

Remission av typ 2 diabetes

Effekten av intensiva viktminskningsprogram

Linda Jansson och Love Svanqvist

Sahlgrenska akademien



GÖTEBORGS UNIVERSITET

Självständigt arbete i klinisk nutrition 15 hp

Dietistprogrammet 180/240 hp

Handledare: Mette Axelsen

Examinator: Frode Slinde

2018-03-27

Sahlgrenska Akademin
vid Göteborgs universitet
Avdelningen för invärtesmedicin och klinisk nutrition

Sammanfattning

Titel: Remission av typ 2 diabetes - Effekten av intensiva viktminskningsprogram

Författare: Linda Jansson och Love Svanqvist

Handledare: Mette Axelsen

Examinator: Frode Slinde

Program: Dietistprogrammet, 180/240 hp

Typ av arbete: Självständigt arbete i klinisk nutrition, 15 hp

Datum: 2018-03-27

Bakgrund: Diabetes betraktas som en kronisk och invalidiserande sjukdom och är listad som nummer sex bland faktorer som leder till minskat antal år förlorade på grund av ohälsa, funktionsnedsättning eller för tidig död av World Health Organization. Flera studier har dock visat att personer med typ 2 diabetes kan uppnå remission med en livsstilsbehandling, inklusive viktminskning, om den initieras tidigt efter diagnosen.

Syfte: Att undersöka effekten av intensiva viktminskningsprogram på remission hos individer med nydiagnostiserad typ 2 diabetes jämfört med ordinarie diabetesbehandling.

Sökväg: Litteratursökningar genomfördes i databaserna PubMed och Scopus. Sökord var remission, Diabetes Mellitus type 2, viktnedgång och kalori restriktion.

Urvalskriterier: Inklusionskriterier var RCT- studier, vuxna > 18 år diagnostiserade med diabetes typ 2 med en duration på < 6 år. Exklusionskriterier var tidigare insulinbehandling samt behandling med bariatrisk kirurgi.

Datinsamling och analys: Identifieringen av studier utfördes i två steg; studier som inte uppfyllde inklusionskriterierna exkluderades på titel eller abstrakt, resterande studier granskades i fulltext. Granskning av artiklar utfördes med SBU:s mall för kvalitetsgranskning för randomiserade studier av två oberoende granskare. Separat evidensgradering utfördes med bedömning enligt GRADE.

Resultat: Två studier uppfyllde inklusionskriterierna. En med ett mer måttligt intensivt viktminskningsprogram kombinerat med läkemedelsbehandling (högkvalitativ studie) och en annan med ett högintensivt viktminskningsprogram med low calorie diet (LCD) (högkvalitativ studie). Båda studierna visade att det är möjligt att uppnå remission med ett intensivt viktminskningsprogram. En studie hade dock låg precision och låg överförbarhet, vilket resulterade i en lägre evidensgradering.

Slutsats: Det saknas vetenskapligt underlag (+) för att ett intensivt viktminskningsprogram tillsammans med läkemedelsbehandling leder till remission i ett tidigt stadiet av typ 2 diabetes. Det finns måttligt stark evidens (+++) för att ett intensivt viktminskningsprogram med low calorie diet (LCD) leder till remission i ett tidigt stadiet av typ 2 diabetes hos personer med övervikt/fetma. Generaliserbarheten är dock fortfarande begränsad på grund av kort uppföljningstid (52 veckor), men på kort sikt är resultaten mycket relevanta.

Nyckelord: Remission, Diabetes Mellitus type 2, Viktnedgång, Kalori restriktion

Abstract

Title: Remission of type 2 diabetes - The effect of intensive weight loss programmes

Authors: Linda Jansson and Love Svanqvist

Supervisor: Mette Axelsen

Examiner: Frode Slinde

Programme: Programme in dietetics, 180/240 ECTS

Type of paper: Bachelor's thesis in clinical nutrition, 15 higher education credits

Date: March 27, 2018

Background: Diabetes is considered a chronic and disabling disease and it is listed as number six amongst factors leading up to reduced number of years lost due to ill-health, disability or early death by the World Health Organization. However, several studies have shown that people with type 2 diabetes can achieve remission with a lifestyle treatment, including weight loss, if initiated early after being diagnosed.

Objective: To investigate the effect of intensive weight loss programmes on remission of type 2 diabetes in newly diagnosed individuals compared with regular diabetes treatment.

Search strategy: Literature searches were conducted in databases PubMed and Scopus. Search terms were remission, diabetes mellitus type 2, weight loss and calorie restriction.

Selection criteria: Inclusion criteria were RCT studies, adults > 18 years diagnosed with type 2 diabetes with a duration of <6 years. Exclusion criteria were previous insulin therapy and treatment with bariatric surgery.

Data collection and analysis: The identification of studies was performed in two steps; studies that did not meet the inclusion criteria were excluded by title or abstract, remaining studies were examined in full text. Grading of the two articles were performed with SBU's quality assurance template for randomized studies by two independent reviewers. Separate grading of evidence was performed according to GRADE.

Main results: Two studies met the eligibility criteria. One featuring a more moderate intensity weight loss programme combined with drug treatment (high quality study), and another with a high intensity weight loss programme by use of low calorie diet (LCD) (high quality study). Both studies showed that it is possible to achieve remission with an intensive weight loss program. However, one study had low precision and low transferability resulting in a lower grade of evidence.

Conclusions: There is insufficient evidence (+) whether a intensive weight loss programme, together with drug treatment, leads to remission at an early stage of type 2 diabetes. There is moderately strong evidence (+++) that an intensive weight loss program using low calorie diet (LCD) leads to remission at an early stage of type 2 diabetes in people with overweight or obesity, compared to regular routine. Generalizability is still limited due to short follow-up period (52 weeks), but the results are highly relevant in the short term.

Keywords: Remission, Diabetes Mellitus type 2, Weight loss, Calorie restriction

Förkortningar

ADA	American Diabetes Association
GLUT 4	Är ett transportprotein som sitter i cellmembranet och medierar transport av glukos från blodbanan in i cellerna
HbA1c	Ett mått på hur mycket glukos som är bundet till hemoglobin i blodet och visar en persons medelglukosvärde under de senaste 2-3 månaderna
SBU	Statens beredning för medicinsk och social utvärdering
WHO	World Health Organization
NDR	Nationella Diabetes Registret
IDF	International Diabetes Federation
MeSH	Medical Subject Headings

Innehåll

1. Introduktion	7
1.1 Diabetes Mellitus	7
1.2 Ekonomiska konsekvenser av diabetes.....	7
1.3 Sjukdomens utveckling och hälsokonsekvenser	7
1.4 Diagnos av sjukdomen	8
1.5 Behandling av diabetes.....	9
1.6 Behandling vid övervikt/ fetma och effekt på typ 2 diabetes.....	9
1.7 Mekanismerna bakom viktne­d­gå­ngens effekt för obesa typ 2 diabetiker	10
1.8 Remission av typ 2 diabetes	10
1.9 Bariatrisk kirurgi och remission	11
1.10 Problemformulering.....	11
1.11 Syfte	12
1.12 Frågeställning.....	12
2. Metod	12
2.1 Inklusions- och exklusionskriterier	12
2.2 Datainsamlingsmetod.....	13
2.3 Databearbetning	14
2.4 Granskning av relevans och kvalitet.....	14
2.5 GRADE	14
3. Resultat	15
3.1 Lean et al. 2017, Storbritannien (28).	15
3.2 McInnes et al. 2017, Kanada (22).	16
3.3 Resultat på remission, viktne­d­gå­ng och medicinering.....	18
3.3.1 Remission.....	18
3.3.2 Viktne­d­gå­ng	18
3.3.3 Medicinering	19
3.4 Evidensgradering	19
4. Diskussion	20
4.1 Inledning	20
4.1.1 En ökad kunskap om remission	21
4.1.2 Det globala perspektivet	21
4.1.3 Det nationella perspektivet.....	22
4.1.4 Forskningsbehov.....	22
4.2 Metoddiskussion.....	23
4.3 Resultatdiskussion.....	23

4.3.1 Studiernas metoder	23
4.3.2 Remission	24
4.4 Övergripande diskussion	24
5. Slutsats	26
Referenser	27

1.Introduktion

1.1 Diabetes Mellitus

Diabetes Mellitus är ett flertal olika sjukdomar som huvudsakligen kan delas in i två huvudgrupper, diabetes typ 1 och diabetes typ 2. Diabetes typ 1 är en kronisk, autoimmun sjukdom där kroppens immunförsvar attackerar betacellerna i bukspottkörteln vilket snabbt leder till att kroppen inte kan producera insulin självant längre. Utan tillgång till insulin överlever inte en person med typ 1 diabetes. Diabetes mellitus typ 2 betraktas däremot som en livsstilssjukdom och kännetecknas som ett långsamt progredierande tillstånd som så småningom leder till stigande nivåer av glukos i blodet (1). Tillståndet är en konsekvens av tilltagande insulinresistens samt av en alltmer försämrad endogen insulinproduktion. Under 2014, beräknade World Health Organization (1) att det levde över 422 miljoner människor med diabetes i världen. Den globala prevalensen av diabetes beräknades också ha ökat från 4,7% år 1980 till 8,5% år 2014. Diabetes typ 2 är den vanligaste formen av sjukdomarna och utgör ca 90- 95% av all diabetes globalt. Enligt det svenska Nationella Diabetes Registret (2) är ca 410 000 människor >18 år registrerade med diagnosen diabetes i Sverige och ca 85-90% beräknas ha typ 2 diabetes.

1.2 Ekonomiska konsekvenser av diabetes

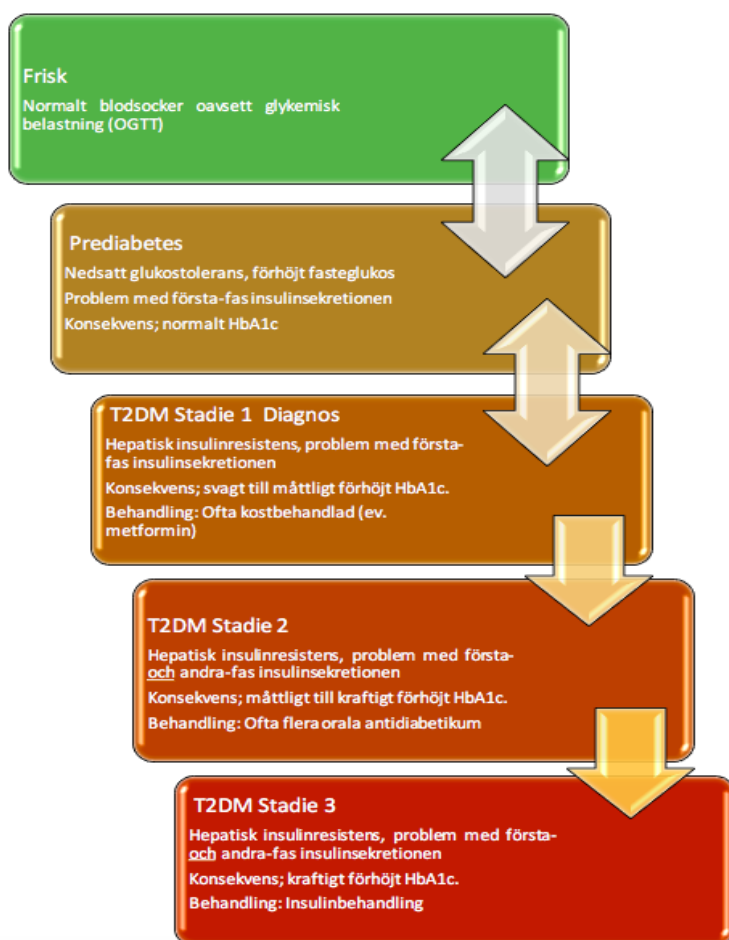
Den ökande prevalensen av typ 2 diabetes innebär ökade samhällskostnader och minskad livskvalitet för individen som drabbats av sjukdomen (1). En svensk studie kallad DAISY (3), visade att den totala sjukvårdskostnaden för läkemedelsbehandlade människor med typ 2 diabetes i Sverige fördubblades under åren 2006-2014, från 608 miljoner EUR till 1. 279 miljarder EUR. Denna ökning beräknades bero mestadels på den ökade prevalensen av patienter med diabetes typ 2. Tidigare har en systematisk översiktsartikel från 2015 visat att kostnaden för diabetes ökar väsentligt med sjukdomens duration och svårighetsgrad vilket indikerar att tidiga insatser som prevention och tidig sjukdomsbehandling är speciellt värdefullt (4). International Diabetes Federation (IDF) presenterar statistik som visar att ca 12 % av den årliga kostnaden för vård och hälsa spenderas på diabetes. Detta beräknas motsvara ca 727 miljarder dollar runt om i världen (5).

1.3 Sjukdomens utveckling och hälsokonsekvenser

Konsekvenserna för individen med typ 2 diabetes är ofta förödande med en ökad risk i både mortalitet och morbiditet, som t.ex hjärt- och kärlsjukdom, neuropati, nefropati samt retinopati. Diabetes typ 2 är listad som nummer sex bland faktorer som leder till minskat antal år förlorade på grund av ohälsa, funktionsnedsättning eller för tidig död enligt WHO, framtaget av Global Burden of Disease Study (6). Risken att insjukna i diabetes typ 2 ökar av individens genetiska predisposition, graviditetsdiabetes, ålder, etnicitet samt av övervikt/ fetma. Övervikt/fetma är en av de största riskfaktorerna till diabetes typ 2 där levnadsvanor som låg fysisk aktivitet, mycket stillasittande, rökning och ett för högt energiintag bidrar till sjukdomen. Övervikt eller fetma förekommer också hos >80% av patienter med typ 2-diabetes (7). Sjukdomsbilden av typ 2 diabetes kan förklaras genom en långsam progressiv utveckling från frisk, till ett tillstånd med störd glukostolerans även kallad prediabetes, till diagnosen diabetes typ 2, vid vilken diabetes kommit att betraktas som ett kroniskt tillstånd (8). Då sjukdomsprogressionen från frisk till diagnos av diabetes typ 2 sker under lång tid förblir många människor i världen odiagnostiserade och därmed obehandlade (1). Det beräknas finnas ett betydande mörkertal med människor som inte är diagnostiserade med sjukdomen trots att de uppfyller kriterierna för diabetes typ 2. International Diabetes Federation uppskattar att 1 av 2 vuxna med diabetes är odiagnostiserade, vilket skulle motsvara ytterligare ca 212 miljoner fler fall runt om i världen (5).

1.4 Diagnos av sjukdomen

Enligt WHO (9, 10) är den nuvarande definitionen av diagnoskriterier för typ 2 diabetes, ett uppmätt fasteplasmaglukos värde på ≥ 7.0 mmol/l eller 2- h plasmaglukos värde på ≥ 11.1 mmol/l. Sedan 2011 används också ett HbA1c på $\geq 6,5$ % (≥ 48 mmol/mol), som gränsvärde för diabetes. HbA1c är ett mått på hur mycket glukos som är bundet till hemoglobin i blodet och visar en persons medelglukosvärde under de senaste 2-3 månaderna (10). Inom diagnosen finns olika stadier av sjukdomen där patienten kan ses som olika allvarligt påverkad av sin sjukdom. Nydiagnostiserad diabetes typ 2 är betydligt mindre allvarligt än när sjukdomen fått pågå under ett antal år (8). Se figur 1.



Figur 1. En förenklad illustration av patogenesen och progressionen vid typ 2 diabetes, fritt modifierad ur boken *Diabetes Mellitus- ett metabolt perspektiv* (8). Dubbel-pilarna belyser normaliseringen av personers glykemiska kontroll och hur sjukdomen potentiellt kan gå från diagnos tillbaka till ett tillfälligt friskt tillstånd (remission) för en viss population av människor med typ 2 diabetes (11).

Svårigheterna med en långtgående, oupptäckt sjukdomsutveckling och allt fler människor med övervikt och fetma i världen bidrar till en ökad prevalens av diabetes typ 2. Globalt ses dessutom en allt större växande befolkning med en stigande äldre population, vilket också bidrar till den markanta ökningen av sjukdomen i världen (1). Att kunna minska konsekvenserna i form av allvarlig sjukdom och död trots en åldrande befolkning, såsom faktiskt har demonstrerats inom hjärt- och kärlområdet (12), är en stor och viktig utmaning i Sverige och världen.

1.5 Behandling av diabetes

Den nuvarande behandlingen vid diabetes typ 2 varierar beroende på symtom och sjukdomens utveckling. Målet med behandlingen är normoglykemi och kontroll av associerade lipidrubbnings- och komplikationer. De vanligaste behandlingsformerna vid typ 2 diabetes är läkemedelsbehandling som ökar insulinkänsligheten eller förbättrar insulinsekretionen samt insulin och icke-farmakologisk behandling som t.ex: kostanpassning, viktnedgång genom kalori-restriktion och ökad fysisk aktivitet. Utöver detta kan människor med fetma (BMI ≥ 35 kg/m²) och samtidig diabetes typ 2 även behandlas med bariatrisk kirurgi (13). Med det sagt måste även nämnas att varken bariatrisk kirurgi eller lågkaloridieter som low calorie diet/very low calorie diet (LCD/VLCD) ses som en behandling av diabetes typ 2, utan metoderna används vid behandling av patienter som har fetma. Low calorie diets (LCD) eller very low calorie diets (VLCD) är så kallade ”pulverdieter” med lågt energiinnehåll innehållandes 800-1200 kcal (LCD) respektive 450-800 kcal (VLCD) /dag (14).

Det är inte ett mål att uppnå remission av sjukdomen, och ses oftast inte som ett alternativ i dagens vård (15). Behandlingen är mer anpassad efter att de två distinkta tillstånden prediabetes (nedsatt glukostolerans) och manifest diabetes skiljs åt. Samtidigt belyser WHO, i sin första globala rapport om diabetes, en studie som undersöker och uppnår remission av typ 2 diabetes. Detta genomfördes med en intensiv livsstilsintervention med VLCD behandling hos personer med kort duration av sjukdomen (1).

1.6 Behandling vid övervikt/ fetma och effekt på typ 2 diabetes

Vid övervikt/fetma rekommenderas en intensiv livsstilsintervention under sex månader med fokus på viktnedgång (16). Det finns tre olika delar som rekommenderas för en lyckad viktnedgång; kost, fysisk aktivitet och beteendeterapi. Kosten bör läggas upp så att den inducerar ett underskott om 500-750 kcal/dag, och därigenom en viktnedgång om 0,5-1kg/vecka. Mål för viktnedgången bör vara $\geq 5\%$ av initial kroppsvikt, då det sker klara hälsoförbättringar som minskad blodglukosnivå, HbA1c-värde och triglyceridnivå (16). Fysisk aktivitet bör förskrivas till 150-180 minuter / vecka i moderat intensitet. Den fysiska aktiviteten per se ger dock ingen ökad viktnedgång (17), men har andra positiva hälsovinster i form av kardiovaskulära fördelar (16).

En period med VLCD visar stora fördelar hos överviktiga personer med typ 2 diabetes (18). VLCD resulterar i viktnedgång, minskning av fastglukos och HbA1c-nivåer, och har funnits vara en säker viktnedgångsmetod för individer med typ 2 diabetes att följa. Det har samtidigt slagits fast att metoden tolereras väl och är associerad med en hög nivå av följsamhet (18).

År 2011 presenterade Lim et al. (19) en studie med VLCD som ledde till en normalisering av fastglukos och insulinsensitivitet inom sju dagar hos obesa typ 2 diabetiker. Under den åtta veckor långa interventionen ökade betacellsfunktionen mot normalnivå och fettinlagringen i pankreas minskade allt eftersom deltagarna minskade i vikt, i medeltal gick deltagarna ner 13 kg under interventionen. Både betacellfunktionen och den minskade fettinlagringsnivån i pankreas var kvar på samma normaliserade nivå vid uppföljningen efter 12 veckor, trots att deltagarna ökat 3 kg i

vikt. HbA1c-värdet hade i samma studie normaliserats i och med viktnedgången och var vid uppföljningen 12 veckor senare fortfarande normaliserat (19). Trots att en viktuppgång oftast observeras efter en intervention med viktnedgång, stannar den nya vikten på en lägre nivå än vad den var vid baseline (18).

1.7 Mekanismerna bakom viktnedgångens effekt för obesa typ 2 diabetiker

Under inverkan av en kraftig kalori restriktion faller leverfettnivåerna inom några dagar och normal insulinkänslighet återställs (11). Orsaken till den återställda insulinkänsligheten är att fettlever orsakar resistens mot insulin, i form av förhöjd glukosproduktion i levern. Samtidigt faller nivån av fett lagrat i pankreas. Eftersom betacellerna, som producerar insulin i pankreas, är känsliga för höga nivåer av fettsyror undertrycks glukosmedierad insulinutsöndring. Detta är ett fenomen kallat "lipotoxicitet". Forskningen tyder på att lipotoxiciteten är helt reversibel i början, men blir med tiden mer permanent (11).

En ökad fysisk aktivitet är ytterligare en komponent i intensiva viktminskningsprogram vid övervikt/obesitas (16) och typ 2 diabetes (20-22). Fysisk aktivitet i form av motståndsträning har dessutom en positiv inverkan för patienter med typ 2 diabetes genom både insulin- och insulinoberoende mekanismer. Den insulinberoende mekanismen vid träning består i att insulinsignaleringen förstärks samtidigt som skelettmuskulaturens GLUT4-nivåer ökar. Den insulinoberoende mekanismen i sin tur stimulerar glukosupptaget i skelettmuskulaturen genom en process som delvis tros bero på muskelkontraktionerna. Detta är effekter som kvarstår upp till två dygn efter träningstillfället. Genom regelbunden fysisk aktivitet förbättras således glukostoleransen och belastningen på betacellerna sjunker (8).

1.8 Remission av typ 2 diabetes

Med remission menas att en specifik kronisk sjukdom tillfälligt går tillbaka till ett friskt tillstånd. Remission av typ 2 diabetes definieras som att uppnå glykemi under diabetiskt intervall i frånvaro av glukossänkande aktiva farmakologiska läkemedel. I dagsläget råder ingen samlad konsensus över definitionen för begreppet. En expertpanel utsedd av American Diabetes Association (ADA) utvärderade frågan, där fastslogs att remission kan delas in i partiell eller fullständig, vilket skall bibehållas under minst ett år i frånvaro av glukossänkande läkemedel (23). Värdena för partiell och fullständig remission från resultatet av expertpanelen presenteras i tabell 1.

Tabell 1. Definition av remission enligt ADA

	Partiell remission	Fullständig remission
HbA1c	5,7 - 6,5%	< 5,7%
Fasteglukos	5,6-6,9 mmol/l	< 5,6 mmol/l

I en stor studie (LookAHEAD) på 5145 överviktiga, obesa individer med typ 2 diabetes utvärderades effekten av intensiv livsstilsintervention på kardiovaskulär morbiditet och mortalitet (24). Den intensiva livsstilsinterventionen (ILI) byggde på att reducera kaloriintaget till 1200-1800 kcal / dag genom en minskning av totalt och mättat fett samt genom att öka den fysiska aktiviteten till ett mål om 175 min/vecka. Forskargruppen kunde inte belägga en minskning av kardiovaskulära händelser, däremot sågs en tydlig blodsockersänkande effekt. En subgruppsanalys gjordes för att undersöka om individer uppnått kriterierna för remission (25). Subgruppsanalysen visade att 9,2% av deltagarna i ILI-gruppen hade fått remission som höll i sig åtminstone under 2

år, jämfört med 1,7% i kontrollgruppen som fick standardvård för typ 2 diabetes (25). De prediktorer som associerades med långvarig remission var <2 års duration av diabetes, ett lägre baseline HbA1c, stor viktnedgång under ett år av interventionen och en klart förbättrad fysisk kondition.

Det finns studier som publicerats efter LookAHEAD som undersöker kalorirestriktion och viktminskningens effekt på remission av typ 2 diabetes (20, 21, 26, 27). Samtliga av studierna har haft remission som utfallsmått, men de har använt olika interventioner. Dessa var: tolv veckors lågkaloridiet om 1000kcal / dag (27), åtta veckors lågkaloridiet om 624 - 700 kcal / dag (26), tolv veckors kalorirestriktion om 250-500 kcal som avrundas nedåt till närmsta 1200, 1500 eller 1800 kcal med tillägg av fysisk aktivitet som stegrades upp från 20 minuter medelintensiv träning fyra dagar/vecka till 60 minuter medelintensiv träning sex dagar/vecka (20) och slutligen en sex månaders kalorirestriktion om 500 kcal från estimerad energibalans med tillägg av dagliga promenader om 45-60 minuter /tillfälle (21).

Den observerade partiella remissionen varierade mellan 4,6 - 80% medans motsvarande siffra för fullständig remission varierade mellan 2,3- 50% i studierna (20, 21, 26, 27). En stor svaghet hos samtliga av dessa studier är att de inte jämför med ordinarie diabetesbehandling, samt att de är genomförda på få deltagare. I två av studierna presenteras teorin om responders och non-responders, det vill säga att vissa får en önskvärd effekt med remission medans andra inte får det (26, 27). De som klassas som responders hade i båda studierna en kortare diabetesduration, och mindre läkemedel jämfört med non-responders. Det tycks därför som ett intensivt viktminskningsprogram har som störst effekt ju snabbare det sätts in efter att diagnos av typ 2 diabetes fastställts.

1.9 Bariatrisk kirurgi och remission

Det har visats gång på gång att bariatrisk kirurgi ger remission, antingen delvis eller helt hos 27-97% av studiedeltagarna beroende på studiens upplägg och kvalitet, vilken kirurgisk metod som använts och uppföljningsperiod (25). Alla personer med fetma och typ 2 diabetes har dock inte möjlighet till att opereras, varken ur ett personligt eller samhällsekoniskt perspektiv (28). Detta leder intresset vidare till att se om det finns någon mer metod för att komma åt den bariatriska kirurgins stora fördelar. Redan några dagar efter kirurgin går det att se en normalisering av plasmaglukos och förbättrad insulinkänslighet, långt innan en stor viktnedgång skett (19, 29). Detta talar för att det tycks finnas fler effekter än bara de fördelar som den faktiska viktnedgången operationen leder till. Just detta har undersökts i studier, för att se om det är själva operationen eller kalorirestriktionen som ger den markanta förbättringen på plasmaglukos och insulinkänslighet (29, 30). I studien av Jackness et al. matchades personer med obesitas och typ 2 diabetes som precis genomgått en bariatrisk operation mot en liknande grupp som fick VLCD behandling med 500 kcal/dag under 24 dagar. Energiintaget ska ha varit likvärdigt i de två grupperna. Då sågs att effekten av kalorirestriktion var lika stor i båda grupperna. Med andra ord hade inte bariatrisk kirurgi någon ytterligare effekt (30). Även andra studier har visat att det är själva kalorirestriktionen efter bariatrisk kirurgi som ger den goda förbättringen av insulinresistensen, och inte operationen per se (29).

1.10 Problemformulering

Hitintills har forskningen på effekten av kalorirestriktion hos personer med typ 2 diabetes huvudsakligen varit inriktad på förbättringar av HbA1c, fasteglukos, insulinkänslighet, med mera, i det akuta skedet av en viktnedgång. Fokus har ej tidigare varit riktat mot remission. Om de metabola rubbningarna helt kan normaliseras vid viktstabilisering under en längre tid skulle det

kunna förändra synsättet vi idag har på behandling av typ 2 diabetes. Om fler människor skulle kunna betraktas bli friska från sin sjukdom skulle detta innebära en stor skillnad för både vården, ekonomin och människorna som drabbats.

Det saknas dock uppföljning i många studier och remission används sällan som utfallsmått. För bariatrisk kirurgi finns det samlad evidens för att remission går att uppnå för många individer med typ 2 diabetes. Däremot finns det luckor i kunskapen om nydebuterad typ 2 diabetes går att reversera med ett intensivt viktminskningsprogram genom kost och fysisk aktivitet, eller samtidig intensiv medicinering, och därför behövs denna systematiska litteraturöversikt. Om det är möjligt att hitta ett effektivt sätt att reversera typ 2 diabetes och implementera detta i riktlinjerna för behandling skulle det vara ovärderligt för både individen och samhället.

1.11 Syfte

Syftet var att undersöka effekten av intensiva viktminskningsprogram på remission hos individer med nydebuterad typ 2 diabetes jämfört med ordinarie rutin.

1.12 Frågeställning

- Kan typ 2-diabetes gå i remission med en period av intensivt viktminskningsprogram?

2. Metod

Det utfallsmått som valdes för denna översiktsartikel var remission uttryckt i glykemisk kontroll (HbA1c). Relevant livsstilsbehandling inkluderar energireducerad kost (vanlig eller LCD) med eller utan fysisk aktivitet. Som ordinarie rutin för behandling av typ 2 diabetes åsyftas behandling som en person med typ 2 diabetes får inom sjukvården idag, det vill säga medicinering och livsstiletsråd rörande kost och fysisk aktivitet. Relevansen för frågeställningen av såväl intervention, som ordinarie rutin, utvärderades i varje enskilt fall.

2.1 Inklusions- och exklusionskriterier

Följande kriterier användes för inklusion av artiklar: studien skulle vara genomförd på vuxna >18 år. Personerna skall vara diagnostiserade med diabetes typ 2, och ha haft sin diagnos <6 år. Interventionen skulle inkludera en kalori-restriktion, med eller utan tillägg av fysisk aktivitet. HbA1c-värdet ska ha följts upp om minst ett år från att interventionen inleddes. Interventionerna skulle jämföras mot ordinarie diabetesbehandling med läkemedel och livsstiletsråd. Endast RCT-studier, humanstudier och studier skrivna på engelska eller svenska inkluderades.

Följande kriterier användes för exklusion av artiklar: Studier där personerna var insulinbehandlade sedan innan samt studier genomförda på bariatrisk kirurgi. Studier där det intensiva behandlingsprogrammet inte jämfördes mot ordinarie rutin, exempelvis där kalori-restriktion undersöktes genom att medelhavskost jämfördes med lågfettkost. Även studier som genomförts på personer med obesitas där bara vissa hade typ 2 diabetes exkluderades.

2.2 Datainsamlingsmetod

Litteratursökningar genomfördes i databaserna PubMed och Scopus. Innan sökningarna utfördes byggdes block upp för sökord genom att leta upp rätt MeSH-term och dess engelska synonymer i Karolinska Institutets svenska MeSH uppslagsverk (31). MeSH-termer användes i sökningarna, vilka var Diabetes Mellitus, Type 2 och Remission Induction, resterande termer användes som fria sökord. På PubMed och Scopus genomfördes två sökningar på varje databas. Sökord/MeSH-termer som användes i PubMed var diabetes mellitus, type 2 och remission, samt vid sökning två ett tillägg av random*. Motsvarande termer som användes i Scopus var diabetes, NIDDM, MODY, diabetes mellitus type 2, remission, remission induction, reversal och random* samt caloric restriction eller weight loss. Litteratursökningen beskrivs mer utförligt i tabell 2.

Tabell 2. Beskrivning av litteratursökningen.

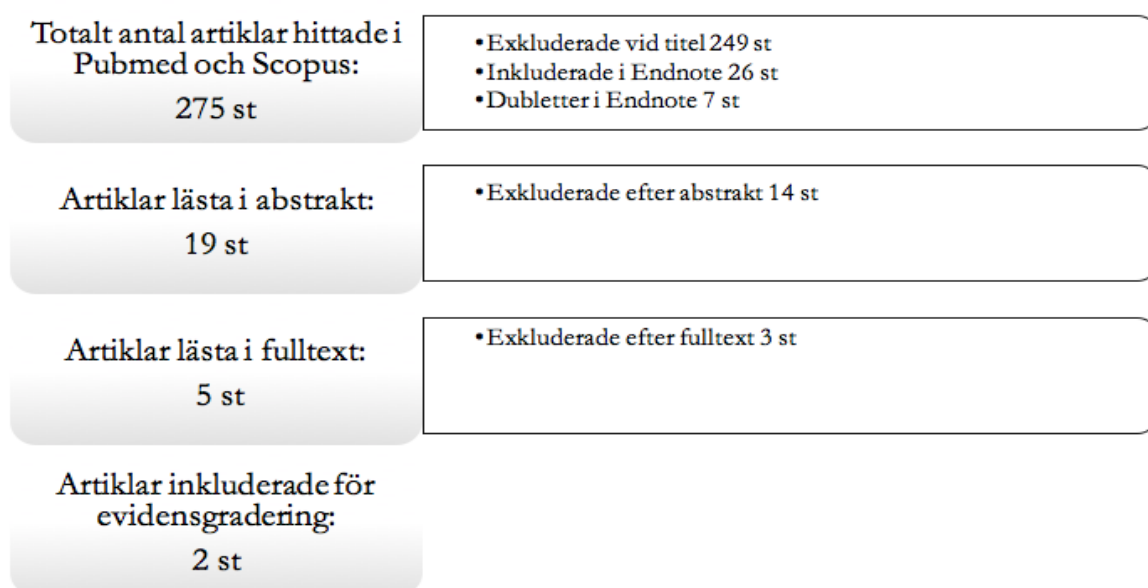
Sökning	Databas	Datum	Sökord, fri sökning och via MeSH term ¹	Avgränsningar	Antal träffar	Antal utvalda artiklar (2)	Referenser till utvalda artiklar
1	Pubmed	12/2	Diabetes Mellitus, Type 2 ¹ AND remission OR reversal	RCT	117	11	(22, 28)
2	Scopus	12/2	Diabetes OR NIDDM OR MODY OR diabetes mellitus, type 2 AND remission OR Remission Induction ¹ OR reversal AND caloric restriction AND random*	Article	16	1	
3	Pubmed	12/2	Diabetes Mellitus, type 2 ¹ AND remission OR reversal AND random*	Publiceringar 2017-2018	32	6 (3)	(22, 28)
4	Scopus	12/2	Diabetes OR NIDDM OR MODY OR diabetes mellitus, type 2 AND remission OR Remission Induction ¹ OR reversal AND weight loss	Article	110	8 (4)	(22)
Totalt antal studier					275	2	(22, 28)

¹ Svensk MeSH term (Medical Subject Headings)

² Dubletter hittade i endnote

2.3 Databearbetning

Artiklar som identifierades under sökningen i Pubmed och Scopus (n=275) inkluderades eller exkluderades på basis av titel. Inkluderade artiklar (n=26) överfördes i referensprogrammet Endnote (32) för kontroll av dubletter. Efter borttagning av dubletter granskades de inkluderade abstrakten (n=19). Bedömning av artiklar på titel och abstrakt utfördes av två oberoende granskare. Fem artiklar återstod därefter för granskning i fulltext. Artiklarna lästes av båda granskare, som därefter uppnådde konsensus gällande inklusion eller exklusion av artiklarna. Av de 5 artiklarna som lästes i fulltext uteslöts en på grund av icke ordinarie diabetesbehandling i kontrollgruppen (33), en för att den inte uppfyllde kriterierna för RCT (21), och en för att det var en subgruppsanalys av en redan inkluderad artikel (34). Två artiklar uppfyllde inklusions- och exklusionskriterierna (22, 28). Se figur 2.



Figur 2. Flödesschema över databearbetning

2.4 Granskning av relevans och kvalitet

Granskningen av relevans och kvalitet för utvalda artiklar har genomförts med granskningsmallar för randomiserade studier utarbetade av Statens Beredning för medicinsk Utvärdering (SBU) (35). Artiklarnas kvalitet bedömdes av två granskare. I granskningen bedömdes risk för selektionsbias, behandlingsbias, bedömningsbias, bortfallsbias, rapporteringsbias samt intressekonfliktbias. Därefter utfördes en övergripande bedömning för hög, medelhög eller låg risk för bias.

2.5 GRADE

Sista steget i utvärderingen av artiklarna var en bedömning i det vetenskapliga underlaget, vilket bedömdes för utfallsmättet remission. Evidensgradering av de två utvalda artiklarna genomfördes genom SBU:s utformade mall "Underlag för sammanvägd bedömning enligt GRADE" där kvaliteten på artiklarna bedöms som evidensstyrka uttryckt som stark (++++), måttligt stark

(+++), begränsad (++) eller otillräcklig (+) evidens (36). Bedömningen utfördes av båda granskare.

3. Resultat

Artiklarna som identifierades i sökningen studerade likartad population, kontrollgrupp och utfallsmått. Däremot hade de två påtagligt olika interventionsmodeller. Båda interventionsmodellerna är relevanta när det kommer till klinisk överförbarhet. Den ena kombinerade livsstils- och farmakologisk behandling inledningsvis, för att efter en tid helt gå över till livsstilsbehandling. Den andra modellen använde främst en LCD-behandling med ett efterföljande program för att bibehålla viktnedgång. Sökningen resulterade således i två olika interventioner. Evidensgradering och slutsatser bygger följaktligen på var och en av interventionerna separat.

3.1 Lean et al. 2017, Storbritannien (28).

Första studien, även kallad DiRECT (Diabetes Remission Clinical Trial), är en kluster-randomiserad klinisk kontrollerad multicenterstudie utförd i Storbritannien. Syftet med studien var att bedöma huruvida ett intensivt viktnedgångsprogram inom primärvården skulle kunna uppnå remission på en population med typ 2 diabetes. Totalt rekryterades 306 personer i studien från 49 olika primärvårdscentraler i både Skottland och England, där alla var diagnostiserade med diabetes typ 2 med en duration på mindre än sex år.

Gruppen randomiserades in i antingen en interventionsgrupp eller en kontrollgrupp på 149 personer vardera, där interventionsgruppen behandlades med ett intensivt viktnedgångsprogram. Detta program innebar att följa en LCD kost under 3-5 månader, en stegvis återintroduktion av vanlig mat under 2-8 veckor, avslutande av all diabetesmedicin samt blodtrycksmedicin från baseline, samtidigt som deltagarna fick support för långsiktig bibehållande av sin viktnedgång månadsvis. Vid varje vårdcentral fick sjuksköterska eller dietist åtta timmars utbildning i Counterweight Plus behandlingsprogram utförda av dietister knutna till studien. Både interventionsgruppen och kontrollgruppen behandlades med standard diabetesvård enligt gällande riktlinjer från National Institute of Health and Care Excellence i England samt Scottish Intercollegiate Guidelines Network i Skottland (37, 38). Denna behandling fick interventionsgruppen efter den inledande perioden med LCD samtidigt som resterande intervention. Dessa riktlinjer för standardvård liknar kostråden i Sverige, där det uppmuntras ett högt fiberintag, kolhydrater med lågt glykemiskt index som t.ex. frukt, grönsaker, fullkorn och baljväxter samt inkludering av magra mejeriprodukter och fet fisk samtidigt som ett minskat intag av mättade fetter och transfetter rekommenderas. Med individualiserade kostråd inkluderas också livsstilsråd som ökad fysisk aktivitet samt vid övervikt, en viktreduktion. Farmakologisk behandling inkluderades vid behov. Inklusionskriterier var en ålder mellan 20 - 65 år, diabetesdiagnos <6 år, ett BMI på $\geq 27 - 45$ kg/m² samt att ej ha varit insulinbehandlad tidigare. Exklusionskriterier var bland andra; insulinbehandlad, ett HbA1c värde >12%, en viktförlust på mer än fem kg de senaste sex månaderna etc. Varken studiedeltagare, vårdare eller forskningspersonal var blindade för given intervention. Statistikern som analyserade datan var dock blindad. HbA1c mättes vid baseline och vid 52 veckor. Remission definierades som ett HbA1c <6.5% (<48 mmol/mol), efter minst två månader utan farmakologisk behandling från baseline till tolv månader. Studien följde ett förpublicerat protokoll (39).

Studien var upplagd enligt en intention-to-treat analys. Av deltagarna var det totalt 23 st (8%) som inte deltog vid uppföljningen vid tolv månader men som ändå ingick i slutgiltiga analysen. Det var 128 (86%) deltagare från interventionsgruppen och 147 (99%) från kontrollgruppen som närvarade vid 52 veckors kontrollen. Fyra (3%) deltagare från interventionsgruppen lämnade inte blodprov för HbA1c värde vid tolv månaders kontrollen. Bortfallet beräknades till 25% från interventionsgruppen totalt, men det var endast 32 (21%) deltagare som drog sig ur efter interventionens start. Studien bedömdes även av författarna ha bra power med en tillräckligt stor studiepopulation samtidigt som att resultatet för remission var tillräckligt högt.

Studien bedöms ha låg /medelhög risk för systematiska bias. Selektionsbias uppskattades vara låg, med en adekvat randomiseringsprocess där grupperna var sammansatta på ett likartat sätt. Behandlingsbias bedömdes vara låg, trots att deltagare och behandlare inte var möjliga att blinda för interventionens allokering. Bedömningsbias värderades också vara låg där hanteringen av utfallsmått, mätmetoder och statistisk analys ansågs vara korrekt. Bortfallsbias ansågs dock vara låg/medelhög där bortfallet var stort i förhållande till populationen men bra i förhållande till storleken på utfallet. Det uppskattades inte vara några risker med rapporteringsbias men intressekonfliktbias bedömdes till medelhög risk. Studiekvaliteten bedöms trots detta som hög.

3.2 McInnes et al. 2017, Kanada (22).

Denna studie är en randomiserad kontrollerad pilotstudie med syfte att undersöka genomförbarhet, säkerhet och eventuell potential i att inducera remission av en kort tids intensiv metabolisk intervention plus intensivt livsstilsprogram. Totalt ingick 83 stycken personer. Studien pågick under 52 veckor. Inklusionskriterier för att få delta i studien var typ 2 diabetes diagnos med en duration upp till tre år, BMI ≥ 23 kg/m² och ett HbA1c-värde $\leq 8,5\%$ om ingen oral diabetesmedicin togs eller $\leq 7,5\%$ om en oral diabetesmedicin togs eller halv maximal dos av två stycken orala diabetesmediciner etc. Exklusionskriterier var tidigare eller nuvarande insulinbehandling, nuvarande sjukdom som skulle göra målet om moderat fysisk aktivitet icke nåbart etc.

Deltagarna randomiserades enligt 1:1:1 förhållande till tre olika grupper där 1) var en åtta veckors intensiv metabolisk intervention plus intensivt livsstilsprogram, 2) var en 16 veckors intensiv metabolisk intervention plus intensivt livsstilsprogram och 3) var en kontrollgrupp som fick ordinarie diabetesbehandling samt en stegräknare.

Det enda som skiljde mellan interventionsgrupperna var durationen. Interventionen kan delas upp i två delar, en intensiv metabolisk intervention samt ett intensivt livsstilsprogram, som fortlöpte i åtta veckor i ena gruppen och 16 veckor i andra gruppen. Den intensiva metaboliska interventionen byggde på att all läkemedelsbehandling som deltagarna hade sedan innan togs bort, och alla deltagare fick individuella doser med läkemedlen insulin glargine, metformin och akarbos. Målet med den medicinska behandlingen var att vid vecka fyra avsluta medicineringen och nå ett fasteglukos-värde om 4-5.3 mmol/L och bibehålla det under resterande tid av studiens duration. När den intensiva metaboliska interventionen var fullföljd slutade deltagarna ta de orala läkemedlen och trappade ner insulinet till noll under en fem dagars period. Under den intensiva metabola interventionen var det 38% av deltagarna i interventionsgrupperna som behövde sänka sin dos eller upphöra att ta åtminstone en av de tre medicinerna. Om deltagarna fick hyperglykemi när de slutat med all medicinering fick de återgå till sin ordinarie diabetesvårdgivare.

Det intensiva livsstilsprogrammet inkluderade kost och fysisk aktivitet. Kostinterventionen innebar en kalori restriktion om 500-750 kcal/dag, där varje deltagare fick en rekommenderad måltidsplan baserad på vanlig mat från en dietist för att kunna nå målet för kalori restriktion. En

fysioterapeut gav varje deltagare ett individualiserat träningsprogram baserat på moderat intensitet och med uppmuntran om att nå ≥ 150 min fysisk aktivitet/vecka till vecka 16 av det intensiva livsstilsprogrammet och att sedan bibehålla den fysiska aktivitetsnivån under resterande tid av studiens duration. Fysioterapeuten anordnade gymträning i små grupper på veckobasis för deltagarna under hela interventionen. Stegräknare delades ut till deltagarna med uppmuntran om att gå ≥ 10.000 steg/dag. Huvudmålet med det intensiva livsstilsprogrammet var att nå och bibehålla $\geq 5\%$ viktnedgång från startvikten vid baseline till vecka 28. Under interventionen fick deltagarna hjälp med hur de skulle uppnå, och efter interventionens slut, bibehålla målet om $\geq 5\%$ viktnedgång. Deltagarna släpptes vid vecka 28 tillbaka till sin ordinarie diabetesvårdgivare, och kom sedan endast tillbaka för uppföljning efter 52 veckor.

Kontrollgruppen fick ordinarie behandling inom sjukvården och enligt de riktlinjer som finns i Kanada, vilket inkluderar glykemisk medicinering och standard livsstilsråd. Kontrollgruppen fick även en stegräknare som incitament för att öka den fysiska aktiviteten. Studien var upplagd enligt en intention-to-treat analys. HbA1c mättes vid baseline samt vid vecka åtta, 20, 28 och 52 av interventionen. Det var inget bortfall i någon av interventionsgrupperna, i kontrollgruppen föll två deltagare bort. Studien definierar fullständig remission som HbA1c $<6.0\%$ (42 mmol/mol) och ingen användning av diabetesmedicin. Partiell remission definierades som $<6.5\%$ (48 mmol/mol) och ingen användning av diabetesmedicin. Studien följde ett förpublicerat protokoll (40).

Studien bedöms totalt sett ha låg risk för systematiska bias. Den ansågs ha en låg risk för selektionsbias då randomiserings metoden var lämplig och grupperna sammansatta på ett likartat sätt. Studien värderades till låg risk för behandlingsbias, även om interventionen inte var möjlig att blinda. Den bedömdes även ha en låg risk för bedömningsbias då utfallsmåttet (HbA1c) är okänsligt för bias samt en låg risk för bortfallsbias, då bara 2 personer föll bort i kontrollgruppen. Vidare värderades studien till en låg risk för rapporteringsbias, då den följde ett tidigare publicerat studieprotokoll. Studien uppskattades dock ha medelhög risk för intressekonflikter, men totalt sett anses studiekvalitén som hög. Se tabell 3.

Tabell 3. Sammanfattande studiebeskrivning av de två inkluderade artiklarna

Artikel	McInnies et al, 2017, Kanada	Lean et al, 2017, Storbritannien
Studiedesign	RCT	RCT
Studiepopulation	Ålder 30 - 80 år Diagnos av diabetes typ 2 <3 år BMI ≥ 23 kg / m ²	Ålder 20 - 65 år Diagnos av diabetes typ 2 <6 år BMI ≥ 27 - 45 kg/m ²
Intervention	Intensiv metabolisk intervention med kalori restriktion om 500-750 kcal/dag av vanlig mat under 8 och 16 veckor samt ≥ 150 min fysisk aktivitet/vecka med moderat intensitet. Stegräknare med träningsmål ≥ 10.000 steg/dag Medicinering med metformin, acarbose och insulin glargine under den metaboliska interventionen.	Counter weight-plus Weight management programme: LCD pulverdiet (825-853 kcal /dag 3-5 mån) Avslutande av all diabetesmedicin samt blodtrycksmedicin vid baseline Stegvis åter introduktion av vanlig mat under 2-8 veckor Support för långsiktig bibehållande av viktnedgång Stegräknare och träningsmål >15.000 steg/ dag Standard diabetesbehandling enligt riktlinjer i England och Skottland.
Kontroll	Standard diabetes behandling enligt riktlinjer i Kanada Diabetesmedicinering Fick Stegräknare	Standard diabetes behandling enligt riktlinjer i England och Skottland Diabetesmedicinering

Effektmått Remission	52 veckor efter baseline: Fullständig remission: I (8v): 14.3%, RR, 2.00; KI 0.4-10.5 I (16v): 3.7%, RR, 0.52; KI 1.25-9.05 K: 7.1% Partiell och fullständig remission: I (8v): 25%, RR, 2.33; KI 0.67-8.12 I (16v): 22%, RR, 2.07; KI 0.58-7.47 K: 10,7%	52 veckor efter baseline: Remission I (52v) 46% (68 deltagare) K (52v) 4% (sex deltagare) (OR, 19.7; KI 7.8- 49.8; p-värde <0.0001)
Bortfall	7% i kontrollgruppen	25% (21%) bortfall i interventionen Inget bortfall i kontrollgruppen
Bieffekter	2 st rapporterade händelser under interventionen, ansågs inte vara till följd av interventionen	Under 12 månader: I: 9 st rapporterade biverkningar av 7 deltagare Två allvarigare biverkningar som ansågs vara relaterade till behandlingen rapporterades av en person som smärta i gallblåsan samt magsmärta. K: 2 st rapporterade biverkningar av 2 deltagare i kontrollen Under interventionen: I: Biverkningar som rapporterades mest var förstoppning (65), upplevd kyla (51), huvudvärk (53) och yrsel (49). De flesta av dessa var milda och övergående.
Studiekvalité	Hög	Hög

3.3 Resultat på remission, viktnedgång och medicinering

Det valda utfallsmåttet är remission. För att klargöra och kunna diskutera remission är det dock av intresse att även titta på andra resultat i studierna som viktnedgång och medicinering.

3.3.1 Remission

I DiRECT var det 46% av deltagarna som uppnådde remission vid 52 veckors uppföljningen medans motsvarande siffra för McInnes et al. var 25% för åtta veckors interventionen och 22% för 16 veckors interventionen. I McInnes et al. mättes remission även vid tolv veckor efter avslutad intervention för samtliga grupper. Då sågs att åtta veckors gruppen hade en fullständig remission om 10,7% (K 3,6%) och åtminstone en partiell remission sågs hos 21,4% (K 10,7%) hos deltagarna. För 16 veckors gruppen låg den fullständiga remissionen på 14,8% (K 7,1%) och 40,7% (K 14,3%) av deltagarna hade åtminstone en partiell remission tolv veckor efter avslutad intervention.

3.3.2 Viktnedgång

I DiRECT sågs andelen uppnådd remission öka med ökad viktnedgång hos hela studiepopulationen, med ingen remission hos de 76 deltagare som ökat i vikt under studien. Remission uppnåddes hos sex (7%) av 89 deltagare som gick ner 0 - 5kg, hos 19 (34%) av 56 deltagare som gick ner 5 - 10kg, hos 16 (57%) av 28 deltagare som gick ner 10 -15kg och slutligen hos 31 (86%) av 36 deltagare med ≥ 15 kg viktnedgång. I McInnes et al. var det 35% av deltagarna i båda interventionsgrupper som mötte målet med en viktnedgång om $\geq 5\%$ av kroppsvikten vid studiens slut. Den största genomsnittliga viktnedgången sågs vid 20 veckor efter randomiseringen

där åtta veckors gruppen i genomsnitt gått ner 3,1%, 16 veckors gruppen 5,1% och kontrollgruppen hade en genomsnittlig viktnedgång om 1,4%. Trots att >35% fick önskad viktnedgång var det många av deltagarna som gått upp i vikt vid studiens slut. I åtta veckors gruppen behöll deltagarna i medel en viktnedgång motsvarande <0,5% efter 52 veckor, 16 veckors gruppen behöll <2,5% viktnedgång och i kontrollgruppen behöll deltagarna <2% viktnedgång i medel.

3.3.3 Medicinering

I DiRECT var det vid 52 veckor 109 (74%) av 148 deltagare i interventionsgruppen som inte använde diabetesmedicin jämfört med 27 (18%) av 148 deltagare i kontrollgruppen (p-värde = 0,0032). I studien av McInnes et al. var det 52 veckor efter randomisering i åtta veckors interventionsgruppen åtta deltagare (28,8%) som inte tog några diabetesmediciner. I 16 veckors gruppen var motsvarande siffra elva deltagare (40,7%), jämfört med tio deltagare (35,7%) i kontrollgruppen.

3.4 Evidensgradering

Evidensgraderingen för utfallsmåttet remission vid två olika interventioner, utgick från starkt vetenskapligt underlag (++++) grundat på RCT- studier som bedömdes enskilt i GRADE. Detta landade slutligen i bedömningen att det finns ett måttligt vetenskapligt underlag (+++) (DiRECT), och ett mycket lågt vetenskapligt underlag (+) (McInnes et al.) för inkluderade utfallsmått.

Tabell 4. Evidensstyrka för utfallsmåttet remission vid en intervention av ett intensivt viktminskningsprogram med LCD (DiRECT) efter bedömning enligt GRADE.

Bedömningskriterier	Effektmaßt: Remission
Antal studier	1 st
Risk för bias	Vissa begränsningar (?) ¹
Överensstämmelse	Viss heterogenitet (?) ²
Överförbarhet	Viss osäkerhet (?) ³
Precision	Inga problem (0)
Publikationsbias	Inga problem (0)
Antal frågetecken	3 (-1) ⁴
Evidensstyrka	Måttlig (+++)

¹ Studien bedömdes ha ett stort bortfall i interventionsgruppen. Risken för intressekonfliktbias bedömdes som medelhög.

² Resultatet pekar åt samma håll som tidigare observationsstudier, dock är det endast en studie som bedöms enskilt i GRADE.

³ Viss osäkerhet pga. en enskild studie, men inte nog för nedgradering med undantaget för att det är en stor väljord randomiserad multicenterstudie.

⁴ Evidensstyrkan nedgraderades ett steg på grund av tre frågetecken.

Tabell 5. Evidensstyrka för utfallsmåttet remission vid en intervention av ett intensivt viktminskningsprogram och en inledande intensiv farmakologisk behandling (McInnes et al.) efter bedömning enligt GRADE.

Bedömningskriterier	Effektmaßt: Remission
Antal studier	1 st
Risk för bias	Vissa begränsningar (?) ¹
Överensstämmelse	Viss heterogenitet (?) ²
Överförbarhet	Osäkerhet (-1) ³
Precision	Oprecisa data (-1) ⁴
Publikationsbias	Inga problem (0)
Antal frågetecken	2 (-1) ⁵
Evidensstyrka	Mycket låg (+)

¹ Risken för intressekonfliktbias bedömdes som medelhög pga författarnas bindningar och jäv. Flera författare är sponsrade/anställda/avlönade av läkemedelsföretag.

² Resultatet pekar åt samma håll som tidigare observationsstudier dock är det endast en studie som bedöms enskilt i GRADE.

³ Det var endast en studie med få deltagare utförd på en klinisk enhet.

⁴ Studien hade för få observationer för att uppnå power samt ingen signifikans i resultatet för remission hos interventionen efter 52 veckor.

⁵ Nedgradering ett steg på grund av två frågetecken

4. Diskussion

4.1 Inledning

Denna litteratursökning fann två interventionsmodeller, som båda inkluderade energirestriktion. Den ena i form av LCD-behandling och den andra i form av kost- och motion men med en inledande farmakologisk behandling.

En betydande andel av deltagarna i båda studierna uppnådde antingen delvis eller fullständig remission av typ 2 diabetes med hjälp av ett intensivt viktnedgångsprogram jämfört med standard diabetesbehandling. Samtidigt tycks deltagarna som uppnår remission, uppvisa vissa gemensamma drag som inte är lika tydliga hos så kallade non-responders. Faktorer som verkar vara gynnsamma är t.ex. att ha; en kortare duration av sjukdomstillståndet, en större viktnedgång under interventionen, mindre tidigare diabetesmediciner och ett lägre HbA1c-värde från start. Sammanfattningsvis verkar det vara en population som inte har en lika allvarligt utvecklad typ 2 diabetes. Det är därför viktigt med fortsatt forskning på studier som har power, för att dels fastställa responders och non-responders, samt följa utvecklingen av remission över tid.

Vi har tidigare illustrerat sjukdomens utveckling och vår hypotes var att remission skulle kunna vara ett potentiellt mål i behandlingen inom vården (figur 1). Baserat på denna litteraturgenomgång tyder resultaten på att en initial intensiv viktnedgång kan leda till remission, för en stor andel personer med nydebuterad diabetes typ 2. Kunskapen om möjligheten till en betydande remission av diabetes typ 2 är relativt okänd, både inom vården och hos personerna som är drabbade av sjukdomen. En ökad kunskap hos både vårdpersonal samt personer med sjukdomen skulle kunna

ge ökad motivation till följsamhet av livsstilsförändringar och behandling samt leda till mycket stora hälsovinster för människor över hela världen.

4.1.1 En ökad kunskap om remission

Möjligheten till ökad kunskap för patienten leder in på diskussionen om patientens rätt till självbestämmande och individens mänskliga rättigheter. Inom svensk sjukvård regleras detta i patientlagen, som anger att "...inom hälso- och sjukvårdsverksamhet stärka och tydliggöra patientens ställning samt till att främja patientens integritet, självbestämmande och delaktighet." (41). Det är intressant hur patienternas rätt till självbestämmande och rätt till information om olika behandlingsalternativ kan påverkas av hur sjukvården utformar sina behandlingsalternativ. Hur skulle det kunna se ut om fler patienter fick kunskap om möjligheten till remission av typ 2 diabetes?

Detta visade en intressant studie (42), där de undersökte allmänhetens gensvar på en ökad tillgänglig information om möjligheten att uppnå remission av typ 2 diabetes. Efter en omtalad klinisk observationsstudie (The Counterpoint Study) (19) blev publicerad inom området (där effekten av remission av typ 2 diabetes med VLCD undersöktes), ökade allmänhetens intresse för fenomenet. Författarna publicerade information om remission på en webbsida gjord för allmänheten. Detta ledde till att människor med sjukdomen började försöka reversera sitt eget tillstånd och därefter kommunicera tillbaka resultaten till forskarna som stod för studien. Med självrapporterade data kommunicerad via mail, brev och telefon utvärderade sedan Stevens et al. (42) 88 personer (77 män och 11 kvinnor) med en median diabetesduration på <5,5 år. Diabetes remission uppskattades ha uppnåtts hos 61% av denna population. Trots uppenbara svagheter med undersökningsmetoden är det ändå intressant hur resultatet indikerar vad en högmotiverad population kan uppnå, med en ökad kunskap. En av slutsatserna författarna drog var att remission bör vara ett mål i behandlingen av typ 2 diabetes, vilket det inte är i befintlig diabetesvård idag. Interventionen med LCD i DiRECT studien liknade den i The Counterpoint Study, dock fick deltagarna i DiRECT en mindre kalori restriktion i form av en LCD-diet med 825-853kcal istället för en VLCD på <800 kcal. Kalorierestriktionen i DiRECT är dock på gränsen till att klassas som en VLCD-diet, och den kliniska skillnaden mellan en VLCD eller LCD-diet är ofta marginell, det viktiga är durationen av dieten och det totala energiunderskottet på sikt (43).

4.1.2 Det globala perspektivet

Dr Margaret Chan, Generaldirektör för WHO; menar att det är uppenbart att det behövs starkare respons från olika sektorer inom styrande regering, men också från samhället och individer med diabetes själva (1). I rapporten diskuteras hur diabetes ska bemötas på flera plan för att bekämpa sjukdomen. En av dessa åtgärder innefattar att medvetandegraden och agerandet behöver öka hos individen som själv har sjukdomen. Med bakgrund av tidigare nämnd studie (42), ses att det egna agerandet hos individen skulle kunna öka väsentligt med en ny vetskap om att det går att reversera sin egen sjukdom.

Resultaten från DiRECT (28) och McInnies et al. (22) är väldigt intressanta, då det är möjligt att effekten av interventioner som dessa skulle kunna hjälpa ett mycket stort antal människor samt minska risken för ett flertal följsjukdomar och mortalitet senare i livet. Ett exempel på det är den markant ökade risken för att drabbas av hjärt-kärlsjukdom vid typ 2 diabetes, som är en av de vanligaste dödsorsakerna i världen idag (44). Vinsterna vid en ökad prevalens av remission skulle vara mycket stora sett både ur ett ekonomiskt- och ett hälsoperspektiv för samhället och för individen.

Samtidigt kan det diskuteras om svårigheten att överföra resultaten från dessa studier på den globala befolkningen. Då personerna i studierna är från Kanada samt Storbritannien kännetecknas givetvis inte alla delar och skikten av världens befolkning. Andra etniciteter som t.ex. populationer från Afrika, Asien, Central- och Sydamerika är svårt att uttala sig om. Eftersom typ 2 diabetes är en så komplex sjukdom, så finns det olika genetiska varianter, t.ex. har urinvånare (s.k. Pima indianer) från Nordamerika, Arizona visat mer uttalad perifer insulinresistens (45), och Aboriginerna i Australien en ovanligt uttalad hepatisk insulinresistens (46). Därför är det också viktigt att många olika etniska grupper blir föremål för studier, så att alla människor får chans till rätt behandling.

Diabetes verkar också olika mellan befolkning med olika socioekonomisk status, då det fortfarande ses som en välfärdssjukdom. Ett exempel är just Pima -indianer, som har en diabetesprevalens som gått från nära obefintlig till en av de högsta i världen, mycket på grund av förändringen från jordbrukssamhälle till ett liv med mera stillasittande och ett överskott av mat (45). Vidare har höginkomstländer som t.ex. Storbritannien och Kanada kontra låginkomstländer väldigt olika ekonomiska möjligheter att bemöta sjukdomen diabetes. Enligt WHO, har dock diabetes prevalensen ökat snabbare i låg och medelinkomstländer än i höginkomstländer det senaste decenniet (1). I länder med mindre effektiv sjukvård och ökad sjukdomsburden, där ekonomiska medel och behandlingsalternativen är få, kommer framtida komplikationer från diabetessjukdom troligtvis att öka.

Globalt sett är skillnaden mellan kvinnor och män relativt jämn när det gäller diabetes typ 2 (1), vilket också är jämförbart med de inkluderade studierna där både män och kvinnor varit representerade. Det är viktigt att studera att såväl kvinnor som män förbättras i lika stor grad, dock diskuterades det inte huruvida det var fler kvinnor eller män som uppnådde remission i de två studierna. Detta skulle vara intressant speciellt då det tycks vara en så specifik population med typ 2 diabetes som lyckas reversera sin sjukdom.

4.1.3 Det nationella perspektivet

En ökad diabetesfrekvens ger stora utmaningar för den svenska sjukvården och dess behandling av typ 2 diabetes. Vikten av samstämmighet och effektivitet kring riktlinjer och dess implementering i vården är kritisk då det rapporteras att båda behandlingsalternativen och resultaten av behandlingen på patienters glykemiska kontroll varierar runt om i landet (2). I Sverige skulle incidensen av en ökad diabetes remission kunna ge stor effekt för ett stort antal personer med typ 2 diabetes. Hypotetiskt sett, om de senaste årens incidens av typ 2 diabetes räknas, skulle en stor del av diabetespopulationen i Sverige kunna uppnå remission i sin sjukdom. Enligt NDR:s senaste årsrapporter nydiagnostiserade svensk sjukvård ca 123.500 människor i diabetes mellan åren 2010-2016 (2, 47, 48). Av dessa beräknas ca 85-90% ha typ 2 diabetes vilket då skulle motsvara ca 105.000-111.000 individer. Diskuteras samma resultat som sågs t.ex. i DiRECT studien skulle detta innebära att 46 % av dessa patienter skulle kunna uppnå remission vilket skulle motsvara ca 48.000-51.000 personer med typ 2 diabetes i Sverige. Givetvis är detta en optimistisk beräkning som endast tar hänsyn till en kortare diabetesduration och inte övriga framgångsfaktorer för s.k. responders. Men, det motsvarar trots allt ca 11-12 % av hela Sveriges vuxna diabetes population som dels skulle kunna erhålla ökad livskvalité, dels minska risken för morbiditet samt mortalitet men samtidigt också minska den praktiska och ekonomiska bördan för den svenska sjukvården och samhället i stort.

4.1.4 Forskningsbehov

Den omedelbara fråga som ställer sig är "håller effekten i sig"? Intressant nog, är detta inte en fråga som kommer upp när det gäller diabetesprevention, även det en effekt av viktminskning. Den

behandlingen är högt prioriterad i diabetesriktlinjer i samhället. Det är önskvärt och viktigt att följa populationen som uppnått remission under åtminstone 3-5 år, för att få uppskattningar om de hälsoekonomiska effekterna. Samtidigt finns det inget som motsäger att dessa resultat kommuniceras redan idag.

4.2 Metoddiskussion

Två databaser användes för litteratursökningarna, PubMed och Scopus. Artiklar på ämnet kan ha missats om dessa publicerades i annan databas, eller på annat språk än svenska eller engelska. En möjlig brist med sökningen är att författarna hade med utfallsmåttet remission som sökord vilket kan medföra en risk för att resultatet kan bli positivt snedvridet. Studier som undersökt potentialen av ett intensivt vikttnedgångsprogram på remission av typ 2 diabetes, men inte upptäckt någon effekt kan ha undgått att nämna detta i titel eller abstrakt. Risken antogs vara större att missa en relevant artikel i sökresultatet utan sökordet remission, jämfört med artiklar som haft remission som utfallsmått utan att nämna det i titel eller abstrakt. Tankar fanns om att även ha med HbA1c som utfallsmått, för att minimera risken att missa artiklar som undersöker remission utan benämning. Dock saknade dessa studier uppföljning om ett år från interventionens start, vilket var ett inklusionskriterie.

Separata granskningar utfördes utifrån standardiserade mallar från SBU, innan en gemensam diskussion hölls. Detta är en styrka som medför fler infallsvinklar och ger en rättvisare granskning. Det går dock inte att frångå att bedömningen är subjektiv och andra författare skulle möjligen kunna dra andra slutsatser. Då de två artiklarna hade olika interventioner bedömdes studierna slutligen separat, där det sågs en viss svårighet med användning av GRADE. Studiernas olika intervention, storlek på underlaget, metod och resultat vägdes enskilt. Utmaningen med att använda GRADE på enskilda artiklar låg i att mallen är utformad för sammanvägning mellan artiklar. Olika bedömningsavsnitt som t.ex. överensstämmelse mellan studierna, publikationsbias och överförbarhet grundas i att flera studier sammanvägs, vilket leder till en svaghet när det bara är en studie. Samtidigt kan en studie inte sänkas ett steg två gånger för samma orsak, vilket upplevdes som en utmaning i bedömningen. Trots hög studiekvalitet sänktes en studie (22) tre steg i GRADE då den bedömdes ha låg precision, överförbarhet och viss heterogenitet samt vissa begränsningar för risk för bias.

4.3 Resultatdiskussion

4.3.1 Studiernas metoder

Målet i båda interventionerna var att nå en viktreduktion hos deltagarna, men designen mellan studierna skiljde sig markant åt. Interventionen i McInnes et al. är en kombination som inkluderar farmakologisk behandling, kalori restriktion samt fysisk aktivitet. Problemet med detta är att det inte går att säga vad i interventionen som leder till vad. Målet med den farmakologiska behandlingen var att avslutas efter fyra veckor, men författarna presenterar inte hur många av deltagarna som faktiskt nådde målet. Eventuellt för att det inte var någon eller väldigt få som avslutade den farmakologiska behandlingen vid 4 veckor, men det är omöjligt att uttala sig om eftersom informationen saknas.

Att McInnes et al. valde att designa en intervention med både farmakologisk behandling i kombination med kalori restriktion och fysisk aktivitet är intressant då de behandlar med i princip allt som går att erbjuda för att erhålla glykemisk kontroll, exklusive kirurgi. Att så få deltagare tycks ha nått målet om ett fastglukos-värde om 4-5.3 mmol/L och fick fortsätta med farmakologisk behandling under hela interventionsperioden kan indikera att målet var för lågt. Kanske borde

målet istället ha satts vid att kunna hålla fasteglukosvärdet $<6,5$ mmol/l, vilket är det värde som används för partiell remission. En annan aspekt av läkemedelsbehandlingen är huruvida en anabol stimulant som insulin borde användas när målet är en viktreduktion. Det hade varit intressant att se vilka resultat som erhållits på viktning och remission om insulin uteslutits. En styrka med McInnes et al. är att alla deltagare fullföljde interventionerna. Dock är fortfarande interventionsgrupperna relativt små och det skulle krävas en större studiedesign för att entydigt kunna uttala sig om resultaten.

DiRECT är den första RCT-studien som har remission som primärt utfallsmått och genomfördes som en multicenter-studie som behandlade vanliga patienter inom primärvården. Att interventionen är gjord inom primärvården under förhållanden som liknar de svenska, gör det fullt realistiskt att detta behandlingsprogram kan genomföras inom svensk primärvård. Denna metod anses också vara enkel och säker med få långsiktiga biverkningar. Det är ett stort bortfall inom interventionsgruppen, vilket talar för att behandlingen inte tolereras av alla. För dem som tolererar behandlingen så ses dock en stor vinst genom den höga andel deltagare som får remission, trots att deltagarna som avbröt interventionen inkluderats i analysen med antagandet att de inte fått remission av behandlingen. Detta är en styrka i studiens upplägg som gör att de inte erhåller ett positivt snedvridet resultat.

Studien har bra power med många studiedeltagare, och har ”råd” med ett stort bortfall, vilket är en styrka. Då det är känt att en kort diabetesduration är kopplat till en högre sannolikhet för remission hade det varit intressant att se en diskussion över diabetesdurationen hos de 46% som får remission. En svaghet med DiRECT är att de har ett brett intervall för remission, en nivå som annars bara ses som partiell remission (22, 23). I McInnes et al, som gör skillnad mellan partiell och fullständig remission, går det att se att 41% av deltagarna hade partiell eller fullständig remission, men bara 15% hade fullständig remission. De sista procenten från ett HbA1c-värde om 6,5% till 6,0% verkar vara svåruppnåeligt, och frågan är då hur många i DiRECT som verkligen hade en fullständig remission. Detta gör att resultaten från DiRECT-studien skulle kunna ses som överdrivet positiva.

4.3.2 Remission

Det är komplicerat att bedöma remission då det idag saknas konsensus över hur remission ska definieras. Detta går att se i studierna (22, 28) som använt olika definitioner på remission där dessa skiljer sig från tidigare definition (23). Dock är det många forskare som ställer sig kritiska till ADA:s definition (49) då de anser den vara för snäv, och ser hellre att HbA1c $<6\%$ eller $<6,5\%$ utan diabetesmedicin bör vara den rådande definitionen. Enligt vår uppfattning bör gränsen för remission inte sättas så lågt som ADA:s definition på HbA1c $\leq 5,7\%$, utan farmakologiska läkemedel i ett år. Den gränsen kan bli svåruppnåelig för många individer. En högre gräns av remission skulle vara lättare att uppnå för många och därigenom motivera till livsstilsförändring. Detta kan innebära en förbättrad hälsostatus, en minskad risk för diabeteskomplikationer, och en minskad kostnad för samhället. Enligt ADA kan remission först bedömas efter att HbA1c bibehållits under ett år utan farmakologiska läkemedel (23), vilket inte bedöms lika strikt i varken DiRECT eller McInnes et al. Längre uppföljning och en god patientkontakt krävs därför för att fastslå remission över tid.

4.4 Övergripande diskussion

Men, oavsett hur remission definieras så finns det en effekt på remission med ett intensivt viktminskningsprogram vid nydiagnostiserad typ 2 diabetes på kort sikt, vilket stöds av resultatet i båda studierna. McInnes et al. visar dock inte signifikanta resultat för remission av typ 2 diabetes i interventionsgruppen efter 52 veckor utan endast på kort sikt. Interventionen för dessa två studier

skiljer sig också åt men gemensamt är att båda har en kalori restriktion och en vikt nedgång som huvudmål för att därigenom kunna generera remission. Frågan är vilken typ av intervention som lämpar sig bäst för ändamålet. Det blev både bättre och signifikanta resultat på både vikt nedgång och remission på sikt i den ena studien (DiRECT) trots medicinsk behandling i den andra (McInnes). Frågan är om denna effekt beror på en snävare kalori restriktion, mer noggrann uppföljning och stöd, ingen medicinsk behandling eller en kombination av samtliga faktorer. Den snävare kalori restriktionen gav en större vikt nedgång, och som DiRECT visar är det den grupp med individer som gick ner mest i vikt (≥ 15 kg) som erhöll den högsta andelen remission. Ett resultat som indikerar att det är vikt reduktion som bör vara huvudmålet med behandlingen av personer som har övervikt/fetma och samtidig nydiagnostiserad typ 2 diabetes.

En annan del av framgångsfaktorerna i DiRECT var att deltagarna erbjöds stöd och uppföljning fortlöpande under hela studiens duration, medans deltagarna i McInnes et al. släpptes tillbaka till ordinarie vårdgivare efter interventionen. Detta gjorde att deltagarna i DiRECT behöll sin vikt nedgång bättre vilket kan ha genererat en större andel remission. Det har visats tidigare att en frekvent kontakt mellan behandlare och vårdtagare är kritisk för att framkalla en kliniskt meningsfull viktminskning (16). Långsiktigt handlar det om en livsstilsförändring och en förbättrad relationen till mat och fysisk aktivitet vilket gör det viktigt att få stöd och uppföljning från vården. Uppföljningen, stödet och utbildningen från t.ex. dietister, som visas i DiRECT, kan peka på hur vården behöver prioritera en bibehållande uppföljning av livsstilsförändringar hos personer med typ 2 diabetes. Detta överensstämmer med AHA/ACC/TOS riktlinjer, vilka rekommenderar individer som ingått i en viktminskning intervention att delta i program för bibehållande av vikt nedgång med vårdkontakt minst en gång/månad under minst ett år. Vilket underlättar att inte återgå till sin tidigare livsstil och ger ett ökat bibehållande av sin tidigare viktminskning (16).

I DiRECT blev det dock ett stort avhopp från interventionsgruppen, vilket tyder på att det var en krävande behandling för somliga. Samtidigt kan det diskuteras huruvida någon befintlig viktminskning intervention uppvisar 100% följsamhet i dagens vård. I McInnes et al. var det dock inga i interventionsgruppen som hoppade av studien, men det var dock flera av deltagarna som gick upp i vikt igen och fick tillbaka sitt diabetestillstånd. En strikt LCD-behandling tycks inte lämpa sig för alla patienter, men för de högmotiverade individer som tolererar behandlingen kan den ge stor effekt med goda resultat. Vinsten av de olika behandlingarna sågs inte bara som remission för patienterna. Personer som även uppnår delvis remission eller förbättrad glykemisk kontroll under ett visst antal år, kan fortfarande ge en betydande effekt på hälsa och minskad risk för framtida komplikationer. I båda studierna visade också interventionsgrupperna på flera ytterligare vinster och förbättrade hälsovärden. Den kraftigt minskade användningen av diabetesmedicinering i interventionsgruppen i DiRECT är exempelvis en effekt som inte ska underskattas då det ger stora individuella som så väl samhällsekonomiska vinster.

Det finns tidigare forskning på området remission då det har genomförts flera observationsstudier (20, 21, 26, 27) på livsstilsinterventioner samt evidens för remission av diabetes typ 2 vid bariatrisk kirurgi (25). Bristen ligger i avsaknaden av välkontrollerade randomiserade studier på livsstilsinterventioner. Det som efterfrågas är därför fortsatt forskning på välgjorda studier för att kunna slå fast att en effekt verkligen föreligger över tid samt studier för att klarlägga responders och non-responders. Detta möjliggör en sammanställning av evidensen samt kunskap kring vilken behandling som bör rekommenderas för att uppnå och bibehålla remission hos personer med nydiagnostiserad typ 2 diabetes.

5. Slutsats

Det saknas vetenskapligt underlag (+) för att ett intensivt viktningsprogram i kombination med intensiv läkemedelsbehandling i tidigt stadium (<3 år) av typ 2 diabetes ger remission jämfört med ordinarie rutin.

Det finns måttligt stark evidens (+++) för att ett intensivt viktningsprogram med low calorie diet (LCD) hos personer i tidigt stadium (<6 år) av typ-2 diabetes och samtidig övervikt/fetma ger remission jämfört med ordinarie rutin.

Vidare saknas vetenskapligt underlag för var den exakta gränsen går i sjukdomens duration (räknat i år) som remission inte längre är möjlig, samt hur bestående effekterna av remission är på längre sikt (>1 år).

Referenser

1. World Health Organization. Global Report on Diabetes.: WHO; 2016. Report No.: 1.
2. Guðbjörnsdóttir S, Svensson A-M, Eliasson B, Eeg- Olofsson K, Samuelsson P, Linder E, et al. Nationella Diabetes Registret - Årsrapport 2016. Sverige: Nationella Diabetes Registret; 2017.
3. Kalkan A, Bodegård J, Ericsson JW, Nyström T, Norhammar A, Olsson U, et al. Doubled healthcare costs of type 2 diabetes mellitus during years 2006 - 2014: a nationwide cost-of-illness study in Sweden. *Diabetologia* [Internet]. 2017 02. 10. 2018; 59(0012-186x):[36 p.]. Available from: <https://www.easd.org/virtualmeeting/home.html#!resources/doubled-healthcare-costs-of-type-2-diabetes-mellitus-during-years-2006-2014-a-nationwide-cost-of-illness-study-in-sweden>.
4. Seuring T, Archangelidi O, Suhrcke M. The Economic Costs of Type 2 Diabetes: A Global Systematic Review. *PharmacoEconomics*. 2015;33(8):811-31.
5. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas Belgien, Bryssel: International Diabetes Federation; 2017 [8:Available from: <http://www.diabetesatlas.org> <http://www.diabetesatlas.org/key-messages.html>].
6. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet* (London, England). 2017;390(10100):1345-422.
7. Läke medelsverket. Läke medelsboken. Diabetes mellitus. Typ 2 diabetes Sverige: Läke medelsverket; 2018 [updated 2015. Available from: https://lakemedelsboken.se/kapitel/endokrinologi/diabetes_mellitus.html?search=diabetes%20mellitus&id=k1_4#k1_4].
8. Mulder H. Diabetes Mellitus - Ett metaboliskt perspektiv. 3 ed. Lund: Studentlitteratur AB; 2017.
9. World Health Organization. Dept. of Noncommunicable Disease Surveillance. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications.: WHO; 1999. Report No.: WHO/NCD/NCS/99,2.
10. World Health Organization. Use of glycated haemoglobin (HbA1c) in the diagnosis of diabetes mellitus. World Health Organization; 2011. Report No.: WHO/NMH/CHP/CPM/11.1.
11. Taylor R. Pathogenesis of type 2 diabetes: tracing the reverse route from cure to cause. *Diabetologia*. 2008;51(10):1781-9.
12. Björck L, Capewell S, O'Flaherty M, Lappas G, Bennett K, Rosengren A. Decline in Coronary Mortality in Sweden between 1986 and 2002: Comparing Contributions from Primary and Secondary Prevention. *PloS one*. 2015;10(5):e0124769.
13. Socialstyrelsen. Nationella riktlinjer för diabetesvård - stöd för styrning och ledning. Sverige; 2017
14. Nelms M, Sucher K, Lacey K. Nutrition Therapy and Pathophysiology. USA: Cengage Learning; 2016.
15. Diabetes förbundet. Om diabetes. Lär dig om diabetes. 2017 [updated 12. 10. 2017. Available from: <https://www.diabetes.se/diabetes/lar-om-diabetes/>].
16. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, Ard JD, Comuzzie AG, Donato KA, et al. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *Circulation*. 2014;129(25 Suppl 2):S102-38.
17. Wing RR, Venditti E, Jakicic JM, Polley BA, Lang W. Lifestyle intervention in overweight individuals with a family history of diabetes. *Diabetes care*. 1998;21(3):350-9.

18. Sellahewa L, Khan C, Lakkunarajah S, Idris I. A Systematic Review of Evidence on the Use of Very Low Calorie Diets in People with Diabetes. *Current diabetes reviews*. 2017;13(1):35-46.
19. Lim EL, Hollingsworth KG, Aribisala BS, Chen MJ, Mathers JC, Taylor R. Reversal of type 2 diabetes: normalisation of beta cell function in association with decreased pancreas and liver triacylglycerol. *Diabetologia*. 2011;54(10):2506-14.
20. Mottalib A, Sakr M, Shehabeldin M, Hamdy O. Diabetes Remission after Nonsurgical Intensive Lifestyle Intervention in Obese Patients with Type 2 Diabetes. *Journal of diabetes research*. 2015;2015:468704.
21. Ades PA, Savage PD, Marney AM, Harvey J, Evans KA. Remission of Recently Diagnosed Type 2 Diabetes Mellitus with Weight Loss and Exercise. *Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation and Prevention*. 2015;35(3):193-7.
22. McInnes N, Smith A, Otto R, Vandermeij J, Punthakee Z, Sherifali D, et al. Piloting a Remission Strategy in Type 2 Diabetes: Results of a Randomized Controlled Trial. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2017;102(5):1596-605.
23. Buse JB, Caprio S, Cefalu WT, Ceriello A, Del Prato S, Inzucchi SE, et al. How do we define cure of diabetes? *Diabetes care*. 2009;32(11):2133-5.
24. Wing RR, Bolin P, Brancati FL, Bray GA, Clark JM, Coday M, et al. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *The New England journal of medicine*. 2013;369(2):145-54.
25. Gregg EW, Chen H, Wagenknecht LE, Clark JM, Delahanty LM, Bantle J, et al. Association of an intensive lifestyle intervention with remission of type 2 diabetes. *Jama*. 2012;308(23):2489-96.
26. Steven S, Hollingsworth KG, Al-Mrabeh A, Avery L, Aribisala B, Caslake M, et al. Very Low-Calorie Diet and 6 Months of Weight Stability in Type 2 Diabetes: Pathophysiological Changes in Responders and Nonresponders. *Diabetes care*. 2016;39(5):808-15.
27. Bhatt AA, Choudhari PK, Mahajan RR, Sayyad MG, Pratyush DD, Hasan I, et al. Effect of a Low-Calorie Diet on Restoration of Normoglycemia in Obese subjects with Type 2 Diabetes. *Indian journal of endocrinology and metabolism*. 2017;21(5):776-80.
28. Lean ME, Leslie WS, Barnes AC, Brosnahan N, Thom G, McCombie L, et al. Primary care-led weight management for remission of type 2 diabetes (DiRECT): an open-label, cluster-randomised trial. *Lancet (London, England)*. 2017.
29. Isbell JM, Tamboli RA, Hansen EN, Saliba J, Dunn JP, Phillips SE, et al. The importance of caloric restriction in the early improvements in insulin sensitivity after Roux-en-Y gastric bypass surgery. *Diabetes care*. 2010;33(7):1438-42.
30. Jackness C, Karmally W, Febres G, Conwell IM, Ahmed L, Bessler M, et al. Very low-calorie diet mimics the early beneficial effect of Roux-en-Y gastric bypass on insulin sensitivity and beta-cell Function in type 2 diabetic patients. *Diabetes*. 2013;62(9):3027-32.
31. Karolinska Institutet. Svensk Mesh. [Available from: <https://mesh.kib.ki.se>.
32. EndNote. EndNote X8.1. Bld 12930. p. Referenshanteringsprogram.
33. Esposito K, Maiorino MI, Petrizzo M, Bellastella G, Giugliano D. The effects of a Mediterranean diet on the need for diabetes drugs and remission of newly diagnosed type 2 diabetes: follow-up of a randomized trial. *Diabetes care*. 2014;37(7):1824-30.
34. Taylor R, Leslie WS, Barnes AC, Brosnahan N, Thom G, McCombie L, et al. Clinical and metabolic features of the randomised controlled Diabetes Remission Clinical Trial (DiRECT) cohort. *Diabetologia*. 2018;61(3):589-98.
35. SBU. Statens beredning för medicinsk och social utvärdering. Utvärdering av metoder i hälso- och sjukvården och insatser i socialtjänsten- En handbok Sverige: SBU; 2016 [Granskningsmall för randomiserad studie]. Available from: http://www.sbu.se/globalassets/ebm/metodbok/mall_randomiserade_studier.pdf.

36. SBU. Statens beredning för medicinsk och social utvärdering. Utvärdering av metoder i hälso- och sjukvården och insatser i socialtjänsten- En handbok Sverige: SBU; 2016 [Kap 10: Evidensgradering]. Available from: <http://www.sbu.se/sv/var-metod/>.
37. National Institute of Health and Care Excellence. Type 2 diabetes in adults: management Storbritannien: NIHCe; 2015 [Kap 1. 3 Dietary advice]. Available from: <http://www.nice.org.uk/guidance/ng28>.
38. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of diabetes: a national clinical guideline Skottland: SIGN; 2010 [Kap 3: lifestyle management. s 22]. Available from: <http://www.sign.ac.uk/assets/sign116.pdf>.
39. Leslie WS, Ford I, Sattar N, Hollingsworth KG, Adamson A, Sniehotta FF, et al. The Diabetes Remission Clinical Trial (DiRECT): protocol for a cluster randomised trial. BMC family practice. 2016;17:20.
40. Clinicaltrials.gov. Remission Evaluation of Metabolic Interventions in Type 2 Diabetes (REMIT Pilot Trial). [Protokoll nummer NCT01181674]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01181674?term=NCT01181674&rank=1>.
41. Kap. 1 § 1. st. 1 Patientlagen (2014: 821)
42. Steven S, Lim EL, Taylor R. Population response to information on reversibility of Type 2 diabetes. Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association. 2013;30(4):e135-8.
43. Vink RG, Roumans NJ, Arkenbosch LA, Mariman EC, van Baak MA. The effect of rate of weight loss on long-term weight regain in adults with overweight and obesity. Obesity (Silver Spring, Md). 2016;24(2):321-7.
44. Erion DM, Park HJ, Lee HY. The role of lipids in the pathogenesis and treatment of type 2 diabetes and associated co-morbidities. BMB reports. 2016;49(3):139-48.
45. Bennett PH. Type 2 diabetes among the Pima Indians of Arizona: an epidemic attributable to environmental change? Nutrition reviews. 1999;57(5 Pt 2):S51-4.
46. Proietto J, Nankervis AJ, Traianedes K, Rosella G, O'Dea K. Identification of early metabolic defects in diabetes-prone Australian aborigines. Diabetes research and clinical practice. 1992;17(3):217-26.
47. Guðbjörnsdóttir S, Svensson A-M, Eliasson B, Eeg-Olofsson K, Samuelsson P, Linder E, et al. Nationella Diabetes Registret - Årsrapport 2015. Sverige; 2016.
48. Guðbjörnsdóttir S, Svensson A-M, Eliasson B, Eeg-Olofsson K, Samuelsson P, Linder E, et al. Nationella Diabetes Registret - Årsrapport 2014. Sverige; 2015.
49. Mas-Lorenzo A, Benaiges D, Flores-Le-Roux JA, Pedro-Botet J, Ramon JM, Parri A, et al. Impact of different criteria on type 2 diabetes remission rate after bariatric surgery. Obesity surgery. 2014;24(11):1881-7.