

Dansk Voksen Diabetes Database

(DVDD)



Dokumentalistrapport

Version 2.4
Februar 2013

Kompetencecenter for Klinisk Kvalitet og Sundhedsinformatik Vest
c/o Regionshuset Aarhus, Olof Palmes Allé 15, DK-8200 Aarhus N
Telefon: (+45) 7841 3981
E-mail: Fagligkvalitet@rm.dk
Web-adresse: www.kcks-vest.dk
Telefon: (+45) 8728 4981



Indholdsfortegnelse

Styregruppen for Dansk Voksen Diabetes Database (DVDD) 2013	4
Forord	5
Indikatorskema	7
Indledning	7
Litteratursøgning	7
Evidensniveauer og styrke af anbefalinger	8
Evidens for indikatorerne i indikatorsættet	8
Metabolisk eller glykæmisk regulering	8
Hypertension	11
Lipider	13
Albuminuri	15
Komplikationsscreening: Øjenundersøgelse	16
Komplikationsscreening: Fodundersøgelse	17
Øvrige mulige indikatorer	18
Screening for diabetisk nefropati	18
Fysisk aktivitet	19
Patientundervisning	20
Behandling med insulinpumpe	21
Insulintilfælde	22
Prognostiske faktorer	22
Referencer	23



Styregruppen for Dansk Voksen Diabetes Database (DVDD) 2013

Formandskab

- Professor, forskningschef, overlæge dr. med. Peter Rossing, Steno Diabetes Center, Gentofte
- Sygeplejefaglig direktør, cand.cur., E-MBA Helle Adolfsen, Sygehus Lillebælt
- Lektor, praktiserende læge, ph.d. Jette Kolding Kristensen, Afdeling for Almen Medicin, Aarhus

Øvrige indikatorgruppemedlemmer

- Professor, ledende overlæge, dr.med. HD(O), Toke Bek, Århus Universitetshospital
- Almen praktiserende læge, konsulent i DAK-E Berit Lassen
- Overlæge, dr.med. Ole Hother-Nielsen, Odense Universitetshospital
- Almen praktiserende læge, praksiskonsulent Peter Schultz-Larsen, Virum
- Ledende overlæge, dr.med. Lene Heickendorff, Aarhus Universitetshospital
- Overlæge, dr.med. Bo Feldt-Rasmussen, Rigshospitalet
- Sygeplejerske, Dorrit Dylmer, Regionshospitalet Holstebro
- Sundhedsfaglig konsulent Mikala Dømggaard, Diabetesforeningen
- Ledende overlæge, klinisk lektor, ph.d. Hans-Henrik Lervang, Aalborg Sygehus
- Ledende overlæge, klinisk lektor, ph.d. Jan Erik Henriksen, Odense Universitetshospital
- Overlæge, ph.d. Marit Eika Jørgensen, Steno Diabetes Center

Dokumentalist

- Læge, ph.d. Camilla Noelle Rathcke, Endokrinologisk Afdeling, Hillerød Hospital

Klinisk epidemiolog

- Konst. kompetencecenterleder, læge, ph.d. Charlotte Cerqueira, Kompetencecenter for Klinisk Epidemiologi og Biostatistik Øst

IT-teknisk support

- Chef for DAK-E, speciallæge i almen medicin, ph.d. Henrik Schroll
- Ledende datamanager Carsten Agger, Kompetencecenter for Klinisk Epidemiologi og Biostatistik Øst
- Chefkonsulent Lasse Nørgaard, Kompetencecenter for Klinisk Kvalitet og Sundhedsinformatik Øst

Dataansvarlig myndighed

- Kontorchef Elin Kallestrup, Kvalitet og Sundhedsdata, Region Midtjylland

Kontaktperson

- Kvalitetskonsulent, cand.scient.san. Anette Bunk, Kompetencecenter for Klinisk Kvalitet og Sundhedsinformatik Vest.



Forord

Denne rapport er en systematiseret opdatering af evidensen bag, og grundlaget for valg af standarder og indikatorer for diabetes i Dansk Voksen Diabetes Database (DVDD). Siden indikatorgruppens nedsættelse i 2004 er der årligt sket en opdatering af evidensgrundlaget for at sikre det bedst mulige grundlag for indikatorgruppens valg af standarder og indikatorer. Indikatorgruppen er bredt sammensat fagligt og geografisk og gruppens sammensætning fremgår af side 4.

Diabetes er en kronisk sygdom forbundet med en betydelig risiko for udvikling af sendiabetiske komplikationer fra øjne, nyrer, nervebaner, fødder samt hjerte-kredsløb. I behandlingen af så vel type 1 som type 2 diabetes spiller forebyggelse, tidlig opsporing og intensiv behandling af disse komplikationer derfor en central rolle, og valget af indikatorer og standarder reflekterer netop denne situation. Mens patienter med type 1 diabetes helt overvejende behandles i diabetesambulatorier behandles patienter med type 2 diabetes overvejende i almen praksis, hvorfor begge sektorer omfattes af Dansk Voksen Diabetes Database. Indikatorerne er af samme grund udvalgt så de både er relevante men også realistisk tilgængelige i begge sektorer. Indberetning til Dansk Voksen Diabetes Database er obligatorisk for hospitalssektoren mens det fortsat er frivilligt for primærsektoren. Dette skyldes overenskomstmæssige forhold, som ligger udenfor styregruppens indflydelse, men det betyder at målet om, at samtlige praktiserende læger indberetter til databasen, endnu ikke kan opfyldes.

Indikatorerne er valgt så de bedst muligt afspejler kvaliteten af diabetesbehandlingen i Danmark på udvalgte kerneområder. En forudsætning for inklusion af en given indikator er, at der foreligger videnskabelig evidens for at den valgte indikator er af væsentlig prognostisk betydning, at måling af indikatoren direkte bidrager til at bestemme patientens behandling og at indikatoren skal være tilgængelig hos og sammenlignelig imellem de indberettende enheder. For at sikre anvendelighed, overskuelighed, smidig implementering og enkelhed i indrapporteringen er antallet indikatorer holdt på et minimum. Modsvarende betyder dette at indikatorer fravælges, hvis der savnes ensartede retningslinjer, standardiserede måleinstrumenter, ensartede målemetoder eller lignende.

I 2010 blev der, som noget nyt, tilføjet udvalgte "afledte procesindikatorer" til indikatorsættet, som måler i hvilket omfang særlige risikogrupper (eksempelvis patienter med begyndende nyrepåvirkning) er sat i relevant medicinsk behandling. Det er vor overbevisning at den systematiske monitorering af behandlingskvaliteten baseret på disse indikatorer vil bidrage til yderligere styrkelse af dansk diabetesbehandling. Resultat-indikatorerne (glykæmisk regulation, blodtryk, lipider og albuminuri) udgår af indikatorsættet, men vil stadig blive afrapporteres som fordelinger i de supplerende analyser i årsrapporterne.

Indikatorgruppen har desuden besluttet at påbegynde registrering af insulintilfælde (hypoglykæmi) pr. 1. marts 2011, idet risiko for insulintilfælde er den dominerende årsag til, at den ønskede glykæmiske kontrol ikke kan opnås hos mange patienter med type 1 diabetes samt for en del patienter med insulinbehandlet type 2 diabetes. Blandt de forskellige hypoglykæmi-parametre (insulintilfælde, insulinfølinger, asymptomatisk hypoglykæmi, hypoglykæmi awareness) har den nationale indikatorgruppe i første omgang valgt at koncentrere sig om kun at registrere svær insulintilfælde/insulinshock.



Afslutningsvis vil formandskabet gerne takke for input til dette arbejde fra så vel afdelingerne og almen praksis, ligesom vi gerne vil takke samtlige gruppens medlemmer samt Kompetencecenter for Klinisk Kvalitet og Sundhedsinformatik Vest for et effektivt og konstruktivt samarbejde.

Peter Rossing
Forskningsleder, professor,
overlæge, dr.med.

Helle Adolfsen
Sygeplejefaglig direktør,
Cand.cur., E-MBA

Jette Kolding Kristensen
Lektor, praktiserende læge, ph.d.,
Afdeling for Almen Medicin,
Aarhus Universitet

Formandskab i indikatorgruppen



Indikatorskema: standarder og indikatorer vedrørende diabetes

Indikatorområde	Indikator	Type	Standard
Metabolisk eller glykæmisk regulering	1a. Andelen af patienter, som mindst én gang om året har fået målt HbA1c	Proces	Mindst 95%
	1b. Andelen af patienter med type 2 diabetes med HbA1c ≥ 53 mmol/mol, som ikke er sat i antidiabetisk behandling	Proces	Højst 5%
Hypertension	2a. Andelen af patienter, som mindst én gang om året har fået målt blodtryk	Proces	Mindst 95%
	2b. Andelen af patienter med diabetes med blodtryk $>140/90$, som ikke er sat i antihypertensiv behandling	Proces	Højst 20%
Lipider	3a. Andelen af patienter ≥ 30 år, som mindst hvert 2. år har fået målt LDL-kolesterol	Proces	Mindst 95%
	3b. Andelen af type 2 diabetikere over 40 år med LDL-kolesterol $>2,5$ mmol/l, som ikke er sat i lipidsænkende behandling	Proces	Ikke fastlagt
Albuminuri	4a. Andelen af patienter, som mindst hvert 2. år er blevet undersøgt for albuminuri	Proces	Mindst 95%
	4b. Andelen af patienter med diabetes med mikro- eller makroalbuminuri som ikke er sat i ACE-hæmmer/ATII receptor-antagonist	Proces	Ikke fastlagt
Komplikationsscreening: Øjenundersøgelse	5a. Andelen af patienter, som mindst hvert 2. år har fået foretaget øjenundersøgelse	Proces	Mindst 90%
	5b. Andelen af patienter, som mindst hvert 4. år har fået foretaget øjenundersøgelse	Proces	Mindst 95%
Komplikationsscreening: Fodundersøgelse	6. Andelen af patienter, som mindst hvert 2. år har fået foretaget fodundersøgelse.	Proces	Mindst 95%

Indledning

Litteratursøgning

Den anvendte litteratur og gennemgang stammer primært fra den danske MTV-rapport (Type-2-diabetes Medicinsk teknologivurdering af screening diagnostik og behandling) [1] samt den kliniske vejledning for Type 2-diabetes i almen praksis udgivet af DSAM i 2004 [2], og fra de kliniske guidelines for diabetesbehandling fra henholdsvis National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) 2008 [3], den amerikanske diabetes organisation (ADA) [4] og den internationale diabetesføderation IDF [5]. Der er desuden søgt i følgende databaser: Pubmed, Embase og Cochrane.

Der er søgt med følgende termer i forskellige kombinationer:

Patient: type 1 diabetes, type 2 diabetes, IDDM, NIDDM, diabetes mellitus insulin dependent, diabetes mellitus non insulin dependent.

Intervention: diet, dietary habits, physical training, physical activity, exercise, self-management, patient education, foot care program, hypoglycaemic agents, antidiabetics, hyperlipidemia, lipid lowering agents, metabolic diseases, antihypertensive agents, screening, early detection, mass screening high risk screening
 Effektmål: Glycaemic control, fasting blood glucose, HbA1c, blood pressure control, lipid profile, cholesterol, triglycerides, angina pectoris, acute myocardial infarction, morbidity, mortality, quality of life, patient



satisfaction, physical activity, late diabetic complication, retinopathy, nephropathy, diabetic foot, foot care behaviours, foot ulcer, amputation, vision, blindness.

Evidensniveauer og styrke af anbefalinger

Evidensgradering af litteraturen er foretaget i overensstemmelse med graderingen i MTV rapporten. Evidensgraderingen er sket på grundlag af "Levels of Evidence and Grades of Recommendation" udarbejdet af National Health Service Research and Development Programme.

Behandling og forebyggelse	Evidensniveau	Anbefaling
Systematisk review eller metaanalyse af homogene randomiserede kontrollerede undersøgelser	1a	A
Randomiserede kontrollerede undersøgelser	1b	A
Systematisk review af homogene kohortestudier	2a	B
Kohortestudier	2b	B
Databasestudier	2c	B
Systematisk review af case-kontrol undersøgelser	3a	B
Case-kontrol undersøgelser	3b	B
Opgørelser, kasuistikker	4	C
Ekspertmening uden eksplicit kritisk evaluering eller baseret på patofysiologi, laboratorieforskning eller tommelfingerregel	5	D

Hvem skal inkluderes?

Alle voksne patienter med diabetes skal indberettes til Dansk Voksen Diabetes Database (DVDD). Den voksne diabetes population udgøres af alle diabetespatienter på 17 år og ældre (Patienter under denne alder indrapporteres til det danske Børnediabetes Register). Patienterne skal kategoriseres som havende enten type 1 eller type 2 diabetes. Denne inddeling foregår på baggrund af en klinisk vurdering.

Evidens for indikatorerne i indicatorsættet

Metabolisk eller glykæmisk regulering

HbA1c som mål for metabolisk regulering

Glykosyleret hæmoglobin målt som HbA1c anvendes i dag rutinemæssigt til vurdering af den metaboliske regulering hos patienter med diabetes. Måling af HbA1c er et mål for det gennemsnitlige blodsukker over de sidste 3-4 måneder. Ved litteratursøgning fandtes en relevant artikel, hvor man havde evalueret, om måling af HbA1c medvirkede til forbedret glykæmisk kontrol [6]. 240 diabetespatienter blev tilfældigt allokeret til kontrol af blodsukker ved enten måling af HbA1c hver tredje måned eller måling af blodsukker eller sukker i urinen. Patienterne blev fulgt over et år. HbA1c faldt fra 10.1% til 9.5% i gruppen, der blev kontrolleret med HbA1c, hvorimod HbA1c forblev uændret i gruppen, der blev kontrolleret ved måling af faste blodsukker (10.0% vs. 10.1%). Andelen af patienter med svært reguleret diabetes (HbA1c >10%) faldt fra 46% til 30% ($p < 0.01$) i den gruppe som blev kontrolleret med HbA1c. I kontrol gruppen var der ingen signifikante ændringer (45% til 50%)(1b).



Effekt af bedret glykæmisk kontrol på mikrovaskulære komplikationer

Observationelle kohorte studier har vist, at progressionen af mikrovaskulære komplikationer som retinopati og nefropati er positivt korreleret til blodglukose niveau målt som HbA1c [7](2b), [8](1a).

Tre klinisk kontrollerede undersøgelser har desuden vist, at intensiv glykæmisk kontrol reducerer forekomsten af mikrovaskulære komplikationer. Et studie er udført på patienter med type 1 diabetes, Diabetes Control and Complication Trial (DCCT) [9](1b). De to andre studier er udført på patienter med type 2 diabetes, United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) [10](1b) og Kumamoto-undersøgelsen [11](1b).

DCCT studiet inkluderede 1441 personer – 726 uden retinopati (primær forebyggelse) og 715 med retinopati (sekundær forebyggelse), og disse blev randomiseret til henholdsvis konventionel eller intensiv insulin behandling. Risikoen for udvikling af retinopati i gruppen uden komplikationer ved baseline blev reduceret med 76% (95%CI: 62;85%) sammenlignet med den konventionelt behandlede gruppe. Hos patienter i sekundær intensiv profylaktisk behandling reduceredes risikoen for udvikling af proliferativ og svær non-proliferativ retinopati med 47% (95%CI:14;67%) sammenlignet med den konventionelle gruppe. Epidemiologisk opfølgning af DCCT studiet bekræftede den reducerede forekomst af mikrovaskulære komplikationer forbundet med intensiv glykæmisk regulation [12].

I UKPDS studiet blev 3867 patienter med nyligt diagnosticeret type 2 diabetes randomiseret til enten "konventionel" terapi eller intensiv terapi. Patienterne i den intensive gruppe reducerede deres risiko for "alle diabetes relaterede hændelser" med 12% (RR 0.88, 95%CI:0.79;0.99). Dette skyldtes primært en 25% risikoreduktion i de mikrovaskulære komplikationer (RR 0.75, 95%CI:0.60;0.93). I både DCCT og UKPDS fandt man at et gennemsnitlige behandlingsmål for HbA1c til <7% (<53 mmol/mol) reducerede forekomsten af mikrovaskulære komplikationer (1b). Intensiv behandling var dog også associeret med højere forekomst af svære hypoglykæmiske episoder og med vægtøgning [13,14].

Effekt af bedret glykæmisk kontrol på makrovaskulære komplikationer

I 2004 udkom en metaanalyse, hvis formål var at undersøge associationen imellem glykosyleret hæmoglobin og kardiovaskulære sygdomme hos patienter med diabetes [15](1a). 13 prospektive studier med 5-10 års follow-up blev inkluderet i analyserne. Tre studier med i alt 1688 patienter med type 1 diabetes og 10 studier med i alt 7435 patienter med type 2 diabetes blev inkluderet. For patienter med type 1 diabetes var der ingen signifikant øget risiko for hjertesygdom, RR 1.15 (95%CI:0.92;1.43), derimod var den relative risiko for perifer arteriel sygdom 1.32 (95%CI:1.19;1.45) pr. procentpoint (pr. 11 mmol/mol) stigning i HbA1c (1a).

For patienter med type 2 diabetes var risikoen for hjertekarsygdomme positivt korreleret med stigning i HbA1c. Den relative risiko for hjertekarsygdomme (incl. stroke) var 1.18 (95%CI:1.10;1.26) pr. procent (pr. 11 mmol/mol) stigning i HbA1c.

Både i DCCT [16](1b) og UKPDS [10](1b) studierne fandt man en reduktion i forekomsten af makrovaskulære komplikationer i de intensive behandlede grupper, disse forskelle var dog ikke signifikante. Langtidsopfølgning af UKPDS studiet efter interventionsperioden viste dog en signifikant nedsat forekomst af makrovaskulære komplikationer i den intensivt behandlede gruppe, til trods for at der i observationsperioden ikke var forskel på HbA1c niveauet i de to grupper [17]. Ligeledes viste langtidsopfølgningen af DCCT/EDIC en effekt på makrovaskulære komplikationer af intensiv behandling [12](1b) .

To andre studier (ADVANCE og VADT) har viste at intensiv glykæmisk behandling af type 2 diabetes-patienter med øget kardiovaskulær risiko med behandlingsmål for HbA1c til 6.5 % (48 mmol/mol) var forbundet med samme risiko for hjertekarsygdom som konventionel behandling [18-20]. Det omdiskuterede



ACCORD studie af diabetespatienter med særdeles høj kardiovaskulær risiko viste reduktion af makrovaskulære komplikationer ved intensiv behandling til HbA1c under 6.5% (48 mmol/mol) [19], men på trods heraf var mortaliteten højere i den intensivt behandlede gruppe. Overdødeligheden sås hos patienter med lang diabetesvarighed, høj udgangsværdi for HbA1c og svær kardiovaskulær sygdom.

På baggrund af disse studier konkluderes det, at et behandlingsmål for HbA1c på 7% (53 mmol/mol) er associeret med faldende forekomst af makrovaskulære komplikationer. Yderligere reduktion af HbA1c til 6.5% (48 mmol/mol) anbefales hos diabetikere med lav kardiovaskulær risiko pga. den reducerede risiko for mikrovaskulære komplikationer, mens forsigtighed med yderligere reduktion af HbA1c til <6.5% (<48 mmol/mol) anbefales hos diabetikere med høj kardiovaskulær risiko pga. øget mortalitet forbundet med behandlingen. Behandlingsniveauet for HbA1c bør således individualiseres.

Behandlingsmetoder

Selv om der er stor forskel på effekten af forskellige antidiabetiske behandlingsmetoder er der ikke evidens for at anbefale bestemte antidiabetiske behandlinger frem for andre så længe behandlingsmålet nås. Der er ikke samme vished for virkningen af non-farmakologisk intervention som af farmakologisk behandling med hensyn til forekomst af hjertekarsygdom, diabetisk nyre- eller øjenssygdom og dødelighed, hvorfor der er konsensus om at anbefale medicinsk antidiabetisk behandling hvis non-farmakologisk intervention i 3- 6 måneder viser sig utilstrækkelig [1]

Hvor ofte skal HbA1c måles?

Der foreligger ingen litteratur, hvor det er undersøgt, hvor hyppigt HbA1c skal måles. Da HbA1c afspejler det gennemsnitlige blodsukker igennem de sidste 3-4 måneder, kan der argumenteres for at HbA1c måles hver 3. til 4. måned. Dette anbefales i mange guidelines [2,4,5]. I den nyeste guideline fra ADA (American Diabetes Association) [4] har man anbefalet, at intervallerne imellem målingerne differentieres i henhold til den enkelte patients glykæmiske regulation. Hos patienter, som har behov for ændring af en given behandling for at opnå et forbedret HbA1c, anbefales det, at HbA1c måles hver 3. måned. Hos de velregulerede patienter (dvs. patienter uden behov for ændring af den antidiabetiske behandling) anbefales det, at måle HbA1c to gange om året [4].

Kan resultatet anvendes i Dansk Voksen Diabetes Database?

Det har tidligere været problematisk at sammenligne HbA1c værdier målt i ét laboratorium med HbA1c målt i et andet laboratorium pga. manglende standardiseringer imellem metoder og apparater. Danmark har indtil nu fulgt den indtil nu mest udbredte standardisering af HbA1c som varetages af *National Glycohemoglobin Standardization Program* (NGSP) i USA. Denne standard kaldes også DCCT standarden, fordi den blev anvendt i det store kliniske DCCT studie. De internationale diabetesorganisationer og International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC) har for nylig vedtaget en standard for måling af HbA1c, som er ved at blive implementeret i flere lande efter anbefaling fra de nationale selskaber. Den gamle standardisering er baseret på en mindre specifik metode, medens den nye er baseret på måling af koncentrationen af kendte molekyllære strukturer. Standardiseringsprocessen er så fremskredet i Danmark, at manglende standardisering ikke skønnes at være noget problem i forhold til anvendelse af HbA1c som indikator[21]. HbA1c målt med den nye standardisering kaldes HbA1c(IFCC) og den 'gamle' kaldes fremover HbA1c(DCCT). I DVDD vil kun HbA1c(IFCC) fremover blive rapporteret. HbA1c(DCCT) på hhv. 6,5%, 7% og 9% svarer til HbA1c(IFCC) på hhv. 48, 53 og 75 mmol/mol.

Konklusion



- Måling af HbA1c bedrer den metaboliske regulation (på klinik/hospital-niveau) (Evidensstyrke A)
- Lav HbA1c, som mål for god glykæmisk kontrol, reducerer risikoen for udvikling af mikrovaskulære komplikationer som retinopati, nefropati og neuropati hos patienter med type 1- og type-2-diabetes (Evidensstyrke A).
- Et behandlingsmål for HbA1c til <53 mmol/mol) reducerer mikro- og makrovaskulære komplikationer (Evidensstyrke A). Yderligere reduktion af HbA1c under dette niveau nedsætter mikrovaskulære komplikationer og anbefales hos patienter med lav kardiovaskulær risiko. Forsigtighed bør udvises ved reduktion af HbA1c til lavere end <48 mmol/mol) hos visse patienter med høj kardiovaskulær risiko pga. øget mortalitet (Evidensstyrke A).
- Det anbefales at patienter med HbA1c \geq 53 mmol/mol) får medicinsk antidiabetisk behandling (Evidensstyrke A)
- Mange guidelines anbefaler, at diabetespatienter får målt HbA1c hver 3.- 4. måned (Evidensstyrke D).

Konsensus og anbefalinger

På baggrund af ovennævnte har indikatorgruppen fastsat følgende:

- HbA1c anvendes som procesindikator til vurdering af om den metaboliske regulering finder sted
- 95% af patienter med diabetes skal have målt HbA1c mindst én gang om året
- Andelen af patienter med HbA1c \geq 53 mmol/mol) som ikke er i medicinsk antidiabetisk behandling inkluderes som procesindikator (standard højst 5 %).

Hypertension

Hypertension er hyppigt forekommende hos patienter med hhv. type 1 og type 2 diabetes.

På diagnose tidspunktet har 40-75% af patienterne med type 2 diabetes hypertension [22-27](2b).

Hypertension udvikles hos flertallet af patienterne med type 2 diabetes. Forekomsten af hypertension stiger med stigende diabetes varighed.

Epidemiologiske studier har vist, at hypertension er associeret med forekomsten og udvikling af retinopati, nefropati og kardiovaskulære sygdomme [28-32](2b). I "Hypertension in Diabetes Study Group (HDS)" [29] blev 3648 nyligt diagnosticerede type 2-diabetes-patienter fulgt i gennemsnitlig 4,6 år, her fandt man, at patienter med hypertension (BT>160/90 mmHg) havde en øget forekomst af diabetes-relateret død, primært kardiovaskulær død (alders justeret odds ratio 1.82; 95% CI: 1.28-2.59). Flere studier har vist, at der er en lineær sammenhæng imellem blodtrykket og kardiovaskulær morbiditet og mortalitet [28][30]. Jo højere blodtryk desto større risiko for udvikling af komplikationer. Udviklingen af hypertension er associeret med udviklingen og progressionen af mikroalbuminuri. Således stiger prævalensen af hypertension med forværret i albuminuri [31].

Hvordan måles blodtrykket?

Blodtrykket kan måles siddende eller liggende. Blodtrykket kan måles ambulantly enten auskultatorisk eller ved brug af et automatisk blodtryksapparat. Ved anvendelse af de automatiske blodtryksapparater anbefales det, at man anvender et godkendt/valideret apparat se www.hyp.ac.uk/bhs/info [1].

Hjemmeblodtryk har på grund af et øget antal målinger en højere reproducerbarhed og præcision, og selvom der i øjeblikket ikke findes publicerede undersøgelser, der belyser sammenhængen mellem hjemmeblodtryk og hypertensive organskader hos diabetikere, anbefales måling af hjemmeblodtryk i tilfælde af white-coat hypertension og i tilfælde af borderline forhøjet blodtryk [33]



Hvor ofte skal blodtrykket måles?

I de fleste guidelines anbefales det, at blodtrykket måles ved hver rutine tjek, som ofte er hver 3. måned [3,4](D).

Effekt af antihypertensiv behandling

Effekten af antihypertensiv behandling på kardiovaskulære sygdomme hos patienter med diabetes er undersøgt i flere klinisk kontrollerede undersøgelser [34-40](1b). Fælles for disse studier er, at behandlingerne i betydelig grad reducerede risikoen for kardiovaskulær sygdom og stroke. De fleste af disse analyser er foretaget på subgrupper af diabetespatienter som indgik i studierne [34,38-39,41]. UKPDS [40], ABCD [34] og FACET [36] er alle udført på rene diabetes populationer. I UKPDS undersøgte man effekten af stram blodtrykskontrol (<150/85 mmHg) og mindre stram blodtrykskontrol (<180/105 mmHg) blandt 1148 patienter med type 2 diabetes. Man fandt, at gruppen i stram blodtrykskontrol havde en relativ risikoreduktion på 32% i diabetes-relateret dødelighed, 44% relativ risiko-reduktion for stroke og 37% relativ risiko-reduktion for udvikling mikrovaskulære komplikationer som retinopati [40] (1b), samt at progression af diabetisk retinopati og nyresygdom bremses ved stram blodtrykskontrol (UKPDS)(1b). Effekten af den blodtrykssænkende behandling afhænger i højere grad af selve blodtryksreduktionen end af hvilket antihypertensivt middel, der anvendes. Dog vil angiotensinkonverterende enzym (ACE)-hæmmere og angiotensin II receptor-antagonister typisk være førstevalgspræparater [35,41,42](1a).

Hvad er behandlingsmålet for antihypertensiv behandling?

Randomiserede kliniske undersøgelser har vist at blodtrykskontrol til <140 mmHg systolisk og <80 mmHg diastolisk reducerer risikoen for kardiovaskulær sygdom hos diabetikere [28,38,43,44](1b). I ADVANCE studiet så man at blodtryksreduktion til 135/75 mmHg reducerede dødelighed af alle årsager, kardiovaskulær død og mikro- og makrovaskulære komplikationer [45](1a). Dette studie var dog ikke designet til at opnå et bestemt blodtryksmål [45](1b). Epidemiologiske undersøgelser tyder på, at så lave blodtryk som <115/75 mmHg er associeret med reduceret kardiovaskulær sygdom og mortalitet [43,46]. På denne baggrund er anbefalingen i de fleste klaringsrapporter en blodtryksreduktion til <130/80 mmHg [5,47-50]. Det nyligt publicerede ACCORD studie har imidlertid vist at yderligere blodtryksreduktion til systolisk tryk < 120mmHg ikke medfører yderligere reduktion i de primære endepunkter for mikro- og makrovaskulære komplikationer blandt personer med øget kardiovaskulær risiko, men fandt dog signifikant reduktion i apoplexier ved intensiv behandling af blodtryk [51](1b).

Kan resultatet anvendes i Dansk Voksen Diabetes Database?

Information om blodtryk og antihypertensiv behandling hos diabetikere kan umiddelbart anvendes i DVDD. Ved fastlæggelse af en standard for indikator 2b lægges der vægt på, at 1) et enkelt indrapporteret blodtryk ikke er tilstrækkeligt grundlag for at iværksætte antihypertensiv behandling, 2) at nogle ambulatorier/praksis ikke kan indberette hjemmeblodtryk eller døgnblodtryk til DVDD, selvom beslutningen om blodtrykssænkende behandling hviler på disse, og 3) eventuelle bivirkninger til behandling betyder, at ikke alle patienter med forhøjet blodtryk kan behandles.

Konklusion

- Behandling af hypertension reducerer risikoen for både mikro- og makrovaskulære komplikationer hos patienter med såvel type 1 diabetes som type 2 diabetes (Evidensstyrke A)



- Regelmæssig blodtryksskontrol bør være en del af den daglige kliniske kontrol
- Hjemmeblodtryksmåling kan supplere konsultationsblodtryk i tilfælde med white-coat hypertension eller borderline forhøjet blodtryk.
- Sænkning af blodtrykket til <140/80 mmHg reducerer risikoen for kardiovaskulær sygdom (Evidensstyrke A), mens yderligere reduktion af det systoliske blodtryk til <120 mmHg ikke nedsætter risikoen for kardiovaskulær sygdom (Evidensstyrke A).

Konsensus og anbefalinger

På baggrund af ovennævnte har indikatorgruppen fastsat følgende:

- Måling af blodtrykket anvendes som procesindikator for, om patienten screenes og kontrolleres for udvikling af kardiovaskulær sygdom
- 95% af patienter med diabetes skal have målt blodtryk mindst én gang om året
- Såvel konsultationsblodtryk som hjemmeblodtryk kan anvendes. I DVDD rapporteres det blodtryk, som behandlingen iværksættes ud fra.
- Andelen af patienter med blodtryk >140/90 mmHg som ikke er i antihypertensiv behandling inkluderes som procesindikator (standard højst 20%).

Lipider

Dyslipidæmi er hyppig hos patienter med diabetes og en vigtig årsag til den forhøjede risiko for hjertekarsygdom ved diabetes. Den diabetiske dyslipidæmi er typisk karakteriseret ved forhøjet triglycerid og lavt HDL kolesterol, mens total- og LDL kolesterol kun er let forhøjet. [52-55](2b). På diagnose tidspunktet har 70% af nydiagnosticerede type 2 diabetes-patienter et total kolesterol >5 mmol/l [24,26](2b). I en dansk befolkningsundersøgelse, Inter99, fandt man, at 20% havde et HDL kolesterol <0.9 mmol/l hos mænd og <1.0 mmol/l hos kvinder, og samtidig havde 55% et triglycerid-niveau >1.7 mmol/l [24](2b).

Effekt af behandling

Livsstilsændringer

Vægttab og øget motion hos overvægtige type 2 diabetikere har vist sig at øge HDL-kolesterol og sænke triglycerid [56-58](1a)[59](2b)[60](3b)[61,62](1b). Det anbefales, at diabetespatienter følger de anbefalede kostråd med indtagelse af <10% mættet fedt og en kolesterol indtagelse på <300 mg/dag. Endvidere bør den glykæmiske kontrol optimeres, hvilket primært vil have en effekt på fald i triglycerid [1,2].

Farmakologisk behandling

Dyslipidæmi kan behandles enten med statiner, fibrater, nicotinsyre eller kolesterolabsorptions hæmmer [1]. Behandling med statiner:

14 statin-studier omfattende 18686 personer med diabetes i alderen 40-83 år (1466 med type 1 diabetes, 17220 med type 2 diabetes) er inkluderet i en metaanalyse [63](1a). Konklusionen på denne metaanalyse er, at statinbehandling resulterer i en reduktion af total-dødelighed på 9%, en reduktion af den kardiovaskulære dødelighed på 13% og en reduktion i kardiovaskulære hændelser på 21% for hver reduktion i LDL-kolesterol på 1 mmol/l (1a). Det omfattende studie viste, at effekten var signifikant i alle subgrupper og således uafhængig af forudgående kardiovaskulære sygdom og risiko. Hos personer med type 1 diabetes var effekten sammenlignelig med type 2 diabetes, dog ikke signifikant, hvilket formentlig skyldes det lave antal patienter med type 1 diabetes i de inkluderede studier. I studierne indgår stort set ingen personer <40 år uden kendt kardiovaskulær sygdom eller personer med total kolesterol \leq 3,5 mmol/l, og metaanalysens resultater kan ikke uden videre ekstrapoleres til disse subgrupper.



Behandling med fibrater hos patienter med forhøjet triglycerider er undersøgt i flere studier[64](1b). I VAHIT studiet[65] indgik 627 patienter med diabetes, hvor man efter 5.1 års opfølgning fandt en relativ risiko-reduktion for myokardieinfarkt, apopleksi eller kardiovaskulær død på 22%, svarende til en absolut risiko-reduktion på 1.57%. En tilsvarende effekt kunne ikke genfindes i FIELD studiet hvor 9795 personer med type 2 diabetes og tidligere hjertekarsygdom blev behandlet med fenofibrat. I dette studie var der ikke signifikant forskel mellem interventions- og kontrolgruppen i forekomsten af koronarsygdom efter 5 års behandling – muligvis fordi mange deltagere i kontrolgruppen fik statinbehandling. Derimod var der signifikant nedsat risiko for retinopati og amputationer i gruppen behandlet med fenofibrat. Kombineret behandling af diabetikere med statin og fibrat i ACCORD studiet reducerede triglyceridniveauet og øgede HDL-kolesterol, men der var ikke forskel i kardiovaskulær sygdom og død mellem behandlingsgrupperne [66].

Depot-niacin (nicotinsyre) har syntes lovende på grund af en gunstig effekt på HDL-kolesterol og lipoproteiner [67], men for nylig blev studiet AIM-HIGH stoppet før tid, da behandling med niacin i kombination med simvastatin ikke havde effekt på det kardiovaskulære endepunkt sammenlignet med statin alene. Desuden sås en let øget risiko for iskæmisk hjertesygdom i behandlingsgruppen.

Terapeutisk mål for behandlingen af dyslipidæmi ved type 2 diabetes

Eftersom den afgørende effekt af lipidsænkende behandling er vist for nedsættelse af LDL-kolesterol med statinbehandling, er LDL-kolesterol således den centrale markør for behandlingsbehov og behandlingsmål. Det er imidlertid ikke muligt med baggrund i kliniske studier muligt at fastsætte behandlingsgrænser for LDL-kolesterol. Den relative behandlingseffekt er uafhængig af udgangsværdier for LDL-kolesterol, og der er effekt af behandlingen helt ned til lave værdier. Den absolutte effekt er dog størst ved høje udgangsværdier af LDL-kolesterol. De fleste konsensusrapporter anbefaler et terapeutisk mål ved type 2 diabetes uden kendt kardiovaskulær sygdom på 2,5 mmol/l eller derunder for LDL-kolesterol, da dette har været et realistisk mål med de statindoser som har været anvendt i de fleste trials [1,2,68](D).

Måling af lipidstatus

De fleste guidelines for lipidsænkende behandling ved type 2 diabetes anbefaler måling af lipidstatus hvert andet år [1](D), dels mhp. monitorering af behandlingsmål, og dels fordi lipidstatus indgår som en central parameter i en samlet vurdering af en patients kardiovaskulære risikoprofil. Totalkolesterol og triglycerid måles ved standardiserede metoder i Danmark, mens LDL-kolesterol de fleste steder er en beregnet værdi. Et studie har vist at ikke-fastende LDL-kolesterol, som anvendes i de fleste diabetesambulatorier, er lavere end fastende LDL-kolesterol, som indgår i statinundersøgelserne [69]. Forskellen er størst hvis LDL-kolesterol er beregnet og ikke målt direkte. Der er således en teoretisk risiko for at behandlingsbehovet underestimeres. De store fordele forbundet med måling af ikke-fastende lipider opvejer dog disse problemer, men det anbefales at patienter med LDL-kolesterol <2,5 mmol/l får målt fastende værdier (D).

Konklusion:

- Ved dyslipidæmi skal patienterne anbefales livsstilsændringer i form af vægttab og øget motion ved overvægt, minimere fedtindtaget (Evidensstyrke A)
- Hos type 2 diabetikere >40 år uden hjerte-kar-sygdom er statinbehandling associeret med nedsat sygelighed og dødelighed af kardiovaskulær sygdom (Evidensstyrke A).

Konsensus og anbefalinger

På baggrund af ovennævnte har indikatorgruppen fastsat følgende:



- Måling af lipidstatus anvendes som procesindikator for om patienten screenes og kontrolleres for udvikling af hjerte-kar-sygdom
- 90% af patienter med diabetes, der er ≥ 30 år eller ældre, skal have foretaget lipidstatus hvert 2. år
- LDL-kolesterol skønnes velegnet til anvendelse som resultatindikator. I første omgang præsenteres resultaterne deskriptivt med angivelse af medianværdi og 10, 25, 75 og 90% percentiler med henblik på senere at fastsætte egentlige standarder for resultatindikatoren.
- Andelen af patienter med type 2 diabetes >40 år med LDL-kolesterol >2.5 mmol/l, som ikke får kolesterolsænkende behandling inkluderes som procesindikator (standard ikke fastsat).

Albuminuri

Påvirkning af nyrerne i form af mikro- eller makroalbuminuri er hyppigt forekommende hos patienter med diabetes. Prævalensen af mikro- eller makroalbuminuri er 40% blandt type 2 diabetes-patienter [31](2b). Mikroalbuminuri er en tidlig markør for nefropati hos både type 1 og type 2 diabetes-patienter [70], men er også en selvstændig risiko faktor for hjertekarsygdomme [71,72](2b).

Mikroalbuminuri kan forebygges ved intensiv kontrol af hyperglykæmi og hypertension hos både type 1 [73,74](1b) og type 2 diabetes-patienter [10](1b).

Ved intensiv diabetes behandling blandt patienter med type 1 diabetes i DCCT studiet fandtes en reduktion i incidensen af mikroalbuminuri på 34%, og samtidig opnåede man en reduktion på 56% i udviklingen af makroalbuminuri [74]

I UKPDS undersøgte man effekten af intensiv behandling af hyperglykæmi vs. konventionel behandling blandt 3867 type 2 diabetes-patienter. Den relative risiko for udvikling af mikroalbuminuri reduceredes med 24% efter 9 års intensiv blodglukose regulering [10].

UKPDS studiet viste ligeledes at blodtryksænkende behandling har en forebyggende effekt på udviklingen af mikroalbuminuri [40].

Flere studier har vist, at behandling med ACE-hæmmere har en beskyttende effekt på nyrerne samt nedsætter dødeligheden blandt både type 1 og type 2 diabetes-patienter [65,75].

En Cochrane analyse fra 2006 [76](1a) har undersøgt evidensen for behandling med ACE-hæmmere og Angiotensin II receptor-antagonister (AIIRA) hos patienter med diabetisk nyrepåvirkning (1a).

Denne cochrane-analyse inkluderede 38 studier, der vurderede effekten af ACE-hæmmer-behandling vs. placebo, 4 studier, der vurderede AIIRA-behandling vs. placebo, samt 7 studier, der sammenlignede ACE-hæmmere med AIIRA. Man fandt, at ACE-hæmmere reducerede den generelle dødelighed med 21% og progressionen fra mikro- til makroalbuminuri med 55%, og samtidig øgedes regressionen fra mikro- til normoalbuminuri med en faktor 3.4. Disse effekter var uafhængige af baseline hypertension og diabetes type. I de fire studier, der evaluerede behandlingen med AIIRA, fandt man ingen effekt på den generelle dødelighed RR 0.99 (95%CI: 0.85-1.17), men at progressionen fra mikro- til makroalbuminuri reduceredes med 51% og regressionen fra mikro- til makroalbuminuri øgedes med 42%. Der blev ikke fundet betydende forskelle mellem ACE-hæmmere og AIIRA. Også studiet ONTARGET [77], der sammenlignede ACE-inhibitoren ramipril med Angiotensin II receptor-antagonisten Telmisartan fandt, at begge stoffer beskyttede mod udvikling af nyresygdom med sammenlignelig effekt.

Der synes at være en overlegen effekt af ACE-hæmmere og AIIRA sammenlignet med andre antihypertensiva [78]. ACE-hæmmere og AIIRA reducerer urin-albumin i højere grad end calciumkanalblokkere [79,80](1b). I en metaanalyse fra 2005 fandtes en ikke-signifikant effekt på faldhastighed af GFR og forekomst af nyresvigt ved behandling med ACE-hæmmere og AIIRA sammenlignet med calciumkanalblokkere [81]. Metaanalysen er dog siden blevet kritiseret for, at dens resultater



overvejende hviler på ALLHAT studiet, hvor forekomsten af nyresvigt var 8 gange så høj som i de øvrige studier; for at udelukke centrale studier; og for ikke at justere sufficient for opnået blodtryksreduktion.

Hvordan og hvor ofte skal man undersøge for albuminuri?

I den seneste rapport fra Dansk Selskab for Klinisk Biokemi 2009 anbefales det, at urin-albuminudskillelsen bestemmes som urin-albumin/kreatinin ratio i morgenurinen. En tilfældig spoturin kan dog også anvendes [82].

Der foreligger ingen evidens for hvor ofte, der skal screenes/kontrolleres for udvikling af mikro-makroalbuminuri. De fleste guidelines anbefaler årlige screeninger [1,2].

Konklusion

- Mikro- og makroalbuminuri er hyppigt forekommende hos såvel patienter med type 1 som type 2 diabetes (Evidensstyrke B)
- Mikro- og makroalbuminuri er en stærk prædikator for udvikling af diabetisk nyresygdom og hjertekar sygdom hos diabetespatienter (Evidensstyrke B)
- Intensiv behandling af blodsukker og blodtryk reducerer udviklingen af mikro- og makroalbuminuri (Evidensstyrke A)
- Behandling med ACE-hæmmere og AIIRA nedsætter dødeligheden og progressionen af diabetisk nyresygdom hos såvel type 1 som type 2 diabetes-patienter (Evidensstyrke A).

Konsensus og anbefalinger

På baggrund af ovennævnte har indikatorgruppen fastsat følgende:

- Måling af albuminuri anvendes som procesindikator til vurdering af, om screening for diabetisk nyresygdom og hjertekarrisiko foregår.
- 95% af patienter med diabetes skal undersøges for albuminuri hvert 2. år.
- Andelen af patienter med mikro- eller makroalbuminuri, som ikke får behandling med ACE-hæmmere eller AIIRA inkluderes som procesindikator (standard ikke fastsat).

Komplikationsscreening: Øjenundersøgelse

Diabetisk retinopati er en hyppig vaskulær komplikation hos både type 1 og type 2 diabetes-patienter og er fortsat den hyppigste årsag til blindhed blandt voksne mellem 20 og 74 år. Diabetisk retinopati er ofte forekommende på diagnosetidspunktet. Prævalensen blandt personer diagnosticeret ved screening varierer fra 2.9% til 13% [83-90](2b). I UKPDS var prævalensen 47% [91]. Denne forskel skyldes, at patienterne i UKPDS er inkluderet ved en klinisk diagnose og derfor kan have haft sygdommen i flere år, inden diagnosen blev stillet [92]. I en dansk undersøgelse, der inkluderede nydiagnosticerede diabetespatienter i almen praksis, fandt man en prævalens på 5% på diagnosetidspunktet [93](2c). På diagnosetidspunktet har 0-4% behandlingskrævende proliferativ retinopati [94](2b)[95] (2b), og 0-7% har behandlingskrævende makulopati [94](2b). Diabetisk retinopati er stærkt associeret med diabetes-varigheden [92], blodglukose og blodtryks-kontrol [91,96](2b).

Forekomsten af diabetesrelateret svagsynethed er fundet til 7% og social blindhed til henholdsvis 1.15 og 1.6% [97](2b)[98](2b).

Kan diabetisk øjensygdom forebygges og behandles?



Det er dokumenteret, at god glykæmisk regulation og stram blodtrykskontrol forebygger diabetisk retinopati. [9-11](1b). Ved manifest diabetisk proliferativ retinopati og makulopati har to randomiserede kliniske studier, DRS og ETDRS vist, at behandling med laserterapi reducerer risikoen for synstab med 50% [99,100](1b). Både DRS- og ETDRS-studiet viste, at den største effekt af laserbehandling hos patienter med proliferativ diabetisk retinopati ses blandt højrisikopatienter med neovaskularisation og/eller blødning i corpus vitreum.

Hvordan skal der screenes?

Synstruende diabetisk retinopati kan opspores ved screening i form af fundus fotografering eller oftalmoskopi hos øjnlæge. I MTV rapporten og den kliniske vejledning fra DSAM anbefales det, at alle type 2 diabetes-patienter screenes fra diagnostidspunktet. Intervallet imellem undersøgelserne kan variere afhængig af sværhedsgraden, men i ukomplicerede tilfælde er 2-4 års interval fagligt forsvarligt [101-103].

Konklusion

- Diabetisk øjenssygdom er hyppigt forekommende (Evidensstyrke B)
- Synsnedsættelse som følge af diabetisk øjenssygdom kan reduceres med 50% ved laserbehandling (Evidensstyrke A)
- Screening med oftalmoskopi eller fundusfotografering kan opspore de tidligste forandringer (Evidensstyrke B)
- Voksne diabetespatienter bør screenes med intervaller af 1-2 år, men en gruppe af patienter (ukomplicerede, normotensive, velregulerede patienter) kan nøjes med sjældnere screeninger (Evidensstyrke A-B).

Konsensus og anbefalinger

På baggrund af ovennævnte har indikatorgruppen fastsat følgende:

- Det anbefales at anvende øjenscreeningsundersøgelse som proces indikator
- 90% af patienter med diabetes skal have foretaget øjenundersøgelse inden for 2 år
- 95% af patienter med diabetes skal have foretaget øjenundersøgelse inden for 4 år.

Komplikationsscreening: Fodundersøgelse

Komplikationer i fødderne er hyppige hos diabetespatienter. Komplikationerne omfatter udvikling af fodsår med efterfølgende amputationer samt udvikling af foddeformiteter. Komplikationerne opstår som følge af perifer sensorisk neuropati, dårlig cirkulation og øget infektionstendens. På diagnose tidspunktet har 8% perifer neuropati [104](3b), efter 10 års diabetesvarighed har 25-40% af patienterne udviklet polyneuropati [105](2b)[106] (2b). Nedsat sensibilitet fører ofte til, at patienterne ikke kan mærke smerte, tryk, osv., hvilket øger risikoen for tryk og sårdannelse. Diabetisk fodsår er forholdsvis hyppig med en prævalens på 2.2-5.9% af nytilkomne tilfælde pr. år i diabetespopulationen (både type 1 og type 2 diabetes) [107]. I en dansk kohorte af diabetespatienter har man fundet, at 6.4% af diabetespopulationen har aktuelle fodsår og 24% har tidligere haft fodsår. Forekomsten er hyppigere hos type 2 diabetes-patienter. Antallet af nytilkomne fodamputationer varierer fra 1.2-3.4 pr. 1000 diabetespatienter [108]. I en dansk diabetes kohorte var forekomsten 4.7% [1].

Forebyggelse af diabetiske fodsår og amputationer kan forebygges gennem regelmæssig fod-undersøgelse. I England har man evalueret et fod-screenings program [109](1b). 2000 diabetespatienter fra almen praksis blev tilfældigt allokert til screeningsprogram eller kontrolgruppe (uændret standard behandling). Patienter, som ved screening blev vurderet til at være i højrisiko for udvikling af fodsår, indgik i et tværfagligt forebyggelsesprogram. Efter 2 års follow-up var der foretaget amputationer på 7 patienter i



screeningsgruppen og 23 patienter i kontrol gruppen. Dette var ikke signifikant for små amputationer (6 vs. 13), men signifikant for de større amputationer (1 vs. 12), hvilket angiveligt skyldes, at opfølgningstiden kun var 2 år. I en international konsensusrapport fra 2000 [107] anbefales det, at alle diabetespatienter får foretaget en fodundersøgelse mindst en gang om året. Denne fodundersøgelse bør indeholde følgende elementer:

1. Fodinspektion
2. Sensibilitetsundersøgelse
3. Puls palpation.

Sensibiliteten kan vurderes ved forskellige undersøgelser som vibrationsundersøgelse vurderet ved biothesiometer [110](2b) eller trykundersøgelse vurderet ved monofilamentmetoden [111](3b)[112] (3b). Et enkelt studie har sammenlignet henholdsvis biothesiometri og monofilamentmetoden [112] (3b). I dette tværsnitstudie inkluderede man 182 patienter, som deltog i en national patientkonference. Man fandt, at sensitiviteten for at identificere personer med fodsår var 100% for monofilament metoden sammenlignet med 79% biothesiometri, specificiteten var derimod højere for biothesiometeret (93%) end for monofilamentmetoden (78%). Da cut-point for metoderne er arbitrære, må man formode, at de to metoder er lige gode. Monofilamentmetoden anbefales i dag af mange fordi den er meget enkel og er den billigste metode af de to ovennævnte [1,2].

Konklusion

- Fodkomplikationer er forholdsvis hyppig i diabetes populationen (Evidensstyrke B)
- Screening og behandling af højrisiko patienter reducerer forekomsten af sår og amputationer (Evidensstyrke A)
- Screening skal udføres en gang årligt hos alle diabetespatienter (Evidensstyrke D)
- Ved screening forstås undersøgelser af fødderne ved inspektion, undersøgelse af sensibilitet og puls palpation.

Konsensus og anbefalinger

På baggrund af ovennævnte har indikatorgruppen fastsat følgende:

- Det anbefales, at screening af fødder indgår som proces indikator
- 95% af patienter med diabetes skal have foretaget fodundersøgelse hvert 2. år.

Øvrige mulige indikatorer

Screening for diabetisk nefropati: udvidelse af indikator 4 a til også at omfatte måling af estimeret glomerulær filtrationsrate (e-GFR)

Diabetisk nyresygdom forekommer hos 20-40 % af alle patienter med diabetes og er den hyppigste enkeltstående årsag til terminal nyresygdom. Diabetisk nyresygdom er karakteriseret ved forhøjet udskillelse af albumin i urinen, og ved mere udtalt sygdom ses et fald i nyrefunktion. Et mindretal af diabetespatienter med diabetisk nefropati har nyrefunktionsnedsættelse uden at forhøjet albuminudskillelse påvises [113]. Patienter med diabetes og nedsat glomerulær filtrationsrate (GFR) har øget risiko for hjertekarsygdom. Der er evidens for at tidlig (præ-dialyse) behandling af metaboliske forstyrrelser ved nyrefunktionspåvirkning, fx hyperparathyreoidisme og anæmi, beskytter mod sygdomsprogression (1b) [113]. Gentagne målinger af GFR anvendes til at vurdere renoprotektiv behandling og til at forudsige tidspunkt for dialyse. En række lægemidler som anvendes i diabetesbehandling skal anvendes i reducerede doser eller er kontraindicerede



ved moderat til svært nedsat nyrefunktion (GFR <60 ml/min). Estimeret glomerulær filtrationsrate (eGFR) kan anvendes som surrogatmål for GFR. I en konsensusrapport fra 2009 udarbejdet af Dansk Selskab for Klinisk Biokemi og Dansk Nefrologisk Selskab anbefales risikostratificering af patienter med diabetisk nefropati på baggrund af niveauer af eGFR [82]. Det er vist, at automatisk rapportering af eGFR sammen med P-kreatinin fremfor P-kreatinin alene øger detektionsraten af kronisk nyreinsufficiens [82]. Der findes dog ikke randomiserede kontrollerede undersøgelser, der viser, at dette nedsætter morbiditet eller mortalitet f.eks. i form af færre tilfælde af terminal nyreinsufficiens.

Hvordan og hvor ofte skal e-GFR måles?

Danske laboratorier beregner automatisk eGFR, når der rekvireres p-kreatinin. eGFR beregnes på basis af p-kreatinin på baggrund af den såkaldte MDRD formel [114]:

$$eGFR \text{ (ml/min/1.73m}^2\text{)} = 175 \times (\text{standardiseret Kreatinin}/88.4)^{-1.154} \times (\text{alder})^{-0.203} \times (0.742 \text{ hvis kvinde})$$

eGFR er et mere validt mål end p-kreatinin alene, og vurderes endvidere at være mere pålidelig end creatininclearance baseret på døgnurinopsamling, som i flere studier er vist forbundet med stor usikkerhed. eGFR er dog et upålideligt estimat af GFR i sammenhænge, hvor p-kreatinin er nedsat eller øget på grund af forhold, der ikke vedrører nyrefunktionen, f.eks. ved: 1) særlig lav eller høj muskelmasse, 2) særligt lavt eller højt indtag af kød (eller kosttilskud med kreatin), 3) indtag af medikamina, der hæmmer den tubulære sekretion af kreatinin, 4) målefejl på grund af interferencer (ældre målemetode).

Konklusion

- eGFR er et validt mål for nyrefunktion hos patienter med diabetes og kan anvendes til risikostratificering af patienter med diabetisk nyresygdom
- Der er ikke evidens for at anvendelse af GFR har selvstændig prognostisk betydning.

Konsensus og anbefalinger

På baggrund af ovennævnte har indikatorgruppen fastsat følgende:

- eGFR registreres fremover med henblik på senere anvendelse som resultatindikator
- Der afstås fra at tilføje screening af eGFR som procesindikator, idet dens selvstændige information om kvalitet i håndtering af diabetisk nefropati er begrænset, og fordi monitorering af eGFR ikke har direkte prognostisk konsekvens.

Fysisk aktivitet

Fysisk aktivitet er en af hjørnestenene i behandlingen af særligt type 2 diabetes. Begrebet fysisk aktivitet dækker ethvert muskelarbejde, der kræver et energiforbrug udover basalstofskiftet. I epidemiologisk beskrivelse af fysisk aktivitet opererer man oftest med flg. domæner: organiseret fritidsaktivitet, aktivitet i forbindelse med arbejde, aktivitet i forbindelse med transport og fysisk aktivitet i forbindelse med huslige/hjemlige gøremål. Det er vanskeligt såvel i epidemiologi som i kliniske sammenhænge at måle fysisk aktivitet. Der eksisterer ikke i Danmark et valideret instrument, som kan anvendes til monitorering af den officielle anbefaling om fysisk aktivitet [115]. For nylig er det internationalt validerede spørgeskema om fysisk aktivitet (IPAQ) oversat til dansk, og dette spørgeskema anvendes aktuelt i de nationale sundheds- og sygelighedsundersøgelser [116]. Selv om dette skema er anvendeligt i befolkningsundersøgelser vil det dog være vanskeligt at anvende i en klinisk situation.



Effekt af fysisk aktivitet på HbA1c og kardiovaskulære risikofaktorer hos diabetikere

Der foreligger en cochraneoversigt [117] og et systematisk review [118] af effekten af fysisk aktivitet hos patienter med diabetes. I disse oversigter er kun medtaget randomiserede klinisk kontrollerede undersøgelser, hvor interventionstypen er velbeskrevet, og hvor interventionsvarigheden strakte sig over min. 8 uger. Fysisk aktivitet svarende til et merenergiforbrug på 150 kcal dagligt har vist sig at reducere HbA1c med 0.7 % (1a). Et energiforbrug på 150 kcal dagligt svarer til 30 minutters daglig aktivitet af moderat intensitet. Der er ikke holdepunkter for en egentlig tærskelværdi for fysisk aktivitet, idet øget energiforbrug på baggrund af højere intensitet resulterer i yderligere reduktion af HbA1c. Et dagligt energiforbrug på 150 kcal reducerer triglyceridniveauet med 0.25 mmol/l, og er i 2 undersøgelser vist at reducere mængden af visceralt fedt. Der er ikke forskel på effekten af aerob kontra metabolisk træning, og det er uden betydning, om den fysiske aktivitet er individuelt eller gruppebaseret. Der er ikke observeret flere tilfælde af hypoglykæmi eller skader på bevægeapparatet i interventionsgrupperne. Et nyligt stort interventionsstudie, 'Look Ahead', viste efter 4 år en reduktion i vægt, HbA1c, triglycerid og systolisk blodtryk samt stigende HDL-kolesterol ved moderat intensiv fysisk aktivitet 5 gange 30 minutter om ugen i kombination med kostændringer [62]. Resultatet af interventionen på mikro- og makrovaskulære komplikationer afventes ved opfølgning efter 8 år.

Der foreligger ikke studier af effekten af fysisk aktivitet på mikro- eller makrovaskulære komplikationer eller på mortalitet. Betydningen af den fysiske aktivitets hyppighed, intensitet eller varighed er ikke undersøgt.

Konklusion

- Fysisk aktivitet svarende til et energiforbrug på 150 kcal dagligt reducerer HbA1c, triglycerid og mængden af visceralt fedt (Evidensstyrke A)
- Fysisk aktivitet er ikke forbundet med øget risiko for hypoglykæmi eller bevægeapparatsskader (Evidensstyrke A)
- Anvendte metoder til måling af fysisk aktivitet er ikke anvendelige i en klinisk sammenhæng.

Konsensus og anbefalinger

På baggrund af ovennævnte har indikatorgruppen fastsat følgende:

- Fysisk aktivitet inddrages ikke som indikator, da der ikke eksisterer et egnet monitoreringsredskab.

Patientundervisning

En væsentlig del af behandlingen af personer med diabetes tager sigte på at øge patienternes egenomsorg og på at informere om og øge motivationen for livsstilsændringer. Ofte varetages denne del af behandlingen af ikke-lægelige personer, og mange steder er oprettet egentlige diabetesskoler, som varetager patientundervisning i bredeste forstand. Behovet for at dokumentere denne indsats resulterede i 2006 i udarbejdelsen af en kortlægning og evaluering af diabetesskoler i Danmark som led i Handlingsplan for Diabetes 2003. Rapporten er udarbejdet af MUUSMANN Research & Consulting for Sundhedsstyrelsen [119]. Rapporten viser bl.a. at

- Undervisningens indhold varierer
- Undervisningsvarighed varierer
- Der eksisterer ingen kriterier eller mindstemål for undervisningen
- Undervisningen varierer mht. opdeling af hold efter alder, etnicitet, deltagelse af pårørende

For nyligt er der gennemført en medicinsk teknologivurdering af patientuddannelse bl.a. med fokus på type 2 diabetes [120]. Rapporten vurderede, at gruppebaseret patientuddannelse bidrager med øget viden;



moderat, men klinisk relevant forbedring af langtidsblodsukker (HbA1c); øget empowerment (styrkelse af egne kompetencer)/self-efficacy (troen på egne evner til at håndtere sygdom) og større tilfredshed med diabetesbehandling. Der er en gennemgående tendens til, at opnåede effekter aftager eller forsvinder helt over tid. Enkeltstående studier finder dokumentation for, at der opnås øget forståelse af diabetes, en øget evne til stresshåndtering, reduceret bekymring for eget helbred på kort sigt samt forbedringer i symptomer på for højt eller lavt blodsukker (hyper- og hypoglykæmi). Evidensen er moderat, men på enkelte områder svag.

Selv om dokumentationen af en effekt af patientundervisning med den seneste MTV således er forbedret, eksisterer der fortsat ikke et validt monitoreringsredskab, der gør det muligt at inkludere patientundervisning som indikator.

Konklusion

- Gruppebaseret patientuddannelse bidrager med øget viden; moderat, men klinisk relevant forbedring af langtidsblodsukker (HbA1c); øget empowerment (styrkelse af egne kompetencer)/self-efficacy (troen på egne evner til at håndtere sygdom) og større tilfredshed med diabetesbehandling (Evidensstyrke A)
- Mulighederne for monitorering af patientundervisning er begrænsede.

Konsensus og anbefalinger

På baggrund af ovennævnte har indikatorgruppen fastsat følgende:

- Patientundervisning inddrages ikke som indikator, da et egnet monitoreringsredskab ikke eksisterer.

Behandling med insulinpumpe

Behandling af diabetes med insulinpumpe er en behandlingsmetode, der har gennemgået en betydelig teknisk udvikling, siden de første pumper blev introduceret i 1970'erne. Ved behandlingen benyttes en bærbar elektromekanisk pumpe til at efterligne den normale insulin-sekretion døgnet igennem. Insulin opbevares i et reservoir i den programmerbare pumpe, hvorfra hurtigtvirkende insulin via et plastikkateter og en nål infunderes i subcutis. Den hurtigtvirkende insulin gives dels som en præprogrammeret kontinuerlig infusion over døgnet 24 timer (basal rate) dels som en måltidsrelateret dosis (bolus), som patienten selv aktiverer. Med dette behandlingsprincip er det muligt at holde diabetes-patientens blodsukkerniveau meget konstant døgnet igennem.

I Sundhedsstyrelsens retningslinier fra 1983 var anvendelsen af det dengang nye behandlingsprincip begrænset til bestemte indikationer og nogle få diabetesbehandlende sygehusafdelinger. Den tekniske udvikling har gjort behandlingsprincippet sikrere og mere fleksibelt. Samtidig er der sket en betydelig styrkelse af den diabetologiske ekspertise i Danmark med etablering af specialiserede diabetesambulatorier i alle regioner. På den baggrund har man i 2007 revideret retningslinierne for behandling med insulinpumpe. Insulinpumpebehandling kan tilbydes patienter med type 1 diabetes, der ikke kan behandles tilfredsstillende med multiple insulininjektioner, dvs. har HbA1c >58 mmol/mol under forudsætning af, at dette skyldes ét eller flere af følgende forhold:

- at patienten, trods optimeret behandling inklusive en dosisøgning af insulin, oplever mange og uforudsigelige hypoglykæmitilfælde.
- at patienten har manglende erkendelse af insulinføling
- at patienten ikke kan kontrollere blodglukoseniveauet i løbet af natten på behandling med multiple insulininjektioner med NPH-insulin taget til sengetid eller med protraherede insulinanaloger.



Insulinpumpebehandling anbefales ikke til personer med type 2 diabetes, som har behov for insulinbehandling.

Det skønnes, at der aktuelt i Danmark vil være 1000-1500 personer med type 1 diabetes, der vil kunne tilbydes behandling med insulinpumper. I lyset af denne udvikling har Sundhedsstyrelsen anbefalet, at der i fagligt regi iværksættes en national kvalitetsovervågning af insulinpumpebehandling i Danmark [121]. Det er derfor besluttet som led i DVDD at foretage en monitorering af behandling med insulinpumpe, selvom denne behandling kun er en realitet for en mindre del af patienter med diabetes.

Konsensus og anbefalinger

På baggrund af ovennævnte har indikatorgruppen fastsat følgende:

- Behandling med insulinpumpe registreres fra de indberettende diabetesbehandlingsenheder.

Insulintilfælde

Hypoglykæmi er den væsentligste begrænsende faktor for opnåelse af optimal glykæmisk kontrol ved type 1-diabetes. Klinisk skelnes mellem asymptomatisk hypoglykæmi; insulinfølinger, som håndteres af patienten selv; og svær (eller alvorlig) hypoglykæmi – insulintilfælde/insulinshock, hvor patienten er afhængig af hjælp fra andre for at genoprette blodsukkeret. Asymptomatisk hypoglykæmi kan have betydning for svækkelse af varslings symptomerne (hypoglykæmi awareness), mens insulinfølinger er generende for patienterne og kan bidrage til glykæmisk instabilitet og kompliansproblemer. Insulintilfælde kan medføre ulykker og i sjældne tilfælde døden og er en væsentlig kilde til bekymring og efterfølges i nogle tilfælde af langvarig dysregulation.

De væsentligste risikofaktorer for insulintilfælde er tidligere insulintilfælde og svækkede varslings symptomer på hypoglykæmi, i svære tilfælde betegnet hypoglykæmi unawareness. Hypoglykæmi awareness svækkes hos mange med årene (irreversibelt), men kan også svækkes reversibelt ved udsættelse for hyppige hypoglykæmiske episoder. Uacceptabel forekomst af hypoglykæmi bør give anledning til kritisk revurdering af alle aspekter af diabetesbehandlingen, og der bør være mulighed for forløb med specifikt fokus på håndtering af hypoglykæmi [127,128,129].

Konsensus og anbefalinger

På baggrund af ovennævnte har indikatorgruppen fastsat følgende:

- Risiko for insulintilfælde er den dominerende årsag til, at den ønskede glykæmiske kontrol ikke kan opnås hos mange patienter med type 1 diabetes samt for en del patienter med insulinbehandlet type 2 diabetes.
- Blandt de forskellige hypoglykæmi-parametre (insulintilfælde, insulinfølinger, asymptomatisk hypoglykæmi, hypoglykæmi awareness) har den nationale indikatorgruppe i første omgang valgt at koncentrere sig om kun at registrere svære (eller alvorlige) insulintilfælde/insulinshock.
- Antallet af svære insulintilfælde registreres fra de indberettende diabetesbehandlingsenheder.

Prognostiske faktorer

For at sikre at der kan foretages sammenligninger over tid og mellem forskellige afdelinger, er der identificeret en række centrale prognostiske faktorer hos patienter med diabetes, som alle er associeret med øget komplikationsforekomst og nedsat overlevelse. På den baggrund har indikatorgruppen besluttet at



de valgte resultatindikatorer opgøres stratificeret for køn, alder, BMI, diabetestype (type 1 og type 2) samt rygning. En række andre faktorer har formentlig også prognostisk betydning [1], men er foreløbigt ikke medtaget ud fra ønsket om at gøre registreringen enkel. Det har været diskuteret på national audit i 2008 at inkludere tilstedeværende iskæmisk hjertesygdom som prognostisk faktor, men som følge af tekniske problemer med at indsamle oplysninger om iskæmisk hjertesygdom validt er dette fravalgt.

Referencer

- [1] Type 2-diabetes. Medicinsk teknologivurdering af screening, diagnostik og behandling. 5(1). 2003. Sundhedsstyrelsen, Center for Evaluering og Medicinsk Teknologivurdering.
- [2] Type 2-diabetes i almen praksis, en evidensbaseret vejledning. 2004. Dansk selskab for almen medicin.
- [3] National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Type 2 diabetes: national clinical guideline for management in primary and secondary care (update) . Royal College of Physicians, editor. 2008. London.
- [4] Standards of medical care in diabetes--2012 Diabetes Care, 35, S11-S63
- [5] International Diabetes Federation. IDF Clinical Guidelines Task Force. Global guideline for Type 2 diabetes. 2005. Brussels.
- [6] Larsen ML, Hørder M, Mogensen EF. Effect of long-term monitoring of glycosylated hemoglobin levels in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 1990; 323(15): 1021-1025.
- [7] Klein R. Hyperglycemia and microvascular and macrovascular disease in diabetes. Diabet Care 1995; 18(2): 258-268.
- [8] Wang PH, Lau J, Chalmers TC. Meta-analysis of effects of intensive blood-glucose control on late complications of type I diabetes. Lancet 1993; 341(8856): 1306-1309.
- [9] The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group N Engl J Med 1993; 329(14): 977-986.
- [10] Turner RC, Holman RR, Cull CA, Stratton IM, Matthews DR, Frighi V *et al.* Intensive blood-glucose control with sulfonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type-2 diabetes (ukpds-33). Lancet 1998; 352(9131): 837-853.
- [11] Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, Miyata T, Isami S, Motoyoshi S *et al.* Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. Diabetes Res Clin Pract 1995; 28(2): 103-117.
- [12] Nathan DM, Cleary PA, Backlund JYC, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ *et al.* Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. N Engl J Med 2005; 353(25): 2643-2653.
- [13] Lawson ML, Gerstein HC, Tsui E, Zinman B. Effect of intensive therapy on early macrovascular disease in young individuals with type 1 diabetes: A systematic review and meta-analysis. Diabet Care 1999; 22(SUPPL. 2): B35-B39.
- [14] Stratton IM, Adler AI, Neil HAW, Matthews DR, Manley SE, Cull CA *et al.* Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. Br Med J 2000; 321(7258): 405-412.
- [15] Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G, Rami T, Brancati FL, Powe NR *et al.* Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. Ann Intern Med 2004; 141(6): 421-431.
- [16] The-Diabetes CACTRG. Effect of intensive diabetes management on macrovascular events and risk factors in the diabetes control and complications trial. American Journal of Cardiology 1995; 75(14): 894-903.



- [17] Chalmers J, Cooper ME. UKPDS and the legacy effect. *N Engl J Med* 2008; 359(15): 1618-1620.
- [18] Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M *et al.* Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358(24): 2560-2572.
- [19] Friedewald WT, Buse JB, Bigger JT, Byington RP, Cushman WC, Gerstein HC *et al.* Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358(24): 2545-2559.
- [20] Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD *et al.* Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009; 360(2): 129-139.
- [21] Dansk selskab for klinisk biokemi DSKB. Rekommandation ang. HbA1c-standardisering 2009. 2009.
- [22] Claudi T, Midthjell K, Holmen J, Fougner K, Kruger O, Wiseth R. Cardiovascular disease and risk factors in persons with type 2 diabetes diagnosed in a large population screening: the Nord-Trøndelag Diabetes Study, Norway. *J Intern Med* 2000; 248(6): 492-500.
- [23] De Fine O, Andreasen AH, Keiding N, Mogensen CE. Epidemiology of renal involvement in newly-diagnosed middle-aged and elderly diabetes patients. Cross-sectional data from the population-based study 'Diabetes Care in General Practice', Denmark. *Diabetolog* 1993; 36(10): 1007-1016.
- [24] Glümer C. Screening for Type 2 Diabetes. Dia-Risk. 2004. Steno Diabetes Center. Ph.D afhandling
- [25] Jeppsson JO, Kobold U, Barr J, Finke A, Hoelzel W, Hoshino T *et al.* Approved IFCC reference method for the measurement of HbA(1c) in human blood. *Clin Chem Lab Med* 2002; 40(1): 78-89.
- [26] Spijkerman AMW, Adriaanse MC, Dekker JM, Nijpels G, Stehouwer CDA, Bouter LM *et al.* Diabetic Patients Detected by Population-Based Stepwise Screening Already Have a Diabetic Cardiovascular Risk Profile. *Diabet Care* 2002; 25(10): 1784-1789.
- [27] Turner R, Stratton I, Fright V, Holman R, Manley S, Cull C. Hypertension in Diabetes Study (HDS): I. Prevalence of hypertension in newly presenting type 2 diabetic patients and the association with risk factors for cardiovascular and diabetic complications. *J Hypertens* 1993; 11(3): 309-317.
- [28] Adler AI, Stratton IM, Neil HA, Yudkin JS, Matthews DR, Cull CA *et al.* Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321(7258): 412-419.
- [29] Frighi V, Stratton I, Holman R, Matthews D, Neil A, Turner R. Hypertension in Diabetes Study (HDS): II. Increased risk of cardiovascular complications in hypertensive type 2 diabetic patients. *J Hypertens* 1993; 11(3): 319-325.
- [30] Fuller JH, Stevens LK, Wang L. Risk factors for cardiovascular mortality and morbidity: The WHO multinational study of vascular disease in diabetes. *Diabetolog* 2001; 44(0): S54-S64.
- [31] Gall MA, Rossing P, Skott P, Damsbo P, Vaag A, Bech K *et al.* Prevalence of micro- and macroalbuminuria, arterial hypertension, retinopathy and large vessel disease in European type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetolog* 1991; 34(9): 655-661.
- [32] Jarrett RJ, Shipley MJ. Mortality and associated risk factors in diabetics. *Acta Endocrinol Suppl (Copenh)* 1985; 272: 21-26.
- [33] Dansk hypertensionsselskab. 1999 Vejledende retlingslinier for hjemmeblodtryksmåling. 1999.
- [34] Estacio RO, Jeffers BW, Hiatt WR, Biggerstaff SL, Gifford N, Schrier RW. The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin-dependent diabetes and hypertension. *N Engl J Med* 1998; 338(10): 645-652.
- [35] Lindholm LH, Ibsen H, Dahlöf B, Devereux RB, Beevers G, de Faire U *et al.* Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359(9311): 1004-1010.



- [36] Tatti P, Pahor M, Byington RP, Di Mauro P, Guarisco R, Strollo G *et al.* Outcome results of the Fosinopril Versus Amlodipine Cardiovascular Events Randomized Trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM. *Diabet Care* 1998; 21(4): 597-603.
- [37] Gerstein HC, Yusuf S, Mann JFE, Hoogwerf B, Zinman B, Held C *et al.* Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: Results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000; 355(9200): 253-259.
- [38] Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlof B, Elmfeldt D, Julius S *et al.* Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet* 1998; 351(9118): 1755-1762.
- [39] Tuomilehto J, Rastenyte D, Birkenhager WH, Thijs L, Antikainen R, Bulpitt CJ *et al.* Effects of calcium-channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension. *N Engl J Med* 1999; 340(9): 677-684.
- [40] Turner R, Holman R, Stratton I, Cull C, Frighi V, Manley S *et al.* Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38.x. *BMJ* 1998; 317(7160): 703-713.
- [41] Ostergren JF, Poulter NR, Sever PS, Dahlof BF, Wedel HF, Beevers GF *et al.* The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial: blood pressure-lowering limb: effects in patients with type II diabetes. *J Hypertens.* 2008 Nov;26(11):2103-11
- [42] Pahor M, Psaty BM, Alderman MH, Applegate WB, Williamson JD, Furberg CD. Therapeutic benefits of ACE inhibitors and other antihypertensive drugs in patients with type 2 diabetes. *Diabet Care* 2000; 23(7): 888-892.
- [43] Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R, Prospective SC. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360(9349): 1903-1913.
- [44] UK Prospective Diabetes Study 6. Complications in newly diagnosed type 2 diabetic patients and their association with different clinical and biochemical risk factors *Diabetes Res* 1990; 13(1): 1-11.
- [45] Patel A, MacMahon S FAU - Chalmers, Chalmers JF, Neal BF, Woodward MF, Billot LF *et al.* Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2007 Sep 8;370(9590):829-40.
- [46] Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabet Care* 1993; 16(2): 434-444.
- [47] American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2007. *Diabetes Care* 30, S4-S41. 2007.
- [48] Jerums G, Colagiuri S, Panagiotopoulos S, Meng C, Colagiuri R. Evidence Based Guidelines for Type 2 Diabetes: Blood pressure control. 2004. Canberra, Diabetes Australia & NHMRC.
- [49] Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Canadian Diabetes Association 2003 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada. *Canadian Journal of Diabetes* 27(Suppl 2), S113-S116. 2003.
- [50] Mancia G, De BG, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G *et al.* 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *EUR HEART J* 2007; 28(12): 1462-1536.
- [51] ACCORD Study Group, Cushman WC, Evans GW, Byington RP, Goff DC Jr, Grimm RH Jr, Cutler JA, Simons-Morton DG, Basile JN, Corson MA, Probstfield JL, Katz L, Peterson KA, Friedewald WT, Buse JB, Bigger JT, Gerstein HC, Ismail-Beigi F. Effects of Intensive Blood-Pressure Control in Type 2 Diabetes Mellitus. *N Engl J Med.* 2010 Apr 29;362(17):1575-85
- [52] Fontbonne A, EschwFge E, Cambien F, Richard JL, Ducimetifre P, Thibault N *et al.* Hypertriglyceridaemia as a risk factor of coronary heart disease mortality in subjects with impaired glucose tolerance or diabetes. Results from the 11-year follow-up of the Paris Prospective Study. *Diabetolog* 1989; 32(5): 300-304.
- [53] Laakso M. Lipid and lipoprotein abnormalities associated with coronary heart disease in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Arteriosclerosis* 1986; 6(6): 679-684.



- [54] Laakso M, Lehto S, Penttilä I, Pyörälä K. Lipids and lipoproteins predicting coronary heart disease mortality and morbidity in patients with non-insulin-dependent diabetes. *Circulation* 1993; 88(4 Pt 1): 1421-1430.
- [55] Jensen T. Coronary heart disease in young type 1 (insulin-dependent) diabetic patients with and without diabetic nephropathy: incidence and risk factors. *Diabetologia* 1987; 30(3): 144-148.
- [56] Zinman B, Ruderman N, Campaigne BN, Devlin JT, Schneider SH. Diabetes mellitus and exercise. *Diabet Care* 2000; 23: S50-S54.
- [57] Maggio CA. The prevention and treatment of obesity. Application to type 2 diabetes. *Diabet Care* 1997; 20(11): 1744-1766.
- [58] Albright A, Franz M, Hornsby G, Kriska A, Marrero D, Ullrich I *et al.* American College of Sports Medicine position stand. Exercise and type 2 diabetes. *MED SCI SPORTS EXERC* 2000; 32(7): 1345-1360.
- [59] Hu FB, Stampfer MJ, Solomon C, Liu SM, Colditz GA, Speizer FE *et al.* Physical activity and risk for cardiovascular events in diabetic women. *Ann Intern Med* 2001; 134(2): 96-105.
- [60] Markovic TP, Campbell LV, Balasubramanian S, Jenkins AB, Fleury AC, Simons LA *et al.* Beneficial effect on average lipid levels from energy restriction and fat loss in obese individuals with or without type 2 diabetes. *Diabet Care* 1998; 21(5): 695-700.
- [61] Ronnema T, Mattila K, Lehtonen A, Kallio V. A controlled randomized study on the effect of long-term physical exercise on the metabolic control in type 2 diabetic patients. *ACTA MED SCAND* 1986; 220(3): 219-224.
- [62] Wing RR. Long-term effects of a lifestyle intervention on weight and cardiovascular risk factors in individuals with type 2 diabetes mellitus: four-year results of the Look AHEAD trial.(1538-3679 (Electronic)).
- [63] Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Kearney PM, Blair SN, Collins R, Keech A, Simes RJ *et al.* Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 371, 117-125. 2008.
- [64] Elkeles RS, Diamond JR, Poulter C, Dhanjil S, Nicolaides AN, Mahmood S *et al.* Cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. A double-blind placebo-controlled study of bezafibrate: the St. Mary's, Ealing, Northwick Park Diabetes Cardiovascular Disease Prevention (SENDCAP) Study. *Diabet Care* 1998; 21(4): 641-648.
- [65] Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Fye CL, Anderson JW, Elam MB *et al.* Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. *N Engl J Med* 1999; 341(6): 410-418.
- [66] ACCORD Study Group, Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse JR 3rd, Leiter LA, Linz P, Friedewald WT, Buse JB, Gerstein HC, Probstfield J, Grimm RH, Ismail-Beigi F, Bigger JT, Goff DC Jr, Cushman WC, Simons-Morton DG, Byington RP. Effects of Combination Lipid Therapy in Type 2 Diabetes Mellitus. *N Engl J Med*. 2010 Apr 29;362(17):1563-74
- [67] Taylor AJ, Villines TC, Stanek EJ, et al. Extended-release niacin or ezetimibe and carotid intima-media thickness. *New England Journal of Medicine*, 361. 2009.
- [68] Dansk cardiologisk selskab, Dansk endokrinologisk selskab. *Diabetes og Hjertesygdom*. 2008.
- [69] Lund SS, Petersen MF, Frandsen MF, Smidt UM, Parving H-H, Vaag A, Jensen T *et al.* Agreement between fasting and postprandial LDL cholesterol measured with 3 methods in patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Chem*. 2011 Feb;57(2):298-308
- [70] Mogensen CE, Poulsen PL. Epidemiology of microalbuminuria in diabetes and in the background population. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1994; 3(3): 248-256.
- [71] Jarrett RJ, Viberti GC, Argyropoulos A, Hill RD, Mahmud U, Murrells TJ. Microalbuminuria predicts mortality in non-insulin-dependent diabetics. *Diabet Med* 1984; 1(1): 17-19.
- [72] Dinneen SF, Gerstein HC. The association of microalbuminuria and mortality in non-insulin-dependent diabetes mellitus. A systematic overview of the literature. *Arch Intern Med* 1997; 157(13): 1413-1418.



- [73] Reichard P, Nilsson BY, Rosenqvist U. The effect of long-term intensified insulin treatment on the development of microvascular complications of diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329(5): 304-309.
- [74] Effect of intensive therapy on the development and progression of diabetic nephropathy in the Diabetes Control and Complications Trial. The Diabetes Control and Complications (DCCT) Research Group *Kidney Int* 1995; 47(6): 1703-1720.
- [75] Strippoli GFM, Craig M, Deeks JJ, Schena FP, Craig JC. Effects of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists on mortality and renal outcomes in diabetic nephropathy: systematic review. *BMJ* 2004; 329(7470): 828.
- [76] Strippoli GF FAU, Bonifati CF, Craig MF, Navaneethan SD, Craig JC. Angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists for preventing the progression of diabetic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006 Oct 18;(4)
- [77] Mann J, Schneider RE, McQueen M. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomized, double-blind controlled trial. *Lancet* 372, 547-553. 2008.
- [78] Type 2 diabetes: the management of type 2 diabetes (update) . National Institute for Health and Clinical Excellence, editor. 1-278. 2008.
- [79] Lewis EJ FAU, Hunsicker LG FAU, Clarke WR FAU, Berl TF, Pohl MA FAU, Lewis JB FAU *et al.* Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes.(0028-4793 (Print)).
- [80] Viberti GF, Wheeldon NM. Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus: a blood pressure-independent effect.(1524-4539 (Electronic)).
- [81] Casas JP, Chua WF, Loukogeorgakis S, Vallance PF, Smeeth LF, Hingorani AD, MacAllister R *et al.* Effect of inhibitors of the renin-angiotensin system and other antihypertensive drugs on renal outcomes: systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2005 Dec 10;366(9502):2026-33
- [82] Dansk Selskab for Klinisk Biokemi DNS. Metoder til vurdering af nyrefunktion og proteinuri. 2009.
- [83] Klein R, Klein BE, Moss SE, Linton KL. The Beaver Dam Eye Study. Retinopathy in adults with newly discovered and previously diagnosed diabetes mellitus. *Ophthalmology* 1992; 99(1): 58-62.
- [84] Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy.III. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 or more years. *Arch Ophthalmol* 1984; 102(4): 527-532.
- [85] Klein R, Barrett-Connor EL, Blunt BA, Wingard DL. Visual impairment and retinopathy in people with normal glucose tolerance, impaired glucose tolerance, and newly diagnosed NIDDM. *Diabet Care* 1991; 14(10): 914-918.
- [86] Rajala U, Laakso M, Qiao Q, Keinanen-Kiukaanniemi S. Prevalence of retinopathy in people with diabetes, impaired glucose tolerance, and normal glucose tolerance. *Diabet Care* 1998; 21(10): 1664-1669.
- [87] Spijkerman AMW, Dekker JM, Nijpels G, Adriaanse MC, Kostense PJ, Ruwaard D *et al.* Microvascular complications at time of diagnosis of type 2 diabetes are similar among diabetic patients detected by targeted screening and patients newly diagnosed in general practice - The Hoorn Screening Study. *Diabet Care* 2003; 26(9): 2604-2608.
- [88] Stolk RP, Vingerling JR, de Jong PT, Dielemans I, Hofman A, Lamberts SW *et al.* Retinopathy, glucose, and insulin in an elderly population. The Rotterdam Study. *Diabetes* 1995; 44(1): 11-15.
- [89] Tapp RJ, Shaw JE, Harper CA, de Court, Balkau B, McCarty DJ *et al.* The Prevalence of and Factors Associated With Diabetic Retinopathy in the Australian Population. *Diabet Care* 2003; 26(6): 1731.
- [90] van Leiden HA, Dekker JM, Moll AC, Nijpels G, Heine RJ, Bouter LM *et al.* Blood Pressure, Lipids, and Obesity Are Associated With Retinopathy: The Hoorn Study. *Diabet Care* 2002; 25(8): 1320-1325.
- [91] Stratton IM, Kohner EM, Aldington SJ, Turner RC, Holman RR, Manley SE *et al.* UKPDS 50: Risk factors for incidence and progression of retinopathy in Type II diabetes over 6 years from diagnosis. *Diabetolog* 2001; 44(2): 156-163.
- [92] Harris MI, Klein R, Welborn TA, Knudman MW. Onset of NIDDM occurs at least 4-7 yr before clinical diagnosis. *Diabet Care* 1992; 15(7): 815-819.



- [93] De Fine O, Nielsen NV, Andreasen AH. Diabetic retinopathy in newly diagnosed middle-aged and elderly diabetic patients. Prevalence and interrelationship with microalbuminuria and triglycerides. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology* 2001; 239(9): 664-672.
- [94] Klein R, Klein BE, Moss SE. The Wisconsin epidemiological study of diabetic retinopathy: a review. *Diabetes Metab Rev* 1989; 5(7): 559-570.
- [95] Voutilainen-Kaunisto RM, Terasvirta ME, Uusitupa MI, Niskanen LK. Occurrence and predictors of retinopathy and visual acuity in Type 2 diabetic patients and control subjects. 10-year follow-up from the diagnosis. *J Diabetes Complications* 2001; 15(1): 24-33.
- [96] Stephenson JM, Fuller JH, Viberti GC, Sjolie AK, Navalesi R. Blood pressure, retinopathy and urinary albumin excretion in IDDM: the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabetolog* 1995; 38(5): 599-603.
- [97] Kristinsson JK, Stefnsson E, Enasson F, Eslason I, Björnsson S. Screening for eye disease in type 2 diabetes mellitus. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1994; 72(3): 341-346.
- [98] Agardh E, Agardh CD, Hansson-Lundblad C. The five-year incidence of blindness after introducing a screening programme for early detection of treatable diabetic retinopathy. *Diabet Med* 1993; 10(6): 555-559.
- [99] The Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation treatment of proliferative diabetic retinopathy. Clinical application of Diabetic Retinopathy Study (DRS) findings, DRS Report Number 8. *Ophthalmology* 1981; 88(7): 583-600.
- [100] Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Focal photocoagulation treatment of diabetic macular edema. Relationship of treatment effect to fluorescein angiographic and other retinal characteristics at baseline: ETDRS report no. 19. *Arch ophthalmol* 1995; 113(9): 1144-1155.
- [101] Boulton AJ FAU - Vinik A, Vinik AI FAU - Arezzo J, Arezzo JC FAU - Bril V, Bril VF, Feldman EL FAU - Freeman R, Freeman RF *et al.* Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association.(0149-5992 (Print)).
- [102] Ciulla TA FAU - Amador A, Amador AG FAU - Zinman B, Zinman B. Diabetic retinopathy and diabetic macular edema: pathophysiology, screening, and novel therapies. *Diabetes Care*. 2003 Sep;26(9):2653-64
- [103] Klein R. Screening interval for retinopathy in type 2 diabetes. *Lancet*. 2003 Jan 18;361(9353):190-1
- [104] Lehtinen JM. Prevalence of neuropathy in newly diagnosed NIDDM and nondiabetic control subjects. *Diabetes* 1989; 38(10): 1307-1313.
- [105] Partanen J, Niskanen L, Lehtinen J, Mervaala E, Siitonen O, Uusitupa M. Natural history of peripheral neuropathy in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1995; 333(2): 89-94.
- [106] Cabezas-Cerrato J. The prevalence of clinical diabetic polyneuropathy in Spain: a study in primary care and hospital clinic groups. Neuropathy Spanish Study Group of the Spanish Diabetes Society (SDS). *Diabetolog* 1998; 41(11): 1263-1269.
- [107] Apelqvist J, Bakker K, van Houtum WH, Nabuurs-Franssen MH, Schaper NC. International consensus and practical guidelines on the management and the prevention of the diabetic foot. International Working Group on the Diabetic Foot. *DIABETES METAB RES REV* 2000; 16 Suppl 1: S84-S92.
- [108] Larsson J, Apelqvist J. Towards less amputations in diabetic patients. Incidence, causes, cost, treatment, and prevention--a review. *Acta Orthop Scand* 1995; 66(2): 181-192.
- [109] McCabe CJ, Stevenson RC, Dolan AM. Evaluation of a diabetic foot screening and protection programme. *Diabet Med* 1998; 15(1): 80-84.
- [110] Young MJ, Breddy JL, Veves A, Boulton AJ. The prediction of diabetic neuropathic foot ulceration using vibration perception thresholds. A prospective study. *Diabet Care* 1994; 17(6): 557-560.
- [111] Rith-Najarian SJ, Stolusky T, Gohdes DM. Identifying diabetic patients at high risk for lower-extremity amputation in a primary health care setting. A prospective evaluation of simple screening criteria. *Diabet Care* 1992; 15(10): 1386-1389.



- [112] Kumar S, Fernando DJ, Veves A, Knowles EA, Young MJ, Boulton AJ. Semmes-Weinstein monofilaments: a simple, effective and inexpensive screening device for identifying diabetic patients at risk of foot ulceration. *Diabetes Res Clin Pract* 1991; 13(1-2): 63-67.
- [113] The National Kidney Foundation. Diabetic Kidney Disease. *American Journal of Kidney Diseases*, Vol 49, No 2, Suppl 2
- [114] Levey AS, Coresh J, Greene T *et al.*: Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 145:247-254, 2006
- [115] Jørgensen M, Rosenlund M. Monitorering af den officielle anbefaling om fysisk aktivitet - et metodestudie. 2005. Statens Institut for Folkesundhed.
- [116] Ekholm O, Kjølner M, Davidsen M, Hesse U, Eriksen L, Christensen AI *et al.* Sundhed og sygelighed i Danmark 2005 & udviklingen siden 1987. 2007. Statens Institut for Folkesundhed.
- [117] Thomas DE, Elliott EJ, Naughton GA. Exercise for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 3: CD002968.
- [118] Boule NG, Kenny GP, Haddad E, Wells GA, Sigal RJ. Meta-analysis of the effect of structured exercise training on cardiorespiratory fitness in Type 2 diabetes mellitus. *Diabetolog* 2003; 46(8): 1071-1081.
- [119] Kortlægning og evaluering af diabeteskoler i Danmark. 2006. Sundhedsstyrelsen.
- [120] Patientuddannelse - en medicinsk teknologivurdering. 11(3). 2009. København, Sundhedsstyrelsen, Monitorering & Medicinsk Teknologivurdering.
- [121] Anbefalinger for anvendelse af insulinpumper. 15-2-2007. Sundhedsstyrelsen.

