

SMARTEST-studien

Ska vi överge metformin som första läkemedel vid typ 2-diabetes?



Diabetologiskt Vårmöte
Göteborg 16 april 2026

Jan Eriksson
professor/överläkare

Inst. för Medicinska Vetenskaper
Uppsala Universitet

Endokrin/diabetes-sektionen vid Akademiska sjukhuset

För hela studieteamet



Förekomst av diabeteskomplikationer vid T1D och T2D

Viktigast för sjukdomsburden och förkortad livslängd!

Mikrovaskulära Små blodkärl



Ögonskador
retinopati
25% 65%



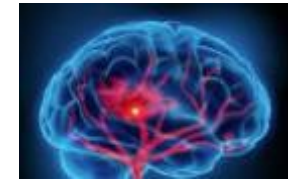
Njurskada
nefropati
25% 15%

Nedsatt känsel och motorik
neuropati

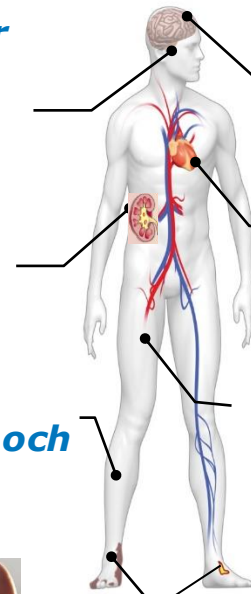


Risikfot-fotsår
25% 15%

Makrovaskulära Stora blodkärl, riskökning 2-5 ggr

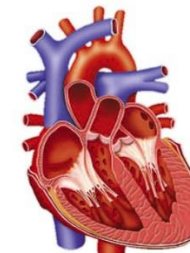


Stroke



**Kranskärls-
sjukdom**
Hjärtsvikt

**Perifer
kärlsjukdom**

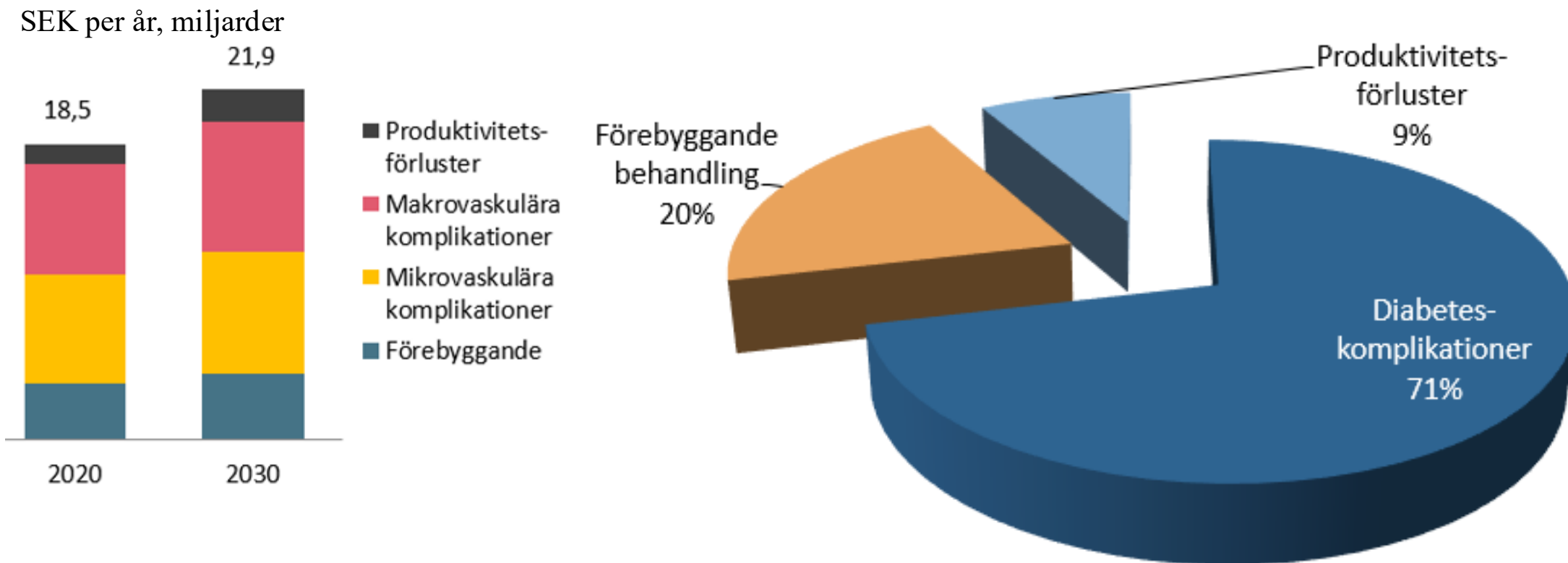


25% 10%

>60 år T1D högre risk
<50 år T2D högre risk

Hälsoekonomi för typ 2-diabetes

Diabeteskomplikationer >70% av kostnaderna



Viktigt att angripa alla riskfaktorer för komplikationer

- **Det idealiska diabetesläkemedlet**
- Annan behandling även mot höga blodfetter, högt blodtryck och övervikt behövs ofta

Blodsocker ↓

Vikt-kontroll

Blodtryck ↓

LDL-, nonHDL-kolesterol ↓

Rökstopp

Välbefinnande ↑

Bevisad effekt att förebygga komplikationer/förtida död

Inga eller få biverkningar

Enkel behandling, god följsamhet

Kostnadseffektivt

Behandlingar genom tiderna – före 1920

- Kost – sväldiet, kött, fett
- Salicylsyra, alkohol, opium, örtmedicin...
- Vila

‘Eat **food of easy digestion**, such as veal and mutton, and abstain from all sorts of fruit and garden stuff. Take **opium and a daily lukewarm bath**. **Avoid worry**. Emigration to an **equable climate**.’

W. Osler, The Principles and Practice of Medicine, 1892

- **1922 Insulin**



*Opium-
vallmo*

Läkemedel vid typ 2-diabetes

Från 1950-talet och framåt

- Sulfonylurea (SU),
 - från antibiotikum med lågt blodsocker som biverkan
- **Metformin** (och fenformin)
 - Biguanider
- Akarbos
 - Från bakterie, känt sen 70-talet
 - Långsammare sockerupptag i tarmen
- Glitazoner
- DPP4-hämmare
 - Används sedan 2006 (sitagliptin m fl). Växtmolekyler (flavinoider, fenoler; bl a från bär)
- Inkretiner, GLP-1 RA sedan 2005
- SGLT2-hämmare sedan 2013



Gila monster

Metformin

- Väl beprövat - har använts i över 60 år!
Under medeltiden användes växten *Galega officinalis* (fransk lilja, getruta) mot 'sockersjuka'
- Förstahandsval** om ej särskilda risker
- Verkar framförallt i levern, härmar och förstärker insulin

- Mag/tarm-biverkningar hos >20%, men kan undvikas
 - Tas till måltid. Dostitrering.
- Risk för laktacidosis (mjölksyraförgiftning) vid nedsatt njurfunktion – metformin utsöndras via njurarna
- Uppehåll vid risksituationer

- Effekt mot diabeteskomplikationer har inte visats vara överlägsen i jämförelse med andra diabetesläkemedel eller placebo^{1,2}**



Getruta

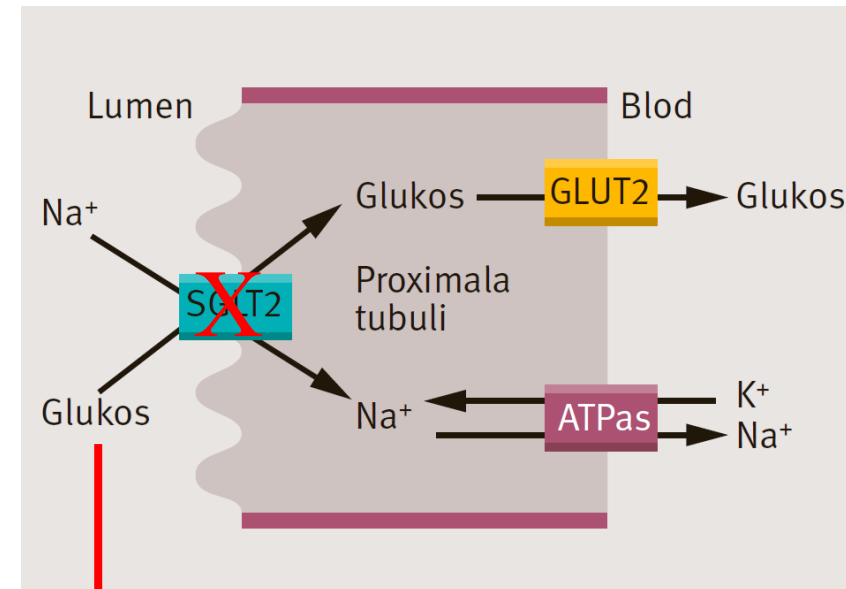
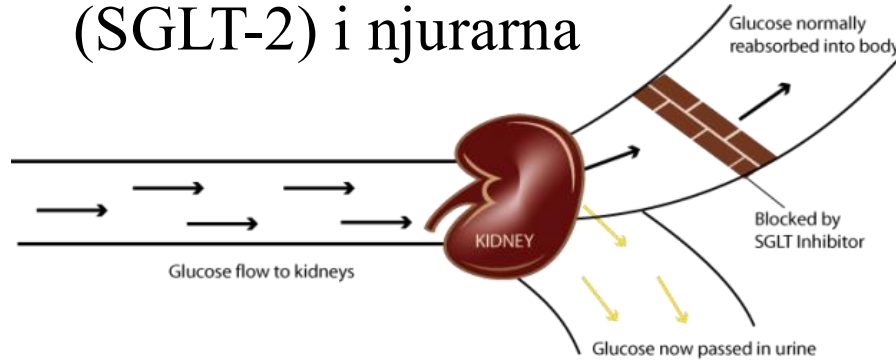
1. Griffin SJ et al, *Diabetologia*. 2017;60(9):1620-1629.

2. Gnesin F et al, *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2020, Art. No.: CD012906.

SGLT2-hämmare



- ❑ Florizin (från äppelträdets bark) och familjär renal glukosuri ledde in på spåret
- ❑ Blockerar återupptag av glukos via av Natrium-glukos transportör (SGLT-2) i njurarna

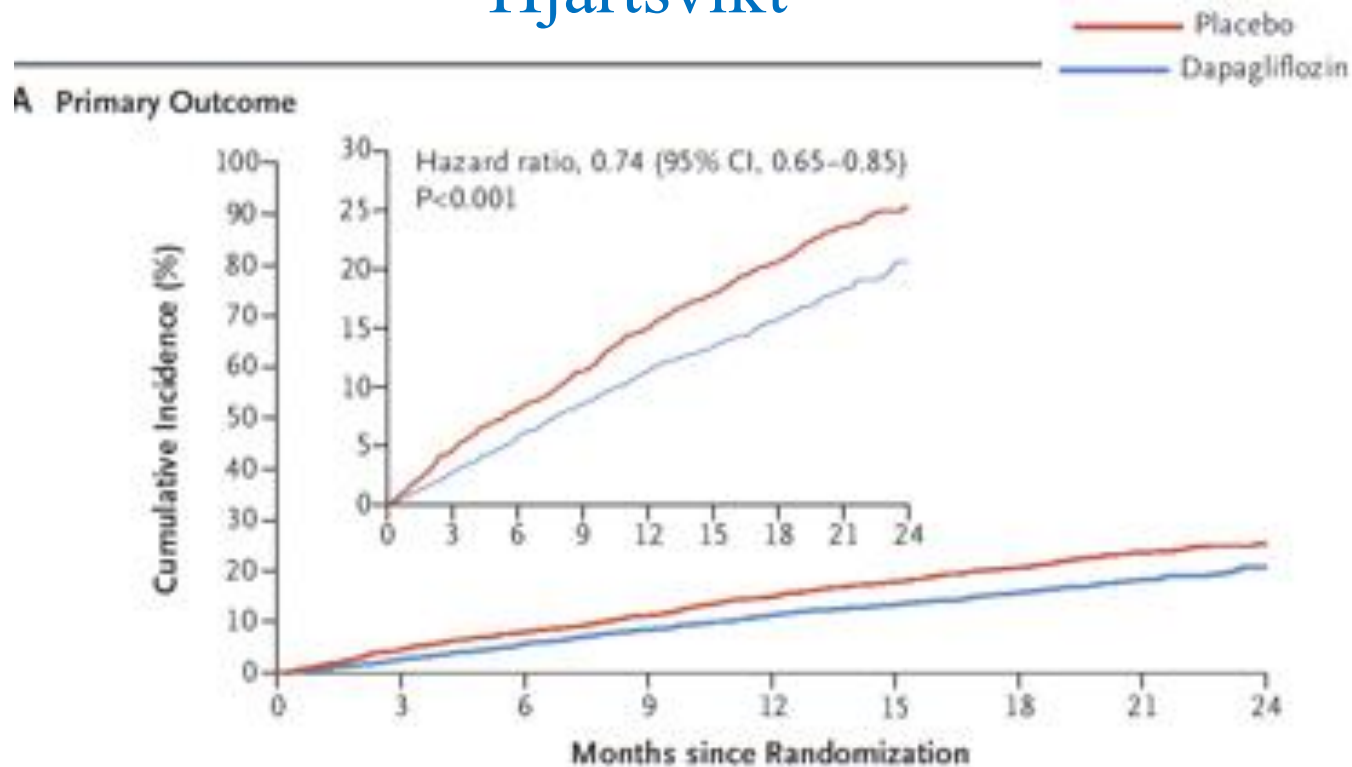


Urin

- Sänker blodsocker, vikt och blodtryck
- Skyddar vid hjärtsvikt och njursjukdom

SGLT2-hämmare är effektiva vid hjärtsvikt och njursjukdom, med eller utan typ 2-diabetes

Hjärtsvikt

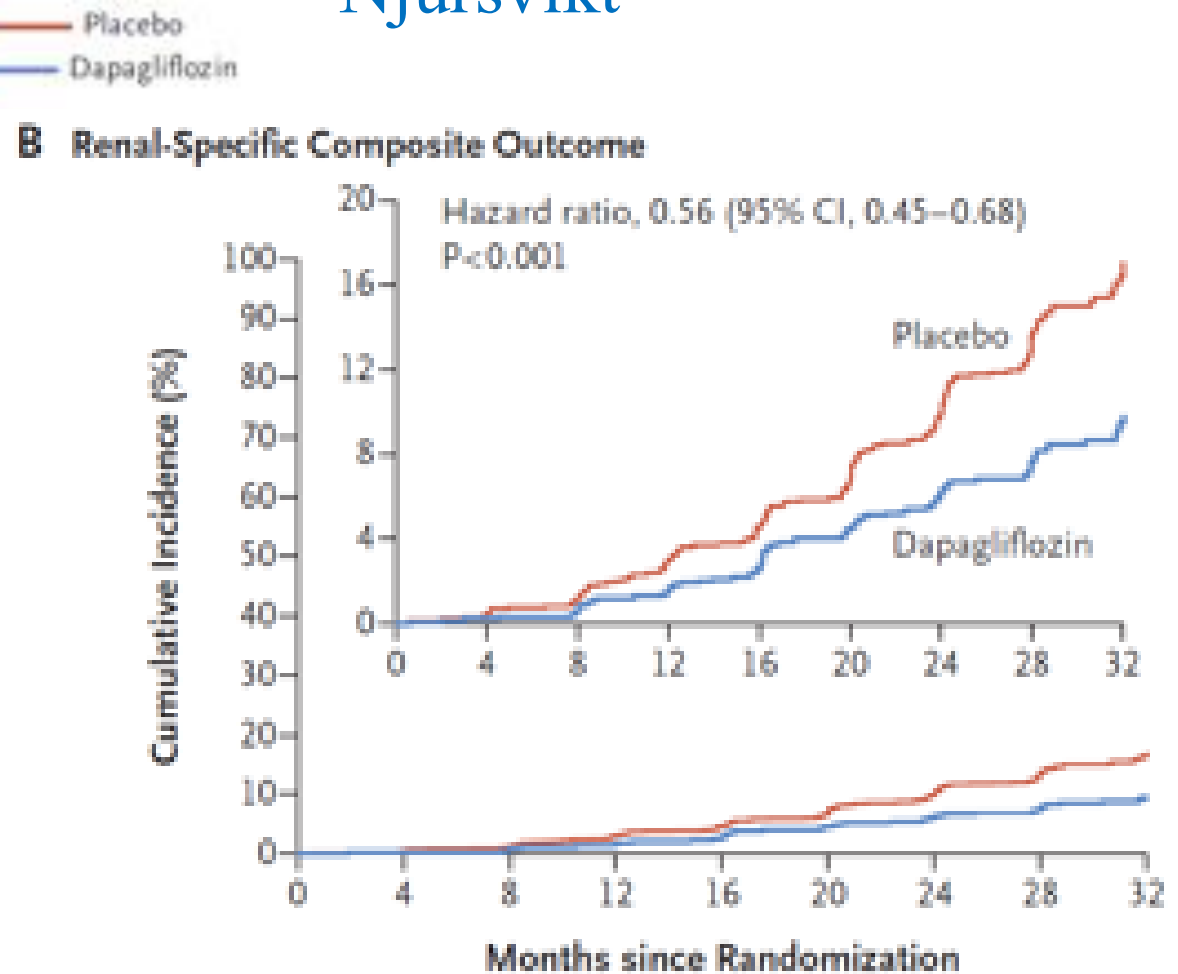
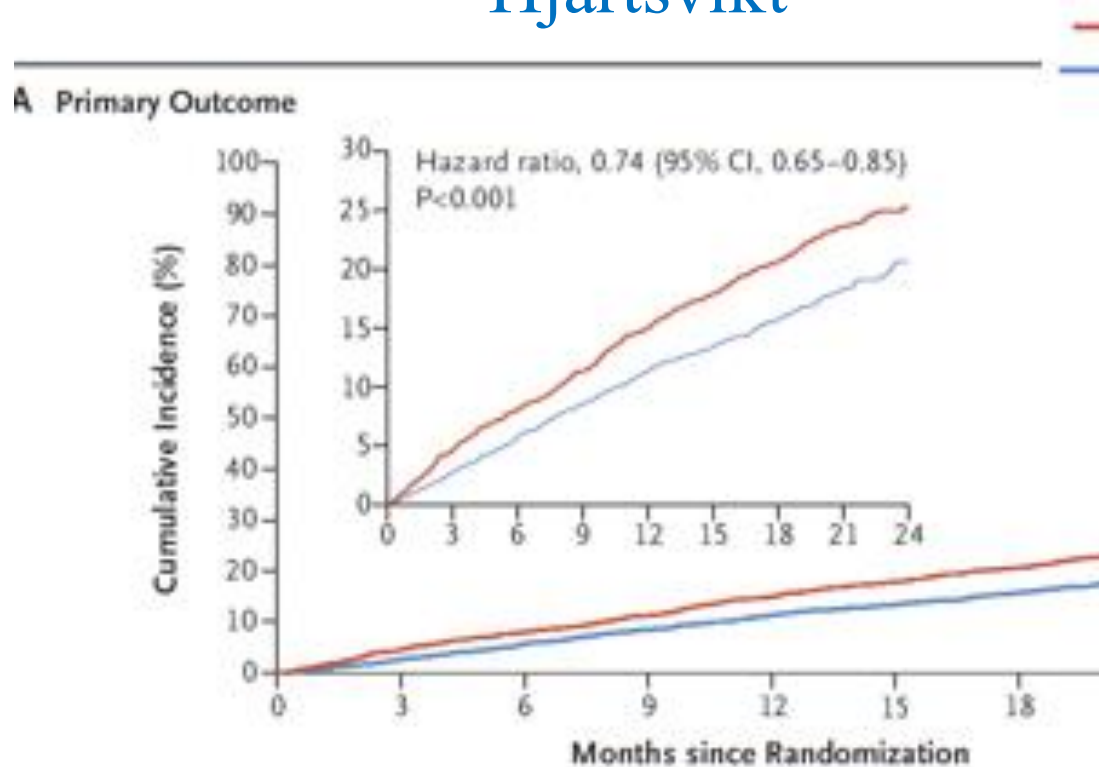


Liknande resultat för Empagliflozin

SGLT2-hämmare är effektiva vid hjärtsvikt och njursjukdom, med eller utan typ 2-diabetes

Hjärtsvikt

Njursvikt



Liknande resultat för Empagliflozin



McMurray JJV, NEJM 2019. Heerspink HJL, NEJM 2020. Packer M, NEJM 2020. Emberson JR, NEJM 2023



PPSALA
UNIVERSITET

Alternativ till metformin

Dags att behandla fler patienter med SGLT2-hämmare?

SMARTEST - En nationell registerbaserad randomiserad studie (RRCT) i "real world" som jämför SGLT2-hämmare med Metformin som standard-terapi vid tidigt stadium av Typ 2-diabetes

Studien samordnas av Uppsala Universitet och drivs på vårdcentraler och kliniker över hela Sverige i samarbete med andra universitet samt Nationella Diabetesregistret (NDR)

- Studien har 2072 deltagare och avslutades 31/1 2026.
- Finansiering via forskningsanslag (VR, HLF, ALF m fl)
- AstraZeneca har bekostat studieläkemedel

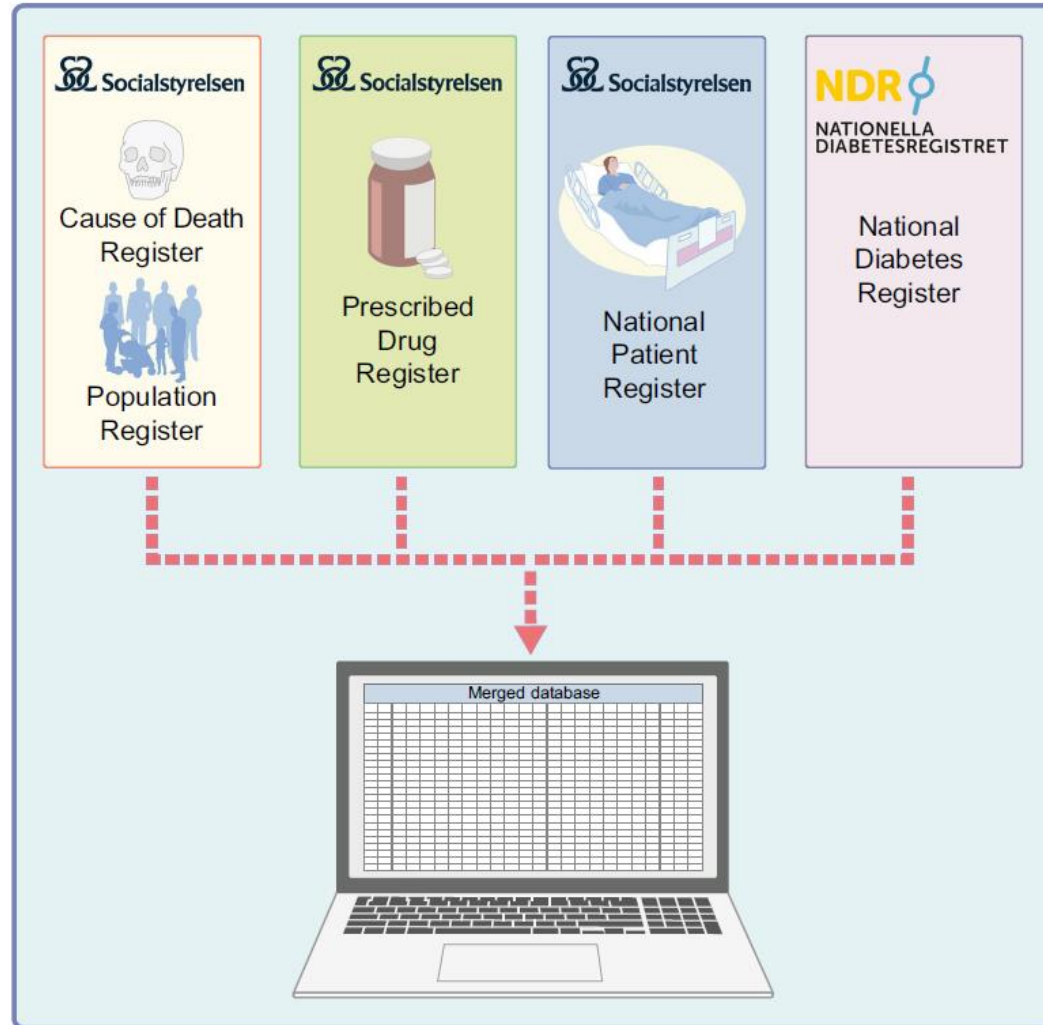
SGLT2-hämmare
eller Metformin?
För att förebygga
diabeteskomplikationer



RRCT – Användning av svenska sjukvårdsregister

Diabetologia

Fig. 2 Data capture and flow in an RRCT. Examples of sources of data in an RRCT using multiple registries, here exemplified by the SMARTTEST trial [34]. Socialstyrelsen, Swedish National Board of Health and Welfare. This figure is available as part of a [downloadable slideset](#)



*Eriksson JW, Eliasson B,
Bennet L, Sundström J,
Diabetologia 2022*

Vilka deltar?

Inklusionskriterier

- Vuxna > 18 år
- Typ 2 diabetes sedan <4 år

- Stratum A, 'läkemedelnaiva'**
 - Utan läkemedel *eller*
 - Max 4 veckor - alla läkemedel
- Stratum B, monoterapi**
 - Ett diabetesläkemedel > 4 veckor

- BMI 18,5 – 45 kg/m²
- Accepterar datahämtning från register

Exklusionskriterier (viktigaste)

- Behandling >4 veckor med:
 - SGLT2-hämmare, GLP1-analog, Insulin, Kombinationer

- Manifest hjärt-kärlsjukdom
 - Hjärtinfarkt, angina, hjärtsvikt, stroke, perifer artärsjukdom

- Njursvikt, eGFR < 60

- Behov av någon särskild diabetesbehandling

Utfallsmått

Primärt sammansatt

Förebyggande effekt:

- Förtida död
- Hjärtkärl-sjukdom
 - hjärtinfarkt, hjärtsvikt, stroke
- Mikrovaskulära komplikationer
 - njurar, ögon, fötter

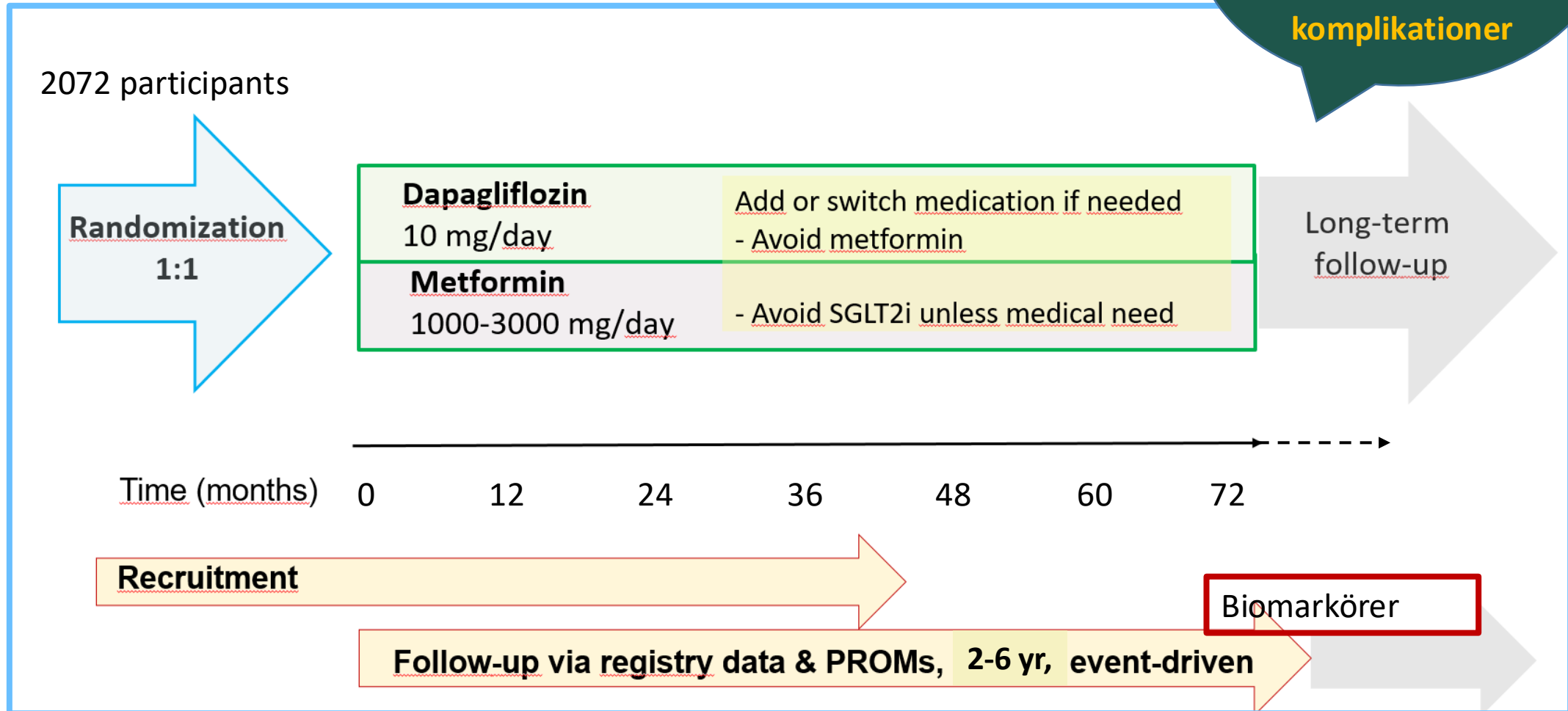
Övriga utfall (sekundära)

- Vart och ett av ovanstående
- Riskfaktorer (lipider, HbA1c, BT, BMI etc)
- Behov av läkemedelsändring, insulin?
- Livskvalitet, behandlingstillfredsställelse
- Hälsoekonomi
- Biverkningar

SMARTTEST-studien design

SGLT2-hämmare eller Metformin som stAndaRd- TErapi vid tidigt Stadium av Typ 2-diabetes

SGLT2-hämmare eller Metformin?
För prevention av **diabetes-komplikationer**



Eriksson JW, Bennet L, Eliasson B, Lundqvist M, Sundström J m fl, J Diab Complic 2021, Diabetologia 2022, Diab Vasc Dis Res. 2023, Diab Obes Metab 2026

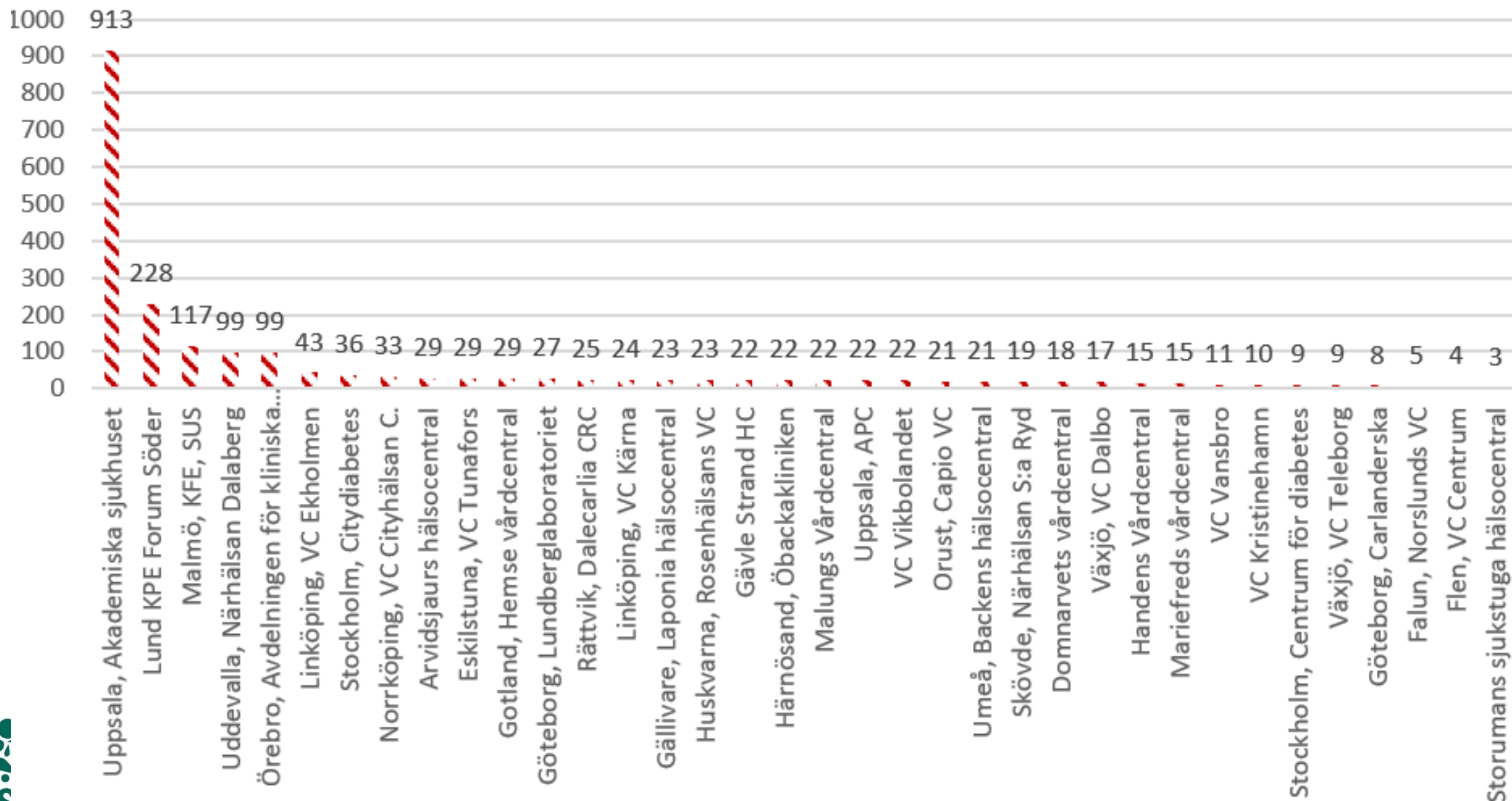
SMARTEST-studien

Upplägg

- 2072 patienter med tidig typ 2-diabetes Startade som pilotstudie hösten 2019. **36 centra** i landet, rekrytering pågick t o m oktober 2023.
- Inklusionsbesök: Strax efter diabetes-debut eller under uppföljning.
- Randomisering till SGLT2-hämmare (Forxiga) eller metformin (1:1, ej blindat)
 - Byte eller tillägg sker vid behov, men metformin eller SGLT2-hämmare undviks.
- Årlig telefonkontakt.
 - Studieläkemedel, recept. Allvarliga biverkningar? Frågeformulär om livskvalitet
 - I övrigt: vanlig uppföljning och behandling av diabetes i primärvården
- Utfall har inhämtats kontinuerligt 2-4 gånger per år från register (NDR, Socialstyrelsen)
 - Säkerhet.
 - Blindade interimdata för beslut om rekrytering och studieavslut (844 primära utfall)

Prövningsenheter

Randomiserade per site 2023-12-11



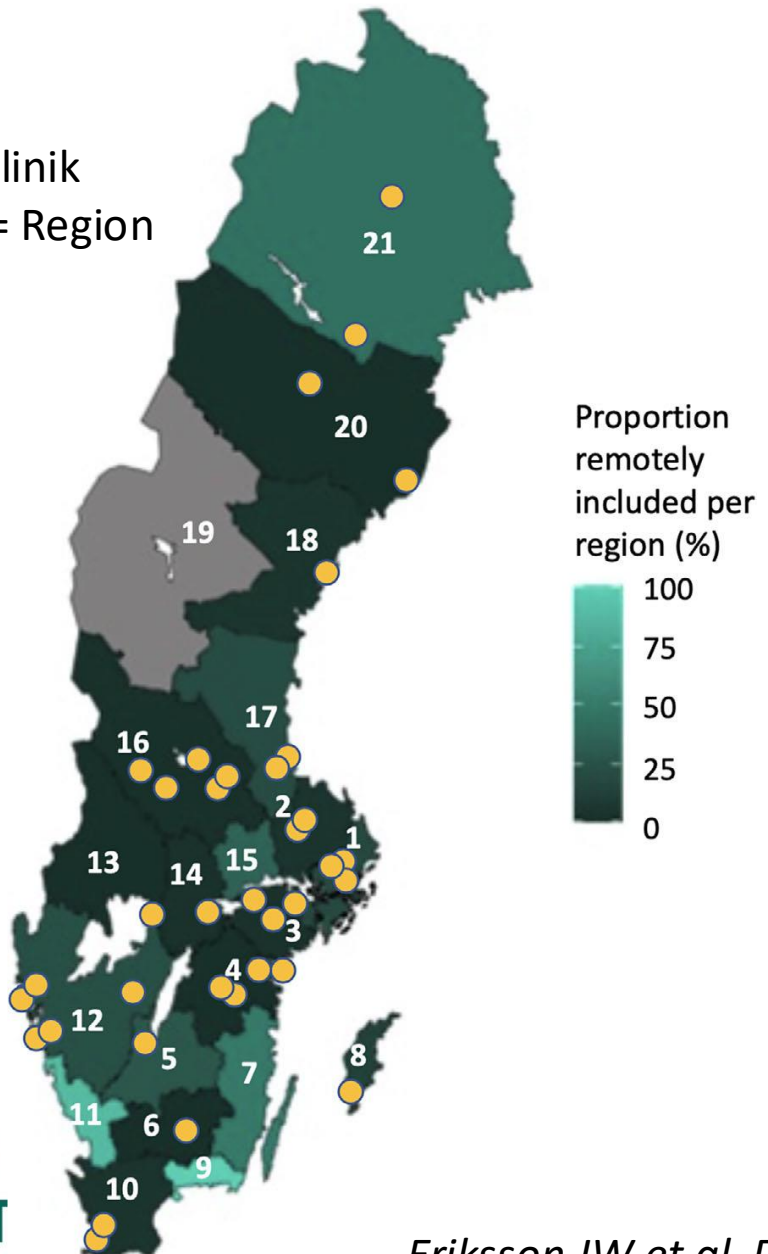
Ett lovande alternativ: distansinklusion

Förutsättningar

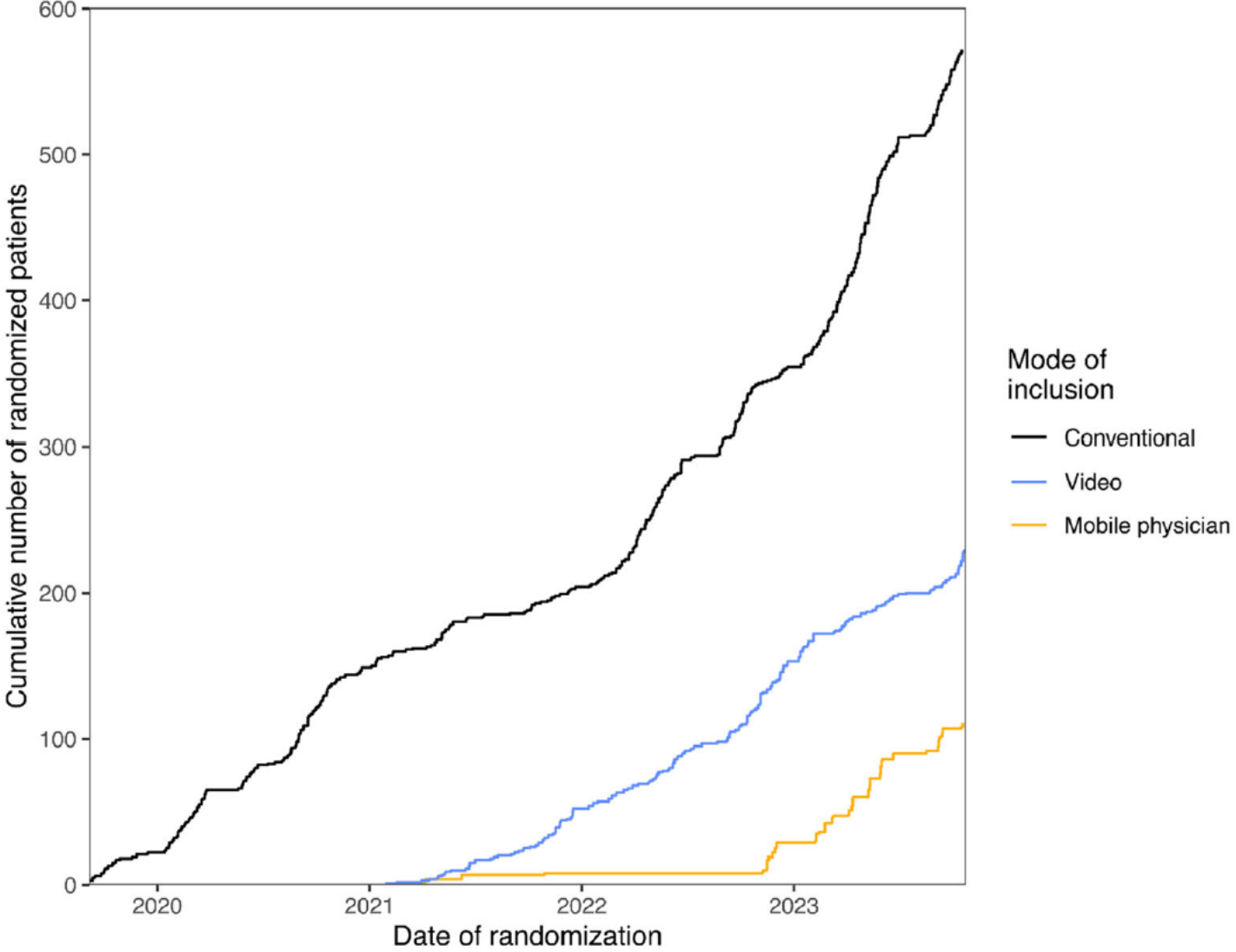
- Registerbaserad prövning (RRCT)
- Inklusion via video *eller* fysiskt med 'mobilt team'
- Laboratorieanalyser och andra undersökningar enligt klinisk rutin. Före, vid eller efter inklusionsbesöket.
- Elektroniskt samtycke
- Samarbete med deltagares vårdgivare/vårdcentral
- Deltagare klarar av att medverka i videomöte, använda Bank ID, ladda ner applikationer mm

Andel distans-inklusioner

● Studieklinik
Siffror = Region



Akademiska Sjukhuset, totalt 913 st



Fördelar med distansinklusion

- Kan öka rekrytering av deltagare
- Få studiekliniker kan hantera många deltagare
- Elektroniskt e-samtycke säkerställer procedur enligt GCP samt förenklar monitorering

Videobesök

- Möjlighet att bjuda in deltagare **oavsett var de bor**
- **Sparar tid** för deltagaren
- **Flexibel** tidbokning

Mobilt studieteam

- Möjlighet att bjuda in deltagare på **flera orter** i landet
- Bra för deltagare som önskar **fysiskt möte** och en extra hälsoundersökning

Baslinje-data

TABLE 1 Baseline characteristics of randomised patients in the SMARTEST study.

		Stratum A (N = 606)	Stratum B (N = 1466)	Combined (N = 2072)	p: A vs. B
Demography					
Age (years)	Median (IQR)	61 (55–68)	63 (55–69)	62 (55–69)	0.10
	Mean (SD)	60.6 (10.4)	61.5 (10.0)	61.2 (10.1)	
Age ≥65 years		39.3% (238)	42.2% (618)	41.3% (856)	0.23
Sex	Female	41.7% (253)	37.7% (553)	38.9% (806)	0.087
	Male	58.3% (353)	62.3% (913)	61.1% (1266)	
Diabetes duration (months)	Median	0.9 (0.4–2.8)	16.8 (7.7–31.1)	11.4 (2.2–25.6)	<0.001
	Mean	4.5 (8.8)	19.5 (13.3)	15.1 (14.0)	
BMI (kg/m ²)	Median	31.4 (28.1–34.9)	30.1 (26.9–33.7)	30.5 (27.2–34.1)	<0.001
	Mean	31.7 (5.2)	30.6 (4.9)	30.9 (5.0)	
Body weight (kg)	Median	93 (82–105)	90 (79–103)	91 (80–104)	0.004
	Mean	94.1 (18.3)	91.7 (17.4)	92.4 (17.7)	
Height (cm)	Median	172 (165–179)	174 (166–180)	173 (165–180)	0.051
	Mean	172.1 (9.7)	172.9 (9.9)	172.7 (9.8)	
Systolic BP (mmHg)	Median	135 (126–143)	135 (125–144)	135 (125–144)	0.80
	Mean	135.0 (14.1)	135.4 (15.0)	135.3 (14.8)	
Diastolic BP (mmHg)	Median	80 (77–88)	80 (76–89)	80 (76–88)	0.81
	Mean	82.1 (9.8)	82.1 (10.1)	82.1 (10.0)	
Smoking	Never	48.8% (295)	52.0% (761)	51.0% (1056)	0.23
	Previous	41.0% (248)	39.8% (582)	40.1% (830)	
	Present	10.2% (62)	8.3% (121)	8.8% (183)	

Forts, klinisk kemi

Clinical biochemistry					
HbA1c (mmol/mol)	Median	48 (44–53)	44 (41–49)	45 (41–50)	<0.001
	Mean	49.6 (8.9)	45.3 (6.9)	46.5 (7.8)	
Total cholesterol (mmol/L)	Median	5.1 (4.4–5.9)	4.4 (3.7–5.1)	4.6 (3.8–5.4)	<0.001
	Mean	5.1 (1.1)	4.5 (1.0)	4.7 (1.1)	
HDL-cholesterol (mmol/L)	Median	1.2 (1.0–1.4)	1.2 (1.0–1.5)	1.2 (1.0–1.4)	<0.001
	Mean	1.2 (0.3)	1.3 (0.4)	1.3 (0.3)	
LDL-cholesterol (mmol/L)	Median	3.2 (2.6–3.9)	2.5 (2.0–3.3)	2.8 (2.1–3.6)	<0.001
	Mean	3.3 (1.0)	2.7 (1.0)	2.9 (1.0)	
Triglycerides (mmol/L)	Median	1.8 (1.3–2.4)	1.6 (1.1–2.2)	1.6 (1.2–2.3)	<0.001
	Mean	2.0 (1.2)	1.8 (1.1)	1.9 (1.1)	
Creatinine (µmol/L)	Median	71 (62–82)	72 (63–81)	72 (63–81)	0.97
	Mean	72.3 (13.9)	72.1 (13.3)	72.2 (13.5)	
eGFR (mL/min × 1.73 m ²)	Median	90.4 (80.9–98.9)	90.6 (81.7–98.3)	90.5 (81.5–98.3)	0.66
	Mean	90.0 (14.1)	90.1 (13.0)	90.0 (13.3)	

Forts, diabeteskomplikationer

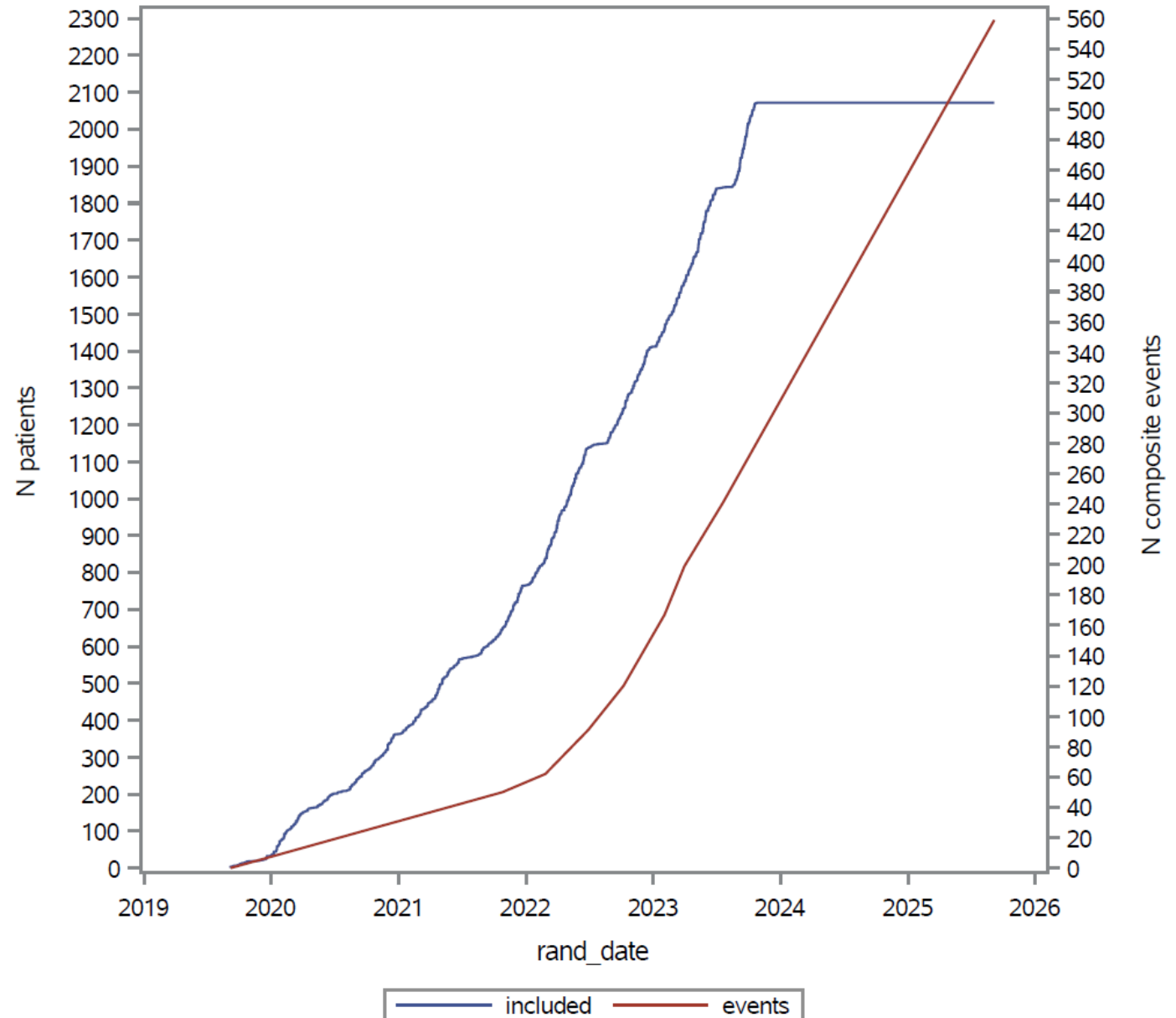
		Stratum A (N = 606)	Stratum B (N = 1466)	Combined (N = 2072)	p: A vs. B
Diabetic foot	None	94.7% (570)	94.1% (1375)	94.3% (1945)	0.61
	Angiopathy/Neuropathy	5.3% (32)	5.9% (86)	5.7% (118)	
Albuminuria	None	94.7% (571)	93.6% (1370)	93.9% (1941)	0.61
	Micro	5.0% (30)	5.8% (85)	5.6% (115)	
	Macro	0.3% (2)	0.5% (8)	0.5% (10)	
Retinopathy	None	88.4% (389)	86.4% (1166)	86.9% (1555)	0.30
	Mild	9.8% (43)	11.9% (161)	11.4% (204)	
	Moderate	1.6% (7)	1.3% (18)	1.4% (25)	
	Severe	0.0% (0)	0.1% (1)	0.1% (1)	
	Proliferative	0.2% (1)	0.0% (0)	0.1% (1)	
	Other	0.0% (0)	0.2% (3)	0.2% (3)	

Rekrytering och primära utfall över tid

Blindade utfallsdata,
preliminära

Sista patienten randomiserad
okt 2023, totalt 2072 st

Studien avslutas vid ca 844
primära utfall

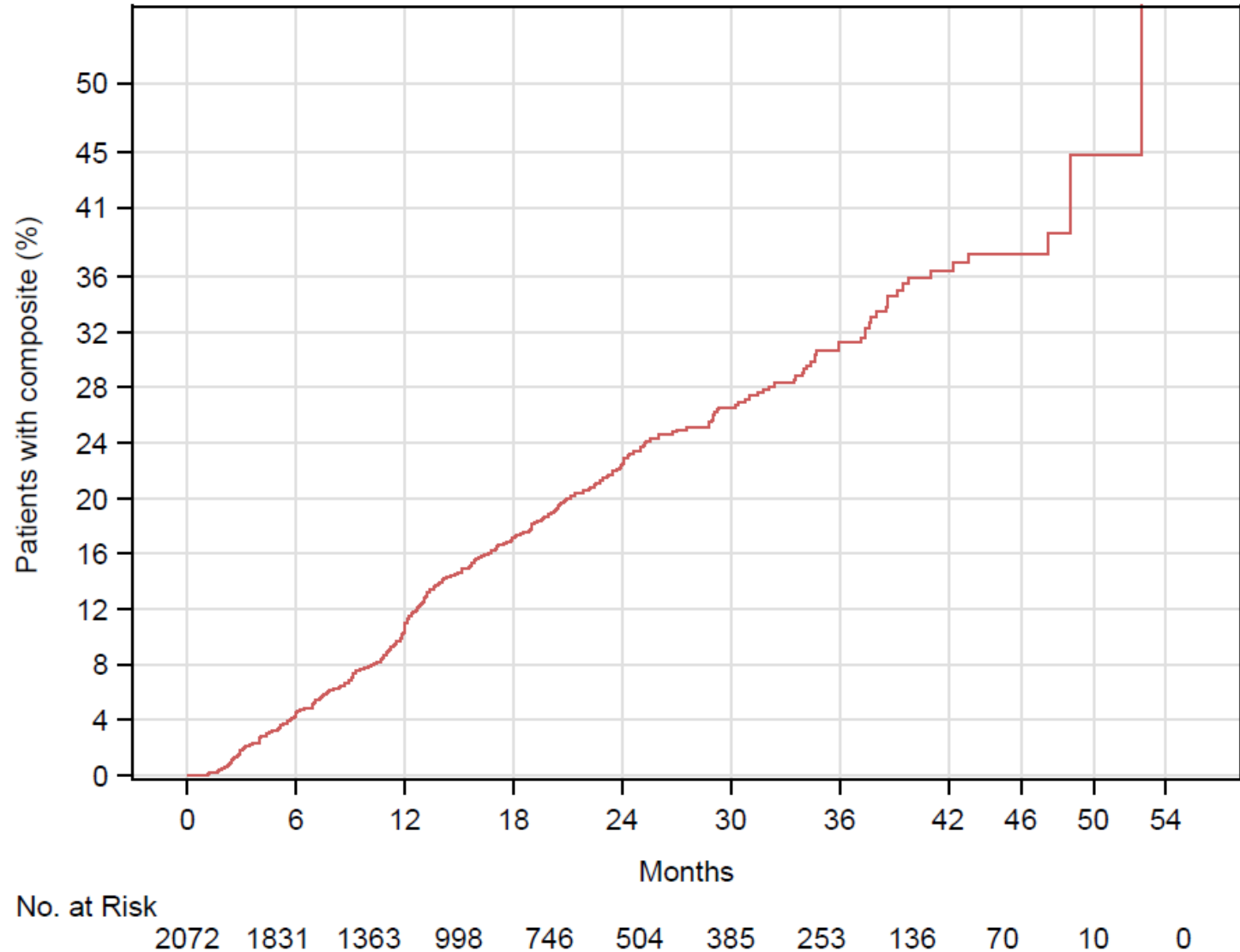


t o m aug 2025

Utfall över tid, exempel på blindad interimanalys

Primära sammansatta utfallet
Alla deltagare

Ca 90% är mikrovaskulära komplikationer (från NDR)



Säkerhet och biverkningar

- Endast SAE (allvarliga händelser, förutom studieutfall) och besvär som lett till avbruten studiemedicinering registreras
- Säkerhetskommitté (DSMC) med regelbundna möten
- Relativt få SAE och inga varningssignaler gällande studiens genomförande
- T o m aug 2025 inga allvarliga oväntade händelser (SUSAR)

Substudier i SMARTTEST

Precision. Biobank (Uppsala, Malmö, Lund)

Mikrobiom (Malmö, Lund)

DTSQ - behandlingstillfredsställelse (Uppsala, Malmö, Lund, Örebro)

Intervjuer, deltagare och personal (Hemse VC m fl)

Hemblodtryck (Östergötland, Huskvarna)

Hjärtfrekvens-variabilitet (Autonom nervaktivitet, Uppsala)

SMARTTEST-MIND, Kognitiv funktion (Lund)

Lever, MASLD (Uppsala)

Validering och grad av utfall (Uppsala, Örebro, Sörmland, Gävleborg)

Retinopati-gradering

Precisionsmedicin eller **Person-** **anpassad** behandling?

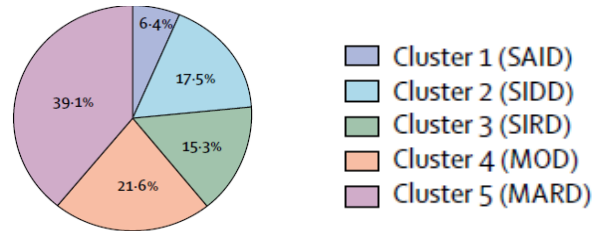


Subtyper av diabetes

5 typer (L Groop et al) med olika koppling till risk för komplikationer^{1,2}

Debutålder, BMI, HbA1c, HOMA (insulin-resistens & sekretion), GAD-ab

1. Severe autoimmune – T1D
2. Severe insulin-deficient
3. Severe insulin-resistant
4. Mild obesity-related
5. Mild age-related



- Lovande koncept, men ej klinisk tillämpning ännu
- Enkla kliniska data (kön, debutålder, BMI, HbA1c) kanske ger lika god information³

¹ Ahlqvist E, Groop L Lancet DE 2018; ² Zaharia OP, Lancet DE 2019; ³ Dennis JM, Lancet DE 2019

Fördelar och nackdelar med RRCT – pragmatisk och decentraliserad läkemedelsprövning

För

- Ökad rekrytering
- Representativ population
- Mycket kostnadseffektiv
- Automatiserad inhämtning av data
- Förenklat samtycke
- Centraliserad, digital monitorering
- I vanliga vården, stimulerar kvalitetsarbete
- Enkel hantering av studieläkemedel (recept)

Emot

- Ej blindad behandling
- Endast för etablerade, säkra läkemedel
- Beroende av heltäckande och validerade register
- Begränsade resurser för forskning inom vården, särskild primärvård
- Begränsad uppföljning av deltagare, sämre följsamhet?
- Ej standardiserade metoder i vården



SMARTEST 😊



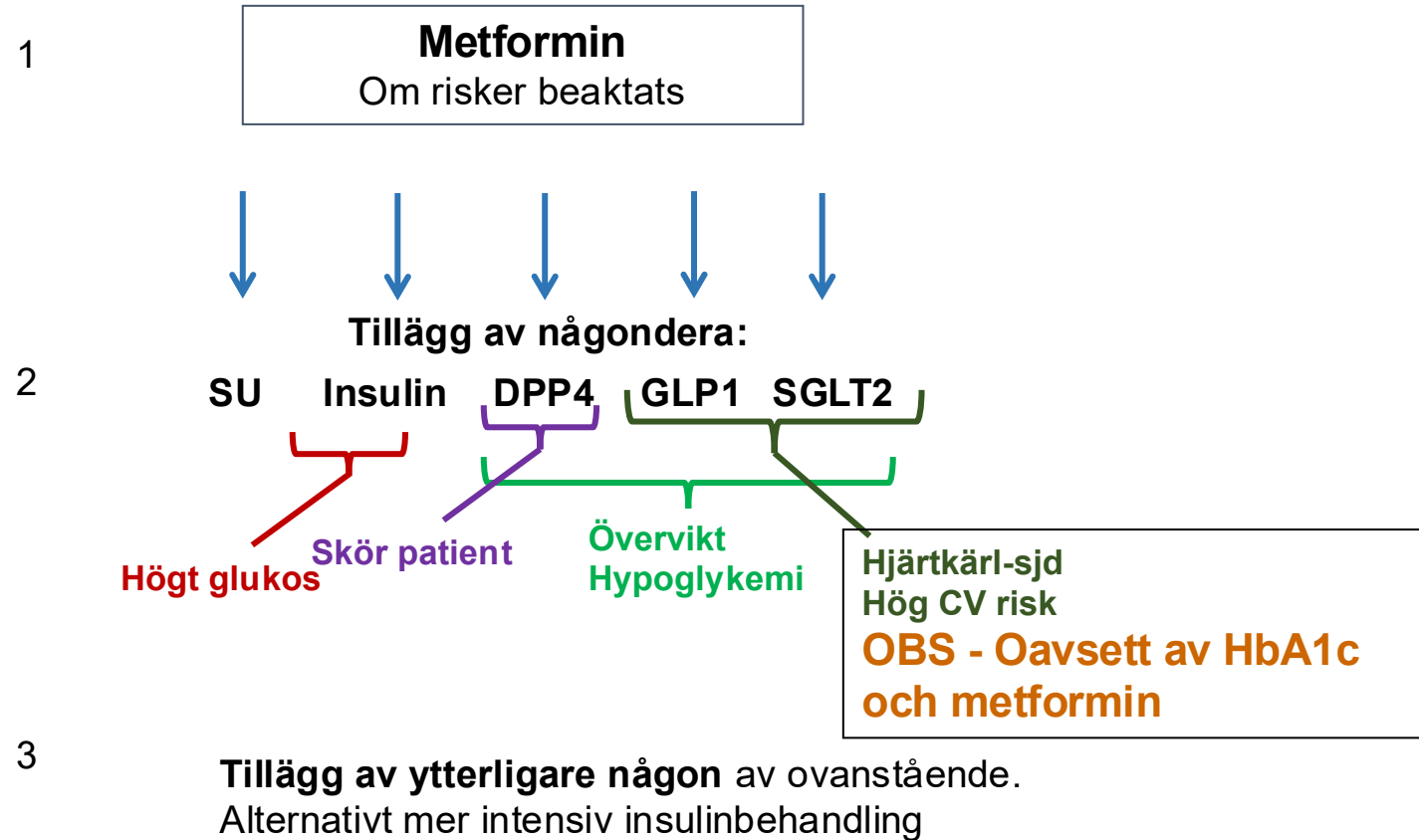
Not so smart?



UPPSALA
UNIVERSITET

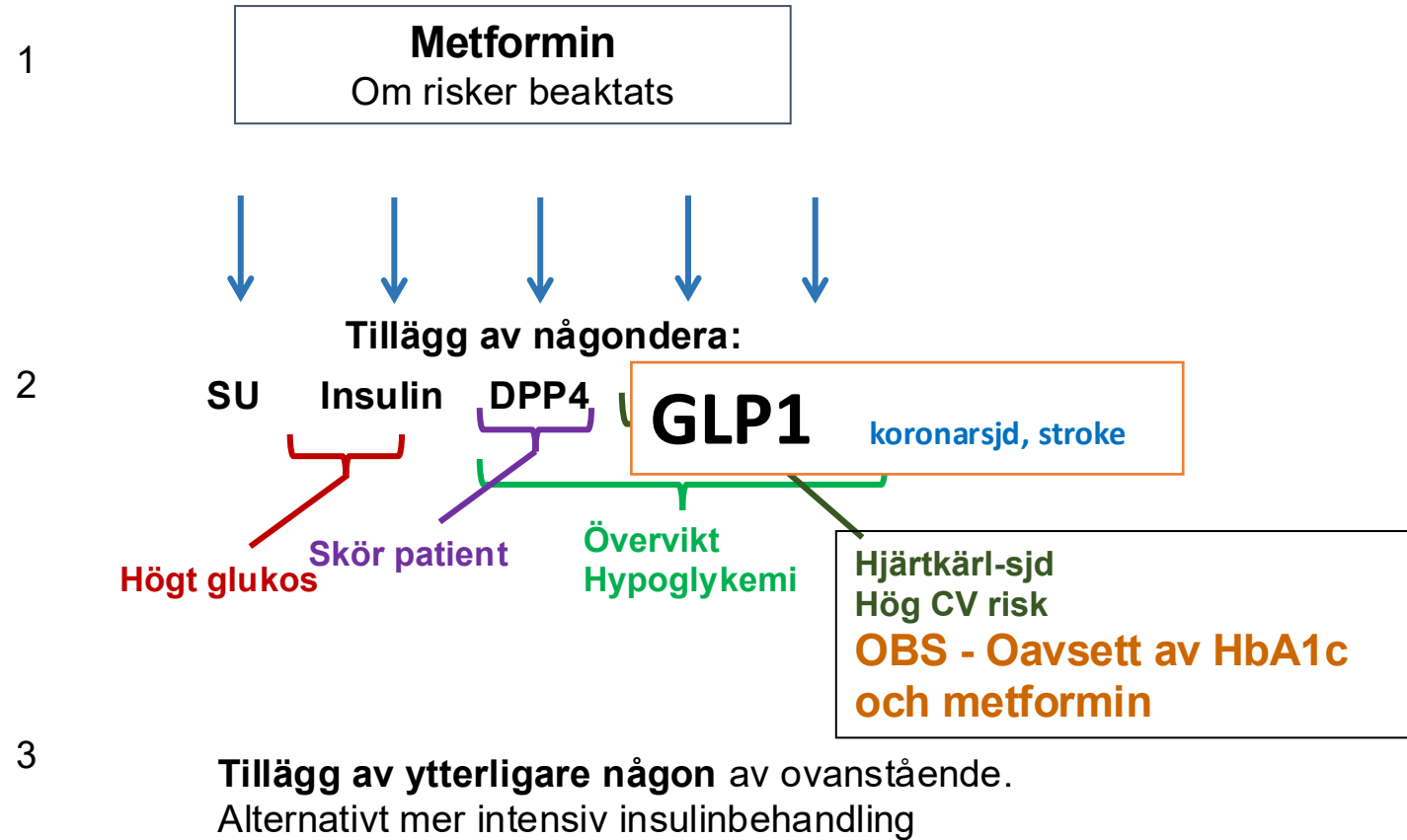
Behandlings-stege 2026

Upptrappande när behandlingsmål ej nås



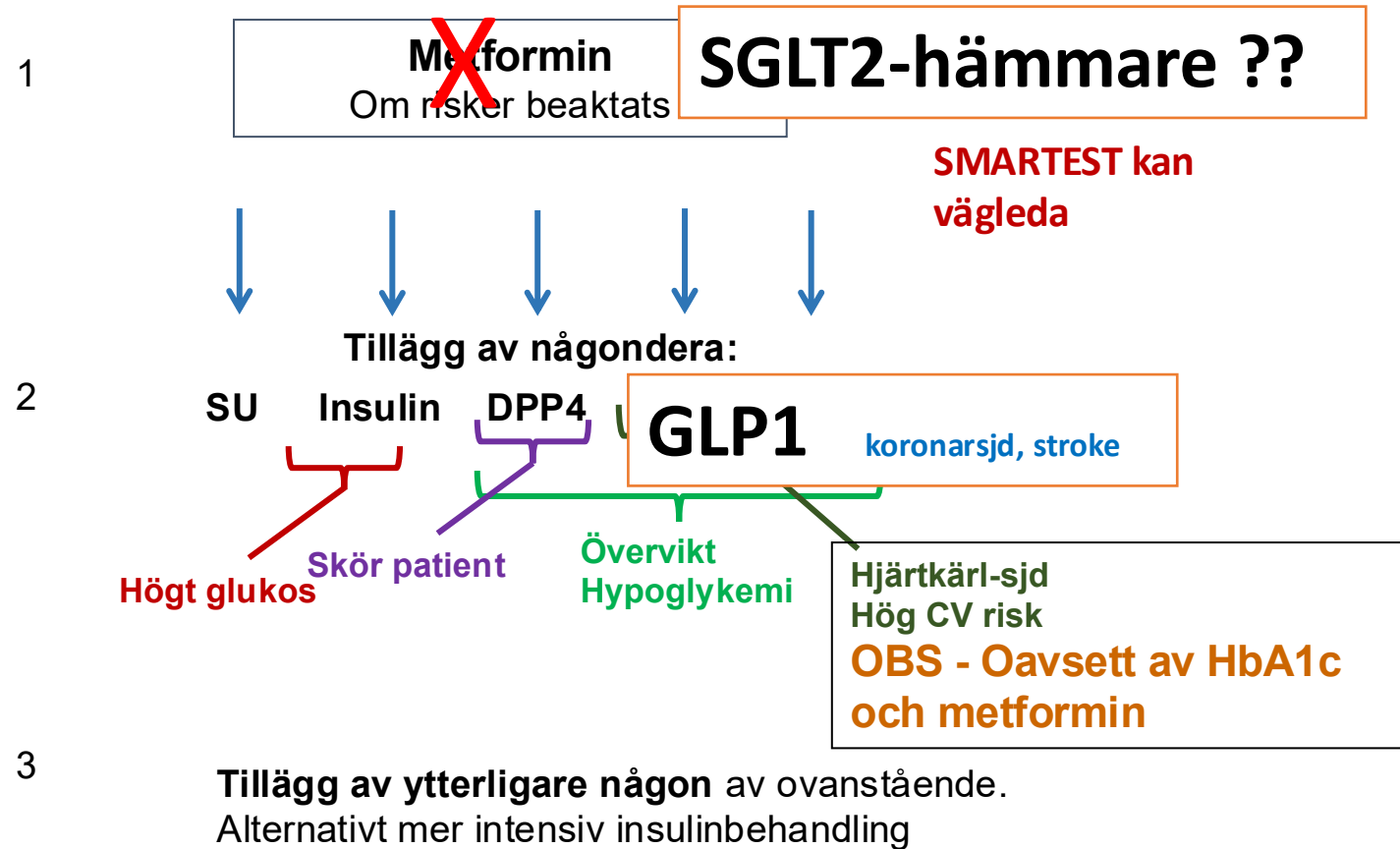
Behandlings-stege 2026

Upptrappande när behandlingsmål ej nås



Ny behandlings-stege 2027 ??

SMARTEST kan vägleda



Diabetologia 2022
65(12):1925-1966

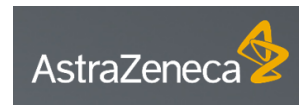
Vad kommer härnäst? Sammanfattning

1. Sammanslagning av studiedata: Studieförmulär (CRF), SoS- och NDR-register
2. Bedömning av senaste säkerhetsdata (SAE)
3. Stängning av databas
4. Statistiska analyser – i första hand primära utfall och delkomponenter
5. Rapportering av **huvudresultaten troligen under Q3 2026**
6. Resultaten kan påverka **behandlingsrekommendationer**

7. **Nya RRCT-studier** inom diabetesområdet?
8. Andra primärvårdsstudier?

Tack!

- Alla deltagande patienter
- Alla studiekliniker och övriga medverkande vårdcentraler
- Medarbetare vid Nationella Diabetesregistret. Handläggare hos Socialstyrelsen.
- Styrgrupp, med representanter från primärvård och sjukhus samt alla medicinska universitet
- Koordinerande studieteamet, monitorer
- Säkerhetskommittén
- AstraZeneca Nordic som stått för läkemedelskostnader
- Anslagsgivare



ALF-medel





E-post: smartestkoordinator@akademiska.se

Hemsida: www.medsci.uu.se/smartest

Cochrane metaanalys av metformins effekter

*'There is no clear evidence whether metformin monotherapy compared with no intervention, placebo, diet, or glucose-lowering drugs **has any benefit** or harm for most patient-important outcomes (all-cause mortality, serious adverse events, health-related quality of life, macrovascular and microvascular complications).'*