

RAPPORT

2018

FULLSTENDIG METODEVURDERING

Fedmekirurgi ved diabetes type 2 og kroppsmasseindeks under 35

Fedmekirurgi ved diabetes type 2 og kroppsmasseindeks under 35

Liv Giske

Anna Stoinska-Schneider

Jøran Hjelmesæth

Tom Mala

Helene Arentz-Hansen

Ida-Kristin Ørjaseter Elvsaa

Arna Desser

Elisabeth Hafstad

Lene Kristine Juvet

Brynjar Fure

Utgitt av Folkehelseinstituttet
Område for helsetjenester

Tittel Fedmekirurgi ved diabetes type 2 og kroppsmasseindeks under 35

English title Bariatric surgery for Type 2 Diabetes and a body mass index below 35

Ansvarlig Camilla Stoltenberg, direktør

Forfattere Liv Giske, prosjektleder, *seniorforsker, Folkehelseinstituttet*
Anna Stoinska-Schneider, *helseøkonom, Folkehelseinstituttet*
Jøran Hjelvesæth, *senterleder og professor, Sykehuset i Vestfold og Universitetet i Oslo*
Tom Mala, *overlege, Senter for sykkelig overvekt i Helse Sør-Øst, Oslo universitetssykehus*
Helene Arentz-Hansen, *seniorforsker, Folkehelseinstituttet*
Ida-Kristin Ørjaseter Elvsaa, *forsker, Folkehelseinstituttet*
Arna Desser, *helseøkonom, Folkehelseinstituttet*
Elisabeth Hafstad, *bibliotekar, Folkehelseinstituttet*
Lene Kristine Juvet, *seksjonsleder, Folkehelseinstituttet*
Brynjar Fure, *forskningssjef, Folkehelseinstituttet*

ISBN 978-82-8082-910-8

Prosjektnummer ID2016_059 (Nye metoder)

Publikasjonstype Fullstendig metodevurdering

Antall sider 60 (98 inklusiv vedlegg)

Oppdragsgiver Bestillerforum i Nye metoder

Emneord(MeSH) Bariatric surgery; Metabolic surgery; Type 2 Diabetes; BMI; Body mass index

Sitering Giske L, Stoinska-Schneider A, Hjelvesæth J, Mala T, Arentz-Hansen H, Elvsaa IKØ, Desser A, Hafstad E, Juvet L, Fure B. Fedmekirurgi ved diabetes type 2 og kroppsmasseindeks under 35. [Bariatric surgery for Type 2 Diabetes and body mass index below 35] Rapport – 2018. Oslo: Folkehelseinstituttet, 2018.

Innhold

INNHold	3
HOVEDBUdSKAP	5
SAMMENDRAG	6
KEY MESSAGES	9
EXECUTIVE SUMMARY	10
FORORD	13
INNLEDNING	15
Oppdraget	15
Mål 15	
Bakgrunn	15
KLINISK EFFEKT	19
Metoder	19
Inklusjonskriterier	19
Eksklusjonskriterier:	20
Litteratursøking	20
Artikkelutvelging og vurdering av inkluderte studier/oversikter	21
Vurdering av risiko for systematiske feil i enkeltstudier	21
Dataekstraksjon	21
Analyser	21
Vurdering av kvaliteten på dokumentasjonen	22
Resultater	23
Beskrivelse av studiene	23
Risiko for skjevheter i inkluderte studier	27
Effekter av tiltak	28
Vurdering av tilliten til dokumentasjonen – GRADE	42
HELSEØKONOMISK EVALUERING	43
Metode	43
Generelt	43
Kostnader ved kirurgisk behandling	44
Kostnader ved standard behandling	44
Resultater	46
Kostnader ved dagens behandling	47

DISKUSJON	50
Hovedfunn	50
Kvaliteten på forskningsresultatene	52
Styrker og svakheter	52
Hvor generaliserbare er resultatene?	53
Overensstemmelse med andre oversikter	54
Resultatenes betydning for praksis	55
Kunnskapshull	56
KONKLUSJON	57
REFERANSER	58
VEDLEGG	62
Vedlegg 1: Ordliste	62
Vedlegg 2: Søkestrategi	63
Vedlegg 3: Ekskluderte studier	63
Vedlegg 4: Kjennetegn ved inkluderte studier	71
Vedlegg 5: Resultater klinisk effekt og sikkerhet samt helseøkonomi	86
Vedlegg 6: Prosjektplan	87

Hovedbudskap

Vi har utført en metodevurdering som omhandler effekt, sikkerhet og en helseøkonomisk evaluering av fedmekirurgi for pasienter med diabetes type 2 og KMI under 35 sammenliknet med standard behandling. Vi inkluderte fire randomiserte- og seks ikke-randomiserte studier samt en stor registerstudie uten kontrollgruppe.

Etter en oppfølgingstid på to år fant vi at:

- I gjennomsnitt oppnådde 44 % av pasientene i kirurgigruppen remisjon av diabetes type 2 sammenliknet med 3 % i kontrollgruppen. Vi har middels tillit til effektestimaten.
- HbA1c konsentrasjoner ble i gjennomsnitt redusert med 1 til 1,5 prosentpoeng mer sammenliknet med standard behandling. Vi har middels tillit til effektestimaten.
- Fastende glukosekonsentrasjoner ble redusert. Vi har middels tillit til effektestimaten.
- Helserelatert livskvalitet var bare undersøkt i én studie.
- KMI ble i gjennomsnitt redusert med 4 til 5 kg/m² mer i kirurgigruppen sammenliknet med standard behandling. Vi har middels tillit til effektestimaten.

Effekt og sikkerhet utover to år var ikke rapportert.

- I registerstudien ble det rapportert at 30- dagers dødelighet, alvorlig morbiditet og sammensatt morbiditet var henholdsvis 0,15 %, 0,7 % og 4,2 % blant 1300 opererte pasienter.
- Fedmekirurgi koster mellom 83 500 og 118 000 kroner per pasient i året behandlingen gis, mens livsstilsbehandling koster mellom 23 400 og 52 200 kroner per pasient i helsetjenesteperspektivet.

Fedmekirurgi ved diabetes type 2 og KMI under 35 kan gi tilbakegang av diabetes. På grunn av kort oppfølgingstid i studiene er det vanskelig å forutsi hvordan fedmekirurgi påvirker framtidige helseeffekter og helsekostnader ved diabetes. Effekt og sikkerhet utover to år bør undersøkes i videre studier.

Tittel:

Fedmekirurgi ved diabetes type 2 og kroppsmasseindeks under 35

Publikasjonstype:

Metodevurdering

En metodevurdering er resultatet av å

- innhente
- kritisk vurdere og
- sammenfatte

relevante forskningsresultater ved hjelp av forhåndsdefinerte og eksplisitte metoder.

Minst ett av følgende tillegg er også med:

helseøkonomisk evaluering, vurdering av konsekvenser for etikk, jus, organisasjon eller sosiale forhold

Svarer ikke på alt:

Gir ingen anbefalinger

Hvem står bak denne publikasjonen?

Folkehelseinstituttet har gjennomført oppdraget etter forespørsel fra Bestillerforum RHF

Når ble litteratursøket utført?

Søk etter studier ble avsluttet Mai 2017.

Eksterne fagfeller:

Kåre I. Birkeland
Professor i indremedisin / overlege, Avd. for transplantasjonsmedisin, Universitetet i Oslo / Oslo universitetssykehus og Kjartan Stormark
Seksjonsoverlege, Gastrokirurgisk avdeling, Stavanger universitetssykehus

Sammendrag

Innledning

Området for helsetjenester i Folkehelseinstituttet har utarbeidet en fullstendig metodevurdering om effekt og sikkerhet av fedmekirurgi for personer med diabetes type 2 og en kroppsmasseindeks (KMI) under 35. Rapporten inneholder også en helseøkonomisk evaluering knyttet til bruk av fedmekirurgi sammenliknet med ikke-kirurgisk behandling. Metodevurderingen er ment å inngå som beslutningsgrunnlag for de regionale helseforetakene i Beslutningsforum for Nye metoder.

Metode

Vi utførte et systematisk søk etter randomiserte og ikke-randomiserte kontrollerte studier i mai 2017. For vurdering av sikkerhet søkte vi også etter studier uten kontrollgruppe (registerstudier) med deltakerantall over 500. En svensk metodevurdering som oppfylte inklusjonskriteriene våre, med søk fra januar 2016, ble benyttet som grunnlag for innhenting av studier publisert før 2016. Risiko for systematiske skjevheter ble vurdert for alle studiene. Vi brukte risk ratio (RR) for dikotome utfallsmål, vektet gjennomsnittsdifferanse (MD) for kontinuerlige utfallsmål og beregnet 95 % konfidensintervall (KI) for effektestimaterne. Hvert utfall ble kvalitetsvurdert med GRADE-verktøyet. Tiltiten til dokumentasjonen, det vil si om vi har tillit til at effektestimateret ligger nær en sann underliggende effekt, vurderes som høy, middels, lav eller svært lav.

Resultat effekt og sikkerhet

Vi inkluderte til sammen 11 studier; fire randomiserte (RCT) og fire prospektive og to retrospektive ikke-randomiserte kontrollerte studier samt én stor registerstudie uten kontrollgruppe. Totalt var det inkludert 534 pasienter i de kontrollerte studiene hvorav 257 gjennomgikk eller var randomisert til fedmekirurgi. Registerstudien hadde inkludert 1300 opererte pasienter. Én RCT og én ikke-randomiserte studie benyttet operasjonsmetoder som ikke utføres i spesialisthelsetjenesten i Norge. Oppfølgingstiden var ett og to år i de fleste studiene. Resultatene for effekt i de randomiserte og de ikke-randomiserte studiene samsvarte. Vi presenterer derfor bare resultatene for metaanalysene av de randomiserte studiene etter to år nedenfor.

Ni av ti kontrollerte studier fant flere pasienter med remisjon av diabetes type 2, definert som HbA1c verdier under 6,5 %, i kirurgigruppene versus stort sett ingen med remisjon i kontrollgruppene. Antall med remisjon av diabetes var 26 av 59 (44 %) i kirurgigruppene versus 2 av 60 (3 %) kontrollgruppene (RR = 8,73 [KI 2,52 til 30,17]). Vi

fant videre at HbA1c konsentrasjonen var signifikant lavere i kirurgigruppen enn i kontrollgruppen med en gjennomsnittsdifferanse på MD = -1,37 % (KI -1,98 til -0,76) til fordel for kirurgi. Fastende glukosekonsentrasjoner var også signifikant lavere i kirurgigruppen enn i kontrollgruppen (MD= -2,96 mmol/l [KI -5,28 til -0,64]). Helserelatert livskvalitet var undersøkt i én studie. Studien fant en statistisk signifikant større bedring i fysisk helse målt med spørreskjemaet SF-36 i gruppen som gjennomgikk båndkirurgi sammenliknet med gruppen som fikk medikamentell behandling, men ingen påviselig forskjell mellom gruppene i mental helse. Ni av ti studier fant lavere KMI eller vekt målt i kilogram etter kirurgi sammenliknet med medikamentell behandling. Gjennomsnittlig KMI-reduksjon var MD = -4,10 kg/m² (KI -6,30 til -1,90) mer i kirurgigruppen enn i kontrollgruppen. I de kontrollerte studiene ble det ikke registrert dødsfall i kirurgigruppene, mens det ble registrert ett dødsfall i kontrollgruppene. Registerstudien, med data for 1300 opererte pasienter, rapporterte i løpet av en oppfølgingstid på 30 dager en dødelighet på 0,15 %, alvorlig morbiditet hos 0,7 % og sammensatt morbiditet hos 4,2 %. Reoperasjoner oppsto hos 1,6 %.

Vi har middels tillit til effektestimaterne for remisjon av diabetes, reduksjon i HbA1c konsentrasjoner og KMI.

Det var for få studier til å gjøre relevante subgruppe-analyser av vektclasser og operasjonsmetoder.

Helseøkonomi

Relativt få pasienter inngikk i studiene som hadde benyttet operasjonsmetoder relevante for norske forhold, og studiene hadde kort oppfølgingstid. Vi har derfor vurdert den foreliggende dokumentasjonen for klinisk effekt som utilstrekkelig til å kunne bygge en pålitelig og gyldig helseøkonomisk modell som gjenspeiler norsk klinisk praksis. For vurdering av økonomiske aspekter utførte vi en kostnadsanalyse i et helsetjenesteperspektiv. Vi estimerte kostnader knyttet til fedmekirurgi med oppfølging i ett år til mellom 83 500 og 118 000 kroner per pasient. Anslaget inkluderer kostnader ved operasjon, konsultasjoner, undersøkelser og pasientopplæring før og etter operasjon. Kostnader knyttet til standardbehandling i form av intensiv livsstilsbehandling ligger mellom 23 400 og 52 200 kroner per pasient. Kostnadene inkluderer polikliniske konsultasjoner med lege, ernæringsfysiolog, idrettspedagog samt gruppebasert undervisning innen fysisk aktivitet, kosthold og motivasjon. Det er usikkert hvor mange pasienter med diabetes type 2 og KMI under 35 som kan være aktuelle for kirurgisk behandling.

Diskusjon

Vi vurderte at tilliten til effektestimaterne i denne metodevurderingen var middels. Det var ikke mulig å blinde for intervensjonen, men vi antok likevel at dette hadde liten betydning da blodprøvemålinger regnes som objektive mål. Resultatene i de randomiserte og de ikke-randomiserte studiene samsvarte, og de fleste studiene hadde benyttet operasjonsmetoder som var relevante for norske forhold. Vi vurderte derfor at resultatene når det gjelder remisjon av diabetes, reduksjon i HbA1c nivå, fastende glukose og KMI vil kunne være overførbare til norsk forhold.

Den største begrensingen ved dokumentasjonen i denne metodevurderingen er kort oppfølgingstid i de inkluderte studiene. Dette gjelder både for effekt og sikkerhet (uønskede hendelser).

I vår tidligere rapport om fedmekirurgi ved sykkelig overvekt (KMI \geq 35 med fedmerelatert sykdom eller KMI \geq 40) rapporterte studiene en remisjon av diabetes hos opptil 70 % til 75 % av pasientene i kirurgigruppene etter to år. Man kan derfor spekulere i om effekten av kirurgi er lavere hos pasientene med diabetes og KMI under 35 sammenliknet med pasientgruppen med sykkelig fedme. Det er også rapportert at minst 40 prosent av populasjonen med sykkelig fedme som oppnådde tilbakegang av diabetes, fikk sykdommen tilbake innen 15 år. Antallet som får sykdommen tilbake i populasjonen med KMI under 35 vet vi ikke, siden disse bare var fulgt i to år.

Fedmekirurgi er en radikal metode for å redusere diabetes sammenliknet med medikamentell- og livsstilsbehandling. I våre inkluderte studier fant vi at 44 % av pasientene som gjennomgikk operasjon oppnådde remisjon av diabetes etter to år. Det betyr også at cirka 55 % ikke oppnådde remisjon til tross for operasjon, og dermed med en risiko for ytterligere bivirkninger i tillegg til bivirkninger fra medikamenter. Dersom pasienter med diabetes type 2 og KMI under 35 skulle få tilbud om operasjon blir det viktig at klinikere og pasienter basere sine valg på at dokumentasjonen er begrenset. Pasientene bør være godt informert om alternative behandlingsmetoder og om hva usikkerheten rundt effekt og sikkerhet av fedmekirurgi innebærer.

Kunnskapshull

- Langtidsoppfølging for effekt og sikkerhet utover to år for pasienter med diabetes type 2 og KMI under 35.
- Livskvalitet, smerter, angst og depresjon antas å være viktige pasientrelaterte utfallsmål i videre forskning både på kort og lang sikt.
- Betydningen av ulike KMI-klasser (overvekt, fedme grad I, II eller II) eller operasjonsmetode for remisjon av diabetes type 2.

Konklusjon

Fedmekirurgi ved diabetes type 2 og KMI under 35 kan gi remisjon av diabetes og lavere konsentrasjon av HbA1c sammenliknet med medikamentell behandling. Tilliten til denne dokumentasjonen er middels. På grunn av kort oppfølgingstid i studiene er det vanskelig å forutsi hvordan fedmekirurgi påvirker framtidige helseeffekter og helsekostnader ved diabetes. Effekt og sikkerhet utover to år bør undersøkes i videre studier.

Key messages

We have conducted a health technology assessment (HTA) that addresses efficacy, safety and a health-economic evaluation of bariatric surgery for patients with type 2 diabetes and a BMI below 35 compared to standard treatment. We included four randomized and six non-randomized controlled studies as well as one large registry study with no control group.

After two-years of follow-up we found that:

- On average, 44% of patients in the surgery group achieved remission of type 2 diabetes compared to 3% in the control group. We have moderate confidence in the effect estimate.
- On average, HbA1c concentrations were reduced by 1 to 1.5 percentage points more than standard treatment. We have moderate confidence in the effect estimate.
- Fasting glucose concentrations were reduced. We have moderate confidence in the effect estimate.
- Health-related quality of life was only investigated in one study.
- BMI was on average reduced by 4 to 5 kg/m² more in the surgery group compared to standard treatment. We have moderate confidence in the effect estimate.

No studies reported results for efficacy and safety beyond two years.

- The registry study reported that 30-day mortality, severe morbidity and composite morbidity were 0.15%, 0.7%, and 4.2%, respectively, among 1,300 operated patients. The estimated cost of bariatric surgery is between 83,500 and 118,000 kroner per patient during the year in which treatment is provided, while lifestyle interventions cost between 23 400 and 52 200 kroner per patient. All costs reflect a healthcare perspective.

Bariatric surgery among individuals with type 2 diabetes and BMI below 35 may lead to remission of diabetes. However, short follow-up in the included studies makes it difficult to predict the long term impact of bariatric surgery on health outcomes and costs for these patients. Efficacy and safety beyond two years should be investigated in further studies.

Title:

Bariatric surgery for Type 2 Diabetes and a body mass index below 35

Type of publication:

Health technology assessment

Doesn't answer everything:

Do not give recommendations

Publisher:

Norwegian Institute of Public Health

Updated:

Last search for studies: May, 2017.

Peer review:

Kåre I. Birkeland
Professor of Internal Medicine/Senior physician
Dep. of Transplantation Medicine,
University of Oslo/Oslo University Hospital.
Kjartan Stormark
Senior physician, Dep. of Gastric Surgery,
Stavanger University Hospital

Executive summary

Background

The division for health services in the Norwegian Institute of Public Health has prepared a health technology assessment (HTA) comparing the effectiveness and safety of bariatric surgery with non-surgical interventions in the treatment of patients with Type 2 Diabetes and a body mass index (BMI) below 35. The report will also include a health economic evaluation of the use of bariatric surgery compared with non-surgical interventions. The HTA is intended to inform decision making by the Norwegian System for New Health Technologies.

Method

We conducted a systematic search for randomized and non-randomized controlled studies in May 2017. For assessment of safety, we also applied for studies without a control group (registry studies) with participant numbers above 500. A Swedish HTA that met our inclusion criteria, with a search from January 2016, was used as a basis for obtaining studies published before 2016. Risk of bias was evaluated for all studies. We used risk ratio (RR) for dichotomy outcomes, weighted mean difference (MD) for continuous outcomes and calculated 95% confidence interval (CI) for the effect estimates. The quality of evidence for each outcome was assessed using the GRADE tool. Confidence in the documentation, i.e., whether we trust that the effect estimate is close to a true underlying effect, is ranked as high, moderate, low or very low..

Results efficacy and safety

We included a total of 11 studies; four randomized (RCT), four prospective and two retrospective non-randomized controlled trials, and one large registry study with no control group. Of the 534 total patients included in the controlled studies, 257 were undergoing or were randomized to bariatric surgery. The registry study included 1,300 operated patients. One RCT and one non-randomized study used surgical methods that are not performed in the Norwegian specialist health care service. Follow-up was one or two years in most studies. Efficacy results were comparable between the randomized and non-randomized studies. Therefore, we only present the results for the meta-analysis of the randomized studies after two years.

Nine out of ten controlled studies found higher rates of diabetes remission, defined as HbA1c values below 6.5%, in the surgery group compared to the control group. Diabetes remission occurred in 26 of 59 patients (44%) in the surgery group versus 2 out of

60 (3%) in the control group (RR = 8.73 [CI 2.52 to 30.17]). Furthermore, we found a significantly lower HbA1c concentration in the surgery group than in the control group with a mean difference of MD = -1.37% (CI -1.98 to -0.76) in favor of surgery. Fasting glucose concentrations were also significantly lower in the surgery group than in the control group (MD = -2.96 mmol/l [CI -5.28 to -0.64]). Health-related quality of life was assessed in only one study. The study found a statistically significant improvement in physical health, measured with the questionnaire SF-36, in the group that underwent band surgery compared to the group receiving drug treatment, but no significant difference between the groups in mental health. Nine out of ten studies found lower BMI or weight measured in kilograms after surgery compared to control treatment. Mean BMI reduction was MD = -4.10 kg/m² (CI -6.30 to -1.90 to) more in the surgery group than in the control group. In the controlled studies, no deaths were reported in the surgery groups, while one death in the control groups was recorded. The registry study, with data for 1300 operated patients, reported a mortality rate of 0.15%, a serious morbidity of 0.7% and a combined morbidity of 4.2% during a follow-up period of 30 days. Re-operations occurred in 1.6% of patients.

We have moderate confidence in the effect estimates for remission of diabetes, reduction in HbA1c concentrations and BMI.

There were too few studies to do relevant subgroup analyses of weight classes and surgery methods.

Health economics

Relatively few patients from the included studies received surgery types relevant for use in Norway. Therefore we considered the current documentation of clinical efficacy as insufficient to build a reliable and valid cost-effectiveness model that would reflect Norwegian clinical practice. For the assessment of economic aspects, we performed a cost analysis in a healthcare perspective. We estimated costs associated with bariatric surgery with one-year follow-up to between 83,500 and 118,000 Norwegian kroner (NOK) per patient. The estimate includes surgery costs, consultations, examinations and patient training before and after surgery. Costs associated with standard treatment in the form of intensive lifestyle intervention are estimated to between NOK 23,400 and NOK 52,200 per patient. The costs include outpatient consultations with a physician, nutritionist, sports teacher and group-based teaching in physical activity, diet and motivation. It is uncertain how many patients with type 2 diabetes and KMI under 35 that may be appropriate for surgical treatment.”

Discussion

We assessed our level of confidence in the effect estimates in this HTA as moderate. It was not possible to blind for the intervention, but we still assumed that this was of minor importance as blood test measurements were regarded as objective goals. The results in the randomized and non-randomized studies were comparable, and surgical methods used in most studies were consistent with Norwegian practice. We therefore considered the results regarding diabetes remission, reduction in HbA1c, fasting glucose levels, and BMI are relevant for the Norwegian health care system.

The greatest limitation of the documentation in this HTA is short follow-up in the included studies. This applies to both effectiveness and safety.

Studies included in our previous report on bariatric surgery for morbid obesity (BMI \geq 35 with obesity-related disease or BMI \geq 40), reported diabetes remission in up to 70% to 75% of patients in the surgery groups after two years. One can therefore speculate whether the effect of surgery is lower in patients with diabetes and BMI below 35 compared to patients with morbid obesity. It is also reported that at least 40 percent of the population with morbid obesity who achieved diabetes remission relapsed within 15 years. However, relapse among individuals with BMI below 35 is unknown because of limited two year follow-up.

Bariatric surgery is a radical method for reducing diabetes compared to pharmacological and lifestyle treatments. In the studies included in our analysis, 44% of the surgical patients were in diabetes remission after two years. This also means that approximately 55% did not achieve remission despite surgery, and were thus at risk for side effects from surgery in addition to drug side effects. If bariatric surgery is a potential treatment option for patients with type 2 diabetes and BMI below 35, it is important that clinicians and patients make their choices with the understanding that evidence about the surgical option is limited. Patients should be well informed both about alternative treatment options and the implications of uncertainty around the efficacy and safety of bariatric surgery.

Knowledge gaps

- Long-term follow-up of effectiveness and safety beyond 2 years for patients with type 2 diabetes and BMI below 35.
- Quality of life, pain, anxiety, and depression are thought to be important patient-related outcomes in further research both in the short and long term.
- Relevance of different BMI classes (overweight, obesity grade I, II or III) or type of surgery for remission of type 2 diabetes.

Conclusion

Bariatric surgery in patients with type 2 diabetes and a BMI below 35 can give a remission of diabetes and a lower concentration of HbA1c compared to pharmacological treatment. Confidence in this documentation is moderate. However, short follow-up in the included studies makes it difficult to predict the long term impact of bariatric surgery on health outcomes and costs for these patients. Effectiveness and safety beyond two years should be investigated in further studies.

Forord

Vi har på oppdrag fra Bestillerforum i Nye metoder og fagdirektørene i de regionale helseforetakene (RHF-ene) vurdert effekt og sikkerhet av fedmekirurgi ved diabetes type 2 og kroppsmasseindeks under 35. I tillegg har vi utført en helseøkonomisk vurdering. Rapporten er ment å hjelpe beslutningstakere i helsetjenesten til å fatte velinformerte beslutninger som kan forbedre kvaliteten i helsetjenestene.

Prosjektledelse og medarbeidere

Prosjektleder: Liv Giske, seniorforsker

Prosjektansvarlig (gruppeleder): Lene Juvet, seksjonsleder

Interne medarbeidere: Anna Stoinska-Schneider, helseøkonom
Helene Arentz-Hansen, seniorforsker
Ida Kristin Ørjasæter Elvsaa, forsker
Arna Desser, helseøkonom
Elisabet Hafstad, bibliotekar
Brynjar Fure, forskningsleder
Lene Kristine Juvet, seksjonsleder

Eksterne medarbeidere oppnevnt av de regionale helseforetakene: Jøran Hjelmesæth, senterleder, dr. med., spesialist i indremedisin og nyresykdommer, Sykehuset i Vestfold HF, og professor ved Avdeling for endokrinologi, sykkelig overvekt og forebyggende medisin, Medisins klinikk, Institutt for klinisk medisin, Universitetet i Oslo.
Tom Mala, overlege, dr.med., spesialist i gastroenterologisk kirurgi med spesialkompetanse fedmekirurgi, OUS, Ullevål
Brukerrepresentanter: Diabetesforbundet er forespurt

I prosjektet har vi samarbeidet med en ekstern faggruppe med representanter fra RHF-ene. Den eksterne faggruppen har bidratt med informasjon om pasientgruppen, tiltakene og skriving av bakgrunnsinformasjon. De har gitt innspill til inklusjonskriterier relevant litteratur og tolking av resultater.

Det rettes stor takk til Kåre I. Birkeland, professor i indremedisin, Avdeling for transplantasjonsmedisin, Universitetet i Oslo / Oslo universitetssykehus og Kjartan Stormark, seksjonsoverlege, Gastrokirurgisk avdeling, Stavanger universitetssykehus for eksternt fagfelle vurdering av rapporten.

Det rettes også takk til Gunn Vist, Liv Merete Reinart, Ingvil Sæterdahl og Kjetil Brurberg, alle avdelingsdirektører ved FHI, for intern fagfelle vurdering av prosjektplan og rapport samt til Vidar Vang for hjelp til gjennomlesning av abstrakter og Katrine Frønsdal for hjelp til GRADE-vurderingene.

Alle forfattere og fagfeller har fylt ut et skjema som kartlegger mulige interessekonflikter. Ingen oppgir interessekonflikter.

Folkehelseinstituttet tar det fulle ansvaret for synspunktene som er uttrykt i rapporten.

Navn

Kjetil Brurberg

*Fungerende fagdirektør og
avdelingsdirektør*

Navn

Lene Kristine Juvet

Avdelingsdirektør

Navn

Liv Giske

Prosjektleder

Innledning

Oppdraget

Område for helsetjenester i Folkehelseinstituttet har fått i oppdrag av Bestillerforum Bestillerforum i Nye metoder og fagdirektørene i de regionale helseforetakene (RHF-ene) å utarbeide en fullstendig metodevurdering om «Kirurgi i behandling av personer med diabetes type 2 og kroppsmasseindeks (KMI) under 35».

Mål

Hovedmålet er å utarbeide en metodevurdering der vi a) systematisk oppsummerer og kvalitetsvurderer relevant forskningsdokumentasjon om effekt og sikkerhet, og b) gjør en helseøkonomisk analyse og evaluering av fedmekirurgi for personer med diabetes type 2 og KMI under 35 sammenliknet med ikke-kirurgisk behandling. Utfallsmålene er diabetes type 2 målt som endring i blodsukkeret og /eller antall pasienter definert i bedring eller forverring, livskvalitet, vektendring, dødelighet, bivirkninger og diabetes-relatert sykdom.

Bakgrunn

Forekomst og sykdomsbeskrivelse

Diabetes skyldes mangel på insulin og / eller nedsatt insulinvirkning (insulinresistens), og kan deles i flere undertyper. Felles for de alle er økt konsentrasjon av glukose i blodet. Diabetes type 2 er den vanligste formen og utgjør cirka 80 – 90 prosent av all diabetes (1). Forekomsten av sykdommen har økt betydelig de senere år, og det er anslått at cirka 218000 (4,3 prosent) personer har diabetes type 2 i Norge i dag (2). I tillegg har sannsynligvis også en stor andel personer en udiagnostisert diabetes (2). De fleste befolkningsundersøkelser skiller ikke mellom diabetes type 1 og type 2. Beregningene er derfor anslag basert på antall som bruker blodsukkersenkende medisin og antall som behandles med diett og mosjon minus antallet man anslår har diabetes type 1. Helseundersøkelsen i Nord-Trøndelag (HUNT undersøkelsen) viste at andelen personer med diabetes økte fra 2,9 prosent i 1998 til 4,3 prosent i 2008 (2), og gjennomsnittlig får flere menn enn kvinner diabetes. Forekomsten øker med økende alder, og er høyere i sosioøkonomisk svakere grupper. Enkelte etniske grupper er mer utsatt for å få sykdommen enn andre, og gjelder særlig personer fra Asia og Afrika (3).

Utvikling av diabetes type 2 skyldes både arvelige og miljømessige faktorer. Overvekt, genetisk disposisjon, passiv livsstil og etnisitet regnes som de viktigste risikofaktorene, der overvekt er den viktigste enkeltfaktor (3). Røyking er også nevnt som risikofaktor (2). Overvekt og fedme defineres ut fra kroppsmasseindeks (KMI) der vekt deles på høyden opphøyd i andre på følgende måte (4;5):

Normal: KMI fra 18,5 til 24,9 kg/m²

Overvekt: KMI fra 25 til 29,9 kg/m²

Fedme grad I: KMI fra 30 til 34,9 kg/m²

Fedme grad II: KMI fra 35 til 39,9 kg/m²

Fedme grad III: KMI 40 kg/m² eller mer

Når insulinproduksjonen i bukspyttkjertelen ikke er høy nok til å kompensere for nedsett insulinvirkning (insulinresistens) i lever og skjelettmuskulatur, stiger innholdet av glukose i blodet. Symptomene ved for høyt blodsukker er ofte uspesifikke, og inkluderer tretthet, slapphet, hyppig vannlatning, tørste, soppinfeksjoner, sår som ikke gror, kvalme og forvirring. Langtidskomplikasjoner ved dårlig regulert diabetes er hjertekar-sykdommer som hjerteinfarkt, slag, sykdommer i øyets netthinne (retinopati), nyre-skade (nefropati) og nevropatier. Diabetes er en alvorlig sykdom, og kan gi økt dødelighet av spesielt hjerteinfarkt og hjerneslag (6) særlig når sykdommen oppstår ved samtidig fedme (7).

I følge de nylig utgitte retningslinjene for diagnostisering og behandling av diabetes stilles diagnosen ved (3):

- HbA1c \geq 6,5 % / 48 mmol/mol eller
- fastende plasma-glukose \geq 7,0 mmol/l eller
- plasma-glukose \geq 11,1 mmol/l to timer etter en oral glukosebelastning.

Primært bør diagnostikk av diabetes baseres på HbA1c. HbA1c er et uttrykk for gjennomsnittlig plasma glukosekonsentrasjonen de siste to til tre månedene, der man måler andelen hemoglobin som er bundet til glukose. Verdi over diagnostisk grense må bekreftes i ny prøve før diagnosen kan stilles (3).

Behandling ved diabetes type 2.

Vanlig behandling av diabetes type 2 er livsstilsendringer og medikamentell behandling. Vektreduksjon og kosthold med fiberrike matvarer, fisk / sjømat, fugl og mindre forbruk av rødt kjøtt samt begrenset inntak av sukker og stivelsesholdig mat har gunstig effekt på diabetes (3). Fysisk aktivitet har en positiv effekt på virkningen av insulin (1). Det er indikasjoner på at selv en vektnedgang på fem til ti prosent samt 30 til 60 minutter daglig fysisk aktivitet på moderat intensitet kan ha en klinisk gunstig effekt (1). I henhold til norske og internasjonale kriterier er fedmekirurgi en mulig behandling for personer med diabetes type 2 og fedme, det vil si når KMI er 35 eller mer (ved fedme grad II og III), når standard behandling ikke har ønsket effekt. En metodevurdering fra Kunnskapssenteret om langtidseffekter etter fedmekirurgi fant at fedmekirurgi kunne gi tilbakegang (remisjon) av diabetes type 2 hos cirka 70 % av disse personene

(8). I nye retningslinjer for behandling av diabetes type 2 åpner flere land for å vurdere fedmekirurgi også for personer med diabetes type 2 og KMI under 35 dersom intensiv livsstilsbehandling (atferdsbehandling, kalorirestriksjon, fysisk aktivitet og eventuelt vektreduserende medikamenter) og medikamentell behandling ikke har gitt tilfredsstillende effekt. Dette gjelder også i Norge der de nye retningslinjene for diabetesbehandling anfører at “Vektreduserende kirurgi kan også være aktuelt hos enkelte pasienter med KMI mellom 30 og 35 etter en grundig utredning og vurdering av et tverrfaglig team med spesiell ekspertise på vektreduserende kirurgi (tredjelinjetjeneste/regionalt senter)” (3).

Kirurgiske metoder

Det finnes ulike hypoteser for hvorfor og hvordan fedmekirurgi kan ha effekt på tilbakegang av diabetes, men de nøyaktige mekanismene er ikke klarlagt. Vekttap og økt følsomhet for insulin er antatt sentrale virkningsmekanismer. Kort tid (dager) etter fedmekirurgi vil lavt matinntak bedre leverens insulinfølsomhet som medfører lavere fastende blodsukker. I tillegg vil raskere transport av næring til spesialiserte celler i tynntarmen medføre økt produksjon av glukagonliknende peptid 1 (GLP-1) etter måltider. Økt GLP-1 gir økt insulinsekresjon, økt metthet og lavere blodsukker etter måltider. Senere (uker/måneder) vil vektreduksjon også medføre økt insulinfølsomhet (for eksempel i muskel) og gi lavere blodsukker (9;10). Andre ukjente og mindre kartlagte mekanismer er trolig også involvert.

De vanligste kirurgiske metodene som kan benyttes ved fedme og diabetes i Norge i dag er gastrisk bypass og sleeve-gastrektomi (langsgående ventrikkelseksjon). Begge metodene gjør det enklere å gå ned i vekt fordi man blir fortere mett og mindre sulten etter operasjonen. I Norge opereres nærmere 3000 pasienter årlig for sykkelig fedme. Det ble i 2015 opprettet et nasjonalt register for all fedmekirurgi som forhåpentligvis i nær framtid kan gi en god oversikt over bruken, sideeffekter og langtidsvirkninger av fedmekirurgi i Norge. Andre metoder som har blitt benyttet er biliopankreatisk avledning med duodenal omkobling (også omtalt som «duodenal switch») og mini-gastrisk bypass. Det finnes flere metoder som brukes internasjonalt, men som ikke er vanlig i Norge, blant annet båndkirurgi. Fedmekirurgi utføres i dag ved bruk av kikkhullskirurgi (laparoskopi).

Gastrisk bypass var den vanligste metoden i Norge frem til 2014 og ble gjort ved 90 prosent av alle fedmeoperasjonene. I dag brukes gastrisk bypass og langsgående ventrikkelseksjon omtrent i like stort omfang i Norge. Ved gastrisk bypass vil cirka 95 prosent av magesekken og cirka 50 cm av første del av tynntarmen kobles bort. På denne måten vil næringen ikke gå gjennom magesekken og første del av tynntarmen på vanlig måte. Dette gjør at pasienten kun kan spise små mengder av gangen, og fordøyelsessaftene fra lever og bukspyttkjertelen tilføres lenger nede i tarmen. Pasientene anbefales å ta kosttilskudd med vitaminer og mineraler resten av sitt liv. Mangeltilstander av jern, men også kalsium og vitamin D og B-12 forekommer. Andre vanlige komplikasjoner er gallesten og tarmslyng samt intoleranse for enkelte matvarer.

Langsgående ventrikkelseksjon gjøres i økende grad. Ved denne metoden fjernes cirka 75-85 prosent av magesekken ved at magesekken deles på langs slik at den resterende delen er formet som et langsgående rør. Det gjøres ikke endringer i tarmanatomien, men redusert volum av syreproduserende celler ha noe å si for opptak fra tarmen. Pasientene anbefales ofte å ta tilskudd av vitaminer og mineraler som ved gastrisk bypass (se <https://fellesinnhold.hn.nhn.no/behandlinger/fedme-hos-voksne>). Bivirkninger er oppkast på grunn av overspising, fordi man spiser for raskt eller tekniske feil ved etablering av magesekkrøret, og refluks av syre opp i spiserøret.

Ved **biliopankreatisk avledning med duodenal omkobling** gjør man først en langsgående ventrikkelseksjon for deretter å koble ut større deler av tarmen slik at maten og fordøyelsessaftene først møtes helt nederst i tynntarmen. Metoden er teknisk komplisert å utføre og har medført flere komplikasjoner enn de andre operasjonsmetodene, blant annet betydelig malabsorpsjon som øker faren for alvorlige mangeltilstander (11;12). Metoden har vært mest benyttet hos pasienter med spesielt høy KMI. Effekten på vekt og diabetes synes best ved bruk av denne metoden, men prosedyren er ikke anbefalt å bruke på pasienter med KMI under 35 (13) og brukes generelt i meget lite omfang i Norge i dag.

Minigastrisk bypass er en ny metode som benyttes i økende omfang internasjonalt og som innebærer en langsgående ventrikkelseksjon, men der magesekken deles av og tynntarm koples på magesekkrøret. Dermed kobles også deler av tynntarmen (ofte omkring 2 meter) ut ved denne operasjonen. Metoden er enda ikke mye brukt i Norge og langtidseffekter er ikke godt dokumentert.

Laparoskopisk båndkirurgi har vært mye brukt internasjonalt, men lite i Norge i nyere tid. Bruken er sterkt avtagende internasjonalt blant annet på grunn av bivirkninger og behov for nye operasjoner. Ved denne metoden anlegges et bånd rundt øvre del av magesekken som gjør at mengden føde som kan inntas blir mindre. Det finnes flere varianter, blant annet såkalte «justerbare bånd» hvor en kan regulere hvor stramt båndet skal være via en pumpe lagt under huden.

Klinisk effekt

METODER

For å bistå med relevant kunnskap, er det satt sammen en ekstern faggruppe bestående av en spesialist i endokrinologi, indremedisin og nyresykdommer og en spesialist i gastroenterologisk kirurgi med spesialkompetanse i fedmekirurgi. Faggruppen har bidratt til utforming av problemstillingen, valg av studiedesign og søkeord samt skriving av bakgrunnsinformasjon om forekomst og behandling av diabetes. Videre har faggruppen bidratt med utfyllende informasjon om relevante publikasjoner, tolkning av resultater og gitt innspill på rapporten underveis til ferdig produkt.

Inklusjonskriterier

Studiedesign (i prioritert rekkefølge):

1. Fullstendige metodevurderinger eller systematiske oversikter som dekker problemstillingen
2. Randomiserte kontrollerte studier
3. Ikke-randomiserte kontrollerte studier
4. For vurdering av sikkerhet ville vi også inkludere studier uten kontrollgruppe der n = 500 eller mer.

Populasjon: Personer 18 år eller eldre med diabetes type 2 og KMI under 35 kg/m²

Tiltak: Fedmekirurgi med gastrisk bypass, langsgående ventrikkelseksjon eller tilsvarende

Sammenlikning: Ikke-kirurgisk behandling: Livsstilsendringer og /eller medikamentell behandling

Utfall: Klinisk effekt

- Remisjon av diabetes. Defineres vanligvis som HbA1c ≤ 6,5 %. For kirurgi vil remisjon også innebære at det ikke lenger brukes diabetesmedisiner.
- Måling av blodsukker: Endring i langtidsblodsukker (glykert hemoglobin, HbA1c) og fastende blodsukker.
- Helserelatert livskvalitet og helserelatert livskvalitet målt som kvalitetsjusterte leveår: quality-adjusted life-years (QALY)

- KMI og kroppsvekt

Sikkerhet

- Dødelighet og overlevelse
- Bivirkninger og uønskede hendelser, - og diabetesrelatert sykdom (mikro- og makrovaskulære)
 - Hjerteinfarkt: død og sykdom
 - Hjerneslag: død og sykdom
 - Sykdommer i øyets netthinne (retinopati), nyreskade (nefropati) og nevropatier

Språk: Ingen begrensning

Ekksklusjonskriterier:

Publikasjonstyper	Publikasjonstyper som abstrakter og doktoravhandlinger.
Tiltak	Gamle operasjonsmetoder som ikke lenger brukes. Vi vil ikke sammenlikne ulike operasjonsmetoder.
Utfall	Effekt: Studier som ikke rapporterer utfall på ett eller flere diabetesmål

Litteratursøking

Søkestrategi er utarbeidet av forskningsbibliotekar Elisabeth Hafstad. Valg av emneord og tekstord ble kvalitetssikret av den eksterne faggruppen og hele søkestrategien ble fagfellevurdert av en annen bibliotekar. Vi begrenset søket til ulike emneord og tekstord for diabetes (populasjon) og vektreduserende kirurgi (intervensjon), og benyttet metodefilter tilpasset inklusjonskriteriene og et eget metodefilter for helseøkonomi, men avgrenset ikke på språk eller publikasjonsår i søkestrategiene. Vi søkte først etter systematiske oversikter og metodevurderinger. I løpet av søkeprosessen identifiserte vi en ny svensk metodevurdering fra 2016 som dekket problemstillingen vår og med søk fra januar 2016. Metodevurderingen ble identifisert via metodevarsling i MedNytt. Tjuefjerde mai 2017 gjorde vi et oppdateringssøk fra og med 2016.

Vi søkte i følgende databaser:

- CINAHL (EBSCO)
- Cochrane Library: Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effect, Cochrane Central Register of Controlled Trials
- Embase (Ovid)
- Epistemonikos
- HTA database (Centre for Reviews and Dissemination)
- ISI Web of Science (systematisk søk og siteringssøk)
- MEDLINE (Ovid)
- PsycINFO (Ovid)
- PubMed (studier som ikke er i MEDLINE)
- ICTRP Search Portal
- Clinical Trials

- PROSPERO
- POP database
- NHS Economic Evaluation Database (NHS EED)
- Cost-Effectiveness Analysis (CEA) Registry

Artikkelutvelgning og vurdering av inkluderte studier/oversikter

To medarbeidere vurderte, uavhengig av hverandre, den svenske metodevurderingen i fulltekst for vurdering mot problemstillingen vår og inklusjons- og eksklusjonskriteriene (14). Søket i metodevurderingen ble gjennomgått og kvalitetsvurdert av vår bibliotekar, og ble vurdert til å dekke vårt opprinnelige søk fullstendig. Metodevurderingen ble så benyttet som grunnlag for innhenting av relevante primærartikler. De samme medarbeidere vurderte videre de inkluderte primærstudiene i fulltekst for endelig vurdering opp mot inklusjons- og eksklusjonskriteriene.

Vurdering av risiko for systematiske feil i enkeltstudier

To medarbeidere vurderte metodisk kvalitet i metodevurderingen og risiko for systematiske skjevheter i primærstudiene ved hjelp av sjekklister for systematiske oversikter, «Risk of bias» skjema for randomiserte og ikke-randomiserte kontrollerte studier og sjekklister for ikke-randomiserte kontrollerte studier/studier uten kontrollgruppe. Sjekklister er vedlagt Kunnskapssenterets håndbok (14). Uenighet om inklusjon, eksklusjon eller risiko for systematiske feil i studiene, ble løst ved diskusjon eller av en tredje medarbeider ved behov.

Dataekstraksjon

Én medarbeider trakk ut relevante data fra studiene til et datauttrekksskjema og til tabeller. Alle dataene ble sjekket av en annen medarbeider. Vi registrerte studienes formål, årstall for publikasjonen, førsteforfatter, land, studiedesign, varighet av studien, setting, antall deltakere, alder, kjønn, varighet av diabetes, definisjoner av diabetes og av remisjon /tilbakegang av diabetes, type fedmekirurgi, sammenlignende tiltak, utfall og resultater.

Analyser

Effektdata ble analysert ved hjelp av programvaren Review Manager 5.03 (RevMan 5). Vi brukte en «random effects»-modell, der man åpner for at det kan være ulikheter mellom primærstudiene. Heterogenitet (ulikhet) mellom studiene ble testet med I-square (I^2). En høy verdi ($I^2 > 70\%$, p-verdi $\leq 0,1$) angir stor heterogenitet mellom studiene. Vi brukte risk ratio (RR) for dikotome utfallsmål, vektet gjennomsnittsdifferanse (MD) for kontinuerlige utfallsmål og beregnet 95 % konfidensintervall (KI) for effektestimatene. Resultatene som ikke kunne inngå i metaanalyser er presentert i tekst og tabeller. Kriteriene for at de ikke kunne sammenstilles var store ulikheter i studiedesign

og ulik antall års oppfølging. Vi sammenstilte ulike operasjonsmetoder og de ulike KMI-klassene i metaanalyser der det var mulig. Det var ikke nok studier til å gjøre subgruppe analyser på populasjoner med KMI mellom 30 og 34,9 (fedme), 25 og 29,9 (overvekt) og 18,5 og 24,9 (normal vekt), eller for ulike operasjonsmetoder. Resultatene for disse undergruppene kan leses ut av tabellene eller figurene.

Utfall for sikkerhet fra studier med og uten kontrollgrupper er oppgitt i tabeller som kommenteres narrativt.

Vurdering av kvaliteten på dokumentasjonen

For å vurdere hvilken tillit vi har til resultatene brukte vi Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) for å oppsummere og gradere kvaliteten på den samlede dokumentasjonen (15). Til dette brukte vi dataverktøyet Guideline Development Tool (GDT), <http://www.guidelinedevelopment.org/>. Metoden hjalp oss til å vurdere hvilken tillit vi har til den oppsummerte dokumentasjonen (Tabell 1). Vurderingen ble gjort for hvert av utfallsmålene på tvers av de inkluderte studiene. GRADE inkluderer en vurdering av studiekvalitet/risiko for skjevhet («risk of bias»), samsvar (konsistens) av resultater mellom studier, sammenliknbarhet og generaliserbarhet (direkthet; hvor like populasjonene, intervensjonene og utfallene i studiene er sammenliknet med de personer, tiltak og utfall man egentlig er opptatt av), hvor precise resultatestimatene er, og om det er risiko for publiseringskjevheter. GRADE kan også ta hensyn til om det er sterke sammenhenger mellom intervensjon og utfall, om det er stor/svært stor dose-responseeffekt, eller om konfunderende variabler ville ha redusert effekten. GRADE vil bli brukt for både randomiserte og ikke-randomiserte design (det er bare ikke-randomiserte studier som kan graderes opp). Randomiserte studier starter på høy kvalitet og ikke-randomiserte studier starter på lav.

Tabell 1. GRADE-kategorier for betydning av påliteligheten til effektestimater

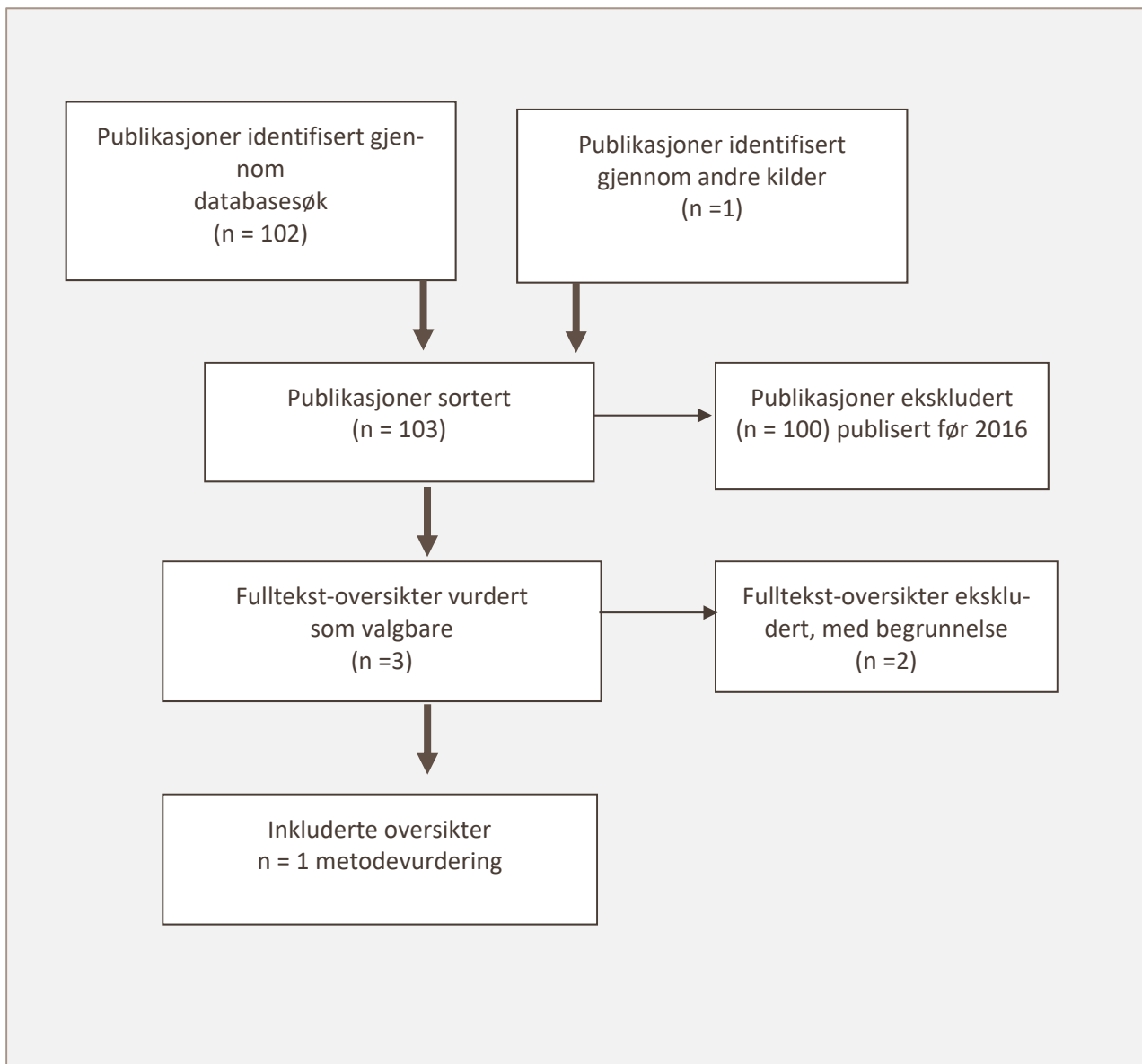
Kvalitetsvurdering	Betydning
Høy	Vi har stor tillit til at effektestimatet ligger nær den sanne effekten.
Middels	Vi har middels tillit til effektestimatet: Det ligger sannsynligvis nær den sanne effekten, men det er også en mulighet for at det kan være forskjellig.
Lav	Vi har begrenset tillit til effektestimatet: Den sanne effekten kan være vesentlig ulik effektestimatet.
Svært lav	Vi har svært liten tillit til at effektestimatet ligger nær den sanne effekten.

RESULTATER

Beskrivelse av studiene

Resultater av litteratursøket

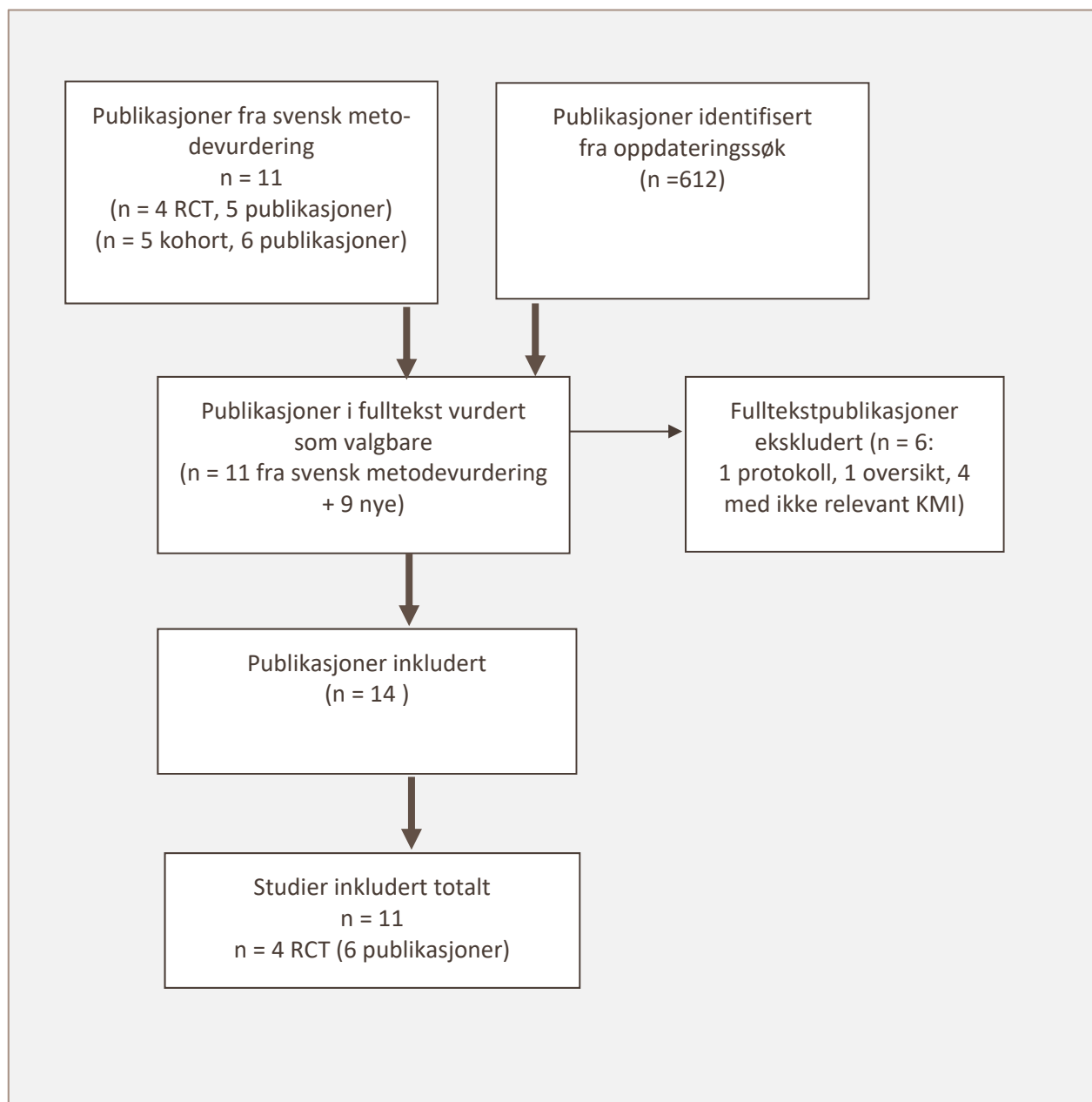
Vi identifiserte 102 publikasjoner i et testsøk etter systematiske oversikter og metodevurderinger utført i desember 2016. Via MedNytt (www.mednytt.no) identifiserte vi ytterligere én svensk metodevurdering. Etter gjennomgang av testsøket, vurderte vi tre nyere publikasjoner i fulltekst. To systematiske oversikter ble ekskludert; den ene fordi søket var eldre enn to år, og den andre fordi studiene hadde inkludert pasientene med KMI både over og under 35. Se vedlegg 3 for fullstendig liste over ekskluderte oversikter. Den tredje publikasjonen var den svenske metodevurderingen (16). Denne hadde det nyeste relevante søket, utført i januar 2016, og hadde likelydende inklusjons- og eksklusjonskriterier som våre. I den svenske metodevurderingen var ikke dataene sammenstilt. Vi vurderte likevel at det kunne være mulig å sammenstille enkelte datasett i metaanalyser. Den svenske metodevurderingen ble benyttet som grunnlag for innhenting av relevante publikasjoner for inklusjon i vår metodevurdering (figur 1).



Figur 1: Flytskjema over identifisering av systematiske oversikter og metodevurderinger.

Vi gjorde så et oppdaterings- / suppleringsøk 24. mai 2017 for 2016 og 2017. Søket ga 612 treff, og ni publikasjoner ble hentet inn i fulltekst. Fem publikasjoner ble ekskludert etter fulltekstgjennomgang; én var en protokoll, én var en oversikt og i tre var gjennomsnittlig KMI over 35 og /eller subgruppeanalyser for pasienter med KMI under 35 ikke gjort. Liste over ekskluderte studier finnes i vedlegg 3. Fire publikasjoner ble inkludert. Én av disse var en oppdatering av en allerede inkludert RCT. Fra den svenske metodevurderingen ekskluderte vi én RCT, Petry 2015 (17), fordi de hadde inkludert personer med KMI opp til 39,9.

Totalt er 11 studier med 14 publikasjoner inkludert (figur 2) hvorav fire er RCTer, seks er ikke-randomiserte kontrollerte studier og én er en registerstudie uten kontrollgruppe.



Figur 2: Flytskjema over identifisering av studier. RCT er randomiserte kontrollerte studier og CCT er ikke-randomiserte kontrollerte studier.

Inkluderte studier

De fire RCTene er; Chong 2016 (18), Liang 2013 (19), Schauer 2017 med tre publikasjoner (20-22) og Wentworth 2014 (23). Én av RCTene, studien til Schauer 2014

(20;21), hadde inkludert pasienter med KMI både over og under 35, men oppgitt enkelte data for en undergruppe med KMI under 35. De seks ikke-randomiserte kontrollerte studiene (forkortet CCT i tabellene – clinical controlled trial) er Abbatini 2012 (24), Geloneze 2012 (25), Horwitz 2016 (26), Scopinaro 2011 med to publikasjoner med henholdsvis ett-års og to-års data (27;28), Scopinaro 2014 (29) og Serrot 2011 (30). Studien til Aminian 2016 (31) analyserte data for sikkerhet fra en stor amerikansk nasjonal database og omtales som en registerstudie.

De fleste studiene har to armer der kirurgi blir sammenliknet med standard medikamentell behandling. I noen kontrollgrupper blir råd og veiledning om kosthold og fysisk aktivitet (livsstilsbehandling) gitt i tillegg til medikamentell behandling (tabell 2). RCTen til Liang har to kontrollgrupper som ble sammenliknet med samme intervensjonsgruppe, og studien til Scopinaro 2011 har to intervensjonsgrupper, den ene med overvekt og den andre med fedme, som ble sammenliknet med hver sin matchede kontrollgruppe. I analysene er Scopinaro 2011 delt i to grupper: «Scopinaro 2011 overvekt» og «Scopinaro 2011 fedme» (tabell 2). Alle data fra Scopinaro 2011 er hentet fra studien med to års oppfølging. Studien til Horwitz 2016 var opprinnelig en RCT med 29 pasienter inkludert i kirurgigruppen og 28 i kontrollgruppen. Ti pasienter i kontrollgruppen krysset over til kirurgi etter seks måneder, og kirurgigruppen består av både pasienter som opprinnelig ble randomisert til denne gruppen og med cross-over pasienter fra gruppen som fikk medikamentell behandling. Totalt er det inkludert 534 pasienter i de kontrollerte studiene hvorav 257 gjennomgikk eller var randomisert til fedmekirurgi.

Oppfølgingstiden var ett år for Liang 2013, Abbatini 2012, Geloneze 2012 og Serrot 2011, to år for Chong 2016, Wentworth 2014 og Scopinaro 2011, tre år for Scopinaro 2014 og fem år for Schauer 2017. De ikke-randomiserte kontrollerte studiene er prospektive med matchede kontrollgrupper unntagen Horwitz 2016 (cross over) og Serrot 2011 som er retrospektive. Studiene er publisert mellom 2011 og 2017.

Operasjonsmetodene som ble benyttet var Roux-en-Y gastrisk bypass (RYGB), langsgående ventrikkelseksjon (SG), laparoskopisk justerbart gastrisk bånd (LAGB), duodenal-jejunal bypass (DJB) og biliopankreatisk avledning med duaodenal omkobling (BPD). Studiene til Wentworth 2014 og Geloneze 2012 hadde operasjonsmetoder (LAGB og DJB) som er lite relevante for norske forhold. I Liang 2016 var populasjonen kinesisk og i Horwitz 2016 «hispanics and blacks».

Tabell 2: Beskrivelse av inkluderte studier

Studie Land Oppfølging	Intervensjon Kirurgi Antall: n	Kontroll Standard behandling Antall: n	Design	KMI, kg / m ²
Randomiserte				
Chong 2016 USA Taiwan 2 år	RYGB + livsstil Total n = 36 USA n = 22 Taiwan n = 14	Intensiv medikamentell Total n = 35 USA n = 19 Taiwan n = 16	RCT	30 – 35
Liang 2013 Kina 1 år	RYGB n = 31	Medikamentell og livsstil Total n=70 K1: n = 36 K2: n = 34 + exenatide	RCT	28 – 35
Schauer 2017 USA 5 år	SG og RYGB n = 32	Intensiv medikamentell n = 19	RCT Ingen bakgrunnsopplysninger om subpopulasjonen med KMI < 35	27 - 35
Wentworth 2014 Australia 2 år	LAGB + multi- siplinær n = 25	Multidisiplinær: Medikamentell og livsstil n = 26	RCT	25 – 29,9
Ikke-randomiserte				
Abbatini 2012 Italia 1 år	SG n = 9	Medikamentell n = 9	Prospektiv Matchet på: KMI, HbA1c, C-peptid nivå, antall med diabetes>10 år, behandling før intervensjon	30 - 34,9
Geloneze 2012 Brasil 1 år	DJB, gastrisk volum intakt n=18	Medikamentell n = 18	Prospektiv Matchet på: KMI, HbA1c, fastende C-peptid nivå, diabetes varighet, alder, kjønn, medikamenter	25 – 29,9
Horwitz 2016 USA 3 år	RYGB, SG og LAGB n=29	Standard medikamentell og ikke-medikamentell n = 18 pluss n = 10 crossover	Retrospektiv Crossover fra opprinnelige kontrollgruppe (n=28) til kirurgi: n=10, 9 + 4 drop outs	30 – 34,9
Scopinaro 2011 Italia 2 år	BPD n = 15	Medikamentell n = 18	Prospektiv, kontroll fra database Matchet på: KMI, HbA1c, diabetes varighet, alder, kjønn	25 - 29,9
	BPD n = 15	Medikamentell n = 20		30 - 34,9
Scopinaro 2014 Italia 3 år	RYGB n = 20	Medikamentell n = 27	Prospektiv, kontroll fra database Matchet på: KMI, HbA1c, diabetes varighet, alder, kjønn	30 – 34,9
Serrot 2011 USA 1 år	RYGB n = 17	Medikamentell og livsstil n = 17	Retrospektiv	30 – 34,9
Register safety				
Aminian 2016 USA	RYGB: 54 % SG: 26,2 % LAGB: 18,4 % DS: 1,4 % n = 1300	-	Registerstudie uten kontrollgruppe	25 – 35 25-29,9: n=55

Forkortelser: Operasjonsmetoder: RYGB: Roux-en-Y gastrisk bypass, SG: langsgående ventrikelreseksjon, LAGB: laparoskopisk justerbart gastrisk bånd, DJB: duodenal-jejunal bypass, BPD: biliopankreatisk avledning med duodenal omkobling.

Risiko for skjevheter i inkluderte studier

Vi vurderte den metodiske kvaliteten i den svenske metodevurderingen til å være moderat fordi dataene ikke var sammenstilt i metaanalyser. En fremstilling av risiko for

systematiske skjevheter i de randomiserte og ikke-randomiserte kontrollerte studiene er vist i figur 3.

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias	Differences between groups	Analyses adjusted for differences	Total evaluation
1 Chong 2017 RYGB obese	+	+	?	?	+	+	+	?	?	+
1 Liang 2013 RYGB	+	+	?	?	+	+	+	+	+	+
1 Schauer 2017 SG and RYGB	+	+	?	?	+	-	?	?	-	?
1 Wentworth 2014 LAGB overweight	+	+	?	?	+	+	+	+	+	+
Abbatini 2011 SG obese	?	-	?	?	+	+	+	+	+	?
Geloneze 2012 DJB overweight	?	-	?	?	+	+	+	+	+	?
Horwitz 2016 RYGB SG LAGB obese	-	-	-	?	-	?	-	+	+	-
Scopinaro 2011 BPD obese	?	-	?	?	+	+	?	+	+	?
Scopinaro 2011 BPD overweight	?	-	?	?	+	+	?	+	+	?
Scopinaro 2014 RYGB obese	?	-	?	?	+	+	?	+	+	?
Serrot 2011 RYGB obese	-	-	-	?	+	?	-	-	?	-

Figur 3: Risiko for systematiske skjevheter i RCTene (markert med 1) og de ikke-randomiserte kontrollerte studiene.

Effekter av tiltak

Nedenfor i tabell 3 er baselineverdiene for KMI, alder, HbA1c og varighet av diabetes oppgitt. Både baselineverdier av HbA1c og varighet av diabetes kan påvirke effekt av

behandling, og kan gi indikasjoner for heterogenitet mellom studiene. Chong 2017 har bare oppgitt baselineverdiene for den taiwanesiske og amerikanske populasjonen og ikke for kirurgigruppen og kontrollgruppen. Resultatene er imidlertid oppgitt både for kirurgi- og kontrollgruppen og for de to populasjonene. Vi har slått sammen resultatene for taiwanesere og amerikanere i henholdsvis kirurgi- og kontrollgruppen. Vi har også slått sammen resultatene for kontrollgruppe 1 og 2 i studien til Liang 2013 fordi vi ikke hadde som mål å vurdere om ulike sammenlikningsgrupper versus fedmekirurgi ga ulikt resultat. Baselineverdiene har vi imidlertid beholdt for å illustrere at det ikke var forskjeller mellom de to kontrollgruppene. Scopinaro 2011 er én studie, men med to vektklasser (overvekt og fedme), og resultatene for vektklassene er presentert hver for seg. Horwitz 2016 og Serrot 2011 er retrospektive studier, og resultatene er derfor ikke satt inn i metaanalysene.

Tabell 3: Baselineverdier oppgitt i studiene

Studie	Kg	KMI	Alder (år)	HbA1c (%)	Diabetes varighet (år)	ITT-analyse
Intervensjon (n)	Gjennomsnitt (SD), [range]					
Kontroll (n)						
Randomiserte studier						
Chong 2016						
Taiwan n=30 ^T	83,4 (8,3)	31,9 (1,7)	45,7 (7,9)	9,56 (1,14)	6,1 (3,6)	ITT
USA n=41 ^T	95,8 (12,5)	32,9 (1,5)	50,7 (8,9)*	9,76 (1,25)	10,4 (6,5)	
Liang 2013						
RYGB n=31	82,0 (3,5)	30,48 (0,94)	50,8 (5,4)	10,47 (1,17)	7,39 (1,69)	Per protokoll,
Kontroll 1 n=36	81,3 (5,0)	30,34 (1,96)	51,8 (6,7)	10,88 (1,40)	7,24 (1,61)	7 frafall, 108
Kontroll 2 n=34	81,8 (3,8)	30,28 (1,44)	50,9 (5,9)	10,52 (1,49)	7,17 (1,80)	inkludert
Schauer 2017						
SG+RYGB n=32	-	-	-	9,5 (SE 0,24)	-	All randomi-
Kontroll n=19	-	-	-	8,8 (SE 0,26)	-	serte som full-
Wentworth 2014						
LAGB n=25	81 (10)	29 (1)	53 (6)	6,9 (1,2)	26 (20) mnd	Per protokoll,
Kontroll n=26	83 (12)	29 (1)	53 (7)	7,2 (1,1)	33 (22) mnd	5 frafall i hver
Ikke-randomiserte studier						
Abbatini 2012						
SG n=9	-	32,7 (3,2)	45,5 (12)	8,1 (0,7)	7,1 (2,1) [1-20]	IR
Kontroll n=9	-	32,9 (2,0)	55,8 (6,4)*	7,5 (1,6)	9,2 (6,6) [1-20]	Alle fullførte
Geloneze 2012						
DJB n=18	-	26,1 (1,7)	50,0	8,9 (1,4)	< 5 år, gjsn: 8-9 år	IR
Kontroll n=18	-	26,3 (1,2)	49,8	8,8 (1,0)		
Horwitz 2016						
RYGB, SG, LAGB n=29	-	32,8 (1,7)	46,8 ()	7,7 (1,4)	IR	Cross-over og
Kontroll n=18	-	32,1 (2,0)	55,2 (0,9)	7,7 (1,4)	IR	per protokoll.
Cross-over n= 10	-	32,9 (1,2)	51,6 (6,2)	8,1 (1,1)	IR	N=32 totalt ved 3 års oppfølging
Scopinaro 2011						
BPD overvekt n=15	80,4 (10)	28,1 (1,4)	57,8 [45-69]	9,1 (1,3)	11,6 [3-26]	Ikke relevant
Kontroll n=18	82,1 (8,3)	27,1 (2,1)	58,8 (7,8)	8,1 (0,8)#	11,6 [3-26]	
BPD fedme, n=15	89,2 (10,7)	33,1 (1,5)	55,0 [43-69]	9,5 (1,6)	11,1 [3-21]	Ikke relevant
Kontroll n=20	90,1 (10,3)	32,9 (1,8)	59,5 (8,2)	8,4 (0,7)#	11,1 [3-21]	
Scopinaro 2014						
RYGB n=20	84,8 (11,1)	32,9 (1,5)	57 [42-69]	9,5 [7,5-14,2]	14 [3-28]	IR
Kontroll n=27	86,3 (10,1)	33,0 (1,6)	57 (7)	9,3 (1,4)	14 [3-28]	
Serrot 2011						
	median (IQR)			median (IQR)		
RYGB n=17	97 (11,3)	34,6 (0,8)	56 (7)	8,2 (2,0)	-	IR
Kontroll n=17	107,5 (18,2)	34,0 (1,0)	62 (12)	7,0 (0,7)#	-	
Registerstudie						
Aminian 2016						
n = 1300	-	-	53,2 (10)	-	-	Ikke relevant

RYGB: Roux-en-Y gastrisk bypass, SG: langsgående ventrikelreseksjon, LAGB: laparoskopisk justerbart gastrisk bånd, DJB: duodenal-jejunal bypass, BPD: biliopankreatisk avledning med duodenal omkobling.

^T totalt antall i hele utvalget

*verdien ved baseline (alder) var signifikant høyere i kontrollgruppen (Chong 2017 og Abbatini 2012)

#verdien ved baseline (HbA1c) var signifikant lavere i kontrollgruppen (Scopinaro 2011 og Serrot 2011)

IR: ikke rapportert

Remisjon (tilbakegang) av diabetes

Alle studiene, unntagen Schauer 2017 og Serrot 2011, hadde remisjon av diabetes som utfallsmål, men har oppgitt ulike kriterier for hva som ble definert som remisjon (tabell 4). Begrepet remisjon og tilbakegang brukes synonymt i denne metodevurderingen og betyr at pasienten er symptomfri og at kriteriene for diagnosen diabetes type 2 ikke lenger oppfylles.

Tabell 4: Kriterier for remisjon / tilbakegang av diabetes gitt i de inkluderte studiene

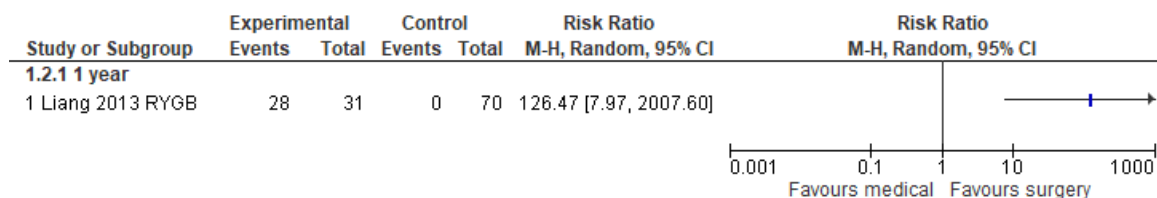
Studie	Definisjon av remisjon / tilbakegang «Slutte med medisiner» gjelder bare for kirurggruppen
Randomiserte kontrollerte studier	
Chong 2016	Full remisjon: HbA1c < 6.0 % (42 mmol/mol), Partiell remisjon: HbA1c < 6.5 % (48 mmol/mol) ved hvert måletidspunkt fra måned 2 til 24 og ingen medisiner for hyperglykemi i kirurggruppen.
Liang 2013	Sannsynlig HbA1c <7%, normalisering av glukoseverdier og å slutte med medisiner i kirurggruppen
Schauer 2017	Ikke rapportert på dette utfallsmålet men oppgir at remisjon defineres som HbA1c ≤ 6 %
Wentworth 2014	Full Remisjon: fastende glukose <7 mmol/l, og < 11,1 mmol/l etter 75g oral glukose minst to dager etter å ha stoppet glukosesenkende medikamenter
Ikke-randomiserte kontrollerte studier	
Abbatini 2012	Full Remisjon: fastende glukose <126 mg/dl) og HbA1c < 6,5% uten bruk av glukosesenkende medisiner
Geloneze 2012	Remisjon: Uten medisiner i kirurggruppen
Horwitz 2016	Remisjon: HbA1c < 6,5 % uten bruk av glukosesenkende medisiner i kirurggruppen
Scopinaro 2011	Remisjon: når serum glukose verdier var ≤ 125 mg/dl og HbA1c ≤ 6.0%, på fritt kosthold og uten antidiabetisk medikamentell behandling Kontrollert: når under de samme forhold HbA1c var ≤7,0% og Bedret: når verdien ved preoperativ HbA1c gradvis ble redusert med minst 1% og mindre antidiabetisk medikamentell behandling.
Scopinaro 2014	Som over, Scopinaro 2011
Serrot 2011	Ikke rapportert

I følge norske retningslinjer vil en HbA1c under 6,5 % uten medisiner ikke oppfylle kriteriene for diabetes. De fleste studiene har definert remisjon av diabetes som HbA1c under 6,5% uten bruk av glukosemedisin. I Chong 2017, Scopinaro 2011 og Scopinaro 2014 var full remisjon definert som HbA1c under 6,0 %. Vi har derfor satt antall personer med HbA1c under 6,5 % inn i analysene som er i overensstemmelse med gjeldene kriterier i Norge og for å få samsvar mellom studiene. Liang 2013 oppga bare antallet med HbA1c under 7 %, men de skulle være medikamentfrie. Resultatet for denne studien kan derfor gi noe større effekt til fordel for kirurggruppen samt at det var en per protokoll analyse med syv frafall.

RCT

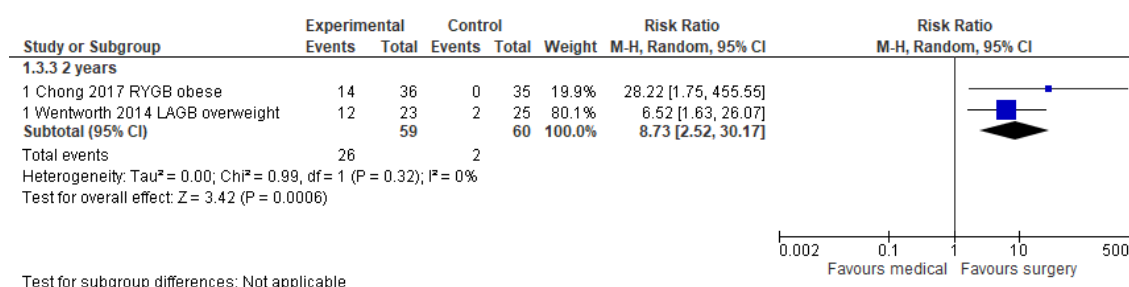
Alle RCTene fant signifikant større andel med remisjon av diabetes i kirurggruppen enn i kontrollgruppen etter henholdsvis ett og to år.

Etter ett år sluttet alle i kirurggruppen i Liangs studie med medisiner, og 28 av 31 (90 %) oppnådde remisjon av diabetes mot 0 av 70 i kontrollgruppene (figur 4). Når data-settene inneholder null hendelser blir konfidensintervallene svært brede.



Figur 4: Remisjon av diabetes målt som antall pasienter med HbA1c under 6,5 % etter ett år i Liangs studie.

Etter to år oppnådde 26 av 59 (44 %) pasienter i kirurgigruppene remisjon av diabetes definert som HbA1c på under 6,5 % (Chong 2017) eller fastende glukose under 7 mmol/l (Wentworth 2014) versus 2 av 60 (3 %) i kontrollgruppene (RR = 8,73 [KI 2,52 til 30,17] til fordel for kirurgi, figur 5). Chong 2017 hadde også oppgitt antall med HbA1c under 6 % og under 7 % (tabell 4).

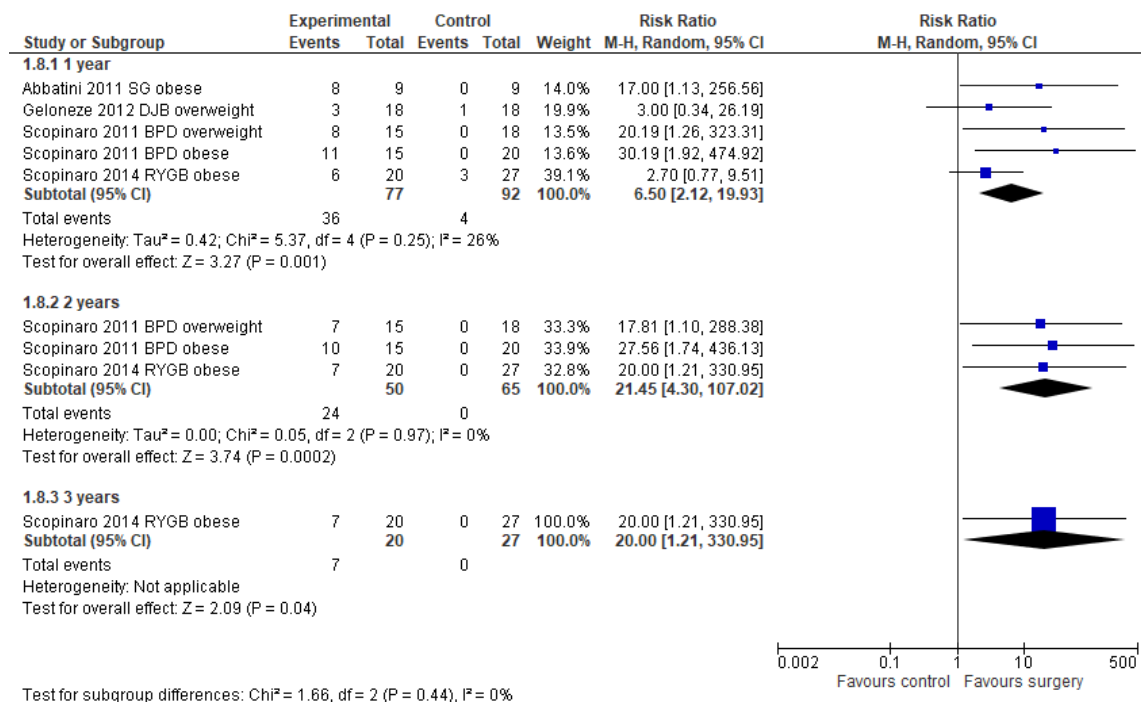


Figur 5: Remisjon av diabetes målt som antall pasienter med HbA1c under 6,5 % eller fastende glukose under 7 mmol/l i to RCTer etter to år.

Ikke-randomiserte kontrollerte studier

Med unntak av studien til Geloneze 2012 fant alle studiene en større andel med remisjon av diabetes i kirurgigruppene enn i kontrollgruppene. Tilbakegangen etter ett år varierte mellom 30 % (6 av 20) i Scopinaro 2014 til 73 % (11 av 15) i Scopinaro 2011 til (figur 6). Populasjonen i begge studier hadde fedme (KMI mellom 30 og 35). Tre av pasientene i kontrollgruppen i Scopinaro 2014 hadde en HbA1c litt under 7 %, men alle hadde økt medisinbruken. Disse er likevel satt inn i analysen under (figur 6). I Geloneze 2012 konkluderte forfatterne med at ingen oppnådde remisjon av diabetes selv om tre pasienter i kirurgigruppen (av 18) og én pasient i kontrollgruppen (av 18) oppnådde en HbA1c under 7% (satt inn i figur 6). Totalt oppnådde 36 av 77 (47 %) pasienter i kirurgigruppene remisjon, og risiko ratio til fordel for kirurgi etter ett år var RR = 6,50 (KI 2,21 til 19,93).

Etter to år var 24 av 50 (48 %) pasienter i tilbakegang i kirurgigruppene versus ingen i kontrollgruppen. Risk ratio var RR = 21,45 (KI 4,30 til 107,02) til fordel for kirurgi. Tre år etter intervensjonen var antallet i tilbakegang fremdeles 7 av 20 (35 %) i kirurgigruppen i Scopinaro 2014 (figur 6). Konfidensintervallene er brede, fordi vi har som oftest har null hendelser i kontrollgruppene (figur 6). I Horwitz 2016 rapporterte de remisjon hos 19 av 30 i kirurgigruppen versus 0 av 14 i kontrollgruppen etter to år.



Figur 6: Remisjon av diabetes etter ett til tre år, definert som HbA1c under 6,5 %, i de ikke-randomiserte kontrollerte studiene.

Det var for få studier til å gjøre relevante sub-gruppeanalyser av pasienter med overvekt versus fedme eller operasjonsmetode versus operasjonsmetode.

Sammenfatning: Alle studiene fant større tilbakegang av diabetes i kirurgigruppen enn i kontrollgruppen unntagen én ikke-randomiserte kontrollerte studie, Geloneze 2012, som også benyttet en operasjonsmetode som ikke brukes i Norge. Vi vurderte tilliten til effektestimater til å være middels for RCTene etter to år og lav for de ikke-randomiserte studiene (GRADE tabell 6). Siden resultatene i de randomiserte og ikke-randomiserte studiene samsvarer, vurderer vi den samlede tilliten til dokumentasjonen for middels.

Bedring, men ikke definert som remisjon

Flere studier har oppgitt antall pasienter i bedring, men som ikke kunne defineres i full remisjon (tabell 5). Disse pasientene tar da som oftest enten insulin eller andre medikamenter for sin diabetes. Antallet er gitt som andelen under eller lik 7 %, og inkluderer derfor også pasientene med HbA1c under 6,5 % og 6,0 %. Andelen som hadde HbA1c under eller lik 7 % etter to år varierte mellom 45 % og 80 %. Antall pasienter med HbA1c konsentrasjoner under eller lik 6 % er også satt inn i tabellen.

Tabell 5: Antall pasienter med HbA1c-verdier under eller lik 7 %. Vi har også oppgitt antallet med HbA1c-verdier under eller lik 6 % eller som er rapportert i bedring.

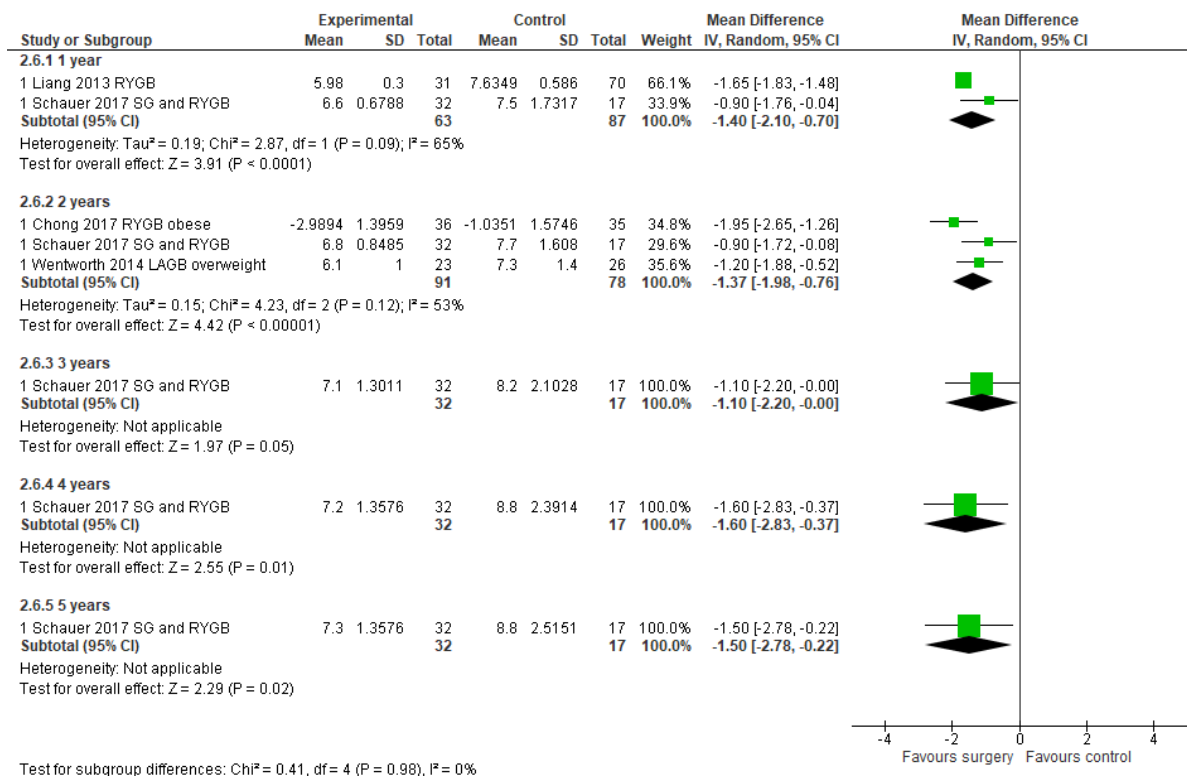
Studie	År	HbA1c ≤ 6 %		HbA1c ≤ 7 %		Bedre	
		n (%)		n (%)		n (%)	
		Kirurgi	Kontroll	Kirurgi	Kontroll	Kirurgi	Kontroll
Randomiserte							
Liang 2014	1			28/31 (90%)	0/70	Alle sluttet med diabetesmedisiner	HbA1c redusert
Chong 2017	2	7/36 (19%)	0/35	26/36 (72%)	6/35 (17%)		
Ikke-randomiserte							
Scopinaro 2011 overvekt	1	4/15 (27%)		10/18 (67%)	0/18		
	2	4/15 (27%)		9/18 (60%)			
Scopinaro 2011 fedme	1	10/15 (67%)		15/15 (100%)	0/18		
	2	10/15 (67%)		12/15 (80%)			
Scopinaro 2014	1	5/20 (25%)	0/27	9/20 (45%)	3/27 (11%)	11/20 (55%)	HbA1c
	2	7/20 (35%)	0/27	9/20 (45%)		11/20 (55%)	redusert
	3	5/20 (25%)	0/27	9/20 (45%)		11/20 (55%)	alle 3 år

HbA1c - Glykemisk kontroll

Alle studiene hadde målt HbA1c konsentrasjoner. Baselineverdiene i HbA1c konsentrasjoner var noe forskjellig i de ulike studiene (tabell 3).

RCT

Som for remisjon av diabetes var det statistisk signifikante forskjeller i HbA1c konsentrasjoner mellom gruppene til fordel for kirurgigruppen etter ett (MD = -1,4 % [KI -2,10 til -0,70]) og to år (MD = -1,37 % [KI -1,98 til -0,76]) (figur 7). Schauer 2017 hadde også oppfølgingsdata etter tre, fire og fem år, hvor alle viste statistisk signifikante forskjeller til fordel for kirurgi omtrent i samme størrelsesorden som etter to år (figur 7).



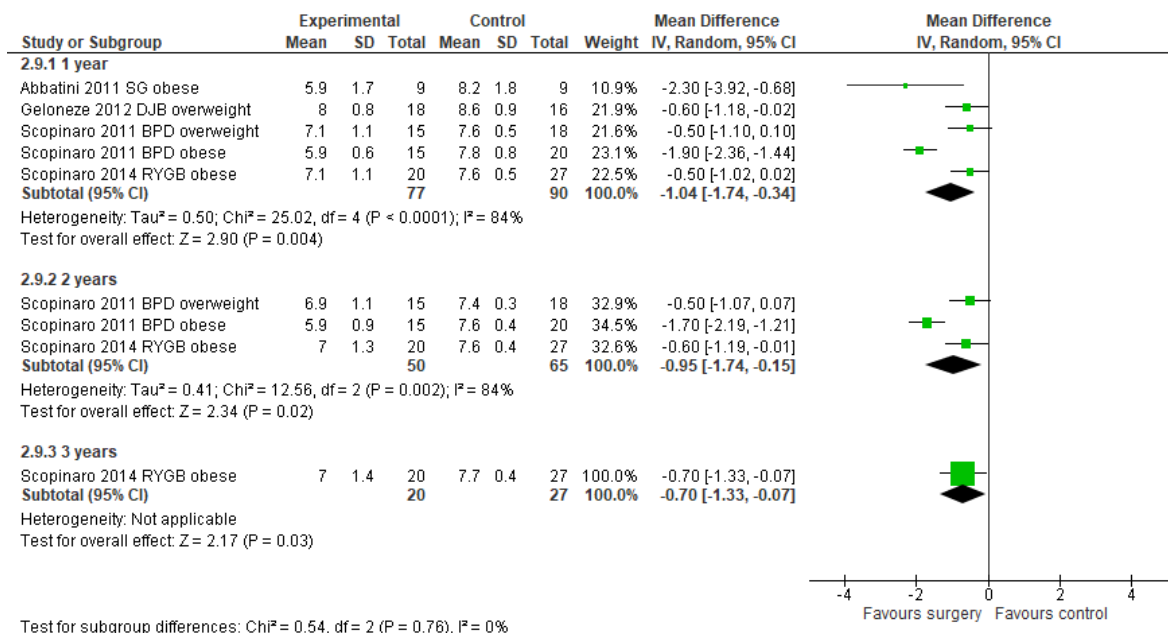
Figur 7: Gjennomsnittlig forskjell i HbA1c konsentrasjoner mellom kirurgi- og kontrollgruppene i RCTene etter ett til fem år.

Ikke-randomiserte kontrollerte studier

Resultatene er sammenstilt i metaanalyser, men heterogeniteten er stor for ett- og to-års dataene ($I^2 = 84\%$). Resultatene i alle studiene pekte i samme retning, og til fordel for kirurgi.

Etter ett år var den gjennomsnittlig forskjellen i HbA1c redusert med MD = -1,04 % (KI -1,74 til -0,34) mer i kirurgigruppene enn i kontrollgruppene (figur 8). I den retrospektive studien til Serrot 2013 fant de større reduksjon i HbA1c i kirurgi- enn kontrollgruppen, men forskjellen var ikke statistisk signifikant med MD = -1% (KI -2,54 til 0,54) til fordel for kirurgi. Dersom studien inkluderes i meta-analysen endres ikke resultatene (MD = -1,03 % [-1,67 til -0,37]).

Etter to- og tre-års oppfølging var den gjennomsnittlig forskjellen i HbA1c redusert med henholdsvis MD = -0,95 % (KI -1,74 til -0,15) og MD = -0,70 % (KI -1,33 til -0,07) mer i kirurgigruppen enn i kontrollgruppen (figur 8). Horwitz 2016 rapporterte gjennomsnittlig HbA1c på 6,91 % og 8,37 % i henholdsvis kirurgi- og kontrollgruppen etter cirka 2,5 år, men oppga ikke standardavvik.



Figur 8: Gjennomsnittlig HbA1c målt etter ett, to og tre år i fire ikke-randomiserte kontrollerte studier.

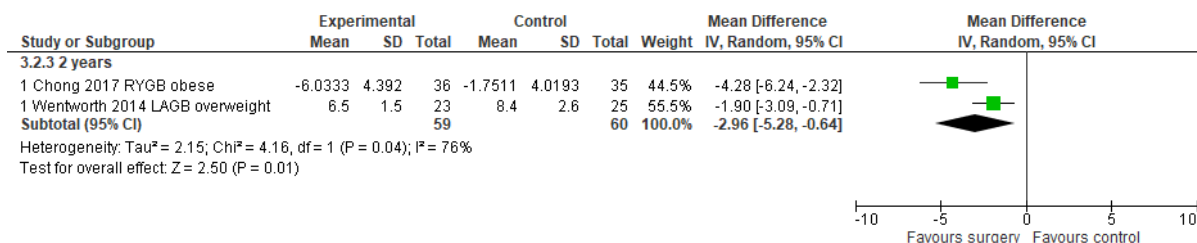
Sammenfatning: I metaanalysene av de randomiserte og ikke-randomiserte studiene fant vi en større reduksjon av HbA1c i kirurgigruppene enn i kontrollgruppene. Vi har middels tillit til effektestimaterne for RCTene og lav for de ikke-randomiserte studiene (GRADE tabell 6).

Fastende blodglukose

RCT

Fastende blodglukose var ikke oppgitt i Liang 2013 eller Schauer 2017. I Chong 2017 og Wentworth 2014 var den målt i mmol/l. I flere ikke-randomiserte studier har de målt fastende blodglukose i mg/dl. Vi har derfor omregnet mg/dl til mmol/l.

Etter to år var det signifikant større nedgang i fastende glukose hos pasientene i kirurgigruppene sammenliknet med kontrollgruppene (MD= -2,96 [KI -5,28 til -0,64] mol/l, figur 9) i Chong 2017 og Wentworth 2014.

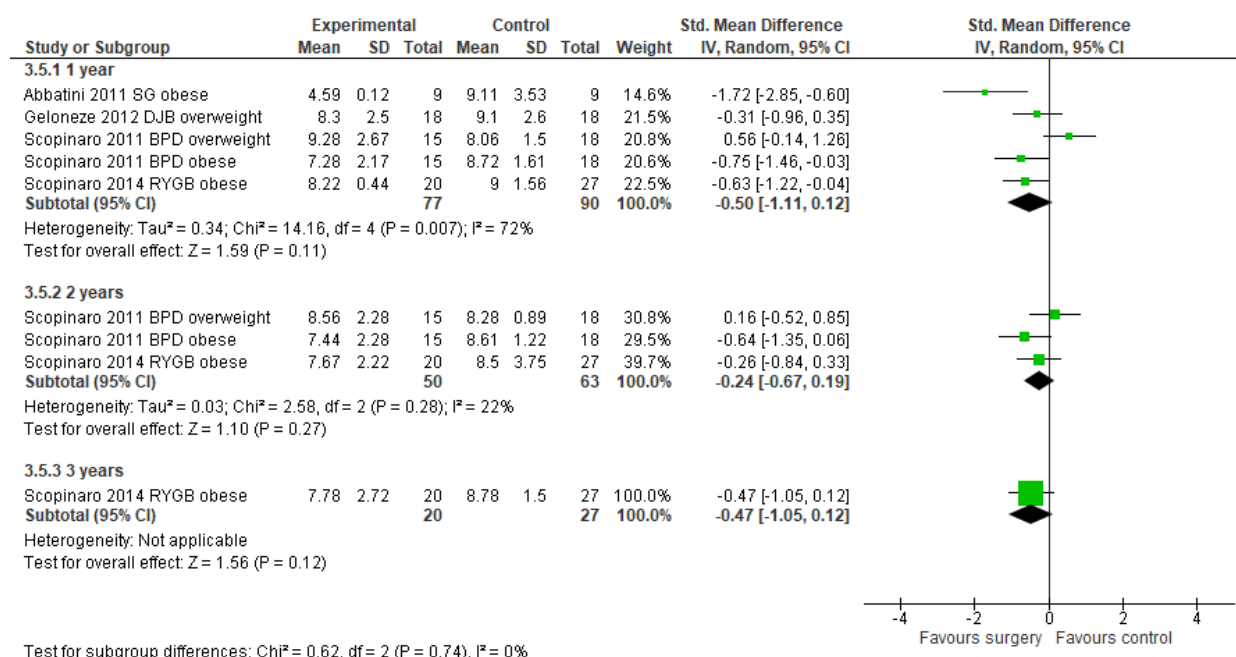


Figur 9: Fastende glukose etter to år i to RCTer.

Ikke-randomiserte kontrollerte studier

Alle studiene, unntagen Horwitz 2016 og Serrot 2011, hadde målt fastende blodglukose.

Etter ett, to og tre år tenderte fastende glukose til å være lavere i kirurgigruppene enn i kontrollgruppene, men forskjellene var ikke statistisk signifikante (1 år: MD = -0.50 mmol/l [KI -1,11 til 0,12], to år: MD = -0,24 mmol/l [KI -0,67 til 0,19] og tre år: MD = -0,47 mmol/l [KI -1,05 til 0,12], figur 10).

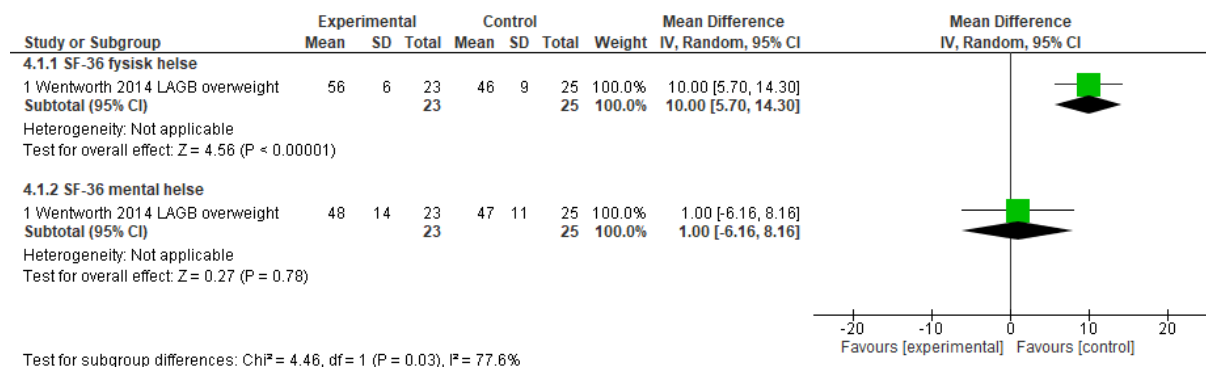


Figur 10: Fastende glukose i fire ikke-randomiserte studier etter ett, to og tre år.

Sammenfatning: Fastene glukose var lavere to år etter kirurgi sammenliknet med medikamentell behandling. Denne forskjellen fant vi bare i RCTene. Vi har middels tillit til effekttestimatet (GRADE tabell 6). I de ikke-randomiserte studiene fant vi ingen påviselige forskjeller i fastende glukose mellom kirurgigruppene og kontrollgruppene, men resultatene indikerte likevel en tendens i favør av kirurgigruppen.

Helserelatert livskvalitet

Kun én studie hadde målt helserelatert livskvalitet. Wentworth 2014 fant statistisk signifikant større bedring i fysisk helse målt med spørreskjemaet SF-36 i gruppen som gjennomgikk båndkirurgi sammenliknet med gruppen som fikk medikamentell behandling, men ingen påviselig forskjell mellom gruppene i mental helse (figur 11).

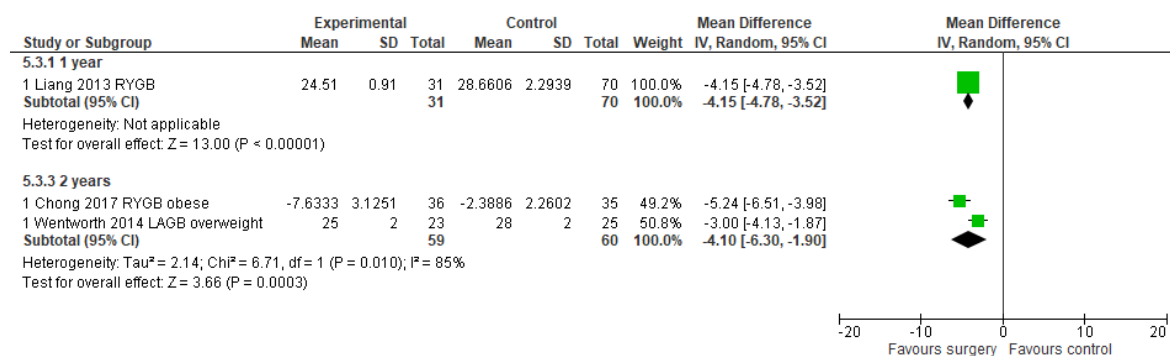


Figur 11: Helserelatert livskvalitet målt ved SF-36 etter to år i én RCT

Kroppsmasseindeks (KMI)

RCT

KMI var oppgitt i Liang 2013, Chong 2017 og Wentworth 2014. I alle RCTene var nedgangen i KMI større i kirurgigruppene enn i kontrollgruppene (figur 14). Chong 2017 hadde oppgitt endring, mens de øvrige studiene oppga absoluttverdi ved måletidspunktet. Nedgangen var henholdsvis MD = -4,15 kg/m² (KI -4,78 til -3,52) og MD = -4,10 kg/m² (KI -6,30 til -1,90) mer i kirurgigruppen enn i kontrollgruppen etter ett år og to år (figur 12).



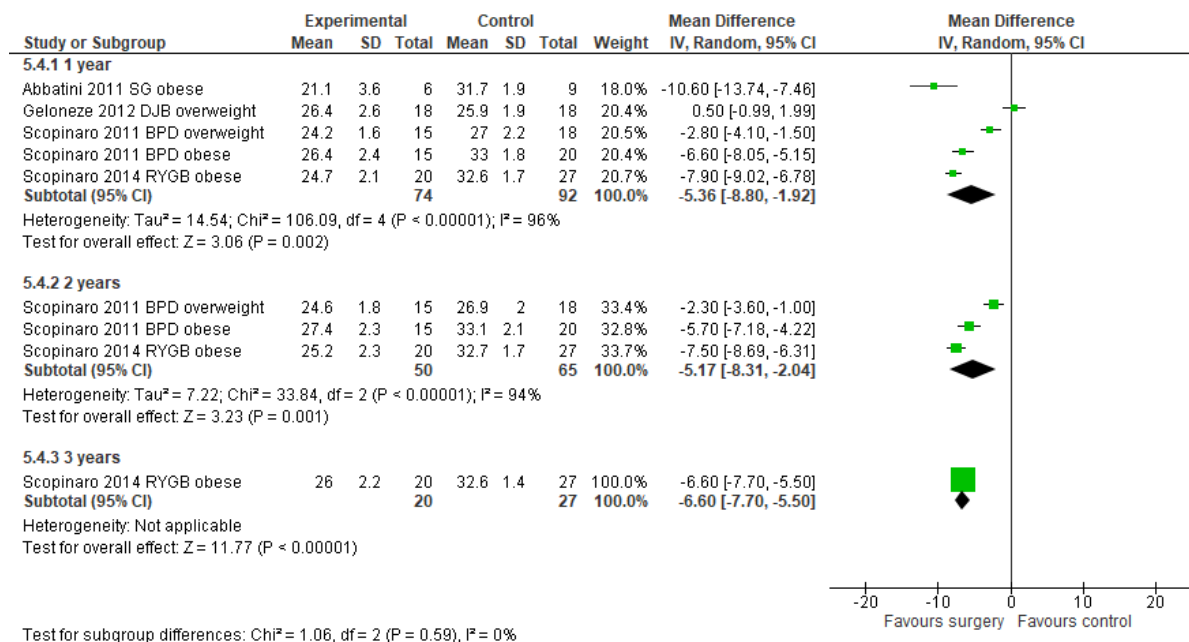
Figur 12: Forskjeller i KMI mellom kirurgigruppen og kontrollgruppen etter ett år i Liangs studie og etter to år i Chongs og Wentworths studier

Ikke-randomiserte kontrollerte studier

Alle studiene rapporterte en nedgang i KMI i kirurgigruppen sammenliknet med kontrollgruppen med unntak av Geloneze 2012 (figur 13). Etter ett år varierte nedgangen fra MD = -2,80 kg/m² (KI -4,10 til -1,50) i Scopinaro 2011, overvekt, til MD = -10 kg/m² (KI -13,7 til -7,46) i Abbatini 2011. I gjennomsnitt var nedgangen MD = -5,36 kg/m² (KI -8,87 til -1,92) mer i kirurgigruppen sammenliknet med kontrollgruppen.

Etter to år var gjennomsnittlig KMI i to studier redusert med MD = -5,17 kg/m² (KI -8,3 til -12,04) sammenliknet med kontrollgruppen, og i én studie, Scopinaro 2014, med tre års oppfølging, var KMI var redusert med MD = -6,60 kg/m² (KI -7,70 til -5,50) (figur 13).

Serrot 2011 rapporterte at KMI ble redusert med MD = 8,50 kg/m² (KI 6,61 til 10,39) mer i kirurgigruppen sammenliknet med kontrollgruppen. Horwitz 2016 rapporterte en KMI på 26,6 kg/m² i kirurgigruppen og 31,1 kg/m² i kontrollgruppen etter cirka 2,5 år, men oppga ikke standardavvik.



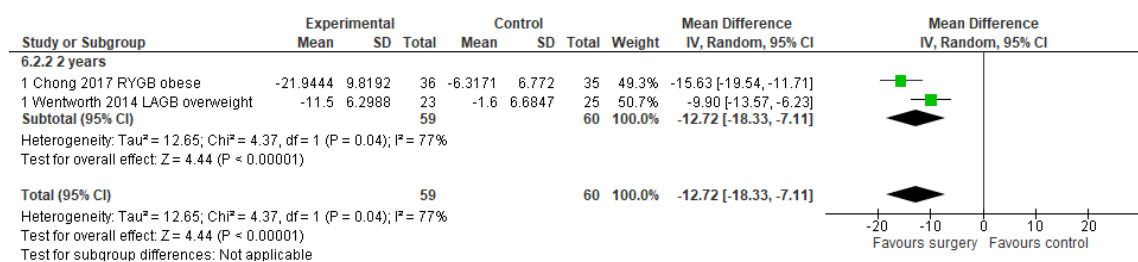
Figur 13: KMI etter ett, to og tre år

Sammenfatning: Fedmekirurgi ga nedgang i KMI i alle studiene, med unntak av én. Metaanalysene ga en gjennomsnittlig forskjell mellom gruppene på mellom 4 og 5 kg/m² til fordel for kirurgi. Vi har middels tillit til dokumentasjonene.

Vekt (kg)

RCT

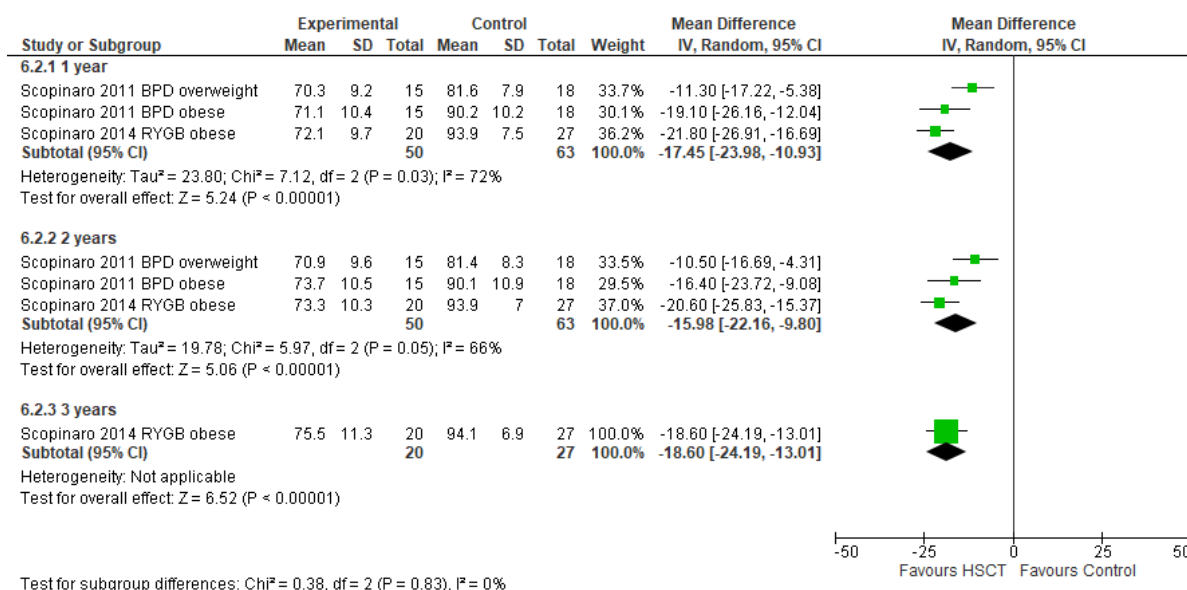
To RCTer, Chong 2017 og Wentworth 2014, hadde oppgitt vekt i kilogram. Etter to år var vektnedgangen gjennomsnittlig MD = -12,70 kg [KI -18,33 til -7,11] mer i kirurgi-gruppen enn i kontrollgruppen (figur 14).



Figur 14: Forskjeller i vekt (kg) mellom kirurgi- og kontrollgruppen etter to år i to studier.

Ikke-randomiserte kontrollerte studier

Etter ett, to og tre år ble vekten redusert i gjennomsnitt redusert med henholdsvis MD = -17,45 kg (KI -23,98 til -10,90), MD = -15,98 kg (KI -22,16 til -9,80) og MD = -18,6 kg (KI -24,19 til -13,01) mer i kirurgigruppen enn i kontrollgruppen i Scopinaro 2011 og Scopinaro 2014 (figur 15). Et vekttap på rundt 15 - 20 kg fra en baselineverdi på mellom 80 og 90 kg gir et prosentvis tap på rundt 17 - 22. I Serrot 2011 var vektnedgangen gjennomsnittlig 25,8 kg i kirurgigruppen etter ett år versus ingen endring i kontrollgruppen. De øvrige studiene oppga ikke vekt i kg som utfallsmål.



Figur 15: Vekt (kg) etter ett, to og tre år i studiene til Scopinaro 2011 og 2014

Dødelighet

I registerstudien uten kontrollgruppe, Aminian 2016, rapporterte de en 30-dagers dødelighet på 0,15 % (tabell 4). I RCTene og de ikke-randomiserte kontrollerte studiene ble det rapportert om ett dødsfall i kontrollgruppen med fedme på grunn av plutselig hjerte-død (sudden heart event) i begynnelsen av oppfølgings-år to (tabell 4). Ellers oppsto ingen dødsfall, hverken i kirurgi- eller kontrollgruppene.

Bivirkninger og uønskede hendelser

Bivirkninger og uønskede hendelser var ikke rapportert eller oppgitt som utfallsmål i Chong 2017, Schauer 2017 og Abbatini 2011.

Registerstudien Aminian 2016 rapporterte 30-dagers alvorlig morbiditet hos 0,7 %, 30-dagers sammensatt morbiditet hos 4,2 % og reoperasjoner innen 30 dager på 1,6 % (tabell 6). Alvorlig morbiditet ble definert som klasse IV eller V Clavien-Dindo komplikasjon (32). Klasse IV betyr organaffeksjon med innleggelse på intensivavdeling inkludert septisk sjokk, dialyse, lungeemboli, hjerteinfarkt, hjertestans og mekanisk intubasjon. Klasse V er død. Sammensatt morbiditet ble definert som tilstedeværelse av minst én av 16 ulike alvorlige hendelser som blødning, infeksjon i sår eller organ, dyp venetrombose, lungeemboli, lungebetennelse, hjerteinfarkt, akutt nyresvikt, slag, sepsis, ikke-planlagt intubasjon, forlenget ventilasjon, hjertestans, forlenget sykehusopphold, reoperasjon og død.

I de randomiserte og ikke-randomiserte studiene ble det rapportert at reinnleggelser av ulike årsaker forekom hos opptil 18 % av pasientene (tabell 6). To pasienter (12 %) i én studie og én pasient (4 %) i en annen studie ble re-operert. Blødninger forekom hos opptil 15 % av pasientene. Det ble også rapportert om matintoleranse (opptil 17 %) og dehydrering. Disse hendelsene oppsto bare i kirurgigruppene. Hypoglykemi forekom i både kirurgi- (3 / 8 [38 %]) og kontrollgruppen (12 / 18 [67 %]) i én studie. Kvalme ble

rapportert hos opptil 56 % av pasientene i kirurgigruppene og 23 % i kontrollgruppene.

Langtidskomplikasjoner og uønskede hendelser utover to år var ikke rapportert, og mikro- og makrovaskulær diabetesrelatert sykdom var ikke presisert i studiene.

Tabell 6: Uønskede hendelser rapportert i tre randomiserte og fem ikke-randomiserte kontrollerte studier samt én registerstudie.

Studie	Type bivirkning /uønsket hendelse	Kirurgi n (%)	Kontroll n (%)
Randomiserte studier			
Chong 2017	Ikke et utfallsmål		
Liang 2013	Alvorlige uønskede hendelser (SEA) Lokal inflammasjon ved såret Kvalme	0 / 31 6 / 31 (20 %) 5 / 31 (16 %)	0 / 31 - 16 / 70 (23 %)
Schauer 2017	Ikke et utfallsmål		
Wentworth 2014	Reoperasjon Matintoleranse Operasjon annet Retinal fotokoagulasjon Mulig bivirkning av medisin (eosinophilic faciitis) m innleggelse	1 / 23 (4 %) 4 / 23 (17 %) 4 / 23 (17 %) 0 / 23 0 / 23	- 0 / 25 1 / 25 (4 %) 2 / 25 (8 %) 1 / 25 (4 %)
Ikke-randomiserte studier			
Abbatini 2011	Alvorlige uønskede hendelser	0 / 9	0 / 9
Geloneze 2012	Kvalme Hypoglykemi (minor)	10 / 18 (56 %) 3 / 18 (17 %)	0 / 18 12 / 18 (67 %)
Horwitz 2016	Dødsfall Livstruende hendelser 30 dagers reinnleggelse dehydrering 30 dagers reoperasjon Innleggelse etter 30 dager pga absess, matpåvirkning forårsaket av kvalme og oppkast, dehydrering og magesmerter Cholesystectomi	0 / 30 0 / 30 1 / 30 (3 %) 0 / 30 4 / 30 (13 %) 1 / 30 (3 %)	0 / 14 0 / 14 0 / 14 - 0 / 14 0 / 14
Scopinaro 2011	Dødsfall (plutselig hjerte-død etter 2 år i fedmegruppen) Tidlig postoperativ komplikasjon • Intraperitoneal blødning • Gastroplegia Sen komplikasjon • Langvarig diare m. reoperasjon år 3	0 / 30 1 / 30 (3 %) 4 / 30 (13 %) 1 / 30 (3 %)	1 / 38 - - 0 / 38
Scopinaro 2014	Tidlig postoperativ komplikasjon • Intraperitoneal blødning • Blødning fra gastrointestinale trakt Sen komplikasjon (år 2) • Stomal ulcer blødning med reoperasjon • Hernia (intestinal obstruksjon) med reoperasjon	1 / 20 (5 %) 1 / 20 (5 %) 1 / 20 (5 %) 1 / 20 (5 %)	- / 27 - - - / 27 - -
Serrot 2011	Dødsfall Totalt antall reinnleggelser Komplikasjoner innen 1 år • Incisional hernia- (brokk), krevde operasjon • Marginal ulcers- løst ved medikasjon • Hypoglykemi	0 / 17 18 % 4 / 17 (24 %) 2 / 17 (12 %) 2 / 17 (12 %) 0 / 17	0 / 17 - 0 / 17 - / 17 - / 17 0 / 17
Registerstudie			
Aminian 2016 n = 1300	30- dagers dødelighet 30-dagers alvorlig morbiditet 30-dagers sammensatt morbiditet Reoperasjon innen 30 dager Postoperativ blødning	0,15 % 0,7 % 4,2 % 1,6 % 1,7 %	- - - - -

Vurdering av tilliten til dokumentasjonen – GRADE

Vurdering av tilliten til dokumentasjonen for utfallsmålene i de randomiserte studiene er gitt nedenfor i tabell 67. Vi har ikke trukket for manglende blinding fordi utfallsmålene ble objektivt målt. Resultatene for de ikke-randomiserte studiene samsvarte med resultatene for de randomiserte studiene. Vi har derfor ikke trukket mer enn 1 når det er få deltakere eller hendelser samt brede konfidensintervall. Vurdering av tillit til effektestimatene for de ikke-randomiserte studiene er i vedlegg 6, tabell 2.

Tabell 7: “Summary of findings”-tabell

Fedmekirurgi sammenliknet med medikamentell behandling for diabetes type 2

Patient or population: Type 2 Diabetes
 Setting:
 Intervention: Bariatric surgery
 Comparison: pharmacological treatment

Utfallsmål	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relativ effekt (95% KI)	No deltakere (studier)	Tillit til dokumentasjonen (GRADE)
	Risiko med medikamentell behandling	Risiko med fedmekirurgi			
Remisjon av diabetes type 2					
RCT oppfølging: 2 år	33 per 1 000	291 per 1 000 (84 til 1 000)	RR 8,73 (2,52 til 30,17)	119 (2 RCTer)	⊕⊕⊕○ MIDDELS ^{a,b}
HbA1c					
RCT oppfølging: 1 år	Gjennomsnittlig HbA1c var 7,6 % i kontrollgruppen	I gjennomsnitt var HbA1c i intervensjonsgruppen 1,4 % lavere (0,7 % lavere til 2,1 % lavere)		173 (2 RCTer)	⊕⊕⊕○ MIDDELS ^{a,c}
RCT oppfølging: 2 år	Gjennomsnittlig HbA1c var 7,5 % i kontrollgruppen (n=43)	I gjennomsnitt var HbA1c i intervensjonsgruppen 1,37 % lavere (0,76 % lavere til 1,98 % lavere)		169 (3 RCTer)	⊕⊕⊕○ MIDDELS ^{a,c}
Fastende glukose					
RCT oppfølging: 2 år	Gjennomsnittlig fastende glukose var 8 mol/l i kontrollgruppen	I gjennomsnitt var fastende glukose i intervensjonsgruppen 2,96 mmol/l lavere (0,64 lavere til 5,28 lavere)		119 (2 RCTer)	⊕⊕⊕○ MIDDELS ^{a,c}
KMI					
RCT oppfølging: 2 år	Gjennomsnittlig KMI var ikke mulig å regne ut	I gjennomsnitt var KMI i intervensjonsgruppen 4,1 enheter lavere (1,9 lavere til 6,3 lavere)		119 (2 RCTer)	⊕⊕⊕○ MIDDELS ^{a,c}

Forklaringer*

- trekker ikke for blinding fordi utfallsmålet var målt objektivt
- få hendelser og brede konfidensintervall, men effekten var stor og trekker derfor bare 1 c. få pasienter

Helseøkonomisk evaluering

METODE

Generelt

Vi utførte et litteratursøk etter tidligere helseøkonomiske evalueringer av fedmekirurgi for pasienter med diabetes type 2 og KMI under 35. Inklusjonskriteriene tilsvarte PICOs beskrevet i metodedelen for klinisk effekt med unntak av studiedesign. Vi inkluderte kun kostnadseffektivitetsanalyser (cost-utility analysis CUA) med kostnad per kvalitetsjustert leveår (QALY) som utfallsmål. Vi vil omtale kort studier som er mest relevante for norske forhold.

Vi har vurdert den foreliggende dokumentasjonen for klinisk effekt som utilstrekkelig for å kunne bygge en pålitelig helseøkonomisk modell som gjenspeiler norsk klinisk praksis. De mest relevante dataene for en helseøkonomisk analyse er to-års data for remisjon av diabetes i RCTene til Chong 2017 (18) og Wentworth 2014 (23). Den ene studien omfatter en populasjon som bare er delvis relevant (halvparten av pasienter var kinesere fra Taiwan) (18) og den andre studien (23) benytter en operasjonsmetode (båndkirurgi) som er lite relevant for norske forhold. Relativt få pasienter inngikk i metaanalysen, og studiene hadde kort oppfølgingstid. Disse betraktningene løfter spørsmål om validitet av en eventuell modellanalyse. I samråd med ekspertgruppen har vi valgt å begrense den økonomiske analysen til en kostnadsanalyse. Resultatene er uttrykte i norske kroner per pasient i behandlingsåret i et tidsperspektiv på ett år. Vi beskriver kostnader knyttet til fedmekirurgi og behandling med intensive livsstilsendingsprogram. Vi antar at alle pasientene i utgangspunktet får behandling med blodsukkersenkende legemidler. Det er usikkert for hvor mange pasienter legemiddelbruken endres og når dette skjer. Derfor ser vi bort fra kostnader forbundet med legemidler i tidsperspektivet på ett år.

Nedenfor beskriver vi hvordan kostnadsestimatene til behandlingstilbud for pasienter med diabetes type 2 og KMI under 35 er beregnet. I tabell 7 har vi samlet alle enhetskostnadene brukt i beregningene.

Tabell 7; Enhetskostnader til beregning av kostnader forbundet kostnader i analyser

	Takst/DRG kode	Norske kroner	Kilde
Poliklinisk konsultasjon vedr fedme og overvekt	910 C	2 002	Regelverk ISF 2018 (foreløpig) (33)
Behandlingstiltak rettet mot en gruppe	996 0	740	Regelverk ISF 2018 (foreløpig) (33)
Grupperettet pasientopplæring	998 0	1 001	Regelverk ISF 2018 (foreløpig) (33)
Gastrointestinale operasjoner for adipositas	288 A	55 489	Regelverk ISF 2018 (foreløpig) (33)
Lungefunksjon undersøkelse	804 R	2 480	Regelverk ISF 2018 (foreløpig) (33)
RTG thorax	SSC0AA/RG5/egen andel	1 500	Helfo, Helse Om-sorg Dept. (34;35)
Gastrisk bypass pris med 1 års oppfølging		118 000	Aleris AS (36)
Langsgående ventrikelre-seksjon pris med 1 års oppfølging		98 000	Aleris AS (36)

Kostnader ved kirurgisk behandling

Rundt halvparten av fedmeoperasjoner i Norge utføres av offentlige sykehus og den andre halvparten utføres av private aktører.

- For kostnader knyttet til behandlingen i offentlige sykehus utførte vi en enkel beregning av kostnader basert på behandlingsbeskrivelsen mottatt fra Aker sykehus.
- For kirurgi utført i privat sektor benyttet vi prisliste oppgitt av privatklinikken Aleris AS. Vi bruker oppgitte priser for kirurgi med ett-års oppfølging.

Kostnader ved standard behandling

I Helse Sør-Øst har Senter for Sykelig Overvekt (SSO) ved Sykehuset i Vestfold (SiV) ansvar for behandling av pasientene i regionen. Ved senteret finnes det fire totale (alt inkludert) konvensjonelle behandlingstilbud:

1. Poliklinisk behandling inkludert gruppebehandling ved en lokal overvekts poliklinikk (2.linje)
2. Poliklinisk behandling inkludert gruppebehandling ved regional overvekts poliklinikk (3.linje)
3. Rehabiliterings-/behandlingstilbud (dagbasert) på Kysthospitalet (3.linje)

4. Rehabiliteringstilbud (døgnbaserte og dagbaserte) på private institusjoner som Helse Sør-Øst kjøper tjenester fra (37).

Vi har valgt å beskrive to intensive behandlingstilbud i 3. linje som komparatorer til kirurgisk behandling:

- Dagbasert behandling ved Kysthospitalet
- Dagbasert livsstilendringskurs med oppfølgingsgruppe (12 mnd.) ved Poliklinikk sykkelig overvekt ved Sykehuset i Vestfold

Beregning av kostnadsestimatene baserte vi på beskrivelse av behandlingsprogram mottatt av SSO ved SiV samt DRG satser for behandling av overvekt og fedme i spesialisthelsetjenesten i 2017, se tabell 7.

Budsjettvirkninger

Budsjettvirkninger defineres som merutgiftene, det vil si de totale utgiftene ved å innføre den nye metoden minus de totale utgiftene ved ikke å gjøre det. Budsjettvirkninger for spesialisthelsetjenesten i et nasjonalt perspektiv vil bli belyst. Tidshorisonten varierer avhengig av teknologiens økonomiske levetid eller avskrivningstid.

RESULTATER

Tidligere helseøkonomiske analyser

Gjennom litteratursøket har vi identifisert én kostnadseffektivitetsanalyse med kostnad per kvalitetsjustert leveår (QALY) som utfallsmål som oppfylte våre inklusjonskriterier (PICO). Denne analysen var basert på studien til Wentworth 2014 fra Australia (38) som er inkludert i vurderingen av effekt. I denne studien er det benyttet laparoskopisk båndkirurgi som ikke er relevant for bruk i Norge (39). Modellen er basert på mikrosimulasjon og bruker data fra RCTen som sammenlikner båndkirurgi for personer med diabetes type 2 og overvekt, men ikke fedme (KMI 25 til 30), med standardbehandling (38). Siden modellen bygger på to-års data, var det gjort scenarioanalyser med varierende antakelser om at klinisk effekt på remisjon av diabetes vedvarte etter 5, 10 og 15 år etter intervensjonen. Konklusjonen var at båndkirurgi er en kostnadseffektiv behandling av diabetes type 2 forutsatt at den gunstig effekten etter to år holder utover 5 år. Den inkrementelle kostnaden per kvalitetsjustert leveår etter to år var mer enn 750 000 kroner, men sank til 430 000, 240 000 og 180 000 kroner (konvertert ved xe Currency Converter, desember 2017) når effektene av kirurgi var antatt å være opprettholdt ved 5, 10 og 15 år.

Kostnader ved kirurgisk behandling

Kostnader ved fedmekirurgi ved Aker Sykehus

Pasienten henvises til kirurgisk behandling via lokalsykehus. I forbindelse med forberedelse til kirurgi har pasienten en konsultasjonstime med kirurg, en samtale med ernæringsfysiolog og en sykepleier. Ved Aker Sykehus deltar pasienten også i et 38-timers kurs før operasjonen. I beregningene av kostnader antar vi at pasienter møter opp 14 ganger i løpet av kurset. Pasienten går også gjennom en rekke undersøkelser, blant annet en spirometri, røntgen thorax og blodprøver (39).

Etter operasjonen har pasienten en samtale med ernæringsfysiolog etter 6-8 uker samt oppfølgende konsultasjoner med lege med blodprøver ved seks måneder, ett år, to år og fem år. I ett-års kostnadsberegningen tar vi med kun to oppfølgingskonsultasjoner. Beregning av kostnadsestimatet for kirurgisk behandling er presentert i tabell 8.

Tabell 8; Kostnader ved fedmekirurgi ved Aker Sykehus

Kostnadspost	Estimat i norske kroner
Spirometri	2 480
RTG thorax	1 500
Konsultasjon med lege før operasjon inkl. blodprøver	2 002
Konsultasjon med ernæringsfysiolog før operasjon	2 002
Pasientopplærings kurs 38 (14 oppmøter)	14 014
Operasjon	55 489
Konsultasjon med ernæringsfysiolog etter operasjon	2 002
Konsultasjon med lege etter operasjon inkl. blodprøver (2 oppmøter)	4 004
TOTALT	83 493

Kostnader ved fedmekirurgi i privat sektor

Som eksempel på pris for behandling i privat sektor har vi valgt å bruke prislisten for fedmekirurgi utført av Aleris AS. Aleris tilbyr blant annet langsgående ventrikkelseksjon og gastrisk bypass. Den oppgitte prisen inkluderer konsultasjoner og møter, operasjon, mat- og oppfølgingsprogram, prøvetaking og kontroller etter operasjon (36). Gastrisk bypass operasjon med ett-års oppfølging koster 118 000 kroner og langsgående ventrikkelseksjon operasjon med ett-års oppfølging koster 98 000 kroner hos Aleris.

Kostnader ved dagens behandling

Kostnader ved dagbasert behandling ved Kysthospitalet:

Dette behandlingsprogrammet varer i to år, men vi tar kun med kostnadene i første året i våre beregningene. Opplegget starter med en poliklinisk konsultasjon med lege. Deretter følger dagbasert behandling, 2 dager per uke à 6 timer i 12 uker. Behandlingen består av gruppebasert undervisning innen fysisk aktivitet, kosthold og motivasjon. Den første uken er det testing av fysisk form og en individuell samtale. Etter de første 12 ukene er det en individuell samtale med idrettspedagog/sykepleier. De neste 12 ukene av behandlingsopplegget består av dagbasert behandling 1 gang pr uke à 6 timer. Etter de første 24 ukene er det en individuell test og samtale med lege. Deretter består behandlingsopplegget av månedlige treff i inntil to år etter oppstart av behandling. Første treff gjennomføres i gruppe (3 timer), den neste måneden gjennomføres individuell samtale med idrettspedagog. Det to-årige behandlingsopplegget avsluttes med en poliklinisk samtale med lege.

Oppsummert består det første året av:
3 individuelle polikliniske konsultasjoner med lege

4 individuelle konsultasjoner med idrettspedagog
36 gruppeundervisning a 6 timer med idrettspedagog/sykepleier/psykolog/sosionom
3 gruppesamlinger a 3 timer med idrettspedagog/sykepleier

Vi benyttet oss av DRG koder for behandling av personer med sykelig overvekt. Kostnader for individuelle konsultasjoner er omfattet av DRG 910 C, gruppeundervisning av DRG 998 O og gruppesamlinger av DRG 996 O. Til sammen estimeres kostnadene for dette opplegget til cirka 52 270 norske kroner per pasient.

Kostnader ved dagbasert livsstilendringkurs med oppfølgingsgruppe (12 mnd.) ved Poliklinikk sykelig overvekt ved Sykehuset i Vestfold.

Hensikten med kurset er å hjelpe pasienten til med å gjennomføre varige endringer i kosthold og aktivitetsvaner. Tilbudet består av 3 individuelle konsultasjoner og 20 konsultasjoner i gruppe. Pasientene får råd og behandling av tverrfaglig team som består av lege, sykepleier, fysioterapeut, idrettspedagog, klinisk ernæringsfysiolog, psykolog, brukere. Vi benytter DRG koder 910 O og 998 O for beregning av samtlige kostnader forbundet med dette programmet. Kostnadene forbundet med opplegget estimeres til cirka 23 420 norske kroner per behandlede pasient i ettårsperspektivet.

Kostnader forbundet med behandlingsalternativer - oppsummert

Vi har samlet kostnadsresultatene i tabell 9 nedenfor.

Tabell 9; Kostnadsresultater samlet per behandlingsalternativet

Intervensjon	Kostnad per pasient i ett år
Kirurgisk behandling (offentlig sykehus)	83 493
Kirurgisk behandling/langsgående ventrikkelseksjon (Aleris)	98 000
Kirurgisk behandling/gastrisk bypass (Aleris)	118 000
Standard dagbasert intensivbehandling	52 270
Standard dagbasert livsstilendringkurs med oppfølgingsgruppe	23 420

Budsjettvirkninger

Det er utfordrende å anslå hvor mange pasienter med diabetes type 2 og KMI under 35 som kan være aktuelle for kirurgisk behandling. I følge en rapport fra Folkehelseinstituttet (2) er det cirka 165 000 pasienter med diabetes type 2 som behandles med A10-middel (legemidler til diabetesbehandling), videre er det cirka 53 340 pasienter som behandles med kostholdsintervensjoner. Hvert år starter omtrent 15 000-16 000 nye pasienter med blodsukkersenkende legemidler (2).

I følge en undersøkelse utført av NOKLUS har de fleste pasientene med diabetes type 2 en KMI mindre eller lik 35 (3905 av 4665 undersøkte pasienter; 84 % med gjennomsnittlig alder på 64 år (40)). Samtidig, ifølge nyeste data fra SOReg-N, er pasienter med diabetes type 2 og KMI mindre eller lik 35 som opereres i dag mye yngre med gjennomsnittlig alder på 44 år (41).

Det er flere faktorer som må tas under betraktning i vurdering av pasienter til kirurgi. Insidensen av diabetes type 2 øker betydelig med alder (2), og gjennomsnittlig alder for denne gruppen er 64 år (40). Hvor etablert diabetes er, og om den er insulinkrevende, er også viktige faktorer (39).

Andelen av pasienter med kontradiksjoner og høy operasjonsrisiko er ikke kjent. Videre, det er ikke alle pasienter med diabetes type 2 og KMI under 35 som ønsker kirurgisk behandling. Med en antakelse om at cirka 10 % av pasienter med nylig stilt diagnose og KMI under 35 kunne være aktuelle for kirurgi, og at cirka en tredjedel hadde ønsket seg en kirurgisk behandling (39), ville det være mellom 300 og 400 pasienter som er aktuelle for behandling årlig.

Diskusjon

Hovedfunn

Hovedfunnene fra den systematiske oppsummeringen

Vi inkluderte totalt 11 studier; fire randomiserte- og seks ikke-randomiserte kontrollerte studier samt én registerstudie. Studiene hadde stort sett oppfølgingstid på ett og to år. Én randomisert og én ikke-randomiserte studie benyttet operasjonsmetoder som ikke utføres i spesialisthelsetjenesten i Norge. Til sammen var det inkludert 534 pasienter i de kontrollerte studiene, men antallet i hver av våre analyser var under 200.

Resultatene i ni av ti kontrollerte studier pekte i samme retning for remisjon av diabetes og gjennomsnittlig reduksjon av HbA1c verdier til fordel for kirurgigruppene. Remisjon av diabetes ble oppnådd hos 44 % av pasientene og HbA1c nivåene ble redusert med mellom 1 % og 1,5 % etter to år. For fastende glukose var det påviselige forskjeller til fordel for kirurgi i de randomiserte studiene etter to år, men forskjellen var ikke statistisk signifikant i de ikke-randomiserte kontrollerte studiene selv om tendensen var den samme. Ni av ti studier rapporterte også større nedgang i KMI i kirurgi- enn i kontrollgruppen. Gjennomsnittlig reduksjon var mellom 4 og 5 kg/m² mer i kirurgigruppen enn i kontrollgruppen. Kun én studie hadde målt helserelatert livskvalitet, som er et viktig pasientrelatert utfallsmål. Forfatterne fant en bedring i fysisk helse i kirurgigruppen sammenliknet med kontrollgruppe, men ingen påviselig forskjell mellom gruppene i mental helse. Registerstudien, som hadde data for 1300 opererte pasienter, rapporterte en 30 dagers dødelighet på 0,15 %, 30-dagers alvorlig morbiditet hos 0,7 % og 30-dagers sammensatt morbiditet hos 4,2 %. De fleste inkluderte studiene hadde rapportert bivirkninger og uønskede hendelser som oppsto i løpet av det første og andre oppfølgingsåret, men en oppfølging utover denne perioden var sparsom, og kun undersøkt hos et lite antall pasienter.

Det var for få studier til å gjøre relevante subgruppeanalyser av KMI-klasser og operasjonsmetoder. Det var også inkludert få pasienter i studiene som hadde undersøkt effekten av fedmekirurgi på remisjon av diabetes og som samtidig hadde benyttet operasjonsmetoder som var relevante for norske forhold.

Hovedfunnene fra den helseøkonomiske evalueringen

Helsedirektoratets veileder for økonomisk evaluering av helsetiltak anbefaler at helseøkonomiske evalueringer utføres som en kostnad-per-QALY analyse («cost-utility analysis», CUA) og dermed at det brukes QALY som mål for størrelsen av helsegevinster (42). Den foreliggende dokumentasjonen for klinisk effekt var imidlertid ikke tilstrekkelig for å kunne bygge en pålitelig helseøkonomisk modell som gjenspeiler norsk klinisk praksis. Vi valgte derfor å begrense den økonomiske analysen til en beskrivelse av kostnader knyttet til alternative behandlingstilbud for personer med diabetes type 2 og KMI mindre enn 35.

Den foreliggende analysen omfatter direkte behandlingstkostnader for fedmekirurgi og intensive program for livsstilsendring. Hensikten med valg av komparator var å sammenlikne kirurgisk behandling med det mest intensive alternative behandlingstilbudet som benyttes i Norge i tredje linje. Kostnader forbundet med behandling av eventuelle kort- eller langtidskomplikasjoner etter kirurgi er ikke inkludert. Kostnader knyttet til kosttilskudd er heller ikke inkludert. Videre har vi ikke inkludert kostnader knyttet til behandling av diabetes med blodsukkersenkende legemidler eller insulin siden medikamentell behandling i utgangspunktet gjelder alle aktuelle pasienter uansett behandlingsstrategi. I følge statistikk fra Reseptregisteret brukte cirka 180 000 personer i Norge i 2016 legemidler til diabetesbehandling (både insulin og blodglukosesenkende) for cirka 886,4 millioner kroner (43). Dette betyr at gjennomsnittlig kostnad per bruker var cirka 4 000 kroner (ekskludert merverdiavgift). Disse kostnadene viser økende trend med en vekst på 10-12 % årlig de siste årene basert på data fra Reseptregisteret for 2014 til 2016 (43) og vil trolig fortsette å øke med innføring av nyere og mer kostbare typer av blodsukkersenkende medisiner. Vi har beskrevet kostnader for to eksempler på intensiv livsstilsbehandling som komparator til kirurgisk behandling. I tråd med den Nasjonal faglig retningslinjen for diabetes anbefales det sterkt at personer med diabetes type 2 og overvekt eller fedme får tilbud om et strukturert livsstilsbehandlingsprogram som varer i minst seks måneder. Retningslinjen åpner også for vektreduserende kirurgi som et behandlingsalternativ for personer med diabetes type 2 og fedme grad 2-3 ($BMI \geq 35 \text{ kg/m}^2$) dersom intensiv livsstilsbehandling ikke har gitt tilfredsstillende effekt (svak anbefaling) (3). Vi har ikke undersøkt verken tilgjengeligheten av behandlingsalternativer for pasientene eller kapasiteten ved helseforetak til å utføre disse. Produksjonsinnvirkninger i form av sykefravær, arbeidsuførhet eller fravær grunnet behandling er, i tråd med helsetjenesteperspektivet, ikke inkludert.

Tidsperspektivet for analysen er ett år, og det er usikker når legemiddelbruk endres og for hvor mange. Legemidler står for cirka 30 % av kostnadene knyttet til diabetes i Norge (44). Siden langsiktig effekt av kirurgi er usikker, er det vanskelig å forutsi hvordan behandlingen skal påvirke framtidige helsekostnader knyttet til behandling og komplikasjoner av diabetes (hjertekar sykdommer, øyesykdommer, osv.). Vi har benyttet DRG-systemet til å beregne de fleste estimatene. Ulempen med denne tilnærmingen er at den ikke representerer nøyaktige gjennomsnittlige kostnader knyttet til prosedyrer. DRG satsen for fedmekirurgi skiller ikke mellom kirurgitypene og er også betydelig

endret gjennom årene. I 2008 hadde den vekt på 1,47 DRG poeng, i 2017 var vekten 1,09 og ifølge foreløpige regelverk for 2018 er den nå 1,275 (33;39).

Det er utfordrende å anslå hvor mange pasienter som kan være aktuelle for behandling hvert år. Hvert år starter omtrent 15 000 - 16 000 nye pasienter med blodsukkersenkende legemidler, og de aller fleste har KMI under 35 (2;40). I følge retningslinjene (3;45), blir det kun en undergruppe av disse pasientene som har indikasjon for vektreduserende kirurgi. Andel pasienter med kontradiksjoner for en kirurgisk behandling og andel pasienter som ikke ønsker kirurgisk behandling er ukjent. Oppgitt antall pasienter aktuelle for kirurgi er basert på en rekke antagelser forbundet med stor usikkerhet. Samtidig øker gjerne antall pasienter som behandlingen kan være relevant for etter innføring av tilbudet. Denne økningen er vanskelig å estimere. En eventuell utvidelse av et tilbud om fedmekirurgi ville løfte spørsmål om kapasitet, potensielle investeringsbehov, behov for spesialisert personell og omorganisering av tilbudet.

Kvaliteten på forskningsresultatene

Kvaliteten på forskningsresultatene om effekt fra den systematiske oppsummeringen

Vi vurderte kvaliteten på dokumentasjonen til å være middels. Det var ikke mulig å blinde for intervensjonen. Vi vurderte likevel at dette hadde liten betydning da blodprøvemålinger regnes som objektive mål og blir lite påvirket av personlige vurderinger som for eksempel utfallsmål som smerte eller livskvalitet. Det inngikk relativt få pasienter i de fleste analysene, men effekten var stor og pekte i samme retning for så å si alle studiene.

Styrker og svakheter

Mulige begrensninger ved metodevurderingen

Den største begrensningen ved denne metodevurderingen er kort oppfølgingstid i de inkluderte studiene. Dette gjelder spesielt for bivirkninger og uønskede hendelser siden pasientene har relativt lav KMI, og det er usikkert om mangeltilstander eller uønskede helseeffekter etter fedmekirurgi oppstår hyppigere i denne gruppen sammenliknet med gruppen med sykkelig overvekt (KMI \geq 35 med fedmerelatert sykdom eller KMI \geq 40) og også sammenliknet med standard behandling. Nesten alle studiene hadde kun ett- og to-års oppfølging. Både effekt og sikkerhet utover denne tidsperioden bør undersøkes videre.

Det var for få studier til å vurdere effekt og sikkerhet for de ulike vektclassene og operasjonsmetodene. Både ulike vektclasser og ulike operasjonsmetoder kan ha betydning for effekt og sikkerhet, og kan være nyttig å undersøke i videre studier både på kort og lang sikt.

Vi har valgt å ikke inkludere målinger av blodtrykk og lipider som utfallsmål i denne metodevurderingen, men benyttet endepunktene hjertesykdom og -død. Blodtrykk og

lipider er surrogate utfall for hjertekarlidelser som igjen er assosiert med diabetes type 2. Vi har tidligere undersøkt blodtrykk og lipider for populasjonen med sykelig fedme (8). I en mer omfattende vurdering av effekt av fedmekirurgi ved diabetes type 2, uansett KMI, vil blodtrykk og lipider være relevante utfallsmål.

I en nylig publisert artikkel om langtidsoppfølging av 1888 norske pasienter med sykelig overvekt, fant forskerne at smerter og nyoppstått depresjon oppsto betydelig oftere i gruppen som gjennomgikk kirurgi sammenliknet med gruppen fikk livsstilsbehandling (46). Verken smerter, angst eller depresjon var målt i våre inkluderte studier, og helserelatert livskvalitet var sparsomt undersøkt. Funnene fra pasientene med sykelig overvekt viser at langtidsoppfølging av andre utfallsmål enn kun de somatiske er viktig for pasientenes helse.

De inkluderte studiene i denne metodevurderingen benyttet stort sett medikamentell behandling som sammenlikning og kontrollgruppe. En mer intensiv livsstilsintervensjon og optimalisert medikamentell behandling vil også være relevant. En nylig publisert cluster-randomisert studie fra allmennpraksis i Skottland og England (DiRECT-studien (47)), har for eksempel funnet at vektreduksjon induisert av pulverdiett resulterte i remisjon av diabetes type 2 hos 46 % av pasientene med KMI fra 27 til 45.

Mulige skjevheter i oppsummeringsprosessen

Vår bibliotekar har kvalitetssikret søket i den svenske metodevurderingen, og to personer vurderte inklusjon og eksklusjon av studiene uavhengig av hverandre. Vi antar derfor at vi har fått med alle relevante studier.

Hvor generaliserbare er resultatene?

Hvor dekkende og nyttige er forskningsresultatene om effekt fra den systematiske oppsummeringen?

Vi vurderer at resultatene når det gjelder remisjon av diabetes, reduksjon i HbA1c nivå, fastende glukose og vektnedgang vil kunne være overførbare for norsk forhold. Selv om én RCT hadde benyttet en operasjonsmetode som ikke brukes i Norge, og halve populasjonen i en annen var asiatisk, samsvarte resultatene for RCTene og de ikke-randomiserte kontrollerte studiene (der relevante operasjonsmetoder inngikk) ved estimering av remisjon av diabetes. Vi vurderte tilliten til dokumentasjonen på dette utfallsmålet for å være middels. Det inngikk relativt få pasienter i analysene og konfidensintervallene var brede. Nye studier vil derfor kunne endre størrelsen på effekttestimatene og øke tilliten til dokumentasjonen.

Bivirkninger og uønskede hendelser var sparsomt rapportert generelt, og nye studier vil kunne komme med nye og mer omfattende resultater.

Overensstemmelse med andre oversikter

Stemmer den systematiske oversikten overens med andre oversikter?

Våre resultater og konklusjoner samsvarer med den svenske metodevurderingen. Vi ekskluderte én studie fra den svenske metodevurderingen (16), og inkluderte to nye studier, og har derfor fått bedre styrke og større tillit til effektestimaterne på enkelte utfallsmål. Det er flere andre systematiske oversikter som har undersøkt effekten av fedmekirurgi hos pasienter med diabetes type 2 og KMI under 35 (48-50). I disse studiene er det imidlertid også inkludert pasienter med KMI over 35 uten at det er gjort subgruppeanalyser for de ulike KMI-klassene. Generelt sett rapporteres remisjon av diabetes og reduksjon av HbA1c nivåer og KMI omtrent som i vår oversikt (48;49). Uønskede hendelser og bivirkninger var ikke blant utfallsmålene i de sistnevnte oversiktene.

I en annen oversikt fra 2015 (51) som inkluderte pasienter med KMI under 30 og studier med og uten kontrollgrupper, konkluderte forfatterne med at fedmekirurgi kunne bedre glykemisk kontroll og vekttap i et veldig begrenset omfang, mens komplikasjonsraten ble fordoblet. De fant en gjennomsnittlig reduksjon i HbA1c nivåer på 1,9 % og nedgang i KMI på 2,8 kg/m². Remisjon av diabetes (HbA1c under 6,5 %) ble oppnådd av 100 av 239 (42 %). Med andre ord - omtrent som i vår rapport eller litt lavere. Deres konklusjon var imidlertid at det er prematurt å anbefale fedmekirurgi for pasienter som har overvekt med KMI under 30.

Dersom vi sammenliknet resultater fra denne metodevurderingen med vår tidligere metodevurdering om fedmekirurgi ved sykelig overvekt, finner vi at remisjon av diabetes ble rapportert hos opp til 70 % av pasientene i kirurgigruppene etter ett (8;20;52;53) og to år. I en stor amerikansk ikke-randomiserte kontrollerte studie, Utah-studien (54;55), rapporterte de en tilbakegang hos 75 % (66 av 88) av pasientene som fikk gastrisk bypass mot 6 % (11 av 181) av pasienter i kontrollgruppen etter to år. Tilsvarende resultater ble rapportert i den svenske SOS-studien; en tilbakegang hos 72 % (246 av 342) av pasientene som fikk fedmekirurgi versus 21 % (52 av 248) av pasientene i kontrollgruppen (56). Vektnedgangen hos pasientene med sykelig overvekt var også større (nedgang på cirka 20 - 40 kg eller rundt 30 %) enn det vi finner i metaanalysen vår for populasjonen med KMI under 35 (nedgang på 15 -20 kg eller rundt 20 %). I samsvar med dette er det nylig rapportert en tilbakegang av diabetes type 2 hos 28 % av pasientene med KMI under 30 versus cirka 60 % hos pasientene med KMI over 30 etter gastrisk bypass-operasjon (57), og en nedgangen på cirka 5 kg/m² i gruppen med KMI under 30 og 10 kg/m² i gruppen over 30. Denne populasjonen var fra Kina.

Sett under ett kan det se det ut til at effekten av kirurgi på remisjon av diabetes er lavere hos pasientene med KMI under 35 enn hos pasientene med sykelig overvekt. Hvorvidt det er den lavere vektnedgangen hos pasientene med KMI under 35 enn i populasjonen med sykelig overvekt som gir færre med remisjon av diabetes er usikkert, men kan være nyttig å undersøke i videre studier. En annen spekulasjon kan være at populasjonene i KMI over og under 35 er ulike, og at genetiske faktorer bak utvikling av diabetes kan ha større betydning i populasjonen med lav KMI, mens fedme kan ha større betydning i populasjonen med høy KMI.

Det er rapportert at andelen med remisjon av diabetes sank fra 72 % (219/303) etter to år til 30 % (35/115) etter 15 år i populasjonen med sykkelig fedme i SOS-studien (58). I Utah-studien fikk om lag 35 % av pasientene diabetes tilbake etter 12 år (59). Flere faktorer kan være av betydning for disse resultatene, og kan inkludere genetiske faktorer, miljømessige faktorer som kosthold og fysisk aktivitet eller for eksempel langvarig vanskelig håndterbar diabetes før operasjonen. Hvor mange pasienter som vil få sin diabetes tilbake etter først en bedring, har vi ikke data på i denne metodevurderingen. Imidlertid er det rapportert i en studie av Scopinaro og medarbeidere fra 2016 (60) at flere pasienter med diabetes og KMI under 35 som hadde gjennomgått fedmeoperasjon (BPD) fikk sin diabetes tilbake etter fem år sammenliknet med en gruppe pasienter som hadde sykkelig overvekt. I gruppen med KMI under 35 oppnådde 1 av 17 pasienter remisjon (HbA1c < 6,0 %) og 14 av 17 kontroll (HbA1c < 7 % uten medisiner) av sin diabetes etter ett år sammenliknet med henholdsvis 12 av 13 og 13 av 13 i gruppen med sykkelig overvekt. Etter fem år var 2 av 17 i remisjon og 4 av 17 med kontroll av sin diabetes i gruppen med KMI under 35 sammenliknet med henholdsvis 12 av 13 og 13 av 13 i gruppen med sykkelig overvekt.

Om effekten av fedmekirurgi på remisjon av diabetes er mindre, og om risiko for å få tilbake diabetes etter en viss tid er større, hos pasienter med diabetes og KMI under 35 sammenliknet med pasienter med sykkelig overvekt kan være viktig å avklare i fremtidige studier.

Resultatenes betydning for praksis

Dersom pasienter med diabetes type 2 og KMI under 35 skulle få tilbud om intervensjon blir det viktig at klinikere og pasienter basere sine valg på at dokumentasjonen er begrenset både når det gjelder antall kontrollerte studier og måling av langtidseffekt utover ett til to år. Pasientene bør være godt informert om alternative behandlingsmetoder og usikkerheten rundt effekt og sikkerhet av fedmekirurgi, og hva dette innebærer. Fedmekirurgi er en omfattende og radikal metode for å redusere diabetes. I våre inkluderte studier fant vi at cirka 45 % av pasientene hadde en tilbakegang av diabetes etter to år. Det betyr også at 55 % ikke oppnådde remisjon til tross for operasjon (selv om flere oppnådde en delvis bedring), og dermed med en risiko for ytterligere bivirkninger i tillegg til bivirkninger fra medikamenter.

Det er mulig at noen pasienter med diabetes type 2 vil kunne ha større nytte av kirurgi enn andre fordi gruppen er heterogen og effekten på diabetes kan variere. Kort varighet av diabetes er påpekt som en mulig faktor som kan ha betydning for utfallet av kirurgi (58). Dette kan de foreliggende studiene ikke si noe om, og som tidligere nevnt var det ikke hensiktsmessig å gjøre subgruppeanalyser av studiene.

Det er behov for at klinikere som utfører fedmekirurgi for diabetes type 2 dokumenterer effektene over tid. Det har blitt opprettet et landsdekkende medisinsk kvalitetsregister, SOReg-N, som kan ta imot data fra sykehus som utfører fedmekirurgi eller revi-

sjon (korrigering) av fedmekirurgi. Registeret er den norske versjonen av et skandinavisk register for fedmekirurgi, Scandinavian Obesity Surgery Registry (SOReg), som har vært i bruk i Sverige siden 2007. Den norske utgaven var knyttet til den skandinaviske plattformen i 2014, og fikk i 2015 status som nasjonalt register (61). Per sommeren 2017 bidrar 13 av 14 offentlige sykehus samt noen private sykehus med data. De fleste sykehusene som leverer data til SOReg-N begynte å rapportere de to siste årene (41). Det norske nasjonale registeret gir gode muligheter for langtidsoppfølging.

Kunnskapshull

Resultatene fra denne metodevurderingen indikerer at det er flere kunnskapshull:

- Langtidsoppfølging for effekt og sikkerhet utover to år er lite undersøkt for pasienter med diabetes type 2 og KMI under 35. Dette er viktig både for vurdering av uønskede hendelser og diabetesrelatert sykdom, men også for vurdering av effekt og for å estimere antallet som får sin diabetes tilbake etter en umiddelbar remisjon.
- Livskvalitet, smerter, angst og depresjon antas å være viktige pasientrelaterte utfallsmål i videre forskning både på kort og lang sikt.
- Sammenlikning av de ulike KMI-klassene (overvekt, fedme grad I, II, eller III) eller operasjonsmetode (restriksjon av magesekk og /eller endring av tarmanatomi) versus remisjon av diabetes og reduksjon i HbA1c er ikke undersøkt.

Konklusjon

Fedmekirurgi ved diabetes type 2 og KMI under 35 kan gi remisjon av diabetes og lavere konsentrasjon av HbA1c sammenliknet med medikamentell behandling. Tilliten til denne dokumentasjonen er middels. På grunn av kort oppfølgingstid i studiene er det vanskelig å forutsi hvordan fedmekirurgi påvirker framtidige helseeffekter og helsekostnader ved diabetes. Effekt og sikkerhet utover to år bør undersøkes i videre studier.

Referanser

1. Östenson CG, Birkeland KI, Henriksson J. Diabetes mellitus - type 2. I: Bahr R, red. Aktivitetshåndboken. Oslo: Helsedirektoratet; 2008. s. 294-304.
2. Folkehelseinstituttet. Folkehelse rapporten (nettutgaven) - Helsetilstanden i Norge. Diabetes i Norge. 2015.
3. Helsedirektoratet. Nasjonal faglig retningslinje for diabetes. Oslo, Norway: 2016. Tilgjengelig fra: <https://helsedirektoratet.no/retningslinjer/diabetes>
4. WHO Technical Report Series. Obesity: Preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. Geneva: 2008.
5. Helsedirektoratet. Utredning og behandling av sykkelig overvekt i spesialisthelsetjenesten. Voksne. Oslo, Norway: 2007.
6. Tverdal A, Sjølingstad A. Dødelighet av/med diabetes. Norsk Epidemiologi 2004;14(1):107-11.
7. Grover SA, Kaouache M, Rempel P, Joseph L, Dawes M, Lau DC, et al. Years of life lost and healthy life-years lost from diabetes and cardiovascular disease in overweight and obese people: a modelling study. Lancet Diabetes Endocrinol 2015;3(2):114-22.
8. Giske L, Lauvrak V, Ø. EI-K, Hofmann B, Håvelsrud K, Vang V, et al. Langtidseffekt etter fedmekirurgi. Oslo, Norway: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten; 2014. nr 1 – 2014 ISBN 978-82-8121-843-7 ISSN 1890-1298.
9. Dirksen C, Jorgensen NB, Bojsen-Moller KN, Jacobsen SH, Hansen DL, Worm D, et al. Mechanisms of improved glycaemic control after Roux-en-Y gastric bypass. Diabetologia 2012;55(7):1890-901.
10. Bojsen-Moller KN. Mechanisms of improved glycaemic control after Roux-en-Y gastric bypass. Dan Med J 2015;62(4):B5057.
11. Colquitt JL, Picot J, Loveman E, Clegg AJ. Surgery for obesity. Cochrane Database Syst Rev 2009;(2):CD003641.
12. Hofso D, Aasheim ET, Sovik TT, Jakobsen GS, Johnson LK, Sandbu R, et al. [Follow-up after bariatric surgery]. Tidsskr Nor Laegeforen 2011;131(19):1887-92.
13. Risstad H, Sovik TT, Engstrom M, Aasheim ET, Fagerland MW, Olsen MF, et al. Five-year outcomes after laparoscopic gastric bypass and laparoscopic duodenal switch in patients with body mass index of 50 to 60: a randomized clinical trial. JAMA Surg 2015;150(4):352-61.
14. Nasjonalt Kunnskapssenter for helsetjenesten. Slik oppsummerer vi forskning. Håndbok for Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten. 3.2 revidert utgave utg. Oslo, Norway: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten; 2013.
15. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. Bmj 2008;336(7650):924-6.
16. Fändriks L, Daxberg EL, Eliasson B, Eriksson M, Jivegård L, Persson J, et al. Bariatric surgery for diabetes mellitus type 2 control in adults with BMI<35 kg/m² [Bariatrisk kirurgi som behandling av diabetes mellitus type 2 hos vuxna med ett BMI<35 kg/m²] Göteborg: Västra Götalandsregionen,

- Sahlgrenska Universitetssjukhuset, HTA-centrum: 2016. Regional activity-based HTA 2016:92.
17. Petry TZ, Fabbrini E, Otoch JP, Carmona MA, Caravatto PP, Salles JE, et al. Effect of Duodenal-jejunal Bypass Surgery on Glycemic Control in Type 2 Diabetes: A Randomized Controlled Trial. *Obesity (Silver Spring, Md)* 2015;23(10):1973-9.
 18. Chong K, Ikramuddin S, Lee WJ, Billington CJ, Bantle JP, Wang Q, et al. National Differences in Remission of Type 2 Diabetes Mellitus After Roux-en-Y Gastric Bypass Surgery-Subgroup Analysis of 2-Year Results of the Diabetes Surgery Study Comparing Taiwanese with Americans with Mild Obesity (BMI 30-35 kg/m²). *Obes Surg* 2017;27(5):1189-95.
 19. Liang Z, Wu Q, Chen B, Yu P, Zhao H, Ouyang X. Effect of laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass surgery on type 2 diabetes mellitus with hypertension: a randomized controlled trial. *Diabetes Res Clin Pract* 2013;101(1):50-6.
 20. Schauer PR, Kashyap SR, Wolski K, Brethauer SA, Kirwan JP, Pothier CE, et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy in obese patients with diabetes. *N Engl J Med* 2012;366(17):1567-76.
 21. Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP, Wolski K, Brethauer SA, Navaneethan SD, et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy for diabetes--3-year outcomes. *N Engl J Med* 2014;370(21):2002-13.
 22. Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP, Wolski K, Aminian A, Brethauer SA, et al. Bariatric Surgery versus Intensive Medical Therapy for Diabetes - 5-Year Outcomes. *N Engl J Med* 2017;376(7):641-51.
 23. Wentworth JM, Playfair J, Laurie C, Ritchie ME, Brown WA, Burton P, et al. Multidisciplinary diabetes care with and without bariatric surgery in overweight people: a randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2(7):545-52.
 24. Abbatini F, Capoccia D, Casella G, Coccia F, Leonetti F, Basso N. Type 2 diabetes in obese patients with body mass index of 30-35 kg/m²: sleeve gastrectomy versus medical treatment. *Surgery for Obesity & Related Diseases* 2012;8(1):20-4.
 25. Geloneze B, Geloneze SR, Chaim E, Hirsch FF, Felici AC, Lambert G, et al. Metabolic surgery for non-obese type 2 diabetes: incretins, adipocytokines, and insulin secretion/resistance changes in a 1-year interventional clinical controlled study. *Annals of surgery* 2012;256(1):72-8.
 26. Horwitz D, Saunders JK, Ude-Welcome A, Marie Schmidt A, Dunn V, Leon Pachter H, et al. Three-year follow-up comparing metabolic surgery versus medical weight management in patients with type 2 diabetes and BMI 30-35. The role of sRAGE biomarker as predictor of satisfactory outcomes. *Surg Obes Relat Dis* 2016;12(7):1337-41.
 27. Scopinaro N, Adami GF, Papadia FS, Camerini G, Carlini F, Briatore L, et al. The effects of biliopancreatic diversion on type 2 diabetes mellitus in patients with mild obesity (BMI 30-35 kg/m²) and simple overweight (BMI 25-30 kg/m²): a prospective controlled study. *Obes Surg* 2011;21(7):880-8.
 28. Scopinaro N, Adami GF, Papadia FS, Camerini G, Carlini F, Fried M, et al. Effects of biliopancreatic diversion on type 2 diabetes in patients with BMI 25 to 35. *Ann Surg* 2011;253(4):699-703.
 29. Scopinaro N, Adami GF, Papadia FS, Camerini G, Carlini F, Briatore L, et al. Effects of gastric bypass on type 2 diabetes in patients with BMI 30 to 35. *Obes Surg* 2014;24(7):1036-43.
 30. Serrot FJ, Dorman RB, Miller CJ, Slusarek B, Sampson B, Sick BT, et al. Comparative effectiveness of bariatric surgery and nonsurgical therapy in adults with type 2 diabetes mellitus and body mass index <35 kg/m². *Surgery* 2011;150(4):684-91.

31. Aminian A, Andalib A, Khorgami Z, Kashyap SR, Burguera B, Schauer PR, et al. A nationwide safety analysis of bariatric surgery in nonseverely obese patients with type 2 diabetes. *Surg Obes Relat Dis* 2016;12(6):1163-70.
32. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg* 2004;240(2):205-13.
33. Helsedirektoratet. Foreløpig regelverk Innsatsstyrt finansiering 2018. I: Health] HTNDo, red. 2017.
34. Helfo. Regelverk finansiering poliklinisk radiologi 2017 - Statlige helseinstitusjoner. Radiologiske koder som gir rett til refusjon - statlige helseinstitusjoner. 2017.
35. omsorgsdepartementet H-o. Forskrift om godtgjørelse for å yte poliklinisk helsehjelp i spesialisthelsetjenesten (poliklinikkforskriften). FOR-2007-12-19-1761. FOR-2016-12-20-1848 fra 01.01.2017. I: omsorgsdepartementet H-o, red. 2008.
36. AS A. Prislister Aleris sykehus[lest 01.12.2017]. Tilgjengelig fra: <https://www.aleris.no/Vi-tilbyr/sykehus-medisinske-tjenester/Pasient/Pasientinformasjon/Prisliste/Prislister/Prislister-Aleris-sykehus/>
37. Hjelmesaeth J. Personlig kommunikasjon med Jøran Hjelmesaeth, leder for Senter for sykkelig overvekt i Helse Sør-Øst og seksjon for endokrinologi / ernæring, Sykehus i Vestfold HF, og professor ved Avdeling for endokrinologi, sykkelig overvekt og forebyggende medisin, Medisins klinikk, Institutt for klinisk medisin, Universitetet i Oslo. 2017.
38. Wentworth JM, Dalziel KM, O'Brien PE, Burton P, Shaba F, Clarke PM, et al. Cost-effectiveness of gastric band surgery for overweight but not obese adults with type 2 diabetes in the U.S. *Journal of diabetes and its complications* 2017.
39. Mala T. Personlig kommunikasjon med Tom Mala, overlege, dr.med., spesialist i kirurgi med spesialkompetanse fedmekirurgi, OUS, Ullevål. 2017.
40. Løvaas KF. Personlig kommunikasjon med Karianne Fjeld Løvaas, Seksjonsleder for norsk diabetesregister for voksne. 2017.
41. Våge V. Personlig kommunikasjon med Villy Våge, registerleder for Norsk kvalitetsregister for fedmekirurgi, Nasjonalt servicemiljø for medisinske kvalitetsregistre, Helse Bergen. 2017.
42. Helsedirektoratet. Økonomisk evaluering av helsetiltak – en veileder [Economic evaluation of healthcare interventions - a guide]. I: Health] HTNDo, red. Oslo: 2012.
43. Statistikk fra Reseptregisteret. Midler til diabetes behandling. Antall brukere og omsetning i kroner for 2016 [Internet]. FHI. 2017 [cited 07.12.2017]. Tilgjengelig fra: <http://www.reseptregisteret.no/Prevalens.aspx>
44. Diabetes in Norway: Cost, health-related quality of life and cost-effectiveness of lifestyle interventions. Dissertation presented for the degree Philosophiae Doctor. [Internet]. University of Oslo. 2013. Tilgjengelig fra: <https://www.duo.uio.no/handle/10852/34722>
45. Helsedirektoratet. Nasjonale faglige retningslinjer. Forebygging, utredning og behandling av overvekt og fedme hos voksne. . 2011.
46. Jakobsen G, Småstuen M, Sandbu R, et al. Association of bariatric surgery vs medical obesity treatment with long-term medical complications and obesity-related comorbidities. *JAMA* 2018;319(3):291-301.
47. 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* 2017.
48. Muller-Stich BP, Senft JD, Warschkow R, Kenngott HG, Billeter AT, Vit G, et al. Surgical versus medical treatment of type 2 diabetes mellitus in nonseverely obese patients: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg* 2015;261(3):421-9.

49. Cohen R, Le Roux CW, Junqueira S, Ribeiro RA, Luque A. Roux-En-Y Gastric Bypass in Type 2 Diabetes Patients with Mild Obesity: a Systematic Review and Meta-analysis. *Obes Surg* 2017.
50. Cummings DE, Cohen RV. Bariatric/Metabolic Surgery to Treat Type 2 Diabetes in Patients With a BMI <35 kg/m². *Diabetes Care* 2016;39(6):924-33.
51. Baskota A, Li S, Dhakal N, Liu G, Tian H. Bariatric Surgery for Type 2 Diabetes Mellitus in Patients with BMI <30 kg/m²: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE [Electronic Resource]* 2015;10(7):e0132335.
52. Martins C, Strommen M, Stavne OA, Nossum R, Marvik R, Kulseng B. Bariatric surgery versus lifestyle interventions for morbid obesity--changes in body weight, risk factors and comorbidities at 1 year. *Obes Surg* 2011;21(7):841-9.
53. Hofso D, Nordstrand N, Johnson LK, Karlsen TI, Hager H, Jenssen T, et al. Obesity-related cardiovascular risk factors after weight loss: a clinical trial comparing gastric bypass surgery and intensive lifestyle intervention. *Eur J Endocrinol* 2010;163(5):735-45.
54. Adams TD, Davidson LE, Litwin SE, Kolotkin RL, LaMonte MJ, Pendleton RC, et al. Health benefits of gastric bypass surgery after 6 years. *JAMA* 2012;308(11):1122-31.
55. Adams TD, Pendleton RC, Strong MB, Kolotkin RL, Walker JM, Litwin SE, et al. Health outcomes of gastric bypass patients compared to nonsurgical, nonintervened severely obese. *Obesity (Silver Spring)* 2010;18(1):121-30.
56. Sjostrom L, Lindroos AK, Peltonen M, Torgerson J, Bouchard C, Carlsson B, et al. Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. *N Engl J Med* 2004;351(26):2683-93.
57. Ke Z, Li F, Chen J, Gao Y, Zhou X, Sun F, et al. Effects of Laparoscopic Roux-en-Y Gastric Bypass for Type 2 Diabetes Mellitus: Comparison of BMI > 30 and < 30 kg/m². *Obes Surg* 2017.
58. Sjostrom L, Peltonen M, Jacobson P, Ahlin S, Andersson-Assarsson J, Anveden A, et al. Association of bariatric surgery with long-term remission of type 2 diabetes and with microvascular and macrovascular complications. *JAMA* 2014;311(22):2297-304.
59. Adams TD, Davidson LE, Litwin SE, Kim J, Kolotkin RL, Nanjee MN, et al. Weight and Metabolic Outcomes 12 Years after Gastric Bypass. *N Engl J Med* 2017;377(12):1143-55.
60. Scopinaro N, Camerini G, Papadia F, Andraghetti G, Cordera R, Adami GF. Long-term clinical and functional impact of biliopancreatic diversion on type 2 diabetes in morbidly and non-morbidly obese patients. *Surg Obes Relat Dis* 2016;12(4):822-7.
61. SOReg-N. Norsk kvalitetsregister for fedmekirurgi [lest 24.11.2017]. Tilgjengelig fra: <https://www.kvalitetsregistre.no/registers/norsk-kvalitetsregister-fedmekirurgi>

Vedlegg

Vedlegg 1: Ordliste

Forkortelse/begrep	Forklaring
BPD	Biliopankreatisk avledning med duodenal omkobling
Diabetes	Definisjon ifølge norske retningslinjer: <ul style="list-style-type: none">• HbA1c \geq 6,5 % / 48 mmol/mol eller• fastende plasma-glukose \geq 7,0 mmol/l eller• plasma-glukose \geq 11,1 mmol/l to timer etter en oral glukosebelastning.
DJB	Duodenal-jejunal bypass
HbA1c	HbA1c er et uttrykk for gjennomsnittlig plasma glukosekonsentrasjonen de siste to til tre månedene der man måler andelen hemoglobin som er bundet til glukose. Oppgis i prosent.
ITT	«Intention to treat» analyse.
KI	Konfidensintervall
KMI	Kroppsmasseindeks. Vekt (kg) dividert med høyden (meter) opphøyd i andre (kg /m ²)
LAGB	Laparoskopisk justerbart gastrisk bånd
MD	Mean difference, gjennomsnittlig forskjell
PICOS	P = populasjon, I = intervensjon, C = komparator /sammenlikningsgruppe, O = utfall, S = studiedesign
Remisjon	Begrepet remisjon og tilbakegang av diabetes type 2 brukes synonymt i denne metodevurderingen og betyr at pasienten er symptomfri og at kriteriene for diagnosen diabetes type 2 ikke lenger oppfylles.
RR	Relativ risiko – risiko ratio
RYGB	Roux-en-Y gastrisk bypass
SD	Standard avvik

SE	Standard error – standard feilen til gjennomsnittet
SG	Langsgående ventrikkelseksjon (gastric sleeve)
Sykkelig overvekt	KMI ≥ 35 med fedmerelatert sykdom eller KMI ≥ 40 kg/m ²
SR	Systematisk oversikt (systematic review)

Vedlegg 2: Søkestrategi

Søkestrategien fra 2016 er hentet fra den svenskemetodevurderingen (16).

Oppdateringssøk 20170524

	Til EndNote	Etter dublettkontroll
PubMed	360	359
Cochrane Library	112	66
Embase	488	208
CRD	0	0
Totalt	960	612

Vedlegg 3: Ekskluderte studier

Testsøk etter systematiske oversikter november 2016.

Sortert etter stigende årstall, med den nyeste først.

	Publikasjon	Eksklusjonsgrunn - ikke relevant PI-COS
1	Zhou X, Li L, Kwong JS, Yu J, Li Y, Sun X. Impact of bariatric surgery on renal functions in patients with type 2 diabetes: systematic review of randomized trials and observational studies. Surgery for obesity and related diseases : official journal of the American Society for Bariatric Surgery 2016.	Utfallsmål Ikke relevant utfallsmål
2	Yan Y, Sha Y, Yao G, Wang S, Kong F, Liu H, et al. Roux-en-Y Gastric Bypass Versus Medical Treatment for Type 2 Diabetes Mellitus in Obese Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Medicine 2016;95(17):e3462.	Intervensjon Kun en operasjonstype ved fedme
3	Wu GZ, Cai B, Yu F, Fang Z, Fu XL, Zhou HS, et al. Meta-analysis of bariatric surgery versus non-surgical treatment for type 2 diabetes mellitus. Oncotarget 2016.	Populasjon ikke < 35
4	Switzer NJ, Prasad S, Debru E, Church N, Mitchell P, Gill RS. Sleeve Gastrectomy and Type 2 Diabetes Mellitus: a Systematic Review of Long-Term Outcomes. Obes Surg 2016;26(7):1616-1621.	Intervensjon En operasjonstype
5	Goh YM, Toumi Z, Date RS. Surgical cure for type 2 diabetes by foregut or hindgut operations: a myth or reality? A systematic review. Surg Endosc 2016:1-13.	Intervensjon og kontroll Kun kirurgi
6	Cummings DE, Cohen RV. Bariatric/Metabolic Surgery to Treat Type 2 Diabetes in Patients With a BMI <35 kg/m2. Diabetes Care 2016;39(6):924-933.	Studiedesign Review

7	Chow A, Switzer NJ, Dang J, Shi X, de Gara C, Birch DW, et al. A Systematic Review and Meta-Analysis of Outcomes for Type 1 Diabetes after Bariatric Surgery. <i>J Obes</i> 2016;2016(no pagination):6170719.	Populasjon
8	Cheng J, Gao J, Shuai X, Wang G, Tao K. The comprehensive summary of surgical versus non-surgical treatment for obesity: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Oncotarget</i> 2016.	Studiedesign Kun RCT
9	Campos J, Ramos A, Szego T, Zilberstein B, Feitosa H, Cohen R. THE ROLE OF METABOLIC SURGERY FOR PATIENTS WITH OBESITY GRADE I AND CLINICALLY UNCONTROLLED TYPE 2 DIABETES. <i>Arquivos brasileiros de cirurgia digestiva : ABCD = Brazilian archives of digestive surgery</i> 2016;0:0.	Studiedesign Ekvivalensstudie T2DM over under 35
10	Zhang Y, Ju W, Sun X, Cao Z, Xinsheng X, Daquan L, et al. Laparoscopic sleeve gastrectomy versus laparoscopic roux-en-y gastric bypass for morbid obesity and related comorbidities: a meta-analysis of 21 studies. <i>Obes Surg</i> 2015;25(1):19-26.	Populasjon Ikke relevant
11	Yi XY, Li QF, Zhang J, Wang ZH. A meta-analysis of maternal and fetal outcomes of pregnancy after bariatric surgery. <i>International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics</i> 2015;130(1):3-9.	Populasjon Ikke relevant
12	Wang MC, Guo XH, Zhang YW, Zhang YL, Zhang HH, Zhang YC. Laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass versus sleeve gastrectomy for obese patients with Type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. <i>The American surgeon</i> 2015;81(2):166-171.	Populasjon Ikke relevant
13	Villard A, Marchand L, Thivolet C, Rome S. Diagnostic Value of Cell-free Circulating MicroRNAs for Obesity and Type 2 Diabetes: A Meta-analysis. <i>Journal of molecular biomarkers & diagnosis</i> 2015;6(6).	Utfallsmål Ikke relevant
14	Upala S, Wijarnpreecha K, Congrete S, Rattanawong P, Sanguankeo A. Bariatric surgery reduces urinary albumin excretion in diabetic nephropathy: a systematic review and meta-analysis. <i>Surgery for obesity and related diseases : official journal of the American Society for Bariatric Surgery</i> 2015.	Utfallsmål ikke relevant
15	Tang Y, Tang S, Hu S. Comparative Efficacy and Safety of Laparoscopic Greater Curvature Plication and Laparoscopic Sleeve Gastrectomy: A Meta-analysis. <i>Obes Surg</i> 2015;25(11):2169-2175.	Intervensjon Ikke relevant
16	Rohde U, Hedbäck N, Gluud LL, Vilsbøll T, Knop FK. Effect of the EndoBarrier Gastrointestinal Liner on obesity and type 2 diabetes: Systematic review and meta-analysis. <i>Diabetes Obes Metab</i> 2015;18(3):300-305.	Intervensjon Ikke relevant
17	Rehackova L, Arnott B, Araujo-Soares V, Adamson AA, Taylor R, Sniehotta FF. Efficacy and acceptability of Very Low Energy Diets in overweight and obese people with Type 2 diabetes mellitus: a systematic review with meta-analyses. <i>Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association</i> 2015;33(5):580-591.	Intervensjon Ikke relevant
18	Rao WS, Shan CX, Zhang W, Jiang DZ, Qiu M. A meta-analysis of short-term outcomes of patients with type 2 diabetes mellitus and BMI \leq 35 kg/m ² undergoing Roux-en-Y gastric bypass. <i>World J Surg</i> 2015;39(1):223-230.	Intervensjon og kontroll Kun kirurgi
19	Quan Y, Huang A, Ye M, Xu M, Zhuang B, Zhang P, et al. Efficacy of Laparoscopic Mini Gastric Bypass for Obesity and Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. <i>Gastroenterology research and practice</i> 2015;2015(no pagination):152852.	Intervensjon
20	Penney NC, Kinross JM, Newton RC, Purkayastha S. The role of bile acids in reducing the metabolic complications of obesity after bariatric surgery: A systematic review. <i>Int J Obes (Lond)</i> 2015;39(11):1565-1574.	Utfallsmål
21	Li J, Lai D, Wu D. Laparoscopic Roux-en-Y Gastric Bypass Versus Laparoscopic Sleeve Gastrectomy to Treat Morbid Obesity-Related Comorbidities: a Systematic Review and Meta-analysis. <i>Obes Surg</i> 2015;26(2):429-442.	Intervensjon og kontroll Kun kirurgi
22	Kwon Y, Jung Kim H, Lo Menzo E, Park S, Szomstein S, Rosenthal RJ. A systematic review and meta-analysis of the effect of Billroth reconstruction on type 2 diabetes: A new perspective on old surgical methods. <i>Surgery for obesity and related diseases : official journal of the American Society for Bariatric Surgery</i> 2015;11(6):1386-1395.	Intervensjon
23	Giordano S, Victorzon M. Bariatric surgery in elderly patients: a systematic review. <i>Clin Interv Aging</i> 2015;10:1627-1635.	Populasjon
24	Ells Louisa J, Mead E, Atkinson G, Corpeleijn E, Roberts K, Viner R, et al. Surgery for the treatment of obesity in children and adolescents. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 2015(6):CD011740.	Populasjon
25	Doulamis IP, Economopoulos KP. Transumbilical Roux-en-Y gastric bypass in morbidly obese patients: A systematic review. <i>Int J Surg</i> 2015;20:153-157.	Populasjon

26	Cho JM, Kim HJ, Menzo EL, Park S, Szomstein S, Rosenthal RJ. Effect of sleeve gastrectomy on type 2 diabetes as an alternative treatment modality to Roux-en-Y gastric bypass: systemic review and meta-analysis. <i>Surgery for obesity and related diseases : official journal of the American Society for Bariatric Surgery</i> 2015;11(6):1273-1280.	Intervensjon og kontroll Kun kirurgi
27	Baskota A, Li S, Dhakal N, Liu G, Tian H. Bariatric Surgery for Type 2 Diabetes Mellitus in Patients with BMI <30 kg/m ² : A Systematic Review and Meta-Analysis. <i>PLoS One</i> 2015;10(7):e0132335.	Design
28	Ashrafian H, Harling L, Toma T, Athanasiou C, Nikiteas N, Efthimiou E, et al. Type 1 Diabetes Mellitus and Bariatric Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. <i>Obes Surg</i> 2015;26(8):1697-1704.	Populasjon
29	Acquafresca PA, Palermo M, Duza GE, Blanco LA, Serra EE. [Gastric Bypass versus Sleeve gastrectomy: comparison between type 2 Diabetes weight loss and complications. Review of randomized control trails]. <i>Acta Gastroenterol Latinoam</i> 2015;45(2):143-154.	Intervensjon og kontroll Kun kirurgi
30	Are gut hormone changes why the long-limb gastric bypass is more effective than the standard-limb gastric bypass in improving type 2 diabetes mellitus? (Project record). <i>Health Technology Assessment Database</i> 2015(4).	Utfallsmål
31	Zhang C, Yuan Y, Qiu C, Zhang W. A meta-analysis of 2-year effect after surgery: laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass versus laparoscopic sleeve gastrectomy for morbid obesity and diabetes mellitus. <i>Obes Surg</i> 2014;24(9):1528-1535.	Intervensjon og kontroll Kun kirurgi
32	Zechmeister-Koss I, Huic M, Fischer S. The duodenal-jejunal bypass liner for the treatment of type 2 diabetes mellitus and/or obesity: a systematic review. <i>Obes Surg</i> 2014;24(2):310-323.	Før 2016
33	Yu J, Zhou X, Li L, Li S, Tan J, Li Y, et al. The Long-Term Effects of Bariatric Surgery for Type 2 Diabetes: Systematic Review and Meta-analysis of Randomized and Non-randomized Evidence. <i>Obes Surg</i> 2014;25(1):143-158.	Intervensjon og kontroll Kun kirurgi
34	Yan YX, Wang GF, Xu N, Wang FL. Correlation between Postoperative Weight Loss and Diabetes Mellitus Remission: A Meta-Analysis. <i>Obes Surg</i> 2014;24(11):1862-1869.	Utfallsmål
35	Willcox K, Brennan L. Biopsychosocial outcomes of laparoscopic adjustable gastric banding in adolescents: a systematic review of the literature. <i>Obes Surg</i> 2014;24(9):1510-1519.	Populasjon
36	Wang GF, Yan YX, Xu N, Yin D, Hui Y, Zhang JP, et al. Predictive Factors of Type 2 Diabetes Mellitus Remission Following Bariatric Surgery: a Meta-analysis. <i>Obes Surg</i> 2014;25(2):199-208.	Utfallsmål
37	Verbelen H, Gebruers N, Beyers T, De Monie AC, Tjalma W. Breast edema in breast cancer patients following breast-conserving surgery and radiotherapy: a systematic review. <i>Breast Cancer Res Treat</i> 2014;147(3):463-471.	Utfallsmål
38	Ricci C, Gaeta M, Rausa E, Macchitella Y, Bonavina L. Early impact of bariatric surgery on type II diabetes, hypertension, and hyperlipidemia: a systematic review, meta-analysis and meta-regression on 6,587 patients. <i>Obes Surg</i> 2014;24(4):522-528.	Design
39	Ricci C, Gaeta M, Rausa E, Asti E, Bandera F, Bonavina L. Long-term effects of bariatric surgery on type II diabetes, hypertension and hyperlipidemia: a meta-analysis and meta-regression study with 5-year follow-up. <i>Database of Abstracts of Reviews of Effects</i> 2014(2):epub.	Før 2016
40	Ribaric G, Buchwald JN, McGlennon TW. Diabetes and weight in comparative studies of bariatric surgery vs conventional medical therapy: a systematic review and meta-analysis. <i>Obes Surg</i> 2014;24(3):437-455.	Før 2016
41	Puzziferri N, Roshek TB, Mayo HG, Gallagher R, Belle SH, Livingston EH. Long-term follow-up after bariatric surgery: a systematic review. <i>JAMA</i> 2014;312(9):934-942.	Populasjon
42	Ngiam KY, Lee WJ, Lee YC, Cheng A. Efficacy of metabolic surgery on HbA1c decrease in type 2 diabetes mellitus patients with BMI <35 kg/m ² - a review. <i>Obes Surg</i> 2014;24(1):148-158.	Før 2016
43	Merlotti C, Morabito A, Pontiroli AE. Prevention of type 2 diabetes; a systematic review and meta-analysis of different intervention strategies. <i>Diabetes Obes Metab</i> 2014;16(8):719-727.	Utfallsmål
44	Merlotti C, Morabito A, Ceriani V, Pontiroli AE. Prevention of type 2 diabetes in obese at-risk subjects: a systematic review and meta-analysis. <i>Acta Diabetol</i> 2014;51(5):853-863.	Utfallsmål
45	Menon A, Ammori B. Laparoscopic bariatric surgery in super-obese patients (body mass index >50 KG/M ²): A systematic review and meta-analysis. <i>Obes Surg</i> 2014;24(8):1215.	Populasjon
46	Mala T. Postprandial hyperinsulinemic hypoglycemia after gastric bypass surgical treatment. <i>Surgery for obesity and related diseases : official journal of the American Society for Bariatric Surgery</i> 2014;10(6):1220-1225.	Studiedesign Artikkel

47	Li JF, Lai DD, Lin ZH, Jiang TY, Zhang AM, Dai JF. Comparison of the Long-term Results of Roux-en-Y Gastric Bypass and Sleeve Gastrectomy for Morbid Obesity: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized and Nonrandomized Trials. <i>Surg Laparosc Endosc Percutan Tech</i> 2014;24(1):1-11.	Intervensjon og kontroll Kun kirurgi
48	Kelly CT, Mansoor J, Dohm GL, Chapman WH, Pender JR, Pories WJ. Hyperinsulinemic syndrome: the metabolic syndrome is broader than you think. <i>Surgery</i> 2014;156(2):405-411.	Problemstilling, populasjon
49	Colquitt Jill L, Pickett K, Loveman E, Frampton Geoff K. Surgery for weight loss in adults. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 2014(8):CD003641.	Populasjon
50	Cheung D, Switzer NJ, Ehmann D, Rudnisky C, Shi X, Karmali S. The Impact of Bariatric Surgery on Diabetic Retinopathy: A Systematic Review and Meta-Analysis. <i>Obes Surg</i> 2014;25(9):1604-1609.	Populasjon Hele populasjonen
51	Chen Y, Zeng G, Tan J, Tang J, Ma J, Rao B. Impact of Roux-en Y gastric bypass surgery on prognostic factors of type 2 diabetes mellitus: meta-analysis and systematic review. <i>Database of Abstracts of Reviews of Effects</i> 2014(2):epub.	Forebygging
52	Buchwald H, Buchwald JN, McGlennon TW. Systematic review and meta-analysis of medium-term outcomes after banded Roux-en-Y gastric bypass. <i>Obes Surg</i> 2014;24(9):1536-1551.	Intervensjon
53	Ayala Morillas LE, Imaz Inglesia I. EndoBarrier® evaluation device for the treatment of morbid obesity with or without diabetes mellitus type II. <i>Health Technology Assessment Database</i> 2014(4).	Intervensjon
54	Yip S, Plank LD, Murphy R. Gastric bypass and sleeve gastrectomy for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of outcomes. <i>Obes Surg</i> 2013;23(12):1994-2003.	Populasjon Sykelig overvekt
55	Wang S, Li P, Sun XF, Ye NY, Xu ZK, Wang D. Comparison between laparoscopic sleeve gastrectomy and laparoscopic adjustable gastric banding for morbid obesity: a meta-analysis. <i>Obes Surg</i> 2013;23(7):980-986.	Intervensjon og kontroll Kun kirurgi
56	Trastulli S, Desiderio J, Guarino S, Cirocchi R, Scalercio V, Noya G, et al. Laparoscopic sleeve gastrectomy compared with other bariatric surgical procedures: a systematic review of randomized trials. <i>Surgery for obesity and related diseases : official journal of the American Society for Bariatric Surgery</i> 2013;9(5):816-829.	Intervensjon og kontroll Kun kirurgi
57	Porst H, Burnett A, Brock G, Ghanem H, Giuliano F, Glina S, et al. SOP conservative (medical and mechanical) treatment of erectile dysfunction. <i>The journal of sexual medicine</i> 2013;10(1):130-171.	Populasjon
58	Polymeris A, Karoutsou E, Michalakis K. The impact of bariatric surgery procedures on type 2 diabetes, hyperlipidemia and hypertension. <i>Hellenic journal of cardiology : HJC = Hellenikē kardiologikē epitheōrēsē</i> 2013;54(3):212-217.	Før 2016
59	Parikh M, Issa R, Vieira D, McMacken M, Saunders JK, Ude-Welcome A, et al. Role of bariatric surgery as treatment for type 2 diabetes in patients who do not meet current NIH criteria: a systematic review and meta-analysis. <i>J Am Coll Surg</i> 2013;217(3):527-532.	Før 2016
60	Padwal R. ACP Journal Club. Review: Bariatric surgery improves weight and glycemia in nonmorbidly obese adults with diabetes. <i>Ann Intern Med</i> 2013;159(8):JC3.	Før 2016
61	Maglione MA, Gibbons MM, Livhits M, Ewing B, Hu J, Ruelaz Maher A, et al. Bariatric Surgery and Nonsurgical Therapy in Adults With Metabolic Conditions and a Body Mass Index of 30.0 to 34.9 kg/m ² . 2013. (AHRQ Comparative Effectiveness Reviews).	Før 2016
62	Maggard-Gibbons M, Maglione M, Livhits M, Ewing B, Maher AR, Hu J, et al. Bariatric surgery for weight loss and glycemic control in nonmorbidly obese adults with diabetes: a systematic review. <i>JAMA : the journal of the American Medical Association</i> 2013;309(21):2250-2261.	Før 2016
63	Li JF, Lai DD, Ni B, Sun KX. Comparison of laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass with laparoscopic sleeve gastrectomy for morbid obesity or type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Can J Surg</i> 2013;56(6):E158-e164.	Intervensjon og kontroll Kun kirurgi
64	Li JF, Lai DD, Ni B, Sun KX. Comparison of laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass with laparoscopic sleeve gastrectomy for morbid obesity or type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Can J Surg</i> 2013;56(6):E158-e164.	Populasjon
65	Guo X, Liu X, Wang M, Wei F, Zhang Y, Zhang Y. The effects of bariatric procedures versus medical therapy for obese patients with type 2 diabetes: meta-analysis of randomized controlled trials. <i>BioMed Research International</i> 2013;2013(2):410609.	Før 2016
66	Gloy VL, Briel M, Bhatt DL, Kashyap SR, Schauer PR, Mingrone G, et al. Bariatric surgery versus non-surgical treatment for obesity: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. <i>BMJ</i> 2013;347(2):f5934.	Før 2016
67	Fischer S, Zechmeister-Koss I, Huic M. Duodeno-jejunal bypass liner (DJBL) for patients with obesity, with/without type 2 diabetes mellitus. <i>Health Technology Assessment Database</i> 2013(4).	Populasjon

68	Campos JM, Lins DC, Silva LB, Araujo-Junior JG, Zeve JL, Ferraz Á A. Metabolic surgery, weight regain and diabetes re-emergence. <i>Arquivos brasileiros de cirurgia digestiva : ABCD = Brazilian archives of digestive surgery</i> 2013;26 Suppl 1:57-62.	Før 2016
69	Cadth. Bariatric surgery for obese patients with co-morbidities: a review of clinical effectiveness, cost-effectiveness, and guidelines. <i>Health Technology Assessment Database</i> 2013(4).	Populasjon
70	BlueCross BlueShield Association. Bariatric surgery in patients with diabetes and body mass index less than 35 kg/m ² . <i>HTA Database</i> 2013.	Før 2016
71	Zhang XJ, Sun JG, Sun J, Ming H, Wang XX, Wu L, et al. Prediction of radiation pneumonitis in lung cancer patients: a systematic review. <i>J Cancer Res Clin Oncol</i> 2012;138(12):2103-2116.	Populasjon
72	Vrebosch L, Bel S, Vansant G, Guelinckx I, Devlieger R. Maternal and neonatal outcome after laparoscopic adjustable gastric banding: a systematic review. <i>Obes Surg</i> 2012;22(10):1568-1579.	Populasjon
73	Picot J, Jones J, Colquitt JL, Loveman E, Clegg AJ. Weight loss surgery for mild to moderate obesity: a systematic review and economic evaluation. <i>Obes Surg</i> 2012;22(9):1496-1506.	Før 2016
74	Merrill A, Jones S. Effectiveness of surgical weight loss on the remission of type 2 diabetes mellitus: a systematic review. <i>Database of Abstracts of Reviews of Effects</i> 2012(2):2465-2489.	Før 2016
75	Li Q, Chen L, Yang Z, Ye Z, Huang Y, He M, et al. Metabolic effects of bariatric surgery in type 2 diabetic patients with body mass index < 35 kg/m ² . <i>Diabetes Obesity and Metabolism</i> 2012;14(3):262-270.	Før 2016
76	Li P, Fu P, Chen J, Wang LH, Wang DR. Laparoscopic Roux-en-Y Gastric Bypass vs. Laparoscopic Sleeve Gastrectomy for Morbid Obesity and Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis of Sixteen Recent Studies. <i>Hepatogastroenterology</i> 2012;60(121):132-137.	Populasjon
77	Kelly J. What is the relative clinical effectiveness, cost effectiveness and safety of different bariatric surgery techniques (gastric bypass, gastric banding and sleeve gastrectomy)? <i>Health Technology Assessment Database</i> 2012(4).	Intervensjon og kontroll Kun kirurgi
78	Dixon JB, Murphy DK, Segel JE, Finkelstein EA. Impact of laparoscopic adjustable gastric banding on type 2 diabetes. <i>Obes Rev</i> 2012;13(1):57-67.	Intervensjon
79	Bouras T, Sgouros S. Complications of endoscopic third ventriculostomy: a systematic review. <i>Acta Neurochir Suppl</i> 2012;113:149-153.	Populasjon
80	Admiraal WM, Celik F, Gerdes VE, Dallal RM, Hoekstra JB, Holleman F. Ethnic differences in weight loss and diabetes remission after bariatric surgery: a meta-analysis. <i>Diabetes Care</i> 2012;35(9):1951-1958.	Design og utfallsmål
81	Souto-Gallardo Mde L, Bacardi Gascon M, Jimenez Cruz A. Effect of weight loss on metabolic control in people with type 2 diabetes mellitus: systematic review. <i>Nutr Hosp</i> 2011;26(6):1242-1249.	Utfallsmål
82	Meijer RI, van Wagenveld BA, Siegert CE, Eringa EC, Serné EH, Smulders YM. Bariatric surgery as a novel treatment for type 2 diabetes mellitus: a systematic review. <i>Archives of surgery (Chicago, Ill : 1960)</i> 2011;146(6):744-750.	Før 2016
83 2	Endobarrier for type 2 diabetes mellitus with obesity. <i>Health Technology Assessment Database</i> 2011(4).	Intervensjon
84	Gill RS, Birch DW, Shi X, Sharma AM, Karmali S. Sleeve gastrectomy and type 2 diabetes mellitus: a systematic review. <i>Surg Obes Relat Dis</i> 2010;6(6):707-713.	Før 2016
85	Fried M, Ribaric G, Buchwald JN, Svacina S, Dolezalova K, Scopinaro N. Metabolic surgery for the treatment of type 2 diabetes in patients with BMI <35 kg/m ² : an integrative review of early studies. <i>Obes Surg</i> 2010;20(6):776-790.	Før 2016
86	Claveria Fontan A, Punal Rioboo J. Bariatric surgery in diabetic type 2 patients with CMI at or above 30 kg/m ² . <i>Health Technology Assessment Database</i> 2010(4).	før 2016
87	Butner KL, Nickols-Richardson SM, Clark SF, Ramp WK, Herbert WG. A review of weight loss following Roux-en-Y gastric bypass vs restrictive bariatric surgery: impact on adiponectin and insulin. <i>Obes Surg</i> 2010;20(5):559-568.	før 2016
88	Picot J, Jones J, Colquitt JL, Gospodarevskaya E, Loveman E, Baxter L, et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of bariatric (weight loss) surgery for obesity: a systematic review and economic evaluation. <i>Health technology assessment (Winchester, England)</i> 2009;13(41):1-190, 215-357, iii-iv.	før 2016
89	Hussain A, Mahmood H, El-Hasani S. Can Roux-en-Y gastric bypass provide a lifelong solution for diabetes mellitus? <i>Canadian journal of surgery Journal canadien de chirurgie</i> 2009;52(6):E269-275.	Før 2016
90	Health Quality Ontario. Home telemonitoring for type 2 diabetes: an evidence-based analysis. <i>Ontario health technology assessment series</i> 2009;9(24):1-38.	Før 2016

91	Health Quality Ontario. Continuous Subcutaneous Insulin Infusion (CSII) Pumps for Type 1 and Type 2 Adult Diabetic Populations: An Evidence-Based Analysis. Ontario health technology assessment series 2009;9(20):1-58.	Før 2016
92	Hayes, Inc. Laparoscopic ileal interposition and sleeve gastrectomy for treatment of type 2 diabetes [REVISED 02.16.09]. Health Technology Assessment Database 2009(4).	Før 2016
93	Buchwald H, Estok R, Fahrback K, Banel D, Jensen MD, Pories WJ, et al. Weight and type 2 diabetes after bariatric surgery: systematic review and meta-analysis. Am J Med 2009;122(3):248-256.	før 2016
94	Brethauer SA, Hammel JP, Schauer PR. Systematic review of sleeve gastrectomy as staging and primary bariatric procedure. Surg Obes Relat Dis 2009;5(4):469-475.	før 2016
95	Mummadi RR, Kasturi KS, Chennareddygar S, Sood GK. Effect of bariatric surgery on nonalcoholic fatty liver disease: systematic review and meta-analysis. Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association 2008;6(12):1396-1402.	før 2016
96	Australian Safety Efficacy Register of New Interventional Procedures Surgical. Sleeve gastrectomy as a single stage bariatric procedure. Health Technology Assessment Database 2007(4).	før 2016
97	McTigue KM, Hess R, Ziouras J. Obesity in older adults: a systematic review of the evidence for diagnosis and treatment. Obesity (Silver Spring, Md) 2006;14(9):1485-1497.	før 2016
98	Douketis JD, Macie C, Thabane L, Williamson DF. Systematic review of long-term weight loss studies in obese adults: clinical significance and applicability to clinical practice. Int J Obes 2005;29(10):1153-1167.	før 2016
99	Gastric restrictive surgery for clinically severe obesity in adults. Health Technology Assessment Database 2005(4):28.	før 2016
100	Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, Jensen MD, Pories W, Fahrback K, et al. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. JAMA : the journal of the American Medical Association 2004;292(14):1724-1737.	før 2016
101	McTigue KM, Harris R, Hemphill B, Lux L, Sutton S, Bunton AJ, et al. Screening and interventions for obesity in adults: summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med 2003;139(11):933-949.	før 2016
102	Brown SA, Upchurch S, Anding R, Winter M, Ramirez G. Promoting weight loss in type II diabetes. Diabetes Care 1996;19(6):613-624.	før 2016

Ekskluderte studier fra oppdateringssøk mai 2017

	Studie	Eksklusjonsårsak
1	Cohen RV, Pereira TV, Aboud CM, Caravatto PP, Petry TB, Correa JL, et al. Microvascular Outcomes after Metabolic Surgery (MOMS) in patients with type 2 diabetes mellitus and class I obesity: rationale and design for a randomised controlled trial. BMJ Open 2017;7(1):e013574.	Protokoll
2	Courcoulas A, Belle S, Neiberg R, Pierson S, Eagleton J, Kalarchian M, et al. Three-Year Outcomes of Bariatric Surgery vs Lifestyle Intervention for Type 2 Diabetes Mellitus Treatment: a Randomized Clinical Trial. JAMA surgery 2016. p. 931-940.	Populasjon Inkludert også KMI over 35
3	Cummings DE, Arterburn DE, Westbrook EO, Kuzma JN, Stewart SD, Chan CP, et al. Gastric bypass surgery vs intensive lifestyle and medical intervention for type 2 diabetes: the CROSSROADS randomised controlled trial. Diabetologia 2016;59(5):945-953.	Populasjon Inkludert også KMI over 35
4	Cummings DE, Cohen RV. Bariatric/Metabolic Surgery to Treat Type 2 Diabetes in Patients With a BMI <35 kg/m ² . Diabetes Care 2016;39(6):924-933.	Design Review - ikke SR
5	Ikramuddin S, Korner J, Lee WJ, Bantle JP, Thomas AJ, Connett JE, et al. Durability of Addition of Roux-en-Y Gastric Bypass to Lifestyle Intervention and Medical Management in Achieving Primary Treatment Goals for Uncontrolled Type 2 Diabetes in Mild to Moderate Obesity: A Randomized Control Trial. Diabetes Care 2016;39(9):1510-1518.	Bakgrunn for studien til Chong 2017. Data ikke oppgitt for KMI under 35

Liste over pågående studier

Kirurgi ved diabetes type 2 - pågående studier

NCT01046994	Prospective Controlled Trial on Surgical Treatment of Type 2 Diabetes Patients With BMI 25-30 by Means of Biliopancreatic Diversion	Recruiting	Scopinaro, Nicola
NCT00432809	Advanced Medical Therapy Versus Advanced Medical Therapy Plus Bariatric Surgery for the Resolution of Type 2 Diabetes	Active, not recruiting	Completed. Schauer 2017 included
NCT02041234	Roux-en-Y Gastric Bypass for BMI 27-32 Type 2 Diabetes Versus Best Medical Treatment	Recruiting	Planned completion march 2018 and 2020
NCT01041768	Multicentric Prospective Randomized Trial on Surgery Versus Standard Medical Care in Type 2 Diabetic Patients BMI 30-35	Recruiting	Contact: Scopinaro, Nicola
NCT01197963	A Surgical Approach to the Management of Type II Diabetes Mellitus in Patients With a BMI Between 25-35 kg/m ²	Terminated	
NCT02036138	The Efficacy of Bariatric Surgery Compared to Medical Therapy in Controlling Type2 Diabetes Mellitus in Patients With Non Morbid Obesity	Recruiting	Completion date march 2018
NCT02610530	Surgical Intervention for the Treatment of Diabetes in Overweight Nonresponders-1	Enrolling by invitation	Last update August 2016
NCT00965302	Sleeve Gastrectomy Versus Medical Management for Remission of Diabetes in Mild to Moderately Obese Patients	Completed	Last update January 2015
NCT01821508	Clinical Study on Metabolic Surgery Compared to the Best Clinical Treatment in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. BMJ Open . 2017 Jan 11;7(1):e013574. doi: 10.1136/bmjopen-2016-013574.	Recruiting	Protocol
NCT01231308	Roux-en-Y-Gastric Bypass vs. Lifestyle Modification and Medical Therapy in the Treatment of Type 2 Diabetes	Recruiting	Last update 2012

Pågående studier hentet fra Fändriks et al 2016 (søk 09. mai 2016):

Oppdatering av Fändriks tabell pr. 22.mai 2017

Basert på informasjon fra Clinical Trials og søk i PubMed på ID-nummer.

NCT02610530	Surgical Intervention for the Treatment of Diabetes in Overweight Nonresponders-1	Enrolling by invitation	
NCT02041234	Roux-en-Y Gastric Bypass for BMI 27-32 Type 2 Diabetes Versus Best Medical Treatment	Recruiting	
NCT02036138	The Efficacy of Bariatric Surgery Compared to Medical Therapy in Controlling Type2 Diabetes Mellitus in Patients With Non Morbid Obesity	Recruiting	
NCT01821508 Cohen RV et al 2017	Clinical Study on Metabolic Surgery Compared to the Best Clinical Treatment in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus	Active, not recruiting	
NCT01231308 Rubino?	Roux-en-Y-Gastric Bypass vs. Lifestyle Modification and Medical Therapy in the Treatment of Type 2 Diabetes	Unknown	
NCT01197963	A Surgical Approach to the Management of Type II Diabetes Mellitus in Patients With a BMI Between 25-35 kg/m ²	Terminated	
NCT01046994 Scopinaro?	Prospective Controlled Trial on Surgical Treatment of Type 2 Diabetes Patients With BMI 25-30 by Means of Biliopancreatic Diversion	Unknown	

NCT01041768 Scopinaro?	Multicentric Prospective Randomized Trial on Surgery Versus Standard Medical Care in Type 2 Diabetic Patients BMI 30-35	Unknown	
NCT00965302	Sleeve Gastrectomy Versus Medical Management for Remission of Diabetes in Mild to Moderately Obese Patients	Completed	
NCT00432809 Schauer PR et al 2012 Kashyap SR et al 2013 Schauer PR et al 2014 Schauer PR et al 2017	Advanced Medical Therapy Versus Advanced Medical Therapy Plus Bariatric Surgery for the Resolution of Type 2 Diabetes	Active, not recruiting	

Clinical Trials – nytt søk pr. 22. mai 2017

((surgery OR surgical OR bariatric OR biliopancreatic OR duodenojejunal OR duodenal switch OR gastric bypass OR gastric band OR sleeve OR jejunoileal bypass OR lap-band)

AND (diabetes OR T2DM) AND (body mass index OR BMI))

Publisert første gang eller endret etter 07. mai 2016

Søketreff: 17

Sjekk eventuelt ut disse to:

NCT02800668	Metabolic Effects of Duodenal Jejunal Bypass Liner for Type 2 Diabetes Mellitus	Completed	
NCT02963662	Impact of Gut Hormones and Inflammatory Adipokines in Obese Patients Underwent Bariatric Surgery	Completed	

Vedlegg 4: Kjennetegn ved inkluderte studier

Study: Chong 2017		
Study description	<i>First Author</i>	Chong K, Ikramuddin S, Lee WJ, Billington CJ, Bantle JP, Wang Q, et al. National Differences in Remission of Type 2 Diabetes Mellitus After Roux-en-Y Gastric Bypass Surgery-Subgroup Analysis of 2-Year Results of the Diabetes Surgery Study Comparing Taiwanese with Americans with Mild Obesity (BMI 30-35 kg/m ²). <i>Obes Surg</i> 2017;27(5):1189-95.
	<i>Year of publication</i>	2017
	<i>Reference no.</i>	clinicaltrials.gov NCT00641251
	<i>Setting</i>	Four teaching hospitals in the USA and Taiwan
	<i>Country</i>	USA
	<i>Aim (as described in the article)</i>	"This subgroup analysis aimed to compare the impact of RYGB with lifestyle modification with IMM alone to achieve remission of T2DM in Asians compared to a US cohort with BMI 30–35 kg/m ² ."
	<i>Study design</i>	RCT
	<i>Inclusion period</i>	2008 - 2011
	<i>Mean / median /minimum / max period of follow-up</i>	2 years
Intervention	<i>Specify procedures</i>	Intervention group: Roux-en-Y Gastric bypass (RYGB) plus life style and medical management : modelled on recent trials as the Diabetes Prevetion Program (DPP), <i>Diabetes Care</i> 2002;25(12):2165-71 and Look Ahead protocol <i>Diabetes Care</i> .2007;30(6):1374-83 Control group: Intensive medical management (IMM) Visits monthly for 6 months then quarterly for the next 6 months, then quarterly through the second year
	<i>N total</i>	71
	<i>N intervention</i>	36
	<i>N control</i>	35
	<i>N lost to follow-up</i>	
Population characteristics	<i>Age; Mean /median /range age</i>	Table 3
	<i>Sex; F</i>	Taiwan: 22 (73%) US: 24 (59%)
	<i>Year since diagnosis</i>	Table 3
	<i>BMI</i>	Table 3
	<i>Criteria for inclusion</i>	age 30 through 67, type 2 diabetes for at least 6 months, HbA1c levels of 8.0% or higher

	<i>Criteria for exclusion</i>	Serious vascular disease, previous gastrointestinal surgery, psychological concerns, history of malignancy
Method	<i>Main statistical analysis</i>	
	<i>Power calculation description</i>	NR
	<i>Endpoints of study</i>	The data included: height, weight, blood pressure, waist circumference, medication used, and adverse events. Laboratory measurements: blood levels of HbA1c, fasting lipid profile, complete, blood cell count, electrolytes, hepatic panel, ferritin, vitamin B1, vitamin B12, vitamin D, parathyroid hormone, calcium, fasting blood glucose and C-peptide levels, 90-min, post-meal glucose and C-peptide levels, and urine, microalbumin to creatinine ratios.
Results	<i>Drop-out analysis</i>	ITT, Multiple imputations were conducted to address the issue of missing data. Forty imputations were done. Information of cross-over was included
Comments		

Study: Liang 2013		
Study description	<i>First Author</i>	Liang Z, Wu Q, Chen B, Yu P, Zhao H, Ouyang X. Effect of laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass surgery on type 2 diabetes mellitus with hypertension: a randomized controlled trial. Diabetes Res Clin Pract 2013;101(1):50-6.
	<i>Year of publication</i>	2013
	<i>Reference no.</i>	
	<i>Setting</i>	Southwest Hospital of Third Military Medical University, Chongqing
	<i>Country</i>	China
	<i>Aim (as described in the article)</i>	to evaluate the effect of laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass (RYGB) surgery compared with usual care with and without Exenatide therapy in obese people with type 2 diabetes mellitus (T2DM) and hypertension
	<i>Study design</i>	RCT ClinicalTrials.gov (NCT01435980)
	<i>Inclusion period (year start-year end)</i>	From June 2008 to July 2011
	<i>Mean / median /minimum / max period of follow-up</i>	1 year
Intervention	<i>Specify procedures</i>	RYGB Control group 1: Standard care: medical plus individual energy intake and reducing fat intake to <30%, saturated fat to <10% and increasing high fiber intake. Physical exercise >30 min of brisk walking every day associated with moderate-intensity aerobic activity twice a week Control group 2: standard care + exenatide
	<i>N total</i>	108 included, 101 completed, 7 drop outs
	<i>N intervention</i>	31

	<i>N control</i>	C1:36 C2: 34
	<i>N lost to follow-up</i>	n=7 – not analysed
Population characteristics	<i>Age; Mean /median /range age</i>	I: 50.81 (5.44) K1: 51.75 (6.7) K2: 50.94 (5.89)
	<i>Sex; F/M</i>	I:9/22 K1: 12/24 K2:10/24
	<i>Year since diagnosis</i>	Table 3
	<i>BMI</i>	I:30.48 (0.94) K1: 30.34 (1.96) K2: 30.28 (1.44)
	<i>HbA1c</i>	I:10.47 (1.17) K1: 10.88 (1.40) K2:10.52 (1.49)
	<i>Fasting glucose mmol/L</i>	I:9.40 (1.16) K1: 12/24 K2:10/24
	<i>Criteria for inclusion</i>	BMI > 28 Hypertension >5-10 years, SBP≥140, DBP ≥90 insulin therapy in combination with other drugs, oral, for >12 months HbA1c >7% age 30-60 C-peptid level≥0,30
	<i>Criteria for exclusion</i>	(2) type 1 diabetes mellitus,, presence of autoimmune diabetes indicated by antibodies to insulin, islet cells, and GAD, and gestational diabetes; (3) patients with heart, liver, or renal function impairment; (4) presence of severe infections or cerebrovascular disease; (5) fasting serum insulin was less than one-third of the normal value; (6) diabetes of more than 10 years duration; (7) age > 60 years or <30 years
Method	<i>Main statistical analysis</i>	ANOVA data given per protocol, n=101
	<i>Power calculation description</i>	yes
	<i>Endpoints of study</i>	Diabetes remision Diabetes part remisjon HbA1c, % HRQoL Hypertension Dyslipidemia OSAS BMI Adverse events
Results	<i>Drop-out analysis</i>	Per protocol analysis
Comments		

Study: Schauer 2017		
Study description	<i>First Author</i>	Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP, Wolski K, Aminian A, Brethauer SA, et al. Bariatric Surgery versus Intensive Medical Therapy for Diabetes - 5-Year Outcomes. N Engl J Med 2017;376(7):641-51.
	<i>Year of publication</i>	2017
	<i>Reference no.</i>	
	<i>Setting</i>	Bariatric and Metabolic Institute, Learner Research Institute, Cleveland Clinic Coordinating Center for Clinical research. Plus several other institutes Single-center
	<i>Country</i>	USA
	<i>Aim (as described in the article)</i>	"The current article provides results of the final, 5-year follow-up analyses from that trial and attempts to address questions regarding the relative long-term efficacy and safety of bariatric surgery and its effects on diabetes-related end-organ disease."
	<i>Study design</i>	Originally RCT, but this is a sub-population with BMI <35
	<i>Inclusion period (year start-year end)</i>	March 2007 through January 2011
	<i>Mean / median /minimum / max period of follow-up</i>	5 years,
Intervention	<i>Specify procedures</i>	
	<i>N total</i>	49
	<i>N intervention</i>	32
	<i>N control</i>	17
	<i>N lost to follow-up</i>	Not reported for the sub-group
Population characteristics	<i>Age; Mean /median /range age</i>	-
	<i>Sex; F/M</i>	-
	<i>Year since diagnosis</i>	-
	<i>BMI</i>	-
	<i>Criteria for inclusion</i>	For the whole group: age 20 to 60 years, a glyated hemoglobin level of more than 7.0%, and a body-mass index (BMI) of 27 to 43.
	<i>Criteria for exclusion</i>	
Method	<i>Main statistical analysis</i>	Pearson's chi-square test or Fisher's exact test to evaluate the glyated haemoglobin level at clinical cutoff points of 6.0% or less (primary end point), 6.5% or less, and 7.0% or less. All who had undergone randomization and completed 5-years follow-up were analysed. Performed also ITT
	<i>Power calculation description</i>	

	<i>Endpoints of study</i>
Results	<i>Drop-out analysis</i>
	<i>Endpoints and effect estimate (RR/OR/Rate ratio/Hazard ratio 95% CI); p-value</i>
Comments	

Study: Wentworth 2014		
Study description	<i>First Author</i>	Wentworth JM, Playfair J, Laurie C, Ritchie ME, Brown WA, Burton P, et al. Multidisciplinary diabetes care with and without bariatric surgery in overweight people: a randomised controlled trial. <i>Lancet Diabetes Endocrinol</i> 2014;2(7):545-52.
	<i>Year of publication</i>	2014
	<i>Reference no.</i>	
	<i>Setting</i>	
	<i>Country</i>	Australia
	<i>Aim (as described in the article)</i>	to identify whether laparoscopic adjustable gastric band surgery can improve glucose control in people with type 2 diabetes who were overweight but not obese.
	<i>Study design</i>	RCT ACTRN12609000286246
	<i>Inclusion period (year start-year end)</i>	
	<i>Mean / median /minimum / max period of follow-up</i>	
Intervention	<i>Specify procedures</i>	Laparoscopic adjustable gastric band (LAGB)
	<i>N total</i>	51
	<i>N intervention</i>	25
	<i>N control</i>	26
	<i>N lost to follow-up</i>	I= 2, C=1
Population characteristics	<i>Age; Mean /median /range age</i>	Table 3
	<i>Sex; F/M</i>	
	<i>Year since diagnosis</i>	Table 3
	<i>BMI</i>	Table 3

	<i>Criteria for inclusion</i>	BMI between 25 and 30 diabetes duration <5 years
	<i>Criteria for exclusion</i>	autoimmune diabetes
Method	<i>Main statistical analysis</i>	5 drop outs in each group. Last observation carried forward for two individuals.
	<i>Power calculation description</i>	yes
	<i>Endpoints of study</i>	
Results	<i>Drop-out analysis</i>	Per protocol analysis (I: n=23 and C: n=25)
	<i>Endpoints and effect estimate (RR/OR/Rate ratio/Hazard ratio 95% CI); p-value</i>	
Comments		

Study: Abbatini 2014		
Study description	<i>First Author</i>	Abbatini F, Capoccia D, Casella G, Coccia F, Leonetti F, Basso N. Type 2 diabetes in obese patients with body mass index of 30-35 kg/m2: sleeve gastrectomy versus medical treatment. Surgery for Obesity & Related Diseases 2012;8(1):20-4.
	<i>Year of publication</i>	2012
	<i>Reference no.</i>	
	<i>Setting</i>	-
	<i>Country</i>	Italy
	<i>Aim (as described in the article)</i>	"to compare the effects of LSG and medical therapy on patients with T2DM and a BMI of <35 kg/m2.>"
	<i>Study design</i>	non-randomized matched controlled study
	<i>Inclusion period (year start-year end)</i>	-
	<i>Mean / median /minimum / max period of follow-up</i>	1 year
Intervention	<i>Specify procedures</i>	SG standard
	<i>N total</i>	18
	<i>N intervention</i>	9
	<i>N control</i>	9
	<i>N lost to follow-up</i>	0

Population characteristics	Age; Mean /median /range age	Table 3
	Sex; F/M	Not reported
	Year since diagnosis	Mean 5,2 years
	BMI	Table 3
	Matched for	BMI HbA1c levels C-peptide levels pretrial therapy type number of patients with T2 DM > 10 years
	Criteria for inclusion	BMI > 28 Hypertension >10 years, SBP≥140, DBP ≥90 insulin therapy in combination with other drugs, oral, for >12 months HbA1c >7% age 30-60 C-peptid level≥0,30
	Criteria for exclusion	autoimmune diabetes diabetes >10 years
Method	Main statistical analysis	NR
	Power calculation description	NR
	Endpoints of study	T2DM resolution Hypertension Dyslipidemia OSAS – obstructive sleep apnea HbA1c BMI Antidiabetic medication
Results	Drop-out analysis	
	Endpoints and effect estimate (RR/OR/Rate ratio/Hazard ratio 95% CI); p-value	
Comments		

Study: Aminian 2016		
Study description	First Author	Aminian A, Andalib A, Khorgami Z, Kashyap SR, Burguera B, Schauer PR, et al. A nationwide safety analysis of bariatric surgery in nonseverely obese patients with type 2 diabetes. Surg Obes Relat Dis 2016;12(6):1163-70.
	Year of publication	2016
	Reference no.	
	Setting	Database of the American College of Surgeons-National Surgical Quality Improvement Program

	<i>Country</i>	USA
	<i>Aim (as described in the article)</i>	to assess the safety profile in bariatric surgery in patients with T2D and mild obesity therapy on patients with T2DM and a BMI of <35 kg/m ² .
	<i>Study design</i>	single arm register, RYGB and SG
	<i>Inclusion period (year start-year end)</i>	2005 - 2014
	<i>Mean / median /minimum / max period of follow-up</i>	
Intervention	<i>Specify procedures</i>	SG standard
	<i>N total</i>	n=1300
	<i>N intervention</i>	RYGB, SG, LAGB, BDS (duodenal switch som sikkert er biliopankreatisk)
	<i>N control</i>	-
	<i>N lost to follow-up</i>	
Population characteristics	<i>Age; Mean /median /range age</i>	53,2 (10,0)
	<i>Sex; F/M</i>	-
	<i>Year since diagnosis</i>	-
	<i>BMI</i>	mean (SD): 33.5 (1.6). n= 55 BMI < 30
	<i>on insulin</i>	40%
	<i>oral hypoglycemic medication</i>	60%
	<i>Criteria for inclusion</i>	BMI ≥ 25 but < 35 retrieved from the American College of Surgeons-National Surgical Quality Improvement Program data set
	<i>Criteria for exclusion</i>	Registry study
Method	<i>Main statistical analysis</i>	mean SD and percentage
	<i>Power calculation description</i>	no
	<i>Endpoints of study</i>	<ol style="list-style-type: none"> 1) Composite morbidity: presence of 16 major adverse events: bleeding, infection, deep vein thrombosis, pulmonary embolism, pneumonia, myocardial infarction, acute renal failure, stroke, sepsis, septic shock, unplanned intubation, prolonged ventilation, cardiac arrest, need for a prlonged hospital stay, reoperation, and mortality 2) Serious morbidity: asoccurrence of a class IV or V Clavien-Dindocomplication. Class IV Clavien- Dindo complications: organ dysfunction requiring admission to intensive care unit, which includes septic shock, need for dialyses, pulmonary embolism, myocardial infarction, cardiac arrest, and mechanical intubation and reintubation. Class V represents death. 3) 30-day postoperative minor complication rate, including wound infection and urin tract infection

Results	<i>Drop-out analysis</i>
Comments	

Study: Geloneze 2012	
Study description	<p><i>First Author</i> Geloneze B, Geloneze SR, Chaim E, Hirsch FF, Felici AC, Lambert G, et al. Metabolic surgery for non-obese type 2 diabetes: incretins, adipocytokines, and insulin secretion/resistance changes in a 1-year interventional clinical controlled study. <i>Annals of surgery</i> 2012;256(1):72-8.</p> <p><i>Year of publication</i> 2012</p> <p><i>Reference no.</i> NCT00566358</p> <p><i>Setting</i> University of Campinas – patients recruited from outpatient clinics</p> <p><i>Country</i> Brazil</p> <p><i>Aim (as described in the article)</i> To compare duodenal jejunal bypass with medical care in nonobese patients with type 2 diabetes and evaluate surgically induced endocrine and metabolic changes</p> <p><i>Study design</i> non-randomised matched controlled study</p> <p><i>Inclusion period (year start-year end)</i> 2006-</p> <p><i>Mean / median /minimum / max period of follow-up</i></p>
Intervention	<p><i>Specify procedures</i> SG standard</p> <p><i>N total</i> 36 analysed,</p> <p><i>N intervention</i> 18, lost to follow up=0</p> <p><i>N control</i> 18, lost to follow-up=2, early drop out</p> <p><i>N lost to follow-up</i></p>
Population characteristics	<p><i>Age; Mean /median /range age</i> Table 3</p> <p><i>Sex; F/M</i> 9 males in each group</p> <p><i>Year since diagnosis</i> Table 3</p> <p><i>BMI</i> Table 3</p> <p><i>Matched for</i> Age, BMI, gender time of diagnosis</p> <p><i>Criteria for inclusion</i> type 2 diabetes were treated with insulin for less than 5 years (plus oral antidiabetic agents), aged between 18 and 60 years, had diagnosis of type 2 diabetes less than 15 years ago, had average HbA1c of 7.5% to 10%, had residual β-cell function (fasting C-peptide more than 1.2 ng/mL), had autoimmunity absent (negative anti-deoxycarboxylase antibodies), had no history of major diseases, and had stable weight with a body mass index from 25 to 29.9 kg/m².</p>

	<i>Criteria for exclusion</i>	a history of gastrointestinal surgery, presence of active dyspeptic symptoms or inflammatory disease detected by endoscopy, and the use of incretin-mimetics or DPP-4 inhibitors.
Method	<i>Main statistical analysis</i>	Non parametric methods
	<i>Power calculation description</i>	yes
	<i>Endpoints of study</i>	Fasting glucose HbA1c Insulin resistance Insulin production and betacell secretory capacity Incretin production DPP- 4 concentration Glucagon, free fatty acid Adipocytokine production Changes in antidiabetic medicine Adverse events
Results	<i>Drop-out analysis</i>	
Comments		

Study: Horwitz 2016		
Study description	<i>First Author</i>	Horwitz D, Saunders JK, Ude-Welcome A, Marie Schmidt A, Dunn V, Leon Pachter H, et al. Three-year follow-up comparing metabolic surgery versus medical weight management in patients with type 2 diabetes and BMI 30-35. The role of sRAGE biomarker as predictor of satisfactory outcomes. Surg Obes Relat Dis 2016;12(7):1337-41.
	<i>Year of publication</i>	2016
	<i>Reference no.</i>	Original trial – but not this:
	<i>Setting</i>	
	<i>Country</i>	USA
	<i>Aim (as described in the article)</i>	To study long-term outcomes of patients with T2D and BMI 30–35 treated with metabolic surgery or medical weight management (MWM) and search for predictors of T2D remission.
	<i>Study design</i>	Retrospective review of the original cohort including patients crossing over from medical weight management
	<i>Inclusion period (year start-year end)</i>	-
<i>Mean / median /minimum / max period of follow-up</i>	3 years, n=32	

Intervention	<i>Specify procedures</i>	Surgery: Rouxen-Y gastric bypass (RYGB), laparoscopic sleeve gastrectomy (LSG), or laparoscopic adjustable gastric banding (LAGB) based on patient preference MWM: sessions over 6 months, holding weekly for the first month and then biweekly for the remaining 5 months. In these 30-minute sessions, the clinician offered dietary counseling, physical activity recommendations, and goal-setting guidance. Patients were also provided with pedometers, with a goal of 150 min/wk of low-impact physical activity.
	<i>N total</i>	57
	<i>N intervention</i>	Randomly assigned: 27. Analyzed: 30 including 10 cross-over.
	<i>N control</i>	Randomly assigned: 28.
	<i>N lost to follow-up</i>	19? – follow-up data in n=38. Three years: follow –up: 20/27 in surgery group and 12/14 in MMV
Population characteristics	<i>Age; Mean /median /range age</i>	Table 3
	<i>Sex; F/M</i>	Originally: Surgery: 23 MMV: 22/28
	<i>Year since diagnosis</i>	Table 3
	<i>BMI</i>	Table 3
	<i>Matched for</i>	Not matched and cross over
	<i>Criteria for inclusion</i>	T2DM
	<i>Criteria for exclusion</i>	NR
Method	<i>Main statistical analysis</i>	-
	<i>Power calculation description</i>	-
	<i>Endpoints of study</i>	Diabetes remission HbA1c Diabetes improvement Diabetes worsening BMI % Weight loss
Results	<i>Drop-out analysis</i>	No, Cross over
Comments		
Study: Scopinaro 2011 overweight Scopinaro 2011 obese		
Study description	<i>First Author</i>	Scopinaro N, Adami GF, Papadia FS, Camerini G, Carlini F, Briatore L, et al. The effects of biliopancreatic diversion on type 2 diabetes mellitus in patients with

		mild obesity (BMI 30-35 kg/m ²) and simple overweight (BMI 25-30 kg/m ²): a prospective controlled study. <i>Obes Surg</i> 2011;21(7):880-8.
		Scopinaro N, Adami GF, Papadia FS, Camerini G, Carlini F, Fried M, et al. Effects of biliopancreatic diversion on type 2 diabetes in patients with BMI 25 to 35. <i>Ann Surg</i> 2011;253(4):699-703.
	<i>Year of publication</i>	2011
	<i>Reference no.</i>	-
	<i>Setting</i>	-
	<i>Country</i>	Italy
	<i>Aim (as described in the article)</i>	"Diabetic patients with BMI \geq 35 showed then a much better response to BPD than those with BMI 25–34.9, considered together. The aim of the present study is to investigate if the same phenomenon of better response at higher BMI also exists within the lower BMI group. Therefore, the results obtained with BPD in T2DM patients with mild obesity (BMI 30–34.9) were compared with those observed in diabetic patients with simple overweight (BMI 25–29.9).
	<i>Study design</i>	Prospectively matched study
	<i>Inclusion period (year start-year end)</i>	
	<i>Mean / median /minimum / max period of follow-up</i>	2 years
Intervention	<i>Specify procedures</i>	Biliopancreatic diversion (BPD)
	<i>N total</i>	68
	<i>N intervention</i>	N=15 BMI between 30 -35 - obese, n= 15 BMI below 30- overweight
	<i>N control</i>	N=20 obese, n= 18 overweight
	<i>N lost to follow-up</i>	
Population characteristics	<i>Age; Mean /median /range age</i>	Table 3
	<i>Sex; F/M</i>	Obese: 6 males, 9 females Overweight: 13 males, 2 females
	<i>Year since diagnosis</i>	Table 3
	<i>BMI</i>	Table 3
	<i>Matched for</i>	Gender Age BMI HbA1c concentrations Duration of diabetes
	<i>Criteria for inclusion</i>	BMI < 35, age between 35 and 70 years, type 2 diabetes as per ADA criteria [25], HbA1c \geq 7.5%, minimum diabetes duration 3 years, medical therapy according to good clinical practice,
	<i>Criteria for exclusion</i>	positivity for anti-islet or anti-GAD antibodies, C-peptide lower than 0.5 ng/mL, pregnancy, severe current inflammatory, neurologic or cardiovascular disease, malignancy, contraindications to obesity surgery or to BPD, and any other condition

		which, in the judgment of the investigators, could threaten patient safety or bias study results.
Method	<i>Main statistical analysis</i>	ITT not reported
	<i>Power calculation description</i>	Not reported
	<i>Endpoints of study</i>	HOMA-IR Acute insulin response to intravenous glucose load Serum C-peptide Hypertension Hypertiglyceremia Hypercholesterolemia – serum total cholesterol HbA1c
Results	<i>Drop-out analysis</i>	Not reported
Comments		

Studie: Scopinaro 2014		
Study description	<i>First Author</i>	Scopinaro N, Adami GF, Papadia FS, Camerini G, Carlini F, Briatore L, et al. Effects of gastric bypass on type 2 diabetes in patients with BMI 30 to 35. <i>Obes Surg</i> 2014;24(7):1036-43.
	<i>Year of publication</i>	2014
	<i>Reference no.</i>	NCT00996294
	<i>Setting</i>	
	<i>Country</i>	Italy
	<i>Aim (as described in the article)</i>	This study aims to investigate if the benefits on glycemic control following Roux-en-Y gastric bypass (RYGB) in morbidly obese type 2 diabetes (T2DM) patients are maintained in the 30–35 kg/m ² BMI (body mass index) range, comparing results with those in literature.
	<i>Study design</i>	Prospective matched controlled study
	<i>Inclusion period (year start-year end)</i>	-
	<i>Mean / median /minimum / max period of follow-up</i>	3 years
Intervention	<i>Specify procedures</i>	Roux-En-Y gastric bypass Standard medical care
	<i>N total</i>	47
	<i>N intervention</i>	20
	<i>N control</i>	27
	<i>N lost to follow-up</i>	

Population characteristics	Age; Mean /median /range age	Table 3
	Sex; F/M	-
	Year since diagnosis	Table 3
	BMI	Table 3
	Matched for	Gender BMI Diabetes duration HbA1c
	Criteria for inclusion	type 2 diabetes as per American Diabetes Association (ADA) criteria, age between 35–70 years, BMI between 30.0–34.9 kg/m ² , minimum diabetes duration 3 years, glycated hemoglobin (HbA1c) $\geq 7.5\%$ despite medical therapy according to good clinical practice (GCP),
	Criteria for exclusion	positivity for antiislet antibodies; C-peptide lower than 0.5 ng/ml; pregnancy; severe current inflammatory, neurologic, or cardiovascular illness; malignancy; contraindications to obesity surgery or specifically to RYGB; and any other condition that in the judgement of the investigators, could threaten patients' safety or bias study results
Method	Main statistical analysis	
	Power calculation description	-
	Endpoints of study	Diabetes remission HbA1c HOMA_IR Acute insulin response- AIR Oral glucose tolerance test (OGTT), calculation of insulinogenic index and insulin sensitivity index C-peptide serum Intravenous glucose test (IVGTT) Hypertiglycemia Pre and post meal glucose test BMI Waist Hypertension Hypercholesterolemia insulin
Results	Drop-out analysis	Not reported
Comments		

Studie: Serrot 2011

Study description	First Author	Serrot FJ, Dorman RB, Miller CJ, Slusarek B, Sampson B, Sick BT, et al. Comparative effectiveness of bariatric surgery and nonsurgical therapy in adults with type 2 diabetes mellitus and body mass index <35 kg/m ² . Surgery 2011;150(4):684-91.
	Year of publication	2011

	<i>Reference no.</i>	
	<i>Setting</i>	University of Minnesota bariatric surgery database and primary care database
	<i>Country</i>	USA
	<i>Aim (as described in the article)</i>	"The primary purpose of this paper is to examine comparative effectiveness in 1-year follow-up data of RYGB to routine medical management (nonsurgical controls; NSCs) in achieving appropriate American Diabetes Association (ADA) therapeutic targets for T2DM in patients with class I obesity (BMI 30–34.9 kg/m ²).
	<i>Study design</i>	Retrospective, surgery and medically treated patients from a database
	<i>Inclusion period (year start-year end)</i>	2001-2009
	<i>Mean / median /minimum / max period of follow-up</i>	1 year
Intervention	<i>Specify procedures</i>	Gastric bypass Standard medical management – counseling regarding nutrition, exercise and weight management
	<i>N total</i>	34
	<i>N intervention</i>	17
	<i>N control</i>	17
	<i>N lost to follow-up</i>	– database
Population characteristics	<i>Age; Mean /median /range age</i>	Table 3
	<i>Sex; F/M</i>	RYGB: female 13 / medical: female 6
	<i>Year since diagnosis</i>	Table 3
	<i>BMI</i>	Table 3
	<i>Matched for</i>	BMI
	<i>Criteria for inclusion</i>	BMI below 35
	<i>Criteria for exclusion</i>	-
Method	<i>Main statistical analysis</i>	
	<i>Power calculation description</i>	Post-hoc non-parametric power analyses to determine the type II error
	<i>Endpoints of study</i>	Glycemic control, HbA1c, Cholesterol Blood pressure Weight loss, kg (pounds) Readmission and complications
Results	<i>Drop-out analysis</i>	
Comments		

Vedlegg 5: Resultater klinisk effekt og sikkerhet samt helseøkonomi

Tabell 1: Resultater for taiwanesere og amerikanaere i Chong 2017

Chong 2017 2 år	RCT	inkludert n=71 fullført n= drop outs n=	Pasienter BMI: mellom 30-35
NCT00641251		Intervensjon RYGB n= 36 n=22 amerikanere n=14 Taiwanesere fullførte=	Kontroll 1 standard medikamentell n=35 n=19 amerikanere n=16 Taiwanesere fullførte=
Diabetes full remisjon HbA1c < 6,0%	n (%)	am: 3 /22 (14%) taiw: 4 /14 (29%) tot: 7 / 36 (19%)	0 /35
Diabetes partiell remisjon HbA1c < 6,5%	n (%)	am: 3 /22 (14%) Taiw: 4 / 14 (29%) tot: 7 /36 (19%)	0 /35
Totalt < 6 og 6,5 % HbA1c < 7%		14 / 36	0 / 35
	n (%)	am: 14 /22 (64 %) Taiw: 12 /14 (86 %) tot: 26 / 36 (72 %)	am: 3 /19 (16 %) taiw: 3 /16 (19 %) tot: 6 /35 (17%)
HbA1c, % mean (SD)	baseline		
mean (SD) endring	2 år	am: -2,83 (1,58) taiw: -3,24 (1,05) tot:	am: -1,41 (1,56) taiw: -0,59 (1,52) tot:
Fastende glukose	baseline		
plasma mmol/l endring	2 år	am: -6,50 (5,22) taiw: -5,30 (2,64) tot:	am: -2,35 (4,42) taiw: -1,04 (3,49) tot:
BMI mean (SD)	baseline		
mean (SD) endring	2 år	am: -8,1 (3,6) taiw: -6,9 (2,1) tot:	am: -2,8 (2,5) taiw: -1,9 (1,9) tot:
Kg mean (SD) (95 %KI)	baseline		
mean(SD) kg endring	2 år	am: -24,2 (11,2) taiw: -18,4 (5,9) tot:	am: -8,1 (7,9) taiw: -4,2 (4,5) tot:

Tabell 2: "Summary of findings"-tabell for ikke-randomiserte studier

Fedmekirurgi sammenliknet med medikamentell behandling for diabetes type 2

Patient or population: Type 2 Diabetes
 Setting:
 Intervention: Bariatric surgery
 Comparison: pharmacological treatment

Utfallsmål	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relativ effekt (95% KI)	Ne deltakere (studier)	Tillit til dokumentasjonen (GRADE)
	Risiko med medikamentell behandling	Risiko med fedmekirurgi			
Remisjon av diabetes type 2					
Ikke-randomisert oppfølging: 1 år	43 per 1 000	283 per 1 000 (92 til 867)	RR 6,50 (2,12 til 19,93)	169 (4 observasjonsstudier)	⊕⊕⊕○ MIDDELS ^{a b}
Ikke-randomisert oppfølging: 2 år	0 hendelser i kontrollgruppene	– ikke mulig å beregne	RR 21,45 (4,30 til 107,02)	115 (2 observasjonsstudier)	⊕⊕⊕○ MIDDELS ^{a b}
HbA1c					
Ikke-randomisert oppfølging: 1 år	Gjennomsnittlig HbA1c var 7,9 % i kontrollgruppen	I gjennomsnitt var HbA1c i intervensjonsgruppen 1,04 % lavere (0,34 % lavere til 1,74 % lavere)		167 (4 observasjonsstudier)	⊕⊕○○ LAV ^{a c}
Ikke-randomisert oppfølging: 2 år	Gjennomsnittlig HbA1c var 7,4 % i kontrollgruppen	I gjennomsnitt var HbA1c i intervensjonsgruppen 0,95 % lavere (0,15 % lavere til 1,74 % lavere)		115 (2 observasjonsstudier)	⊕⊕○○ LAV ^{a c}
Fastende glukose					
Ikke-randomisert oppfølging: 1 år	Gjennomsnittlig fastende glukose var x mmol/l i kontrollgruppen	I gjennomsnitt var fastende glukose i intervensjonsgruppen lavere 0.50 mmol/l lavere (0,11 lavere til 0,12 høyere).		167 (4 observasjonsstudier)	⊕○○○ SVÆRT LAV ^{a d}
Ikke-randomisert oppfølging: 2 år	Gjennomsnittlig fastende glukose var x mg/dl i kontrollgruppen	I gjennomsnitt var fastende glukose i intervensjonsgruppen 0,24 mmol/l lavere (0,67 lavere til 0,19 høyere)		113 (2 observasjonsstudier)	⊕○○○ SVÆRT LAV ^{a d}
KMI					
Ikke-randomisert oppfølging: 1 år	Gjennomsnittlig KMI var 30 kg/m ² i kontrollgruppen	I gjennomsnitt var KMI i intervensjonsgruppen 5,32 enheter lavere (1,9 lavere til 8,74 lavere)		(4 observasjonsstudier)	⊕⊕○○ LAV ^{a c}
Ikke-randomisert oppfølging: 2 år	Gjennomsnittlig KMI var 31 kg/m ² i kontrollgruppen	I gjennomsnitt var KMI i intervensjonsgruppen 5,17 enheter lavere (2,04 lavere til 8,31 lavere lavere)		115 (2 observasjonsstudier)	⊕⊕○○ LAV ^{a c}

Forklaringer*

- a. trekker ikke for blinding fordi utfallsmålet var målt objektivt
- b. få hendelser, men effekten var stor og trekker derfor ikke. Samsvarer med resultatet i RCTene og graderer opp.
- c. få pasienter, men graderer ikke ned fordi resultatet samsvarer med RCTene
- d. Resultatene samsvarer ikke helt med RCTene

Vedlegg 6: Prosjektplan

Prosjektplan: Fedmekirurgi for personer med diabetes type 2 og kroppsmasseindeks (KMI) under 35

Prosjektnummer: ID2016_059

Plan utarbeidet 6.03.2017
(dd.mm.åååå):

Kort tittel: Fedmekirurgi ved diabetes type 2 og en KMI under 35

Kort beskrivelse/sammendrag

Kunnskapssenteret i Folkehelseinstituttet har fått i oppdrag av Bestillerforum regionale helseforetak (RHF) i Nye metoder å utarbeide en fullstendig metodevurdering om effekt og sikkerhet av fedmekirurgi for personer med diabetes type 2 og en kroppsmasseindeks (KMI) under 35. Rapporten vil også inneholde en helseøkonomisk evaluering knyttet til bruk av fedmekirurgi sammenliknet med ikke-kirurgisk behandling.

English:

“Bariatric surgery for Type 2 diabetes and a BMI below 35”

The Knowledge Centre in the Norwegian Institute of Public Health has been commissioned by “Ordering Forum, Regional Health Authorities (RHF) in The National System for Managed Introduction of New Health Technologies within the Specialist Health Service in Norway” to prepare an HTA on the effectiveness and safety of bariatric surgery compared with non-surgical interventions in the treatment of patients with Type 2 Diabetes and a body mass index (BMI) below 35. The report will also include a health economic evaluation related to the use of bariatric surgery compared with non-surgical interventions.

Prosjektkategori og oppdragsgiver

Produkt (programområde): Fullstendig metodevurdering

Tematisk område: Diabetes type 2, kirurgi, endokrinologi

Oppdragsgiver: Bestillerforum RHF i Nye metoder
(med navn på kontaktperson for eksterne prosjekter):

Prosjektledelse og medarbeidere

Prosjektleder: Liv Giske, seniorforsker

Prosjektansvarlig (gruppeleder):	Brynjar Fure, forskningsleder
Interne medarbeidere:	Anna Stoinska-Schneider, helseøkonom Ida Kristin Ørjasæter Elvsaa, forsker Ulrikke Højslev Lund, helseøkonom Arna Desser, helseøkonom Elisabet Hafstad, bibliotekar Helene Arentz-Hansen, seniorforsker Vidar Vang, rådgiver
Eksterne medarbeidere:	Fagekspertter oppnevnt av de regionale helseforetakene: <ul style="list-style-type: none"> - Jøran Hjelmæsæth, senterleder, dr. med., spesialist i indremedisin og nyresykdommer, Sykehuset i Vestfold HF, og professor ved Avdeling for endokrinologi, sykkelig overvekt og forebyggende medisin, Medisins klinikk, Institutt for klinisk medisin, Universitetet i Oslo - Tom Mala, overlege, dr.med., spesialist i gastroenterologisk kirurgi med spesialkompetanse fedmekirurgi, OUS, Ullevål Brukerrepresentanter: <ul style="list-style-type: none"> - avventer svar fra Diabetesforbundet
Plan for erstatning ved prosjektdeltakeres fravær:	Prosjektansvarlig finner erstatter

Oppdraget

Kunnskapssenteret i Folkehelseinstituttet har fått i oppdrag av Bestillerforum regionale helseforetak (RHF) i Nye metoder om å utarbeide en fullstendig metodevurdering om «Kirurgi i behandling av personer med diabetes type 2 og kroppsmasseindeks (KMI) under 35». Oppdragsdato var 22.08.2016.

Mål

Hovedmålet er å utarbeide en metodevurdering der vi a) systematisk oppsummerer og kvalitetsvurderer tilgjengelig relevant forskningsdokumentasjon om effekt og sikkerhet, og b) gjør en helseøkonomisk analyse og evaluering av fedmekirurgi for personer med diabetes type 2 og KMI under 35 sammenliknet med ikke-kirurgisk be-

handling. Utfallsmålene er diabetes type 2 målt som endring i blodsukker mål og /eller antall pasienter definert i bedring eller forverring, dødelighet, bivirkninger og diabetesrelatert sykdom, livskvalitet og vektendring.

Bakgrunn

Forekomst og sykdomsbeskrivelse

Diabetes skyldes mangel på insulin og / eller nedsatt insulinvirkning (insulinresistens), og kan deles i flere undertyper. Felles for de alle er økt konsentrasjon av glukose i blodet, og diabetes type 2 er den vanligste formen og utgjør cirka 80 – 90 prosent av all diabetes (1). Forekomsten av sykdommen har økt betydelig de senere år, og det er anslått at cirka 218000 (4,3 prosent) personer har diabetes type 2 i Norge i dag (2). De fleste befolkningsundersøkelser skiller ikke mellom diabetes type 1 og type 2. Beregningene er derfor anslag basert på antall som bruker blodsukkersonkende medisin, og antall som behandles med diett og mosjon minus antallet man anslår har diabetes type 1. I tillegg har sannsynligvis også en stor andel personer diabetes uten å vite om det (2). Helseundersøkelsen i Nord-Trøndelag (HUNT undersøkelsen) viste at andelen personer med diabetes økte fra 2,9 prosent i 1998 til 4,3 prosent i 2008 (2). Det er gjennomsnittlig flere menn enn kvinner som får diabetes. Forekomsten øker med økende alder, og er høyere i sosioøkonomisk svakere grupper. Enkelte etniske grupper er mer utsatt for å få sykdommen enn andre, og gjelder særlig personer fra Asia og Afrika (3).

Utvikling av diabetes type 2 skyldes både arvelige og miljømessige faktorer. Overvekt, genetisk disposisjon, passiv livsstil og etnisitet regnes som de viktigste risikofaktorene, der overvekt er viktigste enkeltfaktor (3). Røyking er også nevnt som risikofaktor (2). Overvekt og fedme defineres ut fra kroppsmasseindeks (KMI) der vekt deles på høyden i andre på følgende måte (4, 5):

Normal: KMI fra 18,5 til 24,9 kg/m²

Overvekt: KMI fra 25 til 29,9 kg/m²

Fedme grad I: KMI fra 30 til 34,9 kg/m²

Fedme grad II: KMI fra 35 til 39,9 kg/m²

Fedme grad III: KMI 40 kg/m² eller mer

Når insulinproduksjonen i bukspyttkjertelen ikke er høy nok til å kompensere for nedsatt insulinvirkning (insulinresistens) i lever og skjelettmuskulatur, stiger innholdet av glukose i blodet. Symptomene ved for høyt blodsukker er ofte uspesifikke, og inkluderer tretthet, slapphet, hyppig vannlatning, tørste, soppiinfeksjoner, sår som ikke gror, kvalme og forvirring. Langtidskomplikasjoner ved dårlig regulert diabetes er hjertekarsykdommer som hjerteinfarkt, slag, sykdommer i øyets netthinne (retinopati), nyreskade (nefropati) og nevropatier. Diabetes er en alvorlig sykdom,

og kan gi økt dødelighet av spesielt hjerteinfarkt og hjerneslag (6) særlig når sykdommen oppstår ved samtidig fedme (7).

I følge de nylig utgitte retningslinjene for diagnostisering og behandling av diabetes stilles diagnosen ved (3):

- HbA_{1c} ≥ 6,5 % / 48 mmol/mol eller
- fastende plasma-glukose ≥ 7,0 mmol/L eller
- plasma-glukose ≥ 11,1 mmol/L to timer etter en oral glukosebelastning.

HbA_{1c} bør brukes som primært diagnostikum for diabetes. HbA_{1c} er et uttrykk for gjennomsnittlig plasma glukosekonsentrasjonen de siste to til tre månedene der man måler andelen hemoglobin som har bundet til seg glukose. Verdi over diagnostisk grense må bekreftes i ny prøve før diagnosen kan stilles (3).

Behandling ved diabetes type 2.

Vanlig behandling av diabetes type 2 er livsstilsendringer og medikamentell behandling. I følge Verdens helseorganisasjon (WHO) kan 90 % av sykdommen forebygges ved endring av kosthold, røykevaner og økt fysisk aktivitet (8). Vektreduksjon og kosthold med fiberrike matvarer, fisk / sjømat, fugl og mindre forbruk av rødt kjøtt samt begrenset inntak av sukker og stivelsesholdig mat har gunstig effekt på diabetes (3). Fysisk aktivitet har en positiv effekt på virkningen av insulin (1). Det er indikasjoner på at selv en vektnedgang på fem til ti prosent samt 30 til 60 minutter daglig fysisk aktivitet på moderat intensitet kan ha en klinisk gunstig effekt (1). For en gruppe personer med diabetes type 2 og fedme er fedmekirurgi en mulig behandling i henhold til norske og internasjonale kriterier, det vil si når KMI er 35 eller mer (ved fedme grad II og III). En metodevurdering fra Kunnskapscenteret om langtids-effekter etter fedmekirurgi fant at fedmekirurgi kunne gi tilbakegang (remisjon) av diabetes type 2 hos en (stor) andel av disse personene (9). I nye retningslinjer for behandling av diabetes type 2 åpnes det nå i flere land for å vurdere bruk av fedmekirurgi også av personer med diabetes type 2 og KMI under 35 dersom intensiv livsstilsbehandling (atferdsbehandling, kalori restriksjon, fysisk aktivitet og eventuelt vektreduserende medikamenter) ikke har gitt tilfredsstillende effekt. Dette gjelder også i Norge der de nye retningslinjene for diabetesbehandling anfører at “Vektreduserende kirurgi kan også være aktuelt hos enkelte pasienter med KMI < 35 kg/m² etter en grundig utredning og vurdering av et tverrfaglig team med spesiell ekspertise på vektreduserende kirurgi (tredjelinjetjeneste/regionalt senter)” (3).

Kirurgiske metoder:

Det finnes ulike hypoteser for hvorfor og hvordan fedmekirurgi kan ha effekt på remisjon av diabetes, men de nøyaktige mekanismene er ikke klarlagt. Vekttap og økt følsomhet for insulin er antatt sentrale virkningsmekanismer. Kort tid (dager) etter

fedmekirurgi (gjelder sannsynligvis både gastrisk bypass og sleeve-gastrektomi) vil lavt matinntak bedre leverens insulinfølsomhet som medfører lavere fastende blodsukker. I tillegg vil raskere transport av næring til spesialiserte celler i tynntarmen medføre økt produksjon av glukagonliknende peptid 1 (GLP-1) etter måltider. Økt GLP-1 gir økt insulinsekresjon, økt metthet og lavere blodsukker etter måltider. Senere (uker/måneder) vil vektreduksjon også medføre økt insulinfølsomhet (for eksempel i muskel) og medføre lavere blodsukker (10, 11).

De vanligste kirurgiske metodene som kan benyttes ved fedme og diabetes i Norge i dag er gastrisk bypass og sleeve-gastrektomi. Begge metodene gjør det enklere å gå ned i vekt fordi man blir forttere mett og mindre sulten etter operasjonen. Det ble i 2015 opprettet et nasjonalt register for all fedmekirurgi som forhåpentligvis i nær framtid kan gi en god oversikt over bruken, sideeffekter og langtidsvirkninger av fedmekirurgi i Norge. Andre metoder som har blitt benyttet er biliopancreatisk avledning med duodenal omkobling og minigastrisk bypass.

Gastrisk bypass var den vanligste metoden i Norge frem til 2014 og ble gjort ved 90 prosent av alle fedmeoperasjonene. I dag brukes gastrisk bypass og sleeve-gastrektomi omtrent i like stort omfang i Norge. Cirka 95 prosent av magesekken og cirka 50 cm av første tredjedel av tynntarmen kobles bort og skjøtene stiftes. På denne måten vil næringen ikke gå gjennom magesekken og første del av tynntarmen på vanlig måte. Dette gjør at pasienten kan spise kun små mengder av gangen, og fordøyelsessaftene fra lever og bukspyttkjertelen tilføres lenger nede i tarmen. Pasientene anbefales å ta kosttilskudd resten av sitt liv, og vanlige komplikasjoner kan være jern-, kalsium- og mangel på vitamin D og B-12.

Sleeve-gastrektomi gjøres i økende grad, og utgjør nå omkring halvparten av alle fedmeoperasjoner som gjøres i Norge. Ved denne metoden fjernes cirka 75-85 prosent av magesekken slik at den resterende delen er formet som et langsgående rør. Det gjøres ikke endringer i tarmanatomien, men redusert volum av syreproduserende celler ha noe å si for opptak fra tarmen. Pasientene anbefales ofte å ta tilskudd av vitaminer og mineraler som ved gastrisk bypass (se <https://fellesinnhold.hn.nhn.no/behandlinger/fedme-hos-voksne>). Rapporterte bivirkninger er oppkast på grunn av overspising eller fordi man spiser for raskt, og reflux av syre opp i spiserøret.

Ved **biliopankreatisk avledning med duaodenal omkobling** gjør man først en sleeve-gastrektomi for deretter å koble ut større deler av tarmen slik at maten og fordøyelsessaftene først møtes helt nederst i tynntarmen. Metoden er teknisk komplisert å utføre og har medført flere komplikasjoner enn de andre operasjonsmetodene, blant annet betydelig malabsorpsjon som øker faren for alvorlige mangeltilstander (12, 13). Effekten på vekt og diabetes synes best ved bruk av denne metoden, men prosedyren er ikke anbefalt å bruke på pasienter med KMI under 35 (14) og brukes generelt i meget lite omfang i Norge i dag.

Minigastrisk bypass er en ny metode som benyttes i økende omfang internasjonalt og som innebærer en slags sleeve-gastrektomi operasjon, men der magesekken deles av og tynntarm koples på magesekkrøret. Dermed kobles også deler av tynntarmen ut ved denne operasjonen. Metoden er enda ikke mye brukt i Norge og er ikke godt dokumentert i studier.

Metoder og arbeidsform

Vi vil utarbeide en fullstendig metodevurdering som vil inneholde:

1. En systematisk oversikt om effekt og sikkerhet ved fedmekirurgi for behandling av type 2 diabetes med KMI under 35 kg/m² sammenliknet med livsstils- og/ eller medikamentell behandling.
2. En helseøkonomisk analyse sammenliknet med livsstils- og/ eller medikamentell behandling.

For å bistå med relevant kunnskap, er det satt sammen en ekstern faggruppe bestående av en spesialist i endokrinologi, indremedisin og nyresykdommer og en spesialist i fedmekirurgi. Faggruppen har bidratt til utforming av problemstillingen, valg av studiedesign og søkeord samt skriving av bakgrunnsinformasjon om forekomst og behandling av diabetes. Videre vil faggruppen bidra med utfyllende informasjon om relevante publikasjoner, tolkning av resultater og gi innspill på rapporten underveis til ferdig produkt. Vi vil diskutere med statistiker omkring eventuelle statistiske beregninger.

Litteratursøk

Søkestrategi utarbeides av forskningsbibliotekar. Valg av emneord og tekstord vil kvalitetssikres av den eksterne faggruppen og hele søkestrategien vil fagfelleverdes av en annen bibliotekar. Ved søk etter forskning vil vi systematisk samle inn all relevant litteratur som omhandler problemstillingen. Vi begrenser søket til ulike emneord og tekstord for diabetes (populasjon) og vektreduserende kirurgi (intervensjon). Vi vil benytte metodefilter tilpasset inklusjonskriteriene og et eget metodefilter for helseøkonomi, men ikke avgrense på språk eller publikasjonsår i søkestrategiene.

Vi vil søke i følgende databaser:

- CINAHL (EBSCO)
- Cochrane Library: Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effect, Cochrane Central Register of Controlled Trials
- Embase (Ovid)
- Epistemonikos
- HTA database (Centre for Reviews and Dissemination)
- ISI Web of Science (systematisk søk og siteringssøk)
- MEDLINE (Ovid)

- PsycINFO (Ovid)
- PubMed (studier som ikke er i MEDLINE)
- ICTRP Search Portal
- Clinical Trials
- PROSPERO
- POP database
- NHS Economic Evaluation Database (NHS EED)
- [Cost-Effectiveness Analysis \(CEA\) Registry](#)

Vi vil gjennomgå referanselister i relevante inkluderte studier for å identifisere ytterligere studier.

Inklusjonskriterier:

Populasjon	Personer 18 år eller eldre med diabetes type 2 og KMI under 35 kg/m ²
Tiltak	Kirurgisk behandling med gastrisk bypass, sleeve-gastrektomi eller tilsvarende
Sammenlikning	<ul style="list-style-type: none"> • Ikke-kirurgisk behandling: Livsstilsendringer og /eller medikamentell behandling
Utfall	<p><u>Klinisk effekt og sikkerhet:</u></p> <p><i>Primære utfallsmål:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Diabetes – blodsuktermålinger og antall pasienter definert i bedring eller forverring • Dødelighet og overlevelse • Bivirkninger og uønskede hendelser, - se også diabetesrelatert sykdom <p><i>Sekundære utfallsmål</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Diabetesrelatert sykdom (mikro- og makrovaskulære) <ul style="list-style-type: none"> ○ Hjerteinfarkt: død og sykdom ○ Hjerneslag: død og sykdom ○ Sykdommer i øyets netthinne (retinopati), nyreskade (nefropati) og nevropatier • Helserelatert livskvalitet • Kroppsvekt • Helserelatert livskvalitet målt som kvalitetsjusterte leveår: quality-adjusted life-years (QALY)
Språk	Ingen begrensning
Studiedesign	Fullstendige metodevurderinger og systematiske oversikter dersom problemstillingen og våre inklusjons- og eksklusjonskriterier inklusive studiedesign på primærstudier er dekket. For effekt vil vi inkludere randomiserte og ikke-randomiserte kontrollerte prospektive studier. For sikkerhet vil vi også inkludere studier

	uten kontrollgrupper der deltakerantallet er minst 500. For helseøkonomi vil vi inkludere tidligere kostnadseffektivitetsstudier relevante for norske forhold (cost - effectiveness analysis (CEA), cost-utility analysis (CUA) samt norske kostnadsstudier)
--	--

Eksklusjonskriterier:

Publikasjonstyper	Publikasjonstyper som abstrakter og doktoravhandlinger.
Tiltak	Operasjonsmetoder som ikke lenger brukes. Vi vil ikke sammenlikne ulike operasjonsmetoder.
Utfall	Effekt: Studier som ikke rapporterer utfall på ett eller flere diabetesmål

Studiedesign:

Dersom vi identifiserer en (eller flere) fullstendige metodevurderinger (på engelsk: HTA: Health Technology Assessment) eller systematiske oversikter av høy kvalitet som dekker problemstillingen, vil vi formidle oversikten dersom søket ikke er eldre enn to år. Hvis søket er eldre enn to år, vil vi søke etter nyere primærstudier etter siste oppdaterte søk. Dersom vi ikke finner en relevant metodevurdering eller systematisk oversikt vil vi søke etter primærstudier. For vurdering av effekt og sikkerhet vil vi inkludere randomiserte og ikke-randomiserte kontrollerte prospektive studier. For sikkerhet, det vil si dødelighet, bivirkninger og uønskede hendelser, vil vi også inkludere studier med før- og etter målinger uten kontrollgruppe der deltakerantallet er 500 eller mer.

Artikkelutvelging og kritisk vurdering av oversikter og studier:

To medarbeidere vil velge ut publikasjoner i en trinnvis prosess uavhengig av hverandre (15). Tittel og sammendrag til alle identifiserte referanser vil vurderes opp mot inklusjons- og eksklusjonskriteriene. Relevante og mulig relevante publikasjoner bestilles inn i fulltekst for endelig vurdering mot inklusjons- og eksklusjonskriteriene. For effekt og sikkerhet fylles det ut et inklusjonsskjema for hver publikasjon. To medarbeidere vil vurdere metodisk kvalitet i systematiske oversikter eller fullstendige metodevurderinger og risiko for skjevhet i de inkluderte studiene ved hjelp av sjekklister vedlagt Kunnskapscenterets håndbok (15). Vi vil benytte oss av sjekklister for systematiske oversikter, «Risk of bias» skjema for randomiserte og ikke-randomiserte kontrollerte studier og sjekklister for kohortstudier/studier uten kontrollgruppe. Uenighet om inklusjon, eksklusjon eller risiko for systematiske feil i studiene, vil bli løst ved diskusjon eller av en tredje medarbeider ved behov.

Dataauthenting, sammenstilling og kvalitetsvurdering av resultater:

Analyse av kliniske utfall:

Én medarbeider vil trekke ut relevante data fra studiene til et datauttrekksskjema eller til tabeller. Alle dataene vil sjekkes av en annen medarbeider. Vi vil registrere studiens formål, årstall for publikasjonen, førsteforfatter, land, studiedesign, varighet av studien, setting, antall deltakere, alder, kjønn, varighet av diabetes, type fedmekirurgi, sammenlignende tiltak, utfall og resultater.

For studier med kontrollgrupper vil effektdata analyseres ved hjelp av programvaren Review Manager 5.03 (RevMan 5). Dersom vi vurderer at det er hensiktsmessig å sammenstille dataene, vil vi gjøre meta-analyser. Vi vil bruke en «random effects»-modell, der man åpner for at det kan være systematiske forskjeller mellom primærstudiene. En eventuell heterogenitet (ulikhet) mellom studiene vil bli testet med I-square (I^2) og Chi-square (Chi^2). En høy verdi ($I^2 > 50-60\%$, p-verdi $\leq 0,1$) angir stor heterogenitet mellom studiene. Vi vil bruke risk ratio (RR) for dikotome utfallsmål, standardisert eller vektet gjennomsnittsdifferanse (SMD eller WMD) for kontinuerlige utfallsmål og beregne 95 % konfidensintervall (KI) for effektestimaterne. Dersom vi vurderer at dataene ikke kan slås sammen, vil resultatene presenteres i tekst og tabeller. Kriteriene for at de ikke kan sammenstilles vil være store ulikheter i inklusjonskriterier for populasjonen, intervensjoner og i behandlingen gitt til sammenligningsgruppen. Der det er mulig og hensiktsmessig vil vi gjøre sub-gruppeanalyser av populasjoner med KMI mellom 30 og 34,9 (fedme), 25 og 29,9 (overvekt) og 18,5 og 24,9 (normal vekt), og for ulike operasjonsmetoder.

Eventuelle relevante utfall for sikkerhet fra studier uten kontrollgruppe, vil ikke danne grunnlag for våre beregninger av relative effektestimater, og resultatene vil oppgis i tabeller som kommenteres narrativt.

Kvalitetsvurdering av resultatene

For å vurdere hvilken tillit vi har til resultatene vil vi bruke Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) for å oppsummere og gradere kvaliteten på den samlede dokumentasjonen (16). Til dette vil vi bruke dataverktøyet Guideline Development Tool (GDT), <http://www.guidelinedevelopment.org/>. Metoden hjelper oss å vurdere hvilken tillit vi har til den oppsummerte dokumentasjonen (Tabell 1). Vurderingen gjøres for hvert av utfallsmålene på tvers av de inkluderte studiene. GRADE inkluderer en vurdering av studiekvalitet/risiko for skjevhet («risk of bias»), samsvar (konsistens) av resultater mellom studier, sammenliknbarhet og generaliserbarhet (direkthet; hvor like populasjonene, intervensjonene og utfallene i studiene er sammenliknet med de personer, tiltak og utfall man egentlig er opptatt av), hvor presise resultatestimaterne er, og om det er risiko for publiseringskjevheter. GRADE kan også ta hensyn til om det er sterke sammenhenger mellom intervensjon og utfall, om det er stor/svært stor dose-responseeffekt, eller om konfunderende variabler ville ha redusert effekten. GRADE vil bli brukt for

både randomiserte og ikke-randomiserte design (det er bare ikke-randomiserte studier som kan graderes opp).

Tabell 1. GRADE-kategorier for betydning av påliteligheten til effektestimater

Kvalitetsvurdering	Betydning
Høy	Vi har stor tillit til at effektestimatet ligger nær den sanne effekten.
Middels	Vi har middels tillit til effektestimatet: Det ligger sannsynligvis nær den sanne effekten, men det er også en mulighet for at det kan være forskjellig.
Lav	Vi har begrenset tillit til effektestimatet: Den sanne effekten kan være vesentlig ulik effektestimatet.
Svært lav	Vi har svært liten tillit til at effektestimatet ligger nær den sanne effekten.

Helseøkonomisk analyse

Vi vil utføre et litteratursøk etter tidligere helseøkonomiske evalueringer av vektreduserende / fedmekirurgi for pasienter med diabetes type 2. Dersom vi identifiserer helseøkonomiske studier relevante for vårt tema, vil vi omtale dem. Vi vil også utarbeide egen evaluering basert på identifisert dokumentasjon av effekt og sikkerhet av intervensjonen. Vi vil beregne og beskrive norske kostnader knyttet til den. Dersom det foreligger tilstrekkelig dokumentasjon for klinisk effekt, vil vi utføre en kostnadseffektivitets analyse med kostnad per kvalitetsjustert leveår (QALY) som utfallsmål. Dersom det ikke foreligger tilstrekkelig dokumentasjon, vil andre analyser kunne være aktuelle. Valg av metoder for helseøkonomiske analyser vil avgjøres når resultater fra den systematiske oppsummerte forskningen foreligger.

Fagfellevurdering

To interne fagfeller og den eksterne faggruppen vil evaluere prosjektplanen før den sendes til godkjenning på Kunnskapssenter i Folkehelseinstituttets avdelingsledermøte (KO). Når rapportutkastet med resultater foreligger, vil det sendes ut til den eksterne faggruppen for innspill og bidrag til tolkning av resultater. Den ferdigskrevne rapporten vil fagfellevurderes av to interne medarbeidere, nøyalesere, og to eksterne fagpersoner på feltet, hvorav den ene vil være helseøkonom. Etter gjennomgang av fagfellene vil rapporten sendes til godkjenning i KO.

Aktiviteter, milepæler og tidsplan

- Møte med ekstern faggruppe. Utarbeidelse og godkjenning av prosjektplanen.
- Intern fagfellevurdering av prosjektplanen og innsending av prosjektplanen til Kunnskapssenters avdelingsledermøte
- Utarbeidelse av søkeord og gjennomføring av søk. Bibliotekar, LG, IKØE og den eksterne faggruppen samarbeider
- Litteraturutvelgelse og vurdering av kvalitet og risiko for bias, ved LG og prosjektmedarbeidere.
- Litteraturutvelgelse for helseøkonomiske analyser vil gjøres av ASS.

- Data-uttrekk vil gjøres av LG og kontrolleres av IKØE for effekt og sikkerhet og ved ASS og UHL for helseøkonomi. LG vil sammenstille data og skrive rapport med innspill fra interne medarbeidere og ekstern faggruppe samt kontakte statistiker ved behov. Den eksterne faggruppen vil bidra med bakgrunnsinformasjon, tolkning av resultater og implikasjoner for praksis.
- En økonomisk analyse utføres av ASS
- Rapporten sendes til intern og ekstern fagfelleevaluering før den sendes inn for godkjenning.

Oppstartsdato (for FHL.no):

Bestilling fra Bestillerforum: 22.08.2016

Tilgjengelig liste med fagekspert: 16.09.2016

Første møte med eksterne fagekspert: 07.12.2016

Sluttdato

Sluttdato (dato for publisering):.....01.10.2017.....

Referanser/litteratur

1. Östenson CG, Birkeland KI, Henriksson J. Diabetes mellitus - type 2. I: Bahr R, red. Aktivitetshåndboken. Oslo: Helsedirektoratet; 2008. s. 294-304.
2. Folkehelseinstituttet. Folkehelse rapporten (nettutgaven) - Helsetilstanden i Norge. Diabetes i Norge. 2015.
3. Helsedirektoratet. Nasjonal faglig retningslinje for diabetes. Oslo, Norway: 2016.
4. WHO Technical Report Series. Obesity: Preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. Geneva: 2008.
5. Helsedirektoratet. Utredning og behandling av sykkelig overvekt i spesialisthelsetjenesten. Voksne. Oslo, Norway: 2007.
6. Tverdal A, Sjølingstad A. Dødelighet av/med diabetes. Norsk Epidemiologi 2004;14(1):107-111.
7. Grover SA, Kaouache M, Rempel P, Joseph L, Dawes M, Lau DC, et al. Years of life lost and healthy life-years lost from diabetes and cardiovascular disease in overweight and obese people: a modelling study. Lancet Diabetes Endocrinol 2015;3(2):114-122.
8. World Health Organization. 2008-2013 Action Plan for the Global Strategy for the Prevention and Control of Noncommunicable Diseases. Switzerland: 2008.
9. Giske L, Lauvrak V, Ø. EI-K, Hofmann B, Håvelsrud K, Vang V, et al. Langtidseffekt etter fedmekirurgi. Oslo, Norway: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten; 2014. (nr 1 – 2014 ISBN 978-82-8121-843-7 ISSN 1890-1298).

10. Dirksen C, Jorgensen NB, Bojsen-Moller KN, Jacobsen SH, Hansen DL, Worm D, et al. Mechanisms of improved glycaemic control after Roux-en-Y gastric bypass. *Diabetologia* 2012;55(7):1890-1901.
11. Bojsen-Moller KN. Mechanisms of improved glycaemic control after Roux-en-Y gastric bypass. *Dan Med J* 2015;62(4):B5057.
12. Colquitt JL, Picot J, Loveman E, Clegg AJ. Surgery for obesity. *Cochrane Database Syst Rev* 2009(2):CD003641.
13. Hofso D, Aasheim ET, Sovik TT, Jakobsen GS, Johnson LK, Sandbu R, et al. [Follow-up after bariatric surgery]. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2011;131(19):1887-1892.
14. Risstad H, Sovik TT, Engstrom M, Aasheim ET, Fagerland MW, Olsen MF, et al. Five-year outcomes after laparoscopic gastric bypass and laparoscopic duodenal switch in patients with body mass index of 50 to 60: a randomized clinical trial. *JAMA Surg* 2015;150(4):352-361.
15. Nasjonalt Kunnskapssenter for helsetjenesten. Slik oppsummerer vi forskning. Håndbok for Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten. 3.2 revidert utgave. Oslo, Norway: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten; 2013.
16. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008;336(7650):924-926.

Indeksering for hjemmesiden

diabetes type 2, fedmekirurgi, KMI under 35

Relaterte prosjekter/publikasjoner/studier

- Effekt av helsefremmende og forebyggende tiltak på kosthold, fysisk aktivitet, overvekt og seksuell helse hos barn og unge. Seksjon for forebyggende, helsefremmende og organisatoriske tiltak, prosjektleder Rigmor C. Berg.
- Behandling av overvekt og fedme hos barn og unge. Systematisk oversikt. Seksjon for spesialisthelsetjenesten, prosjektleder Ida-Kristin Ørjasæter Elvsaa
- Langtidseffekt etter fedmekirurgi. Fullstendig metodevurdering. Seksjon for spesialisthelsetjenesten. Prosjektleder Liv Giske.
- Effekt av konservativ behandling for pasienter med sykkelig overvekt eller fedme. Notat. Seksjon for spesialisthelsetjenesten. Prosjektleder Liv Giske
- Effect of the anti-diabetic medications DPP-4 inhibitors or GLP-1 analogs in combination with metformin compared to sulfonylurea in combination with metformin in patients with type 2 diabetes. Systematisk oversikt over oversikter. Seksjon for legemidler. Prosjektleder Arna Desser

Utgitt av Folkehelseinstituttet
Mars 2018

Postboks 4404 Nydalen

NO-0403 Oslo

Telefon: 21 07 70 00

Rapporten kan lastes ned gratis fra

Folkehelseinstituttets nettsider www.fhi.no