %.

	M n (%)	K n (%)
HbA1c < 8,0 %	9395 (47,1)	10 551 (52,9)
HbA1c \geq 8,0 %	30 (75,0)	10 (25,0)
Total	9425 (100)	10 561 (100)

Tabell 13 i vedlegg viser fordelingen for lav og høy utdanning hos menn uten definert DM med HbA1c < 8,0 % og HbA1c \geq 8,0 %. Det var ingen statistisk signifikant forskjell i begge gruppene ved lav og høy utdanning hos menn.

5.2.1 Alders- og kjønns-spesifikk prevalens blant respondentene

Den totale prevalensen av DM i populasjonen er 5,1 %. Prevalensen hos menn med definert DM er 5,8 % og for kvinner 4,5 %. I gruppen med definert DM (n=1083) øker prevalensen med økende alder i begge kjønn frem til alderen 70-79 år, mens fra alderen 70-79 år til 80+ synker prevalensen. I gruppen uten definert DM, men som har HbA1c \geq 8,0 % øker prevalensen med økende alder hos menn (se Tabell 7).

<i>Alder</i>	<i>Total for definert DM (n=1083)</i>		<i>De uten definert DM med HbA1c \geq 8,0 % (n=40)</i>	
	M (n=581) n (%)	K (n=502) n (%)	M (n=30) n (%)	K (n=10) n (%)
40-49	83 (2,7)	78 (2,3)	9 (0,3)	2 (0,1)
50-59	132 (4,7)	111 (3,4)	8 (0,3)	4 (0,1)
60-69	198 (7,9)	152 (5,7)	6 (0,3)	2 (0,1)
70-79	135 (10,3)	124 (9,1)	5 (0,4)	2 (0,1)
80+	33 (9,5)	37 (8,9)	2 (0,6)	0 (0,0)
Total	5,8	4,5	0,3	0,1

prevalens

Tabell 7: Viser kjønns- og aldersspesifikke prevalensen hos de med total definert DM (n=1083) og de uten definert DM med HbA1c \geq 8,0 % (n=40). For menn (M) og kvinner (K) er antall oppgitt i n og prevalensen er oppgitt i %. Den totale prevalensen er prevalensen for hele aldersgruppen.

5.3 DAG-modell

Figur 4 i vedlegg er en forenklet modell som illustrerer hvordan de valgte variablene fra Tromsø7 kan påvirke DM og måloppnåelse av HbA1c. Alder, kjønn, sivilstatus, fysisk aktivitet, alkohol, røyking, utdanning og BMI er konfunderende variabler. Variablene LDL-konsentrasjon, systolisk blodtrykk, selvrappertert helse og ncd er mediatorer. Antall legemidler i samtidig bruk, apotekbesøk og bekymret over medisiner, perorale blodsukkersenkende legemidler og insulin er mulige konfundere. Piler mellom konfundere og mellom mediatorer er fjernet.

5.4 Logistisk regresjon

Resultatene av regresjonsanalysene er oppsummert i Tabell 8. Når den logistiske regresjonen ble utført ble de som nådde måloppnåelse for HbA1c (n=804) definert som 1, og de som ikke nådde måloppnåelse for HbA1c ble definert som 0 (n=279).

De som nådde måloppnåelse for HbA1c var alder og bekymret over medisiner (OR=1,47, 95 % KI: 1,06-2,08) positivt assosiert med måloppnåelse. Det å være mann (OR=0,72, 95% KI: 0,53-0,96), hadde svart «TRUE» på ncd (hjerteinfarkt/hjerneslag) variabelen (OR=0,63, 95% KI: 0,43-0,93) og antall legemidler i samtidig bruk (OR=0,95, 95 % KI: 0,90-1,00) var negativt assosiert med måloppnåelse (se Tabell 8).

Tabell 8: Resultatet fra logistisk regresjon for de som når måloppnåelse av HbA1c hos de med definert DM (n=1083).

	PseudoR ²	β (SE)	OR	95 % KI
Måloppnåelse av HbA1c	0,09			
Alder				
40-49 år (referanse)			1,00	
50-59 år		0,08 (0,21)	1,08	0,71 – 1,65
60-69 år		0,92 (0,22)	2,51	1,63 – 3,88*
70-79 år		0,95 (0,24)	2,58	1,62 – 4,12*
80+		2,02 (0,45)	7,57	3,29 – 19,9*
Kjønn				
Menn		-0,33 (0,15)	0,72	0,53 – 0,96*
Kvinner			1,00	
Fysisk aktivitet				
Stillesittende		-0,21 (0,17)	0,81	0,59 – 1,12
Lite fysisk aktivitet (referanse)			1,00	
Moderat fysisk aktivitet		0,36 (0,22)	1,44	0,94 – 2,22
Hard fysisk aktivitet		1,35 (1,08)	3,86	0,67 – 72,9
Utdanning				
Lav utdanning (referanse)			1,00	
Høy utdanning		0,00 (0,07)	1,00	0,88 – 1,15
Bekymret over medisinene				
Nei (referanse)			1,00	
Ja		0,39 (0,17)	1,47	1,06 – 2,08*
BMI				
Normalvekt (referanse)			1,00	
Overvekt		0,31 (0,22)	1,36	0,88 – 2,10
Fedme		0,30 (0,22)	1,35	0,88 – 2,08
Ncd (hjerteinfarkt/hjerneslag)				
Nei (referanse)			1,00	
Ja		-0,47 (0,20)	0,63	0,43 – 0,93*
Antall legemidler som er i samtidig bruk				
		-0,05 (0,02)	0,95	0,90 – 1,00*

*Signifikant p-verdi < 0,05

PseudoR² = Nagelkerke PseudoR², β = betaverdi, SE = Standardfeil, OR = Odds ratio, KI = Konfidensintervall

6 Diskusjon

Formålet med studien er å undersøke hvor stor andel av deltakerne i Tromsø7 med DM oppnår retningslinjenes behandlingsmål for HbA1c, og å undersøke hvilke faktorer som er assosiert med måloppnåelse. I denne studien ble det funnet en høyere prevalens av DM blant menn enn kvinner, og at prevalensen økte med økende alder. I tillegg ble det funnet assosiasjoner mellom oppnåelse av behandlingsmålet for HbA1c og de uavhengige variablene alder, kjønn, bekymret over medisiner, ncd (hjerteinfarkt/hjerneslag) og økende antall legemidler i samtidig bruk.

6.1 Alders- og kjønnsspesifikk prevalens blant respondentene

Resultatene viser høyere prevalens av DM hos menn sammenliknet med kvinner, noe som kan skyldes av biologiske forskjeller, forskjeller i livsstil og ulike sosioøkonomiske forhold (7;19;56). Prevalensen hos begge kjønn øker med økende alder, bortsett fra blant de eldste. Dette kan være fordi de eldste som bor i institusjon eller av andre årsaker ikke kunne delta i Tromsø7, eller at det er en lav andel gjenlevende blant de som har hatt mest alvorlig sykdom (64).

Prevalensen ved bruk av blodsukkersenkende legemidler har økt hos begge kjønn (34). Økningen kan forklares med bedre diagnostikk og økt bevissthet om DM og kjennskap til konsekvenser av ubehandlet sykdom (17). En annen forklaring kan være at det i dag er flere ulike typer forbedrede blodsukkersenkende legemidler som er tilgjengelig på markedet, noe som også kan øke den medikamentelle behandlingen og bruken av slike legemidler blant diabetespasienter (34).

6.2 Alders- og kjønnsfordeling

I gruppen uten definert DM fant vi 40 personer med HbA1c $\geq 8,0$ %, som var hovedsakelig yngre personer. En grunn til dette kan være at de yngre har færre legebesøk sammenliknet med eldre, da eldre har som oftest komorbide sykdommer og dermed oppsøker legen oftere (67). En annen grunn kan være at yngre er bekymret for bivirkninger, og er dermed ikke villig til å bruke legemidler fast (39). De er også mer opptatt av å håndtere helseproblemer som for eksempel ved å unngå unødvendige legemiddelbruk. Ellers kan det være at de er i grenseland til å bli definert med DM, men at det i første omgang er valgt ikke-medikamentell behandling.

Høy alder er assosiert til måloppnåelse av HbA1c. Blant de med DM som hadde HbA1c \geq 8,0 %, var det større andel av yngre enn eldre diabetespasienter. Dette kan skyldes personlige forhold eller at de av ulike årsaker ikke følger behandlingsplanen (39). Intuitivt er det rimelig å forvente en overvekt av de eldste blant de med høy HbA1c, siden de eldste kan få mindre aggressiv medikamentell behandling for å redusere risikoen for hypoglykemi samt forbedre livskvaliteten (68). I en annen studie fant forskerne at eldre pasienter med kort forventet levealder, ikke trengte å bli aggressivt behandlet for å redusere uønskede bivirkninger slik at de kunne ha god livskvalitet i livets slutfase (69). Dette tyder på et bevisst valg av behandlende lege etter vurdering av nytte og risiko ved senkning av HbA1c blant de eldste (47).

Blant de som hadde HbA1c \geq 8,0 % var det størst andel menn. Selv om begge kjønn har tilgang til samme helsetjenester er det fortsatt flere menn som ikke oppnår HbA1c-målet. Dette kan være fordi menn er dårligere til å passe på sin helse og kanskje ikke drar til legen med mindre det er nødvendig. Tilsvarende ble funnet i en studie, hvor selv om begge kjønn hadde tilgang til helsetjenester var det større andel av kvinner med DM som møtte opp på medisinske avtaler enn menn (70).

6.3 Logistisk regresjon

Økende alder var assosiert til måloppnåelse av HbA1c. En mulig forklaring på dette kan være at eldre pasienter som har hatt DM over lengre tid vil ha mer erfaring på sykdommen, og dermed ha bedre evne til å håndtere den. I tillegg kan de være mer bevisste på sin egen helse, og flinke til å følge anbefalingene og behandlingsplanene fra helsepersonell (71). En annen mulig forklaring kan være at eldre pasienter blir oppfulgt mer fra helsepersonellet sammenliknet med yngre, og dermed ha større sannsynlighet for å få kontroll over blodsukkeret (72). På den andre siden kan nevnte faktorer nødvendigvis ikke gjelde for alle eldre pasienter da eldre har hyppigere komorbiditet og bruker flere legemidler samtidig. På grunn av alderen har de i tillegg økt risiko for å ha svingninger i blodsukkeret (47;73;74).

Resultatene viste at det å være mann var negativt assosiert til måloppnåelse av HbA1c. En mulig forklaring kan være at menn har dårligere kosthold, har mer tendens til å røyke og drikke alkohol sammenliknet med kvinner (75;76). En annen mulig forklaring kan være at menn er mindre kunnskapsrike om sykdom, risikofaktor og helse enn kvinner (77).

Det å «være bekymret over medisiner» var positivt assosiert til måloppnåelse av HbA1c. En mulig forklaring på denne sammenhengen kan være at diabetespasienter som er «bekymret over medisiner», er mer motivert til å oppsøke helsepersonell og vise initiativ for å ta ansvar for sin egen helse. Det er vist at kliniske farmasøyter kan bidra til å øke adherence blant diabetespasienter (37). Mangel på kunnskap om DM kan være en annen mulig forklaring for de som er «bekymret over medisiner». Det er vist at økt kunnskap om DM kan føre til bedre adherence (38).

Utdanning var ikke statistisk signifikant assosiert til måloppnåelse av HbA1c. Personer med høyere utdanning kan ha bedre forståelse og økt kunnskap av sin DM enn de med lavere utdanning (38). Diabetespasienter med høy inntekt vil ha bedre tilgang til ulike helsetjenester og ressurser, noe som også kan øke sannsynligheten for å oppnå behandlingsmålet for HbA1c (56). I denne studien ble det ikke funnet forskjeller i måloppnåelse av HbA1c hos de med høy og lav utdanning. Dette kan være på grunn av at alle har tilgang til samme helsetjenester, og at pasientenes legemidler blir dekt via blåreseptordningen. En annen grunn kan være at de får helseinformasjon og evne til bruk av teknologi uavhengig av sosioøkonomisk status, noe som kan hjelpe dem med å følge blodsukkernivået sitt og dermed ta de riktige valgene for å håndtere sin DM.

Det er som oftest nødvendig med å bruke flere legemidler samtidig for å oppnå tilstrekkelig blodsukkerkontroll, noe som også tidligere studier konkluderer med (35;36;61). Resultatene viste økende antall legemidler i samtidig bruk var negativt assosiert til måloppnåelse av HbA1c. En mulig forklaring er at økende antall legemidler kan føre til økt risiko for dårlig adherence (78-80).

I dette materialet var fysisk aktivitet ikke assosiert med måloppnåelse for HbA1c. Dette står i kontrast til en annen studie der pasientene som var i fysisk aktivitet klarte å oppnå HbA1c-målet (27). Slike pasienter kan være yngre og ny diagnostiserte. Det kan også være at noen pasienter følger en annen behandlingsplan som i større grad fokuserer på kostholds- og livsstilsendring. En annen grunn til at det ikke ble funnet bedre måloppnåelse hos de med høy kontra lav fysisk aktivitet i denne studien kan skyldes av at det er lite forskjell mellom gruppene som ble sammenliknet.

I dette datamaterialet var BMI ikke assosiert til måloppnåelse av HbA1c. Dette var overraskende fordi tidligere studier fant at vektreduksjon ville føre til bedre HbA1c (23-26). Høy BMI hos pasienter som har hatt DM i flere år kan gi insulinresistens over tid, da kroppens evne til å regulere blodsukkeret blir svekket (11). Dette funnet kan være relatert til at BMI ikke er en god variabel i seg selv da den ikke tar hensyn til blant annet kroppssammensetningen. Personer som er veltrente vil på grunn av økt muskelmasse få høy BMI. Alder blir heller ikke tatt hensyn til. Det blir brukt samme skala på både voksne og eldre (81). I Tromsø7 var det flere som var i fysisk aktivitet og var av voksne deltakere enn eldre, noe som kan ha ført til høy BMI som resultat.

Røyking ble ikke inkludert da denne variabelen ikke forbedret modellen. Det er kjent at det å ikke røyke gir bedre blodsukkerkontroll, samt mange andre helsefordeler som f.eks. redusert risiko for hjerte- og karsykdommer og andre helseproblemer som diabeteskomplikasjoner (57-60). Vi fikk ikke full informasjon om andre sykdommer blant respondentene, men ncd variabelen viser at det er større andel som verken har hatt hjerneslag/hjerteinfarkt. Dette kan være på grunn av lav andel røykere blant respondentene.

Alkoholbruk ble heller ikke inkludert i modellen. Høyt forbruk av alkohol kan gi negativ effekt på blodsukkeret (82). En del studier har vist at langvarig alkoholbruk øker insulinfølsomheten, noe som gir forbedret blodsukkerkontroll hos pasienter med T2DM (83-85), mens andre studier fant ikke tilsvarende effekt (86;87). En annen studie viste ingen signifikant sammenheng mellom alkoholinntak og HbA1c-nivå (88). Alkohol variabelen ga svar på spørsmålet: «hvor ofte drikker du alkohol?». For å kunne vurdere dette burde vi hatt informasjon om mengde konsumert hver gang de drikker alkohol.

6.4 Måloppnåelse av HbA1c ved bruk av peroral blodsukkensenkende legemidler og/eller insulin

Det er større andel menn enn kvinner som bruker i form av blodsukkensenkende legemidler og forskjellen er statistisk signifikant. I tillegg viser resultatene fra denne studien at det var flere brukere av perorale blodsukkensenkende legemidler sammenliknet med insulin eller kombinasjonsbehandling. Dette stemmer overens med retningslinjene (31). De som bruker perorale blodsukkensenkende legemiddel i kombinasjon med insulin kan være pasienter med T2DM som ikke har tilstrekkelig blodsukkerkontroll med peroral behandling alene. Det er større andel menn som oppnår behandlingsmålet ved kombinasjonsbehandling. Det kan være

at menn blir behandlet mer aggressivt. Da dette kan være på grunn biologiske forskjeller hvor menn og kvinner responderer forskjellig på symptomer og komplikasjoner og dermed ha ulike behov for behandling av DM. Monobehandling med insulin er mest sannsynlig pasienter med T1DM.

6.5 DAG-modell

En komplett DAG-modell krever at man tar hensyn til flere variabler samtidig for å beskrive den kausale strukturen i modellen. Dette samsvarer med tidligere studier (38;39;56;57), og er relatert til at DM er en kompleks sykdom som krever individuell behandling (9;11). Selv om modellen inkluderer relevante variabler, er det flere som det ikke har vært mulig å undersøke. Eksempler på dette er: genetikk, etnisitet, stress, livsstil, kosthold, søvn, metabolisme, nyrefunksjon og sykdommens alvorlighetsgrad.

6.6 Metode

6.6.1 Analyser

Linearitet mellom logit og de kontinuerlige variablene systolisk blodtrykk og LDL-konsentrasjon ble undersøkt gjennom å konstruere interaksjonsledd mellom variabelen og logaritmen til variabelen. Begge viste en p-verdi større enn signifikansnivå (0,05), noe som betyr at variabelen systolisk blodtrykk er lineært relatert til logit og at forutsetningen er oppfylt. Tilsvarende ble også funnet for LDL-konsentrasjon.

Kji-kvadrat og Fishers eksakte test ga en p-verdi større enn signifikansnivå (0,05) hos alders- og kjønnsfordeling for de fem gruppene. Det betyr at selv om det er større andel menn enn kvinner i hver gruppe er forskjellen på fordeling av alder og kjønn ikke statistisk signifikant. Alders- og kjønnsfordeling i legemiddelbehandling var statistisk signifikant da den ved kji-kvadrat-test ga en p-verdi mindre enn signifikansnivå (0,05). For ii) og iii) var ikke statistisk signifikant da de ved kji-kvadrat-test ga p-verdi større enn signifikansnivå (0,05).

Kjønnsfordelingen for de uten definert DM med $HbA1c < 8,0 \%$ og $HbA1c \geq 8,0 \%$ ga en p-verdi mindre enn signifikansnivå (0,05), noe som betyr at det var statistisk signifikant. For lav og høy utdanning hos menn uten definert DM med $HbA1c < 8,0 \%$ og $HbA1c \geq 8,0 \%$ ga p-verdien større enn signifikansnivå (0,05). Dette betyr ingen statistisk signifikant.

6.6.2 Imputering

Det er to mulige tilnæringer for imputeringen. Imputere på de 1083 med DM som ble identifisert fra originaldatasettet, eller imputere det originaldatasettet å bruke samme prosedyre for å identifisere de med DM. Det første alternativet gir et dårligere grunnlag for imputeringen da datasettet inneholdt data på 21 069 respondenter og det var manglende verdier i flere variabler. Siden de manglende verdiene er tilfeldig fordelt i datasettet vil imputering på originaldatasettet være en bedre prosedyre. Imputeringen ble gjort som beskrevet under metoddelen for å redusere risiko for skjevhet.

Det originaldatasettet ble brukt til å identifisere karakteristika for alle med DM (Tabell 3). For de tre gruppene av HbA1c ($\text{HbA1c} < 7,0 \%$, $\text{HbA1c} 7,0-7,9 \%$ og $\text{HbA1c} \geq 8,0 \%$) ble det imputerte datasettet brukt. Dette er fordi det var 23 manglende verdier i HbA1c fra originaldatasettet. Kjønn- og aldersfordeling ble sjekket før og etter imputering. Siden det var lite forskjeller og for å unngå å miste deltakere ved identifisering av de tre HbA1c-verdiene, ble det komplette datasettet brukt.

6.6.3 Definisjoner og rekodinger

Rekoding av variabler som inngikk i regresjonsmodellen ble gjort for å redusere antall grupper. Dette letter tolkningen av resultatene. På den andre siden kan det å slå sammen grupper føre til tap av informasjon, noe som kan gjøre analysene mindre informative.

Respondenter med DM ble identifisert ut fra svar på flere spørsmål i spørreskjemaet (selvrapportert DM og selvrapportert legemiddelbruk). Ved å inkludere legemiddelbruk ble det identifisert 75 personer som ikke hadde svart «ja» på spørsmålet om de hadde DM.

I tillegg til retningslinjene for HbA1c 7,0-7,9 % ble også HbA1c $< 7,0 \%$ inkludert som en egen gruppe. Grunnen til dette er at enkelte diabetespasienter, som ny-diagnostiserte, unge eller uten hjerte- og nyrekomplikasjoner, er behandlingsmålet for HbA1c $< 7,0 \%$. For eldre diabetespasienter som har lang historie med DM og i tillegg har andre underliggende sykdommer og risikofaktorer, vil ha en høyere HbA1c-mål.

6.6.4 Styrker og svakheter

En styrke med Tromsøundersøkelsen er at den inkluderer hele befolkningen over et bredt aldersspenn. Dette gir studien høy ekstern validitet. Tromsøundersøkelsen ble utført i Tromsø i Nord-Norge. Det kan dermed være noen regionale forskjeller i forhold til resten av den nasjonale befolkningen. Likevel kan Tromsøundersøkelsen gi en oversikt over helsetilstanden i den norske byen, og verdifulle data for sammenlikning med andre studier (64).

En annen styrke er tilgjengeligheten av HbA1c-data og egenrapporterte data på bruk av blodsukkersenkende legemidler. Dette gir mulighet til å identifisere diabetespasienter basert på flere kilder. På den andre siden kan definisjonen av diabetespasienter føre til at pasientene kan bli misklassifisert. Det kan være at pasientene ikke bruker blodsukkersenkende legemidler selv om de oppgir det. Dette kan føre til at de da blir misklassifisert som at de ikke oppnår HbA1c-målet ved bruk av blodsukkersenkende legemidler.

En svakhet ved befolkningsundersøkelser kan være selektivt bortfall. Dette betyr at resultatene fra de eldste ikke vil være representative. I tillegg var denne undersøkelsen basert på spørreskjema hvor deltakernes informasjon ble samlet inn via deres selvrapportering. Dette kan føre til informasjonsbias, hvor deltakerne kan ha krysset feil eller ville ikke krysse av på det egentlige svaret selv om det var anonymisert. Ellers kan det også være at de ikke forstod spørsmålet selv om det ble gjort pilotering før spørreskjemaet ble delt ut til deltakerne (64). Både seleksjonsbias og informasjonsbias i denne masteroppgaven kan resultere for at utvalget dermed ikke lenger blir representativ for resten av diabetespasienter.

Denne undersøkelsen er gjort i den norske befolkningen. Dermed kan den ikke generaliseres med andre land da det er forskjellige ordninger og systemer, særlig når det kommer til HELFO-ordningen som Norge har og ikke andre land. Dette kan føre til at det vil være flertallet i Norge som vil hente ut sine resepter på blodsukkersenkende legemidler enn andre land, og dermed ha større sannsynlighet for at de bruker legemidlene sine og da få god blodsukkerkontroll.

En styrke i studien er at det ble brukt flere spørsmål i spørreskjemaet (selvrapportert DM og selvrapportert legemiddelbruk) for å identifisere de med DM. På denne måten ble det identifisert 75 legemiddelbrukere, noe som ellers ikke ville ha blitt gjort. En annen styrke er imputeringen gjort på originaldatasettet da det vil gi bedre grunnlag for imputeringen samt for

å redusere risiko for skjevhet. En annen styrke er at regresjonsmodellen er valid, da regresjonsdiagnostikken for den endelige modellen viste at forutsetningene for regresjonsmodellen var oppfylt.

En svakhet i studien var at det ikke var mulig å skille mellom pasienter med T1DM og T2DM. Resultatene tyder på at de fleste har T2DM. Dette er i samsvar med tidligere funn (5). På den andre siden kan dette også være en svakhet når vi ikke helt vet nøyaktig hvilken pasient som har hvilken type DM. En annen svakhet er bruken av aggregert data, noe som kan øke risikoen for tap av informasjon. Det var begrenset informasjon på komorbiditet, da slike pasienter vil ha annet behandlingsmål. Det var også vanskelig å vurdere hvem som gikk på kombinasjonsbehandling med perorale blodsukkersenkende legemidler. En konsekvens av dette kan være at pasienter som kombinerer flere perorale blodsukkersenkende legemidler, kan ha bedre kontroll over blodsukkernivåene sine, noe som kunne være en mulig forklaring på hvorfor de nådde behandlingsmålet, sammenlignet med pasienter som brukte kun ett peroralt blodsukkersenkende legemiddel.

7 Konklusjon

I dette datamaterialet er det 25,8 % blant de med DM som ikke når retningslinjenes behandlingsmål for HbA1c. Dette gjaldt hovedsakelig menn. Det var deltakere som falt utenfor vår definisjon av DM, men som hadde $HbA1c \geq 8,0$ %. Blant disse var det en majoritet av yngre personer. Det bør forskes mer på legemiddelrelaterte problemer og adherence, for å forbedre behandlingen av DM hos diabetespasienter. Det er også nødvendig med flere studier, der flere ulike faktorer ses samtidig.

Referanseliste

1. Granås AG, Bakken K. Samfunnsfarmasi. 2 utg. Bergen: FAGBOKFORLAGET; 2018.
2. Alber S. Directed Acyclic Graphs (DAGs) and Regression for Causal Inference [nettside]. [lest jan. 12 2023]. Tilgjengelig fra: https://health.ucdavis.edu/ctsc/area/Resource_Library/documents/directed-acyclic-graphs20220209.pdf
3. Åsvold BO, Halse J, Berg JP. HbA1c [nettside]. Store medisinske leksikon [lest jan. 14 2023]. Tilgjengelig fra: <https://sml.sn.no/HbA1c>
4. Rasser S, Rubin DB, Zell ER. Imputation [nettside]. SAGE researchmethods [lest feb. 16 2023]. Tilgjengelig fra: <https://methods.sagepub.com/reference/encyclopedia-of-survey-research-methods/n216.xml>
5. Stene LCM, Gulseth HL. Diabetes i Norge [nettside]. FHI [lest sep. 01 2022]. Tilgjengelig fra: <https://www.fhi.no/nettpub/hin/ikke-smittsomme/diabetes/>
6. Kjenn din risiko for diabetes type 2 [nettside]. Diabetesforbundet [lest sep. 01 2022]. Tilgjengelig fra: <https://www.diabetes.no/diabetes-type-2/kjenn-din-risiko-for-diabetes-type-2/>
7. Langholz PL, Wilsgaard T, Njølstad I, Jorde R, Hopstock LA. Trends in known and undiagnosed diabetes, HbA1c levels, cardiometabolic risk factors and diabetes treatment target achievement in repeated cross-sectional surveys: the population-based Tromsø Study 1994-2016. *BMJ Open* 2021;11(3). DOI: 10.1136/bmjopen-2020-041846
8. Redaksjonen, Helsebiblioteket.no. Diabetes type 2 – behandling [nettside]. Helsebiblioteket [lest sep. 01 2022]. Tilgjengelig fra: <https://www.helsebiblioteket.no/pasientinformasjon/alle-brosjyrer/diabetes-type-2-behandling>
9. Åsvold BO. Diabetes [nettside]. Store medisinske leksikon [lest sep. 02 2022]. Tilgjengelig fra: <https://sml.sn.no/diabetes>
10. Redaksjonen, Helsebiblioteket.no. Diabetes type 1 [nettside]. Helsebiblioteket [lest sep. 02 2022]. Tilgjengelig fra: <https://www.helsebiblioteket.no/pasientinformasjon/alle-brosjyrer/diabetes-type-1>
11. Ritter JM, Flower R, Henderson G, Loke YK, MacEwan D, Rang HP. The control of blood glucose and drug treatment of diabetes mellitus. I: Rang & Dale's Pharmacology. 9 utg. London: ELSEVIER; 2020. s. 413-4.
12. Totland TH. Barn og unges fysiske helse [nettside]. FHI [lest okt. 08 2022]. Tilgjengelig fra: <https://www.fhi.no/nettpub/hin/grupper/barn-fysisk-helse/?term=&h=1>
13. Makingdiabeteseasier.com. Diabetes i tall 2020* [nettside]. Making Diabetes Easier [lest mar. 09 2023]. Tilgjengelig fra: <https://www.makingdiabeteseasier.com/no/hva-er-diabetes/diabetes/diabetes-i-tall-2020>
14. Sun H, Saeedi P, Karuranga S, Pinkepank M, Ogurtsova K, Duncan BB, et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2022;183:109119. DOI: 10.1016/j.diabres.2021.109119
15. Ruiz PLD, Stene LC, Bakken IJ, Håberg SE, Birkeland KI, Gulseth HL. Decreasing incidence of pharmacologically and non-pharmacologically treated type 2 diabetes in

- Norway: a nationwide study. *Diabetologia* 2018;61(11):2310-8. DOI: 10.1007/s00125-018-4681-4
16. Folkehelseinstituttet.no. Nye tall om hvor mange som har diabetes i Norge [nettside]. FHI [lest sep. 24 2022]. Tilgjengelig fra: <https://www.fhi.no/nyheter/2020/nye-tall-om-hvor-mange-som-har-diabetes-i-norge/>
 17. Barreto M, Kislaya I, Gaio V, Rodrigues AP, Santos AJ, Namorado S, et al. Prevalence, awareness, treatment and control of diabetes in Portugal: Results from the first National Health examination Survey (INSEF 2015). *Diabetes Research and Clinical Practice* 2018;140:271-8. DOI: 10.1016/j.diabres.2018.03.052
 18. Stene LC, Ruiz PL, Åsvold BO, Bjarkø V, Sørgjerd EP, Njølstad I, et al. Hvor mange har diabetes i Norge? *Tidsskrift for Den norske legeförening* 2020. DOI: 10.4045/tidsskr.20.0849
 19. Ruiz PL, Hopstock LA, Eggen AE, Njølstad I, Grimnes G, Stene LC, et al. Undiagnosed diabetes based on HbA(1c) by socioeconomic status and healthcare consumption in the Tromsø Study 1994-2016. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2021;9(2). DOI: 10.1136/bmjdr-2021-002423
 20. Helsedirektoratet.no. 4. Levevaner ved diabetes og behandling av overvekt og fedme [nettside]. Helsedirektoratet [lest sep. 06 2022]. Tilgjengelig fra: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/diabetes/levevaner-ved-diabetes-og-behandling-av-overvekt-og-fedme>
 21. Bugge KH. Vektreduksjon ved diabetes [nettside]. Roede for helsepersonell [lest nov. 14 2022]. Tilgjengelig fra: <https://helsepersonell.roede.com/vektreduksjon-ved-diabetes/>
 22. TheLancet.com. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet* 2020;396(10258):1204-22. DOI: 10.1016/s0140-6736(20)30925-9
 23. Boye KS, Lage MJ, Thieu V, Shinde S, Dhamija S, Bae JP. Obesity and glycemic control among people with type 2 diabetes in the United States: A retrospective cohort study using insurance claims data. *Journal of Diabetes and its Complications* 2021;35(9):107975. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2021.107975
 24. Kennedy-Martin T, Boye KS, Kennedy-Martin M. The Association Between Body Mass Index and Glycemic Control in Patients with Type 2 Diabetes Across Eight Countries: A Literature Review. *Current Research in Diabetes & Obesity Journal* 2021;15(1). DOI: 10.19080/CRDOJ.2021.15.555904
 25. Aucott LS, Philip S, Avenell A, Afolabi E, Sattar N, Wild S. Patterns of weight change after the diagnosis of type 2 diabetes in Scotland and their relationship with glycaemic control, mortality and cardiovascular outcomes: a retrospective cohort study. *Diabetes and endocrinology Research* 2016;6(7):e010836. DOI: 10.1136/bmjopen-2015-010836
 26. Mukherjee J, Sternhufvud C, Smith N, Bell K, Stott-Miller M, McMorrow D, et al. Association Between Weight Change, Clinical Outcomes, and Health Care Costs in Patients with Type 2 Diabetes. *Journal of Managed Care + Specialty Pharmacy* 2016;22(5):449-66. DOI: 10.18553/jmcp.2016.22.5.449
 27. Yun I, Joo HJ, Park YS, Park EC. Association between Physical Exercise and Glycated Hemoglobin Levels in Korean Patients Diagnosed with Diabetes. *Int J Environ Res Public Health* 2022;19(6). DOI: 10.3390/ijerph19063280
 28. Helsedirektoratet.no. 5.1. Insulinbehandling og behandlingsmål ved diabetes type 1 [nettside]. Helsedirektoratet [lest sep. 07 2022]. Tilgjengelig fra:

- <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/diabetes/behandling-med-blodsukkersenkende-legemidler-ved-diabetes/insulinbehandling-og-behandlingsmal-ved-diabetes-type-1>
29. Diabetes.no. Blodsukker og måling [nettside]. Diabetesforbundet [lest sep. 07 2022]. Tilgjengelig fra: <https://www.diabetes.no/diabetes-type-1/behandling/blodsukker/>
 30. Sommerschild HT, Berg CL, Blix HS, Dansie LS, Litleskare I, Olsen K, et al. Legemiddelforbruket i Norge 2016–2020 Data fra Grossistbasert legemiddelstatistikk og Reseptregisteret [nettside]. FHI [lest sep. 06 2022]. Tilgjengelig fra: <https://www.fhi.no/contentassets/3ffd57f65fd6424db70dd209748a13c3/legemiddelforbruket-i-norge-20162020.pdf>
 31. Helsedirektoratet.no. 5.2. Blodsukkersenkende behandling og behandlingsmål ved diabetes type 2 [nettside]. Helsedirektoratet [lest sep. 08 2022]. Tilgjengelig fra: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/diabetes/behandling-med-blodsukkersenkende-legemidler-ved-diabetes/blodsukkersenkende-behandling-og-behandlingsmal-ved-diabetes-type-2>
 32. Bratlie S. Metformin [nettside]. Store medisinske leksikon [lest sep. 08 2022]. Tilgjengelig fra: <https://sml.snl.no/metformin>
 33. Diabetes.no. Blodsukkersenkende medisiner [nettside]. Diabetesforbundet [lest nov. 09 2022]. Tilgjengelig fra: <https://www.diabetes.no/diabetes-type-2/behandling/blodsukkersenkende-medisiner/>
 34. Reseptregisteret.no. [nettside]. Folkehelseinstituttet [lest apr. 05 2023]. Tilgjengelig fra: <https://www.reseptregisteret.no>
 35. Maruthur NM, Tseng E, Hutfless S, Wilson LM, Suarez-Cuervo C, Berger Z, et al. Diabetes Medications as Monotherapy or Metformin-Based Combination Therapy for Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis. *Annals of Internal Medicine* 2016;164(11):740-51. DOI: 10.7326/m15-2650
 36. Zheng H, Sigal RJ, Coyle D, Bai Z, Johnston A, Elliott J, et al. Comparative efficacy and safety of antihyperglycemic drug classes for patients with type 2 diabetes following failure with metformin monotherapy: A systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Metabolism Research and Reviews* 2022;38(4):e3515. DOI: 10.1002/dmrr.3515
 37. Al Mazroui NR, Kamal MM, Ghabash NM, Yacout TA, Kole PL, McElnay JC. Influence of pharmaceutical care on health outcomes in patients with Type 2 diabetes mellitus. *British Journal of Clinical Pharmacology* 2009;67(5):547-57. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2009.03391.x
 38. Al-Qazaz H, Sulaiman SA, Hassali MA, Shafie AA, Sundram S, Al-Nuri R, et al. Diabetes knowledge, medication adherence and glycemic control among patients with type 2 diabetes. *International Journal of Clinical Pharmacy* 2011;33(6):1028-35. DOI: 10.1007/s11096-011-9582-2
 39. Korzh O, Lavrova Y, Pavlova O. Managing type 2 diabetes mellitus: Role of family physicians in successful treatment goal achievement. *Electronic Journal of General Medicine* 2019;16(4) DOI: <https://dx.doi.org/10.29333/ejgm/110173>
 40. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *European Heart Journal* 2020;41(2):265-79. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz486
 41. Umpierre D, Ribeiro PA, Kramer CK, Leitão CB, Zucatti AT, Azevedo MJ, et al. Physical activity advice only or structured exercise training and association with

- HbA1c levels in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. JAMA 2011;305(17):1790-9. DOI: 10.1001/jama.2011.576
42. Helsedirektoratet.no. Behandlingsmål for HbA1c ved diabetes type 2 [nettside]. Helsedirektoratet [lest sep. 04 2022]. Tilgjengelig fra: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/diabetes/behandling-med-blodsukkersenkende-legemidler-ved-diabetes/blodsukkersenkende-behandling-og-behandlingsmal-ved-diabetes-type-2/behandlingsmal-for-hba1c-ved-diabetes-type-2#5de02bd3-9b83-42d0-a59a-38837270be23-begrunnelse>
 43. Helsedirektoratet.no. 1. Diagnostikk av diabetes, risikovurdering og oppfølging av personer med høy risiko for å utvikle diabetes [nettside]. Helsedirektoratet [lest sep. 04 2022]. Tilgjengelig fra: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/diabetes/diagnostikk-av-diabetes-risikovurdering-og-oppfolging-av-personer-med-hoy-risiko-for-a-utvikle-diabetes#diagnostiske-kriterier-for-diabetes>
 44. Åsvold BO. Diabetes type 2 [nettside]. NEL [lest sep. 04 2022]. Tilgjengelig fra: <https://legehandboka.no.mime.uit.no/handboken/kliniske-kapitler/endokrinologi/tilstander-og-sykdommer/diabetes-mellitus/diabetes-type-2#diagnosen>
 45. Romskaug R, Bakken MS. G10 Eldre og legemidler [nettside]. Norsk legemiddelhandbok [lest mar. 10 2023]. Tilgjengelig fra: https://www.legemiddelhandboka.no/G10/Eldre_og_legemidler
 46. Sinclair A, Dunning T, Colagiuri S. INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION MANAGING OLDER PEOPLE WITH TYPE 2 DIABETES GLOBAL GUIDELINE [nettside]. International Diabetes Federation (IDF) [lest mar. 10 2023]. Tilgjengelig fra: <https://www.idf.org/e-library/guidelines/78-global-guideline-for-managing-older-people-with-type-2-diabetes.html>
 47. ADA. Standards of medical care in diabetes--2013. Diabetes Care 2013;36 Suppl 1(Suppl 1):S11-66. DOI: 10.2337/dc13-S011
 48. Lin X, Xu Y, Pan X, Xu J, Ding Y, Sun X, et al. Global, regional, and national burden and trend of diabetes in 195 countries and territories: an analysis from 1990 to 2025. Scientific reports 2020;10(1):14790. DOI: 10.1038/s41598-020-71908-9
 49. Diabetes.no. Komplikasjoner ved diabetes [nettside]. Diabetesforbundet [lest okt. 17 2022]. Tilgjengelig fra: <https://www.diabetes.no/felles/komplikasjoner/>
 50. DAGitty. [nettside]. dagitty.net [lest okt. 17 2022]. Tilgjengelig fra: <http://www.dagitty.net>
 51. Helsenorge.no. Høyt blodtrykk: Helsenorge [lest okt. 08 2022]. Tilgjengelig fra: <https://www.helsenorge.no/sykdom/hjerte-og-kar/hoyt-blodtrykk/>
 52. Escobar C, Barrios V, Cosín J, Gámez Martínez JM, Huelmos Rodrigo AI, Ortíz Cortés C, et al. SGLT2 inhibitors and GLP1 agonists administered without metformin compared to other glucose-lowering drugs in patients with type 2 diabetes mellitus to prevent cardiovascular events: A systematic review. Diabetic Medicine 2021;38(3):e14502. DOI: 10.1111/dme.14502
 53. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, Im K, Goodrich EL, Furtado RHM, et al. Comparison of the Effects of Glucagon-Like Peptide Receptor Agonists and Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors for Prevention of Major Adverse Cardiovascular and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes Mellitus. Circulation 2019;139(17):2022-31. DOI: 10.1161/circulationaha.118.038868

54. Udell JA, Yuan Z, Rush T, Sicignano NM, Galitz M, Rosenthal N. Cardiovascular Outcomes and Risks After Initiation of a Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitor: Results From the EASEL Population-Based Cohort Study (Evidence for Cardiovascular Outcomes With Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in the Real World). *Circulation* 2018;137(14):1450-9. DOI: 10.1161/circulationaha.117.031227
55. Reseptregisteret. [nettside]. Nasjonalt Folkehelseinstitutt [lest nov. 09 2022]. Tilgjengelig fra: <https://www.reseptregisteret.no>
56. Heltberg A, Andersen JS, Kragstrup J, Siersma V, Sandholdt H, Ellervik C. Social disparities in diabetes care: a general population study in Denmark. *Scand J Prim Health Care* 2017;35(1):54-63. DOI: 10.1080/02813432.2017.1288702
57. Nilsson PM, Gudbjörnsdóttir S, Eliasson B, Cederholm J. Smoking is associated with increased HbA1c values and microalbuminuria in patients with diabetes--data from the National Diabetes Register in Sweden. *Diabetes & Metabolism* 2004;30(3):261-8. DOI: 10.1016/s1262-3636(07)70117-9
58. Driva S, Korkontzelou A, Tonstad S, Tentolouris N, Katsaounou P. The Effect of Smoking Cessation on Body Weight and Other Metabolic Parameters with Focus on People with Type 2 Diabetes Mellitus. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 2022;19(20):13222. DOI: 10.3390/ijerph192013222
59. Qin R, Chen T, Lou Q, Yu D. Excess risk of mortality and cardiovascular events associated with smoking among patients with diabetes: meta-analysis of observational prospective studies. *International Journal of Cardiology* 2013;167(2):342-50. DOI: 10.1016/j.ijcard.2011.12.100
60. Liao D, Ma L, Liu J, Fu P. Cigarette smoking as a risk factor for diabetic nephropathy: A systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *PLoS One* 2019;14(2):e0210213. DOI: 10.1371/journal.pone.0210213
61. Wilding J, Godec T, Khunti K, Pocock S, Fox R, Smeeth L, et al. Changes in HbA1c and weight, and treatment persistence, over the 18 months following initiation of second-line therapy in patients with type 2 diabetes: results from the United Kingdom Clinical Practice Research Datalink. *BMC Med* 2018;16(1):116. DOI: 10.1186/s12916-018-1085-8
62. Esposito K, Chiodini P, Ceriello A, Giugliano D. A nomogram to estimate the proportion of patients at hemoglobin A1c target <7% with noninsulin antidiabetic drugs in type 2 diabetes: a systematic review of 137 randomized controlled trials with 39,845 patients. *Acta Diabetol* 2014;51(2):305-11. DOI: 10.1007/s00592-012-0370-9
63. Fernandes G, Sawhney B, Hannachi H, Liu J, Wang T, Fu AZ, et al. Distance to glycemic goal at the time of treatment intensification in patients with type 2 diabetes mellitus failing metformin monotherapy in the United States. *Curr Med Res Opin* 2020;36(5):741-8. DOI: 10.1080/03007995.2020.1722623
64. Hopstock LA, Grimsgaard S, Johansen H, Kanstad K, Wilsgaard T, Eggen AE. The seventh survey of the Tromsø Study (Tromsø7) 2015-2016: study design, data collection, attendance, and prevalence of risk factors and disease in a multipurpose population-based health survey. *Scandinavian Journal of Public Health* 2022;50(7):919-29. DOI: 10.1177/14034948221092294
65. Folkehelseinstituttet.no. Kroppsmasseindeks (KMI/BMI) og helse [nettside]. FHI [lest feb. 28 2023]. Tilgjengelig fra: <https://www.fhi.no/fp/overvekt/kroppsmasseindeks-kmi-og-helse/>
66. Nystad W. Fysisk aktivitet i Norge [nettside]. FHI [lest feb. 28 2023]. Tilgjengelig fra: <https://www.fhi.no/nettpub/hin/levevaner/fysisk-aktivitet/>

67. Atella V, Piano Mortari A, Kopinska J, Belotti F, Lapi F, Cricelli C, et al. Trends in age-related disease burden and healthcare utilization. *Aging Cell* 2019;18(1):e12861. DOI: 10.1111/ace1.12861
68. Pirela DV, Garg R. De-Intensification of Diabetes Treatment in Elderly Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Endocrine Practice* 2019;25(12):1317-22. DOI: 10.4158/ep-2019-0303
69. Niznik JD, Hunnicutt JN, Zhao X, Mor MK, Sileanu F, Aspinall SL, et al. Deintensification of Diabetes Medications among Veterans at the End of Life in VA Nursing Homes. *J Am Geriatr Soc* 2020;68(4):736-45. DOI: 10.1111/jgs.16360
70. Mesa MS. Health Care Disparities Between Men and Women With Type 2 Diabetes. *Prev Chronic Dis* 2018;15:E46. DOI: 10.5888/pcd15.170120
71. Barrot-de la Puente J, Mata-Cases M, Franch-Nadal J, Mundet-Tudurí X, Casellas A, Fernandez-Real JM, et al. Older type 2 diabetic patients are more likely to achieve glycaemic and cardiovascular risk factors targets than younger patients: analysis of a primary care database. *Int J Clin Pract* 2015;69(12):1486-95. DOI: 10.1111/ijcp.12741
72. Anjana RM, Shanthirani CS, Unnikrishnan R, Mugilan P, Amutha A, Nair HD, et al. Regularity of follow-up, glycemic burden, and risk of microvascular complications in patients with type 2 diabetes: a 9-year follow-up study. *Acta Diabetol* 2015;52(3):601-9. DOI: 10.1007/s00592-014-0701-0
73. Strain WD, Agarwal AS, Paldánus PM. Individualizing treatment targets for elderly patients with type 2 diabetes: factors influencing clinical decision making in the 24-week, randomized INTERVAL study. *Aging (Albany NY)* 2017;9(3):769-77. DOI: 10.18632/aging.101188
74. Freeman J. Management of hypoglycemia in older adults with type 2 diabetes. *Postgraduate Medicine* 2019;131(4):241-50. DOI: 10.1080/00325481.2019.1578590
75. Vari R, Scazzocchio B, D'Amore A, Giovannini C, Gessani S, Masella R. Gender-related differences in lifestyle may affect health status. *Ann Ist Super Sanita* 2016;52(2):158-66. DOI: 10.4415/ann_16_02_06
76. Baker P, Shand T. Men's health: time for a new approach to policy and practice? *J Glob Health* 2017;7(1):010306. DOI: 10.7189/jogh.07.010306
77. Yahia N, Wang D, Rapley M, Dey R. Assessment of weight status, dietary habits and beliefs, physical activity, and nutritional knowledge among university students. *Perspect Public Health* 2016;136(4):231-44. DOI: 10.1177/1757913915609945
78. Oktorá MP, Alfian SD, Bos HJ, Schuiling-Veninga CCM, Taxis K, Hak E, et al. Trends in polypharmacy and potentially inappropriate medication (PIM) in older and middle-aged people treated for diabetes. *British Journal of Clinical Pharmacology* 2021;87(7):2807-17. DOI: 10.1111/bcp.14685
79. Dobrică EC, Găman MA, Cozma MA, Bratu OG, Pantea Stoian A, Diaconu CC. Polypharmacy in Type 2 Diabetes Mellitus: Insights from an Internal Medicine Department. *Medicina (Kaunas)* 2019;55(8). DOI: 10.3390/medicina55080436
80. Zaman Huri H, Fun Wee H. Drug related problems in type 2 diabetes patients with hypertension: a cross-sectional retrospective study. *BMC Endocrine Disorders* 2013;13:2. DOI: 10.1186/1472-6823-13-2
81. Rothman KJ. BMI-related errors in the measurement of obesity. *International Journal of Obesity* 2008;32 Suppl 3:S56-9. DOI: 10.1038/ijo.2008.87
82. [nhi.no. Diabetes og alkohol \[nettside\]. NHI \[lest mai. 01 2023\]. Tilgjengelig fra: https://nhi.no/sykdommer/hormoner-og-naring/diabetes-generelt/diabetes-og-alkohol/](https://nhi.no/sykdommer/hormoner-og-naring/diabetes-generelt/diabetes-og-alkohol/)

83. Inada S, Koga M. Alcohol consumption reduces HbA1c and glycated albumin concentrations but not 1,5-anhydroglucitol. *Ann Clin Biochem* 2017;54(6):631-5. DOI: 10.1177/0004563216675646
84. Schrieks IC, Heil AL, Hendriks HF, Mukamal KJ, Beulens JW. The effect of alcohol consumption on insulin sensitivity and glycemic status: a systematic review and meta-analysis of intervention studies. *Diabetes Care* 2015;38(4):723-32. DOI: 10.2337/dc14-1556
85. Hong JW, Noh JH, Kim DJ. Association between Alcohol Intake and Hemoglobin A1c in the Korean Adults: The 2011-2013 Korea National Health and Nutrition Examination Survey. *PLoS One* 2016;11(11):e0167210. DOI: 10.1371/journal.pone.0167210
86. Wiss DA. The Relationship Between Alcohol and Glycohemoglobin: A Biopsychosocial Perspective. *Biores Open Access* 2019;8(1):146-54. DOI: 10.1089/biores.2019.0009
87. Pietraszek A, Gregersen S, Hermansen K. Alcohol and type 2 diabetes. A review. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases* 2010;20(5):366-75. DOI: 10.1016/j.numecd.2010.05.001
88. Peng M, Zhang J, Zeng T, Hu X, Min J, Tian S, et al. Alcohol consumption and diabetes risk in a Chinese population: a Mendelian randomization analysis. *Society For The Study Of Addiction* 2019;114(3):436-49. DOI: 10.1111/add.14475

Vedlegg

Tabell 9: Oversikt av variabler som ble søkt om fra Tromsøundersøkelsen.

Variabelnavn	Variabel ID i Tromsø7	Variabel forklaring/spørsmål fra Q1 og Q2 fra Tromsø7
Kjønn	SEX_T7	Kjønn
Alder	AGE_GROUP_T7	Alder per 31.12.2015
Sivilstatus	MARITAL_STATUS_T7	Sivilstatus
Utdanning	EDUCATION_T7	Hva er din høyeste fullførte utdanning?
Selvrapportert helse	HEALTH_T7	Hvordan vurderer du din egen helse sånn i alminnelighet?
Apotekbesøk	CONSULTATION_PHARMACY_T7	Have you during the last 12 months visited a pharmacy (to buy/get advice about medicines/treatment)?
Bekymret over medisinerne	MEDICINE_CONCERNED_T7	Are you concerned about your medicines?
BMI	BMI_T7	Body mass index (kg/m ²)
Fysisk aktivitet	PHYS_ACTIVITY_LEISURE_T7	Describe your exercise and physical exertion in leisure time over the last year. If your activity varies throughout the year, give an average.
Alkohol	ALCOHOL_FREQUENCY_T7	How often do you usually drink alcohol?
Røyking	SMOKE_DAILY_T7	Har du røykt/røyker du daglig?
HbA1c-verdi	B_HBA1C_T7	Blodserum HbA1c (%)
LDL-konsentrasjon	S_LDL_T7	Serum LDL-kolesterol (mmol/L)
Systolisk blodtrykk	MEAN_SYBP_T7	Systolisk blodtrykk (mmHg) (gjennomsnitt av måling 2 og 3)
Diabetes	DIABETES_T7	Har du eller har du hatt diabetes?
Hjerteinfarkt	HEART_ATTACK_T7	Har du eller har du hatt hjerteinfarkt?
Hjerneslag	STROKE_T7	Har du eller har du hatt hjerneslag?
Blodsukkersenkende legemidler ATC A10	BLDSUGAR_LOW_Q1_ATC_T7 INSULIN_Q1_ATC_T7 Alle ATC-koder A10 ATC1_Q1_T7----- ATC1_Q20_T7	Legemidler som inneholder alle blodsukkersenkende legemidler
Antall legemidler som er i samtidig bruk	ATC_NUMBER_T7	Antall legemidler som er i samtidig bruk

Tabell 10: Oversikt over kategoriene for de ulike variabelnavnene som har blitt rekodet.

Variabelnavn	Kategori	Rekodet
Alder (år)	40: 40-44 45: 45-49 50: 50-54 55: 55-59 60: 60-64 65: 65-69 70: 70-74 75: 75-79 80: 80-84 85: 85-89 90: 90-94 95: 95-99	40-49 50-59 60-69 70-79 80+
Selvrapportert helse	1: Meget god 2: God 3: Verken god eller dårlig 4: Dårlig 5: Meget dårlig	God (1, 2 og 3) Dårlig (4 og 5)
Alkoholfrekvens	1: Aldri 2: Månedlig eller sjeldnere 3: 2-4 ganger i måneden 4: 2-3 ganger i uken 5: 4 eller flere ganger i uken	Sjelden (1, 2 og 3) Ofte (4 og 5)
Utdanning	1: Grunnskole inntil 10 år 2: Videregående/universitet ≤ 3 år 3: Høyskole/universitet ≤ 4 år 4: Høyskole/universitet ≥ 4 år	Lav utdanning (1 og 2) Høy utdanning (3 og 4)
Bekymret over medisiner	1: Bekymret 2: Veldig bekymret 3: Ikke bekymret	Ja (1 og 2) Nei (3)
BMI	1: $\text{kg/m}^2 \leq 25$ 2: $\text{kg/m}^2 = 25-30$ 3: $\text{kg/m}^2 \geq 30$	1: Normalvekt 2: Overvekt 3: Fedme
Fysisk aktivitet	1: Lese, se på TV/skjerm eller annen stillesittende aktivitet? 2: Gå, sykle eller andre former for trening minst 4 timer i uken? (inkludert gå eller sykle til arbeidssted, søndagsvandring osv.) 3: Deltakelse i fritidsidrett, tungt hagearbeid, snømåking etc. minst 4 timer i uken. 4: Deltakelse i hard trening eller idrettskonkurranser, regelmessig flere ganger i uken?	1: Stillesittende 2: Lite fysisk aktivitet 3: Moderat fysisk aktivitet 4: Hard fysisk aktivitet

	<i>Total for definert DM</i> (n=1083)		<i>De med definert DM</i> <i>med HbA1c < 7,0 %</i> (n=503)		<i>De med definert DM</i> <i>med HbA1c 7,0-7,9 %</i> (n=301)		<i>De med definert DM</i> <i>med HbA1c ≥ 8,0 %</i> (n=279)		<i>De uten definert DM</i> <i>med HbA1c ≥ 8,0 %</i> (n=40)	
<i>Alder</i>	M (n=581) n (%)	K (n=502) n (%)	M (n=240) n (%)	K (n=263) n (%)	M (n=174) n (%)	K (n=127) n (%)	M (n=167) n (%)	K (n=112) n (%)	M (n=30) n (%)	K (n=10) n (%)
40-49	83 (51,6)	78 (48,4)	33 (50,0)	33 (50,0)	21 (56,8)	16 (43,2)	29 (50,0)	29 (50,0)	9 (81,8)	2 (18,2)
50-59	132 (54,3)	111 (45,7)	49 (48,5)	52 (51,5)	31 (56,4)	24 (43,6)	52 (59,8)	35 (40,2)	8 (66,7)	4 (33,3)
60-69	198 (56,6)	152 (43,4)	85 (48,6)	90 (51,4)	63 (61,8)	39 (38,2)	50 (68,5)	23 (31,5)	6 (75,0)	2 (25,0)
70-79	135 (52,1)	124 (47,9)	58 (46,4)	67 (53,6)	45 (56,2)	35 (43,8)	32 (59,3)	22 (40,7)	5 (71,4)	2 (28,6)
80+	33 (47,1)	37 (52,9)	15 (41,7)	21 (58,3)	14 (51,9)	13 (48,1)	4 (57,1)	3 (42,9)	2 (100)	0 (0,0)

Tabell 11: Tabellen viser alders- og kjønnsfordelingen for de fem gruppene hos menn (M) og kvinner (K) oppgitt i antall (n) og andel (%). Den første gruppen er de med total definert DM (n=1083). De tre gruppene i midten er de som er definert med DM med ulike HbA1c-nivå. Den siste gruppen er de uten definert DM (n=40) med HbA1c ≥ 8,0 %.

Tabell 12: Tabellen viser alders- og kjønnsfordelingen for gruppen som har svart «Ja, har diabetes» (n=1008) ved variabelen DIABETES_T7, og gruppen med legemiddelbrukere (n=75) i ATC-kode A10B (blodsukkersenkende legemidler ekskludert insulin) eller ATC-kode A10A (insulin). Menn (M) og kvinner (K) er oppgitt i antall (n) og andel (%).

<i>Alder</i>	<i>«Ja, har diabetes»</i>		<i>Legemiddelbrukere</i>	
	<i>(n=1008)</i>		<i>(n=75)</i>	
	M	K	M	K
	(n=548)	(n=460)	(n=42)	(n=33)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
40-49	77 (52,0)	71 (48,0)	6 (46,2)	7 (53,8)
50-59	128 (56,6)	98 (43,4)	4 (23,5)	13 (76,5)
60-69	188 (57,0)	142 (43,0)	10 (50,0)	10 (50,0)
70-79	124 (51,7)	116 (48,3)	11 (57,9)	8 (42,1)
80+	31 (48,4)	33 (51,6)	2 (33,3)	4 (66,7)

Tabell 13: Tabellen viser lav og høy utdanning blant menn uten definert DM med HbA1c < 8,0 % og HbA1c ≥ 8,0 % oppgitt i antall (n) og andel (%).

	<i>Menn (n=9425)</i>	
	HbA1c < 8,0 %	HbA1c ≥ 8,0 %
	n (%)	n (%)
Lav utdanning	4860 (51,7)	19 (63,3)
Høy utdanning	4535 (48,3)	11 (36,7)
Total	9395 (100)	30 (100)

Figur 4: DAG-modellen er en forenklet modell som presenterer variablene fra Tromsø7 og forholdet deres mellom DM og måloppnåelse av HbA1c. DM er eksponeringen og måloppnåelse av HbA1c er endepunktet. Variabler med rosa piler er konfundere og de grønne er mediatorer. Piler mellom konfundere og mellom mediatorer er fjernet.

