

Center for Evaluering og Medicinsk Teknologivurdering

Type 2-diabetes

Medicinsk teknologivurdering af screening,
diagnostik og behandling

Type 2-diabetes. Medicinsk teknologivurdering af screening, diagnostik og behandling

Udarbejdet af en projektgruppe i Center for Evaluering og Medicinsk Teknologivurdering, Sundhedsstyrelsen

Udgiver: Sundhedsstyrelsen, Center for Evaluering og Medicinsk Teknologivurdering

Ansvarlig institution: Sundhedsstyrelsen

© Sundhedsstyrelsen, Center for Evaluering og Medicinsk Teknologivurdering, 2003

Design: Sundhedsstyrelsen

Tryk: P.J.Schmidt Grafisk produktion

Distribution: J.H.Schultz Information A/S

Emneord: Type 2-diabetes mellitus, aldersdiabetes, diabetes, NIDDM, sukkersyge, MTV, medicinsk teknologivurdering, diagnostik, screening, behandling, diabetiske komplikationer

Sprog: Dansk med engelsk resumé

Pris: 150 kr. (inkl. moms)

URL: <http://www.cemtv.dk>

Version: 1.0

Versionsdato: 29.08.03

ISBN trykt udgave: 87-91361-38-9

ISBN elektronisk udgave: 87-91361-39-7

ISSN trykt udgave: 1601-5851

ISSN elektronisk udgave: 1601-586X

Denne rapport citeres således:

Sundhedsstyrelsen, Center for Evaluering og Medicinsk Teknologivurdering

Type 2-diabetes. Medicinsk teknologivurdering af screening, diagnostik og behandling

Medicinsk Teknologivurdering 2003;5(1)

Serietitel: Medicinsk Teknologivurdering

Serieredaktion: Finn Børlum Kristensen, Mogens Hørder, Leiv Bakketeig

For yderligere oplysninger rettes henvendelse til:

Sundhedsstyrelsen

Center for Evaluering og Medicinsk Teknologivurdering

Islands Brygge 67

2300 København S

Tlf. 72 22 75 48

E-mail: cemtv@sst.dk

Hjemmeside: www.cemtv.dk

Publikationen kan hentes og bestilles på www.cemtv.dk eller bestilles hos:

J.H.Schultz Information A/S, Albertslund, tlf. 70 26 26 36, e-mail: schultz@schultz.dk

Forord

Type 2-diabetes bliver en af de største sundhedsmæssige udfordringer for det danske sundhedsvæsen i de kommende år.

Sammenlagt anslåes at mellem 200.000 og 300.000 danskere lider af sygdommen. Af disse ved ca. halvdelen det ikke. Hertil kommer en stigende tilvækst i antallet af type 2-diabetes-patienter. Diabetessygdommen i sig selv kan give generende symptomer, men den væsentligste årsag til, at diabetes er en samfundsmæssig stor og omkostningstung sygdom, er, at sygdommen kan føre til en række diabetiske komplikationer, som kan have meget alvorlige konsekvenser for patientens sundhedstilstand på længere sigt.

Det er bl.a. ovenstående forhold, der har ført til, at der er gennemført en bred medicinsk teknologivurdering på type 2-diabetes-området.

Med henblik på at præsentere samlede beslutningsgrundlag integrerer rapporten systematiske vurderinger af konkrete interventioner med sundhedsøkonomiske analyser og analyser af konsekvenser for patienter og organisation. Rapporten har gennemgået peer review ved eksterne skandinaviske eksperter.

Det er CEMTV's forventning, at rapporten vil udgøre et betydningsfuldt bidrag til beslutningstagning om den fremtidige indsats over for type 2-diabetes i Danmark.

En velfungerende organisering – fra det enkelte patientforløb til det regionale niveau – kan være afgørende for, om mulige helbredsgevinster kan opnås.

Rapporten henvender sig til beslutningstagere, der skal tilrettelægge en samlet strategi for opsporing, diagnostik og behandling af type 2-diabetes. Herudover henvender rapporten sig til de faggrupper, som varetager den daglige omsorg for patienter med type 2-diabetes, samt for patienter, patientforeninger og andre med interesse for området.

Centeret vil gerne takke alle medlemmerne af projektgruppen samt andre, der har bidraget til rapporten, for det meget store arbejde, der er udført siden projektets start.

*Center for Evaluering og Medicinsk Teknologivurdering
August 2003*

*Finn Børlum Kristensen
Centerchef*

Projektgruppen

Projektgruppen blev nedsat af Center for Evaluering og Medicinsk Teknologivurdering i sommeren 2000. I forbindelse med udarbejdelsen af rapporten blev der nedsat fire undergrupper med hver sin formand. Disse undergrupper har i nogle tilfælde suppleret sig med ekspertise uden for den af CEMTV nedsatte projektgruppe. Disse personer er angivet med *.

Projektgruppen bestod af:

Centerchef, dr.med. Thomas Gjørup (formand for hovedprojektgruppen)

Amager Hospital, Medicinsk Center

Udpeget af Center for Evaluering og Medicinsk Teknologivurdering

Afdelingslæge, ph.d. Jan Erik Henriksen

(lægefaglig sekretær for hovedprojektgruppen)

Odense Universitetshospital, Endokrinologisk afd.

Udpeget af Center for Evaluering og Medicinsk Teknologivurdering

Fuldmægtig, cand.scient.pol. Niels Würgler Hansen (projektleder)

Center for Evaluering og Medicinsk Teknologivurdering, Sundhedsstyrelsen

Undergruppen vedrørende screening og diagnostik

Professor, cheflæge, dr.med. Knut Borch-Johnsen (formand)

Steno Diabetes Center

Udpeget af Dansk Endokrinologisk Selskab

Reservelæge, ph.d.-stud. Charlotte Glümer (litteratursøger)

Steno Diabetes Center

Amtsdiabetessygeplejerske Bente Bassett

Fyns Amt

Udpeget af Diabetesforeningen

Overlæge, dr.med. Per Holstein

Bispebjerg Hospital, Sårhelingscenteret

Udpeget af Dansk Selskab for Sårhelning

Vice-direktør, cand.rer.soc. Henrik Hauschildt Juhl

DSI Institut for Sundhedsvæsen

Udpeget af Center for Evaluering og Medicinsk Teknologivurdering

Kontorchef Ib Kjeldsen

Århus Amt, Sygesikringsafdelingen

Udpeget af Center for Evaluering og Medicinsk Teknologivurdering

Speciallæge i Almen Medicin Erik Mitens*
Vinderup

Seniorforsker, ph.d. Anneli Sandbæk*
Århus Universitet, Institut for Almen Medicin

Undergruppen vedrørende non-farmakologisk behandling

Professor, overlæge, dr.med. Sten Madsbad (formand)

Hvidovre Hospital, Endokrinologisk afd.

Udpeget af Center for Evaluering og Medicinsk Teknologivurdering

Kursusreservelæge, ph.d. Birgitte Brock

(litteratursøger og lægefaglig sekretær for undergruppen)

Århus Universitet, Klinisk Farmakologisk Center, Farmakologisk Institut

Klinisk assistent, læge Allan Christiansen (litteratursøger til september 2001)

Hvidovre Hospital, Endokrinologisk afd.

Statsaut. fodterapeut, undervisningsassistent Britt Carlsen

(indtil oktober 2001)

Fodterapeutskolen i København

Udpeget af Landsforeningen af statsautoriserede Fodterapeuter

Seniorforsker, cand.oecon. Jakob Kjellberg Christensen

DSI Institut for Sundhedsvæsen

Udpeget af Center for Evaluering og Medicinsk Teknologivurdering

Overlæge, dr.med. Per Holstein

Bispebjerg Hospital, Sårhelingscenteret

Udpeget af Dansk Selskab for Sårheling

Overlæge, dr.med. Thure Krarup

Amtssygehuset i Gentofte, Medicinsk afd. F

Udpeget af Center for Evaluering og Medicinsk Teknologivurdering

Statsaut. fodterapeut Pia Bondorph Nielsen (fra oktober 2001)

Steno Diabetes Center

Udpeget af Landsforeningen af statsautoriserede Fodterapeuter

Klinisk diætist Birthe Palmvig

Steno Diabetes Center

Udpeget af Foreningen af Kliniske Diætister

Socialrådgiver Hanne Schou

Frederikshavn Sygehus

Udpeget af Dansk Socialrådgiverforening

Overlæge, dr.med. Birger Thorsteinsson
Hillerød Sygehus, Medicinsk afd. F
Udpeget af Dansk Endokrinologisk Selskab

Lektor, dr.med. Flemming Dela*
Københavns Universitet, Medicinsk Fysiologisk Institut

Speciallæge i Almen Medicin Kristian Wendelboe Nielsen*
Harndrup

Undergruppen vedrørende farmakologisk behandling

Professor, dr.med. Torsten Lauritzen (formand)
Århus Universitet, Institut for Almen Medicin
Udpeget af Dansk Selskab for Almen Medicin

Overlæge, klinisk lektor Ole Snorgaard (formand)
Hillerød Sygehus, Medicinsk afd. F
Udpeget af Center for Evaluering og Medicinsk Teknologivurdering

Kursusreservelæge, ph.d. Birgitte Brock
(litteratursøger og lægefaglig sekretær for undergruppen)
Århus Universitet, Klinisk Farmakologisk Center, Farmakologisk Institut

Vice-direktør, cand.rer.soc. Henrik Hauschildt Juhl
DSI Institut for Sundhedsvæsen
Udpeget af Center for Evaluering og Medicinsk Teknologivurdering

Forskningslektor, læge Niels de Fine Olivarius
Central Forskningsenhed for Almen Praksis – København
Udpeget af Dansk Selskab for Almen Medicin

Klinisk diætist, Birthe Palmvig
Steno Diabetes Center
Udpeget af Foreningen af Kliniske Diætister

Professor, overlæge, dr.med. Oluf Borbye Pedersen
Steno Diabetes Center
Udpeget af Dansk Endokrinologisk Selskab

Speciallæge i almen medicin Klaus Barfoed*
Viby, Jylland. og Århus Kommunehospital, Medicinsk afd. M

Undergruppen vedr. screening og diagnostik af sendiabetiske komplikationer

Professor, adm. overlæge, dr.med. HD(O) Toke Bek (formand)
Århus Kommunehospital, Øjenafd. J
Udpeget af Dansk Oftalmologisk Selskab

Reservelæge Michael Rahbek Schmidt (litteratursøger)
Skejby Sygehus, Kardiologisk afd. B

Seniorforsker, cand.oecon. Jakob Kjellberg Christensen
DSI Institut for Sundhedsvæsen
Udpeget af Center for Evaluering og Medicinsk Teknologivurdering

Professor, overlæge, dr.med. Jens Sandahl Christiansen
Århus Kommunehospital, Medicinsk afd. M
Udpeget af Dansk Endokrinologisk Selskab

Klinisk sygeplejespecialist, cand.cur. Birtha Hansen
Århus Kommunehospital, Medicinsk afd. M
Udpeget af Sammenslutningen af Diabetessygeplejersker, FS-19

Overlæge, dr.med. Per Holstein
Bispebjerg Hospital, Sårhelingscenteret
Udpeget af Dansk Selskab for Sårheling

Speciallæge i almen medicin Lars Dudal Madsen
Holstebro
Udpeget af Dansk Selskab for Almen Medicin

Overlæge, klinisk lektor Ole Snorgaard
Hillerød Sygehus, Medicinsk afd. F
Udpeget af Center for Evaluering og Medicinsk Teknologivurdering

1. reservelæge, dr.med., ph.d. Henning Andersen*
Århus Kommunehospital, Neurologisk afd.

Overlæge, dr.med., ph.d. Hans Erik Bøtker*
Skejby Sygehus, Kardiologisk afd. B

Medarbejdere fra CEMTV ud over projektleder

Bibliotekar Drea Eskildsen (til juni 2002)
Center for Evaluering og Medicinsk Teknologivurdering, Sundhedsstyrelsen

Informationsspecialist Malene Fabricius Jensen
Center for Evaluering og Medicinsk Teknologivurdering, Sundhedsstyrelsen

Specialkonsulent Mette Lange (til maj 2002)
Center for Evaluering og Medicinsk Teknologivurdering, Sundhedsstyrelsen

Konsulent Pia Bruun Madsen (til april 2001)
Center for Evaluering og Medicinsk Teknologivurdering, Sundhedsstyrelsen

Indholdsfortegnelse

Forord	3
Projektgruppen	5
Indholdsfortegnelse	9
Læsevejledning og ordliste	13
Rapportens væsentligste konklusioner og anbefalinger	19
Sammenfatning	24
Main conclusions and recommendations	56
Summary	60
1 Indledning	93
1.1 Baggrund for projektet	93
1.2 Formål og afgrænsning	93
1.3 Om metode	95
1.4 Hvad er type 2-diabetes?	95
2 Diagnostik ved mistanke om type 2-diabetes	100
2.1 Diagnostiske kriterier for diabetes og nedsat glukosetolerance	100
2.2 Diagnostik baseret på forskellige prøvetagningsmetoder	101
2.3 Prognose i relation til diagnostisk test	102
2.4 Organisation af diagnostik (almenpraksis, centrallaboratorier m.v.)	103
2.5 Sundhedsøkonomisk vurdering af forskellige diagnostiske strategier	105
2.5.1 Data og metode	105
2.5.2 Resultater	106
2.6 Sammenfattende konklusioner og anbefalinger	107
3 Screening for type 2-diabetes	110
3.1 Karakteristika ved type 2-diabetes	111
3.2 Evaluering af diagnostiske test og screeningsstrategier	112
3.2.1 Begreber	113
3.2.2 Egnede test eller undersøgelsesmetoder	114
3.3 Er der dokumentation for, at screening påvirker prognosen	119
3.4 Patientperspektivet. Psykiske og sociale konsekvenser af screening for type 2-diabetes	120
3.4.1 »Invitationen« til screening for type 2-diabetes	121
3.4.2 Ventetid til undersøgelsen	122
3.4.3 Screeningsundersøgelsen og den efterfølgende diagnostiske udredning	122
3.4.4 Gentagelse af screeningsprogrammet	123
3.4.5 At blive erklæret »syg«	124
3.4.6 Non-responderter	124
3.5 Organisation af tidlig diagnostik og screening	125
3.6 Sundhedsøkonomisk vurdering af screeningsstrategier	128
3.6.1 Omkostningseffektiviteten af screening for diabetes	129

3.6.2	Omkostninger ved screening i Danmark	132
3.6.3	Samlet vurdering af omkostninger og omkostningseffektivitet af screening for type 2-diabetes i Danmark	136
3.7	Sammenfattende konklusion og anbefalinger	137
4	Non-farmakologisk behandling af type 2-diabetes	140
4.1	Kost	141
4.1.1	Behandling af type 2-diabetes med kostomlægning	141
4.1.2	Kostens indhold af kulhydrat ved type 2-diabetes	141
4.1.3	Sukrose	143
4.1.4	Fruktose	143
4.1.5	Polyoler	144
4.1.6	Stivelse	144
4.1.7	Kunstige sødemidler	144
4.1.8	Protein	144
4.1.9	Fedt	145
4.1.10	Vitaminer og mineraler	147
4.1.11	Alkohol og type 2-diabetes	149
4.1.12	Behandling af hypertension ved hjælp af kostomlægning	150
4.1.13	Behandling af dyslipidæmi med kostomlægning	151
4.1.14	Nefropati	152
4.1.15	Behandling af overvægt ved type 2-diabetes	153
4.1.16	Brug af VLCD-diæter (very low calorie diet)	156
4.1.17	Kirurgisk behandling af overvægt ved type 2-diabetes	157
4.1.18	Er forbedring i glykæmisk regulation forårsaget af vægttab eller kalorierestriktion?	159
4.1.19	Hvad er evidensen for, at vægttab forbedrer den glykæmiske regulation over en længere periode?	160
4.1.20	Hvor meget skal man tabe i vægt for at forbedre den glykæmiske regulation?	160
4.1.21	Hvilke type 2-diabetes-patienter forbedrer deres glykæmiske regulation på vægttab?	161
4.1.22	Har personer med type 2-diabetes vanskeligere ved at tabe i vægt end overvægtige uden diabetes?	161
4.1.23	Effekten af hyppige ambulante kontroller på vægttabet	162
4.1.24	Hvilke komponenter i livsstilsændringer har hos type 2-diabetes-patienter mest effekt mhp. at opnå et vægttab?	162
4.1.25	Samlede delkonklusioner om betydningen af vægttab i behandlingen af type 2-diabetes	162
4.1.26	Generelle kostråd ved behandling og forebyggelse af type 2-diabetes	163
4.1.27	Nuværende kostrekommandationer	165
4.2	Hjemmemåling af blodglukose	165
4.2.1	RCT og metaanalyse	166
4.2.2	Andre undersøgelser med stort patientantal	167
4.2.3	Delkonklusion	169
4.3	Motion og type 2-diabetes	169
4.3.1	Effekter af fysisk træning	170
4.3.2	Delkonklusion	171
4.4	Rygning og diabetes	171
4.5	Undervisning	173
4.6	»Shared care«	177
4.7	Den diabetiske fod	180
4.7.1	Pakkeløsning: Screening og forebyggelse	181
4.7.2	Forebyggelse	181
4.7.3	Undervisning	181

4.7.4	Fodterapi	182
4.7.5	Skokorrektion	182
4.7.6	Delkonklusion	184
4.8	Organisation	184
4.8.1	Delkonklusion	186
4.9	Patienten	186
4.10	Økonomi	187
4.10.1	Økonomisk analyse af behandling af den diabetiske fod	187
4.10.2	Undervisning	191
4.10.3	Rygeafvænning	192
4.11	Konklusioner og anbefalinger	192
5	Farmakologisk behandling af type 2-diabetes	198
5.1	Teknologien	199
5.1.1	Farmakologisk behandling af overvægt ved type 2-diabetes	202
5.1.2	Farmakologisk behandling af forhøjet blodglukose	203
5.1.3	Farmakologisk behandling af blodtryksforhøjelse	210
5.1.4	Farmakologisk behandling af blodets lipider (fedtstoffer)	218
5.1.5	Behandling af mikroalbuminuri og albuminuri	222
5.1.6	Anden farmakologisk behandling, der forebygger udvikling eller forværring af hjerte-kar-sygdom	225
5.1.7	Polyfarmakologisk behandling af type 2-diabetes	229
5.2	Organisation	232
5.3	Patientaspektet	237
5.3.1	Årsager til henvendelse til sundhedsvæsenet	238
5.3.2	Betydning for patienten af farmakologisk og polyfarmakologisk behandling	238
5.3.3	Barrierer for polyfarmakologisk behandling	239
5.3.4	Medicindosering i forbindelse med polyfarmaci	240
5.3.5	Patientens holdning til polyfarmaci	241
5.3.6	Succesfuld gennemførelse af polyfarmakologisk behandling	241
5.4	Økonomi	242
5.4.1	Graden af polyfarmakologisk behandling i dag	242
5.4.2	Nuværende behandlingspraksis, ressourceforbrug og omkostninger	243
5.4.3	Intensiv systematisk polyfarmaci, ressourceforbrug og omkostninger	243
5.4.4	Intensiv systematisk polyfarmaci, forholdet mellem omkostninger og effekter	248
5.4.5	Delkonklusioner vedr. sundhedsøkonomi	253
5.5	Sammenfattende konklusion og anbefalinger	253
6	Diagnostik og screening for senkomplikationer af type 2-diabetes	258
6.1	Introduktion og emneafgrænsning	258
6.1.1	Senkomplikationer ved type 2-diabetes	258
6.1.2	Afgrænsning	258
6.2	Teknologi	259
6.2.1	Retinopati	259
6.2.2	Nefropati/hypertension	263
6.2.3	Neuropati	266
6.2.4	Fødder	267
6.2.5	Diabetisk hjerte-kar-sygdom	271
6.3	Patienten	276
6.4	Organisationen	277
6.5	Økonomi	279
6.5.1	Retinopati	279
6.5.2	Nefropati/hypertension	288

6.5.3	Neuropati	289
6.5.4	Screening for diabetiske fødsproblemer	289
6.5.5	Diabetisk hjerte-kar-sygdom	291
6.6	Sammenfattende konklusion og anbefalinger	293
7	Monitorering og kvalitetssikring af behandling ved type 2-diabetes	297
7.1	National og regional monitorering og kvalitetssikring	297
7.2	Lokal monitorering og kvalitetssikring	298
8	Forebyggelse af type 2-diabetes	299
9	Bilagsfortegnelse	304

Læsevejledning og ordliste

Rapporten er udarbejdet af en tværfaglig projektgruppe bestående af 4 emnespecifikke undergrupper og deres formænd. Hver enkelt undergruppe har udarbejdet deres respektive bidrag til rapporten. Disse er samlet og redigeret af en redaktionsgruppe bestående af projektgruppens formand, den faglige sekretær og CEMTV's projektleder – i samspil med formændene for undergrupperne og projektgruppens øvrige medlemmer.

Rapporten er bygget op om 8 kapitler og 11 bilag.

- Der indledes med en *kort* præsentation af **rapportens væsentligste konklusioner og anbefalinger**.
- Herefter følger en **mere uddybende sammenfatning** med alle rapportens konklusioner og anbefalinger.
- **Kapitel 1** beskriver baggrunden for og formålet med projektet samt de anvendte metoder i forbindelse med udarbejdelsen af rapporten. Metodeafsnittet er suppleret med *bilag 1 og bilag 2 samt et indstik til rapporten*, som henholdsvis kort beskriver litteratursøgningsprocessen og det skema, som ligger til grund for evidensgradering af litteraturen og styrkegradering af rapportens anbefalinger. Sidst i det indledende kapitel beskrives type 2-diabetes' naturhistorie, herunder sondringen mellem type 1- og type 2-diabetes.
- **Kapitel 2** vurderer forskellige metoder til diagnostik af type 2-diabetes og beskriver deres egnethed under forskellige organisatoriske rammer – i ambulatorium og i almenpraksis.
- **Kapitel 3** vurderer forskellige *screeningsstrategier og hensigtsmæssigheden af at introducere et populationsbaseret screeningsprogram* for type 2-diabetes sammenlignet med andre opsporingsstrategier.
- **Kapitel 4** gennemgår og vurderer en række væsentlige interventioner, for hvilke det er fælles, at de ikke umiddelbart inkluderer indtagelse af lægemidler. Hovedemner er *kost og overvægt, hjemmemåling af blodglukose, motion, rygning, undervisning, shared care og endelig non-farmakologisk behandling af den diabetiske fod*.
- **Kapitel 5** vurderer forskellige *farmakologiske interventioner mod risikofaktorer* ved type 2-diabetes. Et væsentligt fokus for kapitlet er den *polyfarmakologiske behandling*, hvor patienter behandles med lægemidler mod flere risikofaktorer på én gang.

- **Kapitel 6** vurderer *screening for forskellige senkomplikationer* ved type 2-diabetes. Disse er diabetisk retinopati, nefropati/hypertension, neuropati, fodkomplikationer og diabetisk hjerte-kar-sygdom.
- **Kapitel 7** indeholder overvejelser om forskellige *strategier til monitorering og registrering* på diabetesområdet.
- **Kapitel 8** er et kort perspektiverende kapitel over de væsentligste studier vedrørende *primær forebyggelse* af type 2-diabetes.

Ordliste

abdominalfedme – æbleformet fedme/fedme i bugområdet

ADA/American Diabetes Association – den amerikanske diabetesforening

albumin/kreatinin-ratio – forholdet mellem albumin og kreatinin i urinen.

Bruges som et mere præcist udtryk for, hvor meget albumin der udskilles i urinen

albuminuri – udskillelse af æggehvidestof i urinen. Der sondres imellem normo-, mikro- og makroalbuminuri

AMI – akut myokardieinfarkt – blodprop i hjertet

angina pectoris – hjertesmerter forårsaget af åreforkalkning i kranspulsårerne

angiopati – sygdom i blodkarrene. Der sondres typisk imellem mikroangiopati, der er sygdom i de små blodkar, og makroangiopati, der er sygdom i de store blodkar

antikoagulation – blodfortyndende behandling

antioxidanter – stoffer, der modvirker en ugunstig iltning af forskellige stoffer i kroppen

apopleksi (cerebri) – slagtilfælde eller blodprop i hjernen

asymptomatisk – uden symptomer på en given lidelse

bias – forudindtagethed, partiskhed, skævhed. En proces under planlægning, udførelse eller analyse af en undersøgelse, der har tendens til at medføre resultater eller konklusioner, der på en systematisk måde afviger fra sandheden. Bias imødegås ved »blinding« af undersøger og patient

biothesiometer – apparat til måling af vibrationsansen

BMI/Body Mass Index – enhed til beskrivelse af forholdet mellem højde og vægt. Beregnes som vægt (kg)/(højde (meter))². Øvre grænse for normal BMI er 25

Charcot-fod – En deform fod, der er udviklet efter sammenfald af knogleskelettet i foden

CI – konfidens-interval – interval, der beskriver usikkerheden, hvormed en gennemsnitsværdi er bestemt

compliance – velvillighed, eksempelvis patientens velvillighed til at tage medicin eller følge instrukser

diabetesskoler – et sted, hvor diabetespatienter kan modtage undervisning i deres diabetessygdom

dyslipidæmi – en forhøjelse af fedtstofferne i blodet og en ugunstig fordeling imellem de forskellige fedtstoffer i blodet

ED – se erektil dysfunktion

ekg – elektrokardiogram

erektil dysfunktion – manglende evne til at opnå erektion (rejsning)

ESRF/End Stage Renal Failure – nyresvigt

evidensbaseret medicin – ofte forkortet **EBM**. At træffe kliniske beslutninger ud fra en samvittighedsfuld udvælgelse, analyse og implementering af den mest relevante, tilgængelige klinisk videnskabelige litteratur

FBG – faste-blodglukose

FPG – faste-plasmaglukose

fundusfotografering – fotografering af øjenbaggrunden

gastric banding – kirurgisk behandling af ekstrem overvægt, hvor den øverste del af mavesækken reduceres til en lille mavesæk

gestationel diabetes – diabetes udløst under graviditet

glykæmisk regulation – et overordnet udtryk for, hvor godt blodglukoseværdierne er reguleret

guldstandard – referencemetode ved sammenligning af diagnostiske test. Udtrykket stammer fra dengang, man havde en guldmøntfod i modsætning til vore dages flydende valutaer

HbA1c – langtidsblodglukose, som angiver det gennemsnitlige glukoseniveau gennem de sidste 2-3 måneder

HDL-kolesterol – high-density lipoprotein kolesterol – det *gode* kolesterol

hypertension – forhøjet blodtryk. WHO definerer forhøjet blodtryk som et blodtryk over 140/90

hypokalorisk kost – kost, der indeholder færre kalorier, end kroppen har behov for, dvs. en kost, man vil tabe i vægt af

IDDM – Insulin-Dependent Diabetes Mellitus – insulinkrævende diabetes eller type 1-diabetes

IFG/Impaired Fasting Glycemia – forhøjet koncentration af faste-glukose i blodet, der ikke er over den diagnostiske grænse for diabetes

IGT/Impaired Glucose Tolerance – forhøjet koncentration af glukose i blodet to timer efter indtagelse af en standardiseret glukoseopløsning, men uden at koncentrationen er over den diagnostiske grænse for diabetes

incidens – antal tilfælde af en sygdom, som opstår i løbet af en given periode (oftest 1 år) i en afgrænset befolkning. Sammenlign med prævalens

insulin – hormon, der dannes i beta-cellerne i bugspytkirtlen. Insulin er nødvendigt for, at glukose kan transporteres fra blodbanen ind i cellerne

insulinresistens – tilstand, hvor kroppens celler ikke reagerer tilstrækkeligt på en given koncentration af insulin i organismen

kardiovaskulær død – død forårsaget af åreforkalkning i hjertets blodkar.

klinisk case-finding – opsporing af patienter med uerkendt diabetes, patienter, der enten præsenterer sig med symptomer på sygdommen, eller patienter, der har tilstande, der er knyttet til diabetessygdommen

kohorte – en defineret gruppe individer med et fælles udgangspunkt, f.eks. født inden for et givent tidsrum, som man følger gennem en afgrænset årrække mht. et eller andet forhold. Kan være prospektive eller retrospektive (se disse)

kvalitetsjusteret leveår – en persons forventede resterende leveår vægtes med et sundhedstilstandsindeks

LDL-kolesterol – low-density lipoprotein kolesterol – det *dårlige* kolesterol

Lipider i blodet – fedtstoffer i blodet

LPR – Landspatientregisteret

makulopati (diabetisk) – synstruende form for retinopati, hvor forandringerne breder sig ind mod nethindens centrale dele og udøver skade på det centrale syn

metaanalyse – sammenfatning af resultater fra flere uafhængige undersøgelser med statistiske metoder, med det formål at skaffe sig et overblik. Udover den statistiske analyse adskiller metaanalysen sig fra den traditionelle oversigtsartikel ved, at dataindsamlingen bygger på en nøje udformet protokol, der har til hensigt at minimere bias, dvs. at de i metaanalysen citerede artikler udvælges efter gennemskuelige kriterier og ikke blot er et udtryk for eksempelvis forfatterens egne præferencer

monofilament – nylontråd, som typisk bøjer sig ved et tryk på 10 g – anvendes til sensibilitetsundersøgelse af primært fødderne

monoumættet fedt – fedtstof, der er gunstigt for kroppen

mortalitet – dødelighed

MTV – medicinsk teknologivurdering

nefropati – nyresygdom

negativ prædiktiv værdi – ofte forkortet NPV. Angiver sandsynligheden for, at en person er rask, givet negativ test. Sammenlign med positiv prædiktiv værdi (PPV)

neuropati – nervebetændelse

NIDDM/Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus – type 2-diabetes

odds ratio – engelsk, ofte forkortet OR. Defineret som forholdet mellem sygdom og ikke sygdom hos en gruppe udsat for en given risikofaktor

oftalmoskopi – kikkertundersøgelse af øjet

OGTT – oral glukosetolerancetest – sukkerbelastningstest

OHA – Oral Hypoglycemic Agents, tabletter mod forhøjet blodglukose

OR – se odds ratio

placebo – snydemedicin/uvirksom medicin (typisk en kalkpille eller lignende), som anvendes i forbindelse med lodtrækningsstudier

polyfarmakologisk behandling/polyfarmaci – samtidig farmakologisk behandling af flere forskellige risikofaktorer med flere forskellige lægemidler

positiv prædiktiv værdi – ofte forkortet PPV. Angiver sandsynligheden for, at en person er syg, givet positiv test. Sammenlign med negativ prædiktiv værdi (NPV)

proliferativ diabetisk retinopati – synstruende øjensygdom, hvor der dannes nye blodkar i øjenbaggrunden

prospektiv – fremadskuende

prævalens – den brøkdelen af en befolkning, der på et givet tidspunkt har lidelsen. Sammenlign med incidens

QALY – se kvalitetsjusteret leveår

RBG/Random Blood Glucose – tilfældigt målt blodsukker

RCT/randomiseret kontrolleret klinisk forsøg – lodtrækningsforsøg. Rationelt tilrettelagt (klinisk) undersøgelse med det formål at undersøge effekten af en behandlingsform. For at undgå subjektive fejl udføres forsøgene ofte »dobbeltblindet«, således at hverken patienten eller lægen ved, om patienten får undersøgelsespræparatet eller sammenligningspræparatet. Det er helt afgørende, at behandlingerne tildeles tilfældigt (randomiseret) mellem de behandlede grupper

retinopati (diabetisk) – forandringer/læsioner i nethindens periferi forårsaget af forstyrrelser i nethindens blodforsyning

retrospektiv – bagudskuende

RR – relativ risikoreduktion

screening – en undersøgelse af en *i udgangspunktet rask* gruppe personer, der har til formål at identificere de personer, der har en høj risiko for at udvikle en given lidelse eller identificere personer med lidelsen på et tidligt sygdomsstadie

sensitivitet – angiver sandsynligheden for at blive testet positiv, givet man er syg. Angiver, hvor stor en andel syge der fanges ved en given test/screening. Sammenlign med specificitet

specificitet – angiver sandsynligheden for at blive testet negativ, givet man er rask. Sammenlign med sensitivitet

systematisk review – engelsk betegnelse for en systematisk oversigtsartikel – metaanalyse

TCI – transitorisk cerebral iskæmi – en kortvarig manglende/nedsat ilttilførsel til hjernen

vitrektomi – fjernelse af øjets glaslegeme eller dele heraf

VLCD/Very Low Calorie Diet – meget stramme diæter, hvor kalorieindtaget er på ca. 800 kalorier/dag

WHO/World Health Organisation – Verdenssundhedsorganisationen under FN (De Forenede Nationer)

Rapportens væsentligste konklusioner og anbefalinger

Denne MTV-rapport omhandler 5 områder i omsorgen for patienter med type 2-diabetes:

- Diagnostik
- Screening og opsporing
- Non-farmakologisk behandling
- Farmakologisk behandling
- Diagnostik og screening for senkomplikationer.

Inden for hvert af disse kerneområder vil rapporten give evidensbaserede anbefalinger til konkrete tiltag, som projektgruppen ud fra en samlet betragtning finder vil være hensigtsmæssige for at forbedre diabetesomsorgen i Danmark.

Sundhedsstyrelsen udgav i 1994 en redegørelse vedrørende diabetesbehandlingen i Danmark (1), som gav konkrete anbefalinger til en hensigtsmæssig organisering af diabetesomsorgen. Der er i 2003 fortsat variation i amternes efterlevelse af disse anbefalinger.

Det vil derfor være en helt *overordnet anbefaling fra projektgruppen*, at der bruges kræfter på en ensartet organisation og struktur, som sikrer sammenhængende patientforløb med løbende kontroller og dermed en kontinuerlig opfølgning på det enkelte patientforløb. Dette kan kun gøres med en velstruktureret koordinering og et tæt samarbejde mellem primær- og sekundærsektoren og på tværs af amter.

Som det fremgår af de enkelte kapitler i rapporten, er der kun sparsom dokumentation for, hvilke konkrete organisatoriske tiltag der sikrer den bedste omsorg for patienter med type 2-diabetes, og det er derfor kun i begrænset omfang muligt at give specifikke evidensbaserede anbefalinger vedrørende organiseringen af diabetesomsorgen i Danmark.

Det er dog projektgruppens vurdering, at uden en velfungerende organisering af diabetesomsorgen vil effekten af de konkrete tiltag vedrørende screening, diagnostik og behandling, som rapporten anbefaler, ikke være tilstrækkelig. I værste fald risikeres manglende effekt.

Rapportens hovedkonklusioner og anbefalinger

Nedenfor er rapportens væsentligste konklusioner og anbefalinger anført i kortfattet form:

- **Det kan ikke anbefales at indføre populationsbaseret screening for type 2-diabetes (screening i en befolkning uden erkendte symptomer på type 2-diabetes). I stedet bør der fokuseres på en intensivering af den kliniske case-finding i almenpraksis:** Der findes flere validerede metoder, som kan anvendes til screening for type 2-diabetes. Alle metoder er imidlertid behæftet med en høj andel såvel falsk positive som falsk negative svar. Der er ikke sikker dokumentation for, at populationsbaseret screening forbedrer prognosen, dvs. reducerer risikoen for diabetiske komplikationer. Simulationsmodeller viser, at omkostningerne pr. vundet leveår er relativt høje og usikkert bestemt. Det vil koste ca. 140 mio. kr. at gennemføre én populationsbaseret screening af 40-70-årige svarende til en omkostning pr. fundet type 2-diabetes-patient i den første screeningsrunde på 3.500-7.000 kr. Denne omkostning vil ved efterfølgende screeningsrunder stige op til ca. 6 gange ovenstående beløb, da man vil finde betydeligt færre patienter.

Patienter med kliniske symptomer har dokumenteret effekt af behandling og bør erkendes tidligst muligt gennem intensiveret klinisk case-finding, dvs. ved opsporing blandt patienter med høj risiko for type 2-diabetes enten i form af diabetesspecifikke symptomer (tørst, øget vandladning, vægttab) eller i form af diabetesassocierede risikofaktorer (f.eks. overvægt, familiær disposition, hypertension etc.). Der bør derfor sættes på en optimering og en kvalitetssikring af den kliniske case-finding ved hjælp af uddannelse, kliniske retningslinjer og optimering af apparatur.

- **Type 2-diabetes-patienter med åreforkalknings sygdom og/eller øget udskillelse af æggehvide stoffer i urinen bør tilbydes en individualiseret intensiv polyfarmakologisk behandling:** Type 2-diabetes-patienten har ofte flere samtidige risikofaktorer for udvikling af diabetiske komplikationer og her specielt komplikationer i form af hjerte-kar-sygdomme. Det gælder, ud over overvægt (specielt abdominal-fedme/æbleformet fedme) og rygning, øget udskillelse af æggehvide stof i urinen, højt blodtryk og ændringer i blodets fedtstof. Der er evidens for, at specielt den gruppe af diabetespatienter, der har øget æggehvide stofudskillelse i urinen, og/eller som allerede har fået tegn på åreforkalknings sygdom (som f.eks. blodprop i hjerte eller hjerne samt dårligt blodomløb i benene), bør tilbydes en individualiseret intensiv polyfarmakologisk behandling.

Hos de øvrige type 2-diabetes-patienter bør disse risikofaktorer løbende vurderes (risikovurdering), og der bør ud fra dette tilbydes farmakologisk behandling med dokumenteret risikoreducerende virkning.

En implementering af disse anbefalinger vil kræve en organisation, der sikrer et sammenhængende patientforløb med regelmæssig kontrol og opfølgning i et tæt struktureret samarbejde mellem primærsektor og dia-

betesambulatorier. Dette samarbejde er specielt vigtigt, hvis den dokumenterede effekt af polyfarmakologisk behandling skal kunne overføres fra kontrollerede studier til behandlingen i diabetesambulatorier og almenpraksis.

Sundhedsøkonomiske beregninger af omkostningerne viser, at indføres behandlingen til den anbefalede patientgruppe i et *systematisk omfang*, hvor alle patienter behandles med alle lægemidler og i den dosis, der tilrådes efter den videnskabelige evidens, vil den årlige meromkostning være ca. 630 mio. kr. I et *realistisk omfang*, hvor der tages hensyn til, at ikke alle patienter tåler, ønsker eller magter samtidigt at indtage flere lægemidler, og hvor der er skønnet over, hvor stor en andel af patienterne der bliver behandlet, når en fornøden organisation er på plads, vil den tilsvarende årlige meromkostning være ca. 250 mio. kr. Hertil kommer for begge scenarier etableringsomkostninger på 7-18 mio. kr.

■ **Det anbefales at iværksætte systematisk screening af type 2-diabetes-populationen for diabetisk øjensygdom (diabetisk retinopati) med fundusfotografering:** Studier viser, at mellem 9 og 46% af patienter med nydiagnosticeret diabetes har diabetisk øjensygdom. Den årlige incidens af diabetisk øjensygdom er ca. 3% de første 10 år. Der er god evidens for, at synstruende diabetisk øjensygdom kan erkendes ved screening. Diabetisk øjensygdom kan behandles med laserstråler, som reducerer forekomsten af synstab med mindst 50%. Screeningen kan principielt foretages med både oftalmoskop (øjenskikkert) og med fundusfotografering (fotografering af øjenbaggrunden). Det anbefales at anvende fundusfotografering af flere årsager. Oftalmoskopi skal for at have tilstrækkelig specificitet og sensitivitet udføres af en øjenspecialist, men selv for rutine-rede øjenspecialister er der ved oftalmoskopi op til 50% risiko for at overse de allertidligste forandringer i øjet og dermed risiko for forkert anbefaling med hensyn til interval til næste screeningsundersøgelse. Fundusfoto har tæt ved 100% sensitivitet og specificitet for detektion af både de tidligste forandringer og for de behandlingskrævende forandringer. Fundusfotografering skal ikke nødvendigvis udføres af en øjenspecialist, hvilket er en fordel i en screeningsammenhæng og i en situation med mangel på øjenspecialister. Desuden giver fotograferingen mulighed for at gemme billeder og derved for kvalitetssikring af patientforløbet. Sluttelig giver fundusfotografering mulighed for telescreening med forsendelse af digitaliserede billeder, således at man tids- og stedmæssigt kan dissoncere undersøgelsen og tolkningen af samme.

Der er evidens for at foretage screening af type 2-diabetes-patienter på diagnostetidspunktet og derefter tilpasse screeningen efter øjensygdommens sværhedsgrad. Yngre, dårligt regulerede patienter bør screenes årligt, mens ældre med nyopstået diabetes og uden øjenforandringer kan vente helt op til 4 år til næste øjenundersøgelse, i fald diabetesregulationen vedbliver med at være god.

Sundhedsøkonomiske beregninger viser, at screening for diabetisk øjensygdom vil indebære en nettobesparelse for samfundet, samtidig med at patienternes livskvalitet forbedres.

Der foregår allerede en vis screening for diabetisk øjensygdom. Da omfanget af denne ikke kendes, er det ikke muligt at foretage en eksakt beregning af størrelsen af den nettobesparelse, der måtte være ved at indføre generel screening for diabetisk retinopati, i forhold til den nuværende situation.

- **Konkrete anbefalinger vedrørende non-farmakologisk behandling af type 2-diabetes er vanskelige at give, for selvom type 2-diabetes betragtes som en livsstilssygdom, er evidensen for blivende værdi af livsstilsændringer (kostændringer, vægttab, motion, rygestop), undervisning og hjemmemåling af blodglukose beskedent:** Der er således ikke samme vished for virkningen af non-farmakologisk intervention som af farmakologisk behandling med hensyn til forekomst af hjertekar-sygdom, diabetisk nyre- eller øjensygdom og dødelighed. Imidlertid må det erindres, at grundlaget for de foreliggende farmakologiske interventionsforsøg har været samtidig non-farmakologisk behandling. Omvendt kan det af etiske grunde ikke forventes, at videnskabelige undersøgelser af værdien af non-farmakologisk behandling kan iværksættes, uden at farmakologisk intervention også må tillades.

Med dette in mente anbefales det, at fedtfattig hypokalorisk kost med henblik på vægttab, regelmæssig motion og rygeophør udgør et basistilbud i al behandling af type 2-diabetes, og at hjemmemåling af blodglukose integreres i den øvrige non-farmakologiske egenomsorg. Livsstilsændringer bør initieres på diagnosetidspunktet og fortsætte livslangt som en del af behandlingen.

Ligeledes anbefales regelmæssig fodterapi, undervisning af risikopatienter og anvendelse af specialsko og indlægssåler, da disse tiltag reducerer hyppigheden af fodsår og amputationer.

Den formodede, langsigtede værdi af undervisning, herunder i diabetes-skoler, er dårligt dokumenteret, men er på den anden side grundlaget for den non-farmakologiske behandling, der i sig selv er basis for den farmakologiske behandling. Det anbefales derfor, at der for alle patienter med type 2-diabetes gives mulighed for undervisning. Førend de nuværende undervisningsformer (der er dårligt beskrevne) evt. ændres i form af oprettelse af flere diabetesskoler, bør erfaringerne ved arbejdet i de eksisterende diabetesskoler nøje vurderes.

Det anbefales, at der tages initiativ til veldesignede, tilstrækkeligt store og økonomisk velfunderede, danske multicenterundersøgelser af værdien af non-farmakologisk behandling, herunder dennes organisation. Da

værdien af den non-farmakologiske behandling af type 2-diabetes er så dårligt beskrevet, er der et stort behov for videnskabelige undersøgelser inden for området – såvel af betydningen af de enkelte komponenter som af samspillet mellem dem.

Sammenfatning

Type 2-diabetes mellitus er en hyppig og alvorlig sygdom. Der har været en markant øgning i antallet af nye sygdomstilfælde i de seneste årtier, og beregninger forudsiger, at der fortsat i de kommende årtier vil være en kraftig tilvækst i antallet af type 2-diabetes-patienter.

Det skønnes, at der i Danmark er 200.000 til 300.000 tilfælde af type 2-diabetes, og af disse er ca. halvdelen af tilfældene uerkendte, da sygdommen forekommer i en lang asymptomatisk periode (5-11 år). Sygdommen betegnes ofte som en livsstilssygdom, da den er forbundet med usund kost, nedsat fysisk aktivitetsniveau og overvægt (specielt abdominal fedme/æbleformet fedme).

Type 2-diabetes kan give anledning til symptomer i sig selv i form af tørst, store vandladninger, træthed etc., men ellers er det komplikationerne til sygdommen, der er den fremtrædende årsag til patienternes større sygelighed og dødelighed. Komplikationerne rammer specielt øjne, nyrer, nervebaner og de store blodkar (åreforkalkning) med deraf følgende større risiko for blodpropper i hjerte og hjerne og koldbrand af benene med risiko for amputation.

I 1994 udgav Sundhedsstyrelsens arbejdsgruppe vedrørende diabetesbehandling rapporten »Diabetesbehandling i Danmark – fremtidig organisering« (1), og i 2000 udkom der i Ugeskrift for Læger en klaringsrapport med titlen »Type 2-diabetes og det metaboliske syndrom – diagnostik og behandling« (2). I 2002 udsendte Dansk Selskab for Almen Medicin konsensusvejledningen »Type 2-diabetes i almen praksis. Diagnose og behandling«.

I nærværende MTV-rapport belyses som tidligere nævnt følgende emner:

- **Diagnostik ved mistanke om type 2-diabetes**
- **Screening for type 2-diabetes**
- **Non-farmakologisk behandling af type 2-diabetes**
- **Farmakologisk behandling af type 2-diabetes**
- **Diagnostik og screening for senkomplikationer til type 2-diabetes**

I det følgende vil projektgruppens samlede konklusioner og anbefalinger for hvert af disse områder blive refereret. Disse vil som udgangspunkt omhandle de 4 delelementer i en medicinsk teknologivurdering, nemlig:

- **Teknologien**
- **Organisationen**
- **Patienten**
- **Økonomien**

Konklusioner og anbefalinger er evidensbaserede. Konklusionernes evidensniveau er angivet fra 1a til 5, hvor 1a er det højeste evidensniveau, der f.eks. dækker over konklusioner/resultater fra velgennemførte metaanalyser på baggrund af randomiserede kontrollerede studier, og hvor 5 repræsenterer det laveste evidensniveau, som f.eks. en ekspertvurdering. På baggrund af denne evidensgradering udledes styrken af de afledte anbefalinger. Styrken går her fra A som det højeste niveau til D som det laveste. Læs mere om metoderne i denne rapport i afsnit 1.3. Et skema over evidensniveauer og styrkegraderinger findes som indstik og som bilag 2.

Diagnostik ved mistanke om type 2-diabetes

Baggrund

Type 2-diabetes er karakteriseret ved forhøjet indhold af glukose (sukker) i blodet. Der er fastsat diagnostiske grænser for såvel faste-glukose-koncentrationen som glukose målt 2 timer efter en glukosebelastningstest (OGTT). I 1999 anbefalede WHO, at grænsen for faste-glukosekoncentrationen blev nedsat.

Glukose kan måles i blod eller plasma fra en prøve taget fra enten øreflippen eller en blodåre med udstyr, der kan benyttes af den praktiserende læge, eller med udstyr på en klinisk-kemisk afdeling på et hospital.

På baggrund af projektgruppens arbejde konkluderes det, at:

Teknologi

- Diagnosen diabetes kan stilles i fastetilstanden og efter en glukosebelastningstest (OGTT).
- Måling af plasmaglukose er mere præcis end måling af blodglukose (**1b**).
- Der bør udføres en glukosebelastningstest på personer, der har faste-plasmaglukose højt i normalområdet, da en diabetisk tilstand ellers kan overses (som anbefalet af WHO) (**1a**).
- Diagnosen diabetes skal – hos patienter uden symptomer – baseres på mindst to uafhængige målinger af glukose udført på forskellige dage, der begge viser diabetiske værdier. Dette er nødvendigt for at minimere risikoen for at fejlagnostisere en person uden diabetes som havende sygdommen.
- Den af WHO og American Diabetes Association definerede nye kategori – Impaired Fasting Glycemia – er ikke dokumenteret at have en plads i daglig klinisk rutine (men kan være et relevant objekt for fortsat forskning) (**1a**).

Organisationen

- Apparat og procedurer, der vedrører det patientnære udstyr til blodglukosemåling hos den praktiserende læge kræver, ligesom på hospitalet, vedvarende kalibrering og kvalitetssikring (**1b**).

Økonomi

- Diagnostik er billigst på laboratorium, hvis der kun fokuseres på direkte omkostninger.
- Inkluderes indirekte omkostninger (som f.eks. den screenede persons tabte arbejdsfortjeneste), og værdisættes tidsforbruget til mere end 20% af gennemsnitstimelønnen, er diagnostik billigst i almenpraksis (model 1). Disse beregninger er dog følsomme for estimater over patientens tidsforbrug.
- Den årlige udgift til diagnostik estimeres til 3-27 mio. kr.

Projektgruppens anbefalinger vedr. diagnostik ved mistanke om type 2-diabetes

- Det anbefales, at man tilslutter sig de af WHO opstillede diagnostiske krav, herunder at hos patienter uden symptomer skal diagnosen bekræftes ved gentagen måling af glukose på en anden dag (B).
- Det kan ikke anbefales, at den nye kategori Impaired Fasting Glycemia (IFG) indføres i dansk diagnostik og sygdomsklassifikation på nuværende tidspunkt (A).
- Diagnosen diabetes kan stilles på centrallaboratorium eller med patientnært udstyr hos den praktiserende læge (i begge tilfælde med kvalitetssikrede procedurer og metoder) (A).
- Apparatur og procedurer, der anvendes i diagnostisk øjemed, skal løbende kvalitetssikres gennem nationale eller regionale kvalitetssikringsprogrammer. Dette gælder både apparatur og procedurer på centrallaboratorier og i almenpraksis (B).
- Diagnostik af diabetes baseres på måling af glukose i plasma, hvor håndteringen følger de opstillede anbefalinger (omgående centrifugering og afpipettering eller omgående nedkøling i isbad og centrifugering eller måling inden for 60 minutter) (A). Ved måling af plasmaglukose er kravet til analytisk kvalitet: bias $<0,1$ mmol/l; imprecision $\leq 2,5\%$.
- Alternativt kan til diagnostiske formål anvendes måling af kapillært fuldblod på kvalitetssikret patientnært udstyr med usikkerhed på målingen af samme størrelsesorden som ved måling på plasma. Pga. større måleusikkerhed bør der dog foretages dobbeltbestemmelse, dvs. bestemmelse af den samme blodprøve to gange (A). Ved måling med kapillært fuldblod er kravet til analytisk sikkerhed: bias $<0,2$ mmol/l; imprecision $\leq 4\%$, modsvarende 0,2 mmol/l i det diagnostiske område for faste-blodglukose-målinger.
- Ved måling på kapillært fuldblod, hvor målingen ligger mellem 6,1 og 7,5 mmol/l, skal denne bekræftes gennem måling baseret på plasmaglukose.
- Ved glukosemålinger tæt på det diagnostiske område (faste-plasmaglukose 6,1-6,9 mmol/l eller kapillært fuldblod-glukose 5,5-6,0 mmol/l) skal patienten tilbydes videre udredning med glukosebelastning samt risikovurdering med hensyn til hjertesygdom (B).

Screening for type 2-diabetes

Baggrund

Som anført er type 2-diabetes ofte uerkendt og asymptomatisk igennem en årrække. Diabetes forekommer hyppigere i visse patientkategorier, f.eks. hos personer med åreforkalknings sygdomme såsom blodprop i hjerte og hjerne. Ligeledes kendes flere risikofaktorer. De vigtigste af disse risikofaktorer er overvægt, type 2-diabetes i den nærmeste familie og tidligere diabetes under svangerskab (gestationel diabetes). Derudover ses type 2-diabetes hyppigere hos personer med forhøjet blodtryk (hypertension) og hos personer med forhøjet fedtstofindhold i blodet (dyslipidæmi).

Opsporing af type 2-diabetes er i MTV-rapporten behandlet ud fra følgende fire muligheder:

- Klinisk case-finding, dvs. blandt personer, der frembyder tegn på sygdommen
- Intensiveret opsporing, dvs. mere aktiv opsporing blandt personer med risikofaktorer for diabetes
- Trinvis opsporing, dvs. en model, hvor første trin er anvendelse af en risikoscore til identifikation af personer, der skal udsættes for diagnostisk
- Populationsscreening, dvs. screening af hele befolkningen i et givet aldersinterval.

Ligeledes diskuteres følgende strategier som grundlag for ovenstående opsporingmuligheder:

- Anvendelse af spørgeskemaer/risikoscoringsystemer
- Måling af HbA1c (sukkerhæmoglobin, der er et udtryk for det gennemsnitlige glukoseniveau igennem de sidste ca. 2-3 måneder)
- Måling af tilfældig (random) blodglukose (RBG)
- Måling af faste-blodglukose (FBG)
- Kombinerede strategier.

Teknologivurderingen har taget udgangspunkt i de 14 krav, der ifølge Sundhedsstyrelsens redegørelse af 1990: »Screening – hvorfor – hvornår – hvordan?«, skal opfyldes, før det er berettiget at foretage screening for en given sygdom.

Konklusioner

På baggrund af projektgruppens arbejde konkluderes det, at:

Overordnet

- Type 2-diabetes har i dag karakter af en folkesygdom, med betydelige konsekvenser for patient, sundhedsvæsen og samfund. Hver anden patient har komplikationer til sygdommen, når diagnosen stilles. Der er en latentstid fra sygdommens opståen til klinisk diagnose på adskillige år. Alle disse forhold taler umiddelbart for en screening for type 2-diabetes (**1b**).

Teknologi

- Der foreligger validerede screeningstest, hvor validitet, sensitivitet, specificitet og prædiktiv værdi er kendt. De fleste test medfører kun minimalt fysisk ubehag og bør derfor være acceptable. De har dog alle en høj grad af såvel falsk negative som falsk positive testresultater, afhængigt af hvilket cutoff der vælges for den enkelte test (**2b**).
- Der foreligger p.t. ingen studier, som systematisk har vurderet en screeningsstrategi baseret på opsporing af individer med høj risiko for udvikling af diabetes ved hjælp af spørgeskemaer og efterfølgende måling af ikke-faste-blodprøver – en fremgangsmåde, der vil kunne minimere antallet af faste-blodprøver og antallet af glukosebelastningstest. Der findes heller ikke litteratur, der har vurderet befolkningens reaktion på disse screeningsstrategier. Et sådant studie er på vej i Danmark, og resultater forventes i løbet af 2004.
- Endelig findes der ingen simple screeningsmetoder med høj sensitivitet (>90%), som samtidig medfører en acceptabel, høj specificitet (>80%) (**1b**).
- Der er evidens for, at såvel intensiv medicinsk behandling af forhøjet blodglukose, forhøjet blodtryk og dyslipidæmi som livsstilsændring kan forbedre prognosen hos patienter med diabetes diagnosticeret på basis af kliniske symptomer (**1a**).
- Ekstrapolation af resultater fra studier omfattende disse patienter til patienter fundet ved screening, er ikke uproblematisk, da de førstnævnte patienter må antages at have sværere symptomer og en mere alvorlig sygdomstilstand.
- Der savnes derfor god dokumentation for, at screening og efterfølgende tidlig intensiv behandling af patienter, der er fundet ved screening, nedsætter risikoen for udvikling af komplikationer og nedsætter dødeligheden, men dette må dog formodes at være tilfældet vurderet på epidemiologiske studier.

Patienten

- De etiske, psykologiske og psykosociale konsekvenser af screening er kun i meget begrænset omfang beskrevet specifikt for diabetes, hvorfor beslutninger om screening i meget høj grad må baseres på ekstrapolation fra erfaringer fra andre sygdomskategorier end diabetes.
- De fleste publicerede studier er baseret på andre lande og andre sundhedssystemer end det danske, hvilket begrænser deres generaliserbarhed. Yderligere må kulturelle forhold antages at have en betydning for de psykiske og sociale konsekvenser.

Organisation

- Diagnose og behandlingsfaciliteter er til stede i så vel primærsektor som i special-ambulatorier. Den hyppige og tætte patientkontakt i almenpraksis taler umiddelbart for, at aktiviteten primært henlægges til almenpraksis, men der savnes studier, der dokumenterer, at intensiveret opsporing (opportunistisk screening) i almenpraksis reelt kan gennemføres. Hvis almen-

praksis skal skaffe tid og ressourcer til en sådan aktivitet, bør det analyseres om andre aktiviteter må nedlægges af denne grund (pga. de begrænsede ressourcer og den begrænsede tid i almenpraksis).

- Baseret på erfaringer fra andre screeningsprogrammer er der grund til at antage, at en screening kan gennemføres i almenpraksis under forudsætning af, at der etableres relevante monitoreringssystemer, der kan overvåge indsatsen (5).
- Hvis det besluttet at gennemføre en screening eller mere aktiv og systematiseret case-finding i almenpraksis, bør det overvejes, hvorledes dette bedst koordineres med andre screenings- og opsporingsaktiviteter inden for specielt det kardiovaskulære område, som f.eks. screening for forhøjet blodtryk (hypertension) og forhøjede fedtstoffer i blodet (dyslipidæmi) (5).

Økonomi

- Det kan ikke på det foreliggende grundlag vurderes, om screening for diabetes type 2 i Danmark vil være omkostningseffektivt.
- Én massescreeningsrunde af alle danskere mellem 40 og 70 år er estimeret til at koste ca. 140 mio. kr. og identificere 20-40.000 type 2-diabetespatienter. Omkostningerne pr. fundet type 2-diabetes-tilfælde estimeres til 3.500-7.000 kr. i første screeningsrunde, men vil blive op til ca. 6 gange højere i senere screeningsrunder.
- Én opportunistisk screening af samme aldersgruppe over en 3-årig periode estimeres til at koste 31-63 mio. kr. og identificere et sted mellem 16.000 og 65.000 type 2-diabetespatienter. Omkostningerne pr. fundet type 2-diabetes-tilfælde vurderes at ligge i størrelsesordenen 1000-1.900 kr. i første 3-årige screeningsrunde. Det er ikke muligt at beregne tilsvarende tal for efterfølgende fortsat opportunistisk screening.
- Screening af en yngre gruppe, f.eks. 25-44-årige, kan ud fra tilgængelige udenlandske modelanalyser forventes at være væsentligt mere omkostningseffektiv end screening af 40-70-årige.

Projektgruppens anbefalinger vedr. screening for type 2-diabetes

- Generel *populationsscreening* for type 2-diabetes anbefales ikke pga. de ledsagende omkostninger og usikkerheden om en behandlingseffekt (B).
- Patienter med kliniske symptomer har dokumenteret effekt af behandling, og disse patienter bør erkendes tidligst muligt gennem intensiveret *case-finding* (A).
- Patienter, hvor tilstedeværelse af diabetes på væsentlig måde påvirker de anbefalede behandlingsregimer (art og intensitet), bør *systematisk* screenes for diabetes (f.eks. patienter med kendt hjertesygdom, hypertension, dyslipidæmi) (B).
- Da der er udtalt mangel på viden om effekten af tidlig opsporing/screening for type 2-diabetes, anbefales det, at der planlægges og gennemføres afprøvning af »intensiveret opsporing i almenpraksis« i ét eller flere amter med henblik på at vurdere gennemførlighed (feasibility) og effekt i form af antal nyopdagede type 2-diabetespatienter og omkostninger (totalt og pr. diabetespatient) (B).

- Indtil der foreligger evidens for, om screening bør gennemføres, bør der sættes på at optimere og kvalitetssikre den eksisterende kliniske *case-finding* (ved hjælp af uddannelse, kliniske retningslinjer, optimering af apparatur) og på at optimere behandlingstilbuddene for patienter med erkendt type 2-diabetes (A).
- Igangværende studier evaluerer aktuelt grundlaget for screening og intensiv behandling, og hvis disse studier skulle vise en markant effekt af screening og tidlig, intensiv behandling, bør det overvejes, om screening for type 2-diabetes bør tilbydes den danske befolkning. Både ud fra et organisatorisk, økonomisk og patientperspektiv bør det da analyseres, om et eventuelt screeningsprogram bør integreres i et bredere tilbud omfattende diabetes, hjerte-kar-sygdom og faktorer omfattet af det metaboliske syndrom (diabetes, overvægt, hypertension, dyslipidæmi). Et sådant tilbud kunne mere rationelt identificere individer i høj risiko for udvikling af ikke blot diabetes, men også hjerte-kar-sygdom, og dermed individer, der kunne have gavn af screening og behandlingstilbud.

Non-farmakologisk behandling af type 2-diabetes

Baggrund

Som tidligere anført betragter mange type 2-diabetes mellitus som en livsstilsygdom. Der er en direkte sammenhæng mellem graden af overvægt og den fysiske inaktivitetsgrad (f.eks. vurderet ved antallet af timer foran tv) i befolkningen og antallet af personer med type 2-diabetes. Flere studier har vist, at risikoen for højrisikopersoner (f.eks. overvægtige personer med nedsat glukosetolerance) for at udvikle type 2-diabetes kan reduceres kraftigt ved livsstilsintervention. Interventionerne, der er foretaget, er typisk kostomlægning, øget fysisk aktivitetsniveau og vægtreduktion.

Dette kapitel i MTV-rapporten omhandler de effekter, der kan ses af en non-farmakologisk intervention hos patienter, der allerede har udviklet type 2-diabetes.

Kapitlet omhandler følgende emner:

- Kost
- Vægttab
- Hjemmemåling af blodglukose
- Motion
- Rygning
- Undervisning
- Shared care
- Forebyggelse af sygdomme i den diabetiske fod
- Organisation
- Patienten
- Økonomi.

Kost

I det følgende beskrives rapportens konklusioner vedrørende kostens sammensætning.

Kulhydrater

- Forskellige former for kulhydrater synes ikke at påvirke glukoseregulationen forskelligt. Det er den totale kulhydratmængde i måltidet, der er afgørende for glukoseresponset (**1b**).
- Indtagelse af rørsukker (sukrose) øger ikke glukosestigningen mere end en tilsvarende indtagelse af stivelse (**1b**).
- Type 2-diabetes-patienter, der behandles med en fast daglig insulindosis (én- eller to-dosis-terapi), bør spise samme mængde kulhydrat fra dag til dag (**5**).
- Brugen af kunstige sødemidler (polyoler) synes at være uden risiko (**3b**).
- Der er ingen evidens for, men der er konsensus om, at kulhydrater og monoumættet fedt skal udgøre 60-70% af energiindtagelsen (**5**).

Protein

- Proteinindtagelse øger ikke blodglukosekoncentrationen (**1b**).
- Høj proteinindtagelse (>20% af den totale daglige kalorieindtagelse) hos patienter uden diabetisk nyresygdom over en lang periode bidrager ikke til udviklingen af diabetisk nyresygdom (nefropati) (**2b**).
- Kost med et højt indhold af protein og lavt indhold af kulhydrater fremmer ikke vægttab og forbedrer ikke den glykæmiske regulation over en længere periode (**1b**).
- Selv for type 2-diabetes-patienter, der ikke er under optimal glykæmisk regulation, dækkes proteinbehovet fuldt ud ved den rekommanderede normale indtagelse (**3b**).

Fedt

- Hvis der ikke ønskes et vægttab, kan det mættede fedt ombyttes med kulhydrat eller monoumættet fedt (**1b**).
- I vægtneutrale diæter synes monoumættet fedt at kunne erstatte kulhydrat med en gunstig effekt på blodglukosestigningen efter et måltid og på plasmatriglycerid, men ikke nødvendigvis på HbA1c (**4**).

Antioxidanter

- Der er ingen evidens for, at indtagelse af antioxidanter, ud over hvad der findes i kosten, har gunstig effekt (**1b**).

Alkohol

- Når moderate mængder alkohol indtages sammen med føde, influerer det ikke på blodglukosekoncentrationen (**1b**).
- Indtagelse af mindre mængder alkohol øger ikke blodtrykket, i modsætning til en større indtagelse af alkohol (**1a**).
- Indtagelse af moderate mængder alkohol (1-2 genstande dagligt) nedsætter risikoen for udvikling af type 2-diabetes, hjertesygdom samt blodprop i hjernen (apoplexia cerebri) (**2b**).

- Patienter i behandling med sulfonylurinstof eller insulin er i risiko for at udvikle for lavt blodglukose (hypoglykæmi) ved alkoholindtagelse (5).

I det følgende gennemgås, hvilke kostmæssige interventioner der er fundet at have betydning for type 2-diabetes-patienter med:

- Hypertension
- Dyslipidæmi
- Diabetisk nyresygdom (nefropati).

Hypertension

- Hos hypertensive personer medfører en reduktion i natriumindtagelse en reduktion af blodtrykket, og det anbefales at reducere natriumindtagelsen til 100 mmol eller 6 g natriumklorid pr. dag (1a).
- Moderat vægttab har en gunstig effekt på blodtrykket, om end langtidseffekten er uafklaret(1a).
- Kost med lavt fedtindhold, der inkluderer frugt og grøntsager, kan reducere blodtrykket (1b).

Dyslipidæmi

- Ved at erstatte mættet fedt med kulhydrater eller monoumættet fedt bedres dyslipidæmien (1b).
- Type 2-diabetes-patienter med forhøjede triglycerider, reduceret HDL-kolesterol og øget forekomst af små, tætte LDL-partikler vil ved forbedret glykæmisk regulation, et moderat vægttab, et reduceret indtag af mættet fedt og en øget fysisk aktivitet opleve gunstig effekt på dyslipidæmien (1b).
- LDL-kolesterol kan sænkes ved at øge indtagelsen af opløselige fibre (1a).

Diabetisk nyresygdom (nefropati)

- En reduktion af den daglige proteinindtagelse til 0,8-1g/kg/dag hos personer med udskillelse af albumin i urinen i det lave område (mikroalbuminuri) og reduktion til 0,8 g/kg/dag hos type 2-diabetes-patienter med diabetisk nyresygdom forsinket progressionen af diabetisk nyresygdom (1b).

Vægttab

Reduktion af overvægt spiller en vigtig rolle i behandlingen af type 2-diabetes, ligesom overvægten har betydning for blodtrykket og fedtstofferne i blodet. Derfor anser mange overvægten for at være den vigtigste faktor at intervenere over for hos type 2-diabetes-patienter.

Ved gennemgang af den foreliggende litteratur kan det konkluderes, at:

- Flere besøg hos en klinisk diætist kan medføre et vægttab og et fald i HbA1c på ca. 2 procentpoint hos nydiagnosticerede patienter og et fald på op til 1 procentpoint hos patienter med længere diabetesvarighed (1b).
- Forbedringen af den glykæmiske regulation er relateret til størrelsen af vægttabet. Et vægttab på 5-10% af kropsvægten forbedrer den glykæmiske

regulation, men det kræver ofte et vægttab på over 20% at normalisere faste-glukose-koncentrationen (**1b**).

- En reduceret kalorieindtagelse, primært i form af en reduktion i fedtindtaget, kan fremkalde et vægttab på 3-10 kg det første år (**1b**).
- Både vægtreduktionen og kalorierestriktionen bidrager til effekten af kostomlægningen på den glykæmiske regulation (**3b**).
- Hovedparten af patienterne vil begynde at tage på i vægt 4-6 måneder efter start af kostomlægningen, og hovedparten vil veje det samme eller mere end udgangsvægten efter 2-4 år (**1b**).
- Regelmæssig motion har betydning for at vedligeholde et vægttab (**1a**).
- Der er kun ringe evidens for, at livsstilsændringer, herunder kostomlægning, er effektive i mere end 6 måneder (**1a**).
- »Very low calorie diet« (VLCD) fremmer et initialt vægttab og bedrer den glykæmiske regulation. Imidlertid kan VLCD, selv i kombination med andre livsstilsændringer, ikke vedligeholde et langtidsvægttab (**1a**).
- Kirurgisk behandling af ekstrem overvægt med »gastric banding« (hvor den øverste del af mavesækken reduceres til en lille mavesæk) medfører et stort vægttab og ofte remission af type 2-diabetens-sygdommen. Blandt personer, der ikke havde diabetes før operationen, blev risikoen for at udvikle diabetes senere væsentligt nedsat i forhold til gruppen, der ikke blev opereret (**4**).
- Kirurgisk behandling medfører et vægttab på ca. 25% de første 1-2 år, og dette vægttab er fortsat på ca. 16% eller ca. 20 kg efter 10 år (**3b**).
- Langtidsdata, der sammenligner fordele og ulemper ved kirurgi versus medicinsk behandling, foreligger aktuelt ikke (**5**).

Hjemmemåling af blodglukose

Vurdering af, hvorledes blodglukoseniveauet er reguleret hos en patient med type 2-diabetes, kan foretages ved en blodprøvetagning, hvor man måler sukkerhæmoglobin (HbA1c). Denne prøve afspejler regulationen i de sidste 2-3 måneder forud for blodprøvetagningen.

Den daglige regulation kan overvåges af patienten selv ved måling af hjemmeblodglukosekoncentrationen. Blodglukosekoncentrationen måles typisk med en blodglukosestrips og et blodglukoseapparat (glykometer), der angiver værdien i mmol/l. I dette afsnit i MTV-rapporten gennemgås evidensen for, at hjemmeblodglukosemåling har betydning for den overordnede regulation af diabetesbehandlingen.

Efter gennemgang af litteraturen konkluderes det, at:

- Værdien af hjemmemåling af blodglukose eller uringlukose ved behandlingen af type 2-diabetes er dårligt dokumenteret.
- Der kan ikke påvises generel effekt af hjemmemåling af blodglukose på den glykæmiske regulation som enkeltstående behandlingsintervention (**1a**).
- Såfremt patienterne selv justerer insulindosis, findes derimod effekt af hjemmemåling af blodglukose (**4**).

- Bedre dokumentation for selvstændig effekt af hjemmemåling af blodglukose ved type 2-diabetes kan næppe forventes at komme til at foreligge, da større undersøgelser af værdien af hjemmemåling næppe vil blive iværksat, bl.a. set i lyset af resultaterne fra store farmakologiske interventionsstudier, hvor jævnlig hjemmeblodglukosemåling var påkrævet (f.eks. i UKPDS) (5).
- Såfremt hjemmemåling af blodglukose skal have optimal effekt, må det som et minimum kræves, at denne behandlingsmodalitet integreres med den øvrige non-farmakologiske egenomsorgsadfærd ved type 2-diabetes (5).
- Selvom hjemmemåling af blodglukose ikke har nogen effekt på HbA1c, er det et nyttigt redskab i relation til egenomsorg. For eksempel viser det patienten, hvordan diabetes reagerer på ændringer i kost og motion. Måleresultaterne kan være en hjælp til at identificere livsstilsændringer, der optimerer den metaboliske regulation, ligesom resultaterne kan motivere til livsstilsændringer ved måling af stigende værdier (5).
- Måleresultaterne er af stor værdi ved interkurrent sygdom, hvor de kan være afgørende for, om en patient kan forblive i hjemmet eller skal indlægges (5).

Motion

Nedsat fysisk aktivitet er en kendt risikofaktor for udvikling af type 2-diabetes, og øgning af den fysiske aktivitet kan i kombination med kostomlægning reducere risikoen for udvikling af type 2-diabetes. Ved gennemgangen af litteraturen om fysisk aktivitets betydning for type 2-diabetes fandtes, at:

- Fysisk aktivitet bedrer regulationen af blodglukose (1b).
- Fysisk aktivitet reducerer blodets niveau af triglycerid (1b), mens totalcholesterol er uændret (1b).
- Der er ingen evidens for, at fysisk aktivitet i sig selv ændrer blodtrykket (1b).
- Fysisk aktivitet medfører enten uændret (1b) eller lavere vægt (1b).
- Fysisk aktivitet har betydning for vedligeholdelse af vægttab (1a).

Rygning

Rygning er en velkendt risikofaktor for udvikling af åreforkalkning, ligesom type 2-diabetes i sig selv er. Det var derfor nærliggende at undersøge evidensen for, at rygning og type 2-diabetes er uheldige, samtidige risikofaktorer, og at rygeophør kan bedre prognosen for type 2-diabetes-patienten.

Ved litteraturgennemgangen fandtes imidlertid kun få studier omhandlende diabetes og rygning. I flere af disse studier var det ligeledes svært at skelne mellem type 1- og 2-diabetes. Projektgruppen konkluderer dog på baggrund af studierne, at:

- Rygning øger risikoen for udvikling af diabetes (2b).
- Rygning forværrer såvel makro- (1b) som mikroangiopati (2b).

- Indsatsen for at opnå rygeophør hos patienter med diabetes synes meget beskedent (**2c**).
- Rådgivning om rygeophør må forventes at være omkostningseffektiv (**1b**).
- Prioriteringen af rygeophør synes lav hos diabetespatienter, delvis på grund af risiko for vægtstigning (**2b**) og udvikling af depression (**3a**).

Undervisning

Undervisning af type 2-diabetes-patienten anses for at være en af hjørneste-nene i diabetesbehandlingen. Formålet er at styrke patientens viden om diabetes og færdigheder, f.eks. blodglukosemåling, fodpleje, indkøb og madlavning, for derigennem at opnå varige livsstilsændringer og forbedre patientens livskvalitet. Dette partnerskab mellem patient og diabetesteamet, baseret på information, kan således bidrage til, at patienten forstår sin sygdom og kan tage ansvar for sin sygdom og i højere grad deltage i behandlingen af denne (egenomsorg).

Ved gennemgang af litteraturen konkluderes det, at:

- Effekten af undervisning på den diabetiske regulation udtrykt ved HbA1c, lipidstatus og BMI er begrænset (**1b**).
- Undervisningen har effekt på viden om diabetes og praktiske færdigheder (**1b**).
- Effekten aftager med tiden efter ophør af undervisning (**1b**).
- Undervisning er ikke påvist at have effekt på de sendiabetiske komplikationer (**1a**).
- Det er ikke muligt at påpege, hvilke former og metoder for undervisning der giver de bedste resultater. Dog synes antallet af kontakter og kontakttiden med diabetesteamet at være af betydning for effekten (**1a**).
- Der eksisterer ikke standarder for indholdet af undervisningsprogrammer.
- Der er behov for mere forskning og forskning af høj kvalitet vedrørende effekten af undervisning ved type 2-diabetes (**5**).
- Der findes ikke dokumentation for effekt af diabetesskoler.

Shared care

I Danmark har behandlingen af type 2-diabetes-patienter traditionelt været varetaget af praktiserende læger. Først når der var alvorlige komplikationer, overgik diabetespatienten til sygehusregi. De senere års tiltagende vished for, at komplikationer kan forebygges ved intensiveret behandling, har bragt sekundærsektorens ekspertviden mere i fokus hos type 2-diabetes-patienterne.

Motiverne til shared care kan være forskellige:

- Ønske om at optimere udnyttelsen af de økonomiske ressourcer. Med det stigende antal type 2-diabetes-patienter, der kommer i disse år, må man forudse øgede udgifter i sekundærsektoren til behandling af komplikationer. Hvis man ved shared care kan undgå nogle af disse komplikationer og herved undgå indlæggelser, kan det være økonomisk attraktivt.

- Erkendelse af, at der ikke er kapacitet til at behandle alle type 2-diabetespatienterne på specialistniveau.
- En tro på, at den almenpraktiserende læges træning i at kommunikere med og kendskab til diabetespatienten og dennes livsbetingelser kombineret med sekundærsektorens ekspertviden giver den bedste behandling. Shared care-modellen er ideel til at formidle nye videnskabelige landvindinger via specialisterne i sekundærsektoren til almenpraksis og diabetespatienten og omvendt. Samtidig hermed mindskes variationen i behandlingsniveauet, og der sikres en minimumskvalitet i behandlingen.

Ved gennemgang af litteraturen fandtes kun udenlandske studier, der har vurderet effekten af shared care. Da såvel organisationen af sundhedsvæsenet som uddannelsen af praktiserende læger varierer meget fra land til land, kan resultaterne af udenlandske programmer ikke overføres direkte til danske forhold. Det konkluderes, at:

- Shared care-aftaler mellem primærsektoren og diabetesambulatorierne findes i dag kun få steder i landet (4).
- Der er ikke evidens for, at shared care er bedre end behandling alene i hospitalsvæsenet (1a).
- Der findes ikke evidens for, at shared care er bedre end behandling alene i primærsektoren.

Forebyggelse af sygdomme i den diabetiske fod

Type 2-diabetes-patienter er i risiko for at udvikle flere forskellige fodproblemer – bl.a. kan nævnes diabetiske fodsår. Pasning og pleje af den diabetiske fod er derfor blevet gjort til genstand for en litteraturgennemgang. Under afsnittet om screening for diabetiske komplikationer vil der blive gjort rede for screening for fodkomplikationer, hvorimod dette afsnit specielt omhandler undervisning af patienten i fodpleje, fodterapi og behandling med specialsko og indlæg.

Det konkluderes, at:

- Viden om fodpleje og fodplejevaner kan blive positivt påvirket af undervisning på korttidsbasis (1b), men effekten på sår og amputationer er mangelfuldt dokumenteret.
- Hos risikopatienter (patienter med nedsat følesans og blodtilførsel samt foddeformiteter og hudforandringer) reducerer undervisning frekvensen af sår, amputationer og dannelse af hård hud (callus) (1b).
- Amputationsraten er 4-5 gange højere hos patienter, der ikke tilses af en fodterapeut (2b).
- Forkert fodtøj eller manglende indlæg kan medføre fodsår (1a).
- Frekvensen af recidivsår nedsættes betragteligt ved anvendelse af specialsko og indlæg (1b).
- Shared care og sekundærsektorkontrol alene har samme effektivitet over for fodproblemer (1a).

- Multidisciplinær (fodterapeut, sygeplejerske, diabetolog, ortopædkirurg, karkirurg, håndskomager, bandagist samt mikrobiolog, nuklearmedicin og røntgenlæge) behandling reducerer benamputationsfrekvensen betragteligt (1a).

Organisationen

Organisationen af den non-farmakologiske behandling i Danmark er dårligt beskrevet, eller ofte ukendt. Da organisationen af den non-farmakologiske behandling er tæt knyttet til organisationen af den farmakologiske behandling, beskrives projektgruppens samlede konklusioner vedr. dette emne først i afsnittet om farmakologisk behandling nedenfor (se venligst dette afsnit).

Patienten

Behandlingen af type 2-diabetes bygger initialt på livsstilsændringer, og derfor er patientens medinddragelse i behandling og kontrol væsentlig. Denne egenomsorg, »self-care«, er et grundlæggende princip. Det er således essentielt, at patienten tilegner sig den viden og de færdigheder, der er nødvendige for at kunne opnå en tilfredsstillende egenomsorg. For mange, der får stillet diagnosen type 2-diabetes, vil det betyde en radikal omlægning af deres livsstil. Det gælder specielt i relation til kost og motion og rygeophør. Det vil for mange patienter indebære så store livsstilsændringer, at disse ikke kan gennemføres, og slet ikke uden professionel støtte. Derfor er det vigtigt at opstille realistiske mål og et hensigtsmæssigt tidsforløb for vægttab, ændring af kost og motionsvaner samt rygestop. Det er vigtigt, at diabetesteamet er bevidst om, at fedme i dag er en sygdom, som vi ikke ved, hvordan vi skal behandle, og for de flestes vedkommende ikke kan behandle. Kulturelle barrierer kan være et stort problem for at gennemføre non-farmakologisk behandling. Kun gennem god information og sygdomsforståelse vil det være muligt at motivere patienten for langvarige livsstilsændringer, der fokuserer på vægttab og øget fysisk aktivitet.

Hos grupper af nydanskere er der ingen tradition for at være fysisk aktive. Deres kost er tillige meget fed. Endvidere kan skønhedsidealet være således, at fedme ikke anses for at være noget problem. Det indebærer, eventuelt kombineret med en sproglig barriere, at resultaterne af non-farmakologisk behandling er dårlige.

Barrierer mod den non-farmakologiske behandling er fortsat, at mange patienter ingen symptomer har og føler sig 'raske'. Patienterne mærker derfor ikke umiddelbart nogen effekt af behandlingen.

Økonomi

Der er i MTV-rapporten foretaget sundhedsøkonomiske beregninger over den non-farmakologiske behandling i form af:

- Behandling af den diabetiske fod
- Undervisning om kost og motion
- Rygeafvænning.

Fra en sundhedsøkonomisk betragtning kan det være svært at vurdere omkostningerne ved de enkelte tiltag, da disse tiltag ofte vil være kombinerede i en »pakkeløsning«. Af samme årsag kan det være svært at vurdere omkostningseffektiviteten, da det ikke altid er kendt, om det er det ene eller det andet tiltag, der udviser en effekt.

Behandling af den diabetiske fod

Som udgangspunkt er benyttet en nyligt publiceret svensk model med indsættelse af kendte danske tal, hvor dette har været muligt. Af denne årsag skal man være varsom med, hvor stor vægt man tillægger beregningerne. Når dette er sagt, viser beregningerne, at:

- En intensiveret forebyggelse i patientgrupper med høj risiko for at udvikle fodsår (patienter med nervebetændelse og/eller åreforkalkning i benene, foddeformiteter og tidligere fodsår) udgør en god anvendelse af sundhedsvæsenets ressourcer.
- Man bør formentlig ikke øge indsatsen over for patienter uden anden risikofaktor for fodsår end diabetes i sig selv.
- Det er ikke muligt at give et skøn over den øgede udgift til forebyggende foranstaltninger over for diabetiske fodsår i gruppen af type 2-diabetespatienter med risikofaktorer, da den nuværende udgift til dette formål ikke kendes.

Undervisning om kost og motion

- Selvom det er veldokumenteret, at kost og motion påvirker type 2-diabetes, er der langt større uenighed om, hvordan man i praksis får folk til at ændre livsstilen.
- Før der er udviklet gennemprøvede koncepter for, hvordan motions- og kostvaner ændres i praksis, bør de eksisterende tilbud fra et sundhedsøkonomisk synspunkt næppe udvides.
- Ressourcer bør i stedet kanaliseres til udvikling og afprøvning af nye koncepter for, hvordan man skaber resultater på lang sigt.

Rygeafvænnning

Normalt betragtes rygeafvænnning som en omkostningseffektiv behandling. Da omkostningseffektiviteten ikke kendes ved rygeafvænnning af type 2-diabetespatienter, er der ikke foretaget en reel sundhedsøkonomisk beregning, men det er plausibelt, at rygeafvænnning af patienter med type 2-diabetes udgør en omkostningseffektiv behandlingsstrategi.

Projektgruppens anbefalinger vedrørende non-farmakologisk behandling af type 2-diabetes

Generelle anbefalinger

Anbefalinger vedrørende non-farmakologisk behandling af type 2-diabetes er vanskelige at give, for selvom type 2-diabetes betragtes som en livsstilssygdom, er evidensen for blivende værdi af livsstilsændringer (kostændringer, vægttab, motion, rygestop), undervisning og hjemmemåling af blodglukose beskednen.

Der er således ikke samme vished for virkningen af non-farmakologisk intervention som af farmakologisk behandling med hensyn til forekomst af hjertekar-sygdom, diabetisk nyre- eller øjenssygdom og dødelighed. Imidlertid må det erindres, at grundlaget for de foreliggende farmakologiske interventionsforsøg har været samtidig non-farmakologisk behandling. Omvendt kan det af etiske grunde ikke forventes, at videnskabelige undersøgelser af værdien af non-farmakologisk behandling kan iværksættes, uden at farmakologisk intervention også må tillades.

- Det anbefales derfor, at fedtfattig kost, vægttab, regelmæssig motion og rygeophør indtil videre udgør et basistilbud i al behandling af type 2-diabetes, og at hjemmemåling af blodglukose integreres i den øvrige non-farmakologiske egenomsorgsafærd (A).
- Den formodede, langsigtede værdi af undervisning, herunder undervisning i diabetesskoler, er ikke dokumenteret, men er på den anden side grundlaget for den non-farmakologiske behandling, der i sig selv er basis for den farmakologiske behandling. Det anbefales derfor, at der for alle patienter med type 2-diabetes gives mulighed for undervisning. Førend de nuværende undervisningsformer (der er dårligt beskrevne) evt. ændres i form af oprettelse af flere diabetesskoler, bør erfaringerne ved arbejdet i de eksisterende diabetesskoler nøje vurderes (D).

Specifikke anbefalinger

- Hypokalorisk, fedtfattig kost anbefales til overvægtige type 2-diabetes-patienter (A).
- Diabeteskosten anbefales at bestå af kulhydrat 50-60 E%, fedt 20-30 E% og protein 10-20 E% (D).
- Kulhydrater og monoumættet fedt skal tilsammen udgøre 60-70 E% (D).
- Højest 10% af energiindtaget bør komme fra mættet fedt og transfedt (A).
- Indtagelse af kolesterol anbefales at være mindre end 300 mg dagligt (A).
- Kost med højt fiberindhold anbefales, men det anbefales ikke, at type 2-diabetes-patienter indtager en større mængde fibre end personer uden diabetes (D).
- De almindelige kostrekommandationer for indtagelse af mineraler og vitaminer gælder også for type 2-diabetes-patienter (A).
- De almindelige anbefalinger vedrørende alkoholindtagelse er også gældende for patienter med type 2-diabetes (A).
- Det anbefales, at patienter med mikroalbuminuri nedsætter det daglige indtag af protein til <1,0 g pr. kg legemsvægt (0,8 g/kg for patienter med makroalbuminuri) (A).
- Det anbefales at reducere det daglige saltindtag til <6 g for patienter med forhøjet blodtryk (A).
- Det anbefales, at alle type 2-diabetes-patienter oplæres i hjemmemåling af blodglukose efter individuelt behov (C).
- Det anbefales, at alle type 2-diabetes-patienter udfører regelmæssig fysisk aktivitet (A).
- Rygestop bør prioriteres højt i behandlingen af type 2-diabetes (A).

- Patienter med risiko for fodsår skal henvises til fodterapeut med henblik på løbende individuel undervisning, fodpleje med behandling af hud og negleproblemer, aflastende foranstaltninger og fodtøjskontrol (B).
- Regelmæssig fodterapi, undervisning af risikopatienter og anvendelse af specialsko og indlæg anbefales, da disse tiltag reducerer hyppigheden af fodsår og amputationer (A).
- Undervisning i livsstilsændringer er grundlaget for behandling af type 2-diabetes (A).
- Det anbefales, at der udvikles standarder for indhold af undervisningsprogrammer (D).
- Diabetespatienter bør på diagnosetidspunktet og regelmæssigt derefter have tilbudt undervisning i egenomsorg, så de forstår vigtigheden af, at de regelmæssigt undersøges for forekomsten af sendiabetiske komplikationer (A).
- Øget fokus på non-farmakologisk behandling vil rent praktisk omfatte udbygning af diætistfunktionen i primærsektoren, brug af sygeplejersker samt undervisning af sundhedspersonale (D).

Farmakologisk behandling af type 2-diabetes

Baggrund

Type 2-diabetes-patienter opnår oftest ikke en optimal behandling af deres diabetes ved non-farmakologiske behandling med kostomlægning, øget fysisk aktivitetsniveau og vægttab. Vil man tilstræbe, at behandlingsmålene opnås, er det i disse tilfælde nødvendigt at supplere med farmakologisk behandling. Ud over betydningen af de forhøjede blodglukoseværdier er man i vore dage klar over, at patienternes eventuelle overvægt, forhøjede blodtryk, forhøjede fedtstoffer i blodet og eventuelle åreforkalknings sygdomme spiller en stor rolle for risikoen for blodpropper i hjertet og slagtilfælde. Ud fra disse risikofaktorer kan man på basis af blandt andet danske befolkningsundersøgelser gennemføre en *risikovurdering*, det vil sige beregne en formodet risiko for et hjerte-kar-tilfælde inden for f.eks. 10 år. Det er allerede i dag anbefalet, at behandlingen af forhøjet blodtryk, ændrede fedtstoffer i blodet og rygeafvænning prioriteres efter en sådan risikovurdering.

Nedenfor sammenfattes evidensen for den farmakologiske behandling af:

- **Overvægt**
- **Hyperglykæmi (forhøjet blodglukose)**
- **Hypertension (blodtryksforhøjelse)**
- **Dyslipidæmi (ændrede fedtstoffer i blodet)**
- **Mikro- og makroalbuminuri (forhøjet æggehvidestofudskillelse i urinen)**
- **Åreforkalkning (øget tendens til blodproppdannelse).**

Endelig er evidensen for en samtidig farmakologisk behandling af flere forskellige risikofaktorer med flere forskellige slags lægemidler (polyfarmaci) gennemgået.

Slutteligt gennemgås evidensen for organisationen af den polyfarmakologiske behandling og patientaspektet.

Der er udført sundhedsøkonomiske beregninger over omkostningerne ved

- Den nuværende behandling
- Den realistiske intensiverede polyfarmakologiske behandling
- Den optimale intensiverede polyfarmakologiske behandling.

For de to sidstnævnte er der udført separate beregninger for følgende to grupper:

- Hele populationen af type 2-diabetes-patienter
- Type 2-diabetes-patienter med risikofaktorer i form af øget æggehvidestofudskillelse (mikro-/makroalbuminuri) og/eller åreforkalknings sygdom i hjertet.

Overvægt

Aktuelt findes der to forskellige præparater på det danske marked til behandling af overvægt. Orlistat virker ved at hæmme optagelsen af fedt fra tarmen. Sibutramin virker appetitnedsættende og øger forbrændingen. Ingen af disse præparater er undersøgt i langtidsforsøg, hvor formålet har været at vurdere en eventuel reduktion i komplikationer.

Ved gennemgang af litteraturen konkluderes det, at:

- Der foreligger ikke undersøgelser, der vurderer, om behandling med afførende farmaka reducerer forekomsten af diabetiske komplikationer, og generelt kan farmakologisk behandling af overvægt hos type-2-diabetes-patienter ikke anbefales.
- Behandling med orlistat (**1a**) eller sibutramin (**1b**) kombineret med en hypokalorisk kost medfører et større vægttab end placebo.
- Vægttab i forbindelse med behandling med orlistat har gunstig effekt på blodglukoseniveauet samt forbedrer lipidprofilen og reducerer blodtrykket (**1a**).
- Orlistatbehandling er associeret med en øget forekomst af bivirkninger fra tarmen sammenlignet med placebo (**1b**).
- Sibutramin har ingen effekt på blodglukoseniveauet sammenlignet med placebo (**1b**).
- Sibutramin kan være associeret med en stigning i blodtrykket (**1b**).

Hyperglykæmi

Type 2-diabetes-patienterne vil kun sjældent være i stand til at opretholde en acceptabel blodglukoseregulation med livsstilsændringer (kost, motion og vægttab) og vil over tid opleve, at deres diabetes kræver farmakologisk behandling.

Der findes flere forskellige lægemidler på markedet til behandling af hyperglykæmi. I denne rapport omtales de lægemidler, der er undersøgt i langtidsundersøgelser, hvor deres effekt på reduktion af diabetesrelaterede komplikationer er evalueret. Specielt er effekten, der ses på henholdsvis mikrovaskulære komplikationer (øjne, nyrer, nerver) og makrovaskulære komplikationer (åreforkalkning, blodprop i hjerte og hjerne), gennemgået.

Det drejer sig om følgende lægemidler:

- Metformin, der primært reducerer leverens glukoseproduktion
- Sulfonylurinstofpræparater (SU-præparater), der primært virker ved at øge patientens egenproduktion af insulin
- Insulin, der findes i forskellige formuleringer, og alle gives ved injektioner.

Andre lægemidler i tabletform, der effektivt sænker blodglukose som glitazoner og acarbose, er endnu ikke undersøgt i langtidsstudier med hensyn til komplikationer og er derfor ikke behandlet i rapporten. Langtidsundersøgelser med glitazoner er i gang, og disse lægemidlers gunstige virkninger på patientens evne til at udnytte sin egen insulin samt fedtstofferne i blodet er lovende.

Baseret på en gennemgang af litteraturen konkluderes det, at:

- Blodglukosesænkende medicin fjerner eller mindsker symptomer som hyppig vandladning, tørst, utilsigtet vægttab og træthed (**2b**).
- Intensiv blodglukosesænkende behandling reducerer risikoen for senfølger i øjne, nyrer og nervebaner ved type 2-diabetes (**1b**). Der er evidens for, at type 2-diabetes-patienten skal tilbydes en intensiv blodglukosesænkende behandling, der som mål skal bringe HbA1c ned under 7% (**1b**).
- Sammenhængen mellem opnået blodglukoseniveau og risiko for senfølger i de små kar er eksponentiel, med større risiko, jo højere blodglukoseniveau (**2b**).
- For at undgå *en* sendiabetisk følgesygdom skal man behandle 20-50 type 2-diabetes-patienter i 10 år med blodglukosesænkende medicin. Der skal typisk anvendes 1-2 forskellige lægemidler i tabletform indtaget 1-3 gange dagligt (**2b**). Intensiv blodglukosesænkende behandling baseret på sulfonylurinstof eller insulin hverken øger eller reducerer risikoen for død eller hjerte-kar-sygdom (**1b**).
- Der er ingen forskel på effekten på senfølger af intensiv blodglukosesænkende behandling baseret på sulfonylurinstof sammenlignet med insulin (**1b**).
- Intensiv blodglukosesænkende behandling baseret på metformin til overvægtige patienter ser ud til at reducere dødeligheden og risikoen for blodprop i hjertet. Denne behandling er desuden forbundet med mindre risiko for tilfælde med lav blodglukose og vægtstigning (**1b**).
- I løbet af de første 10 år efter type 2-diabetes-diagnosen er behandling med flere forskellige blodglukosesænkende lægemidler ofte nødvendig (**1b**). Det skønnes, at cirka halvdelen af patienterne med tiden skal supple-

re tabletbehandling med daglige insulininjektioner for at opnå god blodglukoseregulation (5).

- Der foreligger ikke kontrollerede sammenligninger af forskellige kombinationer af lægemidlers effekt på risikoen for senfølger. Desuden mangler der lignende oplysninger om de nye lægemidler på området.

Hypertension

Forhøjet blodtryk (hypertension) defineres af WHO som et blodtryk >140 mmHg systolisk og/eller >90 mmHg diastolisk. Andelen af type 2-diabetespatienter med hypertension er betragtelig, 40-80% afhængigt af alder og diabetesvarighed.

I gennemgangen af litteraturen er der specielt lagt vægt på, om det kan betale sig at behandle hypertension, og i givet fald hvor langt ned blodtrykket skal, og sluttelig om nogle grupper af lægemidler skal anbefales frem for andre.

Det konkluderes, at:

- Blodtryksænkende medicin mindsker risikoen for diabetiske følgesygdomme i øjne (1b) og nyrer (1b) samt risikoen for åreforkalknings sygdomme (1b). For at undgå at én type 2-diabetes-patient udvikler alvorlig hjerte-kar-sygdom, skal der behandles 6-15 personer i 10 år med blodtryksænkende medicin (1b). Risikoreduktionen er større, jo lavere blodtryksniveau, man opnår ved behandling (1b). Der skal ofte anvendes 3-4 forskellige lægemidler i tabletform, givet 1-2 gange dagligt (1b).
- Det i Klaringsrapporten angivne mål for behandling af blodtrykket ved type 2-diabetes ($BT < 135/85$) er velunderbygget (1a).
- Vigtigst for den forebyggende effekt er selve blodtryksfaldet, mens det ikke endeligt er afklaret, om eksempelvis ACE-hæmmere og/eller angiotensin II-receptor-antagonister har særlige fordele frem for de øvrige hovedgrupper (vanddrivende præparater, betablokkere og calciumantagonister) (1b).
- Det er uafklaret, om visse kombinationer af præparater indebærer fordele eller ulemper.

Dyslipidæmi

Der er foretaget 5 undersøgelser, der har vurderet, om behandling af ændringer af fedtstofferne i blodet (dyslipidæmi) reducerer risikoen for udvikling af åreforkalkning (specielt i hjerte og hjerne) blandt patienter, der endnu ikke har påviselige tegn på åreforkalkning, og 5 undersøgelser af patienter med etableret åreforkalkning. Ved gennemgang af disse undersøgelser konkluderes det, at:

- Behandling med de lipidsænkende lægemidler statiner og fibrater reducerer risikoen for nye alvorlige hjertetilfælde og død hos patienter med type 2-diabetes og kendt hjertesygdom (1b). Effekten ses på alle kolesterolniveauer. Der skal behandles 6-8 personer i 10 år for at undgå ét nyt tilfælde. Der kan oftest behandles med 1 lægemiddel i tabletform, 1 gang dagligt.
- Det er ikke afklaret i lodtrækningsundersøgelser, om disse lægemidler har

forebyggende effekt på åreforkalkning hos alle type 2-diabetes-patienter. Det gælder specielt dem, der har en lav risiko, mens der er evidens for, at statinbehandling reducerer risikoen for kardiovaskulære hændelser, hvis type 2-diabetes-patienten har åreforkalknings sygdom andre steder end i hjertet (**1b**).

- Observationsundersøgelser taler for, at diabetespatienten bør behandles med lipidsænkende behandling efter samme kriterier som hjertepatienten, hvis man ved en samlet vurdering af de tilstedeværende risikofaktorer finder en høj risiko (**2b**).

Mikro- og makroalbuminuri

Type 2-diabetes-patienter er i risiko for at udvikle diabetisk nyresygdom. Denne sygdom forudgås af en periode, hvor der i urinen udskilles små (men unormalt forhøjede) mængder af æggehvide stof (mikroalbuminuri). Ved gennemgang af den foreliggende litteratur konkluderes det, at:

- Farmakologisk behandling af blodtryksforhøjelse reducerer risikoen for diabetiske senfølger i nyrerne (**1b**).
- Meget taler for, men det er ikke endeligt dokumenteret, at ACE-hæmmerbehandling af type 2-diabetes-patienter har en speciel forebyggende effekt i denne henseende (**1b**).
- Det er veldokumenteret, at de beslægtede angiotensin II-receptor-antagonister både reducerer risikoen for, at mikroalbuminuri udvikler sig til manifest nyresygdom, og at nyresygdommen udvikler sig til nyresvigt (**1b**).
- 10 års behandling med sidstnævnte kan forhindre, at én ud af 4 patienter med mikroalbuminuri udvikler nyresygdom, og at én ud af 5-7 patienter med nyresygdom udvikler nyresvigt. Behandlingen medfører et fald i æggehvide stofudskillelsen. Jo større fald, jo bedre nyrebeskyttende effekt.

Åreforkalkning (øget tendens til blodproppdannelse)

Nedenfor er anden farmakologisk behandling, der enten forebygger udvikling af åreforkalkning eller forværring af denne, omtalt. I denne sammenhæng drejer det sig specielt om undersøgelser, der viser, om der er en effekt af behandling med ACE-hæmmere (der ellers benyttes som blodtrykssænkende behandling), og om der er effekt af behandling med magnyl (acetylsalicylsyre). Det konkluderes, at:

- Hos type 2-diabetes-patienter, der allerede har åreforkalknings sygdom, reducerer ACE-hæmmerbehandling risikoen for blodpropper i hjerte og hjerne og risikoen for død af hjertesygdom (ca. 7 patienter skal ifølge den foreliggende lodtrækningsundersøgelse behandles i 10 år for at forhindre én hændelse). Imidlertid er der ikke evidens for at give ACE-hæmmere som primær forebyggelse af hjerte-kar-sygdom (**1b(F)**¹).
- Ved type 2-diabetes og tilstedeværende hjerte-kar-sygdom anbefales forebyggende behandling med acetylsalicylsyre (ca. 25 personer skal behandles

¹ For nærmere forklaring på evidensangivelsen (F) se afsnit 5.1.

i 10 år for at undgå ét nyt tilfælde af åreforkalknings sygdom), mens det ikke kan anses for afklaret, hvilke eller hvor mange øvrige risikofaktorer der skal være til stede uden påviselig åreforkalknings sygdom, før magnyl har forebyggende effekt (**1a**).

Polyfarmakologisk behandling af type 2-diabetes

Som anført flere gange tidligere har type 2-diabetes-patienten ofte flere samtidige risikofaktorer for udvikling af diabetiske komplikationer og åreforkalknings sygdomme. Man har hovedsageligt fokuseret på intervention med ét lægemiddel. Imidlertid vil en stor del af type 2-diabetes-patienterne opleve at blive behandlet for mange forskellige risikofaktorer og med mange forskellige slags lægemidler (polyfarmaci). I denne forbindelse er den tilgængelige litteratur gennemgået, hvori man har undersøgt patienter behandlet med polyfarmaci. To danske undersøgelser danner specielt grundlaget for projektgruppens konklusioner, nemlig »Steno 2-undersøgelsen«, der er udført i et højt specialiseret diabetesambulatorium, og »Diabetesomsorg i almen praksis«, der er udført med deltagelse af 1263 nyopdagede type 2-diabetes-patienter diagnosticeret hos 474 praktiserende læger.

Det konkluderes blandt andet på baggrund af disse undersøgelser, at:

- Alle type 2-diabetes-patienter skal have udført en individuel risikovurdering, ud fra hvilken den non-farmakologiske og farmakologiske behandling skal tilrettelægges (**5**).
- Type 2-diabetes-patienter med åreforkalknings sygdom andre steder end i hjertet eller ophobede risikofaktorer bør regelmæssigt risikovurderes, og den farmakologiske behandling justeres herefter (**2b**).
- Type 2-diabetes-patienter med åreforkalknings sygdom i hjertet eller med øget udskillelse af æggehvide stof i urinen har dokumenteret effekt af intensiv polyfarmakologisk behandling (**1b**).
- Der vil ofte skulle anvendes 5-8 lægemidler for at sikre samtidig effektiv regulation af blodglukose, blodtryk og fedtstoffer i blodet.
- Intensiv polyfarmakologisk behandling er gennemførlig i højt specialiserede diabetesambulatorier under forskningsomstændigheder, men vi savner viden om, hvordan og hvor behandlingen mest hensigtsmæssigt implementeres i daglig klinik (**1b**). I den foreliggende Steno 2-undersøgelse skulle der behandles 2-3 personer over 10 år for at undgå én diabetisk hændelse, f.eks. diabetisk nyresygdom, eller én hjerte-kar-hændelse.
- Struktureret diabetesomsorg i almenpraksis med opstilling af individuelle behandlingsmål og systematisk opfølgning har positiv virkning på risikoprofilen ved type 2-diabetes (**1b**).
- Polyfarmakologisk behandling omfatter flere forskellige lægemidler, og vi savner mere viden om fordele og ulemper ved forskellige typer af behandlingskombinationer (**5**).
- I forhold til det ideelt opnåelige er den farmakologiske behandling af patienter med type 2-diabetes i Danmark ikke optimal (**2b**). Indførelse af systematisk farmakologisk behandling, inklusive polyfarmaci, giver derfor

mulighed for at nedbringe sygeligheden og dødeligheden blandt type 2-diabetes-patienter i Danmark.

Organisation af non-farmakologisk og farmakologisk behandling

Organisationen af både den non-farmakologiske og farmakologiske behandling i Danmark er relativt dårligt beskrevet, og der er stadig variation i amternes efterlevelse af Sundhedsstyrelsens anbefalinger fra 1994. Hvilken organisation der sikrer et ensartet og tilfredsstillende tilbud om behandling og kontrol af type 2-diabetes, er kun sparsomt belyst i videnskabelige undersøgelser. Rapporten har gennemgået 2 danske undersøgelser, som har testet effekten af en kombination af behandlingsmæssige og organisatoriske tiltag samt de udenlandske undersøgelser.

Ud fra dette konkluderes det, at:

- Brug af computere eller databaser til registrering af kvaliteten i diabetesomsorgen med udsendelse af påmindelser til behandleren og patienten samt et struktureret samarbejde mellem primær- og sekundærsektoren kan forbedre kvaliteten i behandlingen (**1a**).
- En kombination af patientundervisning med opstilling af individuelle mål for behandlingen og en højere grad af udnyttelse af sygeplejersker og kliniske diætister kan forbedre kvaliteten af diabetesomsorgen i primærsektoren (**1a**).
- Der er ingen dokumentation for, hvilke faggrupper der bedst varetager information, motivation for behandling og opfølgning i forbindelse med en intensivering af diabetesbehandlingen (**1a**).
- Der vides kun lidt om, hvilke barrierer der findes i organisationen og blandt behandlere imod en intensivering af behandlingen, både non-farmakologisk og farmakologisk (**2c**).

Som det fremgår af de forrige afsnit, har vi i dag en detaljeret viden om, hvilke non-farmakologiske og farmakologiske behandlinger der reducerer type 2-diabetes-patientens sygelighed og risiko for tidlig død. I kontrast til dette står vores sparsomme viden om, hvordan disse behandlinger bedst implementeres i praksis. I bilag 7 beskrives de amtslige tiltag på området, der allerede er igangsat eller er under planlægning. De omfatter blandt andet:

- Diabetesskoler for type 2-diabetes-patienter og sundhedspersonale i primærsektoren
- Etablering af kvalitetssikringsværktøjer og kvalitetsdatabaser
- Etablering af «shared care»-aftaler mellem primærsektoren og diabetesambulatorierne
- Udbygning af diætistfunktionen i primærsektoren
- Aftale om særligt honorar for diabeteskontrol i almenpraksis
- Udbygning af praksiskonsulentordningen
- Etablering af sårcentre.

Selvom disse tiltag hver især synes logiske og velbegrundede, er effekten på diabetesbehandlingen kun i beskedent omfang kvalitetssikret, endsi-
g undersøgt videnskabeligt. Projektgruppens anbefalinger til organisationen af diabetesbehandlingen i Danmark er derfor kun i ringe grad evidensbaseret, men hviler på en konsensus blandt eksperter.

Projektgruppen anbefaler derfor, at:

- Der etableres på amtsligt plan mindst en organisation, der sikrer en koordineret, ensartet og kvalitetssikret implementering af evidensbaseret non-farmakologisk og farmakologisk behandling, der reducerer sygelighed og dødelighed blandt type 2-diabetes-patienterne. Flere af ovenstående forslag til initiativer bør indgå som delelementer i denne organisation.

Patienten

- Der savnes i udtalt grad undersøgelser, som viser, hvilken information patienter ønsker og behøver for selv at deltage i beslutningen om påbegyndelse af farmakologisk behandling og de regelmæssige behandlingsjusteringer (5).
- Ligeledes efterlyses undersøgelser om, hvordan patienter motiveres til vedvarende, ofte livslang farmakologisk behandling. Patienter ønsker fuld besked vedrørende alle behandlingsmuligheder, allerede når diagnosen stilles, samt besked om, hvordan sygdommen og behandlingen vil udvikle sig, efterhånden som den skrider frem (4).
- Barrieren for en mere effektiv behandling kan ud over hos patienten også ligge hos behandleren, f.eks. i forbindelse med iværksættelse af insulinbehandling (4).
- Bivirkninger ved brug af et enkelt lægemiddel er velkendt, mens hyppigheden og arten af bivirkninger ved brug af flere lægemidler samtidigt (polyfarmaci) kun er belyst i ringe omfang (4).
- Patienters holdning, livskvalitet og oplevelse af behandling ved ordination af mange forskellige lægemidler samtidigt (polyfarmaci) er kun belyst i ringe omfang (5).

Økonomi

I afsnittet om de samfundsøkonomiske konsekvenser af farmakologisk behandling af type 2-diabetes er der primært udført en analyse af omkostningerne ved den nuværende behandling og kontrol (sygehusindlæggelser, kontrol/screening for diabetiske forandringer i øjne og fødder og behandling af diabeteskomplikationer indgår *ikke* i disse opgørelser). Samtidig med dette er der foretaget analyser af, hvilke ekstraomkostninger der må forventes i forbindelse med en polyfarmakologisk behandling af patienter med albuminuri og/eller åreforkalknings sygdom i hjertet. Der opstilles to scenarier: *systematisk polyfarmaci*, hvor alle patienter behandles med alle lægemidler og i den dosis, der tilrådes efter den videnskabelige evidens, og *realistisk polyfarmaci*, hvor der tages hensyn til, at ikke alle patienter tåler, ønsker eller magter samtidigt at indtage flere lægemidler.

På baggrund af disse analyser konkluderes det, at:

Nuværende behandling

- De samlede nuværende årlige omkostninger til løbende kontrol og medicinsk behandling af type 2-diabetes-patienter i Danmark vurderes til at være godt 0,5 mia. kr.

Intensiv behandling af alle patienter

- Implementering af intensiv polyfarmakologisk behandling af *alle* type 2-diabetes-patienter i Danmark kan forventes at udløse årlige ekstraomkostninger på mellem 0,9 mia. kr. (realistisk polyfarmaci) og 1,7 mia. kr. (systematisk polyfarmaci). Herudover vil det kræve opstartsomkostninger på 7-18 mio. kr.

Intensiv behandling af risikopatienten

- Implementering af intensiv polyfarmakologisk behandling af type 2-diabetes-patienter med mikroalbuminuri/albuminuri og/eller åreforkalknings sygdom i hjertet kan forventes at udløse årlige ekstraomkostninger på mellem 250 mio. kr. (realistisk polyfarmaci) og 630 mio. kr. (systematisk polyfarmaci). Herudover vil det kræve etableringsomkostninger på 7-18 mio. kr.

Behandling af hyperglykæmi

- Udenlandske omkostningseffektivitetsundersøgelser indikerer, at intensiv polyfarmakologisk blodglukosebehandling kan være omkostningsbesparende eller have et omkostningseffektivitetsforhold på op til over 300.000 kr. pr. vundet kvalitetsjusteret leveår.

Behandling af hypertension

- Intensiv polyfarmakologisk blodtryksbehandling kan være omkostningsbesparende eller have et omkostningseffektivitetsforhold, der ligger i størrelsesordenen under 10.000 kr. pr. vundet leveår (ikke kvalitetsjusteret). En forudsætning for disse beregninger af omkostningseffektivitetsforholdet er, at følgesygdomme undgås og ikke blot udskydes. Om denne forudsætning holder, vides ikke.

Projektgruppens anbefalinger vedrørende farmakologisk behandling af

type 2-diabetes

- Den blodglukosesænkende behandling bør intensiveres ved type 2-diabetes, således at flere opnår et tilfredsstillende blodglukoseniveau. Med de nuværende farmakologiske behandlingsmuligheder vil det betyde, at flere skal i insulinbehandling (**A**).
- Den farmakologiske behandling af blodtryksforhøjelse ved type 2-diabetes bør intensiveres. Det vil hos de fleste betyde behandling med flere lægemidler (**A**).
- Alle type 2-diabetes-patienter med åreforkalkningssygdom i hjertet, hjernen og i benenes kar skal tilbydes en intensiv polyfarmakologisk behandling indeholdende magnyl, kolesterolsænkende statiner og eventuelt en blodtryks-sænkende behandling baseret på en ACE-hæmmer/angiotensin II-receptor-antagonist efter samme kriterier, som gælder generelt for patienter med åreforkalkningssygdom i hjertet (**A+B**).

- Type 2-diabetes-patienter, der har udviklet følgesygdom i form af øget æggehvidestofudskillelse i urinen, skal tilbydes en individualiseret intensiv polyfarmakologisk behandling indeholdende magnyl, kolesterolsænkende statiner, ACE-hæmmer/angiotensin II-receptor-antagonist, eventuel supplerende blodtryksænkende behandling samt blodglukosesænkende lægemidler (A).
- De øvrige type 2-diabetes-patienter skal regelmæssigt have gennemført en risikovurdering og på basis af denne tilbydes behandling med dokumenteret risikoreducerende effekt. Speciel opmærksomhed bør rettes mod ændringer i fedtstofferne i blodet ved type 2-diabetes (A).
- På amtsligt plan bør der etableres mindst en organisation, der sikrer en koordineret, ensartet og kvalitetssikret implementering af evidensbaseret non-farmakologisk og farmakologisk behandling, der reducerer sygelighed og dødelighed blandt type 2-diabetes-patienterne (D).

Diagnostik og screening for senkomplikationer til type 2-diabetes

Baggrund

Type 2-diabetes medfører en øget risiko for en række sendiabetiske komplikationer, herunder f.eks. blindhed, nyresvigt og blodprop i hjerte og hjerne. Disse komplikationer kan være til stede allerede på diagnosetidspunktet, og ikke sjældent er det erkendelsen af den »sendiabetiske« komplikation, der leder til diagnostikken af selve type 2-diabetes-tilstanden. Således findes der ofte uerkendt diabetes hos patienter med akut blodprop i hjertet. Da antallet af type 2-diabetes-patienter er stort i forhold til antallet af patienter med type 1-diabetes, og da antallet er stigende, er det ikke overraskende, at det netop er type 2-diabetes-patienterne, der efterhånden bidrager med det største antal uerkendte sendiabetiske komplikationer.

I dette afsnit gennemgås vores viden om de sendiabetiske komplikationer inden for området diagnostik og screening. Da den diagnostiske procedure oftest er lig den screeningsmetode, der benyttes, gennemgås diagnostik og screening under ét.

For alle de sendiabetiske komplikationer gælder det, at de alle starter med en for patienten asymptomatisk periode. Da det samtidig er vist, at det netop er i denne »asymptomatiske« periode, at behandlingseffekten af den sendiabetiske komplikation er størst, er det rationelt at screene for disse komplikationer. *Behandlingsmodaliteten* er ikke, som det er tilfældet med screening for senkomplikationer, underkastet en regelret MTV-analyse, men behandlingerne af den diabetiske komplikation er beskrevet for alle komplikationer.

De sendiabetiske komplikationer er i denne rapport opdelt i:

- Diabetisk øjensygdom (retinopati)
- Diabetisk nyresygdom (nefropati)

- Diabetisk nervebetændelse (neuropati)
- Den diabetiske fod
- Hjerter-kar-sygdom (åreforkalkning).

I det følgende gennemgås MTV-rapportens konklusioner og anbefalinger for hver af disse komplikationer.

Diabetisk øjensygdom (retinopati)

Den diabetiske øjensygdom optræder ofte allerede på diagnosetidspunktet. Således er det fundet, at mellem 9 og 46% af patienterne har øjensygdom på dette tidspunkt. Efter at type 2-diabetes-diagnosen er stillet, er den gennemsnitlige årlige tilkomst af nye tilfælde med retinopati på ca. 3% i de første 10 år (**1a**).

Ved gennemgang af litteraturen konkluderes det, at:

- Synstruende diabetisk retinopati kan erkendes ved screening (**1a**), og denne tilstand kan efterfølgende behandles med laserstråler, som reducerer forekomsten af synstab med mindst 50% (**1a**).
- Screening kan foretages med oftalmoskopi (øjekikkertundersøgelse) eller fundusfotografering (med dokumentation på fotografisk eller digitalt medium). Fundusfotografering er bedst egnet til at opspore de tidligste forandringer (**2b**).
- Der er evidens for at foretage screening for retinopati ved type 2-diabetes på diagnosetidspunktet og at tilpasse kontrolintervallet efter retinopatiens sværhedsgrad. Yngre dysregulerede patienter skal screenes årligt. Ældre med nyopstået diabetes kan screenes sjældnere – helt op til 4 år efter første undersøgelse, hvis denne er normal (**1b**). Sidstnævnte forudsætter dog uændret acceptabel metabolisk regulation.

Diabetisk nyresygdom (nefropati)

Screening for diabetisk nyresygdom foretages ved måling af udskillelsen af æggevidestoffet albumin i urinen. Denne måling kan foretages på forskellig måde. Målingen kan foretages med urinstix, ved bestemmelse af albuminudskillelsen i en urinopsamling (f.eks. i en døgnurinopsamling) eller ved måling af koncentrationen af albumin og kreatinin i urinen (albumin/kreatinin-ratio). Generelt anbefales det at måle albumin/kreatinin-ratioen i en morgenurin (**1a**). Ved gennemgang af litteraturen, hvad angår evidensen for screening som sådan for diabetisk nyresygdom hos type 2-diabetes-patienter, er det konkluderet, at:

- Diabetisk nyresygdom forudgås af en asymptomatisk periode med øget albuminudskillelse i urinen (**1b**).
- Diabetisk nyresygdom kan potentielt forebygges med tidligt indsættende behandling med blodtrykssænkende medicin (**1b**).
- Screening for forhøjet urinalbuminudskillelse og blodtryksforhøjelse bør foretages årligt hos alle patienter (**4**).
- Der er ingen studier, som belyser effekten af screening i sig selv på terminalt nyresvigt eller på hjerter-kar-sygdom.

Diabetisk nervebetændelse (neuropati)

Screening for den diabetiske nervebetændelse (neuropati) har sin største berettigelse i forbindelse med screening for nedsat følesans i fødderne (perifer polyneuropati) (se nedenfor). Diabetisk autonom neuropati kan blandt andet give sig udslag i impotens hos mænd (erektil dysfunktion), men ud over dette give sig udslag i flere forskellige symptomer. Da der aktuelt desværre ikke findes effektive og etablerede behandlinger af den diabetiske autonome neuropati, frasat behandling af erektil dysfunktion, er screening for denne neuropatiform ikke behandlet i denne MTV-rapport.

Vedrørende den perifere polyneuropati konkluderes det, at:

- På diagnosetidspunktet har ca. 8% og efter ca. 10 års sygdom 25-40% af type 2-diabetes-patienter polyneuropati i form af nedsat perifer sensibilitet eller erektil dysfunktion (**1b**).
- Da alle diabetespatienter har en risiko for udvikling af neuropati, er det praksis at anbefale screening af hele diabetespopulationen (**4**). Der findes ingen evidens til støtte for at iværksætte screeningsprogrammer for erektil dysfunktion.

Den diabetiske fod

Sår på fødderne opstår som følge af et kompleks af senkomplikationer omfattende perifer polyneuropati, strukturelle forandringer af bindevævet (hvilket forårsager stive led), øget infektionstilbøjelighed og åreforkalkning med nedsat blodtilførsel. I en dansk opgørelse fandt man en forekomst af aktuelle fodsår på 6,4% og af tidligere fodsår på 24%. Forekomsten af amputationer på foden var ca. 5% og af benamputationer 0,4% (**3b**). Diabetiske sår og den dermed forbundne risiko for amputation er således et betragteligt problem såvel for patienterne som for sundhedsvæsenet.

Som omtalt under afsnittet om non-farmakologisk behandling, reducerer multidisciplinær behandling benamputationsfrekvensen betragteligt, og hos risikopatienter reducerer patientundervisning frekvensen af sår og amputationer (**4**). Der findes således gode behandlingsmuligheder, hvis der ved screening af den diabetiske fod påvises risikofaktorer, som f.eks. perifer polyneuropati, nedsat blodgennemstrømning, fejlstillinger og hudforandringer. I denne del af MTV-rapporten er evidensen for screening i sig selv gennemgået, og man har herefter konkluderet, at:

- Diabetespatientens fodproblemer omfatter diabetiske fodsår, amputationer og fejlstillinger.
- Disse problemer forudgås ofte af en periode med nedsat sensibilitet og tiltagende grad af nedsat blodtilførsel til fødderne.
- Den nedsatte sensibilitet bestemmes lettest og mest præcist med monofilamentundersøgelse (**2b**).
- Det er vist, at undersøgelse med monofilament har en høj sensitivitet og specificitet for at forudsige efterfølgende fodproblemer (**3b**).

- Der findes ikke undersøgelser, der dokumenterer hyppigheden af screeningsprogrammet, men der er generel konsensus om, at dette bør være årligt (4).
- Der findes heller ikke undersøgelser, der dokumenterer, i hvilket regi screeningsprogrammet varetages bedst.

Diabetisk hjerte-kar-sygdom

Som anført flere gange tidligere, er type 2-diabetes-patienter i øget risiko for at udvikle kranspulsåreforkalkning og blodpropper i hjertet. Kranspulsåreforkalkning giver sig ikke altid udslag i symptomer hos patienten, specielt ikke hvis patienten ligeledes har diabetisk nervebetændelse. Desværre findes der ud over hjertekardiogramundersøgelsen ingen veletablerede non-invasive undersøgelser, der kan screene for uerkendt betydende kranspulsåreforkalkning. Ligeledes findes der ingen systematiske undersøgelser med højt evidensniveau, der belyser effekten af screening versus ingen screening for uerkendt asymptomatisk hjerte-kar-sygdom. Et generelt problem ved screening for hjerte-kar-sygdom er derudover, at den efterfølgende behandling i mange tilfælde kun vil ændre sig i begrænset omfang, da type 2-diabetes-patienter ofte er i behandling for risikofaktorer, og da der ikke foreligger undersøgelser, der belyser, om patienter fundet ved screening har en effekt af en mere intensiveret medicinsk (f.eks. i form af anti-iskæmisk medicin) eller kirurgisk behandling (f.eks. ballonudvidelse af kranspulsårer eller by-pass-operation). Det konkluderes således, at:

- Der findes ingen risikofri, alment tilgængelig og pålidelig screeningstest, der med rimelig sikkerhed kan diagnosticere fremadskridende åreforkalkning, inden der kommer symptomer eller kliniske tegn på denne sygdom (f.eks. i form af hjertesmerter; angina pectoris).
- Ved symptomer eller tegn på hjertesygdom bør type 2-diabetes-patienten undersøges nærmere for åreforkalkning i kranspulsårerne med de foreliggende undersøgelser på samme måde som patienten uden diabetes (1c).
- Det samme skal overvejes, hvis der på basis af ophobede risikofaktorer, øget æggehvideudskillelse i urinen, tilstedeværelsen af anden åreforkalkning eller tegn på iltmangel i kardiogrammet uden hjertesmerter er en meget stor risiko. Nyttens af dette bør undersøges videnskabeligt (2b).

Patienten

Der er kun meget begrænset viden om, hvorledes patienter oplever screeningen for diabetiske senkomplikationer. De fleste af screeningstiltagene er ikke forbundet med ubehag for patienten, fraset screening for diabetisk retinopati, hvor pupiludvidelsen med øjendråber og den efterfølgende lyspåvirkning for nogle vil være ubehagelig. Der blev i litteraturgennemgangen ikke fundet studier, der har belyst, om screeningen har negative indvirkninger af mere psykisk karakter. Specielt er det velkendt, at diabetespatienter frygter den diabetiske øjensygdom.

Med undtagelse af screening for diabetisk retinopati foregår alle screeningstiltagene i dag i forbindelse med besøg hos enten praktiserende læge eller i ambula-

toriet, og mange patienter vil således formentlig ikke opfatte screeningstiltagene som værende en screening, men derimod blot et led i den »almindelige« kontrol af patienten. Det konkluderes, at:

- Patientens egen viden, accept og forståelse i forebyggelse, kontrol og behandling af diabetiske senkomplikationer er en vigtig faktor for at kunne begrænse forekomsten og udviklingen af disse (**3b**).

Organisationen

Aktuelt er screening for sendiabetiske komplikationer ikke optimal. Flere undersøgelser har vist, at den gældende standard for screening, f.eks. hvad angår screeningsintervallerne for diabetisk retinopati og for mikroalbuminuri, ikke overholdes. Der kan være flere årsager til dette, blandt andet nedsat patientcompliance, men organisationen af screeningstiltagene kan være en meget betydende faktor for den ikke-optimale screeningsintensitet. Det konkluderes således at:

- Effektiv screening for senkomplikationer ved type 2-diabetes kræver, at screening er tilgængelig for alle.
- Screening for diabetiske senkomplikationer kan foregå i primærsektoren eller i sekundærsektoren.
- Specialiseringsgraden af den person, som foretager screeningsundersøgelsen, er afgørende for undersøgelsens kvalitet. Dette kan tale for en centralisering og teamdannelse med hensyn til visse typer af screeningsydelse, f.eks. diabetiske fodproblemer og gradering af diabetisk retinopati (**1a**).
- Selv for en trænet nethindespecialist vil screening ved oftalmoskop, i modsætning til fundusfotografering, medføre en risiko på over 50% for at overse de tidligste forandringer med heraf følgende risiko for forkert anbefaling om det optimale kontrolinterval (**2b**).
- Telescreening for diabetisk retinopati kan kombinere behovet for at øge tilgængeligheden til undersøgelser decentralt og foretage den specialiserede gradering centralt. Dette kan være et alternativ i tilfælde af mangel på øjenlæger eller i områder, hvor den geografiske afstand til øjenlægen er stor (**1b**).
- Central registrering af patienter med type 2-diabetes giver bedre forudsætninger for at systematisere, standardisere og kvalitetssikre kontrol og behandling af de diabetiske senkomplikationer, ligesom der gives mulighed for at tilbyde undersøgelse til patienter, som falder uden for kontrolsystemet (**1a**).

Økonomi

Retinopati

Der er i rapporten foretaget en omkostningseffektivitetsanalyse med det formål at vurdere omkostningseffektiviteten ved at screene patienter med konstateret type 2-diabetes for diabetisk retinopati. Det konkluderes herefter, at:

- De i modellen beregnede værdier angiver, at *systematisk* screening for retinopati vil medføre en nettobesparelse for samfundet sammenlignet med den »tænkte« situation *uden* screening, samtidig med at patienternes livs-

kvalitet forbedres. Sådanne beregninger bygger dog på en lang række antagelser, men følsomhedsanalyserne har ikke ændret de overordnede konklusioner.

- Fra et sundhedsøkonomisk perspektiv bør en systematisk screening for retinopati gennemføres, om end styrker og svagheder ved de alternative screeningsmodeller bør analyseres nærmere, end det har været muligt i dette studie.
- Indførelse af systematisk screening af type 2-diabetes-populationen for retinopati vil, sammenlignet med situationen uden screening, medføre årlige sundhedsomkostninger på op til 52 mio. kr.
- Mange steder i landet gennemføres der allerede screening for retinopati, hvorfor de årlige omkostninger ved generel screening ikke vil medføre sundhedsomkostninger på op til 52 mio. kr.
- Der findes i Danmark ingen opgørelser af, hvor mange der allerede i dag bliver screenet og på hvilket niveau – derfor er det ikke muligt at estimere sundhedsomkostningerne ved at udvide tilbuddet til alle med type 2-diabetes. Tilsvarende vil generel screening heller ikke medføre de ovenfor anførte sundhedsgevinster, da en del af sådanne gevinster allerede må tænkes at foreligge.

Nefropati og neuropati

Der er ikke udført omkostningseffektivitetsanalyser af screening for mikroalbuminuri eller for diabetisk polyneuropati, da der ikke er foretaget studier, der viser, hvor stor effekten er af sådanne indsatser.

- De samlede omkostninger ved at screene alle type 2-diabetes-patienter ved måling af urinalbumin og blodtryk er på ca. 10 mio. kr. årligt.
- Der foretages allerede en generel screening for dette, hvorfor udgiften ikke vil være som ovenstående ved en massescreening, men mindre.
- Det må dog formodes, at indsatsen er særdeles omkostningsbesparende, da antallet af dialysepatienter må forventes nedsat, og da omkostningerne ved dialyse i et år ligger på ca. 300.000 kr.

Screening for diabetiske fodproblemer

Der blev ved litteraturgennemgangen kun fundet få studier, der systematisk har vurderet effekten af screening for diabetiske fodproblemer. Som tidligere omtalt under det non-farmakologiske afsnit, er det imidlertid vist, at type 2-diabetes-patienten med »risikofødder« har effekt af efterfølgende undervisning og behandling. Det må derfor igen formodes, at det er omkostningseffektivt at screene for »diabetiske risikofødder«. Det konkluderes, at:

- Der må udarbejdes og implementeres retningslinjer og organisatoriske rutiner, der sikrer, at risikopatienter modtager profylakse, og sekundært:
- At der gennemføres egentlige danske studier, der dokumenterer omkostningerne og konsekvenserne af rutinemæssig screening for fodproblemer af patienter med type 2-diabetes.

Screening for diabetisk hjerte-kar-sygdom

Der foreligger ikke undersøgelser som kan danne grundlag for en egentlig økonomisk analyse af omkostninger og gevinster ved screening for diabetisk hjertekarsygdom, men da screening for diabetisk hjertekarsygdom vil være forbundet med et væsentligt ressourceforbrug og gevinsterne formodes at være relativt begrænsede, vil screening for diabetisk hjertekarsygdom fra et sundhedsøkonomisk perspektiv ikke udgøre en hensigtsmæssig ressourceanvendelse.

Projektgruppens anbefalinger vedrørende screening for sendiabetiske komplikationer

- Der er evidens for, at screening for diabetisk retinopati (og efterfølgende behandling) reducerer forekomsten af synsnedsættelse og blindhed (**A**), og at screening for diabetiske fodproblemer med identifikation af patienter med risikofaktorer for diabetiske fodsår, og efterfølgende undervisning og behandling af disse patienter forebygger sår og amputationer (**B**), mens der ikke er evidens for screening af andre sendiabetiske komplikationer isoleret.
- Det anbefales, at screening for diabetisk retinopati foretages med fundusfoto (**B**).
- Screening for diabetisk retinopati bør foretages i specielle klinikker, da undersøgelsen kræver specielt apparatur (**D**).
- Telescreening for diabetisk retinopati med anvendelse af internettet er et nyt organisatorisk princip, som kan kombinere behovet for at øge tilgængeligheden for undersøgelser decentralt og en specialiseret gradering og registrering for systematisk kvalitetssikring centralt (**A**).
- Screening for diabetiske fodproblemer kan evt. som en «pakkeløsning» kombineres med screeningsundersøgelse for nogle af de senkomplikationer, som der ikke er evidens for at screene for isoleret. Det vil sige årlig undersøgelse af benenes og føddernes følesans, puls og hudoverflade kombineret med bestemmelse af albuminuri og optagelse af ekg. Denne screening varetages formentlig bedst i regi af type 2-diabetes-patientens vanlige diabetesbehandler (som følgelig bør være ansvarlig for, at den finder sted), for føddernes vedkommende dog formentlig bedst hos fodterapeut (**D**).
- På grund af den store regionale variation i kvalitet og omfang af screeningsindsatsen anbefales en systematisk databaseregistrering og kvalitetsmonitorering af screeningsindsatsen ved diabetiske senkomplikationer (**D**).

Main conclusions and recommendations

This health technology assessment (HTA) report concerns 5 aspects of the treatment of patients with Type 2 diabetes:

- Diagnosis
- Screening and case finding
- Non-pharmacological treatment
- Pharmacological treatment
- Diagnosis and screening for late complications.

Within each of these key areas the report provides evidence-based recommendations for specific measures that, taking all the facts into consideration, the Project Group believes are appropriate in order to improve diabetes care in Denmark.

In 1994, the National Board of Health published a report concerning diabetes treatment in Denmark that provided specific recommendations for appropriate organisation of diabetes care (1). In 2003, compliance with these recommendations by the county authorities still varies.

The Project Group therefore strongly recommends that effort be expended on establishing a uniform organisation and structure that ensures coherent patient care with regular controls and hence continual follow-up of the individual patients. This can only be done through well-structured coordination and close cooperation between the primary and secondary sectors and across county borders.

As is apparent from the individual chapters of the report, there is only sparse documentation regarding what concrete organisational measures ensure the best care of patients with Type 2 diabetes. As a consequence, the possibilities for making specific evidence-based recommendations concerning the organisation of diabetes care in Denmark are limited.

It is the Project Group's assessment, though, that without well-functioning organisation of diabetes care, the effect of the specific measures recommended in the report concerning screening, diagnosis and treatment will be inadequate. In the worst case, they may have no effect at all.

Main conclusions and recommendations

The report's main conclusions and recommendations are summarized below:

- **The introduction of population-based screening for Type 2 diabetes (screening in a population without known symptoms of Type 2 diabetes) cannot be recommended. Instead, clinical case finding should be intensified in general practice:** There are several validated methods available that can be used to screen for Type 2 diabetes. All methods are subject to a high percentage of both false positive and false negative test results, however. There is no certain documentation that population-based screening improves the prognosis, i.e. reduces the risk of diabetic complications. Modelling shows that the cost per life-year is relatively high and subject to uncertainty. It will cost approx. DKK 140 million to carry out a single population-based screening of 40-70-year olds, corresponding to DKK 3,500-7,000 per Type 2 diabetes patient detected in the first screening round. This cost will increase by up to approx. six-fold in the subsequent screening rounds because considerably fewer patients will be detected.

Patients with clinical symptoms have been documented to benefit from treatment and should be identified as early as possible through intensified clinical case finding, i.e. by case finding among patients with a high risk of Type 2 diabetes either in the form of diabetes-specific symptoms (thirst, diuresis, weight loss) or in the form of diabetes-associated risk factors (e.g. obesity, family disposition, hypertension, etc.). Efforts should therefore be made to ensure optimisation and quality assurance of the clinical case finding through education, clinical guidelines and optimisation of apparatus.

- **Type 2 diabetes patients with atherosclerosis and/or albuminuria should be offered individualised intensive polypharmacological treatment:** Type 2 diabetes patients often have several concomitant risk factors for the development of late complications of diabetes, especially complications in the form of cardiovascular disease. Apart from obesity (especially abdominal obesity/apple-shaped obesity) and smoking, these include albuminuria, raised blood pressure and changes in blood lipids. There is evidence that especially the group of diabetes patients with albuminuria and/or who already have signs of atherosclerosis (e.g. coronary or cerebral thrombosis and poor circulation in the legs) should be offered individualised intensive polypharmacological treatment.

In the remaining Type 2 diabetes patients these risk factors should be regularly evaluated (risk assessment), and appropriate pharmacological treatment with documented risk-reducing effects should be offered.

Implementation of these recommendations will require an organisation that ensures coherent patient care with regular control and follow-up in closely a structured cooperation between the primary sector and the diabetes outpatient clinics. This cooperation is especially important if the documented effect of polypharmacological treatment is to be transferred from controlled trials to treatment in diabetes outpatient clinics and general practice.

Health economic calculations of the costs show that if the treatment is introduced in the recommended patient group to a *systematic extent*, where all patients are treated with all drugs and in the dose recommended according to the scientific evidence, the annual additional cost will be approx. DKK 630 million. For introduction to a *realistic extent*, taking account of the fact that not all patients tolerate, want or can cope with taking several drugs simultaneously, and estimating the percentage of the patients who will be treated once the necessary organisation is in place, the corresponding annual additional cost will be approx. DKK 250 million. In addition, both scenarios entail set-up costs of DKK 7-18 million.

■ **It is recommended to initiate systematic screening of the Type 2 diabetes population for diabetic retinopathy by fundus photography:**

Studies show that between 9% and 46% of patients with newly diagnosed diabetes have diabetic retinopathy. The annual incidence of diabetic retinopathy is approx. 3% the first 10 years. There is good evidence that sight-threatening diabetic retinopathy can be identified by screening. Diabetic retinopathy can be treated with laser treatment, which reduces the incidence of loss of sight by at least 50%. In principle, screening can be carried out by both ophthalmoscopy and fundus photography. Fundus photography is recommended for several reasons. In order for ophthalmoscopy to have sufficient specificity and sensitivity it needs to be performed by an eye specialist. Even when experienced eye specialists perform ophthalmoscopy, however, there is an up to 50% risk of overlooking the very earliest changes in the eye and hence the risk of incorrect recommendations concerning the interval to the next screening investigation. Fundus photography has close to 100% sensitivity and specificity for the detection of both the earliest changes and the treatment-requiring changes. Fundus photography does not necessarily need to be performed by an eye specialist, which is an advantage in connection with screening and if there is a shortage of eye specialists. In addition, photography entails the possibility of storing the photographs and hence of quality assurance of patient care. Finally, fundus photography enables telescreening to be performed by the transfer of digital images such that diagnostic investigation and interpretation can be dissociated both spatially and temporally.

There is evidence for performing screening of Type 2 diabetes patients from the time of diagnosis and thereafter adapting screening to the severity of the retinopathy. Younger, poorly regulated patients should be screened annually, while elderly patients with newly developed diabetes and without changes to the eye can wait as long as four years to the next eye investigation provided their diabetes is well controlled.

Health economic calculations show that screening for diabetic retinopathy will entail a net saving for society, while concomitantly improving the patients' quality of life.

Some screening for diabetic retinopathy already takes place. As the extent of this is unknown, it is not possible to make an exact calculation of the net savings that would accompany the introduction of general screening for diabetic retinopathy relative to the current situation.

- **Specific recommendations concerning non-pharmacological treatment of Type 2 diabetes are difficult to make because although Type 2 diabetes is considered a lifestyle disease, the evidence for the permanent value of lifestyle changes (dietary changes, weight loss, physical activity, cessation of smoking), education and home measurement of blood glucose is sparse:** There is thus less certainty about the effects of non-pharmacological intervention than of pharmacological treatment with regard to the prevalence of cardiovascular disease, diabetic nephropathy, diabetic retinopathy and mortality. It should be noted, though, that the pharmacological intervention studies available are based on concomitant non-pharmacological treatment. Conversely, for ethical reasons it cannot be expected that scientific studies of the value of non-pharmacological treatment can be initiated without pharmacological intervention also being permitted.

Keeping this in mind it is recommended that low-fat hypocaloric diet aimed at weight loss, regular physical activity and smoking cessation should comprise a basic offer in all treatment of Type 2 diabetes, and that home measurement of blood glucose should be integrated in the other non-pharmacological self-care. Lifestyle changes should be initiated at the time of diagnosis and continued for the patient's lifetime as part of the treatment.

Likewise, regular foot therapy, education of patients at risk and the use of special therapeutic shoes and custom-made insoles are recommended as these measures can reduce the frequency of foot ulcers and amputations.

The expected long-term value of education, including education in diabetes schools, is poorly documented, but on the other hand is the foundation for the non-pharmacological treatment, which in itself is the foundation for the pharmacological treatment. It is therefore recommended that education should be offered to all patients with Type 2 diabetes. Before considering changing the current educational practices (which are poorly described), for example through the establishment of more diabetes schools, experience with the existing diabetes schools should be carefully evaluated.

The Project Group recommends implementing well-designed, sufficiently large and economically well-founded Danish multicentre studies of the value of non-pharmacological treatment, including its organisation. As the value of the non-pharmacological treatment of Type 2 diabetes is so poorly described, there is a considerable need for scientific studies in this area – both of the significance of the individual components and of the interplay between them.

Summary

Type 2 diabetes mellitus is a common and serious disease. There has been a marked increase in the number of new cases in recent decades, and calculations forecast that marked growth in the number of Type 2 diabetes patients will continue in the coming decades.

It is estimated that there are 200,000 to 300,000 cases of Type 2 diabetes in Denmark, of whom approximately half are undetected because the disease exists during a long asymptomatic period (5-11 years). The disease is often characterised as a lifestyle disease since it is associated with an unhealthy diet, reduced physical activity and obesity (especially abdominal obesity/apple-shaped obesity).

Type 2 diabetes can cause symptoms *per se* in the form of thirst, diuresis, tiredness etc., but it is otherwise the complications accompanying the disease that are the primary cause of the high morbidity and mortality among the patients. The complications particularly affect the eyes, the kidneys, the nerves and the major blood vessels (atherosclerosis), with the consequent greater risk of coronary and cerebral thrombosis, and gangrene in the legs with the consequent risk of amputation.

In 1994, the National Board of Health's Working Group on the treatment of diabetes published the report »Diabetesbehandling i Danmark« fremtidig organisering (Diabetes treatment in Denmark – future organisation)« (1), and in 2000, a report entitled »Type 2 diabetes og det metaboliske syndrom – diagnostik og behandling (Type 2 diabetes and the metabolic syndrome – diagnosis and treatment)« was published in the Journal of the Danish Medical Association »Ugeskrift for Læger« (2). In 2002, the Danish College of General Practitioners published the consensus guidelines »Type 2-diabetes i almen praksis. Diagnose og behandling (Type 2 diabetes in general practice. Diagnosis and treatment)«.

As mentioned earlier, the present report examines the following topics:

- Diagnosis in cases of suspected Type 2 diabetes
- Screening for Type 2 diabetes
- Non-pharmacological treatment of Type 2 diabetes
- Pharmacological treatment of Type 2 diabetes
- Diagnosis and screening for late complications of Type 2 diabetes.

In the following, the Project Group's overall conclusions and recommendations for each of these areas will be presented. As a general rule, these concern the four elements examined when performing health technology assessments in Denmark:

- **The technology**
- **The organisation**
- **The patient**
- **The economic aspects.**

The conclusions and recommendations are evidence-based. The evidence level for each conclusion is graded from 1a to 5, where 1a is the highest level of evidence, for example encompassing conclusions/results of well-conducted meta-analyses of randomised controlled trials, and where 5 represents the lowest level of evidence, for example expert opinions. Based on this evidence gradation, the derived recommendations are graded on a scale from A, the highest level, to D, the lowest level. The methods used are described in further detail in the Section 1.3. A table of evidence levels and recommendation grades (in Danish) is to be found as an enclosure and in Annex 2 (an English version can be downloaded from: www.cebm.net).

Diagnosis in cases of suspected Type 2 diabetes

Background

Type 2 diabetes is characterised by a raised glucose level in the blood. Diagnostic cutoff values have been set for both fasting glucose concentration and glucose measured 2 hours after an oral glucose tolerance test (OGTT). In 1999, the WHO recommended that the cutoff for fasting glucose concentration should be reduced.

Glucose can be measured in blood or in plasma from a sample taken from either the ear lobe or a blood vessel with equipment that can be used by the general practitioner, or with equipment at a hospital clinical chemistry department.

Based on the Project Group's work it is concluded that:

Technology

- The diagnosis diabetes can be made in the fasting state and after an oral glucose tolerance test (OGTT).
- Measurement of plasma glucose is more precise than measurement of blood glucose (**1b**).
- A glucose tolerance test should be carried out on persons having a fasting plasma glucose level in the upper normal range since a diabetic state can otherwise be overlooked (as recommended by the WHO) (**1a**).
- The diagnosis diabetes must – in patients without symptoms – be based on at least two independent measurements of glucose performed on different days which both show diabetic values. This is necessary in order to minimise the risk of incorrectly diagnosing a person without diabetes as having the disease.
- The new category defined by the WHO and the American Diabetes As-

sociation – Impaired Fasting Glycemia – has no documented place in routine clinical work (but could be a relevant object for continued research) (1a).

Organisation

- Apparatus and procedures relating to equipment for measurement of blood glucose at the general practitioner requires, like at the hospital, continued calibration and quality assurance (1b).

Economic aspects

- Focusing solely on the direct costs, diagnosis is cheapest in the laboratory.
- If the indirect costs are included (e.g. the screened person's lost wages), and if the time used is valued at more than 20% of the average hourly wage, diagnosis is cheapest in general practice (model 1). These calculations are sensitive to estimates of time use by the patient, however.
- The annual cost for diagnosis is estimated at DKK 3-27 million.

The Project Group's recommendations concerning diagnosis in cases of suspected Type 2 diabetes

- It is recommended that the WHO diagnostic criteria should be accepted, including the recommendation that in the case of symptom-free patients the diagnosis should be confirmed through repeated measurement of glucose on another day (B).
- Introduction of the new category Impaired Fasting Glycemia (IFG) in Danish diagnosis and disease classification cannot be recommended at present (A).
- The diagnosis diabetes can be made at central laboratories or with equipment intended for use at the general practitioner (in both cases with quality-assured procedures and methods) (A).
- Apparatus and procedures that are used for diagnostic purposes shall be regularly quality-assured through national or regional quality assurance programmes. This applies to apparatus and procedures used at both central laboratories and in general practice (B).
- Diagnosis of diabetes is based on the measurement of plasma glucose carried out in accordance with the sample-handling recommendations (immediate centrifugation and pipetting or immediate cooling in an ice bath and centrifugation or measurement within 60 minutes) (A). The analytical quality requirements for measurement of plasma glucose are: bias <0.1 mmol/l; imprecision $\leq 2.5\%$.
- Alternatively, diagnosis can be based on capillary whole blood on quality-assured patient-level equipment with a measurement uncertainty of the same order as with measurement on plasma. Due to the greater measurement uncertainty, double determination should be carried out, i.e. determination of the same blood sample on two occasions (A). For measurement of capillary whole blood the analytical quality requirements are: bias <0.2 mmol/l; imprecision $\leq 4\%$, corresponding to 0.2 mmol/l in the diagnostic area for fasting blood glucose measurements.

- Capillary whole blood measurements in the interval 6.1-7.5 mmol/l must be confirmed through measurements based on plasma glucose.
- With glucose measurements close to the diagnostic area (fasting plasma glucose 6.1-6.9 mmol/l or capillary whole blood glucose 5.5-6.0 mmol/l), the patient must be offered further examination with a glucose tolerance test and risk assessment of cardiac disease (**B**).

Screening for Type 2 diabetes

Background

As mentioned earlier, Type 2 diabetes is often undiagnosed and asymptomatic for a number of years. Diabetes occurs more frequently in certain patient categories, e.g. in persons with atherosclerotic diseases such as thromboses in the heart and brain. A number of other risk factors are also known. The most important of these are obesity, Type 2 diabetes in the immediate family and a history of diabetes during pregnancy (gestational diabetes). In addition, Type 2 diabetes is more frequently seen in persons with raised blood pressure (hypertension) and in persons with raised blood lipid levels (dyslipidemia).

In this HTA report, identification of Type 2 diabetes is examined on the basis of the following four possibilities:

- Clinical case finding, i.e. among persons, who exhibit signs of the disease
- Intensified case finding, i.e. more active case finding among persons at risk for diabetes
- Stepwise case finding, i.e. a model, where the first step is the use of a risk score to identify persons for diagnostic investigation
- Population screening, i.e. screening of the whole population in a given age interval.

Likewise the following strategies are discussed as the basis for the above-mentioned potential means of case finding:

- The use of questionnaires/risk scoring systems
- Measurement of HbA1c (glycosylated haemoglobin, which is an expression of the average glucose level over the past approx. 2-3 months)
- Measurement of random blood glucose (RBG)
- Measurement of fasting blood glucose (FBG)
- Combined strategies.

The present HTA has been based on the 14 criteria that according to the National Board of Health's 1990 report »Screening – hvorfor – hvornår – hvordan? (Screening – why – when – how?)« have to be met before screening for a given disease can be justified.

Conclusions

Based on the Project Group's work it is concluded that:

General

- Type 2 diabetes is presently a widespread disease that has considerable consequences for the patient, the health service and society. One in two patients suffer complications to the disease at the time the diagnosis is made. There is a latent period of several years between the time the disease arises and its clinical diagnosis. All these conditions speak in favour of screening for Type 2 diabetes (**1b**).

Technology

- Validated screening tests are available where the validity, sensitivity, specificity and predictive value are known. Most tests only entail minimal physical discomfort and should therefore be acceptable. All suffer from a high degree of both false negative and false positive test results, however, depending on what cutoffs are selected for the individual test (**2b**).
- At present there are no studies that have systematically assessed a screening strategy based on case finding of individuals with a high risk of developing diabetes using questionnaires and subsequent analysis of non-fasting blood samples – an approach that would minimise the number of fasting blood samples and the number of glucose tolerance tests. Neither is there literature that has assessed the population's reaction to these screening strategies. Such a study is ongoing in Denmark, and the results are expected during the course of 2004.
- Finally, there are no simple screening methods with high sensitivity (>90%) that concomitantly have an acceptable, high specificity (>80%) (**1b**).
- There is evidence that intensive medical treatment of raised blood glucose, raised blood pressure and dyslipidemia as well as lifestyle changes can improve the prognosis in patients with diabetes diagnosed on the basis of clinical symptoms (**1a**).
- Extrapolation of results from studies encompassing these patients to patients identified by screening is not unproblematic as the former patients must be assumed to have more severe symptoms and a more serious disease state.
- There is therefore a need for good documentation showing that screening and subsequent early intensive treatment of patients detected by screening reduce the risk of developing complications and reduce mortality, although this can be assumed to be the case based on epidemiological studies.

The patient

- Little has been reported about the ethical, psychological and psychosocial consequences of screening as specifically related to diabetes, and decisions about screening must therefore largely be based on extrapolation from experience with other disease categories.

- The majority of published studies are based on other countries and other health systems than the Danish, which limits their generality. Moreover, cultural factors must be presumed to be of significance for the psychological and social consequences.

Organisation

- Diagnosis and treatment facilities exist in both the primary sector and in special outpatient clinics. The frequent and close patient contact in general practice suggests that the activity should primarily be assigned to general practice, but there is a lack of studies that document that intensive case finding (opportunistic screening) can actually be carried out in general practice. If general practices are to find the time and resources for such an activity, an analysis should be made of whether other activities will have to be stopped because of it (due to the limited resources and limited time in general practice).
- Based on experience from other screening programmes there is reason to believe that screening can be carried out in general practice provided that relevant monitoring systems are established to monitor the screening activities (5).
- If the decision is made to implement screening or more active and systematic case finding in general practice, consideration should be given to how this can best be coordinated with other screening and case finding activities, especially within the cardiovascular area, e.g. screening for raised blood pressure (hypertension) and raised blood lipids (dyslipidemia) (5).

Economic aspects

- Based on the information available it is not possible to determine whether screening for Type 2 diabetes in Denmark will be cost-effective.
- A single mass screening round of all Danes aged 40-70 years is estimated to cost approx. DKK 140 million and identify 20-40,000 Type 2 diabetes patients. The cost per Type 2 diabetes case detected is estimated to be DKK 3,500-7,000 in the first screening round, but will be up to approx. six-fold higher in subsequent screening rounds.
- A single opportunistic screening of the same age group over a 3-year period is estimated to cost DKK 31-63 million and identify between 16,000 and 65,000 Type 2 diabetes patients. The cost per Type 2 diabetes case detected is estimated to be in the order DKK 1000-1.900 in the first 3-year screening round. It is not possible to calculate corresponding figures for subsequent opportunistic screening rounds.
- Based on the available foreign modelling analyses it is expected that screening of a younger group, for example persons aged 25-44, will be considerably more cost-effective than screening of the 40-70 age group.

The Project Group's recommendations on screening for Type 2 diabetes

- General *population screening* for Type 2 diabetes is not recommended due to the associated costs and the uncertainty about a treatment effect (B).
- Treatment has a documented effect in patients with clinical symptoms,

and these patients should be identified as early as possible through intensified case finding (A).

- Patients in whom the presence of diabetes has a marked impact on the recommended treatment regimes (type and intensity) should be *systematically* screened for diabetes (e.g. patients with known heart disease, hypertension, dyslipidemia) (B).
- As there is a pronounced lack of knowledge about the effects of early case finding/screening for Type 2 diabetes, the Project Group recommends planning and carrying out a trial of »intensified case finding in general practice« in one or several counties in order to assess the feasibility and effect in the form of the number of newly diagnosed Type 2 diabetes patients and costs (total and per diabetes patient) (B).
- Until evidence is available indicating that screening should be implemented, efforts should focus on optimisation and quality assurance of the existing clinical case finding (through education, clinical guidelines, optimisation of apparatus) and on optimisation of the treatment possibilities for patients with known Type 2 diabetes (A).
- The current background for screening and intensive treatment is presently being evaluated. If these studies should show a marked effect of screening and early, intensive treatment, consideration should be given to whether screening for Type 2 diabetes should be offered to the Danish population. However, an analysis should be made from the organisational, economic and patient perspectives of whether a future screening programme should be integrated in a broader programme encompassing diabetes, cardiovascular disease and factors encompassed by the metabolic syndrome (diabetes, obesity, hypertension, dyslipidemia). Such a programme could more rationally identify individuals at high risk of developing not only diabetes, but also cardiovascular disease, and hence individuals who could benefit from screening and treatment.

Non-pharmacological treatment of Type 2 diabetes

Background

As previously mentioned, many people consider Type 2 diabetes mellitus to be a lifestyle disease. There is a direct relationship between the degree of obesity and the degree of physical inactivity (for example as assessed by the number of hours spent watching TV) in the population and the number of persons with Type 2 diabetes. Several studies have shown that for high-risk persons (e.g. obese persons with reduced glucose tolerance), the risk of developing Type 2 diabetes can be reduced considerably through lifestyle intervention. The types of intervention implemented are typically changes in diet, enhanced physical activity and weight reduction.

This section of the report examines the effects of non-pharmacological intervention in patients who have already developed Type 2 diabetes.

The section deals with the following topics:

- Diet
- Weight loss
- Home measurement of blood glucose
- Physical activity
- Smoking
- Education
- Shared care
- Prevention of disease in the diabetic foot
- Organisation
- The patient
- Economic aspects.

Diet

The report's conclusions concerning the composition of the diet are summarized below:

Carbohydrates

- Different forms of carbohydrates do not seem to affect glycaemic regulation differently. It is the total amount of carbohydrate in a meal that is of significance for the glycaemic response (**1b**).
- Intake of cane sugar (sucrose) does not augment the glucose increase more than intake of a corresponding amount of starch (**1b**).
- Type 2 diabetes patients who are treated with a fixed daily dose of insulin (one- or two-dose therapy) should eat the same amount of carbohydrate each day (**5**).
- The use of artificial sweeteners (polyols) does not seem to entail any risk (**3b**).
- There is no evidence – but there is a consensus – that carbohydrates and monounsaturated fat should comprise 60-70% of the energy intake (**5**).

Protein

- Intake of protein does not increase the blood glucose concentration (**1b**).
- A high intake of protein (>20% of the total daily calorie intake) over a long period in patients without diabetic nephropathy does not contribute to the development of diabetic nephropathy (**2b**).
- A diet with a high protein content and a low carbohydrate content does not promote weight loss and does not improve glycaemic regulation in the long term (**1b**).
- Even with Type 2 diabetes patients who are not under optimal glycaemic regulation, the protein requirement is fully met at the recommended normal intake (**3b**).

Fat

- If weight loss is not desired, the saturated fat can be replaced by carbohydrate or monounsaturated fat (**1b**).

- In weight-neutral diets it seems that monounsaturated fat can replace carbohydrate with a beneficial effect on the blood glucose increase after a meal and on plasma triglycerides, but not necessarily on HbA1c (4).

Antioxidants

- There is no evidence that intake of antioxidants over and above what is present in the diet has any beneficial effect (1b).

Alcohol

- Intake of moderate amounts of alcohol with the food does not affect the blood glucose concentration (1b).
- Intake of small amounts of alcohol does not increase the blood pressure, in contrast to intake of larger amounts of alcohol (1a).
- Intake of moderate amounts of alcohol (1-2 drinks daily) reduces the risk of developing Type 2 diabetes, cardiac disease and thromboses in the brain (apoplexia cerebri) (2b).
- Patients undergoing treatment with sulfonylurea or insulin are at risk of hypoglycaemia upon intake of alcohol (5).

The following section examines the dietary interventions found to be of significance for Type 2 diabetes patients with:

- Hypertension
- Dyslipidemia
- Diabetic nephropathy.

Hypertension

- In persons with hypertension, a reduction in sodium intake leads to a reduction in blood pressure. It is recommended to reduce sodium intake to 100 mmol or 6 g sodium chloride daily (1a).
- A moderate weight loss has a beneficial effect on the blood pressure, although the long-term effect is unclear (1a).
- A low-fat diet that includes fruit and vegetables can reduce the blood pressure (1b).

Dyslipidemia

- Replacing saturated fat with carbohydrates or monounsaturated fat improves dyslipidemia (1b).
- In Type 2 diabetes patients with raised triglycerides, reduced HDL-cholesterol and increased levels of small, dense LDL particles, improved glycaemic regulation, a moderate weight loss, a reduced intake of saturated fat and increased physical activity will have a beneficial effect on the dyslipidemia (1b).
- The LDL cholesterol level can be reduced by increasing the intake of soluble fibre (1a).

Diabetic nephropathy

- A reduction in daily protein intake to 0.8-1 g/kg/day in persons who excrete low levels of albumin in their urine (microalbuminuria) and a reduction to 0.8 g/kg/day in Type 2 diabetes patients with diabetic nephropathy delay the progression of diabetic nephropathy (**1b**).

Weight loss

Reduction in the level of obesity plays an important role in the treatment of Type 2 diabetes, and the level of obesity is of importance for the blood pressure and the blood lipid levels. Obesity is therefore considered by many to be the most important factor worthy of intervention in Type 2 diabetes patients.

From a review of the literature it is concluded that:

- Several visits to a clinical dietician can result in weight loss and a fall in HbA1c of approx. 2 percentage points in newly diagnosed patients, and a fall of up to 1 percentage point in patients with diabetes of longer duration (**1b**).
- The improvement in glycaemic regulation is related to the magnitude of the weight loss. A weight loss of 5-10% of body weight improves glycaemic regulation, but a weight loss of more than 20% is often required to normalise the fasting glucose concentration (**1b**).
- A reduced calorie intake, primarily in the form of a reduction in fat intake can give a weight loss of 3-10 kg the first year (**1b**).
- Both the reduction in weight and the reduction in calorie intake contribute to the effect of changes in diet on glycaemic regulation (**3b**).
- The majority of the patients will begin to gain weight again 4-6 months after the start of the change in diet, and the majority will weigh the same or more than the starting weight after 2-4 years (**1b**).
- Regular physical activity is important for maintaining a weight loss (**1a**).
- There is only poor evidence that lifestyle changes, including changes in diet, are effective for more than 6 months (**1a**).
- »Very low calorie diet« (VLCD) promotes an initial weight loss and improves glycaemic regulation. However, VLCD cannot – even in combination with other lifestyle changes – maintain a long-term weight loss (**1a**).
- Surgical treatment of extreme obesity with »gastric banding« (where the uppermost part of the stomach is reduced to a small stomach) results in considerable weight loss and often to remission of the disease in Type 2 diabetes patients. Among persons who did not have diabetes before the operation, the risk of subsequently developing diabetes is considerably reduced relative to the group who were not operated (**4**).
- Surgical treatment results in a weight loss of approx. 25% the first 1-2 years. After 10 years the weight loss is approx. 16%, corresponding to approx. 20 kg (**3b**).
- At present there are no long-term data available comparing the advantages and disadvantages of surgical versus medical treatment (**5**).

Home measurement of blood glucose

Regulation of the blood glucose level in Type 2 diabetes patients can be investigated by measuring the glycosylated haemoglobin (HbA1c) content of the blood. This reflects the regulation during the 2-3-month period preceding blood sampling.

The daily regulation can be monitored by the patient himself by measuring the blood glucose concentration. The blood glucose concentration is typically measured using a blood glucose test strip and a glucometer, which provides the values in mmol/l. This section of the report examines the evidence that home blood glucose measurement is of significance for the overall regulation of diabetes treatment.

From a review of the literature it is concluded that:

- The value of home measurement of blood glucose or urine glucose in the treatment of Type 2 diabetes is poorly documented.
- There is no evidence that home measurement of blood glucose as an isolated treatment form has any effect on the glycaemic regulation (1a).
- Provided the patients adjust the insulin dose themselves, though, home measurement of blood glucose does have an effect (4).
- Better documentation for an independent effect of home measurement of blood glucose in Type 2 diabetes is unlikely to be forthcoming, however, as large-scale studies of the value of home measurement are unlikely to be initiated, among other reasons in view of the results of large pharmacological intervention studies, where regular home blood glucose measurement was required (e.g. in UKPDS) (5).
- If home measurement of blood glucose is to have an optimal effect, a minimum requirement is that this treatment modality is integrated with the other non-pharmacological self care behaviour in Type 2 diabetes (5).
- Even though home measurement of blood glucose does not have any effect on HbA1c, it is still a useful tool in relation to self care. For example, it shows the patient how the diabetes reacts to changes in diet and exercise. The measurements can be a help to identify lifestyle changes that optimise the metabolic regulation, and the detection of increasing values can help motivate lifestyle changes (5).
- The measurements are often of great value in the case of intercurrent disease, where they can be decisive determinants of whether the patient can remain in the home or has to be admitted to hospital (5).

Physical activity

Reduced physical activity is a known risk factor for the development of Type 2 diabetes, and an increase in physical activity combined with changes in diet can reduce the risk of developing Type 2 diabetes. A review of the literature on the significance of physical activity for Type 2 diabetes revealed that:

- Physical activity improves the regulation of blood glucose (1b).

- Physical activity reduces the blood level of triglycerides (**1b**), while the total cholesterol remains unchanged (**1b**).
- There is no evidence that physical activity *per se* changes the blood pressure (**1b**).
- Physical activity results in either unchanged (**1b**) or lower weight (**1b**).
- Physical activity is of importance for maintenance of a weight loss (**1a**).

Smoking

Smoking is a well-known risk factor for the development of atherosclerosis, as is Type 2 diabetes. It is therefore natural to investigate the evidence that smoking and Type 2 diabetes are unfortunate, concomitant risk factors, and that cessation of smoking can improve the prognosis for the Type 2 diabetes patient.

A review of the literature revealed very few studies concerning diabetes and smoking, however. Moreover, in several of these studies it was difficult to differentiate between Type 1 and Type 2 diabetes. Based on the studies the Project Group nevertheless concludes that:

- Smoking increases the risk of developing diabetes (**2b**).
- Smoking exacerbates both the macroangiopathy (**1b**) and the microangiopathy (**2b**).
- Efforts to attain smoking cessation in patients with diabetes seem to be very modest (**2c**).
- Smoking cessation counselling must be expected to be cost-effective (**1b**).
- Prioritisation of smoking cessation seems low in diabetes patients, partly because of the risk of weight gain (**2b**) and the development of depression (**3a**).

Education

Education of the Type 2 diabetes patient is considered to be one of the cornerstones of diabetes treatment. The aim is to strengthen the patient's diabetes-related knowledge and skills, e.g. blood glucose measurement, foot care, shopping and cooking, in order to achieve permanent lifestyle changes and improve the patient's quality of life. This information-based partnership between the patient and the diabetes team can thus help ensure that the patient understands his disease and can take responsibility for it and participate to a greater degree in its treatment (self care). From a review of the literature it is concluded that:

- The effect of education on the diabetic regulation expressed as HbA1c, lipid status and BMI is limited (**1b**).
- Education has effects on knowledge about diabetes and practical skills (**1b**).
- The effect diminishes with time following cessation of education (**1b**).
- Education does not have any demonstrable effect on the late complications of diabetes (**1a**).
- It is not possible to identify which forms and methods of education yield

the best results, although the number of contacts and the contact time with the diabetes team seem to be of significance for the effect (1a).

- No standards exist for the content of educational programmes.
- There is a need for more research and research of high quality concerning the effect of education in Type 2 diabetes (5).
- No documentation is available indicating any effect of diabetes schools.

Shared care

In Denmark, the treatment of Type 2 diabetes patients has traditionally been the responsibility of general practitioners. It was not until there were serious complications that the patient was transferred to the hospital system. The increasing awareness in recent years that complications can be prevented through intensified treatment has brought the expert knowledge of the secondary sector more in focus among Type 2 diabetes patients.

The motives for shared care differ:

- A desire to optimise utilisation of the economic resources. With the present increasing number of new cases of Type 2 diabetes one must expect increased expenses in the secondary sector for treatment of complications. If shared care can avoid some of these complications and hence avoid hospital admissions, this can be economically attractive.
- Awareness that there is insufficient capacity to treat all Type 2 diabetes patients at specialist level.
- A belief that the general practitioner's training in communicating with and knowledge of diabetes patients and their conditions of life combined with the expert knowledge of the secondary sector provides the best treatment. The shared care model is ideal for disseminating new scientific advances via specialists in the secondary sector to general practitioners and to diabetes patients, and vice versa. At the same time, it reduces variation in the level of treatment, and ensures a minimum quality of treatment.

A review of the literature concerning assessment of the effect of shared care revealed only foreign studies. As both the organisation of the health service and education of general practitioners differ considerably from country to country, the results of foreign programmes cannot be transferred directly to Danish conditions. It is concluded that:

- Shared care agreements between the primary sector and the diabetes outpatient clinics only exist in a few parts of the country at present (4).
- There is no evidence that shared care is better than treatment solely in the hospital service (1a).
- There is no evidence available indicating that shared care is better than treatment solely in the primary sector.

Prevention of diseases in the diabetic foot

Type 2 diabetes patients are at risk of developing several different foot problems, among others diabetic foot ulcers. The literature on the care of the

diabetic foot has therefore been reviewed. Screening for foot complications is examined in the section on screening for diabetic complications. This section focuses on education of the patient in foot care, foot therapy and treatment with special therapeutic shoes and custom-made insoles. It is concluded that:

- Knowledge about foot care and foot care habits can be positively influenced by education in the short term (**1b**), but the effect on ulcers and amputations is poorly documented.
- In patients at risk (patients with loss of sensation and poor circulation, foot deformities and skin changes), education reduces the frequency of ulcers, amputations and the formation of callosities (**1b**).
- The amputation rate is 4-5-fold higher in patients that are not regularly examined by a podiatrist (**2b**).
- Incorrect footwear or the absence of custom-made insoles can cause foot ulcers (**1a**).
- The frequency of recurrent ulcers is reduced considerably through the use of special therapeutic shoes and custom-made insoles (**1b**).
- Shared care and secondary sector control alone are equally effective as regards foot problems (**1a**).
- Multidisciplinary treatment (podiatrist, nurse, diabetologist, orthopaedic surgeon, vascular surgeon, orthopedic shoe maker and orthotist as well as microbiologist, nuclear medicine specialist and radiologist) considerably reduces the frequency of leg amputation (**1a**).

Organisation

The organisation of non-pharmacological treatment in Denmark is poorly described, and often unknown. As the organisation of non-pharmacological treatment is closely associated with the organisation of pharmacological treatment, the Project Group's overall conclusions concerning this aspect are presented in the section below on pharmacological treatment (please see that section).

The patient

The treatment of Type 2 diabetes is initially based on lifestyle changes, and the involvement of the patient in treatment and control is therefore important. This self care is a fundamental principle. It is thus essential that the patient gains the knowledge and skills necessary to be able to achieve a satisfactory level of self care. For many patients diagnosed with Type 2 diabetes, this will entail radical changes to their lifestyle, particularly in relation to diet and physical activity and cessation of smoking. For many patients the changes in lifestyle will be so great that they cannot implement them, and certainly not without professional support. It is therefore important to set realistic targets and an appropriate timetable for weight loss, diet changes and exercise habits, and cessation of smoking. It is important that the diabetes team is aware that obesity is a disease that we do not presently know how to treat, and in most cases cannot treat. Cultural barriers can pose a great problem for the implementation of non-pharmacological treatment. Only through good information and understanding of their disease will it be possible to motivate the patients to

accept permanent changes in lifestyle that focus on weight loss and increased physical activity.

Among certain immigrant groups there is no tradition for physical activity. Moreover, their diet is very fat. In addition, notions of beauty differ such that obesity may not be considered a problem. Due to these factors and a possible language barrier, the results of non-pharmacological treatment are poor.

Further barriers to non-pharmacological treatment are that many patients do not have any symptoms and feel »well«. The patients therefore do not notice any immediate effect of the treatment.

Economic aspects

Health economic calculations have been made in the present report for non-pharmacological treatment in the form of:

- Treatment of the diabetic foot
- Education about diet and physical activity
- Smoking cessation.

From a health economic point of view it is difficult to assess the costs of the individual measures as these will often be combined in a »package solution«. For the same reason, it can be difficult to assess the cost-effectiveness as it is not always known whether the effect is due to one measure or the other.

Treatment of the diabetic foot

This assessment is based on a newly published Swedish model, wherever possible with input of known Danish figures. One should therefore be cautious about what level of importance to accord to the calculations. This said and done, the calculations show that:

- Intensified prophylaxis in patient groups at high risk of developing foot ulcers (patients with peripheral neuropathy and/or atherosclerosis of the legs, foot deformities and previous foot ulcers) comprises a good use of health service resources.
- Efforts probably do not need to be intensified in the case of patients without any risk factor for foot ulcers other than diabetes *per se*.
- It is not possible to estimate the increased costs for prophylactic measures to prevent diabetic foot ulcers in the group of Type 2 diabetes patients with risk factors since the present cost of such measures is unknown.

Education about diet and physical activity

- Even though it is well documented that diet and physical activity affect Type 2 diabetes, there is far greater disagreement about how one can get people to change their lifestyle in practice.
- Before thoroughly tested concepts have been developed for how physical exercise and dietary habits can be changed in practice, health economic

considerations dictate that the existing educational programmes should not be expanded.

- Resources should instead be canalised to the development and testing of new concepts for attaining results in the long term.

Smoking cessation

Smoking cessation is normally considered a cost-effective treatment. As the cost-effectiveness of smoking cessation in Type 2 diabetes patients is unknown, no real health economic calculation has been made. It is plausible, though, that smoking cessation among patients with Type 2 diabetes comprises a cost-effective treatment strategy.

The Project Group's recommendations concerning non-pharmacological treatment of Type 2 diabetes

General recommendations

Recommendations concerning non-pharmacological treatment of Type 2 diabetes are difficult to make because although Type 2 diabetes is considered a lifestyle disease, the evidence for the permanent value of lifestyle changes (dietary changes, weight loss, physical activity, smoking cessation), education and home measurement of blood glucose is sparse. There is thus less certainty about the effects of non-pharmacological intervention than of pharmacological treatment with regard to cardiovascular disease, diabetic nephropathy, diabetic retinopathy and mortality. It should be noted, though, that the pharmacological intervention studies available are based on concomitant non-pharmacological treatment. Conversely, for ethical reasons it cannot be expected that scientific studies of the value of non-pharmacological treatment can be initiated without pharmacological intervention also being permitted.

- It is thus recommended that low-fat diet, weight loss, regular physical activity and smoking cessation should comprise the foundation of all treatment of Type 2 diabetes, and that home measurement of blood glucose should be integrated with the remaining non-pharmacological self-care behaviour (**A**).
- The expected long-term value of education, including education in diabetes schools, has not been documented, but is on the other hand the foundation for the non-pharmacological treatment, which in itself is the foundation for the pharmacological treatment. It is therefore recommended that education should be offered to all patients with Type 2 diabetes. Before considering changing the current educational practices (which are poorly described), for example through the establishment of more diabetes schools, experience with the activities at the existing diabetes schools should be carefully evaluated (**D**).

Specific recommendations

- A hypocaloric, low-fat diet is recommended for obese Type 2 diabetes patients (**A**).

- The recommended diabetic diet consists of 50-60 E% carbohydrate, 20-30 E% fat and 10-20 E% protein (**D**).
- Carbohydrates and monounsaturated fat should together comprise 60-70 E% (**D**).
- Maximally 10% of the energy intake should derive from saturated fat and transfat (**A**).
- Recommended cholesterol intake is less than 300 mg daily (**A**).
- A high fibre content diet is recommended, but Type 2 patients are not recommended to consume more fibre than persons without diabetes (**D**).
- The usual dietary recommendations for the intake of minerals and vitamins also apply to Type 2 diabetes patients (**A**).
- The usual recommendations concerning alcohol intake also apply to patients with Type 2 diabetes (**A**).
- It is recommended that patients with microalbuminuria reduce their daily intake of protein to <1.0 g/kg body weight (0.8 g/kg for patients with macroalbuminuria) (**A**).
- It is recommended that patients with raised blood pressure reduce their daily salt intake to <6 g (**A**).
- It is recommended that all Type 2 diabetes patients be taught home measurement of blood glucose in accordance with their individual needs (**C**).
- It is recommended that all Type 2 diabetes patients perform regular physical activity (**A**).
- Smoking cessation should be accorded high priority in the treatment of Type 2 diabetes (**A**).
- Patients at risk of foot ulcers must be referred to a podiatrist for regular individual education and foot care, including treatment of skin and nail problems, as well as for relief measures and footwear control (**B**).
- Regular foot therapy, education of patients at risk and the use of special therapeutic shoes and custom-made insoles are recommended as these measures can reduce the frequency of foot ulcers and amputations (**A**).
- Education in lifestyle changes is the foundation for treatment of Type 2 diabetes (**A**).
- It is recommended that standards be developed for the content of educational programmes (**D**).
- Education in self care should be offered to diabetes patients at the time of diagnosis and regularly thereafter so that they understand the importance of regular checkups for the late complications of diabetes (**A**).
- In practical terms, increasing the focus on non-pharmacological treatment will necessitate expansion of the dietician service in the primary sector, the use of nurses and the education of healthcare workers (**D**).

Pharmacological treatment of Type 2 diabetes

Background

Type 2 diabetes patients do not usually achieve optimal treatment of their diabetes through non-pharmacological treatment with dietary changes, in-

creased physical activity and weight loss. In order to ensure that the treatment goals are achieved in these cases, it is necessary to supplement with pharmacological treatment. Apart from the significance of the raised blood glucose values, it is now clear that factors such as obesity, raised blood pressure, raised blood lipids and atherosclerosis play a major role in the risk of coronary and cerebral thrombosis. On the basis of Danish and foreign population studies it is possible to perform a *risk assessment* for these risk factors, i.e. to calculate the probability of a cardiovascular incident within for example 10 years. It is already presently recommended that the treatment of raised blood pressure and raised blood lipids, and the cessation of smoking should be prioritised in accordance with such a risk assessment.

The following section summarises the evidence for the pharmacological treatment of:

- **Obesity**
- **Hyperglycaemia**
- **Hypertension**
- **Dyslipidemia**
- **Micro- and macroalbuminuria**
- **Atherosclerosis.**

Thereafter follows an examination of the evidence for concomitant pharmacological treatment of several different risk factors with several different types of drug (polypharmacy), for organisation of polypharmacological treatment and for the patient aspects.

Health economic calculations have been made for the cost of:

- The current treatment
- Realistic, intensified polypharmacological treatment
- Optimal, intensified polypharmacological treatment.

In the latter two cases, separate calculations have been made for the following two groups:

- The whole population of Type 2 diabetes patients
- Type 2 diabetes patients with the risk factors micro-/macroalbuminuria and/or coronary atherosclerosis.

Obesity

There are currently two different drugs for treating obesity on the Danish market. Orlistat acts by inhibiting the uptake of fat from the gastrointestinal tract. Sibutramin suppresses the appetite and increases combustion. Neither of these drugs has been investigated in long-term trials aimed at investigating a possible reduction in complications.

From a review of the literature it is concluded that:

- There are no studies assessing whether treatment with weight-reducing drugs reduces the incidence of diabetic complications. In general, pharmacological treatment of obesity in Type-2 diabetes patients cannot be recommended.
- Treatment with orlistat (**1a**) or sibutramin (**1b**) combined with a hypocaloric diet results in a greater weight loss than with placebo.
- Weight loss in connection with orlistat treatment has beneficial effects on the blood glucose level, improves the lipid profile and reduces the blood pressure (**1a**).
- Orlistat treatment is associated with more gastrointestinal side effects compared with placebo (**1b**).
- Sibutramin has no effect on the blood glucose level compared with placebo (**1b**).
- Sibutramin can be associated with an increase in blood pressure (**1b**).

Hyperglycaemia

Type 2 diabetes patients will only rarely be able to maintain acceptable blood glucose regulation through lifestyle changes (diet, physical activity and weight loss), and will eventually experience that their diabetes requires pharmacological treatment.

There are several different drugs on the market for treating hyperglycaemia. This report examines the drugs that have been investigated in long-term trials where their effect on reduction of diabetes-related complications has been evaluated, especially their effects on microvascular complications (retinopathy, nephropathy, neuropathy) and macrovascular complications (atherosclerosis, coronary and cerebral thrombosis).

The drugs examined are:

- Metformin, which primarily reduces hepatic glucose production
- Sulfonyleurea drugs (SU drugs), which primarily act by enhancing the patients' own production of insulin
- Insulin, which is available in various formulations, all of which are administered by injection.

Other drugs in tablet form that effectively lower blood glucose such as glitazones and acarbose have not yet been investigated in long-term studies with respect to complications, and hence are not examined in this report. Long-term studies with glitazones are in progress, and the beneficial effects of these drugs on the patients' ability to use their own insulin and their beneficial effect on blood lipids are promising.

From a review of the literature it is concluded that:

- Hypoglycaemic agents remove or attenuate symptoms such as diuresis, thirst, unintended weight loss and tiredness (2b).
- Intensive hypoglycaemic treatment reduces the risk of late diabetic complications such as retinopathy, nephropathy and neuropathy in Type 2 diabetes (1b). There is evidence in favour of giving Type 2 diabetes patients intensive hypoglycaemic treatment aimed at reducing HbA1c to less than 7% (1b).
- The relationship between the blood glucose level achieved and the risk of late complications in the small blood vessels is exponential, with a greater risk the higher the blood glucose level (2b).
- In order to avoid a single late diabetic complication, 20-50 Type 2 diabetes patients have to be treated with hypoglycaemic agents for 10 years. Typically, 1-2 different drugs have to be taken 1-3 times daily in tablet form (2b). Intensive hypoglycaemic treatment based on sulfonylurea or insulin neither increases nor decreases the risk of death or cardiovascular disease (1b).
- There is no difference in the effect on late complications of intensive hypoglycaemic treatment based on sulfonylurea compared with insulin (1b).
- With obese patients, intensive hypoglycaemic treatment based on metformin seems to reduce mortality and the risk of coronary thrombosis. This treatment is also associated with a lower risk of hypoglycaemia and weight gain (1b).
- Treatment with several different hypoglycaemic agents often becomes necessary during the first 10 years after the diagnosis Type 2 diabetes is made (1b). It is estimated that approximately half of the patients will eventually have to supplement tablet treatment with daily insulin injections in order to achieve good blood glucose regulation (5).
- There are no controlled comparisons of the effect of the various combinations of drugs on the risk of late complications. Similar information about the new drugs in the area is also lacking.

Hypertension

Raised blood pressure (hypertension) is defined by the WHO as a systolic blood pressure >140 mmHg and/or a diastolic blood pressure >90 mmHg. The proportion of Type 2 diabetes patients with hypertension is considerable: 40-80%, depending on age and duration of diabetes.

The present review of the literature focused on whether it is worthwhile treating hypertension, and if so, how far the blood pressure needs to be reduced and whether some groups of drugs should be recommended rather than others. It is concluded that:

- Antihypertensive drugs reduce the risk of diabetic complications in the eyes (1b) and kidneys (1b), as well as the risk of atherosclerosis (1b). In order to hinder a single Type 2 diabetes patient developing serious cardiovascular disease, 6-15 people have to be treated with antihyperten-

sive drugs for 10 years (**1b**). The risk reduction is greater the lower the blood pressure level achieved with treatment (**1b**). It is often necessary to use 3-4 different drugs administered 1-2 times daily in tablet form (**1b**).

- The goal for antihypertensive treatment in Type 2 diabetes stipulated in the above-mentioned report on the diagnosis and treatment of Type 2 diabetes published in the Journal of the Danish Medical Association in 2000 (BP<135/85) is well founded (**1a**).
- The most important factor for the prophylactic effect is the fall in blood pressure *per se*, while it has not yet been finally clarified if, for example ACE inhibitors and/or angiotensin II receptor antagonists offer special advantages compared with the other main classes (diuretics, betablockers and calcium antagonists) (**1b**).
- It is unclear whether certain combinations of drugs entail advantages or disadvantages.

Dyslipidemia

Five studies have evaluated whether treatment of changes in blood lipids (dyslipidemia) reduces the risk of developing atherosclerosis (especially coronary and cerebral) among patients that do not yet have demonstrable signs of atherosclerosis, and five studies of patients with established atherosclerosis. From a review of these studies it is concluded that:

- Treatment with the lipid-lowering drugs statins and fibrates reduces the risk of serious recurrent heart attack and death in patients with Type 2 diabetes and known heart disease (**1b**). The effect is seen at all cholesterol levels. To avoid a single new case, 6-8 persons have to be treated for 10 years. Treatment can usually consist of 1 drug administered once daily in tablet form.
- Randomised trials have not revealed whether these drugs have prophylactic effects on atherosclerosis in all Type 2 diabetes patients. This particularly applies to those for whom the risk is low, while there is evidence that statin treatment reduces the risk of cardiovascular events if the Type 2 diabetes patient has atherosclerosis elsewhere than in the heart (**1b**).
- Observational studies indicate that diabetes patients should receive lipid-lowering treatment according to the same criteria as heart patients if an overall evaluation of the risk factors present reveals a high risk (**2b**).

Micro- and macroalbuminuria

Type 2 diabetes patients are at risk of developing diabetic nephropathy. This disease is preceded by a period in which small (but abnormally raised) amounts of albumin are excreted in the urine (microalbuminuria). From a review of the available literature it is concluded that:

- Pharmacological treatment of raised blood pressure reduces the risk of late diabetic complications in the kidneys (**1b**).
- Much indicates – but it has not yet been documented – that treatment of

Type 2 diabetes patients with ACE inhibitors has a special prophylactic effect in this regard (**1b**).

- It is well documented that the related angiotensin II receptor antagonists both reduce the risk that microalbuminuria will develop into manifest nephropathy, and that the nephropathy will develop into renal failure (**1b**).
- 10 years of treatment with the latter drugs can prevent 1 in 4 patients with microalbuminuria from developing nephropathy, and prevent 1 in 5-7 patients with nephropathy from developing renal failure. Treatment results in a decrease in albumin excretion. The greater the decrease, the better the renoprotective effect.

Atherosclerosis

This part of the present report examines other pharmacological treatment that hinders either the development or progression of atherosclerosis. Of particular interest here are studies indicating possible effects of treatment with ACE inhibitors (that are otherwise used for antihypertensive treatment) and salicylic acid. It is concluded that:

- In Type 2 diabetes patients with existing atherosclerosis, treatment with ACE inhibitors reduces the risk of coronary and cerebral thrombosis and the risk of death from heart disease (according to the randomised trial available, approx. 7 patients have to be treated for 10 years to hinder a single event). However, there is no evidence suggesting that ACE inhibitors should be given as primary prophylaxis of cardiovascular disease (**1b(F)²**).
- In Type 2 diabetes with concomitant cardiovascular disease, prophylactic treatment with salicylic acid is recommended (approx. 25 persons have to be treated for 10 years to hinder a single new case of atherosclerosis). However, it is not yet clear what or how many other risk factors have to be present without demonstrable atherosclerosis before salicylic acid has a prophylactic effect (**1a**).

Polypharmacological treatment of Type 2 diabetes

As stated several times previously, the Type 2 diabetes patient often has several concomitant risk factors for the development of diabetic complications and atherosclerosis. The focus has mainly been on intervention with a single drug. However, a large proportion of Type 2 diabetes patients will experience being treated for many different risk factors with many different types of drug (polypharmacy). The literature concerning studies of patients on polypharmacological treatment has therefore been reviewed. The Project Group's conclusions are primarily based on two Danish studies, namely the »Steno Type 2 study«, which was carried out in a highly specialised diabetes outpatient clinic, and a study on diabetes care in general practice, which encompassed 1,263 newly diagnosed Type 2 diabetes patients diagnosed by 474 general practitioners.

2 For an explanation of the evidence grading (F), see Section 5.1.

On the basis of these and other studies it is concluded that:

- All Type 2 diabetes patients should undergo an individual risk assessment as a basis for planning their non-pharmacological and pharmacological treatment (5).
- Type 2 diabetes patients with atherosclerosis elsewhere than in the heart or with accumulated risk factors should undergo regular risk assessment, and their pharmacological treatment should be adjusted accordingly (2b).
- Polypharmacy has a documented effect in Type 2 diabetes patients with coronary atherosclerosis or with elevated urinary albumin excretion (1b).
- It is often necessary to use 5-8 drugs to ensure concomitant effective regulation of blood glucose, blood pressure and blood lipids.
- While it is feasible to carry out intensive polypharmacological treatment in highly specialised diabetes outpatient clinics under research conditions, knowledge of how and where the treatment can be most appropriately implemented in routine practice is lacking (1b). In the above-mentioned Steno Type 2 study it was found that 2-3 people had to be treated for 10 years to avoid a single diabetic event, for example diabetic nephropathy, or a single cardiovascular event.
- Structured diabetes care in general practice with the setting of individual treatment goals and systematic follow-up has positive effects on the risk profile in Type 2 diabetes (1b).
- Polypharmacological treatment encompasses several different drugs, and more knowledge is needed about the advantages and disadvantages of various types of treatment combinations (5).
- Compared with what is ideally attainable, pharmacological treatment of patients with Type 2 diabetes is not optimal in Denmark (2b). The introduction of systematic pharmacological treatment, including polypharmacy, therefore offers the possibility to reduce morbidity and mortality among Type 2 diabetes patients in Denmark.

Organisation of non-pharmacological and pharmacological treatment

The organisation of both the non-pharmacological and pharmacological treatment in Denmark is relatively poorly described, and compliance with the National Board of Health's 1994 recommendations varies among the counties. Scientific studies provide little information about what type of organisation ensures uniform, satisfactory possibilities for the treatment and control of Type 2 diabetes. The report has examined two Danish studies testing the effect of a combination of treatment and organisational measures, as well as the available foreign studies.

From this it is concluded that:

- Treatment quality can be improved through the use of computers or databases to register the quality of diabetes care and to send reminders to the healthcare workers and patients, and through structured cooperation between the primary and secondary sectors (1a).

- A combination of patient education with the setting of individual treatment goals and a higher degree of utilisation of nurses and clinical dieticians can improve the quality of diabetes care in the primary sector (1a).
- There is no documentation indicating which professional groups are best suited to carry out the information, motivation and follow-up tasks associated with intensification of diabetes treatment (1a).
- Little is known about what barriers exist within the organisation and among healthcare workers to intensification of treatment, both non-pharmacological and pharmacological (2c).

As is apparent from the preceding sections, present knowledge of which non-pharmacological and pharmacological treatments reduce morbidity and risk of early death among Type 2 diabetes patients is detailed. In contrast, knowledge of how these treatments can best be implemented in practice is sparse. Annex 7 of the report describes the measures that have been implemented or are being planned at county level. Among others these include:

- Establishment of diabetes schools for Type 2 diabetes patients and healthcare workers in the primary sector
- Establishment of quality assurance tools and quality databases
- Establishment of »shared care« agreements between the primary sector and the diabetes outpatient clinics
- Expansion of the dietician service in the primary sector
- Agreements about special honoraria for diabetes control in general practice
- Expansion of the general practice consultancy scheme
- Establishment of specialized ulcer prophylaxis, treatment and care centres.

Even though these measures each seem logical and well founded, the effect on diabetes treatment is only rarely quality-assured, let alone scientifically investigated. As a consequence, the Project Group's recommendations about the organisation of diabetes treatment in Denmark are not usually evidence-based, but are rather based on a consensus among experts.

The Project Group therefore recommends that:

- At the county level, at least one organisation should be established that ensures coordinated, uniform and quality-assured implementation of evidence based non-pharmacological and pharmacological treatment that reduces morbidity and mortality among Type 2 diabetes patients. Several of the above-mentioned proposals for initiatives should be incorporated as sub-elements of this organisation.

The patient

- There is a distinct need for studies showing what information patients desire and need in order to be able to participate in the decision to initiate pharmacological treatment and in the regular adjustment of it (5).
- Studies are also needed of how to motivate patients to undergo permanent,

often lifelong pharmacological treatment. Patients want full information concerning all treatment possibilities at the time the diagnosis is made, as well as information about how the disease and treatment will progress (4).

- Apart from lying with the patient, the barrier to more effective treatment can lie with the healthcare workers, for example in connection with initiation of insulin treatment (4).
- Side effects associated with the use of a single drug are well known, whereas little is known about the frequency and type of side effects associated with the use of several drugs concomitantly (polypharmacy) (4).
- Little is known about patient attitudes, quality of life and experience of treatment when prescribed many different drugs concomitantly (polypharmacy) (5).

Economic aspects

In the section on the socio-economic consequences of pharmacological treatment of Type 2 diabetes the analyses performed primarily concern the cost of the current treatment and control (excluding hospital admissions, control/screening for diabetic changes in the eyes and feet, and treatment of diabetic complications). In addition, analyses were performed of the additional costs that can be expected in connection with polypharmacological treatment of patients with albuminuria and/or coronary atherosclerosis. Two scenarios were examined: *systematic polypharmacy*, where all patients are treated with all drugs and in the dose recommended based on the scientific evidence, and *realistic polypharmacy*, where account is taken of the fact that not all patients tolerate, want or can cope with taking several drugs simultaneously.

On the basis of these analyses it is concluded that:

Current treatment

- The current total annual costs for regular control and pharmacological treatment of Type 2 diabetes patients in Denmark are estimated to be just over DKK 0.5 billion.

Intensive treatment of all patients

- Implementation of intensive polypharmacological treatment of all Type 2 diabetes patients in Denmark can be expected to entail annual additional costs of between DKK 0.9 billion (realistic polypharmacy) and DKK 1.7 billion (systematic polypharmacy). In addition, this will necessitate start-up costs of DKK 7-18 million.

Intensive treatment of patients at risk

- Implementation of intensive polypharmacological treatment of Type 2 diabetes patients with microalbuminuria/albuminuria and/or coronary atherosclerosis can be expected to entail annual additional costs of between DKK 250 million (realistic polypharmacy) and DKK 630 million (systematic polypharmacy). In addition, this will necessitate start-up costs of DKK 7-18 million.

Treatment of hyperglycaemia

- Foreign cost-effectiveness studies indicate that intensive polypharmacological treatment of hyperglycaemia can entail cost savings with a cost-effectiveness ratio of up to DKK 300,000 per quality-adjusted-life-year.

Treatment of hypertension

- Intensive polypharmacological treatment of hypertension can entail cost savings with a cost-effectiveness ratio in the order of DKK 10,000 per life-year (not quality-adjusted). A precondition for these calculations of the cost-effectiveness ratio is that diabetic complications are avoided and not just delayed. Whether or not this assumption is valid is unknown, however.

The Project Group's recommendations concerning pharmacological treatment of Type 2 diabetes

- Glycaemic regulation should be intensified in Type 2 diabetes so that more patients attain a satisfactory blood glucose level. With the current pharmacological treatment possibilities this means that more patients should receive insulin treatment (**A**).
- The pharmacological treatment of hypertension in Type 2 diabetes should be intensified. In most cases this will entail treatment with several drugs (**A**).
- All Type 2 diabetes patients with atherosclerosis in the heart, brain and leg vessels should be offered intensive polypharmacological treatment containing salicylic acid, cholesterol-lowering statins and possibly also anti-hypertensive treatment based on an ACE inhibitor/angiotensin II receptor antagonist in accordance with the same criteria that apply to patients with coronary atherosclerosis (**A+B**).
- Type 2 diabetes patients who have developed complications in the form of albuminuria should be offered individualised intensive polypharmacological treatment containing salicylic acid, cholesterol-lowering statins and ACE inhibitor/angiotensin II receptor antagonist, possibly supplemented with antihypertensive treatment and hypoglycaemic agents (**A**).
- The remaining Type 2 diabetes patients should undergo regular risk assessment and on this basis should be offered treatment with a documented risk-lowering effect. Special attention should be paid to changes in the blood lipids in Type 2 diabetes (**A**).
- At the county level, at least one organisation should be established to ensure coordinated, uniform and quality-assured implementation of evidence based non-pharmacological and pharmacological treatment that reduces morbidity and mortality among Type 2 diabetes patients (**D**).

Diagnosis and screening for late complications of Type 2 diabetes

Background

Type 2 diabetes entails an increased risk of a number of late diabetic complications, including blindness, renal failure, coronary thrombosis and cerebral thrombosis. These complications can exist at the time of diagnosis, and not uncommonly it is detection of the »late diabetic« complication that leads to diagnosis of the Type 2 diabetes itself. Thus undetected diabetes is often found in patients with acute coronary thrombosis. As the number of Type 2 diabetes patients is great relative to the number of patients with Type 1 diabetes, and as the number is increasing, it is not surprising that it is exactly the Type 2 diabetes patients who now account for the greatest number of undetected late diabetic complications.

This section examines our knowledge about diagnosis and screening of late diabetic complications. As the diagnostic procedure is usually equivalent to the screening method employed, diagnosis and screening are examined together.

A common feature of all late diabetic complications is that they each start with an asymptomatic period. As it has concomitantly been shown that it is exactly during this »asymptomatic« period that the effect of treatment on late diabetic complications is greatest, it is rational to screen for these complications. The *treatment modality* has not been subjected to a regular HTA, as was done for screening for late complications, but treatment of each diabetic complication is described.

In this report the late diabetic complications are subdivided into:

- Diabetic retinopathy
- Diabetic nephropathy
- Diabetic neuropathy
- The diabetic foot
- Cardiovascular disease (atherosclerosis).

The report's conclusions and recommendations are presented below for each of these complications.

Diabetic retinopathy

Diabetic retinopathy is often present already at the time of diagnosis. Thus between 9 and 46% of the patients have retinopathy at that time. After the diagnosis Type 2 diabetes has been made, the annual average incidence of new cases of retinopathy is approx. 3% during the first 10 years (1a).

From a review of the literature it is concluded that:

- Sight-threatening diabetic retinopathy can be identified by screening (1a),

and can subsequently be treated by laser treatment, which reduces the incidence of loss of sight by at least 50% (1a).

- Screening can be carried out by ophthalmoscopy or fundus photography (with documentation on photographic or digital media). Fundus photography is best suited for detecting the earliest changes (2b).
- The evidence suggests that screening for retinopathy should be carried out from the time Type 2 diabetes is diagnosed and the control interval thereafter adjusted to the severity of the retinopathy. Younger, poorly regulated patients should be screened annually. Elderly persons with newly arisen diabetes can be screened less frequently – as long as 4 years after the first examination if the result is normal (1b). A precondition, though, is that metabolic regulation remains acceptable.

Diabetic nephropathy

Screening for diabetic nephropathy entails measuring albumin excretion in the urine. This can be done in different ways – using a urine test strip, by determining albumin excretion in a pooled urine sample (e.g. pooled daily urine) or by measurement of the concentration of albumin and creatinine in the urine (albumin/creatinine ratio). It is generally recommended to measure the albumin/creatinine ratio in the morning urine (1a).

From a review of the literature concerning screening for diabetic nephropathy in Type 2 diabetes patients it is concluded that:

- Diabetic nephropathy is preceded by an asymptomatic period of albuminuria (1b).
- Diabetic nephropathy can potentially be prevented by early initiation of treatment with antihypertensive drugs (1b).
- Screening for albuminuria and hypertension should be carried out annually in the whole population of diabetes patients (4).
- There are no studies clarifying the effect of screening *per se* on terminal renal failure or on cardiovascular disease.

Diabetic neuropathy

Screening for diabetic neuropathy is mainly justified in connection with screening for loss of sensation in the feet (peripheral polyneuropathy) (see below). Diabetic autonomic neuropathy can lead to impotence in men (erectile dysfunction) as well as to several other different symptoms. Unfortunately, as no effective and established treatment of the diabetic autonomic neuropathy currently exists apart from that for the treatment of erectile dysfunction, screening for this form of neuropathy is not encompassed by the present HTA report.

As regards peripheral polyneuropathy it is concluded that:

- Approximately 8% of Type 2 diabetes patients have polyneuropathy in the form of loss of peripheral sensation or erectile dysfunction at the time

the diagnosis is made, and approx. 25-40% after 10 years of the disease (1b).

- As all diabetes patients are at risk of developing neuropathy, the standard practice is to recommend screening of the whole diabetes population (4). There is no evidence to support the implementation of screening programmes for erectile dysfunction.

The diabetic foot

Foot ulcers arise as a result of a complex of late complications encompassing peripheral polyneuropathy, structural changes to the connective tissue (which causes stiff joints), raised susceptibility to infection, and atherosclerosis leading to poor circulation. In a Danish study the prevalence of foot ulcers was found to be 6.4%, while that of earlier foot ulcers was 24%. The prevalence of foot amputations was approx. 5%, while that of leg amputations was 0.4% (3b). Diabetic ulcers and the associated risk of amputation thus comprise a considerable problem for both the patient and the health service.

As mentioned in the section on non-pharmacological treatment, multidisciplinary treatment considerably reduces the frequency of leg amputation, and in at-risk patients, patient education reduces the frequency of ulcers and amputations (4). The treatment possibilities are thus good if screening of the diabetic foot reveals risk factors, for example peripheral polyneuropathy, poor circulation, abnormal posture and skin changes. This part of the present report examines the evidence for screening *per se*. From this it was concluded that:

- The diabetes patient's foot problems encompass diabetic foot ulcers, amputations and abnormal posture.
- These problems are often preceded by a period of loss of sensation and increasingly poor circulation to the feet.
- The loss of sensation is most easily and precisely measured using a monofilament test (2b).
- It has been shown that monofilament testing has a high sensitivity and specificity for predicting subsequent foot problems (3b).
- There are no studies documenting how frequent the screening should be, but the general consensus is that it should be annual (4).
- Neither are there studies documenting which part of the health system should be responsible for the screening.

Diabetic cardiovascular disease

As mentioned several times previously, Type 2 diabetes patients are at increased risk of developing coronary atherosclerosis and thrombosis. Coronary atherosclerosis does not always cause symptoms in the patient, especially not if the patient also has diabetic neuropathy. Unfortunately, apart from electrocardiography there are no well-established non-invasive examinations available to screen for asymptomatic significant coronary atherosclerosis. Similarly, there are no systematic studies with a high evidence level that clarify the effect of screening versus no screening as regards undetected asymptomatic cardiovascu-

lar disease. A general problem with screening for cardiovascular disease, moreover, is that it will often have little effect on subsequent treatment since Type 2 diabetes patients are often being treated for risk factors, and there are no studies to clarify whether patients detected by screening benefit from more intensive medical (e.g. in the form of anti-ischaemic drugs) or surgical treatment (e.g. coronary angioplasty or by-pass). It is thus concluded that:

- There is no risk-free, commonly available and reliable screening test that with reasonable certainty can diagnose progressive atherosclerosis before the appearance of symptoms or clinical signs of this disease (e.g. in the form of cardiac pain; angina pectoris).
- Upon symptoms or signs of coronary disease, Type 2 diabetes patients should be examined for coronary atherosclerosis with the available methods and on the same basis as persons without diabetes (1c).
- The same should be considered if the patient is highly at risk due to accumulated risk factors, albuminuria, the presence of atherosclerosis elsewhere or signs of oxygen deficit in the cardiogram without cardiac pain. The utility of this should be investigated scientifically (2b).

The patient

Very little is known about how patients experience screening for late diabetic complications. The majority of screening measures do not entail any discomfort for the patient apart from screening for diabetic retinopathy, where dilatation of the pupils with eye drops and the subsequent effects of light will be unpleasant for some people. No studies were found in the literature to indicate whether screening has negative effects of a more psychological nature. In particular it is well known that diabetes patients fear diabetic retinopathy.

With the exception of screening for diabetic retinopathy, all screening measures are currently performed in connection with visits to either general practitioners or outpatient clinics, and many patients will thus presumably not consider the screening measures as constituting screening, but rather just a step in the »ordinary« patient control. It is concluded that:

- The patient's own knowledge, acceptance and understanding of prevention, control and treatment of late diabetic complications play an important role in limiting the occurrence and development of such complications (3b).

Organisation

At present, screening for late diabetic complications is not optimal. Several studies have shown that the current standard for screening is not met, for example as far as concerns screening intervals for diabetic retinopathy and microalbuminuria. There can be several reasons for this, including reduced patient compliance, but the organisation of screening can be a major contributory cause of the sub-optimal screening intensity. It is thus concluded that:

- If screening for late complications in Type 2 diabetes is to be effective, it has to be made available to everyone.
- Screening for late diabetic complications can be carried out in the primary sector or in the secondary sector.
- The degree of specialisation of the person carrying out the screening examination is decisive for the quality of the examination. This can speak in favour of centralisation and team formation with respect to certain types of screening activities, for example diabetic foot problems and gradation of diabetic retinopathy (1a).
- Even for experienced retinal specialists, screening using an ophthalmoscope will, in contrast to fundus photography, entail a more than 50% risk of overseeing the earliest changes, with the consequent risk of incorrect recommendation about the optimal control interval (2b).
- Telescreening for diabetic retinopathy can combine the need to enhance decentral accessibility to the examinations with the need to perform specialised gradation centrally. This can be an alternative in cases where there is a shortage of eye specialists or in areas where the distance to an eye specialist is great (1b).
- Central registration of patients with Type 2 diabetes better enables systematisation, standardisation and quality-assurance of control and treatment of the late diabetic complications, and provides the possibility to provide examinations to patients who fall outside the control system (1a).

Economic aspects

Retinopathy

The report includes a cost-effectiveness analysis aimed at assessing the cost-effectiveness of retinopathy screening in patients diagnosed with Type 2 diabetes. From this it is concluded that:

- The figures calculated with the model show that *systematic* screening for retinopathy will entail a net saving for society compared with the »imaginary« situation *without* screening, while concomitantly improving the patients' quality of life. Such calculations are based on a large series of assumptions, though, but the sensitivity analyses have not changed the overall conclusions.
- Health economic considerations indicate that systematic screening for retinopathy should be implemented, but that the strengths and weaknesses of the alternative screening models should be analysed more closely than has been possible in this study.
- The introduction of systematic screening of the Type 2 diabetes population for retinopathy will, compared to the situation without such screening, entail annual healthcare costs of up to DKK 52 million.
- As screening for retinopathy is already being carried out in many parts of the country, the annual cost of general screening will not entail health costs of up to DKK 52 million.
- No figures are available in Denmark to indicate how many people are already being screened at present and at what level. Thus it is not possible

to estimate the health costs of extending the screening to everyone with Type 2 diabetes. Correspondingly, general screening will not entail the above-mentioned health benefits either since part of such benefits can already be expected to have been attained.

Nephropathy and neuropathy

No cost-effectiveness analyses have been made of screening for microalbuminuria or for diabetic polyneuropathy as no studies are available showing the magnitude of the effect of such screening.

- The total cost of screening all Type 2 diabetes patients by measuring urinary albumin and blood pressure is approx. DKK 10 million annually.
- As general screening for this is already being performed, the cost will not be the same as for the above-mentioned mass screening, but will be less.
- It must be expected, though, that such screening is particularly cost-saving since it can be expected to reduce the number of dialysis patients and dialysis costs approx. DKK 300,000 annually.

Screening for diabetic foot problems

The literature review only identified a few studies that had systematically assessed the effect of screening for diabetic foot problems. As mentioned previously under the section on non-pharmacological treatment, Type 2 diabetes patients with at-risk feet benefit from subsequent education and treatment. Screening for at-risk diabetic feet can therefore be expected to be cost-effective. It is concluded that:

- Guidelines and organisational routines must be drawn up and implemented to ensure that at-risk patients receive prophylaxis, and, secondarily:
- That Danish studies are carried out to document the costs and consequences of routine screening for foot problems in patients with Type 2 diabetes.

Screening for diabetic cardiovascular disease

There are no studies available that can serve as the basis for an actual economic analysis of the costs and benefits of screening for diabetic cardiovascular disease. However, as screening for diabetic cardiovascular disease will entail considerable consumption of resources and as the benefits are presumed to be relatively limited, from the socio-economic point of view screening for cardiovascular disease will not constitute an appropriate use of resources.

The Project Group's recommendations concerning screening for late diabetic complications

- There is evidence that screening for diabetic retinopathy (and subsequent treatment) reduces the incidence of sight impairment and blindness (A), and that screening for diabetic foot problems with identification of patients with risk factors for diabetic foot ulcers and subsequent education

and treatment of these patients prevent ulcers and amputations (**B**). In contrast, there is no evidence for isolated screening of other late diabetic complications.

- It is recommended that screening for diabetic retinopathy be performed by fundus photography (**B**).
- Screening for diabetic retinopathy should be performed in specialist clinics as the examination requires special apparatus (**D**).
- Telescreening for diabetic retinopathy via the Internet is a new organisational principle that can combine the need to enhance decentral availability of the examinations with centralised specialised gradation and registration for systematic quality assurance (**A**).
- Screening for diabetic foot problems could possibly be combined as a »package solution« with screening examinations for some of the late diabetic complications for which there is no evidence to suggest that they should be screened for in isolation, i.e. annual examination of sensation, pulse and skin surface for the legs and feet combined with measurement of albuminuria and electrocardiography. This screening is probably best undertaken by the Type 2 diabetes patient's usual diabetes therapist (who should consequently be responsible for ensuring that it is carried out). As far as the feet are concerned, though, this is probably best carried out by a podiatrist (**D**).
- Due to the marked regional variation in quality and extent of screening activity it is recommended that screening for late diabetic complications should be systematically registered in databases, and that its quality should be monitored (**D**).

1. Indledning

1.1 Baggrund for projektet

I oktober 1999 anmodede Folketingets Sundhedsudvalg Sundhedsministeren om at forholde sig til en henvendelse fra Diabetesforeningen vedrørende stigningen i antallet af aldersdiabetespatienter. Ministeren påpegede i sit foreløbige svar, at det ud over den videnskabelige dokumentation for interventioner var væsentligt at få en række aspekter belyst – herunder organisatoriske, personalemæssige og etiske aspekter. I sit endelige svar orienterede ministeren Sundhedsudvalget om, at Statens Institut for Medicinsk Teknologivurdering (nu Center for Evaluering og Medicinsk Teknologivurdering) agtede at undersøge mulighederne for at gennemføre en regelret MTV af opsporing, diagnostik og behandling af type 2-diabetes.

MTV-instituttet havde endvidere modtaget 2 ansøgninger vedrørende type 2-diabetes til sin pulje for MTV-projekter i 1999 og besluttede i lyset af ovenstående at indkalde disse projekter til indledende drøftelser omkring en national MTV på type 2-diabetes-området. Disse drøftelser ledte i en bredere kreds af eksperter primo 2000 til en beslutning om at igangsætte et bredt MTV-projekt, og MTV-instituttet gik medio 2000 i gang med at nedsætte en tværfaglig projektgruppe.

Hensigten med rapporten er, at den kan indgå i amternes og andres beslutningsgrundlag med hensyn til en overordnet stillingtagen til diabetesomsorgen i Danmark.

Rapporten henvender sig således til beslutningstagere, der skal tilrettelægge en samlet strategi for opsporing, diagnostik og behandling af type 2-diabetes. Herudover henvender rapporten sig til de faggrupper, som varetager den daglige omsorg for diabetespatienter, samt for patienter, patientforeninger og andre med interesse for området.

1.2 Formål og afgrænsning

Den over 20 mand store tværfaglige projektgruppe fik ansvaret for at udarbejde en bred MTV vedrørende opsporing, diagnostik og behandling af type 2-diabetes. Opgaven var at tilvejebringe et bredt, systematisk og veldokumenteret beslutningsgrundlag for at skabe klarhed over forudsætninger for og konsekvenser af veldefinerede og centrale interventioner på type 2-diabetes-området.

Projektet har således været kendetegnet ved ikke at være initieret på baggrund af en ny medicinsk teknologisk introduktion i det danske sundhedsvæsen, men

i stedet på grund af den store vækst i antallet af patienter med type 2-diabetes og de forventede store konsekvenser, denne vækst vil have for sundhedstilstanden og for det danske sundhedsvæsen. Det var derfor op til projektgruppens eksperter i samarbejde med MTV-instituttet nærmere at definere opgaven ved at udvælge de specifikke fokusområder for rapporten.

De første møder blev derfor primært anvendt til drøftelser om en afgrænsning af opgaven. Det blev efter grundige overvejelser besluttet at fokusere analysen på 5 hovedemner:

- Diagnostik ved mistanke om type 2-diabetes
- Screening for type 2-diabetes
- Non-farmakologisk behandling af type 2-diabetes
- Farmakologisk behandling af type 2-diabetes – herunder polyfarmaci
- Diagnostik og screening for senkomplikationer ved type 2-diabetes.

Rapportens belysning af disse emner er struktureret i separate kapitler, som hver især udgør en medicinsk teknologivurdering. Rapporten kan derfor siges at indeholde 5 MTV'er, og disse kan, om nødvendigt, læses uafhængigt af hinanden. Det sidste kapitel om screening for senkomplikationer er endvidere underopdelt i mindre analyser af screening for specifikke komplikationer. *Hvert kapitel rummer således en belysning af dokumentationen for de enkelte interventioner samt de patientmæssige, organisatoriske og økonomiske konsekvenser af disse.*

At MTV-rapporten kun i et perspektiverende afsnit og ikke mere dybdegående fokuserer på primær forebyggelse af type 2-diabetes, skyldes, at der i forvejen er god viden om betydningen af især vægt og motion og sund kost for at undgå type 2-diabetes, samt at et fokus på primær forebyggelse ved befolkningsfokuserede initiativer kun vanskeligt kan afgrænses fra interventioner til primær forebyggelse af andre livsstilssygdomme. Det ville således ikke være hensigtsmæssigt at fokusere på primær forebyggelse af type 2-diabetes uden at sætte indsatsen ind i et større perspektiv i forhold til en mere generel forebyggelse af en række beslægtede folkesygdomme, men derved falder emnet uden for rammerne af dette MTV-projekt.

Behandling af senkomplikationer blev fravalgt som fokusområde (i modsætning til screening for senkomplikationer), da projektgruppen fandt, at dokumentationen for nytte af behandlingsindsatsen over for erkendte sendiabetiske komplikationer generelt er veldokumenteret.

Endelig skal ovenstående fravalg også ses som et forsøg på at begrænse opgavens omfang, hvilket selv med ovenstående fravalg har været en løbende udfordring for projektgruppen.

1.3 Om metode

Der er gennemført systematiske litteratursøgninger inden for de 5 hovedområder i MTV-rapporten. Derudover er et mindre antal artikler løbende identificeret ud fra referencelister i relevante rapporter og artikler.

Korte resuméer af litteraturreporterne kan findes i bilag 1. Selve litteraturreporterne med udførlige beskrivelser af søgestrategier og resultater kan rekvireres ved henvendelse til Center for Evaluering og Medicinsk Teknologivurdering.

Evidensniveauer og styrke af anbefalinger

Evidensgradering af litteraturen er sket på grundlag af »Levels of Evidence and Grades of Recommendation« udarbejdet af National Health Service Research and Development Programme, Centre for Evidence-Based Medicine i Oxford i 1998, jf. bilag 2, og det indstik, som følger med rapporten. Disse blev revideret i 2001, jf. www.cebm.net/levels_of_evidence.asp, men ændringerne berører ikke de evidensgraderinger, der er udført i denne rapport. Graderingen går fra *1a*, som det højeste evidensniveau, der f.eks. er veludførte metaanalyser på baggrund af randomiserede kontrollerede forsøg, til *5*, der repræsenterer det laveste evidensniveau, som f.eks. en ekspertvurdering uden eksplicit kritisk evaluering. På baggrund af denne evidensgradering udledes styrken af de afledte anbefalinger. Styrken går fra A som det højeste niveau til D som det laveste. Uanset at litteraturen på det sundhedsøkonomiske område er gennemgået og vurderet, er der i rapporten ikke udført evidensgradering af sundhedsøkonomiske studier og konklusioner i tilknytning hertil.

Evidensniveauet er angivet i fed skrift efter den enkelte reference i brødteksten og efter konklusioner i diverse sammenfatninger og delkonklusioner. Hvor evidensniveau ikke er angivet, er der enten tale om kvalitative studier eller problemstillinger, hvor evidensgradering ikke er skønnet relevant – eksempelvis ved definitioner. Styrken af anbefalingerne er angivet i konkluderende afsnit og i sammenfatninger.

1.4 Hvad er type 2-diabetes?

I sommeren år 2000 blev der i Ugeskrift for Læger publiceret en meget omtalt klaringsrapport om type 2-diabetes mellitus og det metaboliske syndrom (2). Denne klaringsrapport angav retningslinjer for behandling af type 2-diabetes, og klaringsrapporten er således for mange blevet det stykke værktøj, de bruger, når det drejer sig om tilrettelæggelse af kontrol og behandling af diabetes sygdommen. Den nærværende MTV-rapport kan ses som en opfølgning på klaringsrapporten. Specielt er patientaspektet vedrørende sygdommen samt ikke mindst organisation og sundhedsøkonomi i langt større detaljer beskrevet i denne rapport, end det er tilfældet i klaringsrapporten. MTV-rapporten bygger endvidere på en systematisk gennemgang og vurdering af litteraturen (se venligst afsnit 1.3), hvorimod klaringsrapporten mere afspejler den viden og de

holdninger, som forfatterne af denne havde på udgivelsestidspunktet. Dette har dog ikke bevirket, at de rekommandationer, der er afstukket i klaringsrapporten, ikke længere står til troende/er gældende.

Diabetessygdommen er i hastig fremmarch med en forventet markant stigning i antallet af patienter inden for de kommende få decennier. I Danmark mener man, at der er 100.000-150.000 diagnosticerede patienter med type 2-diabetes. Sygdommen forekommer ofte udiagnosticeret, og det skønnes, at halvdelen af landets patienter er uvidende om, at de har sygdommen, således at det reelle antal patienter med diabetes formentlig er væsentligt højere (200.000-300.000). Det skønnes, at antallet af nye tilfælde pr. år er ca. 10.000 til 20.000 patienter.

Diabetes mellitus er karakteriseret ved forhøjet blodglukose såvel fastende som efter et måltid. Sygdommen diagnosticeres ved måling af glukose i en blodprøve, enten taget efter faste og/eller efter at personen har indtaget en standardiseret sukkermængde (kaldet en glukosebelastningstest eller OGTT). Sygdommen kan også diagnosticeres ved påvisning af et væsentligt forhøjet glukoseniveau ved samtidig tilstedeværende diabetesrelaterede symptomer.

Der findes flere forskellige former af diabetes mellitus. De to hyppigste er type 1- og type 2-diabetes. Denne rapport omhandler udelukkende type 2-diabetes mellitus, men der er undertiden i rapporten trukket på erfaringer fra type 1-diabetes. Det volder som regel ikke de store problemer at skelne imellem de to diabetesformer. Type 1-diabetes mellitus (tidligere benævnt insulinkrævende diabetes (IDDM) eller ungdomsdiabetes) diagnosticeres ofte i barnealderen eller i teenageårene, den debuterer forholdsvis akut og oftest hos slanke eller undervægtige personer. Dette i modsætning til type 2-diabetes (tidligere benævnt ikke-insulinkrævende diabetes (NIDDM) eller aldersdiabetes/gammelmandsdiabetes), der ofte debuterer hos midaldrende og ældre personer. Disse er ofte overvægtige (specielt overvægtige på maven/æbleformet fedme), har ofte type 2-diabetes i familien, og sygdommen ind sætter langsommere end type 1-diabetes. Det skal dog nævnes, at det undertiden kan være svært at skelne imellem diabetesformerne hos den ældre person (hvor type 1-diabetes også forekommer), og i denne situation kan måling af insulinproduktionen være vejledende (en blodprøve); type 1-diabetespatienter har ophørt eller svært nedsat insulinproduktion, hvorimod type 2-diabetespatienter ofte har en forhøjet insulinproduktion, der imidlertid ikke virker godt nok (insulinresistens).

Oftest diagnosticeres type 2-diabetes først, når patienten søger læge i forbindelse med udvikling af diabetesrelaterede symptomer som er tørst, store vandladninger, træthed, vægttab og infektionssygdom. Ligeledes diagnosticeres sygdommen ikke sjældent i forbindelse med påvisning af diabetesrelaterede komplikationer, såsom blodprop i hjertet, slagtilfælde, koldbrand i fødderne eller ved påvisning af diabetisk øjensygdom. Skønsmæssigt har patienten haft diabetes i 6-10 år forud for diagnosen, når sygdommen diagnosticeres pga. diabetesrelate-

rede symptomer eller efter påvisning af diabeteskomplikationer. Således har man fundet, at op mod 50% af patienterne allerede på diagnosetidspunktet har komplikationer relateret til diabetes sygdommen.

Ca. 80% af patienterne med type 2-diabetes er overvægtige, og overvægten spiller formentlig en central rolle for udviklingen af diabetes. Den eksakte årsag til udvikling af diabetes er imidlertid ukendt, men en nedsat følsomhed for insulin i kroppen (insulinresistens) menes at være væsentlig for udvikling af sygdommen, specielt i kombination med en for insulinresistensen nedsat insulinproduktion. Insulinresistens er tillige fundet at kunne forudgå diabetes. Den tiltagende overvægt i befolkningen sammen med aftagende fysisk aktivitet og den voksende ældrebefolkning anses som de væsentligste årsager til den tiltagende hyppighed af diabetes i flere forskellige populationer.

Diabetes sygdommen kan give generende symptomer i sig selv, men den væsentligste årsag til, at diabetes er en samfundsmæssig stor og omkostningstung sygdom, er det forhold, at sygdommen kan lede til diabetiske komplikationer. Disse komplikationer inddeles i »småkarssygdom« (mikrovaskulære komplikationer) og i »storkarssygdom« (makrovaskulære komplikationer eller arteriosklerose – på dansk kaldet åreforkalkning). Det er i denne forbindelse vigtigt at gøre sig klart, at type 2-diabetes meget ofte er ledsaget af andre risikofaktorer for udvikling af åreforkalkning. Således finder man hos diabetespatienter meget ofte samtidig med de forhøjede glukoseværdier: overvægt (som tidligere anført), forhøjet blodtryk (hypertension) og forhøjede fedtstoffer i blodet (dyslipidæmi). Af denne årsag opfatter mange den type 2-diabetiske patient som havende et syndrom med flere samtidige risikofaktorer for hjerte-kar-sygdom. Syndromet har fået navnet »insulinresistenssyndromet« eller »det metaboliske syndrom«.

Det er i flere undersøgelser vist, at ændringer af livsstil ved kostomlægning, øget fysisk aktivitetsniveau og vægttab kan hindre eller udskyde udviklingen af diabetes hos personer med risikofaktorer for udvikling af type 2-diabetes.

Behandlingen af type 2-diabetes bygger grundlæggende på disse livsstilsmodifikationer, men ofte er dette ikke tilstrækkeligt til at opnå de opstillede behandlingsmål med hensyn til blodglukoseværdier, vægt, blodtryk og mængden af fedtstof i blodet. Man er således nødsaget til at benytte medicin, hvilket for mange patienter vil betyde behandling med et ikke ubetydeligt antal tabletter dagligt.

Som det fremgår af ovenstående, er type 2-diabetes en sygdom, hvor patientens medinddragelse i behandling og kontrol er væsentlig. Denne »egenomsorg« (self-care) er et grundlæggende princip i hele diabetesbehandlingen. Det er således essentielt, at patienten tilegner sig de »redskaber«, der er nødvendige for at kunne opnå en tilfredsstillende egenomsorg. Dette forudsætter, at patienten undervises i flere forskellige discipliner, og at der findes et veludbygget behandlingssystem, som patienten kan benytte sig af ved behov.

Ud over den af patienten foretagne egenomsorg er det nødvendigt med kontrol af behandlingen hos en professionel behandler. Hovedelementerne består i kontrol af blodglukoseniveau, blodtryk, måling af blodets fedtstoffer og vægt.

Blodglukose måles i mmol/l. Dette giver kun et øjebliksbillede af sygdomstilstanden, og kun ved gentagne målinger vil patienten og terapeuten få et indtryk af blodglukoseregulationen. I vurderingen af blodglukoseniveauet over længere tid anvender man derfor *HbA1c* eller sukkerhæmoglobin, som måler bindingen af glukose til blodets røde farvestof hæmoglobin. Denne værdi udtrykker blodglukoseniveauet i de forløbne ca. 8-12 uger. Måles denne værdi derfor f.eks. hver 3. måned, opnås et ret præcist billede af den gennemsnitlige blodglukose gennem en periode.

Blodtrykket måles i det høje og det lave blodtryk (systolisk og diastolisk, f.eks. 140/80). Det høje blodtryk angiver uddrivningstrykket fra hjertet, hvorimod det lave blodtryk angiver det tryk, der er i karrene, når hjertet begynder at fyldes med blod efter en uddrivning.

Fedtstofferne i blodet måles i totalkolesteroltallet, der består af det hjertevenlige kolesterol (*HDL*-kolesterol, bedst højt) og et kolesterol, der er ugunstigt (*LDL*-kolesterol, bedst lavt). Ligeledes måler man oftest også et andet fedtstof, der hedder triglycerid. Dette fedtstof er hos type 2-diabetes-patienter fundet at være forbundet med en øget risiko for åreforkalkningssygdomme.

Hvad angår de mikrovaskulære diabetiske komplikationer, er disse komplikationer alle forudgået af en for patienten symptomløs fase. For alle komplikationer gælder, at man mere eller mindre kan forhindre disse dels i at opstå (primær forebyggelse), dels i at udvikle sig yderligere (sekundær forebyggelse).

Den primære forebyggelse består i en opretholdelse af et så normalt blodglukoseniveau som muligt gennem motion, diæt m.m., men derudover vides det, at en optimal blodtrykskontrol også kan forebygge nogle af komplikationerne.

Den sekundære forebyggelse indsættes, når komplikationen er diagnosticeret. Det drejer sig om den diabetiske øjensygdom, nyresygdom og nervebetændelse.

Den diabetiske nethindesygdom (retinopati) kan udvikle sig til to synstruende former. Ved proliferativ diabetisk retinopati udvikles sygdomsprocessen primært i nethindens periferi, mens diabetisk makulopati primært udvikles omkring 'den gule plet' med det skarpe syn. De to synstruende komplikationer opdages ikke af patienten selv i de tidlige stadier, hvor de kan forebygges ved kontrol af blodtryk og blodglukose og behandles effektivt med laserstråler. Følgelig bør patienterne gå til jævnlige kontroller med direkte undersøgelse (oftalmoskopi) eller fotografisk dokumentation (fundusfotografering) af nethinden, for at forandringerne kan opdages i tide. Det skønnes, at ca. 7% af alle type 2-diabetes-patienter er svagsynede på grund af diabetes, og at ca. 1,5% er blinde.

Den diabetiske nyresygdom (nefropati) viser sig ved gradvist tiltagende udskillelse af æggehvidestof (protein) i urinen og en gradvist aftagende nyrefunktion. Det æggehvidestof, der primært bruges til at vurdere størrelsen af udskillelsen, er albumin. Udskillelsen kan bestemmes i såvel en tilfældig ladt urin som i en morgenurin, en urin opsamlet igennem natten som over hele døgnet. Uanset måden at opsamle urinen på angives størrelsen af udskillelsen i tre faser fra det normale (normo-albuminuri), til begyndende diabetisk nyresygdom (mikroalbuminuri) over til manifest diabetisk nyresygdom (makroalbuminuri). Behandling af diabetisk nyresygdom retter sig specielt mod en normalisering af blodtrykket, men i de sidste stadier af en diabetisk nyresygdom kan dialyse være en sidste behandlingsmulighed. Således er nyresvigt forårsaget af type 2-diabetes ved at være den hyppigste årsag til dialysebehandling (hvilket allerede nu er tilfældet i USA), hvilket skyldes det store antal patienter, der har type 2-diabetes. Det skønnes, at 4-8% af en type 2-diabetes-population udvikler nyresvigt.

Den diabetiske nervebeskadigelse (neuropati) spænder over et meget større spektrum end de to foregående komplikationer. Den vigtigste af neuropatierne er den neuropati, der viser sig ved, at patienten mister sin følesans, specielt følesansen i fødderne. Denne tilstand er svært behandelbar og udgør en væsentlig risikofaktor for senere udvikling af fodsår, som i alvorlige tilfælde af infektion kan nødvendiggøre amputation. Amputation kan også blive en konsekvens af en tilstand, hvor neuropatien kombineret med atherosklerose fører til fodsår og koldbrand. Sjældnere ses den smertefulde neuropati, der kan give patienten invaliderende smerter, igen specielt fra benene. Slutteligt findes der et utal af symptomer, der kan tilskrives nervebetændelse i det, der hedder de autonome nerver, symptomer som kvalme, opkastning, svedtendens, svimmelhed, impotens etc.

Samlet kan man konkludere, at type-2 diabetes er en hyppigt forekommende sygdom, en sygdom der ofte findes i en uerkendt form. Patienter med type 2-diabetes har en betydelig sygelighed og overdødelighed af deres sygdom, specielt på grund af åreforkalkning. Der er videnskabelig evidens for, at det er muligt at reducere risikoen for diabetiske følgesygdomme. Disse følgesygdomme er i de tidlige stadier uden symptomer, hvorfor de med fordel kan erkendes ved screeningsprocedurer, da følgesygdommene i sig selv kan behandles, så risikoen for en invaliderende tilstand reduceres.

2 Diagnostik ved mistanke om type 2-diabetes

Type 2-diabetes er en hyppigt forekommende kronisk sygdom, og det seneste danske epidemiologiske studie fra Københavns Amts Center for Sygdomsforebyggelse og Steno Diabetes Center (3) (2b) viser, at der er mellem 200.000 og 300.000 personer med type 2-diabetes i Danmark. Blandt disse har ca. halvdelen sygdommen uden at vide det (uden at diagnosen diabetes endnu er stillet). Antallet af nytilkomne (incidente) tilfælde pr. år er ikke kendt, men med en forventet middellevetid på 15-20 år fra diagnosen stilles, vil der hvert år tilkomme 10.000-20.000 nye tilfælde af diabetes. Danske og udenlandske studier viser, at ca. 7% af det samlede budget i sundhedsvæsenet går til behandling af diabetes og deraf følgende sygdomme i øjne, nyrer og hjerte-kredsløb (4;5) (3b).

En væsentlig hindring i relation til opsporing og diagnostik er, at diagnosen kan stilles på grundlag af flere forskellige procedurer og målemetoder, samt at tidlig diagnostik vanskeliggøres af, at sygdommen er ledsaget af meget vage (eller slet ingen) symptomer i de første år. Dette kapitel vurderer alene forhold relateret til diagnostik af type 2-diabetes, mens kapitel 3 vurderer rationalet for og mulighederne for at gennemføre screening for type 2-diabetes i Danmark.

2.1 Diagnostiske kriterier for diabetes og nedsat glukosetolerance

En »WHO consultation group« publicerede i 1999 sine anbefalinger vedrørende diagnostik og klassificering af diabetes (6). Anbefalingen fra WHO er efterfølgende blevet fulgt af en række lande, og i Danmark anbefaler de videnskabelige selskaber, der direkte har med diagnostik og behandling af type 2-diabetes at gøre, at rekommandationerne fra WHO følges.

Diagnosen diabetes baseres på måling af koncentrationen af glukose i blodet, eventuelt kombineret med tilstedeværelse af symptomer på, at patienten har diabetes. I de fleste tilfælde kan diagnosen diabetes stilles ved måling af blodets indhold af glukose i fastende tilstand, ligesom en mistanke om diabetes kan afkræftes på samme måde. I nogle tilfælde vil der være usikkerhed om diagnosen, hvorfor der udføres en belastningsprøve (sukkerbelastning/glukosebelastning) (OGTT). Diagnosen diabetes mellitus kan dog også stilles i den situation, hvor patienten præsenterer sig med klare diabetesrelaterede symptomer (disse defineres som tørst, store vandladninger og vægttab) og med en blodglukosekoncentration på over 11 mmol/l.

Både faste-glukose-koncentrationerne og de koncentrationer, der måles efter en OGTT, udviser en vis dag til dag-variation (intraindividuel variation) i et ni-

veau på ca. 7-15% (7;8). Denne dag til dag-variation har bevirket, at WHO anbefaler, at der skal foreligge to abnorme målinger på to forskellige dage, før diagnosen er sikker (se nedenstående) (6).

Glukoseindholdet i blod kan måles ved flere metoder (se afsnit 2.2), og tabel 2.1.1 viser de diagnostiske kriterier for diabetes baseret på målinger af indholdet af glukose i henholdsvis blod og plasma (se senere).

TABEL 2.1.1

Diagnostiske kriterier for diabetes baseret på måling af glukose fastende og 2 timer efter indtagelse af 75 g glukose i 250 ml vand (glukosebelastning, OGTT)

	Glukosekoncentration (mmol/l)		
	Fuldblod		Plasma
	Venøst	Kapillært	Venøst
Diabetes			
Fastende eller	≥6,1	≥6,1	≥7,0
2 timer	≥10,0	≥11,1	≥11,1
Nedsat glukosetolerance (IGT)			
Fastende og	<6,1	<6,1	<7,0
2 timer	6,7-9,9	7,8-11,0	7,8-11,0
Impaired fasting glycaemia (IFG)			
Fastende	5,6-6,0	5,6-6,0	6,1-6,9
Hvis målt 2 timer	<6,7	<7,8	<7,8

Diagnosen [diabetes mellitus](#) stilles hos en person uden symptomer ved måling af to diabetiske værdier målt på forskellige dage, mens der hos individer med klassiske symptomer på diabetes kun kræves én diabetisk værdi.

[Nedsat glukosetolerance \(IGT\)](#) er en tilstand, hvor faste-blodglukose er normalt, mens målingen to timer efter en glukosebelastning er forhøjet (grænseområdet mellem normale og diabetiske værdier). IGT er forbundet med en øget risiko for at udvikle diabetes og for udvikling af hjerte-kar-sygdomme.

[Impaired fasting glycaemia \(IFG\)](#) er en tilstand, hvor fasteværdien er tæt på den diabetiske værdi. Den prognostiske betydning af IFG er dårligt belyst. I Danmark anvendes IFG ikke som diagnostisk enhed, men personer med IFG bør undersøges for diabetes ved anvendelse af en glukosebelastning.

2.2 Diagnostik baseret på forskellige prøvetagningsmetoder

De diagnostiske værdier for diabetes og nedsat glukosetolerance (IGT) har i det væsentlige ligget fast siden 1980 og er gået igen i WHO's redegørelser om diagnostik af diabetes fra 1980, 1985 og 1999. I 1999 blev den diagnostiske fasteværdi sænket, og samtidig blev »impaired fasting glycaemia« (IFG) tilføjet som ny enhed. Som det fremgår af tabel 2.1.1, varierer de diagnostiske grænser mellem de tre forskellige målemetoder baseret på måling i plasma eller fuldblod. Denne forskel betinges primært af, at glukose er energikilde for kroppens celler, og at koncentrationen af glukose derfor falder gennem blodbanen. Den anden forskel foreligger mellem fuldblod og plasma. Fuldblod er en blanding af blodlegemer og plasma, mens plasma kun udgøres af blodets vandige bestanddele. Da indholdet af glukose er lavere inde i end uden for cellerne, er grænseværdierne også tilsvarende lavere i fuldblod. Som det fremgår ovenfor, kan diagnosen stilles på venøst plasma og på kapillært og venøst fuldblod.

Plasma er den vandige del af en blodprøve. Plasma fremstilles, når en blodprøve centrifugeres, hvor plasma så vil lægge sig som det øverste lag i glasset. Når dette plasma er tappet af, vil indholdet af glukose være stabilt, hvorfor prøven kan sendes til analyse på et laboratorium. Da prøven er stabil, er denne prøvetagning ideel til diagnostisk brug. Dog skal prøven centrifugeres og afpipetteres inden for 10 minutter efter, at den er taget. Alternativt skal prøven stilles i isbad, hvorefter centrifugering og afpipettering skal finde sted inden for 60 minutter. Dette kan vanskeliggøre anvendelsen af denne målemetode i almenpraksis, da ikke alle har centrifuge, og da prøven skal håndteres direkte efter prøvetagningen.

Kapillært fuldblod måles på en blodprøve fra øre eller finger. Prøven analyseres umiddelbart ved hjælp af patientnært udstyr og kræver således ikke forsendelse til centrallaboratorium. Den væsentligste begrænsning er manglende præcision på det anvendte apparatur. Kun ganske få af de eksisterende apparater kan levere en usikkerhed (variationskoefficient) på målingerne, der er så lav, at det gør det anvendeligt, når diagnosen diabetes skal stilles. Samtidig har apparaterne ofte en betydelig bias – dvs., at apparatet systematisk måler for høje eller for lave værdier. Anvendelse af patientnært udstyr til måling af kapillært fuldblod til diagnostik forudsætter derfor, at apparaturet har en dokumenteret lav usikkerhed på målingen, og at der udføres regelmæssig og systematisk kvalitetssikring på apparaturet for at forebygge systematiske fejl (bias).

Venøst fuldblod måles på en vanlig blodprøve fra en veneprobe, typisk taget i armen. Da glukose er den væsentligste energikilde for blodet, falder glukosekoncentrationen efter prøvetagning med ca. 0,5 mmol/time. Et fald af denne størrelse kan have afgørende betydning for, om den korrekte diagnose stilles. Hvis målinger af glukose baseres på venøst fuldblod, skal prøven analyseres omgående (inden for 10 minutter) eller omgående nedkøles i isbad, hvor den skal forblive frem til analysen, som dog ikke bør foretages senere end 60 minutter efter, at prøven er taget. Da måling på venøst fuldblod indebærer flere fejlkilder end de to øvrige, uden at der er andre, væsentlige fordele ved metoden, kan den ikke anbefales anvendt i diagnostisk øjemed.

2.3 Prognose i relation til diagnostisk test

I henhold til WHO's anbefalinger kan diagnosen diabetes stilles både i fastende tilstand og gennem en glukosebelastning, mens American Diabetes Association anbefaler, at diagnosen stilles på fastmålinger, og at diagnosen kun bør stilles baseret på måling af plasmaglukose (9). Baggrunden for, at WHO fastholder, at diagnosen kan stilles både ved måling af faste-blodglukose og efter en glukosebelastning, er resultaterne af flere forløbsstudier (kohortestudier), hvor man gennem adskillige år har fulgt grupper af personer uden tidligere kendt diabetes med en diagnose stillet i forbindelse med screening i befolkningsundersøgelser. Det største af disse studier (DECODE-studiet) omfatter næsten 50.000 individer, mænd og kvinder i alle aldre, med en samlet observationstid, der overstiger

150.000 personår. Studiet har vist, at hver tredje person med diabetes overses, hvis diagnosen alene stilles på faste-glukose-målinger (10) **(1b)**. Disse europæiske observationer er efterfølgende bekræftet i populationsstudier fra bl.a. Asien (11) **(1b)** (DECOD-Asia).

DECODE-studiet har yderligere vist, at gruppen, der overses (personer med højt blodglukose efter en OGTT), har en højere dødelighed og en højere risiko for udvikling af hjerte-kar-sygdom end dem, der identificeres alene baseret på en faste-blodglukose (12) **(2b)**. På denne baggrund anbefaler WHO, at der udføres glukosebelastning i diagnostisk øjemed, hvis faste-blodglukose-værdien ligger højt i normalområdet (svarende til Impaired Fasting Glycemia).

2.4 Organisation af diagnostik (almenpraksis, centrallaboratorier mv.)

Årligt udvikler 10.000-20.000 danskere diabetes, og som anført antages ca. 100.000-150.000 at have diabetes uden at vide det. For at finde disse individer vil en langt større gruppe skulle undersøges for diabetes, og ideelt bør diagnosen derfor kunne stilles sikkert, hurtigt og med færrest mulige omkostninger (økonomi og tid) for såvel patient som sundhedsvæsen. Samtidig er diabetes en alvorlig diagnose, der er forbundet med betydelig risiko for udvikling af komplikationer fra hjerte, kredsløb, øjne, nyrer og nervebaner, den kræver ofte omfattende behandling (forebyggende medicinsk behandling og livsstilsændring), og endelig medfører diagnosen sociale konsekvenser i form af erhvervsbegrænsning og ændrede forsikringsforhold. Når diagnosen stilles, skal den derfor være sikker med minimal risiko for at stille en falsk positiv diagnose (diagnosen diabetes hos én, der ikke har sygdommen). Fordelene ved hurtig og enkel diagnostik skal derfor vejes op mod risikoen for en falsk positiv diagnose.

Den hurtige og billige diagnostiske test foregår lettest hos den praktiserende læge ved anvendelse af apparatur tilgængeligt i almenpraksis (kaldet patientnært udstyr), mens den sikreste måling foregår på et centrallaboratorium med anvendelse af plasmaglukose som målemetode. Tre studier (to danske og et finsk-dansk) har inden for de seneste år analyseret, om disse metoder kan erstatte hinanden i diagnostisk sammenhæng, ved at se på sammenhængen mellem plasmaglukose (målt på laboratorium) og kapillært fuldblod (målt på laboratorium med autoanalyser) (13) **(1b)**, patientnært udstyr (14) **(1b)** eller en kombination af flere metoder (15) **(1b)**.

Det første studie af Stahl et al. er et populationsbaseret studie af 400 raske personer uden diabetes og uden risikofaktorer for udvikling af diabetes, hvor der er udført glukosebelastning (13). Faste-plasmaglukose-værdierne var signifikant (0,5 mmol/l) højere end de tilhørende værdier målt på kapillært fuldblod.

Det næste studie omfattede 1.028 personer i alderen 40-69 år tilknyttet 3 praktiserende læger i Århus (14). Alle patienter i den relevante aldersgruppe

blev inviteret, og halvdelen deltog. I et trinvist diagnostisk udredningsprogram fik deltagerne målt plasmaglukose samt kapillært fuldblod-glukose (Hemocue[®]) (bestemt ved dobbeltbestemmelse). Fastende lå værdierne 0,9 mmol højere i plasma end i fuldblod, mens der ikke var forskel på værdierne i 2-timers-målingerne.

I det finsk-danske studie (15) indgik individer med høj risiko for at få diabetes, rekrutteret via annoncer i dagblade og andre medier. Målingerne af glukose (plasma og Hemocue) blev udført ved flere laboratorier, og studiet bekræftede en forskel på 0,9 mmol/l. Studiet viste desuden, at andre patientnære apparater havde væsentligt højere målesikkerhed. Dette gør dem mindre egnede i diagnostisk sammenhæng.

Sammenfattende viste studierne, at der kan opnås samme grad af målesikkerhed på patientnært udstyr som ved måling af plasmaglukose på et centrallaboratorium, hvis der anvendes dobbelt-bestemmelser på det patientnære udstyr. Studiet af Stahl et al. viste desuden, at der let kan opstå systematiske fejl i form af afvigelser fra den sande værdi (bias) ved måling på patientnært udstyr. Dette problem kan kun løses ved omhyggelig kalibrering og kvalitetssikring af det anvendte apparatur.

Sammenfattende om afbalanceringen mellem enkelhed og sikkerhed i diagnosen kan det konkluderes, at plasmaglukose (taget korrekt) er den mest præcise måling af glukoseniveaue og derfor bør anvendes, hvor det er muligt og hensigtsmæssigt. I almenpraksis kan måling af plasmaglukose gennemføres ved, at lægen tager blodprøven, centrifugerer den, afpipetterer plasma og sender dette til et centrallaboratorium, som også anbefalet af Dansk Selskab for Almen Medicin (16). Kapillært fuldblod kan ligeledes anvendes i diagnostisk øjemed, men i grænseområdet bør diagnosen bekræftes ved plasmamåling.

Uanset hvilken målemetode der anvendes, skal der gennemføres en løbende kvalitetssikring af metoden. I praksis er dette gennemført for plasmaglukose ved national standardisering og udsendelse af kontrolprøver. Tilsvarende kvalitetssikringsprogrammer for patientnært udstyr i almenpraksis er etableret i visse amter og er en forudsætning for, at apparaterne kan anvendes i diagnostisk øjemed.

Uanset hvilken målemetode og blodprøve som anvendes, vil der også være en biologisk variation i glukoseniveaue fra dag til dag. Dette gælder både i faste og efter en glukosebelastning, hvor den biologiske dag til dag-variation (den der ikke skyldes usikkerhed på målemetoden) er på 3-5%.

Med henblik på at sikre at diagnosen diabetes ikke stilles fejlagtigt, skal diagnosen derfor bekræftes ved fornyet måling af blod-/plasmaglukose på en anden dag, medmindre personen har klassiske, klare symptomer på diabetes, jf. anbefalingerne fra WHO (6).

Delkonklusion

- Diagnosen diabetes kan stilles i fastetilstanden og efter en glukosebelastningstest (OGTT)
- Måling af plasmaglukose er mere præcis end måling af blodglukose (**1b**).
- Der bør udføres en glukosebelastningstest på personer, der har faste-plasmaglukose højt i normalområdet, da en diabetisk tilstand ellers kan overses (som anbefalet af WHO) (**1a**).
- Det patientnære udstyr til blodglukosemåling hos den praktiserende læge kræver vedvarende kalibrering og kvalitetssikring (**1b**).

2.5 Sundhedsøkonomisk vurdering af forskellige diagnostiske strategier

Dette afsnit handler om de samfundsøkonomiske konsekvenser af at vælge forskellige diagnostiske strategier. I afsnittet vurderes de direkte omkostninger i sundhedsvæsenet og indirekte omkostninger ved hver af følgende tre diagnostiske strategier:

Model 1: Prøvetagning og analyse af fuldblodglukose i almenpraksis.

Model 2: Prøvetagning i almenpraksis og analyse af plasmaglukose på centrale laboratorier.

Model 3: Prøvetagning og analyse af plasmaglukose på centrale laboratorier.

De tre diagnostiske strategier er beskrevet i bilag 3. Forløbet forudsætter, at patienten allerede er vurderet som værende med høj risiko for at have diabetes, og inkluderer altså f.eks. ikke den konsultation, hvor patientens højrisikostatus erkendes. Af figurerne fremgår kvalificerede skøn for, hvor stor en andel af højrisikopatienterne, som vil skulle gennemgå de enkelte elementer i screeningsstrategierne. Baggrunden for disse kvalificerede skøn er nærmere beskrevet i bilag 3.

2.5.1 Data og metode

Omkostningerne til kontrol og behandling er opgjort som de samlede direkte behandlingsomkostninger, dvs., at omkostninger indgår, uanset hvem der betaler. Indirekte omkostninger i form af tidsforbrug og tabt arbejdsfortjeneste for patienterne er opgjort separat. Den korrekte værdisætning af patienters anvendte tid er et omdiskuteret emne. Ud fra en produktionsværditankegang³ kan produktionstab ved kortvarigt fravær til lægebesøg meget vel være tæt på nul, fordi arbejdet udføres på andre tidspunkter. Der er trods denne usikkerhed gennemført en følsomhedsanalyse, hvor der præsenteres tal svarende til 0-100% af den gennemsnitlige timeløn. Enhedsomkostningerne er baseret på sygesikringens takster (17), et privat laboratoriums takster (18) og timelønstal fra

3 Dvs., at værdien af tabt arbejdstid opgøres som værdien af den produktion, der går tabt, fordi en person ikke er til stede på sit arbejde.

Danmarks Statistik (19), og disse er dokumenteret i bilag 4⁴. Omkostningerne ved at gennemføre en glukosebelastningstest (OGTT) bør afspejle det ekstra ressourceforbrug, der ligger i denne procedure. Praksis i Danmark på dette område er forskellig. I Århus Amt kan der afregnes en ekstra konsultationstakst, idet man har vurderet, at dette står i et rimeligt forhold til det ekstra ressourceforbrug (20). Dette er ikke indeholdt i den normale fortolkning af sygesikringstaksterne (21). Her anvendes den normale tolkning af sygesikringstaksterne. Der er derfor gennemført en følsomhedsanalyse for dette, og de to måder at prisfastsætte en OGTT påvirker ikke resultatet væsentligt, jævnfør note til tabel 2.5.2.1.

2.5.2 Resultater

Omkostningsberegningerne for de tre diagnostiske modeller fremgår af tabel 2.5.2.1 (direkte omkostninger i sundhedsvæsenet) og tabel 2.5.2.2 (indirekte omkostninger).

TABEL 2.5.2.1

Direkte omkostninger i sundhedsvæsenet ved tre diagnostiske strategier

Omkostninger pr. diagnostikforløb	(kr.)
Model 1: Diagnostik i almenpraksis	160
Model 2: Kombineret diagnostik	270
Model 3: Diagnostik på laboratorium	90

Hvis der i omkostningsfastsættelsen af en glukosetoleranstest (OGTT) indgår to konsultationstakster i stedet for én, øges omkostningerne for model 1 og for model 2 begge med ca. 10 kr. pr. diagnostikforløb.

TABEL 2.5.2.2

Indirekte omkostninger i sundhedsvæsenet ved tre diagnostiske strategier

Patienternes tidsomkostninger pr. diagnostikforløb	(kr.)
Model 1: Diagnostik i almenpraksis	0-150
Model 2: Kombineret diagnostik	0-160
Model 3: Diagnostik på laboratorier	0-480

Rejsetiden til almenpraktiserende læge er antaget at være 2x10 min. og til laboratorium 2x30 min. Estimerer er følsomme for ændringer i disse antagelser.

Målt alene på direkte omkostninger i sundhedsvæsenet, som er de omkostninger, det offentlige sundhedsvæsen afholder, så er diagnostik på laboratorier (model 3) mest fordelagtig, idet diagnostik helt eller delvist i almenpraksis er væsentligt dyrere end diagnostik udført på laboratorier (tabel 2.5.2.1).

Hvis man ud fra en samfundsøkonomisk betragtning indregner patienternes tidsomkostninger i de samlede omkostninger, og samtidig er villig til at værdis-

4 Takster er ikke nødvendigvis lig de reelle omkostninger. Laboratorietaksterne er baseret på detaljerede omkostningskalkuler. Der findes ikke omkostningsstudier på sygesikringsområdet, der kan belyse de forhandlede taksters eventuelle afvigelse fra de reelle omkostninger. Sygesikringstakster og laboratorietakster har desuden den fordel, at de afspejler de reelle omkostninger, det offentlige må afholde i tilfælde af aktivitetsændringer.

sætte tidsforbruget svarende til den gennemsnitlige timeløn (kolonne 2, tabel 2.5.2.2), så ændres billedet imidlertid, så model 3 er den dyreste måde at udføre diagnostik på. Inklusive tidsomkostninger er de samlede omkostninger således 570 kr./diagnostikforløb for model 3 mod 310 og 430 kr./diagnostikforløb for henholdsvis model 1 og 2. Model 1 er ud fra en samlet samfundsøkonomisk vurdering billigere end model 3, så længe man er villig til at værdisætte tidsforbruget til mere end 20% af den gennemsnitlige timeløn, mens model 2 er billigere end model 3, så længe man er villig til at værdisætte tidsforbruget til mere end 54% af den gennemsnitlige timeløn.

Sammenlignes de to modeller med diagnostik helt eller delvist i almenpraksis, er model 2 ud fra en snæver økonomisk betragtning inferior i forhold til model 1, da den for alle tidsværdier er dyrere end model 1.

Hvis der ses snævert på samfundsøkonomien, må model 1 samlet set vurderes at være bedst.

Model 2 og 3 har dog potentielle ikke-økonomiske fordele i relation til bl.a. kvalitets sikring, og set i forhold til behandlingsomkostningerne på knap 5.000 kr. årligt jf. afsnit 5.4.2 er diagnostikomkostningerne ret ubetydelige.

Antallet af påbegyndte diagnoseforløb i Danmark kendes ikke, men hvis antallet af tilkomne nye diabetesstilfælde er 10-20.000/år, jf. kapitel 2.4, og det antages, at der iværksættes 3-5 diagnoseforløb for hvert nydiagnosticeret tilfælde⁵, vil der blive gennemført mellem 30.000 og 100.000 diagnoseforløb årligt, svarende til i størrelsesordenen 3 til 27 mio. kr. årligt i direkte sundhedsomkostninger, hvilket er en relativt beskedne omkostning set i forhold til de årlige udgifter til løbende kontrol og medicinsk behandling af type 2-diabetespatienter (ca. 575 mio. kr.)

Delkonklusion

- Diagnostik er billigst på laboratorium, hvis der kun fokuseres på direkte omkostninger.
- Inkluderes indirekte omkostninger (som f.eks. den screenede persons tabte arbejdsfortjeneste), og værdisættes tidsforbruget til mere end 20% af gennemsnitstimelønnen, er diagnostik billigst i almenpraksis (model 1). Disse beregninger er dog følsomme for estimater over patientens tidsforbrug.
- Den årlige udgift til diagnostik estimeres til 3-27 mio. kr.

2.6 Sammenfattende konklusioner og anbefalinger

Konklusioner

- Diagnosen diabetes kan stilles i fastetilstanden og efter en glukosebelastningstest (OGTT).

⁵ Antallet af diagnostiske udredninger pr. case vil afhænge af, hvordan personerne udvælges til diagnostik, om de fanges ved case-finding, massescreening eller screening ved højrisikostrategi.

- Måling af plasmaglukose er mere præcis end måling af blodglukose (**1b**).
- Diagnosen diabetes skal – hos patienter uden symptomer – baseres på mindst to uafhængige målinger udført på forskellige dage, der begge viser diabetiske værdier. Dette er nødvendigt for at minimere risikoen for at fejlklassificere en person uden diabetes som havende sygdommen.
- Der bør udføres en glukosebelastningstest på personer, der har faste-plasmaglukose højt i normalområdet, da en diabetisk tilstand ellers kan overses (som anbefalet af WHO) (**1a**).
- Apparat og procedurer, der vedrører det patientnære udstyr til blodglukosemåling hos den praktiserende læge, kræver, ligesom på hospitalet, vedvarende kalibrering og kvalitetssikring (**1b**).
- Den af WHO og American Diabetes Association definerede nye kategori – Impaired Fasting Glycemia – er ikke dokumenteret at have en plads i daglig klinisk rutine (men kan være et relevant objekt for fortsat forskning) (**1a**).
- Diagnostik er billigst på laboratorium, hvis der kun fokuseres på direkte omkostninger.
- Inkluderes indirekte omkostninger (som f.eks. den screenede persons tabte arbejdsfortjeneste), er diagnostik billigst i almenpraksis. Disse beregninger er dog følsomme for estimater over patientens tidsforbrug.
- De direkte omkostninger til diagnostik er i størrelsesordenen 3 til 27 mio. kr. årligt, hvilket er et relativt beskedent beløb set i forhold til omkostningerne ved løbende kontrol og medicinsk behandling.

Anbefalinger

- Det anbefales, at man tilslutter sig de af WHO opstillede diagnostiske krav, herunder at diagnosen hos patienter uden symptomer skal bekræftes ved gentagen måling på en anden dag (**B**).
- Det kan ikke anbefales, at den nye kategori »Impaired Fasting Glycemia« indføres i dansk diagnostik og sygdomsklassifikation (**A**).
- Diagnosen diabetes kan stilles på centrallaboratorium eller med patientnært udstyr (i begge tilfælde med kvalitetssikrede procedurer og metoder) (**A**).
- Apparat og procedurer, der anvendes i diagnostisk øjemed, skal løbende kvalitetssikres gennem nationale eller regionale kvalitetssikringsprogrammer. Dette gælder apparatur og procedurer både på centrallaboratorier og i almenpraksis (**B**).
- Diagnostik af diabetes baseres på måling af plasmaglukose, hvor håndteringen følger de opstillede anbefalinger (omgående centrifugering og afpittering eller omgående nedkøling i isbad og centrifugering eller måling inden for 60 minutter) (**A**). Ved måling af plasmaglukose er kravet til analytisk kvalitet: bias $<0,1$ mmol/l; imprecision $\leq 2,5\%$.
- Alternativt kan til diagnostisk formål anvendes måling på kapillært fuldblod på kvalitetssikret patientnært udstyr med usikkerhed på målingen af samme størrelsesorden som ved måling på plasma. Pga. større måleusikkerhed bør der foretages dobbeltbestemmelse, dvs. bestemmelse af den samme blodprøve to gange (**A**). Ved måling på kapillært fuldblod er kravet til

analytisk sikkerhed: bias $<0,2$ mmol/l; imprecision $\leq 4\%$ (modsvarende 0,2 mmol/l i det diagnostiske område for faste-glukose-målinger).

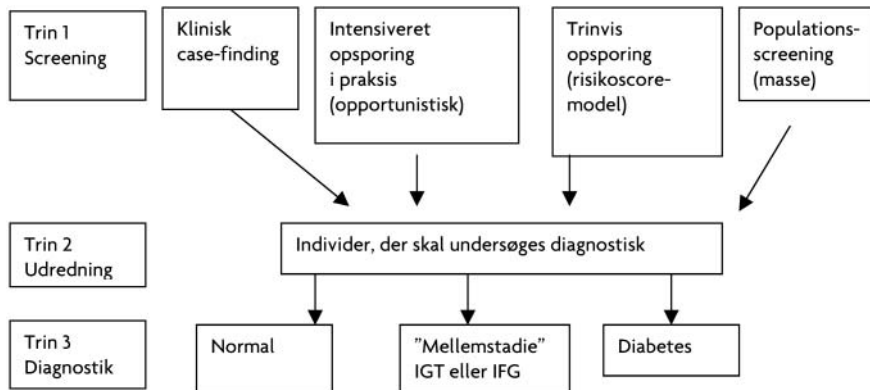
- Ved måling på kapillært fuldblod, hvor målingen ligger mellem 6,1 og 7,5 mmol/l, skal denne bekræftes gennem måling baseret på plasmaglukose.
- Ved glukosemålinger tæt på det diagnostiske område (faste-plasmaglukose 6,1-6,9 mmol/l eller kapillært fuldblod-glukose 5,5-6,0 mmol/l) skal patienten tilbydes videre udredning med glukosebelastning samt risikovurdering med hensyn til hjertesygdom (**B**).

3 Screening for type 2-diabetes

Opgørelser baseret på patienter med nykonstateret diabetes diagnosticeret enten i almenpraksis eller i hospitalsvæsenet har vist, at 30 til 50% af alle nydiagnosticerede type 2-diabetes-patienter har ét eller flere tegn på komplikationer, når diagnosen stilles (22;23), som udtryk for, at de har haft sygdommen i mange år forud for diagnostetidspunktet. Disse forhold har tilsammen dannet baggrund for, at American Diabetes Association (ADA) i 1997 (9) anbefalede screening for type 2-diabetes fra 45-års-alderen (hvor man tidligere anbefalede screening i højrisikogrupper). Den danske klaringsrapport fra 2000 anbefalede en mere aktiv opsporing blandt højrisikoindivider (uden dog at anbefale screening for type 2-diabetes) (2).

Tidlig opsporing og screening for type 2-diabetes kan etableres på flere niveauer med forskellig intensitet som beskrevet i figur 3.1.

FIGUR 3.1. Screening, udredning og diagnostik af type 2-diabetes



Definitioner anvendt i figur 3.1

Trin 1: Beskriver, med hvilken intensitet opsporingen eller screeningen skal finde sted. Dette omfatter:

- Klinisk case-finding= opsporing blandt patienter, der fremviser egentlige tegn på sygdom.
- Intensiveret opsporing=opportunistisk screening: mere aktiv opsporing blandt personer i højrisikogrupper.
- Trinvis opsporing=riskoscoremodellen: Trinvis screeningsmodel, hvor første trin er anvendelse af en risikoscore til identifikation af højrisikoindivider. Denne trinvis model kan enten implementeres via almenpraksis eller indgå i en massescreening ved postomdelte skemaer.
- Populationscreening=massescreening: screeningsaktivitet, hvor hele befolkningen (i bestemte aldersgrupper) er mål for screeningsindsatsen.

Trin 2: Udredning: Vedrører beslutningen om, hvilke individer identificeret i forbindelse med trin 1 der skal gå videre i en diagnostisk udredning.

Trin 3: Diagnostik: Vedrører valget af diagnostisk strategi, herunder klassifikation og analysemetoder, som beskrevet i kapitel 2.

Beslutningen om, hvorvidt der skal gennemføres screening for en given sygdom, må bl.a. baseres på forhold vedrørende sygdommens sværhedsgrad, validi-

teten af screeningstest, behandlings-muligheder og økonomi. I 1968 beskrev Wilson og Jungner, på vegne af WHO, 10 krav, der skulle opfyldes, for at screening kunne anses for relevant (24). Disse 10 krav er senere udbygget til 14 som beskrevet i Sundhedsstyrelsens redegørelse af 1990: »Screening – hvorfor – hvornår – hvordan?« (25).

1. Sygdommen skal udgøre et væsentligt sundhedsproblem
2. Der skal være en accepteret og effektiv behandling for patienter med erkendt sygdom
3. Diagnose- og behandlingsfaciliteter skal være tilgængelige
4. Sygdommen skal kunne påvises i et latent eller tidligt symptomgivende stadium
5. Der skal være egnede test eller undersøgelsesmetoder
6. Testen/undersøgelsesmetoden skal være acceptabel for befolkningen
7. Sygdommens forløb i ubehandlede tilfælde – herunder udviklingen fra latent til manifest fase – skal være tilstrækkeligt belyst
8. Behandlingsindikationerne skal være klart definerede
9. Omkostningerne ved sygdomsopsporing (herunder ved diagnostik og behandling af patienter) skal stå i rimeligt forhold til sundhedsvæsenets samlede udgifter
10. Screeningsindsatsen skal være en fortløbende proces og ikke en engangsforeteelse
11. Screeningsmetodernes validitet, tekniske effektivitet og prædiktive værdi skal være beskrevet
12. Ethiske, psykologiske og psykosociale konsekvenser af screening (inkl. af falsk negative og falsk positive testsvar) skal være beskrevet
13. De sundhedsøkonomiske konsekvenser af screening skal være beskrevet
14. Der skal foreligge detaljerede beskrivelser af organisation, styring, ressourcer, uddannelse og patientinformation.

I det følgende gennemgås disse 14 punkter systematisk i fem afsnit, hvert refererende til ét eller flere af de 14 krav. Kapitlet afsluttes med en sammenfattende rekommandation vedrørende screening.

3.1 Karakteristika ved type 2-diabetes

Krav 1: Sygdommen skal udgøre et væsentligt sundhedsproblem:

Diabetes er et væsentligt sundhedsmæssigt problem alene pga. omfanget (200.000-300.000 personer med diabetes i Danmark), sygdommens karakter og det forhold, at mindst 7% af de samlede sundhedsudgifter går til behandling af diabetes med tilhørende følgesygdomme (3;5).

Krav 4 og 7: Sygdommen skal kunne påvises i et latent stadium, og sygdommens forløb i ubehandlede tilfælde fra latent til manifest skal være tilstrækkeligt belyst:

Cirka halvdelen af alle type 2-diabetes-patienter i alderen 30-60 år ved ikke, at de har sygdommen. Disse patienter er derfor ikke i relevant behandling og

gennemgår ikke regelmæssig screening for komplikationer. Sygdommens forløb i den udiagnosticerede fase lader sig ikke præcist beskrive, da tidspunktet for sygdommens opståen ikke kan fastsættes. Opgørelser baseret på patienter med nydiagnosticeret diabetes fra USA og England (22;23) viser dog, at 20 til 30% af patienterne har diabetisk øjensygdom, når diagnosen stilles, at en tilsvarende andel har tegn på diabetisk nyresygdom, mens andelen af personer med tegn på hjerte-kar-sygdom varierer (pga. forskelle i definition af hjerte-kar-sygdom og i sammensætning af patientpopulationen). Samlet har ca. 50% af alle patienter med nykonstateret type 2-diabetes én eller flere komplikationer, når diagnosen stilles. Den sandsynlige latenstid fra sygdommens opståen til klinisk diagnose er estimeret til mellem fem og elleve år (26) (4).

Delkonklusion

- Type 2-diabetes er et væsentligt sundhedsproblem (1a).
- Type 2-diabetes kan påvises i et latent stadium 5-11 år tidligere end det tidspunkt, hvor sygdommen ellers ville diagnosticeres (når sygdommen giver symptomer) (1b).
- Den latente diabetes antages at have ledt til komplikationer allerede på diagnosetidspunktet hos op mod 50% af patienterne. Disse komplikationer kan potentielt forebygges ved tidlig behandling (1c).

3.2 Evaluering af diagnostiske test og screeningsstrategier

Krav 5, 6 og 11: Der skal være egnede test eller undersøgelsesmetoder, de skal være acceptable for befolkningen, og deres validitet, tekniske effektivitet og prædiktive værdi skal være beskrevet:

Formålet med at foretage screening for type 2-diabetes er at identificere personer med diabetes med ingen eller meget diskrete kliniske symptomer på diabetes.

Ved vurdering af **testsystemets validitet** opdeles den screenede population i følgende kategorier: De sandt positive, som er de personer, der direkte får gavn af screeningen, da de vil blive diagnosticeret tidligere end ved klinisk case-finding. De sandt negative, som er de personer, der beroliges på et sandt grundlag. De falsk negative, som er de personer, der har sygdommen, men som ved en screeningsundersøgelse findes raske og får en falsk tryghed, hvilket i yderste konsekvens kan medføre forsinket diagnostik. De falsk positive, som er personer, som ved screeningsundersøgelsen testes positive, men som reelt er raske. Disse udsættes for yderligere diagnostik og eventuel unødigt angsteligørelse. De psykologiske konsekvenser af at blive rubriceret som falsk positiv og falsk negativ gennemgås i kapitel 3.4.

3.2.1 Begreber

TABEL 3.2.1

Mulige udfald af screeningstest. Den person, der findes syg ved testen, kan være reelt syg eller rask, og den person, der findes rask, kan være rask eller syg.

Test	Diagnose		
	Syg	Rask	
Syg	a , sandt positiv	b , falsk positiv	PPV: $a/a+b$
Rask	c , falsk negativ	d , sandt negativ	NPV: $d/c-d$
	Sensitivitet: $a/a+c$	Specificitet: $d/b+d$	

Tabel 3.2.1 viser den mulige kategorisering af en person ved udførelsen af en screeningstest.

Sensitiviteten er sandsynligheden for at blive testet positiv, givet man er syg, det vil sige, hvor stor en andel af de syge der fanges ved en given test. **Specificiteten** er sandsynligheden for at blive testet negativ, givet man er rask. Sensitiviteten og specificiteten er mål, som anvendes til vurdering af validiteten af screeningstest. De er et mål for, hvor god den enkelte test er til at diskriminere imellem syge og raske. De er derfor vigtige mål for sundhedsmyndighederne, når der skal træffes beslutning om implementering af en given test. Antallet af såvel falsk positive som falsk negative bør minimeres. Ved en høj sensitivitet vil der være få falsk negative svar, og ved en høj specificitet vil der være få falsk positive svar. Sensitiviteten stiger på bekostning af specificiteten. Opnåelse af en højere sensitivitet vil medføre, at flere raske personer testes positive, hvilket vil føre til, at specificiteten falder. Det optimale er en test med så høj sensitivitet såvel som høj specificitet som muligt.

Sandt positiv-rate (positive prædiktive værdi (PPV)): er sandsynligheden for, at en person er syg givet positiv test. Med andre ord, hvor sikkert er det, at personen er syg, når testen er positiv? **Sandt negativ-rate (negative prædiktive værdi (NPV)):** er sandsynligheden for, at en person er rask givet negativ test. Det vil sige, hvor sikkert er det, at personen er rask, når testen er negativ. De prædiktive værdier er meget vigtige mål for behandler og patient. Ved en lav positiv prædiktiv værdi, vil man skulle tolke testresultatet med varsomhed, det vil sige, man må sige til patienten, at selvom testen er positiv, er det ikke sikkert, at patienten er syg. Samtidig vil en høj negativ prædiktiv værdi kunne bruges til at sikre patient og behandler, at patienten er rask.

De prædiktive værdier er afhængige af sygdomsforekomsten (prævalensen) i den enkelte befolkningsgruppe. I befolkninger med en høj sygdomsforekomst vil de prædiktive værdier for en test altid være højere end i befolkninger med en lavere sygdomsforekomst.

Ud over ovenstående vurdering af screeningstest bør de ligeledes være simple, patientnære (det vil være en fordel, hvis de kan anvendes i almenpraksis), cost-effective, sikre og acceptable for såvel sundhedsvæsenet som for befolkningen generelt.

3.2.2 Egnede test eller undersøgelsesmetoder

Krav til screeningstest vs. diagnostiske test for diabetes

Screeningstest: Den ideelle screeningstest skal være simpel, kunne tages når som helst på dagen, ikke være tidskrævende, skal kunne anvendes patientnært, helst i eller i tilknytning til almenpraksis. Den skal have en høj sensitivitet, hvilket typisk fører til et tab i specificitet. Ingen af de i dag anvendte screeningstest for diabetes opfylder alle disse krav.

Diagnostisk test: Skal være sikker, med høj specificitet. Da den typisk udføres som trin 2 i en diagnostisk udredning, på en væsentligt mindre andel af populationen og på individer med høj sygdomsrisiko, accepteres typisk en test medførende højere omkostninger kombineret med lidt flere gener for patient og behandler.

Screeningstestens formål er således at identificere individer med høj risiko for at have sygdommen, mens den diagnostiske test er den endelige konfirmation af, om individet har eller ikke har en given sygdom. Oftest er der klar forskel på en screeningstest og en diagnostisk test. Klassiske eksempler er screening for livmoderhalskræft og brystkræft, hvor hhv. vaginal smear og mammografi anvendes som screeningstest, mens diagnosen stilles på basis af en vævsprøve. Ved diabetes findes ikke en tilsvarende klar adskillelse, idet måling af blod- eller plasmaglukose ofte indgår som screeningstest. Screeningstest og diagnostiske test (faste-plasmaglukose eller oral glukosebelastning) bliver således identiske, hvilket umuliggør beregning af sensitivitet og specificitet.

I det følgende gennemgås følgende muligheder for screening for type 2-diabetes:

- Anvendelse af spørgeskemaer/risikoscoringsystemer
- Måling af HbA1c (sukkerhæmoglobin, der estimerer det gennemsnitlige glukoseniveau igennem de sidste ca. 2-3 måneder)
- Måling af tilfældig (random) blodglukose (RBG)
- Måling af fasteblodglukose (FBG)
- Kombinerede strategier.

Anvendeligheden af den orale glukosebelastningstest (OGTT) som screeningstest gennemgås ikke, da testen er udviklet og etableret som diagnostisk redskab og ikke som screeningsinstrument. Samtidig er testen besværlig og omkostningsfuld og forudsætter, at personen kommer fastende. WHO anbefaler da også, at man anvender faste-plasmaglukose som primær prøve og så efterfølgende laver en OGTT på personer med plasmaglukose højt i det normale område (IFG). Ligeledes er muligheden for anvendelse af fruktosamin ikke belyst, da metoden stort set ikke anvendes i Danmark.

I tabel 3.2.2 er de forskellige screeningsstrategier opsummeret. Gennemgang af eventuel brug af urinstix til screening er ikke medtaget i denne MTV-rapport, da det regnes for en forældet analyse i denne henseende.

Spørgeskemaer

I løbet af de sidste 8 år er der udviklet flere forskellige risikoscoringsystemer. Det drejer sig om simple spørgeskemaer og scoringssystemer, der baseres på oplysninger, som oftest findes i egen læges registreringssystem. Fordelene ved risikoscoringsystemerne er, at de ikke er invasive, prisen er forholdsvis lav, og systemerne kan udføres hvor som helst og når som helst. Spørgeskemaer kan anvendes i massescreeningsprogrammer eller som led i en systematiseret case-finding via egen læge.

De enkelte risikoscoringsystemer indeholder forskellige grader af oplysninger om symptomer og risikofaktorer til diabetes. Disse oplysninger er enkle oplysninger, der er let anvendelige i et simpelt spørgeskema (27-29) (1b). Enkelte modeller indeholder oplysninger, som kan indhentes via den praktiserende læges journalsystem (30) (2b) (31) (1b).

Jo flere oplysninger (parametre), der indgår i de enkelte risikoscorer, jo højere sensitivitet opnås. Ved at inkludere mange oplysninger bliver modellerne ofte mere komplicerede. Dette kan medføre, at de bliver mindre acceptable for befolkningen, og som eventuel konsekvens heraf er der flere, som ikke ønsker deltagelse i en screeningsundersøgelse.

Scoringssystemerne er alle udviklet på tværsnitstudier. I studierne (27-29;31) (1b) er scoringssystemet yderligere afprøvet på en anden kohorte end den, den er udviklet på. Sensitiviteten for de forskellige scoringssystemer er forholdsvis høj, 75-80%, hvorimod specificiteten svinger fra 35 til 56%. Et enkelt studie af Griffin et al. (30) (2b) har ikke afprøvet risikoscoringen på en uafhængig befolkningsgruppe, men har opdelt data fra befolkningsgruppen i to halvdele. Den ene halvdel er anvendt til udvikling af scoren, den anden halvdel til validering. Sensitiviteten og specificiteten for denne score er henholdsvis 77% og 72%. Ingen af disse redskaber er optimale, men kan anvendes til identifikation af højrisikoindivider i en trinvis screeningsstrategi, hvor et spørgeskema vil være første trin.

I hvilke aldersgrupper er det rimeligt at anvende risikoscoringsystemer?

Alder indgår som den væsentligste risikofaktor i flere scoringssystemer og bidrager derfor med mange point i den samlede risikoscore. I et dansk (endnu ikke publiceret) spørgeskema vil man ved en alder på 60 år score 4 point (til sammenligning vægtes familiær disposition hos to eller flere i den nærmeste familie eller BMI over 30 med 2 point), idet mere end hver tiende 60-årige dansker har diabetes. For helt unge gælder tilsvarende, at prævalensen af diabetes er meget lav. Anvendelsen af et scoringssystem blandt unge (0-35 år) medfører en høj andel falsk positive svar. Risikoscoringsystemer er derfor bedst egnede i aldersgruppen 35-55 (evt. 60) år. I aldersgruppen under 35 år bør indsatsen rettes mod opsporing af personer med kliniske symptomer (klinisk case-finding) samt intensiveret opsporing blandt personer med meget høj risiko (kvinder med graviditetsdiabetes, personer med massiv familiær disposition samt indvandrere af asiatisk herkomst). Blandt personer over 60 år er prævalen-

sen af ikke-erkendt diabetes så høj (6-10%), at de i dag eksisterende risikoscore-systemer ikke er velegnede. Her er der behov for udvikling af mere følsomme instrumenter til risikovurdering.

Glykeret hæmoglobin

Glykeret hæmoglobin (HbA1c) kan måles på både venøst fuldblod (blodprøve fra armen) og kapillært fuldblod (blodprøve fra øreflip). Fordelene ved måling af glykeret hæmoglobin er, at metoden ikke kræver nogen forberedelser af patienten og kan tages på alle tidspunkter af døgnet.

Der findes forskellige former for glykeret hæmoglobin. Den hyppigst anvendte og mest stabile måling er HbA1c. HbA1c er et godt mål for en eventuel kronisk forhøjelse af blodglukosekoncentrationen, da den afspejler den gennemsnitlige blodglukose i løbet af de sidste 2-3 måneder. Måling af HbA1c bruges desuden ofte til vurdering af den glykæmiske regulation hos patienter med type 2-diabetes. Det har igennem mange år været diskuteret, om HbA1c kan anvendes til *diagnostik* af diabetes. Dette er problematisk. Davidson et al. (32) har vist, at 60% af de personer, som diagnosticeres på basis af faste-plasmaglukose på mellem 7,0 og 7,7, har et normalt HbA1c.

Spørgsmålet er: Kan HbA1c anvendes som screeningsredskab? Og hvis ja: Hvilke begrænsninger har HbA1c?

Mange af de studier, der findes vedr. vurdering af HbA1c som screeningsredskab, har valgt en høj cutoff-værdi for HbA1c, hvilket ikke er relevant i en screeningssammenhæng, da det, jf. Davidsons fund, vil medføre mange falske negative fund. Studier med cutoff-værdier fra 5,8 til 6,3% har fundet en sensitivitet på 66-95% og specificitet på 67-98% (se tabel 3.2.2).

Der er store forskelle imellem de enkelte studier. Dette skyldes bl.a. store forskelle i, hvilke personer der er inkluderet i de enkelte studier. I nogle studier er patienter med type 2-diabetes inkluderet, i andre studier er blodprøvetagningen taget på personer i høj risiko for udvikling af sygdommen.

En væsentlig begrænsning i brugen af HbA1c er de store forskelle på de forskellige HbA1c-analyser, der er på markedet. Det er derfor vanskeligt at sammenligne HbA1c-værdier målt på forskellige laboratorier. Der har tidligere ikke eksisteret hverken nationale eller internationale standardiseringer af HbA1c-analyserne, hvilket har vanskeliggjort fastsættelse af screenings-cutoff-værdier. Der er i 2002 udviklet en international standard for HbA1c-analysen, men før denne er fuldt implementeret, er det ikke muligt at anvende HbA1c som screeningsredskab. Standardiseringen af HbA1c-analysen vil dog ikke føre til, at HbA1c-målinger direkte kan anvendes som screeningsinstrument, idet sammenhængen mellem HbA1c og glukosekoncentrationen er relativt dårlig i det normale og lave område (grænseområdet mellem det normale og diabetes).

Den tilfældigt målte blodglukose (random blood glucose)

En blodglukose, der er taget på et tilfældigt tidspunkt på dagen, kaldes en tilfældig (random) blodglukose. Der tages ikke hensyn til, hvornår personen har spist. Fordelen ved den tilfældige blodglukose er, at personen ikke behøver at være fastende, og at prøven kan tages på patientnært udstyr, og dermed får man svar umiddelbart i forlængelse af prøvetagningen. Anvendeligheden af tilfældig blodglukose som screeningsinstrument er vurderet i enkelte studier (33) (4) (34) (4). Problemet ved disse studier er, at de som referencemetode anvender serumglukose eller kapillærglukose, hvilket ikke er de optimale referencemetoder. De anvender ligeledes høje cutoff-værdier, hvilket resulterer i lave sensitiviteter. Engelgau (33) (4) finder, at der er en sammenhæng imellem alder og random blodglukose, og foreslår aldersspecifikke cutoff-værdier. Samtidig finder både Engelgau og Simmons (34) (4), ikke overraskende, at tiden, fra man har spist, til man bliver testet, har betydning for sensitiviteten og specificiteten. Hvis man skal tage hensyn til disse faktorer, vil måling og tolkning af tilfældig blodglukose blive kompliceret. Tilfældig blodglukose kan dog anvendes til at udelukke diabetes, idet tilfældig plasmaglukose $<5,5$ mmol/l eller tilfældig kapillærblodglukose $<4,5$ mmol/l betyder, at diabetes er usandsynlig.

Faste-blodglukose

Faste-blodglukose skal tages efter 8 timers faste, hvilket vil sige, at personen ikke må spise eller drikke 8 timer før blodprøvetagningen. Glukose kan, som beskrevet i kapitel 2, måles på henholdsvis plasma, kapillærfuldblod og venøst fuldblod.

Hvis faste-glukose skal anvendes som screeningstest, er det altafgørende, at der anvendes cutoff-værdier, der er lavere end det diagnostiske cutoff på 7,0 mmol/l. Baggrunden for dette er bl.a., at DECODE-studiet, et europæisk multicenterstudie med deltagelse af 13 centre fordelt over hele Europa, har vist, at hvis faste-glukose 7,0 mmol/l anvendes som diagnostisk cutoff, vil 1/3 af personerne med diabetes misklassificeres som raske, da disse kun har en diabetisk 2-timers værdi. Dette er rationalet bag WHO's anbefalinger om, at personer med faste-glukose højt i normalområdet skal have lavet en OGTT. Det vil derfor være afgørende at anvende cutoff-værdier for faste-glukose, der er lavere end den diagnostiske grænse, i en screening. Ved gennemgang af litteraturen er cutoff-værdier lavere end 7,0 mmol/l derfor vurderet. Der er store forskelle imellem de enkelte studier. Dette kan dels skyldes populationsforskelle (f.eks. er testen i nogle studier kun udført på personer med særligt høj risiko for udvikling af diabetes), dels metodeforskelle på glukosemålingerne. Nogle studier har yderligere inkluderet personer med kendt type 2-diabetes i analyserne, og da disse personer typisk har væsentligt højere faste-glukose-værdier, øges metodens sensitivitet kunstigt. Cutoff-værdier for faste-plasmaglukose på 5,7-6,5 har en sensitivitet og specificitet på henholdsvis 68-88% og 76-97%. Ved måling af faste-kapillærglukose opnås samme resultater.

Kombinerede strategier

Som det fremgår af de ovenstående afsnit, er alle strategier baseret på enkeltmetoder forbundet med betydelige problemer. Sættes skæringspunktet ved screeningen for lavt (med hensyn til risikoscore, blodglukose eller HbA1c), vil mange skulle gå videre til diagnostisk testning, og af disse vil få have sygdommen. Andelen af falsk positive vil derfor være høj. Dette øger belastningen for individer og sundhedsvæsen. Sættes skæringspunktet højt, vil få skulle gå videre til diagnostisk testning, men mange med diabetes vil fejlagtigt blive karakteriseret som raske (falsk negative test).

Disse problemer kan reduceres, hvis man kombinerer forskellige screeningsstrategier, hvor 2 eller flere af følgende – spørgeskema, HbA1c, tilfældig blodglukose eller faste-glukose – kombineres. To studier har sammenlignet henholdsvis kombinationer af HbA1c og faste-plasmaglukose (35) (2b) og faste-plasmaglukose og HbA1c eller glykeret fruktosamin (36) (2b). Ved anvendelse af disse kombinerede strategier opnås højere positive prædiktive værdier. De ovenfor beskrevne kombinationsmodeller kræver dog betydelig videreudvikling og validering, før de kan implementeres i daglig klinisk praksis.

Delkonklusion

- Der foreligger validerede screeningstest, hvor validitet, sensitivitet, specificitet og prædiktiv værdi er kendt. De fleste test medfører kun minimale gener for befolkningen og bør derfor være acceptable (2b).
- Der foreligger dog p.t. ingen studier, som systematisk har vurderet en screeningsstrategi baseret på opsporing af individer i højrisiko for udvikling af diabetes ved hjælp af spørgeskemaer og efterfølgende måling af ikke-faste-blodprøver, hvilket vil minimere antallet af faste-blodprøver og antallet af glukosebelastningstest. Der findes heller ikke litteratur, der har vurderet befolkningens reaktion på disse screeningsstrategier. En sådan er på vej i Danmark (37) – resultater forventes i løbet af 2004.
- Endelig findes der ingen simple screeningsmetoder med høj sensitivitet (>90%), som samtidig medfører en acceptabelt høj specificitet (>80%). På denne baggrund vil en simpel og sikker screening for diabetes ikke kunne gennemføres (2a).
- Hvis en mere intensiv opsporing af personer med ikke-erkendt diabetes ønskes gennemført, må det indtil videre anbefales, at de praktiserende læger har øget fokusering på personer, der er overvægtige, fysisk inaktive, kvinder med tidligere graviditetsdiabetes og personer, der har familiær opbobning af diabetes (5).

TABEL 3.2.2**Oversigt over de forskellige screeningstest**

Metode/test	Anvendelse/forudsætninger	Cutoff	Sensitivitet/ Specificitet (%)	Kommentarer Screening vs. diagnostik	Evidens	Reference
Spørgeskemaer	Gode i en trinvis screeningsstrategi. Reducerer antallet af blodprøver. Kan sendes pr. brev eller udleveres i almenpraksis. Anvendes i aldersgruppen 40-70 år.	Cutoff er specifikt for det enkelte spørgeskema	Sens: 70-80 Spec: 35-56	Kun screening	1b 2b	(27-29;31) (30)
HbA1c (sukkerhæmoglobin)	Personer skal ikke være fastende. Kan tages i almenpraksis. Kan tages i øret eller finger. Der skal findes nationale standarder til analysemetoderne.	5,8-6,3	Sens: 66-95 Spec: 67-98	Kun screening Ikke diagnostik	2a 2b 3b	(38) (36;39-41) (42)
Random blodglukose	Personer skal ikke være fastende. Gode i en trinvis screeningsstrategi. Reducerer antallet af diagnostiske test. Kan tages i øret eller finger. Kan måles og analyseres i almenpraksis. Svar med det samme.	6,1-8,0	Sens: 34-90 Spec: 80-97	Kun screening	3b 4	(43) (33;34)
Fasteblodglukose	Personerne skal være fastende. Skal foregå om morgenen. Ved måling af plasmaglukose (FPG) kan der ikke gives svar med det samme. Ved måling af blodglukose (FBG) kan svar gives med det samme.	FPG: 5,7-6,5 FBG: 5,0-6,7	Sens: 68-88 Spec: 76-97 Sens: 75-83 Spec: 79-93	Ved anvendelse af faste-værdier vil ca. 2/3 af personerne med type 2-diabetes blive opdaget ved den indledende test	2b 2b og 3b	(44-53) (54) (45)

3.3 Er der dokumentation for, at screening påvirker prognosen?

Krav 2: Der skal være en accepteret og effektiv behandling for patienter med erkendt sygdom:

I kapitel 5 konkluderes det, at den medicinske (farmakologiske og polyfarmakologiske) behandling af type 2-diabetes har effekt på specielt morbiditeten hos type 2-diabetes-patienter, og der henvises derfor til dette kapitel.

Krav 8: Behandlingsindikationerne skal være klart definerede:

Spørgsmålet er nu: Er der en klar behandlingsindikation for patienter med nykonstateret diabetes? Spørgsmålet kan reformuleres til: Foreligger der dokumentation for, at screening og tidlig intervention og behandling fører til en bedre prognose for patienten end den, der observeres hos patienter diagnosticeret ved kliniske symptomer kombineret med efterfølgende optimal farmakologisk og non-farmakologisk (adfærdsorienteret) behandling?

Der er til dato ikke gennemført gode, prospektive, randomiserede studier, der dokumenterer en effekt af screening og tidlig intensiv behandling på prognose-

sen. Ét danskledet internationalt studie søger at belyse denne problemstilling, men resultaterne kan tidligst forventes i løbet af 2007-2008 (37). Der foreligger dog enkelte studier, som gennem modellering af data fra epidemiologiske studier og resultater af interventionsstudier søger at estimere effekten af screening og tidlig intervention vurderet op mod intensiveret opsporing eller systematisk screening. Disse studier kommenteres nærmere i afsnit 3.6.

Delkonklusion

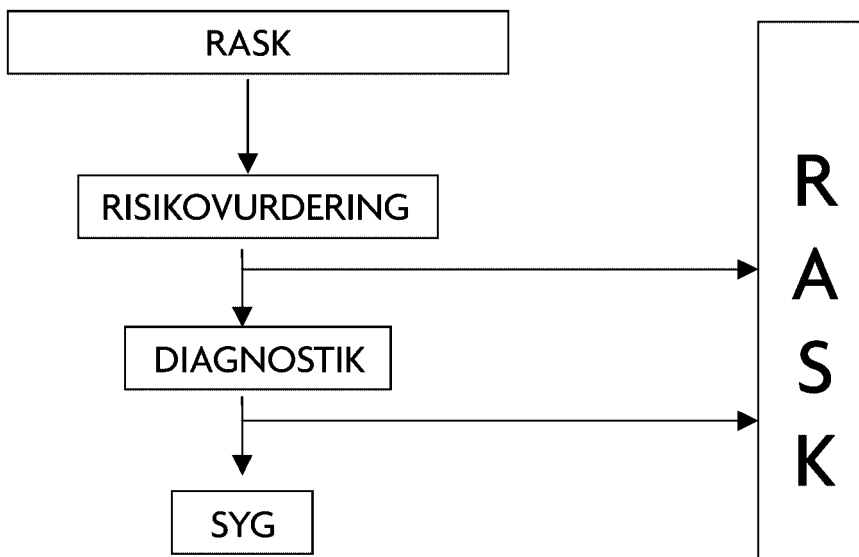
- Der er evidens for, at såvel medicinsk behandling som livsstilsændring kan forbedre prognosen hos patienter med diabetes diagnosticeret på basis af kliniske symptomer gennem intensiv behandling af blodglukose, blodtryk og blodlipider (1a).
- Der savnes god dokumentation for, at screening og efterfølgende tidlig intensiv behandling af patienter, der er fundet ved screening, nedsætter risikoen for udvikling af komplikationer og nedsætter dødeligheden, men dette må dog formodes at være tilfældet vurderet på epidemiologiske studier.

3.4 Patientperspektivet. Psykiske og sociale konsekvenser af screening for type 2-diabetes

Krav 12: Etiske, psykologiske og psykosociale konsekvenser af screening (inkl. falsk negative og falsk positive testsvar) skal være beskrevet:

I en screeningsproces vil et individ, der opfatter sig selv som rask, gennemgå et undersøgelsesprogram, der typisk omfatter en trinvis vurdering som illustreret i nedenstående figur 3.4.1. I alle trin af screeningsprocessen kan udfaldet være »rask eller syg«, og hver gang kan udfaldet være korrekt (sandt) eller ukorrekt (falsk).

FIGUR 3.4.1.



At modtage et tilbud om en screeningsundersøgelse må formodes at kunne medføre psykiske og/eller sociale konsekvenser, selv i de situationer, hvor personen hurtigt kan kategoriseres som rask. Faktorer som ventetid til undersøgelse, yderligere undersøgelser, hvilken instans der gennemfører diagnostikken, og resultatet af undersøgelsen må ligeledes formodes at kunne påvirke omfanget af konsekvenser.

I dette afsnit vil den viden, der findes om psykiske og sociale konsekvenser af screening for type 2-diabetes, blive gennemgået, herunder konsekvenserne af:

- at blive inviteret til screeningsundersøgelse
- ventetiden til undersøgelsen
- at blive risikovurderet ved hjælp af en enkel screeningsundersøgelse
- primært at få et positivt eller »måske« positivt svar for senere at blive erklæret rask
- at blive erklæret syg.

Desuden vil forslag til forebyggelse af negative konsekvenser blive givet, hvor der findes relevant viden. Til sidst i afsnittet vil problematikken om non-respondenter, den gruppe, som vælger ikke at lade sig undersøge trods rådet herom, blive berørt. Psykiske og sociale konsekvenser af at *have* diabetes indgår ikke i denne analyse, da de ikke har specifik relevans for stillingtagen til eventuel screening for type 2-diabetes.

Der er foretaget litteratursøgning i databaserne PubMed, Embase, CINAHL og PsykInfo inden for sygdomskategorierne diabetes, hjerte-kar-sygdom og cancer, idet der kun blev identificeret få studier, der belyser konsekvenserne ved screening for type 2-diabetes. Det må imidlertid formodes, at den viden, som haves om psykiske og sociale konsekvenser ved screening af andre kroniske sygdomme og andre risikofaktorer (som f.eks. forhøjet blodtryk og forhøjet kolesterol), i større eller mindre omfang kan overføres til type 2-diabetes. Det er ligeledes fundet hensigtsmæssigt at inddrage viden og erfaring fra screeningsundersøgelser af sværere kroniske sygdomme/maligne tilstande. Dokumentation for psykiske og sociale konsekvenser af screening hentes således fra tre niveauer:

- Screening for type 2-diabetes
- Screening for andre kroniske sygdomme og risikofaktorer
- Screening for sværere kroniske sygdomme/maligne tilstande.

3.4.1 »Invitationen« til screening for type 2-diabetes

Tilbud om at deltage i et screeningsprogram kan have såvel fordele som ulemper. Tilbuddet kan opfattes som en betryggende foranstaltning, således at man er sikker på, at man er rask. Det er imidlertid også påpeget, at tilbuddet kan medføre følelse af skyld, hvad enten individet tager imod tilbuddet eller ej. Baggrunden for denne reaktion er, at screeningsprogrammet er sat i værk af sundhedssystemets eksperter og politikere, som dermed sætter normer for »den rigtige« sundhedsadfærd. Dette kan medføre, at personer, der ikke følger nor-

merne, herunder at deltage i et screeningsprogram, føler sig som syndere. Et dansk studie har beskæftiget sig med konsekvenserne af at screene for diabetes med tilsendte urinstix, som modtagerne selv skulle anvende og efterfølgende sende resultatet til vurdering (55). Studiet anvendte interviews som datakilde og viste blandt andet, at tilbuddet blev opfattet således, at hvis man ikke undersøgte sig selv og reagerede på det, så ville det være ens egen skyld, hvis sygdommen alligevel var til stede, og komplikationer som f.eks. blindhed opstod, fordi der ikke blev startet behandling i tide.

Enkelte artikler beskæftiger sig med, hvilke informationer der bør være givet i invitationer til screening generelt (56). I figur 3.4.2. er angivet forslag til, hvilke informationer der bør være givet i forbindelse med en invitation til screening for type 2-diabetes.

FIGUR 3.4.2. Informationer, som bør være givet i invitationen til screening for type 2-diabetes (inspireret af Marteau 1990 (56))

- Hvorfor den aktuelle patient er indkaldt (f.eks. tilhører en bestemt aldersgruppe hos en bestemt læge)
- Beskrivelse af risikoen ved at have type 2-diabetes
- Hvordan deltagelse i screeningsprogrammet kan reducere denne risiko
- Testproceduren
- Hvornår og hvordan testresultatet er tilgængeligt
- Sandsynligheden for et positivt resultat
- Betydningen af både negative og positive resultater
- Hvad skal der ske, hvis resultatet er positivt?

3.4.2 Ventetid til undersøgelsen

Konsekvensen af den ventetid, der er fra invitationen til screeningsundersøgelsen, er ikke tidligere undersøgt hverken i et screeningsprogram for type 2-diabetes eller for andre kroniske sygdomme af ikke-malign karakter. Den viden, der findes om konsekvenserne af ventetid, er fra studier af screening for brystcancer (57) (1b). Her meddeles, at 18% i ugen op til screeningsundersøgelsen havde haft søvnforstyrrelser, 16% gik og var ængstelige, 13-14% havde svært ved at slappe af eller koncentrere sig, 12% var irritable, og 7% havde svært ved at føle sig glade. Den rapporterede ændrede adfærd fandtes især blandt kvinder, der ved testen var fundet mest ængstelige eller depressive. Undersøgelsen bygger på 2 psykometriske målinger, før og efter at kvinderne blev tilbudt screening. Undersøgelsen bekræfter, at tilbuddet påvirker en forholdsvis stor andel, og at der for den gruppe, der har valgt at lade sig undersøge, er målelige påvirkninger på psykologisk niveau i ventetiden. Ligeledes bekræfter undersøgelsen, at der er særligt sårbare grupper. Trods det faktum, at type 2-diabetes ikke opfattes som en »malign« sygdom, må man formode, at et tilbud om screening for type 2-diabetes og efterfølgende ventetid til undersøgelse ligeledes kan have konsekvenser af psykisk og social karakter.

3.4.3 Screeningsundersøgelsen og den efterfølgende diagnostiske udredning

Som anført kan en screening for type 2-diabetes f.eks. være et patientadministreret spørgeskema om risikofaktorer eller en blodglukose taget på et tilfældigt

tidspunkt hos egen læge. Fordelen ved disse metoder er, at de er billige, enkle og kan udføres af patienten selv eller dennes læge. Ulempen er imidlertid som tidligere beskrevet, at de ikke sikkert kan kategorisere de undersøgte i »sandt syge« og »sandt raske«. Der vil ved brug af simple screeningsmetoder være en forholdsvis stor gruppe personer, som skal videreundersøges for at kunne erklæres syge eller raske. De personer, der bliver erklæret »måske syge«, men som senere bliver erklæret raske, vil givetvis blive påvirket af situationen, hvilket kan medføre konsekvenser af psykisk og/eller social art. Der findes imidlertid ingen studier, der belyser de psykiske og sociale konsekvenser af et falsk positivt svar ved screening for type 2-diabetes. I andre sygdomsgrupper er det beskrevet, at kvinder føler større angst, hvis der skal foretages en ny undersøgelse i forbindelse med screening for brystkræft. Det er dog usikkert, hvor intens og langvarig virkningen er (58) (1b). Det er ligeledes beskrevet, at en falsk positiv diagnose efterfølgende kan give anledning til usikkerhed og bekymring (58) (1b). Det konkluderes imidlertid i en dansk oversigtsartikel (59) (1a), at det er vanskeligt at påvise signifikant ændrede psykiske reaktioner generelt i grupper af falsk positive, men at der formentlig er en særligt sårbar gruppe, som får sværere konsekvenser. Et studie (60) (2b), der omhandlede kvinder, som deltog i screening for underlivskræft, har påvist fire psykisk relaterede variable, der kunne forudsige et højt angstniveau 1) tidligere mentale problemer, 2) lav selvværdsfølelse, 3) lav score for udadvendthed og 4) høj score for neurotisk personlighedstype.

Fordelene ved at anvende en enkel og billig screeningsmetode bør derfor afvejes mod de ulemper, der kan være vedrørende mængden af personer, som primært bliver erklæret »måske syge« og senere »raske«.

Det er imidlertid ikke muligt at identificere studier vedrørende type 2-diabetes eller andre sygdomme, der har afprøvet forskellige diagnostiske udredningsprocedurer i et randomiseret design med det formål at beskrive og sammenligne psykiske og sociale konsekvenser. Vi kan således ikke give svaret på den rigtige løsning, men kan henlede opmærksomheden på problemfeltet. Studier af forskellige screeningsprocedurers konsekvenser for de screenedes psykiske og sociale velfærd vil være væsentlige at gennemføre. Et dansk studie (tidligere omtalt i dette kapitel) (37) medinddrager evaluering af psykiske og sociale konsekvenser af en screeningsmodel, der via spørgeskemaer selekterer en højrisikopopulation til videre udredning.

3.4.4 Gentagelse af screeningsprogrammet

Hvis screening foretages flere gange med få års mellemrum af den samme befolkningsgruppe, vil det set fra patientperspektivet især have konsekvenser for de personer, som primært blev testet falsk negative, og de personer, som blev testet falsk positive. De primært falsk negative vil med høj sandsynlighed blive testet sandt positive ved en gentagelse af undersøgelsen, hvilket må siges at være en positiv konsekvens af gentagelse. En negativ konsekvens er, at raske individers risiko for at få en positiv test (falsk positiv) stiger støt med antallet af screeningsgentagelser. I en opgørelse over den kumulerede risiko for at få en

falsk positiv diagnose ved mammografiscreening i USA blev der påvist en 40% risiko for én gang at få et falsk positivt svar, hvis screening blev gennemført hvert år i 10 år (61) (2b). Selvom screening for type 2-diabetes ikke nødvendigvis vil foregå så hyppigt, vil risikoen for en falsk positiv test ved gentagelser være af en sådan grad, at det skal tages med i overvejelserne af screeningshyppigheden.

3.4.5 At blive erklæret »syg«

At få påhæftet diagnosen type 2-diabetes kan opleves meget forskelligt. I studiet, der interviewede personer med nydiagnosticeret type 2-diabetes (55), anføres det, at nogle af de implicerede var tilfredse med, at sygdommen blev opdaget så tidligt, at der kunne gøres noget, da de oplevede en hurtig forbedring af blodglukoseniveauerne. Andre af de interviewede redegjorde for livssituationer, der bar præg af dårlig compliance over for lægeråd, øget ængstelse og stress og fornægtelse af sygdommen.

At få stillet diagnosen type 2-diabetes kan ligeledes ændre andres opfattelse af, hvad personen er i stand til, hvad han må og ikke må, og andre kan opfatte, at patienten eventuelt selv er skyld i sygdommen. Denne stemping formodes at kunne medføre:

- Diskrimination på arbejdspladsen
- Diskrimination som følge af, at personen selv drages til ansvar for sygdommen
- Overvågning af f.eks., hvorvidt den ene part i et ægteskab overholder diætforskrifter, kan skabe ubalance i forholdet
- Overbeskyttelse fra familie og venner.

Omfanget af konsekvenserne ved stemping er imidlertid ikke undersøgt.

Andre konsekvenser af at blive rubriceret som syg kan være, at det kan influere på mulighederne for at tegne livsforsikring (62) (5), hvilket kan medføre bekymring for fremtidsudsigterne for evt. ægtefælle og børn.

3.4.6 Non-responderter

De personer, som ikke tager imod tilbuddet om at blive screenet, ved vi generelt meget lidt om. Et studie af personer, som ikke deltog i screening for livmoderhalskræft i Danmark, kunne påvise, at den gruppe af kvinder, som aldrig var undersøgt, var sjældnere brugere af egen læge i forhold til gruppen af kvinder, som var undersøgt (63) (3b). »Aldrig«-gruppen levede oftere alene og havde oftere ingen graviditeter bag sig, men der var ikke nogen overrepræsentation af cancerisikofaktorer. Et svensk studie har gjort tilsvarende fund i en gruppe af kvinder, der ikke modtog tilbuddet om mammografi. At være single eller uden arbejde var eneste socio-demografiske prædiktorer for ikke at deltage. En større andel af »ikke-deltagere« havde ikke besøgt en læge i 5 år, havde aldrig brugt p-piller eller andre hormonpræparater, havde aldrig fået foretaget screening for livmoderhalskræft, drak aldrig alkohol, men røg oftere

(64) (3b). Hvilke grupper der ikke tager imod et tilbud for screening for type 2-diabetes, ved vi imidlertid ikke noget om. Om det forholder sig således, at risikoen for type 2-diabetes er højere i gruppen af non-respondenter, vil være værdifuldt at undersøge.

Delkonklusion

- De etiske, psykologiske og psykosociale konsekvenser af screening er kun i meget begrænset omfang beskrevet specifikt for diabetes, hvorfor beslutninger om screening i meget høj grad må baseres på ekstrapolation af erfaringer ved andre sygdomskategorier end diabetes.
- De fleste publicerede studier er baseret på andre lande og andre sundhedssystemer end det danske, hvilket begrænser deres generaliserbarhed. Yderligere må kulturelle forhold antages at have en betydning for de psykiske og sociale konsekvenser.

3.5 Organisation af tidlig diagnostik og screening

Krav 3: Diagnose og behandlingsfaciliteter skal være tilgængelige:

I dag finder den helt overvejende del af diagnostik og behandling af patienter med type 2-diabetes sted i almenpraksis. De almenpraktiserende lægers rolle vil også fremover være det centrale punkt for overvejelserne om screening og diagnostik. Screeningen vil udmærket kunne tilrettelægges således, at første trin i form af en risikovurdering foretages uden medvirken af læger eller andet sundhedsfagligt personale. Således kan personerne i målgruppen udføre det første skridt selv, f.eks. ved brug af et spørgeskema med tilhørende risikoscoreningssystem. På det næste trin, hvor en konstateret risiko for type 2-diabetes skal af- eller bekræftes, vil det dog være nødvendigt for personerne i risikogruppen at kontakte sundhedsvæsenet for at få foretaget blodglukosemåling. Det vil være muligt at tage de nødvendige blodprøver til diagnostisk formål i almenpraksis, hvorefter de enten analyseres på stedet eller sendes til et centrallaboratorium. Ressourcerne er således principielt til stede, men der vil være et tidsforbrug forbundet med opsporing og diagnostik i almenpraksis, et tidsforbrug, der må tages fra anden igangværende aktivitet i almenpraksis.

Krav 10: Screening skal være en fortløbende proces og ikke en engangsforeteelse:

Formålet med en gentaget screening er løbende at identificere nye sygdomstilfælde. Fra andre screeningsprogrammer (f.eks. screening for livmoderhalskræft) er det vist, at screening kan gennemføres som en kontinuerlig proces med udgangspunkt i almenpraksis og med en central, amtslig registrering, som monitorerer screeningsaktiviteten. Et tilsvarende system kunne principielt opbygges til sikring af et diabetes-screeningsprogram. Hvis første trin i screeningsprogrammet baseres på et selvudfyldt spørgeskema, vil dette vanskeliggøre en analyse af udeblivere, da der kan være to grunde til *ikke* at gå til egen læge, nemlig, at risikoscoren er lav (at personen ikke er i risiko), eller at personen ikke ønsker at indgå i programmet. Det vil ikke umiddelbart være muligt at differentiere mellem disse to grupper. Der er i dag ikke studier, der kan bidrage til vores

viden om, med hvilket interval en screening bør gennemføres. De fleste nationale og internationale programmer, hvor screening anbefales, anbefaler intervaller på 3-5 år. Der foreligger dog ikke studier, som viser, at netop disse intervaller er afgørende.

Omkostningerne for hvert nydiagnosticeret sygdomstilfælde er langt højere ved den 2. og de efterfølgende screeningsrunder end ved den første. Dette skyldes, at i første runde fanges *alle* med ikke-erkendt sygdom uanset sygdomsvarighed (prævalensgruppen). Herved »tømmes« befolkningen for personer med ikke-erkendt type 2-diabetes. I 2. runde identificeres individer, der var raske ved forrige screening, men som nu har fået sygdommen (incidente tilfælde). Da dette antal er lille, men omkostningerne ved at gennemføre screeningen er uændrede, vil omkostningerne pr. nyopdaget type 2-diabetes-patient stige kraftigt.

Krav 14: Der skal foreligge detaljerede beskrivelser af organisation, styring, ressourcer, uddannelse og patientinformation:

Langt den største andel af den danske befolknings kontakter til sundhedsvæsenet sker til almenpraksis, hvilket er i god overensstemmelse med princippet om, at undersøgelse og behandling bør ske på laveste effektive omsorgsniveau (LEON). Ligeledes i overensstemmelse med LEON-princippet foretager de praktiserende læger de fleste undersøgelser og den overvejende del af behandlingen, uden at det for patienten medfører kontakt med de øvrige dele af sundhedsvæsenet. En undersøgelse af sygdomsmønsteret i almenpraksis viser således, at af alle kontakter fra patienter til almenpraksis på en given dag afsluttes mere end 90% af tilfældene, uden at der sker henvisning til speciallæge eller sygehus (65).

Ca. 98% af borgerne i Danmark er sygesikrede i gruppe 1 og er dermed tilmeldt en bestemt almenpraksis i lokalområdet efter eget valg. Ofte er medlemmerne af en kernefamilie tilmeldt den samme praksis over en længere årrække. Derfor har den praktiserende læge i kraft af sin journal og sit kendskab til sine patienter en omfattende viden om deres helbredsmæssige og sociale forhold, en viden, der kan nyttiggøres i forbindelse med en vurdering af patienternes risiko for at have type 2-diabetes.

Screening for type 2-diabetes kan tilrettelægges uden inddragelse af almenpraksis. Personerne i målgruppen kan enten indbydes direkte eller kan via offentlige kampagner opfordres til at kontakte et centrallaboratorium med henblik på screening og diagnostik. Som det fremgår af afsnit 2.5.2, peger den samfundsøkonomiske analyse af screening og diagnostik ikke entydigt på enten almenpraksis eller centrallaboratorium. Ved litteratursøgningen er der heller ikke identificeret studier, der giver belæg for at træffe det ene valg frem for det andet. Ud fra ovenstående betragtninger bør der derfor foreligge væsentlige konkrete begrundelser, hvis almenpraksis fravælges til fordel for et centrallaboratorium. Konkrete forhold må ligeledes afgøre, hvorvidt der vælges en model, hvor hele diagnostikken foregår i almenpraksis ved analyse af fuldblod, eller en model, hvor almenpraksis centrifugerer en blodprøve og fremsender plasma til

analyse på et centrallaboratorium. Endelig er det en mulighed, at den almenpraktiserende læge efter en risikovurdering af patienten henviser patienten til et centrallaboratorium med henblik på både blodprøvetagning og -analyse.

Opportunistisk screening giver kun mening i forbindelse med almenpraksis, fordi det er den del af sundhedsvæsenet, hvor befolkningen altovervejende henvender sig med helbredsproblemer. En analyse af sygesikringens afregningsdata fra almenpraksis i Århus Amt viser, at i løbet af 3-års-perioden december 1998 til november 2001 har en meget høj andel af befolkningen haft kontakt til almenpraksis i form af en konsultation i lægens klinik. I alle 1-årige aldersgrupper fra 0 til 88 år var andelen, der havde mindst én konsultation hos lægen i den almindelige åbningstid, mellem 89% og 97%. På denne baggrund må en opportunistisk screeningsstrategi anses for teknisk gennemførlig med base i almenpraksis.

Som det fremgår af indledningen til dette kapitel, er et af kriterierne for iværksættelse af screening, at den er fortløbende og ikke en engangsforetagelse. På grund af mønstret for befolkningens kontakt til almenpraksis vil en meget stor del af en given målgruppe med intervaller fra 3 år og opefter kunne blive tilbudt screening uden anden form for invitation end det tilbud, den praktiserende læge kan give i forbindelse med, at patienterne alligevel kontakter praksis. Til sikring af, at tilbuddet om screening bliver gentaget inden for givne intervaller, kan der anvendes computerbaserede administrative systemer. Disse kan registrere, hvornår en given patient har fået foretaget diagnostik, uden at det har ført til en diagnose. Systemet vil herefter kunne give varsling til praksis om, at en given patient skal have tilbudt screening ved næste henvendelse til praksis. De fleste af de edb-systemer, der i dag anvendes i almenpraksis, rummer formentlig allerede mulighederne. I modsat fald vil der kunne foretages en registrering i de amtslige computersystemer til afregning af lægehonorarer.

Den væsentligste barriere for anvendelse af almenpraksis som screeningssted er den betydelige heterogenitet mellem de forskellige praksis med hensyn til organisation, faglige interesseområder, faciliteter (herunder laboratoriefaciliteter) og holdninger til screening. Da en koordineret screeningsindsats forudsætter ensartethed i de tilbud, der gives den enkelte, vil der kræves en betydelig undervisningsindsats over for primærsektoren. Der findes i landsoverenskomsten mellem Sygesikringens Forhandlingsudvalg og Praktiserende Lægers Organisation bestemmelser, der kan medvirke til efteruddannelse og kvalitetssikring i almenpraksis. Der afsættes penge i en landsdækkende efteruddannelsesfond, som de praktiserende læger kan trække på, og i de enkelte amter afsættes der penge i en kvalitetsudviklingspulje, der kan understøtte kvalitets- og efteruddannelsesinitiativer i almenpraksis. I alle amter er der et samarbejde mellem praksisudvalget for de praktiserende læger og ledelsen af det amtslige sundhedsvæsen om disse initiativer.

I forbindelse med en beslutning i et amt om iværksættelse af systematisk screening for eller blot intensiveret opsporing af type 2-diabetes vil det være en

oplagt mulighed at benytte det overenskomstmæssige samarbejde om efteruddannelse og kvalitetssikring til at understøtte det valgte program. Både organisation og styring af programmet kan finde sted i regi af dette samarbejde, og der kan planlægges og gennemføres information om og undervisning i programmet.

Delkonklusion

- Diagnose- og behandlingsfaciliteter er til stede i så vel primærsektor som i special-ambulatorier, og der er ikke væsentlige økonomiske forskelle på screening/diagnostik i primær- og sekundærsektoren. Den hyppige og tætte patientkontakt i almenpraksis taler umiddelbart for, at aktiviteten primært henlægges i almenpraksis, men der savnes studier, der dokumenterer, at opportunistisk screening i almenpraksis reelt kan gennemføres. Samtidig skal der i givet fald skaffes tid og ressourcer i almenpraksis, og det bør analyseres, hvilke aktiviteter der eventuelt måtte komme til at bære omkostningerne for en intensiveret diabetesindsats i almenpraksis (4).
- Ser man på erfaringerne fra andre screeningsprogrammer, er der grund til at antage, at en screening kan gennemføres i almenpraksis – under forudsætning af, at der etableres relevante monitoreringsystemer, der kan overvåge indsatsen (5).
- Hvis det besluttes at gennemføre en screening eller mere aktiv og systematiseret case-finding i almenpraksis, bør det overvejes, hvorledes dette bedst koordineres med andre screenings- og opsporingsaktiviteter inden for specielt det kardiovaskulære område, som f.eks. screening for hypertension og dyslipidæmi.

3.6 Sundhedsøkonomisk vurdering af screeningsstrategier

Krav 9 og 13: Omkostningerne ved sygdomsopsporing skal stå i rimeligt forhold til sundhedsvæsenets samlede udgifter, og de sundhedsøkonomiske konsekvenser af screening skal være beskrevet:

I dette afsnit beskrives den nuværende viden om omkostningseffektiviteten af screening for type 2-diabetes baseret på udenlandske økonomiske modeller. Der er ikke lavet danske omkostningseffekt-analyser af screening for type 2-diabetes, og det har ligget uden for de tidsmæssige og økonomiske rammer for denne MTV-rapport at udarbejde sådanne analyser. Resultater af udenlandske økonomiske analyser kan ikke umiddelbart overføres til danske forhold pga. forskelle i behandlingspraksis og omkostninger. Udenlandske analyser kan dog give et vist fingerpeg om forholdet mellem omkostninger og effekter. Derfor gennemgås eksisterende udenlandske analyser af diabetesscreening.

Der foretages en vurdering af de direkte omkostninger (driftsomkostninger) i det offentlige sundhedsvæsen ved:

1. Massescreening baseret på indledende risikovurdering vha. spørgeskema
2. Opportunistisk screening i almenpraksis.

3.6.1 Omkostningseffektiviteten af screening for diabetes

Litteratursøgningen identificerede tre studier af direkte relevans (tabel 3.6.1.1). Et australsk studie (66) viser, at omkostningerne pr. nydiagnosticeret type 2-diabetes-patient er ca. 80% højere ved massescreening baseret på faste-blodglukose end ved en tilsvarende opportunistisk screening, hvor der testes for diabetes i forbindelse med en konsultation med et andet formål. Omkostningerne er som forventet lavere pr. nydiagnosticeret tilfælde, hvis screeningen begrænses til risikogrupper som f.eks. overvægtige.

Formålet med CDC-modellen – et andet amerikansk studie – var væsentligt mere ambitiøst. Ved hjælp af en computersimulationsmodel har man anvendt eksisterende viden fra epidemiologiske og kontrollerede kliniske undersøgelser til at estimere konsekvenserne af screening på levetid, livskvalitet og omkostninger i patienternes restlevetid (67). Den simulerede intervention bestod af én enkelt opportunistisk screening af alle personer på 25 år og derover. Modelberegningerne viser, at den kumulative incidens af terminalt nyresvigt, blindhed og amputationer kan reduceres med 22-35%, hvilket betyder, at livskvaliteten forbedres. Levetiden påvirkes derimod kun marginalt.

Som i andre sundhedsøkonomiske analyser er omkostningseffektiviteten opgjort som henholdsvis omkostninger pr. vundet leveår og omkostninger pr. vundet kvalitetsjusteret leveår (QALY)⁶. Omkostningerne pr. vundet leveår var ca. USD 236.000 (1.914.000 kr.)⁷, og omkostningerne pr. vundet kvalitetsjusteret leveår var ca. USD 57.000 (462.000 kr.) ved basis-scenariet. Trods den lavere prævalens af uerkendt diabetes var det mere omkostningseffektivt at screene yngre personer end ældre personer (Figur 3.6.1) – primært pga. udskydelse af komplikationer og derved forbedret livskvalitet og mindre pga. forlænget levetid. Ud over at studiet er baseret på amerikanske omkostninger og klinisk praksis, så er der en række andre begrænsninger i modellen, som gør, at resultaterne skal fortolkes med forsigtighed (tabel 3.6.1.1). En af disse begrænsninger er, at CDC-modellen (tabel 3.6.1.1) ikke medtager effekter på hjerte-kar-sygdomme. En anden amerikansk beregning viser, at hvis man er villig til at gøre mere optimistiske antagelser – 30% reduktion i hjerte-kar-risiko og 30% lavere omkostninger til kontrol og behandling af diabetes – så kan screening være omkostningsbesparende totalt set (68). Omvendt er cost-utility-modeller generelt blevet kritiseret for at kunne overdrive omkostningseffektiviteten af interventioner, der forbedrer livskvaliteten (69)⁸.

6 Kvalitetsjusteret leveår er et mål for sundhed, som til hvert leveår tildeler en vægt i intervallet 0 til 1 svarende til den sundhedsrelaterede livskvalitet i den periode. Vægten 1 svarer til den bedst mulige sundhedstilstand, mens vægten 0 svarer til, at personen er død.

7 De anvendte kurser er middelværdien af de af nationalbanken fastsatte kurser i perioden 21.2.2002-21.8.2002: USD 811 og GBP 1.189.

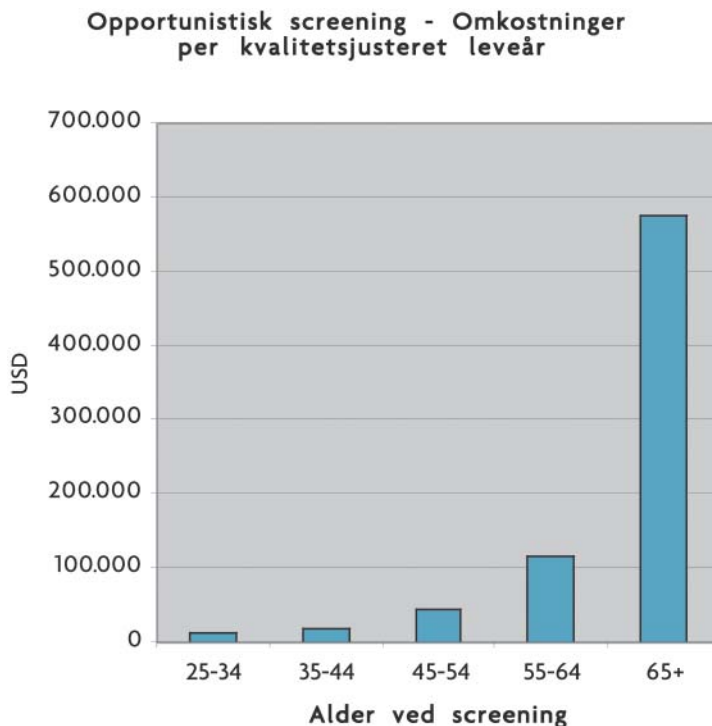
8 Her og i det følgende vurderes og anvendes cost-utility-analyser udført ud fra gængse metodologiske standarder. Som på andre områder inden for sundhedsøkonomien foregår der en løbende metodediskussion. Den citerede artikel af Erik Nord er et eksempel på dette. Det ligger uden for rapportens formål at gå ind i sådanne metodediskussioner.

TABEL 3.6.1.1
Udenlandske omkostningseffektivitetsanalyser af screening for type 2-diabetes

	Formål	Metode	Antal + land	Valideret metode	Fund	Begrænsninger
CDC Diabetes Cost-effectiveness Group 1998 (67)	Estimere omkostnings-effektiviteten af tidlig opsporing og behandling af type 2-diabetes (én opportunistisk screening af personer på 25 år og derover)	Model (Semi-Markov Monte Carlo-simulering)	Hypotetisk kohorte på 10.000 personer USA	Modelopbygning efter gængse principper i sundhedsøkonomien	For alle 25+ : Omkostninger pr. leveår fundet: USD 236.449. Omkostninger pr. kvalitetsjusteret leveår fundet: USD 56.649. Omkostningseffektforhold bedre for yngre personer og afroamerikane. Største del af gevinsten relaterer sig til livskvalitet pga. udskydelse af komplikationer, ikke til flere vundne leveår. Ikke følsom for test-type	<ul style="list-style-type: none"> • Effektdata fra DCCT (type 1). • Base-case-analyse ingen effekt på CVD • Effekt gennem HbA1c • Non-compliance er ikke inddraget • Eventuelle livskvalitetseffekter knyttet til diagnose og behandlings-opstart, ikke indraget
Victoria Easton og Seagal 1998 (66)	Estimere omkostninger pr. nyopdåget type 2-diabetes-patient (opportunistisk screening)	Model	Victoria, Australien		Opportunistisk screening billigere end massescreening (omkostning/nydiagnosticeret) Omkostninger pr. nydiagnosticeret lavere i risikogrupper (overvægtige, italiensk-fødte)	
METASTAR Lee et al. 2000 (68)	Estimere omkostninger eller besparelser ved 'community screening' af personer på 65 år og derover	Anvender CDC-model + antagelser om CVD-effekt og omkostninger	Wisconsin, USA 12.357 tilbudt screening, 826 screenet	Antagelser om CVD-effekt baseret på UKPDS Antagelser om omkostninger	Hvis man antager 30% reduktion i CVD og antager, at behandlingsomkostningerne er 30% lavere for personer fundet ved screening, er screening omkostnings-reducerende	Må betragtes som et illustrativt regneeksempel

En simplere australsk model indeholder ikke omkostningseffektvurderinger, men søger alene at beskrive centrale parametres betydning for, om screening overhovedet vil gøre mere gavn end skade (70). Af denne analyse kan der udledes to interessante forhold: Hvis det at blive diagnosticeret med type 2-diabetes og derefter behandlet, betyder blot en beskedent nedgang i livskvalitet⁹, kan dette betyde, at screening samlet set gør mere skade end gavn, hvilket i givet fald gør omkostningseffekt-beregninger irrelevante. Omvendt, hvis screening (og efterfølgende behandling) har en positiv effekt på hjerte-kar-sygdomme, så kan denne effekt meget nemt vise sig at være væsentligt større end effekten på blindhed og nyre- og nervefølgesygdomme (målt i kvalitetsjusterede leveår).

FIGUR 3.6.1. Alderens betydning for, hvor omkostningseffektiv opportunistisk screening er i USA



Kilde: CDC Diabetes Cost-Effectiveness Group (67).

Et dansk studie af omkostningseffektiviteten ved screening for type 2-diabetes er igangsat, men vil først kunne rapporteres om 6-7 år (37).

⁹ Desværre foreligger der ingen kvantitative undersøgelser af, hvordan helbredsrelateret livskvalitet påvirkes af, at en person får diagnosticeret diabetes type 2 og sættes i behandling. Goyder og Irwig (70) antager, at der er en negativ effekt på livskvaliteten. Dette kan forklares med ubehag ved 'labelling' og behandling, men man kan omvendt også argumentere for, at blodglukoseregulerende behandling vil kunne øge livskvaliteten ved at lindre diabetes-symptomer.

Screening og/eller andre diabetesinterventioner – hvordan får man mest for pengene?

Dette spørgsmål lader sig bestemt ikke besvare entydigt med den nuværende viden. Alligevel er spørgsmålet meget relevant, fordi ufuldstændig viden ikke fratager os ansvaret for at beslutte, hvor de begrænsede økonomiske ressourcer bedst anvendes inden for diabetesområdet.

CDC-modellen viste, at omkostningseffektiviteten af screening er eksponentielt afhængig af alder og derfor forringes markant ved screening af personer over hhv. 55 og 65 år. (figur 3.6.1).

Et andet simulationsstudie af en populationsbaseret kohorte (NHANES III) viser, at langt størsteparten af alle tilfælde af blindhed opstår hos de personer, som får type 2-diabetes i en relativt tidlig alder og har en ringe blodglukoseregulation ved diabetesdebut (71). I denne model analyseres de forventede effekter af screening, en hypotetisk forbedret behandling af personer med ringe blodglukoseregulation, der sikrer, at alle patienter når ned på en HbA1c-værdi på 9%, samt en kombination af disse to elementer. Det estimeres, at en kombination af disse to interventioner i runde tal vil kunne halvere antallet af personer, der bliver blinde. Screening alene opnår kun 7% af denne effekt, hvor der med en forbedret behandling af personer i ringe blodglukose regulation opnås 65% af den samlede effekt. Forfatterne mener, at man burde koncentrere udviklingen om at forbedre diabetesbehandlingen for kendte diabetespatienter, der har fået type 2-diabetes tidligt og er i ringe blodglukose regulation. Hvis man kunne forbedre behandlingen for denne gruppe, ville det samtidig øge effekten af screening.

Et andet alternativ til screening er at anvende penge på intensiv behandling af alle type 2-diabetes-patienter med det mål at normalisere blodglukoseregulationen mest muligt. Med grundlæggende den samme simulationsmodel som i CDC-studiet og sammenlignelige antagelser er omkostningseffektiviteten af intensiv blodglukosebehandling estimeret til ca. USD 16.000 (130.000 kr.) pr. kvalitetsjusteret leveår (72) og i en videreudviklet model (73) til ca. USD 41.000 (330.000 kr.). Dette er på niveau med den modellerede omkostningseffektivitet for én enkelt opportunistisk screening af personer mellem 25 og 54 år, men væsentligt mere omkostningseffektivt end opportunistisk screening af personer på 55 år og derover (67).

3.6.2 Omkostninger ved screening i Danmark

Ud fra diskussionen af forskellige screeningsmetoders relative fordele ses nærmere på de økonomiske konsekvenser af to konkrete screeningsprogrammer for 40-70-årige personer i Danmark, svarende til strategien anvendt i et igangværende dansk studie (37).

Massescreening baseret på indledende risikovurdering vha. spørgeskemaer

Dette screeningsprogram består af en tofaset risikovurdering med et postomdelt spørgeskema til alle 40-70-årige som første del. Hvis borgeren har forhøjet

risiko for diabetes, opfordres han til at kontakte egen læge. Anden del af risikovurderingen er en blodprøve, der tages hos egen læge. Blodprøven analyseres for kapillært blod-glukose og sukkerhæmoglobin (HbA1c). Hvis patienten er i forhøjet risiko baseret på blodprøverne, indledes diagnostik i almenpraksis (diagnostisk model 2 i afsnit 2.5).

Det vurderes, at et sådant program kan forventes at identificere 1-2% af populationen, svarende til ca. 20-40.000 personer, som personer med type 2-diabetes¹⁰.

Omkostningerne til én screeningsrunde er opgjort til ca. 71 kr. pr. person og i alt ca. 140 mio. kr. for alle 40-70-årige i Danmark (tabel 3.6.2.1). Omkostningsskønnet er baseret på, at ca. 25% af populationen har en risikoscore i spørgeskemaet, der betyder, at de opfordres til at gå til egen læge, men at kun ca. 60% af dem, der opfordres til at komme til en konsultation hos egen læge, faktisk gør det¹¹. Med disse antagelser vil ca. 15% af populationen gå til egen læge mhp. fase 2 i risikovurderingen. Cirka halvdelen af disse (7,5%) vil skulle gå videre til diagnostik¹².

TABEL 3.6.2.1

Massescreening
Omkostninger for én screeningsrunde (kr.)

	Andel berørt	Enhedsomkostning	Omkostninger pr. person i scr.gruppen
Spørgeskema pr. brev	100%	12	12
Screening hos praktiserende læge	15%	259	39
Diagnostisk forløb	7,5%	270	20
I alt pr. person i screeningsgruppen			71
Omkostninger for alle 40-70-årige			140.000.000

Opportunistisk screening i almenpraksis

Dette screeningsprogram er baseret på, at almenpraktiserende læger vurderer 40-70-åriges risiko for at have type 2-diabetes, i forbindelse med at de af anden årsag kommer til en konsultation hos lægen. Hvis lægen vurderer, at en person har forhøjet risiko, så igangsættes diagnostik (diagnostisk model 2 i afsnit 2.5).

Med udgangspunkt i data fra sygesikringsregisteret¹³ er det beregnet, at ca. 92% af personerne i aldersgruppen 40-70 år i løbet af en 3-årig periode har én eller flere konsultationer hos egen læge. Det vurderes, at 25% af disse personer har en risikoprofil, der gør, at de bør gå videre til diagnostik. Imidlertid er det urealistisk at forvente, at de praktiserende læger vil foretage en risikovurdering af alle, ligesom det må forventes, at en del personer ikke vil ønske at få

¹⁰ Denne vurdering er baseret på foreløbige tal fra ADDITION-studiet.

¹¹ Dette er baseret på erfaringerne i INTER99.

¹² Baseret på upublicerede data fra INTER99 og ADDITION-studierne.

¹³ Data stillet til rådighed af Indenrigs- og Sundhedsministeriets 7. sundhedskontor.

foretaget en egentlig diagnostik. Det antages derfor, at kun 25-50% af dem, der ud fra deres risikoprofil burde gå videre til diagnostik, faktisk gør det.

Ud fra disse skøn og antagelser kan de årlige omkostninger til opportunistisk screening af 40-70-årige samlet skønnes til mellem 10 og 21 mio. kr. (tabel 3.6.2.2). I løbet af de første tre år vil 92% af aldersgruppen have haft mulighed for screening, men kun 6-12% kan forventes at have været igennem et diagnostisk forløb. De årlige udgifter efter de første tre år vil bl.a. afhænge af, i hvor høj grad de praktiserende læger i praksis vil vælge at gentage screeningen/risikovurderingen af personer, der allerede én gang er blevet enten risikovurderet eller har gennemgået et diagnostisk forløb, uden at der er påvist diabetes.

TABEL 3.6.2.2

Omkostningsskøn for opportunistisk screening
Direkte omkostninger i sundhedsvæsenet (kr.)

	Andel af hele aldersgruppen, som får udført diagnostik	Omkostninger/person, der får udført diagnostik	Omkostninger/person i målgruppen	Omkostninger for alle 40-70-årige/screeningsrunde (3 år)	Årlige omkostninger
Lavt skøn	6%	270	16	31.000.000	10.000.000
Højt skøn	12%	270	231	63.000.000	21.000.000

Forudsætninger for beregningen: a) 92% af målgruppen har en konsultation inden for 3 år. b) 25% af disse har en risikoprofil, der tilsiger diagnostik. c) Af de personer, der opfylder både a) og b), får 25% (lavt skøn) eller 50% (højt skøn) faktisk udført diagnostik.

Omkostninger pr. nyopdaget diabetespatient

Baseret på de beregnede omkostninger for massescreening (tabel 3.6.2.1) og den forventede andel af den screenede population, som identificeres som personer med type 2-diabetes (1-2%), vil omkostningerne pr. nyopdaget type 2-diabetes-patient være 3.500-7.000 kr. ved 1. runde af en massescreening. Baseret på præliminære prævalenstal fra INTER99-undersøgelsen vurderes det, at antallet af ikke-diagnosticerede diabetespatienter i aldersgruppen efter et antal screeningsrunder vil falde til et stabilt niveau i størrelsesordenen en sjettedel af antallet i første screeningsrunde. Da omkostningerne til at gennemføre screeningsrunderne kun vil ændres relativt lidt, vil omkostningerne pr. nyopdaget patient med type 2-diabetes stige tilsvarende (jf. afsnit 3.5 – krav 10).

Der findes ingen gode tal for, hvor mange personer med type 2-diabetes, der vil kunne findes ved opportunistisk screening. Et groft skøn for dette antal er nødvendigt, hvis man skal kunne vurdere om opportunistisk screening kan forventes at være mere eller mindre omkostningseffektiv end massescreening.

For et massescreeningsprogram er det tidligere, baseret på foreløbige, upublicerede tal fra INTER99- og ADDITION-studierne, vurderet, at ca. 7,5% af den screenede population vil få foretaget diagnostik, og at 1-2% af den screenede population vil blive identificeret som personer med type 2-diabetes. Dette svarer til, at 13-27% af de personer, som får foretaget diagnostik, har type 2-diabetes.

I det følgende antages det, at personer, som får foretaget diagnostik i en opportunistisk screening, har samme sandsynlighed (13-27%) for at få konstateret type 2-diabetes, som personer, der får foretaget diagnostik i et massescreeningsprogram. De indledende faser i både et massescreeningsprogram og et opportunistisk screeningsprogram søger at identificere personer, der har højere sandsynlighed for at have diabetes end gennemsnitspersoner. Dette er det grundlæggende rationale for den valgte antagelse. Der er faktorer, som kan tale for, at sandsynligheden kan være både højere og lavere i et opportunistisk screeningsprogram. For en lavere sandsynlighed i den opportunistiske gruppe kan tale, at den praktiserende læges udvælgelse af risikoindivider måske er mindre effektiv end den evidensbaserede, systematiske udvælgelse i massescreeningen. For en højere sandsynlighed i den opportunistiske gruppe kan tale, at den praktiserende læge har mulighed for at overbevise risikopersoner, som i massescreeningen blot undlader at kontakte lægen, og at de praktiserende læger måske ubevidst går efter personer med særligt tydelig risiko, f.eks. meget høj overvægt.

Baseret på den ovennævnte antagelse kan der beregnes omkostninger pr. identificeret type 2-diabetes-patient for fire scenarier (A-D), der kombinerer et højt og et lavt skøn for andelen af personer, der får foretaget diagnostik i den opportunistiske screening (6 hhv. 12%), med et højt og et lavt skøn for andelen af personer, der får foretaget diagnostik, og som viser sig at have type 2-diabetes (13 hhv. 27%). Hvis antagelsen er korrekt, vil omkostningerne pr. nyopdaget type 2-diabetes-patient i én 3-årig opportunistisk screeningsrunde være ca. 1000-1.900 kr., og screeningsrunden kan skønnes at ville identificere et sted mellem 16.000 og 65.000 type 2-diabetes-patienter (tabel 3.6.2.3).

Hvis antagelsen holder, vil én opportunistisk screeningsrunde være mere omkostningseffektiv end én massescreeningsrunde. Sandsynligheden for, at perso-

TABEL 3.6.2.3

Skøn over omkostningerne pr. identificeret type 2-diabetes-patient i én 3-årig opportunistisk screeningsrunde

Scenarie	Direkte omkostninger i sundhedsvæsenet			
	A	B	C	D
Andel af aldersgruppen, som får udført diagnostik	6%	6%	12%	12%
Andel af personer, som får udført diagnostik, og som har diabetes	13%	27%	13%	27%
Andel 40-70-årige, der får konstateret diabetes	0,8%	1,6%	1,6%	3,2%
Antal fundne diabetespatienter	16.143	32.286	32.286	64.571
Samlede omkostninger for 3-års screeningsrunde (kr.)	31.000.000	31.000.000	63.000.000	63.000.000
Omkostninger pr. nyopdaget type 2-diabetes-patient (kr./person)	1.900	1.000	1.700	1.000

Forudsætningen for ovenstående skøn er en antagelse om, at en person, der får foretaget diagnostik i den opportunistiske screeningsrunde, har samme sandsynlighed for at få diagnosticeret type 2-diabetes som en person, der i det beskrevne massescreeningsprogram får foretaget diagnostik. De fire scenarier (A-D) kombinerer et højt og et lavt skøn for andelen af personer, der får foretaget diagnostik i den opportunistiske screening (6 hhv. 12%), med et højt og et lavt skøn for andelen af personer, der får foretaget diagnostik, og som viser sig at have type 2-diabetes (13 hhv. 27%).

ner, der får foretaget diagnostik i det opportunistiske screeningsprogram, få konstateret type 2-diabetes, skal være væsentligt lavere end i massescreeningsprogrammet, for at det ændrer ved denne konklusion.

Omkostninger til behandling af nydiagnosticerede type 2-diabetes-patienter fundet ved screening

Omkostningerne til behandling og løbende kontrol af en type 2-diabetes-patient er i kapitel 5 (tabel 5.4.1) opgjort til ca. 4.900 kr. om året. Givet, at en enkelt massescreeningsrunde hos 40-70-årige danskere identificerer ca. 20-40.000 type 2-diabetes-patienter (1-2%), kan de afledte omkostninger til behandling og løbende kontrol derfor skønnes til mellem 100 og 200 mio. kr. årligt i en periode, der vil være mindre end den sandsynlige latenstid på 5-11 år (23;26). Én opportunistisk screeningsrunde, der identificerer et sted mellem 16.000 og 65.000 personer med type 2-diabetes, kan tilsvarende vurderes at medføre årlige omkostninger til behandling og løbende kontrol på mellem 80 og 320 mio. kr. Disse tal er *ikke* præcise estimater. De reelle ekstraomkostninger kan være mindre, hvis de nyopdagede type 2-diabetes-patienter i forvejen i et vist omfang bliver behandlet for forhøjet blodtryk, eller hvis helt nyopdagede patienter behandles mindre intensivt end gennemsnitspatienten. Omvendt vil behandlingsomkostningerne blive større, hvis der anvendes intensiv polyfarmaci.

Da det ikke har været muligt at skønne over, hvor mange nye type 2-diabetes-patienter der vil kunne findes ved opportunistisk screening, er det ikke muligt at beregne tilsvarende tal for denne screeningsmodel.

3.6.3 Samlet vurdering af omkostninger og omkostningseffektivitet af screening for type 2-diabetes i Danmark

Der savnes endelig dokumentation for den kliniske effekt af screening og efterfølgende behandling af patienter fundet ved screening, selvom der dog må formodes at være en effekt vurderet på epidemiologiske studier (afsnit 3.3). De psykologiske og psykosociale konsekvenser af screening er kun i meget begrænset omfang beskrevet specifikt for diabetescreening (afsnit 3.4). Udenlandske økonomiske modeller viser en omkostningseffektivitet i størrelsesordenen ca. en halv million danske kroner pr. vundet kvalitetsjusteret leveår (QALY) eller endog omkostningsbesparelser, hvis man er villig til at gøre noget mere optimistiske antagelser (afsnit 3.6.1). Disse tal kan dog pga. forskelle i befolkningssammensætning, behandlingsmåder og omkostningsstrukturer ikke umiddelbart overføres til danske forhold. Omkostningsberegningerne for Danmark viser, at prisen for at finde én person med type 2-diabetes vil være 3.500-7.000 kr. ved én massescreening (første runde) og formodentlig noget lavere, i størrelsesordenen 1000-1900 kr., ved én opportunistisk screening.

Omkostningerne ved at finde en person med type 2-diabetes må, især ved opportunistisk screening, vurderes at være relativt begrænsede. Når man foretager en samlet afvejning af den tilgængelige viden, må man dog konkludere,

at usikkerheden omkring forbedring af prognosen, mulige psykologiske effekter af screening og øgede behandlingsomkostninger til sammen gør, at man ikke med sikkerhed på det foreliggende grundlag kan vurdere, om screening for type 2-diabetes i Danmark vil være omkostningseffektiv.

Delkonklusion

- Det kan ikke på det foreliggende grundlag vurderes, om screening for diabetes type 2 i Danmark vil være omkostningseffektiv.
- Én massescreeningsrunde af alle danskere mellem 40 og 70 år er estimeret til at koste ca. 140 mio. kr. og identificere 20-40.000 personer med type 2-diabetes. Omkostningerne pr. fundet type 2-diabetes-tilfælde estimeres til 3.500-7.000 kr. i første screeningsrunde, men vil blive op til ca. 6 gange højere i senere screeningsrunder.
- Én opportunistisk screening af samme aldersgruppe over en 3-årig periode estimeres til at koste 31-63 mio. kr. og identificere et sted mellem 16.000 og 65.000 personer med type 2-diabetes. Omkostningerne pr. fundet type 2-diabetes-tilfælde vurderes at ligge i størrelsesordenen 1000-1.900 kr. i første 3-årige screeningsrunde. Det er ikke muligt at beregne tilsvarende tal for efterfølgende fortsat opportunistisk screening.
- Screening af en yngre gruppe, f.eks. 25-44-årige, kan ud fra tilgængelige udenlandske modelanalyser forventes at være væsentligt mere omkostningseffektiv end screening af 40-70-årige (**3b**).

3.7 Sammenfattende konklusion og anbefalinger

Sammenfattende

- Formålet med dette kapitel er at vurdere den foreliggende evidens for screening for type 2-diabetes vurderet i et MTV-perspektiv ud fra Wilson og Jungners kriterier med efterfølgende tilføjelser.
- Type 2-diabetes har i dag karakter af en folkesygdom, med betydelige konsekvenser for patient, sundhedsvæsen og samfund. Hver anden patient har komplikationer til sygdommen, når diagnosen stilles. Der er en latens-tid fra sygdommens opståen til klinisk diagnose på adskillige år. Alle disse forhold taler umiddelbart for en screening for type 2-diabetes (**1b**).

Teknologien

- Der findes forskellige validerede metoder, der kan anvendes til screening for type 2-diabetes. De fleste test medfører kun minimal fysisk ubehag og bør derfor være acceptable. De har dog alle en høj grad af såvel falsk negative som falsk positive testresultater, afhængigt af hvilket cutoff der vælges for den enkelte test (**2b**).
- Effekten af screening i form af en mulig bedring af prognosen gennem screening og tidlig intervention (intensiv behandling og forebyggelse af komplikationer) er meget dårligt belyst, og vurderinger af en sådan effekt må derfor baseres på en ekstrapolation af resultater fra studier omfattende patienter diagnosticeret klinisk. Da disse patienter må antages at have svæ-

rere symptomer og en mere alvorlig sygdomstilstand, er en sådan ekstrapolation ikke uproblematisk.

- Der foreligger matematiske simulationsmodeller, som estimerer den sandsynlige effekt af screening og tidlig intervention, der viser, at dette er dyrt, og at omkostningerne pr. forebygget alvorlig komplikation er store og meget usikkert bestemt (**3b**).
- Der foreligger studier, der viser, at hos patienter med nykonstateret diabetes, hvor diagnosen er stillet på basis af symptomer (ikke screening), er der en positiv behandlingseffekt (**1a**).

Patientaspektet

- De etiske, psykologiske og psykosociale konsekvenser af screening er kun i meget begrænset omfang beskrevet specifikt for diabetes, hvorfor beslutninger om påvirkningerne af screening må baseres på ekstrapolationer fra andre sygdomme som f.eks. kræft.
- De fleste studier er baseret på undersøgelser i andre lande, hvorfor det ikke er sikkert, at resultater fra disse undersøgelser kan generaliseres på den danske befolkning. Kulturelle forhold antages at have en betydning for de sociale og psykiske konsekvenser.

Organisation

- Populationsbaseret screening for type 2-diabetes med anvendelse af blodprøvetagning i første trin af screeningsstrategien er meget omkostnings tung og organisatorisk en meget omfattende opgave.

Økonomi

- Det kan ikke på det foreliggende grundlag vurderes, om screening for diabetes type 2 i Danmark vil være omkostningseffektiv.
- Én massescreeningsrunde af alle danskere mellem 40 og 70 år er estimeret til at koste ca. 140 mio. kr. og identificere 20-40.000 personer med type 2-diabetes. Omkostningerne pr. fundet type 2-diabetes-tilfælde estimeres til 3.500-7.000 kr. i første screeningsrunde, men vil blive op til ca. 6 gange højere i senere screeningsrunder.
- Én opportunistisk screening af samme aldersgruppe over en 3-årig periode estimeres til at koste 31-63 mio. kr. og identificere et sted mellem 16.000 og 65.000 personer med type 2-diabetes. Omkostningerne pr. fundet type 2-diabetes-tilfælde vurderes at ligge i størrelsesordenen 1000-1.900 kr. i første 3-årige screeningsrunde. Det er ikke muligt at beregne tilsvarende tal for efterfølgende fortsat opportunistisk screening.
- Screening af en yngre gruppe, f.eks. 25-44-årige, kan ud fra tilgængelige udenlandske modelanalyser forventes at være væsentligt mere omkostningseffektiv end screening af 40-70-årige.

Anbefalinger

- På baggrund af ovenstående konklusioner kan en generel screening for type 2-diabetes ikke anbefales pga. de ledsagende omkostninger og usikkerheden om en behandlingseffekt (**B**).

- Patienter med kliniske symptomer har dokumenteret effekt af behandling, og disse patienter bør erkendes tidligst muligt gennem intensiveret case-finding (**A**).
- Patienter, hos hvem tilstedeværelse af diabetes på væsentlig måde påvirker de anbefalede behandlingsregimer (art og intensitet), bør systematisk screenes for diabetes (f.eks. patienter med kendt hjertesygdom, hypertension, dyslipidæmi) (**B**).
- Da der er udtalt mangel på viden om effekten af tidlig opsporing/screening for type 2-diabetes, anbefales det, at der planlægges og gennemføres afprøvning af »intensiveret opsporing i almenpraksis« i ét eller flere amter med henblik på at vurdere gennemførlighed (feasibility), effekt i form af antal nyopdagede type 2-diabetes-patienter og omkostninger (totalt og pr. type 2-diabetes-patient) (**B**).
- Indtil der foreligger evidens for, at screening bør gennemføres, bør der satses på at optimere og kvalitetssikre den eksisterende kliniske case-finding (ved hjælp af uddannelse, kliniske retningslinjer, optimering af apparatur) og på at optimere behandlingstilbuddene for patienter med erkendt type 2-diabetes (**A**).
- Igangværende studier evaluerer aktuelt grundlaget for screening og intensiv behandling, og hvis disse studier skulle vise en markant effekt af screening og tidlig, intensiv behandling, bør det overvejes, om screening for type 2-diabetes bør tilbydes den danske befolkning, men både ud fra et organisatorisk, økonomisk og patientrelateret perspektiv bør det da analyseres, om et eventuelt screeningsprogram bør integreres i et bredere tilbud omfattende diabetes, hjerte-kar-sygdom og faktorer omfattet af det metaboliske syndrom. Et sådant tilbud kunne mere rationelt identificere individer i høj risiko for udvikling af ikke blot diabetes, men også hjerte-kar-sygdom – og dermed individer, der kunne have gavn af screening og behandlingstilbud.

4 Non-farmakologisk behandling af type 2-diabetes

Type 2-diabetes er en livsstilssygdom, der opstår, når genetisk disponerede individer bliver overvægtige og fysisk inaktive. Der er således en direkte sammenhæng imellem antallet af overvægtige i et samfund og forekomsten af type 2-diabetes.

Ca. 80% af alle type 2-diabetes-patienter er overvægtige. Den mest rationelle forebyggelse og behandling af type 2-diabetes er derfor livsstilsændringer med henblik på at opnå et vægttab og øge den fysiske aktivitet. Det er værdt at bemærke, at selv et mindre vægttab på ca. 5% har en markant effekt på blodglukoseregulationen, det bedrer fedtsammensætningen i blodet (lipidprofilen) og reducerer blodtrykket.

I aktuelle kapitel vil kostrekommandationerne og effekten af kostomlægning, vægttab og motion i behandlingen af type 2-diabetes blive evalueret. Der vil specielt blive fokuseret på betydningen af vægttab, og hvordan vægttab opnås. Studier, der benytter farmakologisk behandling til at opnå et øget vægttab hos type 2-diabetes-patienter, vil blive diskuteret i kapitlet om farmakologisk behandling.

Patientens aktive deltagelse i behandlingen af type 2-diabetes er afgørende for den succes, der opnås, specielt i relation til glykæmisk regulation. Øget motivation og compliance via undervisning af patienterne har igennem mange år været en af hjørnesteenene i behandlingen. Effekten af hjemmemåling af blodglukose, 'diabetesskoler' og effekten af anden form for undervisning af diabetespatienten (self-care) på den glykæmiske regulation og på andre variable, der indgår i de terapeutiske mål, vil derfor også blive gennemgået. Værdien af rygeophør samt profylaktisk screening for den diabetiske fodsygdom hører ligeledes under aktuelle kapitel. Non-farmakologisk behandling af type 2-diabetes er således multifaktoriel, hvilket ofte medfører, at det er vanskeligt at bedømme effekten af den enkelte komponent i behandlingen, f.eks. motion versus vægttab.

Som nævnt i konklusionerne er større livsstilsændringer ofte vanskelige at gennemføre, og hos nogle patienter vil det efter kort tids behandling blive klart, at livsstilsændringer ikke kan gennemføres, eller at de terapeutiske mål ikke kan opnås uden supplerende medicin. I den situation skal patienten ikke følges i måneder uden overvejelser om farmakologisk behandling, da det kan påføre patienten en unødigt risiko.

4.1 Kost

4.1.1 Behandling af type 2-diabetes med kostomlægning

I aktuelle kapitel vil den evidens, der foreligger for de generelle kostprincipper, som benyttes i behandlingen af type 2-diabetes, blive diskuteret først. Herefter vil kostens betydning for vægttab, behandling af forhøjede fedtstoffer i blodet (dyslipidæmi), forhøjet blodtryk (hypertension) og diabetisk nyresygdom (nefropati) blive omtalt. I enkelte tilfælde bygger rekommandationerne på konsensus eller almindelig »sund fornuft«.

Målet for kostrekommandationerne er:

- At opnå de terapeutiske mål for blodglukose, lipider og blodtryk
- At behandle overvægt
- At forbedre helbredstilstanden generelt
- For type 2-diabetes-patienter behandlet med insulin eller perorale antidiabetika, der øger insulinsekretionen, at lære, hvordan behandlingsrelaterede problemer som hypoglykæmi, akut sygdom og motionsinducerede blodglukoseproblemer undgås og behandles.

4.1.2 Kostens indhold af kulhydrat ved type 2-diabetes

Et af de mest omdiskuterede områder inden for kostbehandling har været, hvor stor en procentdel og hvilke former for kulhydrat det er bedst at indtage for type 2-diabetes-patienten.

Kulhydrater deles traditionelt op i sukker (sukrose), stivelse og fibre. Rekommandationen er, at ca. 50-55% af den totale kalorieindtagelse skal komme fra kulhydrater, og at kulhydrater og monoumættet fedt tilsammen skal udgøre 60-70% af energiindtaget. Det er primært mængden af kulhydrat i måltidet og ikke typen af kulhydrat, der afgør størrelsen af glukose- og insulinresponset under måltidet (74-90) (**1b**) (76;83) (**3b**). Dette gælder også, når insulin- og glukoseresponset bliver sammenlignet efter indtagelse af f.eks. stivelse og sukker (77;79-81) (**1b**). Ovennævnte gælder dog kun, når kosten holder sig inden for de rekommandationer for sund kost, som gælder for hele befolkningen. Kulhydraternes effekt på fedtprofilen i blodet har været omdiskuteret – både i relation til, hvor stor en mængde kulhydrat det er hensigtsmæssig at indtage, og hvilke typer af kulhydrater det er optimalt at spise. Effekten på fedtet i blodet af en kost med højt versus lavt glykæmisk indeks (der er et udtryk for, hvor meget blodglukose stiger efter indtagelse af et måltid) har givet modstridende resultater (82;84-90) (**1b**). Som resten af befolkningen opfordres type 2-diabetes-patienter til at spise fibre fra korn, frugt og grøntsager. Patienter med type 2-diabetes skal indtage meget store mængder fibre, før det har effekt på den glykæmiske regulation og lipiderne – en mængde, der hos mange vil medføre uacceptable bivirkninger (91;92) (**1b**). I en metaanalyse af 67 kontrollerede kliniske studier fandtes kost med øget indhold af vandopløselige fibre at medføre et fald i total-, LDL-kolesterol og HDL-kolesterol, men uændrede triglycerider (93)(**1a**). Måltidsfrekvensen – 3 hovedmåltider eller mindre måltider og

mellemmåltider – er ikke associeret til glukose-, lipid- og insulinresponsen (94;95) (**1b**). Type 2-diabetes-patienter, der behandles med insulin, behandles oftest med 1 eller 2 gange intermediært virkende insulin, eventuelt som et miks-præparat af hurtigtvirkende og intermediært virkende insulin. Ingen studier af insulinbehandlede type 2-diabetes-patienter har vist, at kost med højt versus lavt kulhydratindhold giver forskellig glykæmisk regulation. Det forklares til dels ved, at det er insulinosis og insulinregimet, der i høj grad regulerer glukosesvingningerne døgnet igennem. Det er ikke normalt, at type 2-diabetes-patienter dagligt regulerer på insulinoser i relation til måltidsstørrelser eller måltidstidspunkter. Det kan derfor anbefales, at den insulinbehandlede type 2-diabetes-patient indtager samme mængde kulhydrater dagligt, samt at tidspunktet for måltiderne er konstant for at reducere hyperglykæmi og undgå hypoglykæmi.

Glykæmisk indeks

Glykæmisk indeks blev introduceret af Jenkins og medarbejdere som en metode til at vurdere, hvordan forskellige fødevarer påvirker glukoseresponsen efter et måltid, f.eks. hvordan rugbrød påvirker glukosestigningen sammenlignet med en isokalorisk mængde ris (96) (**4**). Der findes tabeller, der angiver glykæmisk indeks, og disse kan benyttes i dagligdagen som en grov vejledning, men i praksis har det vist sig, at det glykæmiske indeks af en blandet kost afhænger af mange andre faktorer, såsom hvordan maden tilberedes, og mængden af fedt og protein. Således har mange fødevarer med højt fedtindhold et lavt glykæmisk indeks, mens almindelige fødevarer, der anbefales, såsom brød og kartofler, har et højt glykæmisk indeks.

9 studier involverende type 2-diabetes-patienter har sammenlignet kost med lavt versus højt glykæmisk indeks (82;84-90) (**1b**) (83) (**3b**) i en længere periode end 1 dag. 4 studier fandt ingen forskel i HbA1c-niveau (82;85;86) (**1b**) (83) (**3b**), 3 studier fandt bedre glykæmisk regulation (udtrykt ved fruktosamin) for kost med lavt glykæmisk indeks (87-89) (**1b**), mens 3 studier ikke fandt forskel i fruktosamin (85;86;90) (**1b**). Der fandtes ingen forskel i fasteblodglukose i 8 af studierne, og i 2 studier var insuliniveauerne ikke forskellige (84;86) (**1b**). Effekten på lipider har været varierende uden nogen sikker forbedring af en kost med et lavt glykæmisk indeks.

Som nævnt er betydningen af mængden og typen af kulhydrat for den glykæmiske regulation og lipidstofskiftet omdiskueret. The European Association for the Study of Diabetes (EASD) rekommanderer fortsat en kost med lavt glykæmisk indeks til type 2-diabetes-patienter (97) (**5**). EASD's holdning underbygges af en nylig metaanalyse, der konkluderer, at en kost med lavt glykæmisk indeks sammenlignet med en kost med højt glykæmisk indeks forbedrer HbA1c med omkring 0.4 procentpoint (98) (**1a**). Dette er i modsætning til the American Diabetes Associations (ADA) rekommandationer, der bygger på, at det er mængden og ikke typen af kulhydrater, der er afgørende for glukose- og insulinresponsen under et måltid. Deres argument er, at selvom der er holdpunkter for, at blodglukosestigningen er mindre under et måltid med et lavt

glykæmisk indeks, afspejler det sig ikke i en lavere HbA1c værdi (99) (1b). ADA anbefaler i stedet for, at patienten lærer at »tælle kulhydrater«, og at der fokuseres på vægttab via en hypokalorisk kost for derigennem at forbedre den glykæmiske regulation.

Delkonklusion

- Forskellige former for kulhydrater ikke synes at påvirke glukoseregulationen forskelligt. Det er den totale kulhydratmængde i måltidet, der er afgørende for glukoseresponset (1b).
- Kost med et lavt glykæmisk indeks forbedrer ikke eller kun meget lidt den glykæmiske regulation (1b).
- Type 2-diabetes-patienter, der behandles med en fast daglig insulindosis (én- eller to-dosis-terapi), bør spise samme mængde kulhydrat fra dag til dag (5).
- Kulhydrater og monoumættet fedt skal udgøre 60-70% af energiindtagelsen (5).

4.1.3 Sukrose

Sukrose er et naturligt forekommende disakkarid, der består af et glukose- og et fruktosemolekyle. Tidligere kostrekommandationer var meget restriktive med hensyn til sukrose, idet man mente, at det forværrede hyperglykæmien (blodglukosestigning) efter et måltid. Imidlertid er der ikke nogen videnskabelig evidens for denne påstand, så længe der kun indtages mængder, som rekommanderes for sund kost i almindelighed. Der er således ikke holdepunkt for, at sukrose i maden øger blodglukose mere end en isokalorisk mængde stivelse (74;77;79;81;100-102) (1b).

Det anbefales, at personer med diabetes kan indtage 25-30 g sukker daglig, og at indtagelsen fordeles på dagens måltider, højst 5 g sukker ad gangen. Som alternativ til sukker kan kunstige sødestoffer anvendes. Kunstige sødestoffer giver ikke stigning i blodglukose og omsættes ikke til energi i nævneværdig grad. Indtagelse af store mængder sukrose kan medføre øget risiko for huller i tænderne. Sukroseindtagelsen bør begrænses hos patienter med høje triglycerider. Læskedrikke, der indeholder sukrose, kan benyttes til at behandle hypoglykæmi. Indtagelse af sukrose i læskedrikke synes at kunne disponere til fedme (103).

4.1.4 Fruktose

Fruktose, der primært kommer fra frugt, grøntsager og drikkevarer, er vist at reducere hyperglykæmien under et måltid, når det erstatter sukrose eller stivelse som kulhydratkilde (74;81;104;105) (1b) (104) (4). Derfor er fruktose et godt sødemiddel i diabeteskosten. Større mængder fruktose (15-20%) i den daglige energiindtagelse har dog en uheldig effekt på lipoproteinerne i blodet med øgning af LDL-kolesterol og triglycerider (105-109) (1b) (106;107) (3b) (108) (4).

4.1.5 Polyoler

Indtagelse af polyoler, f.eks. sorbitol, mannitol og xylitol, synes at medføre et lavere glukoserespons end isokaloriske mængder af fruktose, sukrose og glukose (110-113) (3b) (110-115) (4). Forklaringen herpå er formentlig, at polyoler først absorberes i tyndtarmen.

Delkonklusion

- Sukrose øger ikke den postprandiale hyperglykæmi mere end en isokalorisk mængde stivelse (1b).
- Når sukrose indgår i kosten, bør det ske som erstatning for andre typer af kulhydrater (5).
- Fruktose reducerer den postprandiale hyperglykæmi, når det indgår i kosten i stedet for sukrose eller stivelse (1b).
- Indtagelse af store mængder fruktose synes at have en uheldig effekt på plasmalipoproteiner (1b).
- Brugen af polyoler som sødemiddel synes at være uden risiko (3b).

4.1.6 Stivelse

Stivelse i ufordøjelig form kommer primært fra grøntsager og korn. Flere undersøgelser har vist en mindre blodglukosestigning efter et måltid med et højt indhold af ufordøjelig stivelse sammenlignet med måltider med højt indhold af fordøjelig stivelse. Langtidsstudier har dog givet varierende resultater med hensyn til effekten på den glykæmiske regulation (116-119) (1b) (120) (3b). Det er uafklaret, om indtagelse af fordøjelig stivelse sammenlignet med andre kulhydrater i højere grad beskytter mod natlig hypoglykæmi hos insulinbehandlede type 2-diabetes-patienter.

Delkonklusion

- Det er ikke en fordel, at ufordøjelig stivelse indgår i større mængder i kosten ved type 2-diabetes (1b).

4.1.7 Kunstige sødemidler

Vedrørende sødemidler som sakkarin og aspartam gælder de samme regler for indtagelse som hos personer uden type 2-diabetes. Det er uklart, om brugen af disse sødemidler har effekt på glykæmisk regulation eller vægten, f.eks. ved at stimulere appetitten. I en kontrolleret undersøgelse af personer uden type 2-diabetes er det vist, at indtagelsen af lightdrikke medfører en mindre vægtstigning end indtagelse af ikke-lightprodukter af samme drik (103) (1b).

4.1.8 Protein

Proteinindtagelse anbefales at udgøre ca. 20% af den daglige energiindtagelse. Det anbefales, at der indtages ca. 1 g/kg legemsvægt/24 timer. Enkelte patofysiologiske studier tyder på, at type 2-diabetes-patienter, der ikke er velregulerede, har en øget proteinomsætning og derfor et øget behov for protein (121-123) (1b) (124) (3b).

Der har været mistanke om, at en øget proteinindtagelse disponerer til diabe-

tisk nyresygdom (125) (2c). Der foreligger dog ingen studier, der bekræfter denne antagelse ved type 2-diabetes (126;127) (1b) (128;129) (2b) (130) (2c) (131) (3b) (132) (4). Flere studier har vist, at en øget indtagelse af protein ikke påvirker den glykæmiske regulation (133;134) (1b) (135) (3b). Det har været diskuteret, om et højt proteinindtag fremmer vægttab. I et studie over 12 uger fandtes et større vægttab, men øget LDL-kolesterol, i gruppen på høj protein- og lav kulhydratindtagelse (en sådan kost indeholder også mere fedt) (136) (3b). I et andet studie blev 54 overvægtige type 2-diabetes-patienter randomiseret til en kost med højt proteinindhold (28% protein) eller en lav-proteinkost (16% protein) i 12 uger. De første 8 uger bestod af en hypokalorisk kost på 1600 kcal/dag, de sidste 4 uger var kosten isokalorisk (137) (1b). Overraskende tabte kvinderne sig mere på højproteinkosten, mens vægttabet ikke var forskelligt i de to grupper hos mændene. Der fandtes ingen forskel i glykæmisk regulation mellem grupperne. LDL-reduktionen var mest udtalt i højproteingruppen. Der er ingen langtidsstudier, der antyder, at en kost med et højt proteinindhold medfører en øget mæthed eller reducerer appetitten med et vægttab til følge (138-140) (1b) (141-143) (3b).

Delkonklusion

- Proteinindtagelse øger ikke plasmaglukosekoncentrationerne hos type 2-diabetes-patienter (1b).
- Proteinbehovet dækkes fuldt ud ved den rekommanderede normale indtagelse selv for type 2-diabetes-patienter, der ikke er i optimal glykæmisk regulation (3b).
- Kost med et højt indhold af protein og lavt indhold af kulhydrater fremmer ikke vægttab og forbedrer ikke den glykæmiske regulation over en længere periode (1b).
- Høj proteinindtagelse (>20% af den totale daglige kalorieindtagelse) over en lang periode hos patienter uden albuminudskillelse i urinen bidrager ikke til udvikling af diabetisk nefropati (2b).

4.1.9 Fedt

Patienter med type 2-diabetes har en betydelig overdødelighed af hjerte-kar-sygdomme. Fedtindtagelsen er af betydning for kolesterolkoncentrationen i blodet. Derfor er det vigtigt at fokusere på behandlingen af den diabetiske dyslipidæmi ved at optimere fedtindholdet i kosten. Det primære mål for kostomlægningen er i relation til kostens fedtindhold at reducere indtagelsen af mættet fedt og kolesterol (144;145) (1a) (146) (3b). Baggrunden for at rekommandere en kost med lavt indhold af mættet fedt og kolesterol ved type 2-diabetes illustreres ved en metaanalyse (147) (1a) af 37 koststudier, der viste, at den rekommanderede kost medførte et fald på 10% i total kolesterol, 12% i LDL-kolesterol og 10% i triglycerider, men uændret HDL-kolesterol. En kost med yderligere reduktion af mættet fedt (<7%) og kolesterol medførte et 16% fald i LDL-kolesterol, men også et fald i HDL-kolesterol på 7%. Hvis kostomlægning kombineres med øget motion, observeres et endnu større fald i lipiderne, mens faldet i HDL modvirkes. Ovennævnte metaanalyse omfatter kun studier, hvori der ikke er inkluderet type 2-diabetes-patienter. Langtidsstudier

med type 2-diabetes-patienter findes ikke. Rekommandationer for type 2-diabetes-patienter adskiller sig ikke fra de generelle rekommandationer, at mættet fedt reduceres til 10% af energiindtagelsen, og kolesterol til 300 mg/dag. Det vil imidlertid medføre en høj indtagelse af kulhydrat, svarende til 50-55% af kalorieindtagelsen. Den glykæmiske regulation forværres ikke, når mættet fedt erstattes med kulhydrater (148-150)(**1b**) (151)(**3b**) (152;153)(**4**).

Kost med et højt indhold af monoumættet fedt er fundet at forbedre den glykæmiske regulation og lipidstatus sammenlignet med en kost med et højt indhold af mættet fedt (147) (**1a**) (148;149;154) (**1b**) (151) (**3b**) (152;153; 155) (**4**). Monoumættet fedt synes også at reducere insulinresistensen (156) (**1b**). Øget indtag af monoumættet fedt er fundet associeret til et lavt blodtryk i dagtiden (157) (**1b**). Derfor kan mættet fedt ombyttes med enten kulhydrat eller monoumættet fedt. Begge kostkomponenter bidrager også til en reduktion af plasma-LDL-kolesterol (158) (**1b**). Det er en ulempe, at et højt indtag af monoumættet fedt kan medføre øget kalorieindtagelse og vægtstigning (147) (**1a**), og at et højt indhold af kulhydrat kan medføre, at triglyceriderne stiger (158) (**1b**). Polyumættet fedts indflydelse på lipiderne og den glykæmiske regulation er kun dårligt undersøgt (159;160) (**1b**). Forholdet i kosten mellem kulhydrater og monoumættet fedt vil i høj grad afhænge af patientens kostvaner.

Omega-3-fedtsyrer kommer især fra fede fisk og fra plantekilder. Omega-3-fedtsyrer er vist at reducere forhøjede triglycerider (161) (**3b**) og at have en gunstig effekt på blodpladerne og trombogenesis, så der er en mindre tendens til at danne blodpropper (162) (**1b**). Hos type 2-diabetes-patienter er der fundet en let stigning i HDL og et fald i triglyceridkoncentrationen ved indtagelse af omega-3-fedtsyrer (163) (**1a**) (164;165) (**1b**) (166;167) (**4**). Omega-3-fedtsyrer synes at have en neutral effekt på den glykæmiske regulation (168;169) (**1a**) (170) (**1b**). Omega-3-fedtsyrer er endvidere vist at kunne reducere pludselig død med ca. 20% hos patienter med hjerte-kar-sygdomme (171) (**1a**) (172;173) (**1b**) (174-176) (**2b**). I Gizzi Prevention blev der inkluderet 11.324 personer, heraf 1.683 med diabetes, der havde haft en blodprop i hjertet (171) (**1a**). Behandlingen, der bestod af 1 g omega-3-fedtsyrer (svarer til ca. 100 g fed fisk) dagligt, reducerede over 3,5 år forekomsten af død, ikke-fatal blodprop i hjertet og apopleksi med 10%, total mortalitet med 20% og kardiovaskulær mortalitet med 30%. Specielt pludselig, uventet død blev reduceret i gruppen behandlet med omega-3-fedtsyrer.

I et 6-års followupstudie af 40.000 mænd var det ikke muligt at finde en association mellem kardiovaskulær død og indtagelsen af fiskeolie (177) (**4**).

Med hensyn til indtagelse af transfedtsyrer, der bl.a. findes i margariner, gælder regler som i baggrundsbefolkningen, og der henvises til enten Ernæringsrådets rapport eller en nylig oversigt af Stender og Dyerberg (178) (**4**). Der findes ikke studier, hvor der indgår type 2-diabetes-patienter. Det er først og fremmest transfedtsyrers fremmende virkning på udvikling af iskæmisk hjertesygdom, der har medført, at Ernæringsrådet har anbefalet, at brugen af industrielt frem-

stillede transfedtsyrer bringes til ophør (maksimalt dagligt rekommanderet indtag <2 g). Befolkningsgrupper med stort indtag af pommes frites, mikroovnspopkorn, chokoladearer, fastfood og lignende har risiko for at få et for højt indtag af transfedtsyrer. Patofysiologien bag den øgede risiko for hjerte-kar-sygdom er ikke klarlagt, men transfedtsyrer ændrer forholdet mellem LDL- og HDL-kolesterol i en uheldig retning. Triglycerider er også positivt associeret til transfedtsyreindtaget.

Plantestanol/steroler diskuteres i afsnittet »Behandling af dyslipidæmien ved kostomlægning«.

Fedtfattig kost benyttes oftest til at fremme et vægttab, specielt i kombination med øget motion (147) **(1a)** (179) **(1b)** (180) **(3b)** (181;182) **(4)**. Studier, hvor der er benyttet ad libitum-energiindtagelse af en kost med lavt fedt- og højt kulhydratindhold er fundet at fremme vægttabet sammenlignet med en normal hypokalorisk kost, som oftest benyttes i behandlingen af overvægt og diabetes i Danmark (183-188) **(1b)** (189;190) **(2b)** (151) **(3b)** (191;192) **(4)**. Vægttabet har været associeret til et fald i totalcholesterol, triglycerid og en stigning i HDL-kolesterol. Fedtfattig kost har også vist sig at vedligeholde et vægttab bedre end andre typer af energifattige diæter (147;193) **(1a)** (179;194-196) **(1b)**.

Brug af kunstigt fedt, som f.eks. Olestra, er ikke introduceret i Danmark, og der findes ikke langtidsstudier over effekt og bivirkninger.

Med hensyn til, om der findes kostsammensætninger, der er specielt hensigtsmæssige mht. at forebygge hjerte-kar-sygdomme, ligger det uden for den aktuelle MTV-rapports rammer, og der henvises til en nylig oversigt over dette emne (197).

Delkonklusion

- Mindre end 10% af energiindtaget bør udgøres af mættet fedt **(1a)**.
- Det daglige kolesterolindtag bør være mindre end 300 mg **(1a)**.
- Indtagelsen af transfedtsyrer skal minimeres **(1b)**.
- Indtagelse af fedt bør begrænses, hvis vægttab og reduktion i LDL-kolesterol ønskes **(1a)**.
- Hvis vægttab ikke ønskes, kan det mættede fedt erstattes med kulhydrat eller monoumættet fedt **(1b)**.
- I vægtneutrale diæter kan monoumættet fedt erstatte kulhydrat med en gunstig effekt på den postprandiale hyperglykæmi og plasmatriglycerider, men ikke nødvendigvis på HbA1c **(4)**.
- Fedtfattig kost kan bidrage til vægttab **(1b)**.
- Indtagelse af fisk flere gange pr. uge kan rekommanderes **(4)**.

4.1.10 Vitaminer og mineraler

Regler for indtagelse af vitaminer følger de almindelige retningslinjer for befolkningen. I relation til antioxidanter er der ingen studier, der påpeger, at det

er specielt gunstigt for type 2-diabetes-patienter at indtage en øget mængde antioxidanter (198) **(3b)**. Baggrunden for interessen for antioxidanter er det øgede oxidative stress, som hyperglykæmien inducerer i kroppen, bl.a. med en øget oxidering af LDL-partiklen, der medfører, at partiklen i højere grad optages og akkumuleres i kroppen (199) **(1a)** (200) **(4)**. Vitamin E er en antioxidant i relation til LDL-partiklen. Beta-karoten kan også virke som antioxidant og findes sammen med vitamin E i LDL-partiklen. Vitamin C virker også som antioxidant af LDL-partiklen ved at gendanne oxideret vitamin E. Adskillige epidemiologiske studier har påvist en omvendt korrelation mellem disse vitaminer og forekomsten af hjerte-kar-sygdomme (se bl.a. (201) **(1b)** for gennemgang af litteratur). I Heart Protection Study, omfattende 25.000 personer, heraf 6.000 patienter med diabetes, fandtes ingen effekt på mortalitet og kardiovaskulær sygdom efter 5 år ved øget indtagelse af 20 mg beta-karoten, 250 mg vitamin C og 600 mg vitamin E (201) **(1b)**. HOPE-studiet inkluderede 9.541 personer, hvoraf 38% havde diabetes (202) **(1b)**. Supplement med vitamin E (400 enheder/dag) over 4½ år resulterede ikke i nogen reduktion i morbiditet og mortalitet. I GIZZI Prevention havde tilskud af 300 mg vitamin E til patienter med tidligere blodprop i hjertet (heraf 1.683 personer med diabetes mellitus) ingen effekt på mortalitet og forekomst af kardiovaskulær sygdom efter 3,5 års behandling (171) **(1b)**. Ovennævnte negative resultater er på linje med resultaterne fra store studier som ARED-studiet (n=4.500), der benyttede 400 enheder vitamin E, 500 mg vitamin C og 15 mg beta-karoten (203) **(1b)**, Primary Prevention Project (n=4.500) (204) **(1b)**, hvor tilskuddet bestod af 300 mg vitamin E, og Alpha-Tocopherol Beta-Carotene- (ATBC) studiet (n=29.000), der benyttede 50 mg vitamin E, eller 20 mg beta-karoten daglig (205) **(1b)**. Andre studier har benyttet 15 eller 30 mg beta-karoten alene eller i kombination med vitamin E eller vitamin A, uden at morbiditet og mortalitet blev ændret (206-208) **(1b)**. I det 12 år lange Physicians' Health Study, hvor 25.000 blev randomiseret til beta-karoten, var resultaterne også negative (207) **(1b)**. Øget indtagelse af antioxidanter kan medføre diarre, blødninger og toksiske reaktioner (209) **(1a)**.

I studier med beta-karoten fandtes overraskende en øget forekomst af lungecancer i beta-karoten-gruppen (210;211) **(1b)**.

Effekten af B-vitaminerne B1, B6 og B12 i behandlingen af diabetisk neuropati er aldrig dokumenteret (212;213) **(1a)**.

I et randomiseret, placebokontrolleret studie fra almenpraksis i North Carolina, USA, fik type 2-diabetes-patienter igennem et år en almindelig multivitaminpille kombineret med mineraltilskud, hvilket reducerede forekomsten af infektioner (214). Således rapporterede 93% i placebo-gruppen en infektion sammenlignet med 17% i gruppen, der fik tilskud. Infektionerne var hovedsageligt øvre luftvejsinfektioner og influenza-lignende symptomer. Studiet antydede også, at type 2-diabetes-patienter kunne have en mangel på vitaminer. Førstnævnte gruppe havde også et større fravær fra arbejde. Studiet indeholdt få type 2-diabetes-patienter, og en større undersøgelse er nødvendig for at bekræfte resultaterne.

Det har været ventileret, at mineralerne calcium, magnesium og måske zink og krom er associeret med nedsat kulhydrattolerance. To amerikanske studier (215;216) (1b) og 2 finske studier (217) (1b) (218) (4) har ikke kunnet finde nogen effekt af krom på glukosetolerancen. Med hensyn til zink har mindre studier af ældre individer med type 2-diabetes indikeret, at zink kunne fremme sårhelingen (212;213) (1a). Der anbefales indtagelse af 1.000-1.500 mg calcium dagligt hos ældre med diabetes. Det har også betydning for forekomst af osteoporose. Magnesium har betydning for sekretionen af parathyreoideahormon, og i epidemiologiske undersøgelser er magnesiummangel hos type 1-patienter blevet associeret med graden af retinopati (219) (4). Der findes ingen langtidsstudier af værdien af magnesiumtilskud ved type 2-diabetes.

Delkonklusion

- Indtagelse af antioxidanter, ud over hvad der normalt findes i kosten, har ingen gunstige effekter (1b).
- Calciumtilskud kan reducere forekomsten af osteoporose hos kvinder (4).

4.1.11 Alkohol og type 2-diabetes

Der gælder de samme regler for alkoholindtagelse, som kendes fra baggrundsbefolkningen. Epidemiologiske undersøgelser, inkluderende type 2-diabetespatienter, har vist, at indtagelse af 1-2 genstande dagligt har en beskyttende effekt over for hjerte-kar-sygdomme (220-222) (2b). I relation til diabetespatienten skal man specielt være opmærksom på at reducere indtagelsen af alkohol hos patienter med pancreatitis, perifer neuropati eller forhøjede triglycerider. Alkoholindtagelse kan associeres til såvel hyperglykæmi som hypoglykæmi hos sulfonylurinstof- eller insulinbehandlede patienter, alt afhængigt af, hvilken form for alkohol der indtages, og afhængigt af, om det indtages med eller uden føde (223-227) (3b) (228) (4). Indtagelse af selv mindre mængder alkohol kan reducere eller ændre symptomerne på hypoglykæmi (229) (1b). Alkohol kan forsinke modregulationen efter hypoglykæmi, da det hæmmer glykoneogenesen (glukoseproduktionen) i leveren (228) (4). Indtagelse af moderate mængder alkohol (op til 21-28 g dagligt) influerer ikke på blodglukosekoncentrationen (230-233) (1b) (234;235) (2b) (223-225;236-238) (3b) (239) (4). Risikoen for hypoglykæmi ved type 2-diabetes efter alkoholindtagelse er kun øget ved insulinbehandling eller behandling med lægemidler, der stimulerer insulinsekretionen. Der synes at være en relation mellem alkoholindtagelse og blodtryk. Indtagelse af moderate mængder alkohol øger ikke blodtrykket (240) (1a) (241) (3b), hvorimod en kronisk større indtagelse (over 30 g/dag) kan inducere blodtryksstigninger (242) (1a). Alkohol stimulerer sekretionen af VLDL-kolesterol og øger triglycerid i blodet (243) (2b) (244) (3b).

I epidemiologiske studier, bl.a. i det store amerikanske »Nurses' Health Study«, er det fundet, at indtagelse af 1-2 genstande dagligt kan beskytte mod type 2-diabetes (234;235;245) (2b).

Delkonklusion

- Personer med pancreatitis, perifer neuropati og svært forhøjet triglycerid bør ikke indtage alkohol (5).

- Når moderate mængder alkohol indtages sammen med føde, influerer det ikke på blodglukosekoncentrationen (**1b**).
- Indtagelse af mindre mængder alkohol øger ikke blodtrykket, i modsætning til en større indtagelse af alkohol (**1a**).
- Indtagelse af moderate mængder alkohol nedsætter risikoen for udvikling af type 2-diabetes, hjertesygdom samt apoplexia cerebri (**2b**).
- Patienter i behandling med sulfonylurinstof eller insulin skal være opmærksomme på hypoglykæmi ved alkoholindtagelse (**5**).

4.1.12 Behandling af hypertension ved hjælp af kostomlægning

Non-farmakologisk behandling af hypertension ved type 2-diabetes har primært fokuseret på vægtreduktion (246-248) (**1b**) og reduceret natriumindtagelse (249) (**1b**) (250;251) (**2a**). Andre kostkomponenter, der kan influere på blodtrykket, er alkohol (252) (**4**), kalium (253) (**1a**) (249) (**1b**) og calcium (254) (**1a**) (255) (**2b**) (256) (**3b**). Kun få af studierne har inkluderet diabetespatienter. Flere metaanalyser har vist en sammenhæng mellem størrelsen af natriumindtagelsen og blodtrykket (257-259) (**1a**). Reduktion i natriumindtagelsen medførte i en metaanalyse af 32 studier, der tilsammen havde inkluderet 2.635 personer, et fald på 5 mmHg systolisk og 2 mmHg diastolisk hos hypertensive personer, dog med stor variation i resultaterne (257) (**1a**). En anden metaanalyse af 56 studier (258) (**1a**) fandt et fald på 4 mmHg systolisk og 1 mmHg diastolisk ved en reduktion i natriumindtagelsen på 100 mmol. I DASH-studiet (260) (**1b(F)**) blev 3 diæter sammenlignet: 1) en traditionel amerikansk kost, 2) en kost med et højt indhold af frugt og grøntsager, og 3) DASH-kosten, som havde et højt indhold af frugt, grøntsager og et lavt fedtindhold (261;262) (**1b**) (260) (**1b(F)**) (263) (**4**). Sammenlignet med den traditionelle kost medførte de 2 andre diæter lavere systolisk og diastolisk BT over en 8 ugers periode. DASH-kosten reducerede blodtrykket med 6 mmHg og 3 mmHg sammenlignet med kontrolkosten (261;262) (**1b**) (260) (**1b(F)**) (263) (**4**). I grupperne, der spiste den traditionelle kost og DASH-kosten, medførte en lav saltindtagelse sammenlignet med en høj saltindtagelse (50 mmol/dag natrium versus 150 mmol/dag), at det systoliske tryk faldt med 6-7 mmHg, og det diastoliske med 2-3 mmHg (261;262) (**1b**) (260) (**1b(F)**) (263) (**4**). I en nylig metaanalyse af randomiserede studier, der havde fokuseret på livsstilsintervention i form af saltrestriktion hos patienter med hypertension, og med en varighed på 6 måneder til 7 år (median 36 måneder), fandtes ingen forskel i mortalitet mellem gruppen, der fik livsstilsintervention, og kontrolgruppen. Det systoliske blodtryk var 1,1 mmHg, og det diastoliske 0,6 mmHg lavere i interventionsgruppen (264) (**1a**). Det ser således ud til, at livsstilsprogrammer med kostændringer, der kan være vanskelige at implementere i almenpraksis eller at benytte i en national strategi, kun giver mindre fald i blodtrykket. Effekten af lav natriumindtagelse har i epidemiologiske studier givet varierende resultater med såvel højere som lavere forekomst af hjerte-kar-sygdom (265-268) (**2b**).

En metaanalyse af 11 »vægttabsstudier« har vist, at det systoliske og det diastoliske blodtryk blev reduceret med 1 mmHg pr. kg vægttab (269) (**1a**). I det

svenske SOS fandtes i den opererede gruppe, at det store vægttab på i gennemsnit 28 kg initialt medførte et signifikant fald i blodtrykket, men ved 6-8-årsopfølgning fandtes på trods af en vægtforskel på 20-22 kg mellem kontrolgruppen og den opererede gruppe ingen forskel i blodtrykket (270) (2a).

Indtagelse af over 3 genstande om dagen er fundet associeret med en øget risiko for forhøjet blodtryk (271;272) (1b). I kontrollerede studier er kaliumtilskud fundet at reducere blodtrykket (273) (1a) (252) (4), mens der ingen evidens er for, at calcium- og magnesiumtilskud påvirker blodtrykket (273) (1a).

Delkonklusion

- Hos hypertensive personer medfører en reduktion i natriumindtagelsen en reduktion af blodtrykket, og det anbefales at reducere natriumindtagelsen til 100 mmol eller 6 g natriumklorid pr. dag (1a).
- Moderat vægttab har en gunstig effekt på blodtrykket, om end langtidseffekten er uafklaret (1a).
- Effekten af vægttab på blodtrykket er mindre udtalt eller forsvundet efter 6-8 år (2a).
- Ved indtagelse af 1-2 genstande alkohol/dag er der ingen effekt på blodtrykket (1b).
- En kost med lavt fedtindhold, der inkluderer frugt og grøntsager, reducerer blodtrykket (1b).

4.1.13 Behandling af dyslipidæmi med kostomlægning

Den diabetiske dyslipidæmi er karakteriseret ved høje triglycerider, lavt HDL-kolesterol og en øget forekomst af »små, tætte« LDL-partikler. Sidstnævnte partikler er specielt atherogene. Den patofysiologiske baggrund for denne kombinerede dyslipidæmi er insulinresistensen. Ved behandling af dyslipidæmien ved type 2-diabetes er fokus primært på LDL-kolesterol, mens HDL-kolesterol og triglycerider kommer i anden række. Behandlingen initieres altid med livsstilsændringer. Der anbefales en kost med <10% mættet fedt og en kolesterolindtagelse på <300 mg/dag. Endvidere bør den glykæmiske regulation optimeres. Effekten af god glykæmisk regulation afspejles primært på triglyceriderne, der falder. Hos overvægtige patienter anbefales vægttab og øget motion, der er effektiv med henblik på at øge HDL-kolesterol og sænke triglycerider (274-276) (1a) (277) (2b) (278) (3b) (279) (4), blandt andet ved at øge insulinfølsomheden (280) (1b). Hvis de terapeutiske mål ikke er nået efter 3 måneder med livsstilsændringer, skal farmakologisk terapi overvejes. Hos type 2-diabetes-patienter med let til moderat øgning i plasmatriglycerider og lav HDL-koncentration synes en udskiftning af mættet fedt med kulhydrat (148;149) (1b) (281-283) (3b) (284) (4), dog ikke i alle studier (285;286) (1b), at resultere i en stigning i HDL-kolesterol, mens der ses en neutral eller gunstig effekt på plasmatriglycerider. Mættet fedt kan ombyttes med monumættet fedt (156-158;287) (1b), dog med risiko for vægtstigning. Plantestano-ler/steroler kan sænke total kolesterol med op til 10-14% og LDL-kolesterol med 15-20% (288-290) (1b), primært ved at hæmme kolesteroloptagelse fra

tarmen. Der skal dog indtages større mængder end dem, der normalt indtages med kosten i form af margarine, olier m.m. Stanoler, der anvendes til berigelse af fødevarer, er et biprodukt fra den industrielle papirfremstilling (291) (**1a**). Der findes ingen klinisk kontrollerede undersøgelser, der har vist, at stanoler har nogen effekt på hjerte-kar-sygdom (291) (**1a**). Steroler og stanoler hæmmer bl.a. også optagelsen af fedtopløselige vitaminer og andre næringsstoffer. Stofferne akkumuleres i en række væv, bl.a. binyrer og ovarier, men betydningen heraf er ikke klarlagt.

Ved kostomlægning kan der maksimalt forventes et fald i LDL-kolesterol på ca. 0,7 mmol/liter eller 10-15% af udgangsværdien (292;293) (**1b**) (294) (**1b(F)**). Det betyder, at hvis LDL-kolesterol er mere end 0,7 mmol/liter over det terapeutiske mål, er farmakologisk terapi ofte nødvendig (293) (**1b**) (294)(**1b(F)**).

Omega-3-fedtsyrer sænker triglycerider hos patienter med type 2-diabetes (168;169) (**1a**), men kan øge LDL-kolesterol, måske på grund af et skift til færre »små, tætte« LDL-partikler (168;169) (**1a**). Til patienter med plasmatriggerlycerider over 10 mmol/liter og risiko for at udvikle pancreatitis, arthritter og fedtlever anbefales behandling med fedtfattig kost, evt. i kombination med et fibrat (295;296) (**1a**).

De nyeste amerikanske retningslinjer for behandling af den diabetiske dyslipidæmi foreslår, at man hos patienter med meget forhøjet LDL-kolesterol (>3,6 mmol/l) starter livsstilsændringer og farmakologisk behandling samtidig (297) (**1a**).

Delkonklusion

- Type 2-diabetes-patienter med forhøjet LDL-kolesterol skal reducere indtagelsen af mættet fedt til under 10%, evt. til under 7% (**5**).
- Mættet fedt kan erstattes med kulhydrater eller monoumættet fedt (**1b**).
- Hos type 2-diabetes-patienter med forhøjede triglycerider, reduceret HDL-kolesterol og øget forekomst af små, tætte LDL-partikler vil et moderat vægttab, reduceret indtag af mættet fedt og øget fysisk aktivitet have gunstig effekt på dyslipidæmien (**1a**).
- God glykæmisk regulation har i sig selv kun en moderat effekt på den diabetiske dyslipidæmi (**1b**).
- LDL-kolesterol kan sænkes ved at øge indtagelsen af vandopløselige fibre (**1a**).
- Personer med forhøjede triglycerider på over 10 mmol/l skal primært behandles med fedtfattig kost, evt. kombineret med fibrater (**1a**). Den mest effektive del af behandlingen er at reducere indtagelsen af fedt, dog ikke af omega-3-fedtsyrer (**2b**).

4.1.14 Nefropati

Når diabetisk nyresygdom er udviklet, er det forbundet med en progression, der kan medføre dialyse eller nyretransplantation. For at forhindre denne pro-

gression behandles patienterne med aggressiv blodtrykskontrol og god glykæmisk regulation. Betydningen af proteinrestriktion for progressionen af den diabetiske nyresygdom har været omdiskuteret. Hos patienter med mikroalbuminuri, der er en forløber for diabetisk nyresygdom, er det i 4 studier vist, at proteinrestriktion forbedrer nyrefunktionen, og i 3 studier, at albumin i urinen bliver reduceret (111;298-300) **(1b)**. Ved type 1-diabetes er reduceret proteinindtagelse associeret med reduceret fald i GFR i opfølgingsperioder på op til 3 år (301;302) **(1b)**. Det er uafklaret, om bestemte typer af protein (plante- versus dyreprotein) har en specielt gunstig effekt på den diabetiske nefropati.

Delkonklusion

- En reduktion af den daglige proteinindtagelse til 0,8-1g/kg/dag hos personer med mikroalbuminuri og til 0,8 g/kg/dag hos type 2-diabetes-patienter med diabetisk nyresygdom forsinket progression af nefropati **(1b)**.
- Der foreligger ikke data, der medfører, at specielle former for protein kan anbefales **(5)**.

4.1.15 Behandling af overvægt ved type 2-diabetes

Patienter med type 2-diabetes er oftest overvægtige (80-90%) med en øget fedtmasse, hvilket inducerer øget insulinresistens. Det er også et problem, at f.eks. behandling med sulfonylurinstof, insulin eller glitazoner medfører en yderligere vægtstigning og derfor ofte ikke forbedrer den glykæmiske regulation på lang sigt. Vægtstigningen under insulinbehandling kan reduceres, når insulin kombineres med metformin, og insulin gives som natinsulin ved sengetid (303) **(1a)**. Kliniske studier har vist, at en forbedring på 2,5 procentpoint i HbA1c eller et fald på ca. 5 mmol/l i faste-blodglukose i gennemsnit giver en vægtstigning på 5 kg over det første år efter start af insulinbehandling. Denne vægtstigning kan ca. halveres ved kombinationsbehandling med metformin og insulin. Fedmen forværrer også den diabetiske dyslipidæmi og er associeret til hypertension (304) **(1a)** (305) **(1b)** (306) **(2b)** (307) **(3b)**.

Vægttab er derfor den mest rationelle behandling af type 2-diabetes. Studier af op til 6 måneders varighed har vist, at vægttab øger insulinfølsomheden og reducerer leverens glukoseproduktion og derved forbedrer den glykæmiske regulation, den diabetiske dyslipidæmi og blodtrykket (274) **(1a)** (308) **(3b)** (279;309;310) **(4)**. Baggrunden for de dårlige behandlingsresultater ved forsøg på vægttab illustreres af, at kun ca. 6% af patienterne kan påregnes at opretholde et 5% vægttab over 9-15 år (311) **(2b)**.

Den vigtigste komponent i behandlingen af overvægt er formentlig kostomlægning med indtagelse af en fedtfattig hypokalorisk kost (183;184) **(1b)**. Overensstemmende hermed har epidemiologiske studier vist en sammenhæng mellem kostens fedtindhold og forekomsten af fedme (312) **(1b)** (313) **(4)**. Toubro og Astrup (196) **(1b)** sammenlignede effekten af ad libitum-kost med lavt fedtindhold og højt kulhydratindhold med en fikseret energiindtagelse. Ved 1-års-follo-wup udviste ad libitum-gruppen det største vægttab. Randomiserede langtidsstudier, der evaluerer effekten af livsstilsændringer, findes ikke ved type 2-diabetes.

Som det diskuteres senere, øger motion insulinfølsomheden og kan akut sænke blodglukose hos patienter med type 2-diabetes (314) (4). Motion har kun i sig selv en moderat effekt på vægten (315) (1a). Motion synes derimod at være af stor betydning for at opretholde et vægttab (274) (1a) (316) (1b). Den vigtigste komponent i et vægttabsprogram, som diskuteret nedenfor, synes dog at være antallet af ambulante kontroller.

Det er afgørende at opstille realistiske mål for vægttabet, som for de fleste vil være ca. 5-10 kg, og for mange vil blot en stabilisering af vægten være en succes.

I det følgende vil nøglestudier, der har vist, at kostomlægning kan gennemføres og bedre den metaboliske regulation, blive diskuteret. I relation til type 2-diabetes medførte det mest succesfulde studie (317) (2b) et vægttab på 9 kg over en 6-års periode. I det nyligt publicerede Diabetes Prevention Program (DPP) (318) (1b), der inkluderede ca. 3.000 personer med nedsat glukosetolerance, blev der opnået et vægttab på 7% det første år og et vægttab på ca. 5% i gennemsnit i opfølgingsperioden over 3 år. Personerne gennemgik et intensivt program omhandlende kostomlægning og øget motion. Patienterne blev motiveret gennem 16 konsultationer i de første 24 uger og derefter en konsultation én gang om måneden. Wing et al. (319) (1b) demonstrerede et 2,5 kg's vægttab, og et finsk studie fandt i gennemsnit et vægttab på 3,5 kg på 2 år ved lignende intensive programmer (320) (1b). I UKPDS blev 2.595 nydiagnosticerede patienter behandlet med livsstilsændringer i de første 3 måneder (321) (1b), hvilket medførte et fald på 1,9 procentpoint i HbA1c. Det gennemsnitlige vægttab var 5 kg efter 3 måneder. UKPDS er nøglestudiet inden for type 2-diabetes. Derfor vil betydningen af vægttab for den glykæmiske regulation i forbindelse med UKPDS blive diskuteret i detaljer.

Patienterne i UKPDS blev på diagnosetidspunktet rekommanderet en kost bestående af 50% kulhydrat, 30% fedt og 20% protein med en energirestriktion, der var skræddersyet til patientens vægt og aktivitetsniveau (321). I gennemsnit indtog patienterne 1361 kcal/dag. Patienterne blev set ambulant én gang om måneden i de første 3 måneder efter diagnosen. 15% af de inkluderede patienter kunne ikke opretholde en faste-blodglukose på under 15 mmol/l i de første 3 måneder. Karakteristisk for denne gruppe patienter var, at de havde højere faste-glukose på diagnosetidspunktet, og at en relativt større procentdel var normalvægtige. Blandt de tilbageværende 2.597 patienter faldt overvægten gennemsnitlig fra 130% til 123% af idealvægten, altså et gennemsnitligt vægttab på 7% over 3 måneder. Vægttabet var associeret til et fald i faste-glukose fra 11,4 til 8,1 mmol/l. De centre, som havde adgang til den bedste kostvejledning, opnåede også de største vægttab og de største fald i blodglukose hos patienterne. 18% af patienterne i UKPDS udviste en normal faste-glukose efter 3 måneder. Denne gruppe patienter havde i gennemsnit tabt 11% i vægt. Ca. 50% af patienterne, der debuterede med en faste-blodglukose på 6,0-8,0 mmol/l, havde en normal faste-blodglukose efter 3 måneder. Til sammenligning kunne kun 10% i gruppen, der havde en initial blodglukose på 16-22

mmol/l, opnå en normal blodglukose ved hjælp af kostomlægning. 54% af patienterne, der havde en normal faste-blodglukose efter 3 måneder, udviste en normal blodglukose efter 15 måneder, hvor de havde tabt yderligere 3%. De 46%, som ikke kunne opretholde normal faste-blodglukose efter 15 måneder, havde taget 2% på i vægt. Efter 3 år kunne ca. 23% opretholde en HbA1c under 7,0% på kostbehandling alene, mens procenten var faldet til 11% efter 9 år (322) **(1b)**. Disse data viser, at type 2-diabetes er en progredierende sygdom, der få år efter diagnosen kræver farmakologisk behandling for at opretholde en glykæmisk regulation med HbA1c <7,0%.

I et studie over 2 år fandt Blonk et al. (323) **(1b)**, at gruppen, der blev behandlet med kostintervention og øget fysisk aktivitet, initialt havde tabt 2,9 kg mod 1,2 kg i den konventionelt behandlede gruppe, men efter 2 år var der ingen forskel mellem grupperne. I et randomiseret studie, hvori der indgik 179 type 2-diabetes-patienter, og hvor et besøg hos den kliniske diætist blev sammenlignet med et mere intensivt forløb, som inkluderede mindst 3 besøg hos den kliniske diætist (324) **(1b)**, var faldet i den intensivt behandlede gruppe 1-2 procentpoint i HbA1c og størst i gruppen med kortest diabetesvarighed. Efter 6 uger til 3 måneder kunne det afgøres, om det terapeutiske mål kunne opnås ved livsstilsændringer. På linje hermed er resultaterne fra Kulkarni et al., der også fandt den største effekt i den intensivt behandlede gruppe (325) **(1b)**. Et overkrydsningsstudie fra Glasgow RE et al. (326) **(1b)** viste, at den intensivt behandlede gruppe reducerede HbA1c mest, men at denne effekt forsvandt efter overkrydsningen, hvor den tidligere konventionelt behandlede gruppe reducerede HbA1c fra 7,4 til 6,4%. Sadur og medarbejdere viste, at hyppige kontroller hos et diabetesteam medførte et fald på 1,3 procentpoint i HbA1c mod 0,3 procentpoint hos den konventionelt behandlede gruppe (327) **(1b)**. Disse studier viser betydningen af, at diabetesteamet inkluderer en klinisk diætist samt betydningen af hyppige konsultationer. På linje hermed er i et retrospektivt studie 81 patienter, der havde haft 3 konsultationer med en klinisk diætist, blevet sammenlignet med 81 patienter, der aldrig havde konsulteret en klinisk diætist (328) **(1b)**. I førstnævnte gruppe faldt HbA1c med 2,1 procentpoint mod 0,2 procentpoint i sidstnævnte gruppe. I en metaanalyse af 89 studier (329) **(1a)** var resultatet, at kostomlægning havde effekt på vægten og på den metaboliske regulation. Livsstilsændringer i øvrigt havde kun en marginal effekt. I metaanalysen fra Norris og medarbejdere (330) **(1a)** af 72 randomiserede studier fandtes effekt af livsstilsændringer de første 6 måneder. I længevarende studier var der ingen evidens for, at forsøg på livsstilsændringer var effektive. Undervisning var effektiv mhp. på at øge viden om diabetes, og når det gælder om at lære praktiske færdigheder som hjemmemåling af glukose. Ingen studier har via livsstilsændringer reduceret kardiovaskulære hændelser hos type 2-diabetes-patienter.

Livsstilsændringer, der fører til væggtab, er derfor vanskelige at gennemføre. Danske resultater fra almenpraksis og diabetesambulatorier med hensyn til at ændre livsstilsvaner hos type 2-diabetes-patienter ved vi kun lidt om. Der foreligger to studier, hvor der er forsøgt livsstilsændringer. Det ene studie er fra

almenpraksis (331) **(1b)**. I alt 311 praksis med 474 læger blev randomiseret til struktureret, individualiseret behandling eller rutinebehandling af type 2-diabetes. I alt 874 patienter blev fulgt i 6 år. Den strukturerede behandling bestod i, at der blev opstillet individuelle behandlingsmål, der var understøttet af påmindelsesbreve, kliniske vejledninger, patientstatusrapporter og kurser for lægerne. Ved 6-års-opfølgningen var forekomsten af sendiabetiske komplikationer og mortalitet ikke forskellig i de to grupper. HbA1c, kolesterol og systolisk og diastolisk blodtryk var lavere i gruppen, hvor der var blevet opstillet individuelle mål. Grupperne havde efter 6 år opnået et vægttab på henholdsvis 2,0 og 2,6 kg fra diagnosetidspunktet. Det var ikke lykkedes at ændre ryge- eller motionsvaner i nogen af grupperne, ligesom der efter 6 år heller ikke fandtes forskelle i kosten. 25-30% af patienterne hjemmemaalte urin- eller blodglukose i 1995 efter 6 år. Interventionen havde således ringe effekt på livsstilen. I Steno 2-studiet (332) **(1b)** blev 80 patienter med mikroalbuminuri fulgt i almenpraksis, mens 80 patienter blev randomiseret til intensiv behandling på Steno Diabetes Center af et diabetesteam, der også inkluderede en klinisk diætist. Ved 4-års-opfølgningen havde førstnævnte gruppe taget 0,5 kg på i vægt mod 3,7 kg i sidstnævnte gruppe. Efter 8 år var vægtstigningen 2 kg versus 2,6 kg i den intensivt behandlede gruppe. Antallet af rygere var faldet fra 29 til 22%, og mængden af motion øget fra 163 til 215 minutter om ugen i den intensivt behandlede gruppe (333;334) **(1b)**. Studiet viser også, at det kræver store ressourcer at ændre livsstilen, samt at specielt vægttab er svært at opnå hos midaldrende type 2-diabetes-patienter med længerevarende diabetes, der behandles intensivt, ofte med insulin. Ovennævnte studier illustrerer også, at effekten af livsstilsændringer synes at være kortvarig. Specifikke problemer omkring vægttab ved type 2-diabetes vil blive diskuteret nedenfor.

Delkonklusion

- Flere besøg hos en klinisk diætist kan medføre et vægttab og et fald i HbA1c på ca. 2 procentpoint i nydiagnosticerede patienter og op til 1 procentpoint hos patienter med længere diabetesvarighed på ca. 4 år **(1b)**.
- En reduceret kalorieindtagelse, primært i form af reduktion i fedtindtaget, synes at kunne fremkalde et vægttab på 3-10 kg det første år **(1b)**.
- Hovedparten af patienterne vil begynde at tage på i vægt 4-6 måneder efter start af kostmælgnings, og hovedparten vil veje det samme eller mere end udgangsvægten efter 2-4 år **(1b)**.
- Regelmæssig motion synes at være af betydning for at vedligeholde et vægttab **(1a)**.
- Kostmægning kan være effektiv som monoterapi på diagnosetidspunktet **(1b)**.
- Forsøg på livsstilsændringer, herunder kostmægning, har ringe eller ingen effekt på vægten 6-12 måneder efter ophør af interventionen **(1a)**.

4.1.16 Brug af VLCD-diæter (very low calorie diet)

VLCD-diæter indeholder ca. 800 kalorier/dag og medfører, hvis de følges, et vægttab på ca. 10% eller 10-15 kg i løbet af 8-12 uger (335) **(4)**. Imidlertid er en stor del af vægttabet mistet 1-2 år efter start på behandlingen (336-338)

(1a) (339) (1b). Dette synes dog til dels at kunne forhindres ved at kombinere VLCD med andre livsstilsændringer (339-341) (1b). Hvis VLCD-diæter benyttes til type 2-diabetes-patienter, der er i behandling med sulfonylurinstof eller insulin, skal der tages specielle forholdsregler for at undgå hypoglykæmi.

VLCD medfører en meget hurtig forbedring i den glykæmiske regulation (dage) og på dyslipidæmien hos type 2-diabetes-patienter, specielt på triglycerider (340) (1b) (308) (3b). Et studie har vist, at det er kalorierestriktionen, der er af stor betydning for at korrigere hyperglykæmien. Den forbedrede glykæmiske regulation ses inden et signifikant vægttab. Således medførte stop af VLCD og initiering af en normal kost en dag til dag-forværring i den glykæmiske regulation (342;343) (1a).

I to studier (340;344) (1b), hvor der blev benyttet livsstilsændringer kombineret med VLCD, blev der opnået et vægttab på op til 13-14 kg efter 6 måneder og et vægttab på i gennemsnit 10,5 kg efter 1-2 år. Faldet i blodglukose var i gennemsnit 3,4 mmol/l, og faldet i HbA1c 1,7 procentpoint, på trods af at perorale antidiabetika og insulindoser blev reduceret. I et andet studie opnåede type 2-diabetes-patienterne (340) i VLCD-gruppen et initialt større vægttab. Det var næsten dobbelt så stort som i gruppen, der blev behandlet med en hypokalorisk kost på 1.000-1.500 kcal, men ved 1-års-followup var der ingen forskel mellem de 2 grupper i relation til vægttabets størrelse. Imidlertid opnåede gruppen behandlet med VLCD et større fald i HbA1c, hvilket også gjorde sig gældende efter 1 år (9,2% versus 11,8%). Et studie (344) (1b) inkluderede 2 perioder af VLCD af 12 ugers varighed, uge 1-12 og 24-36 med ugentlige konsultationer for at indarbejde livsstilsændringer. Kontrolgruppen blev behandlet med konventionel hypokalorisk kost. VLCD-gruppen tabte 16 kg mod 11,1 kg i kontrolgruppen under den første periode med VLCD. Imidlertid var compliance i relation til anden VLCD-periode så dårlig, at den kun medførte et vægttab på 1,4 kg, og efter 50 uger var der ingen forskel på vægttabets størrelse mellem de 2 grupper (340) (1b). I et andet design blev der benyttet VLCD 1 dag om ugen eller 5 konsekutive dage hver 5. uge. I løbet af 20 uger havde sidstnævnte gruppe tabt 10,4 kg, 1-dags-gruppen 9,6 kg, og kontrolgruppen 5,4 kg. Faste-glukose og HbA1c var signifikant lavere i 5-dags-gruppen (344) (1b).

Delkonklusion

- VLCD fremmer et initialt vægttab og bedrer den glykæmiske regulation. Imidlertid synes VLCD selv i kombination med andre livsstilsændringer ikke at kunne vedligeholde et langtidsvægttab (1a).

4.1.17 Kirurgisk behandling af overvægt ved type 2-diabetes

Kirurgisk ændring af mave-tarm-systemet er effektivt med henblik på at fremkalde vægttab (345-347) (4). De almindeligste kirurgiske procedurer er »gastric banding«, der kan opdeles i »vertikal gastric banding« og »justerbar gastric banding«, og »gastric by-pass«. Ved begge procedurer omdannes øverste del af mavesækken til et lille volumen på 25-50 ml. Den nye lille mavesæk tillader

kun indtagelse af små måltider. Indtagelse af store måltider eller større væskemængder fremkalder smerte og eventuelt opkastning. I en serie på 70 overvægtige patienter, der blev behandlet med kirurgisk omdannelse af mavesækken (gastric banding), var vægttabet efter 1-3 år henholdsvis 37 og 32 kg (345) (4). Hos 515 overvægtige personer fandtes efter 1 og 3 år 50 og 45 kg's vægttab. Ved 7,6-års-opfølgningen havde 83% af 165 type 2-diabetes-patienter opnået remission af deres type 2-diabetes, og 99% af personerne med nedsat glukosetolerance havde opnået normal glukosetolerance (346) (4). 82% af de ikke-opererede type 2-diabetes-patienter havde behov for medicinsk antidiabetisk medicin mod 7,1% af de opererede (346) (4). I et andet studie fandtes, at blandt svært overvægtige med type 2-diabetes blev dødeligheden reduceret 3-4 gange blandt dem, der gennemgik fedmekirurgi i forhold til dem, der ikke blev opereret (348) (3b). For 10 år siden blev der påbegyndt en større undersøgelse af kirurgisk behandling af overvægt i Sverige (349) (3b), hvor den primære hensigt var at undersøge virkningen af vægttab på sygelighed og dødelighed blandt svært overvægtige personer (BMI >34 kg/m² for mænd og BMI >38 kg/m² for kvinder). Undersøgelsen er planlagt at omfatte 4.000 overvægtige personer, hvoraf halvdelen opereres, og den anden halvdel følges i almenpraksis og behandles med konventionel behandling. Efter 2 år har den opererede gruppe tabt 23% af initialvægten svarende til 28 kg. Ved 6-års-opfølgningen var vægttabet 16-19% i den opererede gruppe mod 1% i kontrolgruppen (350). Den største virkning af vægttab sås på forekomsten af type 2-diabetes samt i bedring af diabetesregulationen hos dem, der allerede havde diabetes ved starten af undersøgelsen (351). I relation til diabetesudviklingen blev effekten af kirurgi større, jo længere observationstiden var. Efter 2 år var diabetestilstanden forsvundet hos 68% efter kirurgi. Desuden udvikledes type 2-diabetes hos 0,2% efter kirurgi mod 6% i kontrolgruppen (350). Der fandtes også en markant forbedring i blodtrykket og i lipoproteiner, specielt triglycerider, men ved 8-10-års-opfølgning var der ingen forskel i blodtryk mellem de to grupper. I et prospektivt studie af 500 patienter, heraf 50 med type 2-diabetes, der blev fulgt i 1 år efter »gastric banding«, faldt vægten i gennemsnit fra 137 kg til 110 kg hos patienterne med type 2-diabetes, hvilket var signifikant mindre end vægttabet hos personer uden type 2-diabetes, som blev opereret med samme metode (347) (4). Det maksimale vægttab ses som regel først 2-3 år efter ventrikelkirurgi. Efter 1 år udviste 64% af patienterne remission af deres diabetes, og 26% havde forbedret glykæmisk regulation, mens 10% havde uændret regulation. Alle havde HbA1c <7,0%. Prædiktorer for remission var størrelsen af vægttabet og kort diabetesvarighed (352) (1b). De opererede fik en forbedring i insulinfølsomhed og beta-celle-funktionen. Der fandtes også en signifikant forbedring i triglycerider (-43%), HDL-kolesterol (»18%), blodtryk (faldt fra 154/96 til 130/79 mmHg, og 15 patienter behøvede ikke længere antihypertensiv medicin). Forekomsten af søvnapnø og depression blev reduceret, og livskvaliteten blev forbedret (næsten 100%). Median-indlæggelsestiden var i dette studie 2 dage (347) (4). Pontiroli et al. fulgte i 3 år 143 patienter efter kirurgi, der medførte et fald i BMI fra 45 til 37 kg/m² (353) (4). Alle med abnorm glukosetolerance fik normal HbA1c og faste-blodglukose. Blodtrykket faldt også signifikant.

Bivirkningerne ved kirurgi er prolaps af ventriklens gennem båndet, hvilket kræver ny kirurgi. Erosion af båndet ind i ventriklens kræver, at båndet fjernes, evt. kirurgisk. Andre komplikationer er peri- og postoperativ mortalitet (ca. 1%) samt problemer med sårheling, vitamin- og mineralmangler og galdesten (345-347;354) (4). Langtidsstudier, der beskriver morbiditet, mortalitet, sygedage og antallet af pensioner, mangler, men er undervejs fra det svenske SOS-studie (349) (3b). Aktuelt er ca. 1.000 patienter i hver af de 2 grupper fulgt i 10 år, uden at »sikkerhedskomiteen« har fundet grund til at stoppe studiet på grund af forskel i mortalitet mellem grupperne (350).

Aktuelt foretages der kun kirurgiske indgreb for fedme få steder i Danmark, og kirurgiens plads (indikationerne) i fedmebehandlingen er aktuelt uafklaret i Danmark.

Randomiserede studier, der sammenligner farmakologisk versus kirurgisk behandling, foreligger ikke.

Delkonklusion

- Kirurgisk behandling af ekstrem overvægt medfører stort vægttab og ofte remission af type 2-diabetes og reducerer antallet af nye tilfælde af type 2-diabetes (4).
- Kirurgisk behandling medfører et langvarig vægttab på ca. 25% de første 1-2 år, og dette vægttab er fortsat på ca. 16% eller ca. 20 kg efter 10 år (2a).
- Der er uafklaret, om kirurgisk intervention ved type 2-diabetes skal anbefales. Langtidsdata, der sammenligner fordele og ulemper ved kirurgi versus medicinsk behandling, findes ikke (5).

4.1.18 Er forbedring i glykæmisk regulation forårsaget af vægttab eller kalorierestriktion?

Effekten af kostomlægning på den glykæmiske regulation viser sig hurtigt, oftest inden for 7-10 dage. I et studie af 30 overvægtige type 2-diabetes-patienter, der blev fulgt i 30 dage på 330 kcal/dag, blev 80% af effekten på den glykæmiske regulation observeret efter 10 dage (310) (4). Efterfølgende, da kalorieindtagelsen blev øget, steg glukoseniveauet, uagtet at vægttabet blev vedligeholdt. Disse data viser, at kalorieindtagelsen i højere grad end vægten har betydning for den glykæmiske regulation (310) (4). Et andet studie af overvægtige type 2-diabetes-patienter, der i de første 2 måneder efter diagnosen blev behandlet med VLCD-kost og tabte 12,7 kg, fandtes allerede efter 7 dage 50% af den samlede reduktion i faste-glukose (355) (3b). I et tredje studie opnåede en gruppe, der tabte 11% af deres vægt under VLCD (400 kcal/dag), en lavere faste-glukose end type 2-diabetes-patienter, der havde tabt sig det samme på 1000 kcal/dag (356) (1b). Da førstnævnte gruppe øgede sin kalorieindtagelse, oplevede patienterne en forværring i den glykæmiske regulation, på trods af at vægten fortsat blev reduceret (356) (1b).

Delkonklusion

- Både vægtreduktion og kalorierestriktion bidrager til effekten af kostomlægning på den glykæmiske regulation. Den hurtige initiale effekt på den glykæmiske regulation viser effekten af kalorierestriktion (355) (3b).

4.1.19 Hvad er evidensen for, at vægttab forbedrer den glykæmiske regulation over en længere periode?

Den stærkeste evidens for, at et vægttab over en længere periode forbedrer den glykæmiske regulation, kommer fra kirurgisk behandling af fedme, hvor vægttabet er større end det, der kan opnås ved andre behandlingsmetoder. I SOS-studiet, hvorfra der foreligger data fra 767 personer, der blev opereret, og 712 kontrolpersoner, der var fulgt i 2 år (357) (3b), tabte kontrolgruppen i gennemsnit 0,5 kg sammenlignet med 28 kg i den kirurgiske gruppe. Hos personer, der havde diabetes på randomiseringstidspunktet, oplevede 69% remission af deres diabetes i den opererede gruppe mod 16% i kontrolgruppen. Parallelt hermed oplevede 2,7 gange flere remission af hypertension, 1,9 gange flere fik normale triglycerider, og 1,2 gange flere fik normalt kolesterol i den opererede gruppe (357) (3b).

I et andet studie, hvor der indgik 146 personer med type 2-diabetes (358) (2b), der vejede 138 kg som udgangspunkt, var vægten 87 kg et år efter kirurgi, 93 kg efter 5 år og 95 kg efter 14 år. Ved 14-års-opfølgningen havde 83% af patienterne med diabetes (121 af 146 patienter) normal blodglukose og HbA1c. I denne undersøgelse blev de diabetespatienter, som blev behandlet med kirurgi, sammenlignet med en kontrolgruppe, hvor kirurgi af flere grunde ikke var blevet gennemført. Efter 9 år var procenten af kontrolpersoner, som behøvede farmakologisk behandling for deres diabetes, steget fra 56 til 85%, hvorimod procenten blev reduceret fra 31% til 8% i gruppen af kirurgiske patienter. Mortaliteten fandtes også reduceret i den opererede gruppe, 9% mod 28% i kontrolgruppen.

4.1.20 Hvor meget skal man tabe i vægt for at forbedre den glykæmiske regulation?

Flere studier har fundet en korrelation mellem vægttab og faldet i HbA1c (359;360) (1b) (323) (2b). Andre studier, hvor patienterne blev fulgt i 2 år og opnåede et vægttab på op til 5,7 kg, har ikke kunnet vise nogen forbedring af HbA1c (344) (1b) (323) (2b). Imidlertid er tolkningen af disse studier altid vanskeliggjort af, at vægttabet ofte medfører en reduktion i den farmakologiske behandling, hvilket kan sløre en gunstig effekt af vægttab på den glykæmiske regulation. Studierne (361) (1a) (362;363) (4) viser, at vægttab på 5-10% formentlig vil medføre forbedring i den glykæmiske regulation over 1 år. I UKPDS skulle patienter med i gennemsnit 173% overvægt og faste-blodglukose over 15 mmol/l på diagnositidspunktet tabe 36% i vægt for at normalisere blodglukoseværdien (tabel 4.1.20.1). Gruppen med en overvægt på 121% og med faste-blodglukose på 6-8 mmol/l skulle tabe sig 16%, svarende til 10 kg. I samme patientgruppe, men med faste-blodglukose over 15 mmol/l, skulle vægttabet være 41%, svarende til 26 kg, for at opnå en normal blodglukose (tabel 4.1.20.1).

TABEL 4.1.20.1

Størrelsen af vægttab (% af ideal kropsvægt), der er nødvendig for at opnå en faste-plasmaglukose <6 mmol/l efter 3 måneders kostomlægning (UKPDS)

Grad af overvægt	Faste-plasmaglukose (mmol/l) på diagnosetidspunktet				
	6-8	8-10	10-12	12-14	14+
<10% af idealvægt (mean 102%)	ns	13%	ns	ns	ns
110-130% af idealvægt (mean 121%)	16%	16%	25%	36%	43%
130-150% af idealvægt (mean 139%)	14%	23%	29%	29%	36%
150% af idealvægt (mean 173%)	17%	27%	27%	34%	36%
Alle patienter (mean 121%)	16%	21%	28%	35%	41%
	10 kg	13 kg	18 kg	22 kg	26 kg

Delkonklusion

- Forbedring af den glykæmiske regulation synes at være relateret til størrelsen af et vægttab. Et vægttab på 5-10% af kropsvægten forbedrer den glykæmiske regulation (**1a**), men det kræver ofte et vægttab på over 20% at normalisere faste-glukose-koncentrationen (**1b**).
- Store vægttab, der vedligeholdes, kan medføre langtidsforbedring i glykæmisk regulation ved type 2-diabetes (**2b**).

4.1.21 Hvilke type 2-diabetes-patienter forbedrer deres glykæmiske regulation på vægttab?

Da der er stor variation i responset på vægttab, er det af interesse at kende de variable, der bestemmer, om den enkelte patient bliver bedre reguleret i forbindelse med et vægttab, således forstået, at for et givet vægttab, hvilke patienttyper vil da udvise den største forbedring i glykæmisk regulation? I relation til varighed af diabetes sygdommen ser det ud til, at nydiagnosticerede har større effekt af vægttab end patienter med mere end 5 års diabetesvarighed (364) (**3b**). Et andet studie finder dog samme effekt på den glykæmiske regulation af et vægttab uanset diabetesvarigheden (364) (**3b**). Patienter med den højeste faste-blodglukose på diagnosetidspunktet har den største reduktion i glukosekoncentrationen under vægttab (365) (**1b**) (363) (**4**). Endvidere ser det ud til, at effekten på den glykæmiske regulation af et vægttab på 2,3 kg til 4,5 kg efter 2-3 måneder kan benyttes til at sondre mellem patienter, der responderer på et vægttab, og dem, der ikke vil respondere (127) (**1b**).

Delkonklusion

- De bedste prædiktorer for effekten af vægttab på glykæmisk regulation er den initiale faste-blodglukose-koncentration og det glykæmiske respons på et mindre vægttab efter få måneders behandling (127) (**1b**).

4.1.22 Har personer med type 2-diabetes vanskeligere ved at tabe i vægt end overvægtige uden diabetes?

Det er karakteristisk, at i kontrollerede studier taber type 2-diabetes-patienter sig altid mindre end personer uden type 2-diabetes. Endvidere tager de hurtigere og mere på igen (366-370) (**1b**). I randomiserede studier taber type 2-

diabetes-patienter i gennemsnit kun det halve af det, personer uden type 2-diabetes taber sig. I kontrollerede studier, hvor der er benyttet orlistat, er vægttabet hos diabetespatienter i alle studierne, uanset om patienterne var i behandling med sulfonylurinstof, metformin eller insulin, signifikant lavere end det vægttab, der blev opnået hos personer uden type 2-diabetes, og mens 2/3 af personerne uden type 2-diabetes tabte mere end 5% i vægt, lykkedes det kun for halvdelen af patienterne med type 2-diabetes. Efter ventrikelkirurgi med »gastric banding« taber type 2-diabetes-patienter også mindre i vægt end personer uden type 2-diabetes (347) (4).

Delkonklusion

- Type 2-diabetes-patienter har sværere ved at tabe i vægt end personer uden type 2-diabetes, og mere forskning er nødvendig mhp. at forklare de mekanismer, der er årsag til dette (1b).

4.1.23 Effekten af hyppige ambulante kontroller på vægttabet

I et studie med ambulante kontroller hver uge versus én gang om måneden (360) (1b) tabte førstnævnte gruppe i gennemsnit 6,9 kg over 16 uger sammenlignet med 2,9 kg i gruppen, der kun blev behandlet med kostomlægning og kontakt én gang om måneden. Studierne, der har vist, at type 2-diabetes kan forebygges, har også klart demonstreret betydningen af hyppige ambulante kontroller. Generelt gælder det, at effekten af kostomlægning forsvinder hurtigt, hvis de ambulante kontroller stopper. Det er tvivlsomt, om et enkelt eller to besøg hos en klinisk diætist medfører et vægttab over en længere periode. Den aktuelle problemstilling diskuteres senere under afsnittet om undervisning.

4.1.24 Hvilke komponenter i livsstilsændringer har hos type 2-diabetes-patienter mest effekt mhp. at opnå et vægttab?

En metaanalyse inkluderede 89 studier, hvoraf 40% benyttede kostintervention, 20% livsstilsændringer, 10% intervention med øget motion, og de resterende 30% én eller anden form for farmakologisk eller kirurgisk intervention (329) (1a). I metaanalysen er kun inkluderet studier af kort varighed (<6 måneder). De største vægttab blev set efter kirurgi (-26 kg), efterfulgt af forskellige koststrategier (-9,1 kg) og livsstilsændringer + kost (-8 kg). Det høje vægttab opnået udelukkende ved at fokusere på kost skyldes primært studier, der benyttede VLCD.

Delkonklusion

- Kostomlægning er en vigtig komponent, når det gælder vægttab (1a).

4.1.25 Samlede delkonklusioner om betydningen af vægttab i behandlingen af type 2-diabetes

- Kostomlægning er en vigtig komponent, når det gælder vægttab (1a)
- Effekten af vægttab på den glykæmiske regulation er ligefrem proportional med vægttabets størrelse, og de patienter, der responderer bedst på et vægttab, er patienterne med de højeste initiale blodglukoseniveauer (1b).
- Hvis en normalisering af glukose er det terapeutiske mål, kræver det ofte

så store vægttab, at de er urealistiske for de fleste patienter. Et realistisk vægttab er for hovedparten af patienterne 5-10% af udgangsvægten (1a).

- Der er stærke holdepunkter for, at både vægttab og kalorierestriktion bidrager til forbedring af den glykæmiske regulation, og at kalorierestriktion medfører en hurtig forbedring i den glykæmiske regulation, før vægttab er opnået (3b).
- Store vægttab hos ekstremt overvægtige kan opnås ved kirurgi og medfører forbedring i den glykæmiske regulation strækkende sig over flere år ved type 2-diabetes (3b). Ofte vil patienterne opleve remission af deres diabetes efter kirurgi (4).
- VLCD er effektiv til at inducere vægttab, men efter 1-2 år har vægttabet ikke kunnet opretholdes i højere grad end ved en hypokalorisk kost (1b).
- Effekten af forskellige livsstilsændringer, der involverer kost, motion og adfærdssændringer har varieret meget i relation til vægttab og glykæmisk regulation (1a).
- Et vægttab på 5-10% har signifikant effekt på den glykæmiske regulation. De bedste prædiktorer for effekten af vægttab på den glykæmiske regulation er det glykæmiske respons på et vægttab på blot 2,5 til 4 kg efter 1-2 måneder (2b).
- Yderligere forskning er nødvendig for at afklare, hvorfor type 2-diabetespatienter har sværere ved at tabe sig i vægt end personer uden type 2-diabetes (5).
- Effekten af livsstilsændringer på den glykæmiske regulation er kortvarig og ofte forsvundet efter 6-12 måneder, hvis den ikke følges op med hyppige, regelmæssige kontroller (1b).
- Én til to ambulante kontroller hos en klinisk diætist er formentlig uden længerevarende effekt på, om de terapeutiske mål kan opnås og vedligeholdes (1a).

4.1.26 Generelle kostråd ved behandling og forebyggelse af type 2-diabetes

- De kostrekommandationer, der gives til befolkningen, gælder også for personer med type 2-diabetes.
- Kostvejledning og andre livsstilsændringer bør være livslange.
- Måltidsfrekvensen – 3 hovedmåltider eller mindre måltider og mellemmåltider – er ikke associeret til glukose-, lipid- og insulinresponsen.

Kulhydrat

- Kulhydrater fra korn, frugter, grøntsager og mælk (lavt fedtindhold) er vigtige komponenter i en sund kost.
- Det totale indhold af kulhydrat i et måltid er vigtigere for det glykæmiske respons end typen af kulhydrater.
- Sukrose øger ikke det glykæmiske respons mere end en isokalorisk mængde af stivelse og kan benyttes som erstatning for andre kulhydrater.
- Kunstige sødemidler er sikre, når de indtages i mængder inden for de anbefalede rammer.
- Der er ikke indikation for at anbefale en kost med et lavt glykæmisk

indeks som den primære strategi i en kostomlægning, da kost med et lavt glykæmisk indeks ikke eller kun meget lidt forbedrer den glykæmiske regulation.

- Som i baggrundsbefolkningen anbefales indtagelse af en kost med et højt fiberindhold, men der er ikke indikation for, at type 2-diabetes-patienter bør indtage en større mængde fibre end personer uden type 2-diabetes.
- Patienter behandlet med insulin skal forsøge at indtage samme mængde kulhydrat fra dag til dag.
- Kulhydrater og monoumættet fedt bør udgøre ca. 60-70% af den daglige kalorieindtagelse.
- Sukrose og føde, der indeholder sukrose, bør indtages i sammenhæng med en i øvrigt sund kost.

Protein

- Indtagelse af protein øger ikke blodglukoseniveauet.
- Type 2-diabetes-patienter har samme proteinbehov som personer uden diabetes. Patienter med type 2-diabetes kan indtage normale mængder protein, medmindre nyrefunktionen er påvirket.
- Langtidseffekten af diæter med et højt proteinindhold er ukendt.

Fedt

- Højest 10% af energiindtaget skal komme fra mættet fedt, og patienter med højt LDL-kolesterol kan have udbytte af at reducere indtaget af mættet fedt yderligere.
- Indtaget af kolesterol anbefales at være <300 mg dagligt.
- Indtagelse af transfedtsyrer bør begrænses.
- En kost med lavt fedtindhold bidrager til et beskedent vægttab og en reduktion i LDL-kolesterol.
- Polyumættede fedtsyrer kan udgøre ca. 10% af energiindtaget.

Vitaminer og mineraler

- Der er ikke indikation for vitamintilskud hos patienter med type 2-diabetes. Som i resten af befolkningen anbefales bestemte mængder calcium for at reducere forekomsten af osteoporose.
- Det kan ikke anbefales at supplere kosten med en øget mængde antioxidanter.

Alkohol:

- Type 2-diabetes-patienter anbefales at følge de generelle retningslinjer fra Sundhedsstyrelsen med henblik på mængden af alkohol (kvinder <14 genstande, mænd <21 genstande pr. uge).
- Patienter med neuropati og pancreatitis bør begrænse alkoholforbruget.

Hypertension

- Vægttab medfører et fald i blodtrykket.
- En kost med et lavt fedtindhold, der inkluderer frugt og grøntsager, reducerer blodtrykket

- Hos hypertensive type 2-diabetes-patienter medfører et reduceret saltindtag et fald i blodtrykket.
- Der anbefales et indtag på under 6 g natriumklorid dagligt.

Dyslipidæmi

- Mættet fedt og transfedtsyrer bør reduceres til under 10% af energiindtaget.
- For type 2-diabetes-patienter med den diabetiske dyslipidæmi (høje triglycerider, lavt HDL-kolesterol og øget forekomst af »små, tætte« LDL-partikler) har forbedring af den glykæmiske regulation, vægttab, restriktion i mættet fedt og øget fysisk aktivitet en gunstig effekt på lipidprofilen.

Nefropati

- Proteinrestriktion til 0,8-1,0 g pr. kg legemsvægt hos patienter med mikroalbuminuri og til 0,8 g pr. kg legemsvægt hos patienter med nefropati reducerer progressionen af nefropati.

Overvægt

- Reduceret energiindtag med vægttab forbedrer insulinfølsomheden og den glykæmiske regulation.
- Strukturerede programmer, der foruden kostomlægning med reduceret energi- og fedtindtagelse indeholder øget motion samt hyppige patient-kontakter, kan fremkalde vægttab på op til 5-10% af startvægten.
- Motion er af betydning for at opretholde et vægttab.
- Omlægning af kosten uden andre livsstilsændringer medfører ikke et vægttab over en længere periode.

4.1.27 Nuværende kostrekommandationer

Der er således ikke indikation for at ændre de aktuelle kostrekommandationer. Den behandlervejledning, der benyttes i diætbehandlingen af type 2-diabetes er revideret i 2001, men har stadig sit udgangspunkt i anbefalingerne fra 1992 (udgivet og revideret af Diabetesforeningen). Vejledningen gælder for voksne og børn over 3 år.

4.2 Hjemmemåling af blodglukose

Selvom hjemmemåling af blodglukose med henblik på glykæmisk regulation anses for at være et vigtigt led i diabetesbehandlingen, også ved type 2-diabetes, foreligger der kun et beskedent antal randomiserede, kontrollerede undersøgelser (RCT) om emnet. Tidligere anvendtes visuelt aflæste, semikvantitative urin-glukosemålinger til hjemmemåling, men i de seneste årtier er disse erstattet af blodglukosemålinger på blodglukoseapparater, først ved type 1-diabetes, senere ved type 2-diabetes.

4.2.1 RCT og metaanalyse

Tre uafhængige oversigter over effekten af hjemmemåling ved type 2-diabetes (371-374) (**1a**), heraf en metaanalyse (373;374) (**1a**), konkluderer enslydende, at der ikke er målbar effekt af hjemmemåling af glykæmisk regulation.

Til metaanalysen identificerede Coster og medarbejdere 8 RCT og 10 non-RCT af værdien af hjemmemåling ved type 2-diabetes. Kun 6 RCT (375-380) (**1b**) fandtes egnede til at indgå i metaanalysen (373;374) (**1a**). I et af studierne var 50% af patienterne insulinbehandlede (375) (**1b**), mens resten omfattede diæt- og/eller tabletbehandlede patienter. Alder og diabetesvarighed og -sværhedsgrad var varierende (hvis angivet). Undersøgelserne er beskrevet nærmere i bilag 5.

Ingen af de 6 RCT udviste i sig selv signifikant effekt af hjemmemåling (375-380) (**1b**).

Ved metaanalysen af de 4 RCT, der undersøgte effekten af hjemmemåling af blod- eller urin-glukose versus ingen måling (375-377;380) (**1b**) hos i alt 285 patienter, der fulgtes i 3-12 måneder, fandtes en statistisk insignifikant, estimeret reduktion på $-0,25\%$ i glykeret hæmoglobin (95% sikkerhedsinterval $-0,61$ til $+0,10\%$) hos den gruppe, der målte (373;374)(**1a**) (bilag 5, figur 1).

Ved metaanalysen af de 3 RCT, der undersøgte effekten af hjemmemåling af blodglukose versus uringlukose (377-379) (**1b**) hos i alt 278 patienter, der fulgtes i 3-6 måneder, fandtes en statistisk insignifikant, estimeret reduktion på $-0,03\%$ i glykeret hæmoglobin (95% sikkerhedsinterval $-0,52$ til $+0,47\%$) hos den gruppe, der målte blodglukose (373;374) (**1a**) (bilag 5, figur 1).

Det er foreslået, at hjemmemåling af blodglukose (frem for uringlukose eller ingen måling) kan hjælpe patienterne til at undgå hypoglykæmi (381) (**4**), men ingen af de nævnte RCT behandler dette aspekt. I et studie, hvor patienterne skulle præferere målemetode, foretrak 70% måling af uringlukose (379) (**4**). Livskvaliteten ændres ikke ved hjemmemåling (375;379;380) (**1b**). Hjemmemåling af blodglukose er dyrere end hjemmemåling af uringlukose (378;379) (**1b**), og sammenhængen mellem den eventuelle medicinske og økonomiske fordel ved hjemmemåling af blodglukose er uklar (382).

Metaanalysens negative konklusioner med hensyn til værdien af hjemmemåling ved type 2-diabetes i sig selv samt til værdien af hjemmemåling af blodglukose frem for af uringlukose bør vurderes med varsomhed (374) (**1a**):

- 1) Undersøgelserne har lav statistisk styrke. I metaanalysen estimeres det således, at hjemmemåling af blod- eller uringlukose (i forhold til ingen måling) kan være associeret med en reduktion i glykeret hæmoglobin på $0,6\%$ (373;374) (**1a**), hvilket skal sammenholdes med UKPDS, hvori en differen-

ce i glykeret hæmoglobin på 0,9% fastholdt over 10 år var associeret med en reduktion på 21% i »ethvert diabetes-relateret effektmål« (»any diabetes-related endpoint«) (383) **(1b)**.

- 2) Kvaliteten af studierne er beskednen. Samtlige RCT er kendetegnet ved kort varighed og dårlig beskrivelse af interventionen, der er varierende og ofte kompleks.
- 3) Kun i få RCT er patienterne blevet informeret om at ændre behandlingen som følge af måleresultaterne.
- 4) RCT medtager kun få effektmål. Livskvalitet og patienttilfredshed er ikke fuldt evalueret, og den mulige gavn af hjemmemåling, f.eks. psykologisk eller som en motiverende faktor, er ikke undersøgt.

Metaanalysen må derfor tolkes således, at hjemmemåling som enkeltstående behandlingsmodalitet ikke er egnet til at nedsætte glykeret hæmoglobin. Ydermere skal det understreges, at alle RCT er udført, førend resultatet af UKPDS forelå i 1998 (383)**(1b)**, og det er derfor uvist, om hjemmemåling af blodglukose kan understøtte behandlingen af type 2-diabetes med nutidens strammere krav til den glykæmiske regulation.

Der foreligger ikke solide data fra RCT til støtte for den antagelse, at hjemmemåling har større effekt, hvis sundhedspersonalet følger metoden op med vejledning om egenomsorg, hvori hjemmemåling af blodglukose normalt indgår¹⁴. En tilstrækkeligt stor og langvarig RCT af effekten af hjemmemåling af blod- eller uringlukose ved type 2-diabetes er derfor ønskelig, men er næppe mulig i vore dage.

4.2.2 Andre undersøgelser med stort patientantal

I 3 studier – et tværnsnitsstudie (384) **(4)**, et registerstudie (385) **(2b)** og en spørgeskema-undersøgelse (386) **(4)** – der alle er fremkommet efter publiceringen af UKPDS (383) **(1b)**, vurderes effekten af hjemmemåling af blodglukose i store, (af forfatterne formodede) relativt uselektede patientpopulationer. Disse studier er præget af svagere design end RCT (der i forvejen er af beskednen kvalitet), men det opvejes i nogen grad af de store patientantal.

I den tyske tværnsnitsundersøgelse med 842 insulinbehandlede type 2-diabetespatienter vurderes sammenhængen mellem hjemmemåling af blodglukose og HbA1c (384) **(4)**. Man fandt en negativ korrelation mellem hyppigheden af hjemmemåling og HbA1c samt en positiv korrelation mellem hyppigheden af hjemmemåling og hyppigheden af selvjustering af insulinindosis. Disse korrelationer var imidlertid kun til stede hos den subpopulation, der havde gennemgået et struktureret behandlings- og undervisningsprogram.

I det amerikanske registerstudie med 23.153 type 2-diabetespatienter (insulin tabletter: 24%; tabletter alene: 55%; diæt alene: 21%) sammenlignes forbruget

¹⁴ En gængs definition af egenomsorg (self-care) lyder, at patienten skal kunne træffe rationelle kliniske beslutninger på et rationelt grundlag, der er baseret på motivation, tilstrækkelig viden, hjemmemåling af blodglukose og professionel støtte.

af strimler til hjemmemåling af blodglukose og HbA1c (385) (2b). Man tager udgangspunkt i det amerikanske diabetesselskabs (ADA's) rekommandation fra 1997, hvori farmakologisk behandlede (insulin og/eller tabletter) type 2-diabetes-patienter tilrådes at måle blodglukose en gang dagligt: ADA giver ingen rekommandationer for hjemmemåling hos ikke-farmakologisk behandlede type 2-diabetes-patienter. I undersøgelsen betegnes farmakologisk behandlede type 2-diabetes-patienter, der bruger $\geq 0,75$ strimler pr. dag, som patienter, der efterlever rekommandationen.

Middelværdien for HbA1c var 0,6 procentpoint lavere hos de 3.011 (54%) insulinbehandlede patienter, der fulgte ADA-rekommandationen om hjemmemåling, end hos de patienter, der ikke gjorde det. Tilsvarende var HbA1c 0,6 procentpoint lavere hos de 2.543 (20%) tabletbehandlede type 2-diabetes-patienter, der fulgte rekommandationen. Hos de 1.987 (41%) kostregulerede patienter, der udførte »lejlighedsvis« hjemmemåling, var HbA1c 0,4 procentpoint lavere end hos de patienter, der ikke målte. Hos de patienter, der målte, registreredes også hyppigere anden egenomsorg og en sundere livsstil.

Forfatterne konkluderer derfor, at hyppig hjemmemåling (som et integreret led i diabetes-behandlingen) er ledsaget af bedre glykæmisk regulation, uafhængigt af behandlingsform (og diabetestype, idet lignende resultater sås ved type 1-diabetes) (385) (2b).

En italiensk spørgeskemaundersøgelse om hjemmemåling af blodglukose og livskvalitet besvaredes af 2.855 af de 3.567 (80%) adspurgte type 2-diabetes-patienter (20% i insulinbehandling alene eller kombineret med tabletter) fra 101 ambulatorier og 103 almenpraktiserende læger (386) (4). Patientpopulationen inddeltes efter hyppighed af hjemmemåling: ≥ 1 gang dagligt (17%), ≥ 1 gang ugentligt (31%), < 1 gang ugentligt (14%) og aldrig (38%). Hjemmemåling var hyppigere hos kvinder (odds ratio (OR) 1,35), hos insulinbehandlede patienter (OR 2,86 for insulin alene og OR 2,27 for insulin i kombination med tabletter), hos patienter, der havde haft symptomer på hypoglykæmi (OR 2,86), og hos patienter, der selv justerede insulindosis (OR 2,31).

Blandt de insulinbehandlede patienter fandtes ingen sammenhæng mellem HbA1c og hyppigheden af hjemmemåling. Imidlertid var HbA1c lavere hos patienter, der både målte og justerede insulindosis selv (≥ 1 gang dagligt: 7,5%; ≥ 1 gang ugentligt: 7,8%; < 1 gang ugentligt: 7,9%) end hos patienter, der ikke justerede insulindosis selv, uafhængigt af om sidstnævnte patienter målte eller ej (8,3%). Blandt ikke-insulinbehandlede patienter var HbA1c højere hos de patientgrupper, der målte hyppigst (såvel ≥ 1 gang dagligt som ≥ 1 gang ugentligt). Livskvaliteten var ringere (forøget forekomst af frustration, bekymringer samt depressive symptomer), jo hyppigere de ikke-insulinbehandlede patienter målte, mens livskvaliteten ikke ændredes hos insulinbehandlede patienter.

Forfatterne konkluderer derfor, at hjemmemåling kun er effektiv hos insulinbehandlede type 2-diabetes-patienter, der er i stand til at justere insulindosis selv

(13% af populationen og 66% af de insulinbehandlede patienter). Hjemmemåling har ikke effekt hos insulinbehandlede patienter, der ikke justerer insulindosis selv. Hjemmemåling er ledsaget af ringere glykæmisk regulation og livskvalitet hos ikke-insulinbehandlede type 2-diabetes-patienter i diætbehandling alene eller i kombination med tabletter.

Undersøgelsens begrænsninger er designet (spørgeskema frem for RCT), den manglende objektive dokumentation for de selvrapporterede hjemmemålingshyppigheder samt manglende oplysninger om, hvorvidt de ikke-insulinbehandlede patienter var instrueret i selv at justere kost, motion og den medicinske antidiabetiske behandling på baggrund af hjemmemålinger.

4.2.3 Delkonklusion

- Værdien af hjemmemåling af blodglukose eller uringlukose ved behandlingen af type 2-diabetes er dårligt dokumenteret.
- Der kan ikke påvises generel effekt af hjemmemåling af blodglukose som enkeltstående behandlingsintervention (1a).
- Såfremt patienterne selv justerer insulindosis, findes derimod effekt af hjemmemåling af blodglukose (4).
- Bedre dokumentation for selvstændig effekt af hjemmemåling af blodglukose ved type 2-diabetes kan næppe forventes at komme til at foreligge, da større undersøgelser af værdien af hjemmemåling næppe vil blive iværksat, bl.a. set i lyset af resultaterne fra UKPDS (5).
- Såfremt hjemmemåling af blodglukose skal have optimal effekt, må det som et minimum kræves, at denne behandlingsmodalitet integreres med den øvrige non-farmakologiske egenomsorgsadfærd ved type 2-diabetes (5).
- Selvom hjemmemåling af blodglukose i sig selv ikke har nogen effekt på HbA1c, er det et nyttigt redskab i relation til egenomsorg. For eksempel viser det patienten, hvordan diabetes reagerer på ændringer i kost og motion. Måleresultaterne kan være en hjælp til at identificere livsstilsændringer, der optimerer den metaboliske regulation, ligesom resultaterne kan motivere til livsstilsændringer ved måling af stigende værdier (5).
- Måleresultaterne er af stor værdi ved interkurrent sygdom, hvor de kan være afgørende for, om en patient kan forblive i hjemmet eller skal indlægges (5).

4.3 Motion og type 2-diabetes

Type 2-diabetes er nært forbundet med forekomsten af det metaboliske syndrom (der ud over diabetes inkluderer overvægt, blodtryksforhøjelse og dyslipidæmi), og da komponenter i det metaboliske syndrom alle udgør risikofaktorer for kardiovaskulær sygdom, medtages i dette kapitel effekterne af fysisk træning på alle komponenter i det metaboliske syndrom.

Det metaboliske syndrom er i Danmark og Europa defineret ved tilstedeværelsen af en række komponenter (2) (1a), som også vil blive anvendt i det følgende, idet regulært målt insulinresistens inkluderes.

Effekten af fysisk træning er undersøgt i en række originalarbejder (bilag 6), som alle inkluderer patienter med type 2-diabetes mellitus. I disse studier er der anvendt aerob, dynamisk træning (udholdenhedstræning). Træningsvarighed og intensitet fremgår også af bilag 6.

4.3.1 Effekter af fysisk træning

Effekten af fysisk træning på HbA1c eller faste-blodglukose

Effekten på det glykæmiske niveau er gennemgået i en metaanalyse af 14 undersøgelser (11 randomiserede og 3 ikke-randomiserede) (387) (1a), der inkluderede i alt 504 patienter, hvor man fandt, at fysisk træning medfører et fald i HbA1c på 0,66 procentpoint. Der kunne ikke vises forskel på styrketræning versus aerob træning i faldet i HbA1c.

Effekten af fysisk træning på faste-insulin

Der foreligger ikke evidens for effekt af fysisk træning på faste-insulin.

Effekten af fysisk træning på insulinresistens/insulinfølsomhed

Tre interventionsstudier har vist uændret insulinresistens efter fysisk træning (388-390) (1b), mens én undersøgelse har vist fald i insulinresistens (391) (1b). Sidstnævnte støttes af fundene i en case control-undersøgelse (392) (3b), som ligeledes fandt nedsat insulinresistens ved fysisk træning.

Effekten af fysisk træning på lipidstofskiftet

I 5 ud af 6 kontrollerede undersøgelser er der fundet et fald i triglyceridkoncentrationen i blodet ved fysisk træning (389;393-396) (1b), mens der ikke findes effekt i et studie (359) (1b).

I 5 undersøgelser var totalkolesterol uændret ved fysisk træning (359;389;394;396;397) (1b), mens HDL-kolesterol var uændret i 4 (359;389;396;397) (1b) og øget i én (394) (1b).

Effekten af fysisk træning på blodtrykket

Der findes ingen randomiserede, kontrollerede undersøgelser, der viser effekt af fysisk træning på blodtrykket (359) (1b). Få studier af lavere evidens viser såvel uændrede (398) (3b) som lavere blodtryk (392;399;400) (4).

Effekten af fysisk træning på vægtændring

Der findes ikke undersøgelser, som entydigt viser fysisk aktivitets effekt på legemsvægten under konstant energiindtagelse, da dette sjældent er registreret i undersøgelserne. Studier med højest evidens peger i ca. halvdelen af tilfældene på, at energiindtagelsen øges svarende til det øgede energiforbrug på grund af den fysiske aktivitet med uændret vægt til følge (387) (1a) (359;389;393;395) (1b). I den anden halvdel ses et vægttab svarende til, at det øgede energiforbrug ikke kompenseres fuldt ud af en øget energiindtagelse (280;388;394;396;397) (1b). Svarende hertil findes uændret livvidde i 2 undersøgelser (389) (1b) (391) (2b), mens én kohorteundersøgelse (391) (2b) og 2 tværsnitsundersøgelser viser

et fald i livvidden (398;401) **(3b)** som udtryk for en gunstig ændring i legems-sammensætningen.

Effekten af fysisk træning på opretholdelse af vægttab

Det er vist, at motion alene kun medfører et mindre vægttab (402) **(1a)**. 2 af studierne i denne metaanalyse fandt en bedre effekt af kostomlægning i kombination med motion i forhold til kostomlægning alene (402) **(1a)**. Ligeledes synes motion at have stor betydning for opretholdelse af vægttab over længere tid (403) **(1a)**.

4.3.2 Delkonklusion

- Fysisk aktivitet bedrer regulationen af blodglukose **(1a)**.
- Der er evidens for såvel uændret **(1b)** som nedsat **(1b)** insulinresistens efter fysisk aktivitet.
- Fysisk aktivitet reducerer blodets niveau af triglycerid **(1b)**, mens totalcholesterol er uændret **(1b)**.
- Der er ingen evidens for, at fysisk aktivitet ændrer blodtrykket **(1b)**.
- Fysisk aktivitet medfører enten uændret **(1b)** eller lavere vægt **(1b)**.
- Fysisk aktivitet har betydning for vedligeholdelse af vægttab **(1a)**.

4.4 Rygning og diabetes

Studier, der specielt omhandler rygning og diabetes, er få og skelner ofte ikke imellem type 1- og type 2-diabetes, og især interventionsstudier mangler (404) **(1b)**. Nikotineffekt i form af hævet stemningsleje, opstemthed, sedativ eller angstdæmpende virkning og vanerygning i relation til dagligdags sociale situationer forklarer en del af addiktionen og modviljen mod at standse rygning.

Rygning kan være associeret med diabetes. Den relative risiko for type 2-diabetes blandt kvinder (405) **(2b)** og mænd (406) **(2b)**, der røg mere end 25 cigaretter om dagen, var henholdsvis 1,42 og 1,94 sammenlignet med ikke-rygere. Tidlig alder ved debut for rygning og antal cigaretter er risikofaktorer for udvikling af diabetes (407) **(2b)**.

Insulinresistens ved type 2-diabetes er fundet forøget hos rygere (408) **(3b)**, ligesom rygning er fundet at være en markør for insulinresistens associeret til abdominal fedme (409) **(2b)**. Effekten af rygning på metabolisk regulation er især undersøgt ved type 1-diabetes og er uafklaret. Dog var rygning en af de stærkeste prædiktorer for dårlig metabolisk regulation ved type 1-diabetes (410) **(2b)**.

Type 2-diabetes er associeret med øget morbiditet og mortalitet på grund af hjerte-kar-sygdom. Cigaretrygning er i flere studier vist at være en signifikant risikofaktor for død af iskæmisk hjertesygdom ved type 2-diabetes (411-413) **(2b)**. Rygning øger hyppigheden af makrovaskulære komplikationer (414;415) **(1b)** (416) **(2b)** (417) **(2c)**. Iskæmisk hjertesygdom var 1,54 gange mere sandsynlig blandt tidligere rygere end ikke-rygere (418) **(2c)**. Cigaretrygning var en

uafhængig risikofaktor for apopleksi (419) **(2b)**. Mortaliteten blandt type 2-diabetes-patienter, der havde standset rygning mere end 10 år tidligere, var 25% større end hos ikke-rygere, men signifikant mindre end hos diabetespatienter, der var standset inden for de sidste 9 år (420) **(2b)**.

Rygning øger risikoen for mikroalbuminuri ved type 2-diabetes (421)**(4)**. Incidens af mikro- og makroalbuminuri var signifikant højere hos rygere (53%) end hos tidligere rygere (33%) og hos ikke-rygere (20%)(422) **(2c)**. Fundene er bekræftet af andre (423) **(2b)**, (424;425) **(2c)**. Rygning er beskrevet som risikofaktor for neuropati både ved type 1- og type 2-diabetes (426;427) **(2c)**. Aktuelle eller tidligere rygere havde signifikant hyppigere neuropati end diabetespatienter, der aldrig havde røget (428) **(3b)**. Patienter, der røg 30 pakker eller mere pr. år, havde en relativ risiko på 3,32 for neuropati sammenlignet med patienter, der røg mindre (428) **(3b)**. En prospektiv undersøgelse viste en 2,2 gange højere incidens af distal neuropati hos rygere end hos ikke-rygere (429) **(2b)**. Ved tilstedeværende neuropati ved type 2-diabetes-debut fandtes cigaretrykning 12 gange så hyppigt (429) **(2b)**. Relationen mellem rygning og retinopati er uafklaret (423) **(2b)**.

Det er velkendt, at rygeophør reducerer risikoen for hjerte-kar-sygdom, cancer, apopleksi og lungesygdomme. Derimod er der meget begrænset evidens om rygeophør hos diabetespatienter (404) **(1b)**. Tidligere resultater har været skuffende (430) **(1b)** (431) **(2b)**, selvom positive resultater kan ses (432) **(1b)**. Anbefaling af klinisk praksis for opnåelse af rygeophør hos personer uden diabetes opstillet på baggrund af randomiserede, kontrollerede studier på mindst 5 måneder offentliggjort i »peer-reviewed« tidsskrifter mellem 1974 og 1995 på baggrund af metaanalyser blev publiceret i 1996 (433) **(1a)**. Enhver ansat i sundhedssektoren kan bidrage til rygeophør, desto flere, der opfordrer rygeren til rygeophør, desto bedre resultater. Det skal gøres direkte, enten individuelt eller i gruppe, og der er stærk dosis-response-relation mellem intensitet af personlig kontakt (433) **(1a)** (434) **(2c)** og mellem varighed af behandling med mange personlige kontakter (433) **(1a)** (404) **(1b)** og rygeophør. Nikotintyggegummi forbedrer rygeophør med 40-60% efter 1 års forløb og er mere effektivt end andre kontrolinterventioner uanset intensitet (433;435-438) **(1a)**. Transdermal nikotin fordobler sandsynligheden for abstinens efter 6 måneder (437) **(1a)**. Effekten af antidepressiva er inkonklusiv (433), men en dobbeltblind undersøgelse af bupropion viste et signifikant højere rygeophør efter 1 år på 19-23% sammenlignet med placebo (12%) på trods af lavere vægtstigning (439) **(1b)**. Interviewundersøgelser viste, at 41% af diabetiske patienter ikke får anbefaling af rygestop hos deres læge i primærsektoren (440) **(2c)**. Som årsag hertil blev blandt andet angivet manglende tid eller betaling og lav forventning til resultatet af rådgivning (441;442) **(4)**. Svarende hertil gav to prospektive, randomiserede undersøgelser af rygestop hos diabetespatienter skuffende resultater (430) **(1b)** (431) **(2b)**.

I et dansk studie fra almenpraksis, hvor patienterne blev fulgt i 6 år, lykkedes det at reducere prævalensen af rygere fra ca. 35% til 30% efter 6 år (331)

(1b). I Steno 2-studiet faldt forekomsten af rygere fra ca. 27% til 21% efter 4 år. Reduktionen i antallet af rygere var den samme i gruppen, der blev fulgt i almenpraksis og på Steno Diabetes Center (334) (1b). Analyser har i adskillige år bekræftet, at rådgivning om rygeophør er en af de mest omkostningseffektive interventioner (443-445) (1b). Selvom der ikke findes cost-benefit-undersøgelser for diabetespatienter, må det på denne baggrund antages, at rygeophør i denne højrisiko gruppe vil være yderst omkostningseffektivt. Paradoksalt er rygeophør lavt prioriteret hos diabetespatienter, når forskellige aspekter af diabetesbehandling vurderes (446) (2c). Medvirkende hertil er risikoen for vægtstigning, der er anslået til 2,5-4,5 kg ved rygeophør (447) (2b) og hos 10% af mænd og 13% af kvinder er større end 11 kg (447) (2b). Depression og dysfori er hyppigere blandt rygere end ikke-rygere, og rygere med depressioner har vanskeligere ved at ophøre med rygning (448) (5). Diabetespatienter har en større risiko for depression end en sammenlignelig befolkningsgruppe (449) (3a) (450) (4). Der foreligger få data om dette emne hos diabetespatienter. En enkelt undersøgelse fandt, at antal cigaretter var korreleret til niveau af depression (451) (2c). Endelig synes hospitalsindlæggelse for komplicerende sygdom ikke at øge motivationen for rygeophør hos diabetespatienter (452)(2c).

Delkonklusion

- Rygning øger risikoen for udvikling af diabetes (2b).
- Rygning forværrer såvel makro- (1b) som mikroangiopati (2b).
- Indsatsen for at opnå rygeophør hos patienter med diabetes synes meget beskedent (2c).
- Rådgivning om rygeophør må forventes at være omkostningseffektiv (1b).
- Prioriteringen af rygeophør synes lav hos diabetespatienter, delvis på grund af risiko for vægtstigning (2b) og udvikling af depression (3a).

4.5 Undervisning

Undervisning af type 2-diabetes-patienten anses for at være en af hjørnestenene i diabetesbehandlingen. Formålet er at styrke patientens viden om diabetes og færdigheder, f.eks. blodglukosemåling, fodpleje, indkøb og madlavning, for derigennem at opnå varige livsstilsændringer, samt at forbedre patientens livskvalitet. Dette partnerskab mellem patient og diabetesteamet, baseret på information, kan således bidrage til, at patienten forstår sin sygdom, kan tage ansvar for sin sygdom og i højere grad deltage i behandlingen af denne (egenomsorg).

Der findes ingen danske data, der har vurderet værdien af undervisning. Det har derfor været nødvendigt at gå til udlandet for at finde litteratur om emnet. I aktuelle kapitel vil der specielt blive fokuseret på effekten af undervisning på HbA1c, blodtryk, vægt, blodlipider, sendiabetiske komplikationer og livskvalitet. I modsætning til den undervisning, der tilbydes type 1-diabetes-patienter, så fokuserer undervisningen ved type 2-diabetes i langt højere grad på livsstilsændringer i relation til kost, motion og vægttab. I aktuelle gennemgang af

undervisning af type 2-diabetes-patienten vil kun klinisk kontrollerede studier, hvoraf ikke alle er randomiserede, og metaanalyser blive diskuteret.

16 studier, der inkluderer type 2-diabetes-patienter, er fundet. De fordeler sig på to typer af studier. I den ene gives bredt orienterende undervisning om type 2-diabetes, mens den anden fokuserer på at ændre livsstilen via ændringer i kost og motionsvaner.

Første gruppe omfatter 8 studier (453-458) **(1b)** (459) **(3b)** (460), hvoraf seks er randomiserede (RCT) (453-458) **(1b)**. I de seks RCT-studier varierer antallet af patienter fra 51 til 256. Tre af studierne er udført i primærsektoren, to i sekundærsektoren, og et studie på et universitetshospital. Aldersgruppen var primært 55- til 65-årige med en diabetesvarighed på 5-10 år, bortset fra 2 studier, der havde fokuseret på patienter med kortere sygdomsvarighed (454;456) **(1b)**. Kvaliteten af studierne er generelt dårlig med metodologiske og begrebsmæssige svagheder. Således er metoden, der er benyttet til at randomisere patienterne, ikke beskrevet, og korrekt »intention to treat«-analyse er kun benyttet i et studie (453) **(1b)**. Ligeledes er beskrivelsen af patienterne og undervisningen yderst mangelfuld (453-457) **(1b)** (459;460) **(1b)**. Undervisningen blev for det meste givet via læge, sygeplejerske eller klinisk diætist. Antallet af undervisningstimer varierede fra 4 timer til 52 timer, og varigheden af undervisningsprogrammet strakte sig fra 3 uger op til 2 år. I ingen af studierne var formålet, at patienterne selv skulle lære at regulere på en eventuel farmakologisk behandling.

Tre studier fandt en signifikant forskel mellem interventions- og kontrolgruppen i glykæmisk regulation bedømt ved hjælp af HbA1c (453;455;457) **(1b)**. Forskellen varierede fra 0,75 til 1,35 procentpoint. Disse tre studier er karakteriserede ved, at undervisningen strakte sig over en længere periode og havde de korteste tidsintervaller mellem afslutning af undervisning og evaluering af effekten. Færre patienter i interventionsgrupperne blev behandlet med perorale antidiabetika. I de andre studier fandtes ingen forskel i HbA1c mellem interventions- og kontrolgruppen. Det var også karakteristisk, at effekten af undervisningen aftog med varigheden, fra undervisningen blev afsluttet, og efter 6 til 48 måneder var effekten forsvundet, bortset fra ét studie (454) **(1b)**. Studierne, der fandt en forskel, var baseret på hyppige kontakter med intervaller fra én (453) **(1b)** til fire måneder (455;457) **(1b)**. I to studier blev effekten af undervisning på blodtrykket evalueret (454;455) **(1b)**, og et studie fandt en positiv effekt på blodtrykket (5-7 mmHg). Vægttabet var i fire af de otte studier signifikant større i interventionsgruppen end i kontrolgruppen, om end forskellen var lille (456;457;459) **(1b)** (460) **(3b)**. Studierne (453-455;457) **(1b)** fokuserede på lipidstatus, og i et studie fandtes lavere serumkolesterol og triglycerider efter undervisning. Der er ikke fundet effekt på forekomsten af de sendiabetiske komplikationer. Tre studier havde set på livskvalitet (454;455;459) **(1b)**. Kun i et af studierne er der benyttet en valideret metode til at bedømme livskvaliteten. I dette studie fandtes ingen forbedring i interventionsgruppens livskvalitet, hvorimod der blev registreret en forringelse i kon-

trolgruppen. Undervisning medførte større viden om diabetes (455;459) (**1b**). Et studie antydede, at undervisning kan medføre, at patienterne i højere grad accepterer deres diabetes (458) (**1b**).

Studierne viser således en begrænset effekt på HbA1c og stort set ingen effekt på vægten. Undervisning medfører større viden om diabetes. For at et undervisningsprogram skal have effekt over en længere periode, synes det at kræve kontakt med diabetesteamet med mindst 3-4 måneders interval.

Otte studier, heraf syv RCT, har fokuseret på kostomlægning, motion og hjemmemåling af blodglukose (360;375;461-465) (**1b**). Studierne er af dårlig kvalitet, og specielt er form og indhold af undervisningen mangelfuldt beskrevet. Undervisningen varede fra 9 til 20 timer og strakte sig over en periode på op til 20 måneder. Cirka halvdelen af studierne fandt en forbedring i HbA1c, men ingen effekt på blodtrykket. Fem studier rapporterede BMI og fandt ingen forskel mellem kontrol- og interventionsgruppen. Der fandtes heller ingen forskel i lipidprofilen.

Tre randomiserede kontrollerede undersøgelser (466-468) (**1b**) har inkluderet såvel type 1- som type 2-diabetes-patienter. Som ovenfor gælder det, at studierne er af dårlig kvalitet, interventionen dårligt beskrevet, og data er ikke præsenteret separat for type 1- og type 2-diabetes. Konklusionen er som ovenfor, at det er svært at bedømme, hvilken form for undervisning der giver den største effekt i behandlingen af type 2-diabetes-patienter.

Metaanalyser og oversigtsartikler over effekten af undervisning ved type 2-diabetes

Der foreligger 5 store metaanalyser og oversigtsartikler over værdien af undervisning ved type 2-diabetes. I oversigtsartiklen fra Norris og medarbejdere (330) (**1a**) blev 72 studier vurderet. Der fandtes korttidseffekt af undervisning (mindre end 6 måneder) med hensyn til viden om diabetes, hjemmemåling af blodglukose, selvrapporterede kostvaner og glykæmisk regulation. Analysen viste også, at øget viden om diabetes eller brug af computer i undervisningen ikke var associeret med en bedre glykæmisk regulation. Flere studier illustrerede, at opfølgning af undervisningen med ugers til måneders interval forbedrede viden om diabetes og kost. Hyppige kontakter og specielt den samlede varighed af undervisningen var væsentlige faktorer for, at der var effekt af undervisningen. Ved længerevarende opfølgning fandtes aftagende eller ingen effekt af undervisningen. Effekten på lipider, motion, vægt, blodtryk og livskvalitet var varierende, og der fandtes ingen effekt på kardiovaskulære komplikationer eller på mortalitet. Studierne, der primært fokuserede på livsstilsændringer, viste ingen sikker effekt på den glykæmiske regulation. I studierne var der ikke foretaget nogen former for sundhedsøkonomiske analyser.

I en senere metaanalyse af Norris og medarbejdere (469) (**1a**) omfattende 31 RCT blev undervisningens effekt på den glykæmiske regulation vurderet. Forbedringen i HbA1c umiddelbart efter ophør af undervisning, der i gennemsnit

indeholdt 6 kontakter over en periode på 6 måneder, var 0,76 procentpoint. Faldet i HbA1c var fire måneder senere reduceret til 0,26 procentpoint. Effekten på HbA1c var korreleret til antallet af kontakter og total kontakttid mellem diabetesteamet og patienten. I gennemsnit skulle en patient ses 24 timer for at forbedre HbA1c med 1 procentpoint. Effekten på HbA1c kunne ikke relateres til undervisningsmetode, fokus af undervisningen (viden versus livsstil), gruppe- versus individuel undervisning, eller hvilken person i diabetes-teamet der forestod undervisningen. Interventionsgruppen havde i de fleste af studierne længere kontakttid med diabetesteamet end kontrolgrupperne. Det var ikke i metaanalysen muligt at adskille effekten af undervisningen *per se* og kontakttiden. I en nyligt publiceret oversigtsartikel fra Alberta Heritage Foundation for Medical Research (470) blev det også konkluderet, »at sikre konklusioner om, hvilken type af undervisning og hvilke komponenter af undervisningen der er mest effektive til at forbedre egenomsorg ved type 2-diabetes, er uafklaret«.

Brown (471-473) (3b) og Padgett og medarbejdere (474) (1a) fandt, at undervisningen var positiv i relation til viden om diabetes, egenomsorg, insulininjektioner, vægttab, glykæmisk regulation og livskvalitet. Der blev dog ikke differentieret mellem type 1- og type 2-diabetes-patienter i disse oversigtsartikler. Padgett konkluderede ud fra 93 studier, at der var positiv effekt på viden om diabetes og om kost. Effekten på vægten og den glykæmiske regulation var mindre udtalt og svandt med tiden efter ophør af undervisningen (474) (1a). Effekten på HbA1c var maksimal efter 6 måneder og var forsvundet efter 12 måneder (474) (1a). I Padgetts metaanalyse af 94 studier fandtes effekten af undervisning uafhængig af undervisningsformen. Viden om diabetes og praktiske færdigheder øges med varigheden af undervisningen, og denne effekt var signifikant større end effekten på vægt, blodtryk og lipider. Selvrapporterede effekter på f.eks. kost var også større end objektive, målte effekter, f.eks. vægt (473) (3a). Bivirkninger ved undervisningen er ikke berørt i ovennævnte litteratur.

Kommentarer

Det er vanskeligt at drage generelle konklusioner ud fra disse metaanalyser på grund af de enkelte studiers mangelfulde design, samt at studierne, der indgår i analyserne, er meget heterogene med dårlig præsentation af resultaterne. Endvidere er mange af studierne ikke publicerede. De upublicerede studier og studier af dårlig kvalitet viser generelt de største gevinster af undervisning, specielt studier uden kontrolgruppe. I analysen fra 1990 fra Brown, omfattende 82 studier (32% upublicerede), var således 56% uden kontrolgruppe, og 29% var RCT. Konklusionerne vanskeliggøres formentlig også af publikationsbias, således forstået, at positive studier i højere grad end studier, der ikke har vist effekt af undervisning, publiceres. Studierne er også præget af store frafald af patienter. Det skal påpeges, at en af årsagerne til de vage konklusioner er studiernes dårlige beskrivelse af undervisningens form og indhold. Endvidere vil det ofte være vanskeligt at påvise en effekt af undervisning hos patienter, der er i farmakologisk behandling, da det traditionelt er lægen, der ændrer på

medicinen, og ikke patienten. Dette forhold er formentlig også baggrunden for, at der er fundet større effekt af undervisning på den glykæmiske regulation ved type 1-diabetes, hvor patienten ved en aktiv medvirken i behandlingen og ved ændring af insulindoser er i stand til at forbedre glukosekontrollen. Det er karakteristisk, at i de studier, hvor der er en effekt af undervisning, findes denne effekt umiddelbart efter ophør af interventionen, samt at effekten aftager med tiden. Metaanalyserne stammer primært fra USA med en anden opbygning af sundhedssektoren, der sammen med kulturelle og socio-økonomiske forskelle gør det vanskeligt at overføre konklusionerne til danske forhold. Der er derfor behov for danske (europæiske) længerevarende randomiserede, klinisk kontrollerede undersøgelser efter retningslinjer som beskrevet af Moher et al. (475). Aktuelt foreligger der ikke dokumentation for, at diabetesskoler har nogen effekt.

Delkonklusion

- Effekten af undervisning på den diabetiske regulation, udtrykt ved HbA1c, lipidstatus og vægt, er begrænset (**1b**).
- Undervisningen har effekt på viden om diabetes og praktiske færdigheder (**1b**).
- Undervisning er bedre end ingen undervisning (**1b**).
- Effekten aftager med tiden efter ophør af undervisning (**1b**).
- Undervisning er ikke påvist at have effekt på de sendiabetiske komplikationer (**1a**).
- Det er ikke muligt at pege på, hvilke former og metoder for undervisning der giver de bedste resultater, dog synes antallet af kontakter og kontakttiden med diabetesteamet at være af betydning for effekten (**1a**).
- Der eksisterer ikke standarder for indholdet af undervisningsprogrammer.
- Der er behov for mere forskning og forskning af høj kvalitet om effekten af undervisning ved type 2-diabetes (**5**).
- Der findes ikke dokumentation for effekt af diabetesskoler.

4.6 »Shared care«

Begrebet »shared care« inden for diabetesbehandlingen blev foreslået i 1971 (476) (4). Det er dog i de sidste ti år, begrebet er blevet anvendt regelmæssigt i forbindelse med behandling af kroniske sygdomme som astma, hypertension, reumatoid arthritis og diabetes mellitus.

Der eksisterer ikke en fast definition af begrebet. Den mest benyttede lyder: »Shared care is the joint participation of hospital consultants and general practitioners in the planned delivery of care for patients with a chronic condition, informed by an enhanced information exchange over and above routine discharge and referral notices« (477) (4).

Definitionen understreger det planlagte samarbejde og en overordnet og intensiv informationsudveksling mellem de to sektorer.

I Danmark har behandlingen af type 2-diabetes-patienter traditionelt været varetaget af praktiserende læger. Først når der var alvorlige komplikationer, overgik diabetespatienten til sygehusregi. De senere års tiltagende vished for, at komplikationer kan forebygges ved intensiveret behandling, har bragt sekundærsektorens ekspertviden mere i fokus hos type 2-diabetes-patienterne.

Motiverne til shared care kan være forskellige:

- Ønske om at optimere udnyttelsen af de økonomiske ressourcer. Med det stigende antal type 2-diabetes-patienter, der kommer i disse år, må man forudse øgede udgifter i sekundærsektoren til behandling af komplikationer. Hvis man ved shared care kan undgå nogle af disse komplikationer og herved undgå indlæggelser, kan det være økonomisk attraktivt.
- Erkendelse af, at der ikke er kapacitet til at behandle alle type 2-diabetes-patienter på specialistniveau.
- En tro på den almenpraktiserende læges træning i at kommunikere med og have kendskab til diabetespatienten og dennes livsbetingelser kombineret med sekundærsektorens ekspertviden giver den bedste behandling, idet shared care-modellen er ideel til at formidle nye videnskabelige landvindinger via specialisterne i sekundærsektoren til almenpraksis og diabetespatienten og omvendt. Samtidig hermed mindskes variationen i behandlingsniveauet, og der sikres en minimumskvalitet i behandlingen.

I 1994 gennemgik Greenhalgh litteraturen (478) (1a). Gennemgangen identificerede fem randomiserede og kontrollerede undersøgelser og adskillige kontrollerede, ikke-randomiserede eller deskriptive studier. I ingen af de randomiserede, kontrollerede studier forbedrede shared care de målte kliniske parametre sammenlignet med behandling i hospitalsvæsenet.

Et skotsk prospektivt, randomiseret studie fra 1994 (479) (1b) sammenlignede konventionel ambulatoriebehandling med shared care. De praktiserende læger, der deltog, havde modtaget retningslinjer, og indholdet af kontrollerne var fastlagt. Efter hver kontrol indsendtes oplysninger til ambulatoriet. Der indgik computerstyrede remindere i begge grupper. 274 diabetespatienter (både type 1 og 2) indgik. Undersøgelsen strakte sig over 2 år. Der var ingen forskel imellem grupperne med hensyn til metabolisk regulation, psykosocial status, kendskab til diabetes, tanker om kontrol, tilfredshed med behandling, besøg uden for fastlagte kontroller eller sygelighed i øvrigt. Shared care var lige effektivt ved type 1- og type 2-diabetes. Der var 10%, der udeblev fra konventionel behandling, 3% fra shared care. For diabetespatienten var shared care lidt billigere. Den samlede pris var ens i de to grupper. I shared care-gruppen udgjorde drift af den kliniske database 30% af udgifterne.

Konklusionen på undersøgelsen blev, at denne model for shared care var mindst lige så effektiv som konventionel ambulatoriebehandling.

I en metaanalyse af diabetesbehandling i almenpraksis fra 1998 konkluderede

Griffin (480) (1a), at ustruktureret behandling er forbundet med dårligere opfølgning og dårligere glykæmisk regulation.

Shared care kan nå standarder, der er lige så gode som eller bedre end sygehussambulatorierne. I det mindste på kort sigt. Metaanalysen kan kritiseres for, at den kun omfatter 5 forskelligartede randomiserede, kontrollerede undersøgelser, to ældre britiske, to nyere britiske og et australsk (479;481-484) (1b).

I England, hvorfra den meste litteratur stammer, har der tidligere været tradition for, at diabetespatienterne kontrolleredes i hospitalsambulatorier, senere i diabetesambulatorier. Kapacitetsproblemer har været drivkraften bag udflytning af patienterne til almenpraksis. I mange tilfælde i en form for shared care.

Greenhalgh (478) (1a) konkluderer efter gennemgang af litteraturen, at almenpraksis med stærk interesse for diabetesbehandling, forudsat struktureret tilbud og med hjælp af hospitalsspecialister, sandsynligvis er i stand til at tage sig af rutinekontrollen af selekterede grupper af diabetespatienter lige så effektivt som hospitalsambulatorier.

Pritchard og Hughes (485) har i 1995 beskrevet shared care generelt i sundhedsvæsenet. De angiver som vigtige elementer for succesrig diabetes-shared care:

- Almenpraktiserende læger og deres personale er motiverede og interesserede i at forbedre behandlingen for deres diabetespatienter.
- Klar opdeling af ansvar mellem praksis og sygehusdiabetesteam.
- Struktureret diabetesbehandling i almenpraksis, klare mål og systematisk opfølgning af patienterne.
- Et register over diabetespatienterne, helst computerbaseret, der muliggør indkaldelse af patienterne og gør kvalitetskontrollen lettere.
- Patientvandrejournal (diabetesdagbog) med henblik på god kommunikation.
- Adgang til diætist, fodterapeut, laboratorieservice, diabetessygeplejerske, øjenscreening, diabetesskoler/undervisning.
- Støtte og uddannelse til læger i almenpraksis, praksissygeplejersker og andre motiverede, for at de kan bevare følingen med udviklingen i diabetesbehandling.
- Let kommunikation og tæt samarbejde med diabetescenter.
- Koordinatorer, der kan hjælpe almenpraksis med at opnå den viden, de færdigheder og den sikkerhed, der skal til for at etablere en effektiv diabetesbehandling.
- Økonomisk incitament med henblik på styrkelse af behandlingen af de kronisk syge i almenpraksis.
- Kvalitetskontrol og opmuntring til at bruge denne til forbedret service.

I en dansk oversigtsartikel fra 1998 (486) (3b) er ingen danske publikationer refereret. Da såvel organisationen af sundhedsvæsenet som uddannelsen af

praktiserende læger varierer meget fra land til land, kan resultaterne af udenlandske programmer ikke overføres direkte til danske forhold.

En kvalitetsvurdering af diabetesomsorgen i en større lægepraksis (487) (4) måtte konkludere, at den metaboliske regulation og screening for sendiabetiske komplikationer ikke var optimal i forhold til givne retningslinjer. Denne lægepraksis adskiller sig næppe negativt fra andre lægepraksis i Danmark. I en opgørelse fra et diabetesambulatorium (488) (4) fandt man ligeledes, at ikke alle type 2-diabetes-patienter blev screenet for senkomplikationer efter det eksisterende rammeprogram. En metode til forbedring kunne være shared care.

Klaringsrapporten – »Type 2-diabetes og det metaboliske syndrom – diagnostik og behandling« – tager ikke stilling til, om organisationen af diabetesbehandlingen har indflydelse på behandlingsresultatet.

Fyns Amt har i 1997 udarbejdet en plan for fremtidig strategi, organisation og struktur for diabetesbehandlingen (489) (4). Planen indeholder mange af elementerne som ovenfor foreslået af Pritchard og Hughes (485). Et elektronisk diabetesregistreringssystem er blevet tilgængeligt i sommeren 2003.

Delkonklusion

- Shared care-aftaler mellem primærsektoren og diabetesambulatorierne findes i dag kun få steder i landet (4).
- Der er ikke evidens for, at shared care er bedre end behandling alene i hospitalsvæsenet (1a).
- Der findes ikke evidens for, at shared care er bedre end behandling alene i primærsektoren.

4.7 Den diabetiske fod

Dette afsnit vedrører forebyggende foranstaltninger over for fodsår og amputation, dvs. foranstaltninger, der typisk inddrager patienter med type 2-diabetes. Af denne årsag beskrives den »diabetiske fod« under non-farmakologisk behandling. Vedrørende morbiditet (når den diabetiske fod er blevet »syg«) henvises til afsnittet om screening for senkomplikationer.

20-40% af type 2-diabetes-patienterne har perifer neuropati (nedset følesans i fødderne)(afhængigt af definition, og hvordan det er målt). En dansk undersøgelse viste, at 83,5% af type 2-diabetes-patienterne havde fødder, som var i risiko for fodsår, og ca. 5% havde fodsår (490). Behandling af type 2-diabetes indebærer, hvad angår foden, en strategi til screening for risikofaktorer mhp. fodsår og amputation (se kapitel 6) samt forebyggende foranstaltninger over for patienter, som frembyder disse risikofaktorer.

4.7.1 Pakkeløsning: Screening og forebyggelse

Der er evidens for, at en pakkeløsning bestående af et simpelt screeningsprogram kombineret med nødvendige foranstaltninger over for risikopatienter nedsætter frekvensen af amputationer (491-493) (**1b**), og at sårdisponerende hud- og negleforandringer reduceres (491) (**1b**). Der er også evidens for, at profylakse ved konstateret høj risiko nedsætter antallet af fodsår (492;494;495) (**1b**). Endelig er et simpelt program inkluderende screening og profylakse omkostningsbesparende (493) (**1b**).

4.7.2 Forebyggelse

Følgende anses for at være nødvendige præventive foranstaltninger:

- 1) Undervisning
- 2) Regelmæssig fodterapi (behandling af hud og negle)
- 3) Skokorrektion.

Disse elementer har hver især været undersøgt i en række studier, og evidensen for effekten er ikke så stærk som for effekten af den samlede pakke.

4.7.3 Undervisning

Dette er for nylig behandlet i et Cochrane-review (496) (**1a**) og i et evidensreview i Clinical Guidelines for Type 2-diabetes (497) (**1a**).

- a) Fodsår og amputationer:
Hos *risikopatienter* fandtes intensiv undervisning versus sædvanlig information at reducere frekvens af sår og amputation (492) (**1b**).
Hos *ikke-risikopatienter* fandtes der ingen forskel i frekvensen af sår og amputationer (498) (**1b**).
- b) Hudforandringer (callus: forstadier til sår) under forfoden rapporteret i 2 studier fandtes bedret efter intensiv undervisning (499) (**1b**), men effekten var forsvundet efter 7 år (498).
- c) Fodplejevaner hos patienterne fandtes bedret i 3 studier (korttidseffekt undersøgt) (498-501) (**1b**).
- d) Mht. patienternes viden om fodpleje fandtes denne øget (korttidseffekt) i 3 studier (499;500;502) (**1b**). I et enkelt meget lille studie (501) (**1b**) fandtes ingen effekt. Efter 7 år var der ingen effekt (498) (**1b**).
- e) Undervisning i fodpleje som led i generel diabetesundervisning – i modsætning til speciallektioner – bevirkede øget effekt på patienternes viden, men ingen effekt på fodplejevaner, hud- og negleforandringer eller sår/amputation (466) (**1b**). Et andet studium registrerede kun fodplejevaner, som fandtes bedrede på kort sigt (454) (**1b**).
- f) Individuel undervisning (1 time – i modsætning til øvrige studier, som omhandler gruppeundervisning i klasser) er undersøgt i 2 studier (502;503) (**1b**). Mazzuca undersøgte effekten af specialundervisning foretaget i primærsektoren, men fandt ingen effekt. Rettig undersøgte effekten af undervisning ved sygeplejerske i hjemmet og fandt øget viden (efter 6 måneder), men ingen effekt på patienternes håndtering af fodpleje og ingen effekt på fødderne.

Delkonklusion vedrørende undervisning

- Cochrane-analysegruppen ønsker bedre og mere ensartede studier samt større materialer. De eksisterende undersøgelser kunne ikke gøres til genstand for metaanalyse.
- Viden om fodpleje og fodplejevaner synes dog at blive positivt påvirket af undervisning på korttidsbasis, men effekten på sår og amputationer fandtes efter deres opfattelse for usikkert dokumenteret.

Det må understreges, at de gode resultater er opnået ved en pakkeløsning inkluderende bl.a. undervisning. Det ser indtil videre ud til, at det er risikopatienterne, der har effekt af undervisningen, hvorimod det er dokumenteret, at der ikke er effekt hos patienter, som (endnu) ikke har risikofaktorer for diabetiske fodsår. Endvidere synes der at være aftagende effekt af enkeltstående lektioner på længere sigt, hvilket peger på, at undervisning bør udføres løbende (504). Der er ikke undersøgelser til afgørelse af, hvor og af hvem undervisningen bør foretages.

4.7.4 Fodterapi

Fodterapi omfatter behandling af unormale forhorninger (callositeter, ligtorne), svampeinfektioner, fodvorter, blærer, negledeformiteter samt generel hudpleje og neglepleje (kan ikke udføres af immobile personer eller svagtseende og ikke uden risiko for hudlæsioner (sår) ved nedsat sensibilitet).

Fodterapi indgår i flere undersøgelser, som vedrører effekt af undervisning, idet føddernes tilstand bl.a. er betinget af, om patienten henvender sig til fodterapeut (491;498;499) (1b). Som tidligere anført var der gavnlige korttidseffekt i 2 studier (491;499) (1b) på viden, fodplejevaner og føddernes tilstand. Kun et studie undersøgte langtidseffekten (patienterne i Ronnemaas studie), og her fandtes effekten at være forsvundet efter 7 år. Disse patienter var imidlertid uden risiko for fodsår, da de indgik i studiet.

Den isolerede effekt af et standardiseret fodbehandlingsprogram udført i al væsentlighed af fodterapeuter (podiatriste) er undersøgt i et registerstudie omfattende 255.256 patienter med risiko for amputation pga. diabetes, perifer karsygdom eller gangræn (koldbrand) (505) (2b). Amputationsraten var 4-5 gange så høj blandt de ubehandlede, men patienter med diabetes var ikke behandlet som separat gruppe.

Det er af etiske grunde næppe sandsynligt, at der kommer randomiserede studier som sammenligner diabetespatienter med og uden fodterapi, idet fodterapeuten i et multidisciplinært fodteam opfattes som en nøgleperson (504) (1a) (506) (1a).

4.7.5 Skokorrektion

Skø

Selvom det er basal viden og helt essentielt, at fodtøj ikke må være for trangt (for kort eller smalt og/eller uden tilstrækkelig rummelighed), er der ingen

undersøgelser, som belyser, hvor mange der har behov for at udskifte skobestanden til tilrettet fodtøj, specialfodtøj eller håndsyede sko (ortopædisk fodtøj). Der er dog en helt ny dansk undersøgelse, som dokumenterer, at 9% i en risikopopulation fra fodklinikker i primærsektoren har håndsyet fodtøj. Det kan antages, at halvdelen af patienter med diabetes er i risiko for fodsår, hvilket indebærer, at ca. 5% har behov for håndsyet fodtøj (507).

Foddeformiteter, som er hyppige hos diabetespatienter med neuropati, giver anledning til abnormt tryk mod huden ved knoglefremspring, ledstivhed, leddeformitet, forhorninger, ændret struktur i huden, tidligere kirurgi på foden og Charcot-fod. Forkert fodtøj eller mangelfulde indlæg, fremmedlegemer i skoene, skader og forbrændinger samt hyperaktivitet kan medføre sår (504) **(1a)**.

Hos risikopatienter er det dokumenteret, at frekvensen af recidivsår (tilbagefald i form af nyt fodsår) nedsættes betragteligt ved anvendelse af specialsko med individuelle indlæg frem for sædvanligt fodtøj (495) **(1b)**. Hertil kommer et case control-studie, hvor patienter som anvendte specialfodtøj, havde færre recidivsår end patienter, som fortsatte med almindeligt fodtøj (495) **(3b)**, og endvidere 2 case control-studier, hvor anvendelsen af ordineret specialfodtøj blev kvantificeret. I begge studier var der færre recidivsår ved hensigtsmæssig anvendelse af det ordinerede specialfodtøj (508;509) **(3b)**.

Indlæg

Der er adskillige måder at fremstille indlæg på. Ét studium viser bedre effekt af et stift, individuelt formet indlæg end af regelmæssig fodterapi (510) **(1b)**, men studiet er lille, og fodterapeuter supplerer i øvrigt deres behandling med indlæg. Et andet studie sammenlignede 2 typer indlæg (bløde indlæg kontra totalkontaktindlæg) uden at finde nogen forskel. Det er derfor ikke muligt at anbefale nogen specielle indlæg (511) **(1a)**.

Hvem skal screene og monitorere?

Forudsat tilslutning fra patient og praktiserende læge samt standardiseret indkaldelse og undersøgelser kan shared care-arrangementer mellem primærsektor og sekundærsektor være lige så effektive mht. kontrollerende tiltag over for fodproblemer som sekundærsektorkontrol alene (512) **(1a)**. Det skal dog anføres, at tidlige studier indbefattet i dette review viste mindre god effekt hos praktiserende læge. Endvidere var der ikke i de pågældende hospitalsafdelinger multidisciplinære team. Der var ikke redegjort for resultater i form af fodlidelse inklusive fodsår og amputationer.

Samarbejdet er ikke belyst forskningsmæssigt i detaljer, men det anses for god klinisk praksis at fokusere på kommunikation mellem primær- og sekundærsektor for at sikre patienterne umiddelbar adgang til nødvendig behandling. Dette indebærer igen entydig visitation og 'straks'-princip i henvisningsmønster og behandling.

Multidisciplinært team

Der er ikke videnskabelige studier, der viser fordele ved et multidisciplinært behandlingsteam i forhold til andre organisationsformer, hverken i relation til årlig screening med intervention i præventivt øjemed eller i relation til behandling af fodkomplikationer. Imidlertid er fodproblemer multifaktorielle og involverer fodterapeuter, sygeplejersker, diabetologer, ortopædkirurger, karkirurger, håndskomagere og bandagister samt en række servicespecialer som mikrobiologer, kliniske fysiologer, nuklearmedicinere og røntgenlæger, og endvidere primærsektoren med praktiserende læger og fodterapeuter (513). De bedste resultater målt som (meget betragtelig) reduktion af benamputationsraten er endvidere opnået ved multidisciplinær behandling (514;515) (2b). Det anses derfor i rekommandationer og konsensusrapporter (497;504) (1a) (513) for god klinisk praksis at arrangere multidisciplinære fodteam på forskellige niveauer. Dette faciliterer også 'straks'-princippet.

Der er heller ikke studier, som viser, at centralisering er bedre end sædvanlig behandling. Det må imidlertid erindres, at organisering af fodteam i princippet indebærer en centralisering og en dermed stigende kompetence hos behandlerne. Igen må der henvises til, at de bedste resultater målt ved amputationsraten er opnået ved multidisciplinær behandling, og kontinuitets- og undervisningsmæssigt er det hensigtsmæssigt at tilrettelægge multidisciplinær behandling i sårcentre med ekspertområde: klinisk sårheling (516) (4).

4.7.6 Delkonklusion

- Hos risikopatienter reducerer undervisning frekvensen af sår, amputationer og callusdannelse (1b).
- Patienternes viden om fodpleje øges kortvarigt ved undervisning (1b).
- Amputationsraten er 4-5 gange højere hos patienter, der ikke tilses af en fodterapeut (2b).
- Forkert fodtøj eller manglende indlæg kan medføre fodsår (1a).
- Frekvensen af recidivsår nedsættes betragteligt ved anvendelse af specialsko og indlæg (1b).
- Shared care og sekundærsektorkontrol alene har samme effektivitet over for fodproblemer (1a).
- Multidisciplinær behandling reducerer benamputationsfrekvensen betragteligt (1a).

4.8 Organisation

Den non-farmakologiske behandling indgår som en integreret del af den behandling, der i øvrigt tilbydes type 2-diabetes-patienter i almenpraksis eller diabetesambulatoriet. Gennem de sidste årtier er behandlingsstrategien for den akutte behandling af type 2-diabetes ændret, således at patienten kun sjældent indlægges, og hvis patienten endelig indlægges på diagnosetidspunktet, drejer det sig ofte kun om timer til få dage, før han/hun overgår til ambulante behandling.

Da type 2-diabetes er en livsstilssygdom, hvor overvægten er den væsentlige faktor, er det afgørende, at patienten i forbindelse med diagnosen kan få et tilbud om konsultation med opfølgning hos en klinisk diætist med henblik på kostvejledning, hos en sygeplejerske med henblik på generel instruktion om sygdommen, hos en fodterapeut og hos en læge med henblik på en generel helbredsbedømmelse og stillingtagen til evt. farmakologisk behandling og instruktion om sygdommen. Det undervisningsmateriale, der er nødvendigt for instruktion og selvstudium, forefindes, specielt hos Diabetesforeningen.

Problemet er ofte overfyldte ambulatorier, hvor der ikke er plads til f.eks. kostinstruktion på grund af for få kliniske diætister. Flere ugers ventetid på konsultation hos klinisk diætist er uheldigt, specielt på diagnosetidspunktet. Det samme gælder manglende mulighed i almenpraksis for at henvise til klinisk diætist. Den manglende kapacitet kan måske afhjælpes ved at oprette diabeteskoler, hvor patienterne undervises i hold. Uanset om der benyttes individuel eller gruppeundervisning, er det afgørende, at der foreligger en undervisningsplan, samt at der benyttes et system, således at andre i diabetesteamet kan se, hvilke emner der er undervist i, samt at der foretages en evaluering af patientens forståelse og viden og praktiske færdigheder, f.eks. måling af blodglukose. Endvidere er det nødvendigt med en kontinuerlig monitorering af patientens viden og compliance.

Almenpraksis skal kunne påtage sig det primære ansvar i forbindelse med den initiale behandling på diagnosetidspunktet. I dag lever behandlingstilbuddet i almenpraksis ikke altid op til de krav, som er nødvendige, hvis ændringer i livsstil skal gennemføres. Det kliniske personale har ikke altid tid, viden og økonomiske rammer, der medfører, at en effektiv behandling kan initieres. Tilbud såsom flere konsultationer hos klinisk diætist mangler i mange amter, ligesom ventetiderne er for lange. Som regel er tilbuddene i diabetesambulatorierne bedre organiseret, om end der kan være ventetid på at komme til klinisk diætist og besvær med at gennemføre et acceptabelt antal opfølgingskonsultationer.

Der er således behov for, at specielt den initiale behandling i højere grad struktureres, både i relation til undervisning af sundhedspersonalet, programmer for opfølgning af patienter og i relation til de behandlingstilbud, som patienterne tilbydes. Dette kan ske ved, at der fokuseres på veluddannede behandlerteam såvel i almenpraksis som i hospitalssektoren, kombineret med behandlingstilbud, hvor der er tid til at aktivere og motivere patienten til livsstilsændringer. Dette vil indebære en øget brug af sygeplejersker og kliniske diætister i almenpraksis.

Den praktiserende læge bør være den centrale behandler, når det gælder non-farmakologisk behandling. Der bør være mulighed for at henvise til et diabetesambulatorium med henblik på behandling af særligt komplicerede patienter. Behandlingsmålene skal være de samme, uanset hvor patienten følges.

I bilag 7 findes beskrivelse af den nuværende organisation i forskellige amter i Danmark.

4.8.1 Delkonklusion

- Organisationen af den non-farmakologiske behandling i Danmark er dårligt beskrevet og oftest ukendt.
- Det anbefales derfor, at Sundhedsstyrelsen – i samarbejde med diabetes-teamets specialeselskaber og patientforeningen – tager initiativ til systematiske, veludvalgte, tilstrækkeligt store, koordinerede og økonomisk velunderbyggede danske multicenterundersøgelser af værdien af non-farmakologisk behandling, herunder dennes organisation.

4.9 Patienten

Behandlingen af type 2-diabetes bygger initialt på livsstilsændringer, og derfor er patientens medinddragelse i behandling og kontrol væsentlig. Denne egenomsorg («self-care») er et grundlæggende princip. Det er således essentielt, at patienten tilegner sig den viden og de færdigheder, der er nødvendige for at kunne opnå en tilfredsstillende egenomsorg. For mange, der får stillet diagnosen type 2-diabetes, vil det betyde en radikal omlægning af livsstilen. Det gælder specielt i relation til kost og motion og rygeophør. Det vil for mange patienter indebære så store livsstilsændringer, at de vanskeligt kan gennemføres – og slet ikke uden professionel støtte. Derfor er det vigtigt at opstille realistiske mål og et sigtsmæssigt tidsforløb for vægttab, ændring af kost og motionsvaner samt rygestop. Det er vigtigt, at diabetesteamet er bevidst om, at fedme er en sygdom, som er vanskelig at behandle.

Hos grupper af nydanskere er der ingen tradition for fysisk aktivitet. Deres kost er tillige ofte meget fed. Det indebærer, eventuelt kombineret med sproglige barrierer, at livsstilsændringer kan være svære at gennemføre.

Ved en effektiv non-farmakologisk behandling kan patienten i langt højere grad undvære medicin og derved ikke kun undgå den økonomiske byrde, som farmakologisk behandling indebærer, men også reducere eller undgå bivirkningerne fra den farmakologiske behandling. En stor fordel ved den non-farmakologiske behandling er, at patienterne føler sig mindre syge, specielt så længe de eventuelt helt kan undgå behandling med medicin. Det er dog de færreste i dag, der undgår farmakologisk behandling, da de terapeutiske mål for type 2-diabetes-patienten kun sjældent kan opfyldes uden farmakologisk behandling. I den situation er det vigtigt at påpege, at dosis kan reduceres, og færre præparater ofte er nødvendige til f.eks. behandling af blodtrykket ved at gennemføre en effektiv non-farmakologisk behandling.

Delkonklusion

- Non-farmakologisk behandling vil ofte indebære så store livsstilsændringer for patienten, at de er meget vanskelige at gennemføre (5).
- Behandling af etniske minoriteter kan indebære specielle udfordringer i relation til disses kultur og en eventuel sproglig barriere (5).

4.10 Økonomi

Den sundhedsøkonomiske analyse af den non-farmakologiske behandling af type 2-diabetes er i denne MTV-rapport afgrænset til:

- Fodbehandling og sko til forebyggelse af diabetesrelaterede fodsår og amputationer.
- Undervisning om kost og motion.
- Rygeafvænning.

De enkelte interventioner behandles nedenfor separat.

4.10.1 Økonomisk analyse af behandling af den diabetiske fod

Der findes ingen gode danske studier af de økonomiske konsekvenser ved forebyggelse og behandling af fodproblemer hos patienter med type 2-diabetes. Vurderingen tager derfor udgangspunkt i et nyere svensk studie (517), som gennem en Markov-modellering søger at vurdere omkostningseffektiviteten ved forebyggelse og behandling af fodproblemer hos patienter med diabetes. Den danske model er opstillet med den svenske som forbillede og med identisk struktur. Samtlige data om behandlingens effektivitet er hentet fra den svenske model.

Ved gennemgangen af den svenske model er der konstateret en logisk inkonsistens, som er justeret i den danske model, uden at det dog påvirker de overordnede konklusioner i den svenske model. Den danske model anvender – i det omfang, det har været muligt – danske data. Det har dog ikke været muligt at lave gode skøn over patienternes ressourceanvendelse i især den sociale sektor, hvorfor en række omkostninger direkte er overført fra den svenske til den danske model. Denne praksis er ikke i overensstemmelse med retningslinjerne for en økonomisk analyse, men følsomhedsanalyser af omkostningsparametrene påvirker dog ikke modellens konklusioner væsentligt.

Både den svenske og danske model sammenligner et baseline-scenario, som angiver den eksisterende (svenske) praksis, hvor den alternativt udgør den anbefalede praksis i det svenske studie. Der foretages separate beregninger for 3 aldersgrupper (hvh. personer i alderen 24-69 år, 70-84 år og 85+ år) og 4 adskilte risikogrupper:

- Risikogruppe 1: Diabetes uden nogle særlige risikofaktorer
- Risikogruppe 2: Diabetes kombineret med neuropati
- Risikogruppe 3: Diabetes kombineret med neuropati og perifer karsygdom og/eller deformiteter af fødder
- Risikogruppe 4: Tidligere fodsår eller amputationer.

Den svenske praksis anbefaler, at alle patienter modtager undervisning om fodpleje. Patienter i risikogruppe 2 får desuden professionel fodpleje hos fodterapeut 3 gange om året. Patienter i risikogruppe 3 modtager fodpleje 8 gange

om året og et sæt indlæg til skoene, mens patienter i risikogruppe 4 modtager fodpleje 9 gange om året og 1 par sko hver 18. måned.

Markov-modellen er opstillet på baggrund af svenske studier af effektiviteten af den intensiverede behandling. I forbindelse med danske forhold er det naturligvis en svaghed at tage udgangspunkt i en svensk baseline-scenario, men uanset dette viser studiet både helbredsgevinster og forøgede omkostninger ved at intensivere behandlingen, hvilket også er problemstillingen i Danmark.

Omkostninger

I det svenske studie modtager hhv. 20%, 30%, 39% og 43% en form for fodterapi, mens hhv. 5%, 8%, 16% og 34% anvender forebyggende eller terapeutisk fodtøj i det definerede baseline-scenario. Da der ikke findes tilgængelig information om mængden af ydelser i de alternative baseline-grupper, antages det, at forebyggende fodtøj til patienter i risikogruppe 1 og 2 består af indlæg til sko, og at de patienter, der får fodterapi, modtager dette 3 gange om året. Patienter i risikogruppe 3 og 4 følger de svenske retningslinjer både mht. fodtøj og fodterapi.

Blandt diabetespatienter, der anvender forebyggende eller terapeutisk fodtøj, bruger ca. 80% håndsnyede sko, mens de resterende 20% kan klare sig med et par behandlingssko. Et par håndsnyede ortopædiske sko koster ca. 9.000 kr., et par behandlingssko ca. 4.000 kr., og et sæt indlæg ca. 1.000 kr. (Skaarup Ortopædisk Håndskomageri).

En konsultation hos fodterapeut koster ca. 250 kr. Det antages, at den årlige undervisning består af 4 konsultationer hos fodterapeut, dvs. en samlet årlig omkostning på 1.000 kr. Det forudsættes endvidere, at alle i interventionsgruppen modtager undervisning. For de patienter i risikogruppe 1, som modtager intensiveret forebyggelse, antages det endvidere, at de ud over undervisningen modtager lidt flere ydelser, end det i praksis anbefales til interventionsgruppen.

Omkostningerne pr. halvår for de specificerede risikogrupper fremgår af tabel 4.10.1.1. Alle omkostninger er opgjort som halvårslige omkostninger, da Markov-modellen er baseret på halvårslige overgangssandsynligheder.

TABEL 4.10.1.1

Omkostninger (kr.) pr. halvår, risikogruppe 1-4

Omkostninger	Risikogruppe 1	Risikogruppe 2	Risikogruppe 3	Risikogruppe 4
Faktisk forebyggelse	100,00	152,50	470,00	1.503,75
Optimal forebyggelse	600,00	1.250,00	2.000,00	4.625,00

I det svenske studie sættes den optimale forebyggelse for at nedsætte den relative risiko for fodsår til 25%. Denne risikoreduktion ses uafhængigt af alder. Den øgede dødelighed blandt ældre påvirker dog både omkostninger og effekter. Data om overgangssandsynlighederne fremgår af det svenske studie (517).

Tabel 4.10.1.2 viser de halvårlige omkostninger (ud over forebyggelsesomkostningerne) forbundet med modellens helbredstilstande. Disse omkostninger er en direkte konvertering af de svenske og omfatter omkostninger i både social- og sundhedssektoren, da der desværre ikke findes danske studier af omkostninger i den sociale sektor for patienter med fodsår.

TABEL 4.10.1.2

Halvårlige omkostninger (kr.) ved modellens helbredstilstande

Ukompliceret fodsår	32.429
Dybt fodsår	111.990
Fodsår og kritisk iskæmi	60.542
Omkostninger efter opheling af mindre amputation (under anklen)	26.128
Omkostninger efter større opheling af amputation (over anklen)	71.722
Omkostninger forbundet med overgangen fra dybt fodsår til amputation	79.324
Omkostninger forbundet med overgangen fra kritisk iskæmi til amputation	340.422

Kvalitetsjusterede leveår

Modellen tager udgangspunkt i engelske QALY-værdier for effekten af behandlingen. Det er en svaghed ved denne modelanalyse, at der ikke findes tilgængelige danske data. De anvendte værdier er angivet i tabel 4.10.1.3.

TABEL 4.10.1.3

QALY-værdier

Ingen fodsår	0,80
Tilstand med fodsår (ukompliceret, dyb, kritisk iskæmi)	0,44
Ophedelede fodsår	0,60
Lille amputation	0,61
Stor amputation	0,31

Resultater af modelberegningen

Resultaterne i tabel 4.10.1.4 og 4.10.1.5 angiver omkostninger og effekter for en gennemsnitsperson, som modtager hhv. den eksisterende og den optimale forebyggelse modelleret over 5 år (10 cykler) med en diskonteringsrente på 5%. Tabel 4.10.1.6 angiver omkostninger pr. QALY ved de givne interventioner.

TABEL 4.10.1.4

Omkostninger (kr.) og effekter (QALY) pr. gennemsnitsperson, eksisterende forebyggelse

Eksisterende forebyggelse	QALY			Omkostninger		
	20-69 år	70-84 år	Over 85 år	20-69 år	70-84 år	Over 85 år
Risikogruppe 1	3,479	2,644	2,450	1.862	1.396	1.286
Risikogruppe 2	3,160	2,423	2,251	35.240	27.122	25.173
Risikogruppe 3	3,144	2,414	2,243	45.681	35.615	33.194
Risikogruppe 4	2,619	2,053	1,919	129.965	102.913	96.403

TABEL 4.10.1.5

Omkostninger (kr.) og effekter (QALY) pr. gennemsnitsperson, optimal forebyggelse

Optimal forebyggelse	QALY			Omkostninger		
	20-69 år	70-84 år	Over 85 år	20-69 år	70-84 år	Over 85 år
Risikogruppe 1	3,481	2,646	2,451	5.838	4.428	4.098
Risikogruppe 2	3,204	2,453	2,278	32.501	24.994	23.206
Risikogruppe 3	3,193	2,447	2,272	43.152	33.429	31.113
Risikogruppe 4	2,739	2,134	1,991	115.649	90.812	84.875

TABEL 4.10.1.6

Omkostninger (kr.) pr. QALY

	Omkostninger pr. QALY		
	20-69 år	70-84 år	Over 85 år
Risikogruppe 1	1.870.062	2.030.223	2.087.874
Risikogruppe 2	-62.071	-71.183	-73.795
Risikogruppe 3	-51.421	-66.325	-71.092
Risikogruppe 4	-119.781	-149.665	-159.866

Af tabel 4.10.1.6 fremgår det, at behandlingen af patienter i risikogruppe 1 næppe er omkostningseffektiv, mens omkostningerne pr. QALY for patienter i risikogruppe 2, 3 og 4 er negative, hvilket betyder, at behandlingen er bedre og billigere. I et sundhedsøkonomisk perspektiv betyder det, at den intensiverede behandling bør tilbydes patienter med andre risikofaktorer end diabetes alene.

De samlede omkostninger for gruppe 2, 3 og 4 er ikke væsentligt forskellige i de to alternativer, da de øgede omkostninger til forebyggelse stort set modsvares af sparede behandlingsomkostninger. Disse resultater afspejler, hvad andre studier har fundet.

Der er gennemført følsomhedsanalyser på modelberegningerne, og de viser, at modellens konklusioner – med undtagelse af resultaterne for patienter i risikogruppe 1 – er forholdsvis følsomme over for ændringer i især effektparametre, hvorfor modellens resultater bør anvendes med forsigtighed.

Delkonklusion

- Modellens beregninger er præget af en række usikre forudsætninger. Derudover er omkostningsdata i væsentligt omfang baseret på svenske omkostningsstudier, da det desværre ikke har været muligt at gennemføre egentlige danske studier. Beregningsresultaterne er endvidere følsomme over for ændringer i de underliggende effektvariable. Man skal derfor være varsom med, hvor meget vægt man tillægger modelberegningerne.
- Når disse forbehold er taget, tyder meget dog på, at en intensiveret forebyggelse af patientgrupper med høj risiko for at udvikle fodsår udgør en god anvendelse af sundhedsvæsenets ressourcer. Desuden viser beregningerne, at man formentlig ikke bør øge indsatsen over for patienter uden anden risikofaktor end diabetes.

- Omkostninger og effekter af en mere intensiveret screening og behandling af patienter med fodsår vil afhænge af, hvilket niveau det foretages på i øjeblikket. Jo mere velfungerede systemer, der allerede findes, jo højere vil omkostningerne pr. effektenhed formodentlig være. Da der ikke er et klart billede af, på hvilket niveau der i Danmark foretages udredning og behandling af højrisikopatienter, bl.a. fordi der er væsentlige geografiske variationer, er det desværre ikke muligt at give et samlet skøn over de øgede omkostninger i forbindelse med at intensivere behandlingen.
- Samlet set er det fra en sundhedsøkonomisk synsvinkel næppe hensigtsmæssigt at tilbyde en struktureret forebyggelse af fodkomplikationer hos patienter uden anden risikofaktor end type 2-diabetes. I stedet bør der fokuseres på højrisikopatienter, dvs. patienter i risikogruppe 2, 3 og 4. Disse patienter vil i de fleste tilfælde allerede være eller have været i kontakt med behandlingssystemet, hvorfor egentlig screening ikke er nødvendig.
- Derudover bør man i højere grad udarbejde administrative procedurer, som sikrer, at patienterne tilbydes et forebyggelsesprogram, såfremt der konstateres risikofaktorer.
- Egentlig screening af alle diabetespatienter vil i væsentlig grad fordyre omkostningen pr. effektenhed. Fra et sundhedsøkonomisk perspektiv vil screening af fodproblemer hos alle diabetespatienter således ikke medføre en hensigtsmæssig anvendelse af ressourcerne.

4.10.2 Undervisning

Under hovedoverskriften undervisning behandles emnerne kost og motion samlet, da kurser og anden oplysning ofte behandler disse emner samlet.

Overordnet set er der ikke megen evidens for, at undervisningsindsatser på det eksisterende danske niveau har nogen effekt på lang sigt. Det kræver sandsynligvis en meget mere intensiv intervention, hvis undervisning og oplysning om kost skal have langtidseffekter på sygdommens udvikling, og endnu er der ikke udviklet et entydigt koncept for, hvordan man bør gribe undervisningen an.

Der er ikke klarhed over, hvor mange ressourcer der anvendes til undervisning om kost og motion af patienter med type 2-diabetes. Men tages der udgangspunkt i det ressourcetræk, som anvendes på de formål på Steno Diabetes Center, optager den del af kurset ca. 2¹/₂ times kontakttid for en klinisk diætist/sygeplejerske pr. kursist (uanset om det er et gruppekursus eller individuelt kursus). Hvis det antages, at diætist/sygeplejerske aflønnes med 200 kr. pr. time, og der afsættes et lignende beløb til overhead, koster den del af kurset ca. 1.000 kr. pr. kursist. Hvor mange med type 2-diabetes, der på landsplan modtager undervisning i kost og motion, vides ikke. Steno Diabetes Center modtager ca. 500 ny- eller genhenviste type 2-diabetes-patienter om året. Hvis alle 10.000 nydiagnosticerede type 2-diabetes-patienter skulle modtage undervisning, ville det koste ca. 10 mio. kr. om året. Dertil kommer genhenviste patienter.

Delkonklusion

- Før der er udviklet gennemprøvede koncepter for, hvordan motions- og kostvaner ændres i praksis, bør de eksisterende tilbud fra et sundhedsøkonomisk synspunkt næppe udvides.
- Ressourcer bør i stedet kanaliseres til udvikling og afprøvning af nye koncepter for, hvordan man skaber resultater på lang sigt.

4.10.3 Rygeafvænning

Der findes ingen evidens for rygeafvænning af diabetespatienter. Rygeafvænning organiseret efter anerkendte principper for risikogrupper bliver dog normalt anset for en omkostningseffektiv behandling (518;519). Omkostningseffektivitetsratioen fra andre rygeafvænningsprogrammer kan dog ikke umiddelbart overføres til diabetespatienter, da der er en række særlige problemer forbundet med rygeafvænning af diabetespatienter, herunder vægtstigning, der påvirker diabetespatienter mere end andre. Modsat kan effekterne være tilsvarende større på en række andre områder for diabetespatienterne, da kombinationen af flere risikofaktorer ofte har større påvirkning på helbredet end summen af de enkelte risikofaktorer. Selvom omkostningseffektiviteten af rygeafvænning ikke kendes, er det plausibelt, at rygeafvænning hos patienter med type 2-diabetes udgør en omkostningseffektiv behandlingsstrategi.

4.11 Konklusioner og anbefalinger

Generelt

- Type 2-diabetes er en livsstilssygdom.
- Vægttab ved kostomlægning og øget fysisk aktivitet medfører en bedre regulation af glukose, blodtryk og lipider i blodet.
- Det er uafklaret, hvordan livsstilsændringer bedst iværksættes og vedligeholdes ved type 2-diabetes.
- Livsstilsændringer er ofte vanskelige at gennemføre og vedligeholde.

Kosten

- Det totale indhold af kulhydrater er vigtigere for det glykæmiske respons end typen af kulhydrater (**1b**).
- Sukrose øger ikke det glykæmiske respons mere end en isokalorisk mængde af stivelse og kan benyttes som erstatning for andre kulhydrater (**1b**).
- Kunstige sødemidler er sikre, når de indtages i mængder inden for de anbefalede rammer (**3b**).
- Indtagelse af protein øger ikke blodglukoseværdien (**1b**).
- Patienter med type 2-diabetes kan indtage normale mængder protein, medmindre nyrefunktionen er påvirket (**4**).
- En kost med lavt fedtindhold bidrager til et mindre vægttab (**1b**).
- Indtagelse af fedt skal begrænses, hvis vægttab og reduktion i LDL-kolesterol ønskes (**1a**).
- God glykæmisk regulation har kun en moderat effekt på den diabetiske dyslipidæmi (**1b**).

- Trods mange studier er der ingen evidens for, at indtagelse af antioxidanter, ud over hvad der findes i kosten, har gunstige effekter (**1b**).
- Når moderate mængder alkohol indtages sammen med føde, influerer det ikke på blodglukoseværdien (**1b**).

Vægttab

- Strukturerede livsstilsprogrammer, der omfatter kostomlægning med reduceret energi- og fedtindtagelse i kombination med øget motion, samt hyppige patientkontakter kan fremkalde et vægttab på 5-10% af startvægten (**1a**).
- Vægttab på blot 5% forbedrer regulationen af blodglukose, forhøjet blodtryk og lipider i blodet (**1b**).
- Hvis en normalisering af glukose er det terapeutiske mål, kræves der ofte så store vægttab, at det er urealistisk for patienterne (**1a**).
- Brug af »very low calorie diet« (VLCD) kan medføre et hurtigt vægttab, men langtidsresultaterne er ikke bedre end konventionel kostbehandling (**1b**).
- Kirurgisk behandling af ekstrem overvægt ved type 2-diabetes medfører store og langvarige vægttab og dermed ofte remission af diabetesen (**3b**).

Non-farmakologisk behandling af forhøjet blodtryk, dyslipidæmi og nefropati

- Reduceret saltindtag (<6 g daglig) og vægttab medfører et fald i blodtrykket (**1a**).
- For patienter med diabetisk dyslipidæmi har forbedring af den glykæmiske regulation, vægttab, øget fysisk aktivitet samt reduktion i indtaget af mættet fedt en gunstig effekt på lipidprofilen i blodet (**2b**).
- Proteinrestriktion til 0,8-1,0 g pr. kg legemsvægt hos patienter med mikroalbuminuri og til 0,8 g pr. kg legemsvægt hos patienter med nefropati reducerer progressionen af nefropati (**1b**).

Hjemmemåling af blodglukose

- Der kan ikke påvises generel effekt af hjemmemåling af blodglukose som enkeltstående behandlingsintervention (**1a**).
- Såfremt patienten er i insulinbehandling og selv justerer insulindosis, findes effekt af hjemmemåling af blodglukose (**4**).
- Såfremt hjemmemåling skal have effekt, må det som minimum kræves, at denne behandlingsmodalitet integreres i den øvrige non-farmakologiske egenomsorgsadfærd (**5**).
- Hjemmemåling af blodglukose er et nyttig redskab i relation til egenomsorg, da det viser patienten, hvordan diabetes sygdommen reagerer på ændringer i f.eks. kost og motion. Resultaterne kan også motivere til livsstilsændringer (**5**).

Motion

- Motion bedrer den glykæmiske regulation (**1a**).
- Motion bedrer lipidprofilen i blodet (**1b**).
- Motion er med til at opretholde et vægttab (**1a**).

Ryging

- Rygning forværrer de sendiabetiske komplikationer (**1b**).
- Prioritering af rygeophør synes lav hos diabetespatienter, delvis på grund af risiko for vægtstigning og udvikling af depression (**2b**).

Undervisning

- Effekten af undervisning på den glykæmiske regulation, lipidstatus og hypertension er begrænset (**1b**).
- Undervisning har effekt på viden om diabetes og praktiske færdigheder, f.eks. måling af blodglukose (**1b**).
- Undervisning har ingen eller kun lille effekt på vægten over en længere periode (**1b**).
- Effekten af undervisning aftager med tiden efter ophør af undervisning (**1b**).
- Det er ikke muligt at pege på, hvilke former for undervisning eller undervisningsprogrammer der producerer de bedste resultater, men kontakttiden og antallet af kontakter synes dog at være af afgørende betydning (**1a**).
- Der er behov for mere forskning om, hvordan udbyttet af undervisning forbedres (**5**).

Shared care

- »Shared care« mellem primærsektoren og diabetesambulatorierne er en metode til at strukturere diabetesbehandlingen med hensyn til screening for diabetes, visitation, behandling, screening for sendiabetiske komplikationer og kommunikationen mellem primær- og sekundærsektoren.
- »Shared care« er kun gennemført i få amter i Danmark.
- Hvordan »shared care« bedst implementeres, er aktuelt uafklaret.

Den diabetiske fod

- Patienternes viden om fodpleje øges kortvarigt ved undervisning (**1b**).
- Hos risikopatienter reducerer undervisning frekvensen af sår, amputationer og callusdannelse (**1b**).
- Amputationsraten er 4-5 gange højere hos patienter, der ikke ses af fodterapeut (**2b**).
- Multidisciplinær behandling af fodsår reducerer benamputationsfrekvensen betragteligt (**1a**).

Organisation

- Opbygningen af den non-farmakologiske behandling i Danmark er dårlig beskrevet eller ofte ukendt, den er ofte uensartet mellem hospitaler og almenpraksis og varierer også inden for samme amt.
- Et øget samarbejde mellem primær- og sekundærsektoren kunne være en mulighed for at styrke den non-farmakologiske behandling, f.eks. via diabeteskoler og »shared care« (**5**).
- Øget undervisning af sundhedspersonalet og i højere grad benyttelse af sygeplejersker, fodterapeuter og kliniske diætister i den non-farmakologiske behandling kunne være med til at forbedre den non-farmakologiske behandling (**5**).

- Der findes i dag ingen klar beskrivelse af, hvilken organisation der bedst inducerer livsstilsændringer.
- Effektiv non-farmakologisk behandling kræver hyppig og livslang kontakt mellem patient og behandler (5).
- Der er stort behov for forskning, der belyser, hvordan en effektiv non-farmakologisk behandling kan implementeres (5).

Patienten

- For mange patienter vil livsstilsændringer betyde en radikal omlægning af deres liv og er derfor vanskelige at gennemføre (5).
- Mange patienter vil ikke kunne gennemføre livsstilsændringer uden professionel støtte (5).
- En barriere mod en effektiv non-farmakologisk behandling kan ligge hos behandleren på grund af manglende tro på effekt (5).
- Etniske minoriteter kan indebære specielle udfordringer i relation til non-farmakologisk behandling på grund af deres kultur og en eventuel sproglig barriere (5).

Økonomi

Fodbehandling

- Meget tyder på, at en intensiveret forebyggende indsats i patientgrupper med høj risiko for at udvikle fodsår udgør en god anvendelse af sundhedsvæsenets ressourcer. Desuden viser beregningerne, at man formentlig ikke bør øge indsatsen over for patienter uden anden risikofaktor end diabetes.

Undervisning

- Selvom det er veldokumenteret, at kost og motion påvirker type 2-diabetes, er der langt større uenighed om, hvordan man i praksis får folk til at ændre livsstilen, og før der er udviklet gennemprøvede koncepter for, hvordan motions- og kostvaner ændres i praksis, bør de eksisterende tilbud fra et sundhedsøkonomisk synspunkt næppe udvides.
- Ressourcer bør i stedet kanaliseres til udvikling og afprøvning af nye koncepter for, hvordan man skaber resultater på lang sigt.

Rygeafvænning

- Selvom omkostningerne ved rygeafvænning ikke kendes, er det plausibelt, at rygeafvænning hos patienter med type 2-diabetes udgør en omkostningseffektiv behandlingsstrategi.

Generelle anbefalinger

Anbefalinger vedrørende non-farmakologisk behandling af type 2-diabetes er vanskelige at give, for selvom type 2-diabetes betragtes som en livsstilssygdom, er evidensen for blivende værdi af livsstilsændringer (kostændringer, vægttab, motion, rygestop), undervisning og hjemmemåling af blodglukose beskedet. Der er således ikke samme vished for virkningen af non-farmakologisk intervention som af farmakologisk behandling med hensyn til forekomst af hjertekar-sygdom, diabetisk nyre- eller øjenssygdom og dødelighed. Imidlertid må det

erindres, at grundlaget for de foreliggende farmakologiske interventionsforsøg har været samtidig non-farmakologisk behandling. Omvendt kan det af etiske grunde ikke forventes, at videnskabelige undersøgelser af værdien af non-farmakologisk behandling kan iværksættes, uden at farmakologisk intervention også må tillades.

- Det anbefales derfor, at fedtfattig kost, vægttab, regelmæssig motion og rygeophør indtil videre udgør et basistilbud i al behandling af type 2-diabetes, og at hjemmemåling af blodglukose integreres i den øvrige non-farmakologiske egenomsorgsadfærd (A).
- Den formodede, langsigtede værdi af undervisning, herunder undervisning i diabetesskoler, er ikke dokumenteret, men er på den anden side grundlaget for den non-farmakologiske behandling, der i sig selv er basis for den farmakologiske behandling. Det anbefales derfor, at der for alle patienter med type 2-diabetes gives mulighed for undervisning. Førend de nuværende undervisningsformer (der er dårligt beskrevne) evt. ændres i form af oprettelse af flere diabetesskoler, bør erfaringerne ved arbejdet i de eksisterende diabetesskoler nøje vurderes (D).

Specifikke anbefalinger

- Hypokalorisk, fedtfattig kost anbefales til overvægtige type 2-diabetes-patienter (A).
- Diabeteskosten anbefales at bestå af kulhydrat 50-60 E%, fedt 20-30 E% og protein 10-20 E% (D).
- Kulhydrater og monoumættet fedt skal tilsammen udgøre 60-70 E% (D).
- Højest 10% af energiindtaget bør komme fra mættet fedt og transfedt (A).
- Indtagelse af kolesterol anbefales at være mindre end 300 mg dagligt (A).
- Kost med højt fiberindhold anbefales, men det anbefales ikke, at type 2-diabetes-patienter indtager en større mængde fibre end personer uden diabetes (D).
- De almindelige kostrekommandationer for indtagelse af mineraler og vitaminer gælder også for type 2-diabetes-patienter (A).
- De almindelige anbefalinger vedrørende alkoholindtagelse er også gældende for patienter med type 2-diabetes (A).
- Det anbefales, at patienter med mikroalbuminuri nedsætter det daglige indtag af protein til <1,0 g pr. kg legemsvægt (0,8 g pr. kg for patienter med makroalbuminuri) (A).
- Det anbefales at reducere det daglige saltindtag til <6 g for patienter med forhøjet blodtryk (A).
- Det anbefales, at alle type 2-diabetes-patienter oplæres i hjemmemåling af blodglukose efter individuelt behov (C).
- Det anbefales, at alle type 2-diabetes-patienter har regelmæssig fysisk aktivitet (A).
- Rygestop bør prioriteres højt i behandlingen af type 2-diabetes (A).
- Regelmæssig fodterapi, undervisning af risikopatienter og anvendelse af specialsko og indlæg anbefales, da disse tiltag reducerer hyppigheden af fodsår og amputationer (A).

- Undervisning i livsstilsændringer er grundlaget for behandling af type 2-diabetes (**A**).
- Det anbefales, at der udvikles standarder for indhold af undervisningsprogrammer (**D**).
- Diabetikerne bør på diagnosetidspunktet og regelmæssigt derefter have tilbudt undervisning i egenomsorg, så de forstår vigtigheden af, at de regelmæssigt undersøges for forekomsten af sendiabetiske komplikationer (**A**).
- Øget fokus på non-farmakologisk behandling vil rent praktisk omfatte udbygning af diætistfunktionen i primærsektoren, brug af sygeplejersker, og undervisning af sundhedspersonale (**D**)

5 Farmakologisk behandling af type 2-diabetes

Når man konstaterer, at en person har type 2-diabetes, vil man opdage, at de høje blodglukoseværdier og de deraf følgende symptomer sjældent er de eneste problemer, der skal løses. Overvægt er medvirkende årsag til diabetes sygdommen hos ca. 85%, og mere end 60% har enten blodtryksforhøjelse (hypertension), forstyrrelser i fedtstofskiftet (dyslipidæmi) eller begge dele. Diabetes sygdommen er dermed led i det såkaldte *metaboliske syndrom*. Elementerne i det metaboliske syndrom udvikles ofte, allerede inden personen har fået diabetes, og videreudvikles i en lang symptomløs fase med uerkendt diabetes. Sammen med de øvrige såkaldte *risikofaktorer* – arvelig tilbøjelighed til hjerte-kar-sygdomme (åreforkalknings sygdomme), mandligt køn, rygning og fysisk inaktivitet – øger disse enkeltvis og især i kombination risikoen for tidlig åreforkalkning i hjerte og kar. Formentlig derfor har ca. 20% udviklet hjerte-kar-sygdom på det tidspunkt, type 2-diabetes-sygdommen konstateres.

Med *farmakologisk* behandling af type 2-diabetes menes behandling med lægemidler, som f.eks. blodglukosesænkende tabletter. Med *polyfarmakologisk* behandling menes en kombinations-behandling med flere forskellige typer af lægemidler, der ikke kun retter sig mod eksempelvis en behandling af det høje blodglukose, men tillige behandler andre erkendte risikofaktorer og tilstande, som øger risikoen for hjerte-kar-sygdom. Det gælder f.eks. blodtryksforhøjelse og ændringer i blodets fedtstoffer. Med *intensiv polyfarmakologisk* behandling menes en bestræbelse på at behandle alle erkendte risikofaktorer efter de kriterier og med de lægemidler, som der er fundet videnskabelig evidens for i undersøgelser, hvor lægemidlerne er afprøvet i monoterapi.

TABEL 5.0.1

Formålet med at supplere livsstilsbehandlingen med farmakologisk eller polyfarmakologisk behandling

- Fjerne/lindre symptomer
- Forebygge udvikling/forværring af senfølgesygdomme:
 - Hjerte-kar-sygdom: åreforkalkning i hjertes kranspulsårer (hjertekrampe, blodprop og hjertesvigt), hjernens kar (slagtilfælde), benenes kar (fodsår, koldbrand, amputation).
 - Diabetesforandringer i de små kar (småkarssygdom): øjenssygdom (nedsat syn, blindhed), nyresygdom (øget æggehvide i urinen, nyresvigt), senfølgesygdom i nervebanerne (nedsat/ophørt følesans, fodsår).
- Nedsætte den øgede dødelighed

Hvis en ændring af livsstilen ved kostomlægning og øget fysisk aktivitet (se tidligere) ikke i tilstrækkelig grad har kunnet mindske diabetespatientens symptomer, vil der være indikation for at tilbyde farmakologisk behandling. Hvis diabetespatienten tillige har hjerte-kar-sygdom eller en stor risiko for dette, vil der være indikation for en intensiv polyfarmakologisk behandling.

Som det fremgår af afsnit 5.4 samt figur 5.4.1 og 5.4.2, er polyfarmakologisk behandling i Danmark en realitet. Således behandles knap 8% af type 2-diabetes-patienterne i Århus Amt med såvel blodglukosesænkende og blodtrykssænkende som lipidsænkende lægemidler. Denne andel skønnes at være for lav, idet knap 50% af patienterne har hjerte-kar-sygdom eller høj risiko og derfor opfylder indikationen for samtidig behandling med de 3 nævnte typer af lægemidler i henhold til gældende kliniske vejledninger og klaringsrapporter (2). Ser man alene på den blodglukosesænkende behandling, viser tal fra Vejle Amt, at 27% i 1997 ikke havde fået målt sukkerhæmoglobin, og at 15%, 20% og 65% af dem, der havde fået det målt, var i henholdsvis god, acceptabel og dårlig regulation (520;521). Samtidig blev 29% behandlet med diæt alene, 54% fik blodglukosesænkende tabletter, og 17% fik insulin. Disse tal viser, at behandlingen ikke er optimal i forhold til de foreliggende anbefalinger. I denne sammenhæng er det vigtigt at bemærke, at selv i velgennemførte videnskabelige undersøgelser lever behandlingskvaliteten sjældent fuldt op til de mål, som undersøgelserne sætter. Årsagerne til, at behandlingskvaliteten ikke lever op til rekommandationerne, er dårligt belyst, som det vil fremgå af afsnittene om patientperspektivet og organisationen.

I dette afsnit af rapporten gennemgås de 4 hovedelementer i medicinsk teknologivurdering – teknologien, patienten, organisationen og økonomien – i relation til hver enkelt af de farmakologiske behandlingsprincipper, der har effekt på overvægt ved type 2-diabetes, har effekt på blodglukose, blodtryk og fedtstofferne i blodet eller reducerer risikoen for hjerte-kar-sygdom (se nedenfor). Til sidst gennemgås polyfarmakologisk behandling.

Til den samlede vurdering af en farmakologisk behandling hører også oplysninger om, hvor meget af den anbefalede medicin diabetespatienten erfaringsmæssigt vil indtage (*compliance*), og ulemper ved behandlingen, som f.eks. *bivirkninger* og *interaktioner*. Ved interaktioner forstås her ændringer i de enkelte behandlings effekt, hvis de gives i kombination. Disse forhold vil blive diskuteret i afsnittet om 'patienten'.

TABEL 5.0.2

Farmakologiske behandlingsprincipper

- Farmakologisk behandling af overvægt ved type 2-diabetes
- Blodglukosesænkende behandling (antidiabetika)
- Blodtrykssænkende behandling (antihypertensiva)
- Behandling af forhøjede fedtstoffer i blodet (lipidsænkende lægemidler)
- Behandling ved øget æggehvidestof- (albumin) udskillelse i urinen
- Anden farmakologisk behandling med forebyggende effekt på udviklingen og/eller forværringen af tilstedeværende hjerte-kar-sygdom (ACE-hæmmere og acetylsalicylsyre (magnyl)).

5.1 Teknologien

Effekten af de farmakologiske behandlinger vurderes bedst ved hjælp af kontrollerede lodtrækningsforsøg (Randomized Clinical Trials (RTC) eller danske,

klinisk kontrollerede undersøgelser), hvor man afgør, hvor mange der udvikler en hændelse (f.eks. blodprop i hjertet eller nyresvigt) blandt dem, der får aktiv medicin (aktivgruppen), sammenlignet med dem, der får uvirksom placebo (kontrolgruppen).

Ud fra den type undersøgelser kan risikoen for en hændelse og den eventuelle behandlingseffekt udtrykkes på forskellig vis, som det fremgår af nedenstående. Disse begreber er anvendt i tabellerne i dette kapitel.

- **Risiko** udtrykker sandsynligheden for, at en person vil opleve en bestemt hændelse (f.eks. en blodprop i hjertet) i løbet af en given tidsperiode. Risikoen udtrykkes i denne rapport som antallet af hændelser pr. 100 observationsår. *Eksempel:* 15 personer i en gruppe af 100 personer udvikler i løbet af 5 år blodprop i hjertet. Risikoen er (hændelser/patientår i alt) $\times 100$, altså, $(15/100 \cdot 5) \times 100 = 3$ pr. 100 patientår.
- **Absolut risikoreduktion** er forskellen mellem risikoen i den gruppe, der modtager placebo, og risikoen i den gruppe, der modtager aktiv behandling. *Eksempel:* Er risikoen ved placebo 5 hændelser pr. 100 patientår og risikoen ved behandling 3 hændelser pr. 100 patientår, er den absolutte risikoreduktion $5 - 3 = 2$ hændelser pr. 100 patientår.
- **Relativ risikoreduktion** er risikoreduktionen ved aktiv behandling udtrykt i procent af risikoen i kontrolgruppen. *Eksempel:* Den absolutte risikoreduktion er 2, og den absolutte risiko i kontrolgruppen er 5 pr. 100 patientår. Den relative risikoreduktion er $(2/5) \cdot 100\% = 40\%$.
- **Number needed to treat (NNT)** er et mål for, hvor stor en effekt en aktiv behandling har, når man behandler grupper af personer. NNT defineres i denne rapport som det gennemsnitlige antal personer, som skal behandles i en given tid for at modvirke udvikling af én hændelse. *Eksempel:* Den absolutte risikoreduktion er 2 hændelser pr. 100 patientår. Vælger man 10 års observation, vil behandlingen hindre 0,2 hændelse pr. 10 patientår, dvs. $1/0,2 = 5$ personer skal behandles i 10 år for at hindre én hændelse, altså er $NNT = 5$.
- **Behandlingseffekten hos den enkelte patient** kan man ikke udtale sig om ud fra risikoreduktionen eller NNT. Disse tal siger noget om en behandlings evne til at reducere antallet af hændelser i en gruppe af personer med samme sygdom, ikke noget om den enkeltes chancer for at undgå hændelsen, men er udtryk for den gennemsnitlige risikoreduktion.

Vi har i denne rapport valgt at angive behandlingseffekten ved hjælp af **10 års NNT**, undtagen for lægemidlerne med nyrebeskyttende effekt i afsnit 5.1.5 og tabel 5.1.5.1, hvor vi har valgt 3 års NNT. Hvis sygdomsforløbet eller behandlingseffekten ændrer sig over tid, kan anvendelse af 10 års NNT give usikre resultater, hvis man ekstrapolerer fra undersøgelser af kortere varighed.

Forbehold for resultaterne af klinisk kontrollerede undersøgelser

Nogle gange foreligger der ikke klinisk kontrollerede undersøgelser, der kan belyse effekten af en given behandling, og i andre tilfælde – som i denne del

af rapporten – giver forskellige forhold ved undersøgelserne anledning til kritik. Alvoren af kritikken bestemmer, om der må tages forbehold for en given undersøgelses resultater og konklusioner, eller om undersøgelsen helt skal undlades som videnskabeligt grundlag. Hvis der er betydningsfulde forbehold ved et undersøgelsesresultat, er det angivet som et 'F' i evidensgraderingen.

En blindet sammenligning af aktiv behandling og placebo er på grund af behandlingens karakter ikke altid mulig, og tit anses det for uetisk at give kontrolgruppen uvirksom placebo. De fleste moderne kontrollerede undersøgelser tester således forskellige typer af behandling over for hinanden, f.eks. et nyt lægemiddel over for et eller flere af de allerede anvendte. Alternativt lægger man et nyt lægemiddel eller placebo oven på den eksisterende behandling. Ved dermed at opnå samme behandlingseffekt – f.eks. blodglukosesænkende eller blodtrykssænkende – i de forskellige behandlingsgrupper, kan man få belyst, om nye grupper af lægemidler har fordele eller ulemper sammenlignet med de gamle.

Af samme grunde – hvis f.eks. blodglukose eller blodtryk bliver for højt i løbet af en undersøgelse – er man næsten altid nødt til at supplere behandlingen med andre lægemidler. Hvad man i sidste ende sammenligner, er således forskellige kombinationer af lægemidler, hvor de to testede midler er basisbehandlingen.

De fleste undersøgelser af blodtrykssænkende og lipidsænkende behandling er udført på større grupper af personer, hvor kun mindre end 10% har haft diabetes. I disse *undergruppe*-undersøgelser har det sjældent været planlagt på forhånd at undersøge effekten hos diabetespatienter. Ud over et for ringe antal forsøgspersoner har kriterierne for diabetesdiagnosen ikke været fastlagt ved forsøgets start, eller der er ikke med faste-blodglukose eller glukosebelastning skelnet mellem patienter med og uden diabetes. Oftest er gruppen defineret som 'kendte' diabetespatienter. Ved undersøgelser af patienter med blodtryksforhøjelse må man regne med, at ca. 5% – ud over de kendte – kan have uerkendt diabetes. Af disse grunde må der tages et vist forbehold for resultater af sådanne undergruppeanalyser. Det er i tabellerne over undersøgelserne angivet som 'U' modsat 'P' for primær analyse.

Et andet og beslægtet problem er fremhævelse af 'tilfældige fund' eller sekundære resultater, når det primære formål med undersøgelsen har været et andet. Er det tilfældet, er det enten angivet i tabellerne eller uddybet i teksten. Det samme gælder andre forbehold ved de kontrollerede undersøgelser.

Som supplement til resultaterne fra de foreliggende lodtrækningsundersøgelser har vi i afsnittet om behandling af forhøjet blodglukose medtaget resultater fra en af undersøgelserne, der tillige er analyseret som en observationsundersøgelse. Her sammenholder man den opnåede behandlingseffekt på blodglukose med effekten på forekomsten af senfølger. Dermed kan man ikke beregne risikoreduktionen eller NNT ved aktiv behandling, men udelukkende udtale sig om, hvorvidt en given forskel i opnået blodglukoseniveau er ledsaget af en given forskel i forekomst af senfølger.

5.1.1 Farmakologisk behandling af overvægt ved type 2-diabetes

Som det er omtalt i kapitel 4, er et af målene med den non-farmakologiske behandling af den overvægtige type 2-diabetes-patient, at der opnås et vægttab. Trods intensiv kostinstruktion og råd om motion er det opnåede vægttab ofte utilstrækkeligt og kan ikke fastholdes. Formålet med en supplerende farmakologisk behandling af overvægt er at øge antallet af patienter, der fastholder et større vægttab over tid. Forudsætningen for at overveje farmakologisk behandling er dels svær overvægt og dels en utilstrækkelig effekt af vedvarende non-farmakologisk behandling. I Danmark er to lægemidler godkendt til behandling af overvægt – sibutramin og orlistat. Ingen af disse er vist at have effekt på senfølger, herunder hjerte-kar-sygdom ved type 2-diabetes, og i det følgende gennemgås derfor udelukkende deres effekt på overvægt og risikofaktorer.

Sibutramin

Sibutramin virker ved at mindske appetitten og øge forbrændingen. Effekten af behandling med sibutramin sammenlignet med placebo af overvægtige type 2-diabetes-patienter er undersøgt i 6 lodtrækningsundersøgelser (522-527) (1b). Behandlingen blev i alle tilfælde givet som supplement til instruktion i slankekost (hypokalorisk kost). Efter 3-12 måneder blev der opnået et 2-9 kg større vægttab med sibutramin end med placebo. Effekten sås både hos patienter i behandling med diæt alene og hos patienter i behandling med diæt og blodglukosesænkende lægemidler (sulfonylurinstoffer og metformin).

Virningen af sibutramin med eller uden samtidige livsstilsændringer er belyst i en enkelt lodtrækningsundersøgelse. Instruktion i hypokalorisk kost og råd om 30-40 minutters fysisk aktivitet 4-5 gange om ugen i kombination med sibutramin sammenlignet med sibutramin alene medførte et dobbelt så stort vægttab i løbet af 1 år – 11% mod 4,2% (528) (1b).

Udelukkende blandt patienter, der opnåede et stort vægttab med sibutramin, sås et statistisk betydende fald i blodglukoseniveauet og fedtstofferne i blodet (526;527) (1b).

Sammenlignet med placebo var behandling med sibutramin hyppigere ledsaget af stigning i det diastoliske blodtryk, fraset blandt patienter med et stort (>10%) vægttab (526;527) (1b).

Orlistat

Orlistat hæmmer pancreaslipasen og medfører, at ca. 30% af det indtagne fedt ikke optages fra tarmen. Fed mad vil derfor give tynd mave.

Effekten af orlistat ved type 2-diabetes er belyst i lodtrækningsundersøgelser af overvægtige patienter i behandling med forskellige typer af blodglukosesænkende lægemidler (se nedenfor) og hypokalorisk, fedtfattig diæt (366;529-531) (1b). 12 måneders orlistatbehandling medførte et 1½-3 gange større vægttab end placebo, og 2-3 gange flere patienter tabte mere end 5% af vægten. Desuden blev reduktionen i livvidden fordoblet. Det største absolutte vægttab (6,2% mod 4,3%) sås

i undersøgelsen af sulfonylurinstofbehandlede patienter (366;529) (**1b**), og det mindste i undersøgelsen af insulinbehandlede (3,8% mod 1,2%) (531) (**1b**). I alle undersøgelserne var der en beskeden, men statistisk betydende gunstig effekt på blodglukoseniveauet på trods af en større reduktion i den blodglukosesænkende medicin. En metaanalyse af 1249 orlistatbehandlede sammenlignet med 1230 placebobehandlede overvægtige, hvoraf en del var diabetespatienter, viste et lavere blodglukoseniveau på gennemsnitlig 0,45 procentpoint i HbA1c. Blandt de glykæmisk dårligt regulerede var HbA1c ca. 1 procentpoint lavere (532) (**1a**).

I alle undersøgelser sås en gunstig effekt på fedtstofferne i blodet (faldende LDL-kolesterol og triglycerid samt stigende HDL-kolesterol), et forhold, der er vist hos alle overvægtige forsøgspersoner (533) (**1b**). Der er tillige en gunstig effekt på blodtrykket.

Selvom indtagelse af fed kost medfører løse afføringer under behandling med orlistat, er der ikke observeret større frafald i de orlistatbehandlede grupper, tværtimod (530) (**1b**). Omvendt kan de i øvrigt harmløse bivirkninger anvendes til at fremme sunde kostvaner (369) (**1b**).

Er der ikke effekt af orlistat på vægt eller HbA1c efter 3 måneder, kan der ikke forventes effekt ved længerevarende behandling, og den bør i så fald ophøre (534) (**1b**).

Delkonklusion

- Langtidsdata over effekten af farmakologisk behandling af overvægt ved type 2-diabetes mangler (>2 år).
- Behandling med orlistat (**1a**) eller sibutramin (**1b**) kombineret med en hypokalorisk kost medfører et signifikant større vægttab end placebo. Effekten er moderat.
- Vægttab i forbindelse med behandling med orlistat har gunstig effekt på blodglukoseniveauet samt forbedrer lipidprofilen og reducerer blodtrykket (**1a**).
- Orlistatbehandling er associeret med en øget forekomst af bivirkninger fra tarmen sammenlignet med placebo (**1b**).
- Sibutramin har ingen effekt på blodglukoseniveauet sammenlignet med placebo (**1b**).
- Sibutramin kan være associeret med en stigning i blodtrykket (**1b**).

Anbefaling

Farmakologisk behandling af overvægt ved type 2-diabetes kan ikke generelt anbefales. De gennemførte undersøgelser er for korte, og den eventuelle effekt på senfølger og død er ukendt.

5.1.2 Farmakologisk behandling af forhøjet blodglukose.

Målet med kostomlægning og motion og – hvis det ikke er tilstrækkeligt – farmakologisk behandling med tabletter og/eller *insulin* er at sænke blodglukoseniveauet ned mod det normale.

TABEL 5.1.2.1**Lægemedler med blodglukosesænkende virkning**

Sulfonylurinstoffer
Repaglinid/nateglinid (sulfonylurinstoflignende virkning)
Acarbose
Metformin
Thiazolidinedioner ('glitazoner')
Insulin

Indtil for nylig har der været 3 farmakologisk set forskellige typer af tabletter, hvoraf kun de 2, *sulfonylurinstoffer* og *metformin*, har været anvendt i undersøgelser omtalt i denne del af rapporten. Nye grupper af lægemidler er nu kommet på markedet ('*glitazoner*' samt *repaglinid* og *nateglinid*). De har veldokumenteret effekt på blodglukose og må derfor formodes at have en effekt på senkomplikationer i de små kar svarende til dette. Glitazonerne har en gunstig virkning på type 2-diabetes-patientens evne til at udnytte sin egen insulin og på fedtstofferne i blodet. Deres eventuelle effekt på risikoen for hjerte-kar-sygdom undersøges i øjeblikket. Disse nye lægemidlers plads i den farmakologiske behandling er derfor ikke endeligt afklaret.

Hvad betyder en reduktion af blodglukoseniveauet med de nævnte midler for type 2-diabetes-patienten med hensyn til eventuelle symptomer, risikoen for at udvikle senfølgesygdom samt dødelighed? I det følgende vil de videnskabelige undersøgelser, der belyser disse spørgsmål, blive gennemgået.

Har blodglukosesænkende behandling effekt på symptomerne ved type 2-diabetes?

De almindeligste symptomer på forhøjet blodglukose er hyppig vandladning, øget tørst, vægttab og træthed. 50% af patienterne har dog ingen symptomer ved diagnostidspunktet (535) (2b). Det er en almindelig klinisk erfaring, men også vist i videnskabelige undersøgelser (536) (2b), at behandling af type 2-diabetes med diæt, vægttab og blodglukosesænkende lægemidler fjerner eller mindsker eventuelle symptomer.

Har blodglukosesænkende behandling effekt på udviklingen og forværringen af senfølgesygdom i de små kar (øjne, nyrer og nervebaner), og er der fordele ved nogle behandlingsprincipper frem for andre?

Observationsundersøgelser, der har fulgt type 2-diabetes-patienter over tid, har vist en statistisk betydende sammenhæng mellem et højt blodglukoseniveau målt ved hjælp af HbA1c og en øget forekomst af senfølger i de små kar (øjne, nyrer og nervebaner) (537;538) (2b). Der findes 2 klinisk kontrollerede undersøgelser, hvor spørgsmålene er belyst nærmere, *United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS)* (383) (1b) (539) (1b(F)) og *Kumamoto-undersøgelsen* (540) (1b).

UKPDS

I UKPDS blev 4.207 patienter med nyopdaget type 2-diabetes efter lodtrækning behandlet med enten primært diæt og et behandlingsmål på mindre end 15 mmol/l i faste-blodglukose ('konventionel behandling') eller med primært

intensiv behandling med enten *insulin*, *sulfonylurinstof* eller *metformin* med henblik på et faste-blodglukose på 6 mmol/l eller derunder. Patienterne blev fulgt i gennemsnitlig 10 år, og i løbet af disse år var det nødvendigt at igangsætte eller supplere primærbehandlingen med tabletter eller insulin for at leve op til behandlingsmålet. Ved undersøgelsens afslutning blev behandlingsgrupperne sammenlignet, efter hvilken primær behandling de havde fået, selvom patienterne specielt i den intensivt behandlede gruppe ofte havde fået flere præparater. F.eks. blev 60% af patienterne, der ved lodtrækning var bestemt til intensiv behandling med sulfonylurinstof, enten skiftet til insulin eller suppleret med metformin i den sidste halvdel af undersøgelsen på grund af stigende blodglukose (539) **(1b(F))**.

Ved at sammenligne intensiv og konventionel behandling undersøgte først og fremmest betydningen af blodglukoseniveauet for forekomsten af 'alle diabetesrelaterede hændelser', 'diabetesrelaterede dødsfald' og 'ethvert dødsfald' (tabel 5.1.2.2). Sekundært så man på 'blodprop i hjertet', 'slagtilfælde', 'amputationer og dødsfald på grund af nedsat blodomløb' samt 'senfølger i de små kar'. 'Alle diabetesrelaterede hændelser' omfattede både alle diabetesrelaterede dødsfald og alle senfølger i de små og de store kar.

Den opnåede forskel i blodglukoseniveau mellem intensivt og 'konventionelt' behandlede var beskednen, udtrykt ved HbA1c på 7,0% mod 7,9%, hvilket svarer til en forskel på ca. 1,5 mmol/l i gennemsnitsblodglukose over de 10 års observation (383) **(1b)**.

Intensiv behandling med *metformin* blev kun givet til overvægtige, og sammenligningen med konventionelt behandlede overvægtige, tillige med de sulfonylurinstof- og insulinbehandlede overvægtige blev derfor offentliggjort separat. I denne del af undersøgelsen var forskellen i blodglukoseniveau mellem intensivt metformin- og konventionelt behandlede overvægtige endnu mindre, HbA1c 7,4% mod 8,0% (539) **(1b(F))**.

Intensiv behandling med sulfonylurinstof eller insulin reducerede risikoen for 'diabetesrelaterede hændelser' (tabel 5.1.2.2). Heri indgår fremkomst eller forværring af 'senfølgesygdom i de små kar', hvor risikoreduktionen pr. 100 patientår var 0,28 svarende til NNT på 36 (383) **(1b(F))**.

Vurderede man effekten af 9 års intensiv behandling på senfølgerne som en udvikling eller forværring af diabetesforandringer i øjnene, en udvikling af mikroalbuminuri (udtryk for begyndende nyresygdom) eller en påvirkning af nervebanerne – altså på en mere usikker og subjektiv måde – fandtes risikoen reduceret statistisk betydende med henholdsvis 0,65 pr. 100 patientår (øjensygdom), 0,62 pr. 100 patientår (mikroalbuminuri) og 0,44 pr. 100 patientår (påvirkning af nervebanerne) (383) **(2b(F))**.

Effekten af intensiv sulfonylurinstofbaseret og insulinbaseret behandling var sammenlignelig, hvad angår disse primære og sekundære hændelser (383) **(1b)**.

Analyseres UKPDS-undersøgelsen som en observationsundersøgelse (541) (2b), hvor man uanset given behandling sammenholder den gennemsnitligt opnåede blodglukose og forekomsten af senfølger, har man fundet en relativ risikoreduktion på 37% pr. 1 procentpoint lavere HbA1c. Ud fra dette studium kunne man endvidere se, at relationen mellem blodglukoseniveauet (HbA1c) og fremkomst eller forværring af småkarssygdom tilsyneladende er eksponentiel med en beskedne risiko under 6,5-7,0% i HbA1c og en vedvarende stigende risiko, når HbA1c er over 8,5-9,0%.

Kun 9% af de primært diætbehandlede type 2-diabetes-patienter i UKPDS kunne efter 9 års observation holde et tilfredsstillende blodglukoseniveau (HbA1c <7%). For de primært sulfonylurinstofbehandlede var det 24%, for de primært insulinbehandlede 28%, og for de primært metforminbehandlede 13% (322) (2b). Kombinationsbehandling med flere lægemidler var således velbegrunderet hos ca. 65% allerede 9 år efter sygdomsdebut. Nødvendigheden af at supplere sulfonylurinstof-behandlingen med insulin for at opnå en tilfredsstillende behandling er belyst i en nylig analyse af resultaterne fra UKPDS (542) (1b(F)). Heraf fremgår, at 15% af type 2-diabetes-patienterne bør have insulin inden for det første år, og 50% inden for de første 5 år, hvis blodglukoseniveauet skal være optimalt.

UKPDS-undersøgelsen var ublindt, undersøgelsen blev fortsat ud over den planlagte tid på grund af manglende effekt på det planlagte evalueringstidspunkt, kun 15 af 23 centre deltog i metforminundersøgelsen, og mange i både de intensivt og konventionelt behandlede grupper fik i slutningen af undersøgelsen samme kombinationer af lægemidler (539) (2b) (543) (5). Det har desuden været kritiseret, at reduktionen i risikoen for 'senfølgesygdom i de små kar' hovedsagelig var baseret på en reduktion i laserbehandling af øjensygdom og ikke blindhed eller nyresvigt (543) (5). Sluttelig var metforminundersøgelsen ikke planlagt fra starten.

Kumamoto-undersøgelsen

I denne japanske undersøgelse indgik 110 *slanke* type 2-diabetes-patienter, som efter lodtrækning enten blev insulinbehandlet så intensivt som muligt ('multiple injektioner') eller insulinbehandlet efter sædvanlige principper (540) (1b(F)). Fremkomsten og forværringen af senfølgesygdom i øjne og nyrer blev fulgt i 6 år. Gennemsnitlig opnåede man en betydelig forskel i HbA1c – 7,1% mod 9,4% – svarende til en forskel på 3-4 mmol/l i blodglukoseniveau. Som det fremgår af tabel 5.1.2.2, medførte intensiv insulinbehandling en betydelig reduktion i risikoen. Blot 2-3 patienter skal behandles intensivt i 10 år for at undgå udvikling eller forværring af senfølgesygdom i de små kar i øjne og nyrer hos én patient.

Kumamoto-undersøgelsen er mindre relevant for danske forhold end UKPDS-undersøgelsen, da disse slanke japanere repræsenterer en speciel type insulinbehandlet type 2-diabetes, som ikke er almindelig i Danmark og Europa i øvrigt.

Har blodglukosesænkende behandling effekt på dødeligheden og udviklingen af senfølgesygdom i de store kar og hjerte (hjerte-kar-sygdom)?

Risikoen for udvikling af hjerte-kar-sygdom stiger med stigende blodglukose, allerede før manifest diabetes udvikles. Samtidig øges forekomsten af andre risikofaktorer for hjerte-kar-sygdom (544) **(2b)**. I gruppen af personer med 'nedsat glukosetolerance' er den relative risiko for død øget med ca. 50% (12) **(2b)**. Sammenhængen mellem risikoen for hjerte-kar-sygdom og højden af blodglukose er ikke så entydig, når først diabetessygdommen er opstået. To store finske observationsundersøgelser viser en svag, men statistisk betydende sammenhæng mellem HbA1c og forekomsten af hjertesygdom (545) **(2b)**.

Som det fremgår af tabel 5.1.2.2, medførte intensiv behandling med insulin eller sulfonylurinstof i UKPDS ingen statistisk betydende reduktion eller øgning af dødeligheden. Der var en tydelig tendens til en reduktion i risikoen for blodprop i hjertet (0,27 pr. 100 patientår). Der var ingen reduktion i risikoen for slagtilfælde eller amputationer. Det gjorde ingen forskel, om primærbehandlingen var insulin eller sulfonylurinstof. En tidligere mistanke om, at sulfonylurinstofferne og insulin skulle øge risikoen for hjerte-kar-sygdom (546) **(1b)**, kunne således ikke bekræftes.

Analysere man forekomsten af hjerte-kar-sygdom blandt alle patienter, uanset given behandling, men i forhold til det opnåede blodglukoseniveau, fandt man for hver 1 procentpoint lavere HbA1c en statistisk betydende *relativ* risikoreduktion på 14% for blodprop i hjertet (541) **(2b)**.

En intensiv behandlingsstrategi med metformin til overvægtige type 2-diabetespatienter sammenlignet med en konventionel strategi reducerede risikoen for 'generel dødelighed' og 'diabetesrelateret dødsfald', som det fremgår af tabel 5.1.2.2, men også for 'blodprop i hjertet' (0,7 pr. 100 patientår, NNT 14,3).

Denne effekt af intensiv metforminbehandling på risikoen for hjerte-kar-sygdom har efterfølgende været diskuteret, dels da det må betragtes som en undergruppeundersøgelse, og dels da den opnåede forskel i blodglukoseniveau mellem grupperne var beskedent. Dertil fandt man en større dødelighed i en lille gruppe af patienter, der sent i undersøgelsesforløbet fik en intensiv sulfonylurinstofbehandling suppleret med metformin (539) **(1b(F))** sammenlignet med en gruppe, der fortsatte med sulfonylurinstof. Disse grupper var dog meget små og ikke indbyrdes sammenlignelige.

Sammenfattende er det dog blevet generelt accepteret, at metformin har en positiv effekt på hjerte-kar-sygdomsrisikoen, og at denne effekt sandsynligvis ligger ud over eller ved siden af den blodglukosesænkende effekt (543) **(5)**.

I *Kumamoto*-undersøgelsen var der ingen forskel i dødelighed eller forekomst af hjerte-kar-sygdom (540) **(1b)**.

Ulemper ved intensiv blodglukosesænkende behandling

Intensiv blodglukosesænkende behandling baseret på insulin og sulfonylurinstof er ledsaget af en øget risiko for alvorlige tilfælde af lav blodglukose (383) (2b). Denne risiko var dog med en sammenlignelig gennemsnitsblodglukose ca. 10 gange mindre end ved type 1-diabetes (547) (2b).

Sammenlignet med en 'konventionel' blodglukosesænkende behandling var intensiv insulin- eller sulfonylurinstofbehandling ledsaget af gennemsnitlig 3,1 kg's vægtstigning over 10 år (størst for insulin), mens der ikke var større vægtstigning blandt de metforminbehandlede (383;539) (2b).

TABEL 5.1.2.2
Randomiserede undersøgelser af værdien af at sænke blodglukose

Undersøgelse	Primær- eller Undergruppe-analyse	Antal patienter ved projekt-start	Opfølgingsperiodens længde, år	Effekt mål (kun de primære effektmål er anført)	Risiko: Hændelser pr. 100 patientår		Absolut risikoreduktion pr. 100 patientår	Relativ risiko-reduktion, %	p-værdi	Number needed to treat, NNT pr. 10 år
					Intensiv behandling	Kontrol-behandling				
UKPDS – alle (intensiv vs. konventionel behandling)	P	3.867	10,0	Alle diabetesrelaterede hændelser	4,09	4,60	0,51	11	0,029	19,6
				Diabetesrelateret død	1,04	1,15	0,11	10	0,34	(9)
				Generel dødelighed	1,79	1,89	0,10	5	0,44	(100)
UKPDS - overvægtige (metformin- vs. konventionel behandling)	U	753	10,7	Alle diabetesrelaterede hændelser	2,98	4,33	1,35	31	0,002	7,4
				Diabetesrelateret død	0,75	1,27	0,52	41	0,017	19,2
				Generel dødelighed	1,35	2,06	0,71	34	0,011	14,1
UKPDS - overvægtige (anden intensiv vs. konventionel behandling)	U	1.293	10,7	Alle diabetesrelaterede hændelser	4,01	4,33	0,32	7	0,46	(3)
				Diabetesrelateret død	1,03	1,27	0,24	19	0,19	(42)
				Generel dødelighed	1,89	2,06	0,17	8	0,49	(59)
Kumamoto study (primær forebyggelse)	P	55	8	Diabetisk retinopati (Mikro)albuminuri	19	6,0	4,1	68	0,022	2,4
				Diabetisk retinopati (Mikro)albuminuri	14	5,4	4,0	74	0,029	2,5
Kumamoto study (sekundær forebyggelse)	P	55	8	Diabetisk retinopati (Mikro)albuminuri	3,0	7,0	4,0	57	0,023	2,5
				Diabetisk retinopati (Mikro)albuminuri	2,0	5,0	3,0	60	0,043	3,3

Delkonklusion

- Intensiv blodglukosesænkende behandling reducerer risikoen for senfølger i øjne, nyrer og nervebaner ved type 2-diabetes (**1b**). Det anbefales, at type 2-diabetes-patienten tilbydes en intensiv blodglukosesænkende behandling, der som mål skal bringe HbA1c ned under 7%.
- Sammenhængen mellem opnået blodglukoseniveau og risiko for senfølger i de små kar er eksponentiel, med større risiko jo højere blodglukose (**2b**).
- Intensiv blodglukosesænkende behandling baseret på sulfonylurinstof eller insulin hverken øger eller reducerer risikoen for død eller hjerte-kar-sygdom (**1b**).
- Der er ingen forskel på senfølger af intensiv blodglukosesænkende behandling baseret på sulfonylurinstof med supplerende insulinbehandling efter behov sammenlignet med insulinbehandling alene (**1b**).
- Intensiv blodglukosesænkende behandling baseret på metformin til overvægtige patienter ser ud til at reducere dødeligheden og risikoen for blodprop i hjertet. Denne behandling er desuden forbundet med mindre risiko for tilfælde med lav blodglukose og vægtstigning (**1b**).
- I løbet af de første 10 år efter type 2-diabetes-diagnosen er behandling med flere forskellige blodglukosesænkende lægemidler ofte nødvendig (**1b**). Mindst 50% vil få behov for insulinbehandling, hvis blodglukose skal holdes på et optimalt niveau (**1bF**).
- Der foreligger ikke kontrollerede sammenligninger af forskellige kombinationer af lægemidlers effekt på risikoen for senfølger. Desuden mangler der lignende oplysninger om de nye lægemidler på området.

5.1.3 Farmakologisk behandling af blodtryksforhøjelse

Blodtrykket måles på overarmen sædvanligvis efter 5 minutters hvile. Ved målingen aflæses det systoliske (det høje) og det diastoliske (det lave) blodtryk. Både systolisk og diastolisk blodtryk har betydning for risikoen for hjerte-kar-sygdom – jo højere, jo større risiko (548) (**2b**). Afhængigt af alder og diabetesvarighed har 40-80% af type 2-diabetes-patienter forhøjet blodtryk (549;550) (**2b**).

WHO har defineret grænsen for blodtryksforhøjelse som et blodtryk vedvarende større end eller lig med 140/90 mmHg (548). Ved type 2-diabetes drejer det sig hovedsagelig om en forhøjelse af det systoliske blodtryk.

Ved forhøjet blodtryk bør eventuel overvægt behandles med kostomlægning, saltreduktion i kosten og motion, ellers er behandlingen hovedsagelig farmakologisk med tabletter. Disse grupper af lægemidler har forskellige virkningsmekanismer, ledsagende virkninger og mulige bivirkninger.

TABEL 5.1.3.1

Farmakologiske grupper af lægemidler med blodtryks-sænkende virkning

Diuretika eller vanddrivende medicin Calciumantagonister Betablokkere ACE-hæmmere og angiotensin II-receptor-antagonister Andre: Alfablokkere og centralvirkende stoffer
--

Det er vist i mange lodtrækningsundersøgelser af mennesker med blodtryksforhøjelse *uden* diabetes, at behandling med blodtryks-sænkende lægemidler mindsker forekomsten af slagtilfælde og blodprop i hjertet (548) (**1b**). Det gælder for de fire øverste grupper af lægemidler i ovenstående skema.

Ved type 2-diabetes er spørgsmålet imidlertid, om blodtryks-sænkende behandling har samme effekt, og i bekræftende fald om det tilsigtede mål for behandlingen er det samme. Endelig er spørgsmålet, hvilke farmaka der eventuelt skal foretrækkes ved type 2-diabetes.

Der foreligger 3 forskellige typer af lodtrækningsundersøgelser, der belyser disse spørgsmål (tabel 5.1.3.2 og 5.1.3.3):

- Ældre undersøgelser (551;552) (**1b(F)**), hvor man har sammenlignet farmaka med uvirksomme tabletter (placebo).
- Undersøgelser, hvor man har analyseret betydningen af det ved behandlingen opnåede blodtryksniveau ved at fastsætte forskellige mål for behandlingen (553;554) (**1b(F)**).
- Undersøgelser, hvor man efter lodtrækning har sammenlignet effekten af nye farmaka med effekten af ældre farmaka (554) (**1b**) (555-557) (**1b(F)**).

I 3 af alle disse undersøgelser (UKPDS, ABCD og FACET) havde alle forsøgspersonerne type 2-diabetes, mens kun et fåtal af forsøgspersonerne i de fleste øvrige undersøgelser var diabetespatienter (ca. 10%). En del af vores viden stammer således fra analyser af sådanne undergrupper. Problemerne med dette er omtalt i indledningen.

Har blodtryks-sænkende behandling effekt på risikoen for hjerte-kar-sygdom ved type 2-diabetes?

I de 2 ældre placebokontrollerede undersøgelser *SHEP* (551) (**1b(F)**) og *Syst-Eur* (552) (**1b**) indgik ca. 9.000 ældre personer med systolisk blodtryksforhøjelse (tabel 5.1.3.2). Deriblandt havde næsten 1.100 kendt diabetes. Den aktive behandling var enten baseret på et vanddrivende lægemiddel (*SHEP*) eller en calciumantagonist (*Syst-Eur*) og i begge tilfælde sammenlignet med uvirksomt placebo. Blodtrykket var lavere i de aktivt behandlede grupper i undersøgelsesernes forløb.

Som det fremgår af tabel 5.1.3.2, havde disse behandlinger ikke indflydelse på den generelle dødelighed, men reducerede betydeligt risikoen for alvorlige hjer-

te-kar-hændelser i hjerte og hjerne (slagtilfælde) og for død af hjerte-kar-sygdom.

I *HOT-undersøgelsen* (553) (**1b(F)**) blev 18.790 midaldrende personer med diastolisk blodtryksforhøjelse ved lodtrækning fordelt efter 3 forskellige behandlingsmål for diastolisk blodtryk: ≤ 90 mmHg, ≤ 85 eller ≤ 80 mmHg. Basisbehandlingen var en calciumantagonist, som afhængigt af opnåelse af det ønskede blodtryksniveau blev suppleret med ACE-hæmmer eller betablokker og endelig vanddrivende medicin.

Ved starten af undersøgelsen havde 1501 patienter diabetes (8%).

Efter 3,8 år sås ingen forskel i risikoen for hjerte-kar-hændelser i gruppen af personer uden diabetes, hvis man sammenlignede dem, der blev behandlet til et diastolisk blodtryk ≤ 80 mmHg med dem, der var behandlet til et blodtryk ≤ 90 mmHg. Derimod reducerede den intensive blodtryksnænkning dødeligheden og risikoen for blodprop i hjertet samt andre alvorlige hjerte-kar-hændelser i diabetesgruppen (tabel 5.1.3.2). Ved at sænke det diastoliske blodtryk fra 90 til 80 mmHg i 10 år kunne man undgå 1 alvorlig hændelse for hver 8 behandlede.

Behandling af blodtryksforhøjelse ved type 2-diabetes reducerer altså risikoen for hjerte-kar-sygdom, og denne reduktion ser ud til at være mere udtalt sammenlignet med reduktionen hos personer uden diabetes.

Hvilket blodtryksmål bør tilstræbes ved type 2-diabetes?

Af *HOT-undersøgelsen* fremgår det, at det *diastoliske blodtryk* ideelt bør behandles ned under 80 mmHg, idet risikoen for en hjerte-kar-hændelse derved halveres sammenlignet med, hvis man blot behandlede ned under 90 mmHg (553) (**1b(F)**).

Parallelt med undersøgelsen af intensiv blodglukosesænkende behandling i *UKPDS* indgik diabetespatienterne med blodtryksforhøjelse (1.148 patienter) i en lodtrækningsundersøgelse af effekten af blodtryksnænkende behandling (554) (**1b**). Undersøgelsens formål var dels at sammenligne virkningen af stram blodtrykskontrol ($<150/85$ mmHg) med løs blodtrykskontrol ($<180/105$ mmHg), og dels at sammenligne ACE-hæmmer med betablokker som basisbehandling i den stramt kontrollerede gruppe (558) (**1b**).

Der var ingen forskel på den generelle dødelighed i den stramt kontrollerede sammenlignet med den løst kontrollerede gruppe (tabel 5.1.3.2). Derimod var stram kontrol ledsaget af en reduceret risiko for 'diabetesrelaterede hændelser', herunder slagtilfælde (0,51 pr. 100 patientår) og 'senfølger i de små kar', hovedsagelig øjensygdom (0,72 pr. 100 patientår), og der var en reduceret dødelighed relateret til diabetes sygdommen (tabel 5.1.3.2).

Ved at opgøre blodtryksresultaterne fra *UKPDS-undersøgelsen* som et observationsstudium og sammenholde det opnåede systoliske blodtryk (uanset be-

handling) med risikoen for senfølger fandt man, pr. 10 mmHg lavere systolisk blodtryk, 10-20%'s relativ risikoreduktion i dødelighed og risiko for blodprop i hjertet, slagtilfælde, amputationer, hjertesvigt samt senfølger i de små kar (559) **(2b)**.

Af dette observationsstudium kunne man tillige se, at der som ved blodglukose var eksponentielt stigende risiko med stigende systolisk blodtryk.

I HOT-undersøgelsen skulle 50% have 2 lægemidler, og 25% 3 eller flere lægemidler for at opnå et diastolisk BT <80 mmHg (553) **(1b(F))**. I UKPDS-undersøgelsen opnåede man ved stram kontrol et blodtryk på 144/82 mmHg og ved løs kontrol 154/87 mmHg i gennemsnit. Til stram kontrol var det hos 40% nødvendigt med 2 lægemidler, og hos 30% nødvendigt med 3 eller flere (554) **(2b)**.

TABEL 5.1.3.2

Randomiserede undersøgelser af værdien af at sænke blodtrykket og betydningen af blodtryksniveauet. Placebokontrollerede undersøgelser og intensiv versus konventionel behandling

Undersøgelse	Primær- el. Undergruppe-analyse	Antal patienter ved projekt-start	Opfølgingsperiodens længde, år	Effekt mål (kun de primære effektmål er anført)	Risiko: Hændelser pr. 100 patientår		Absolut risikoreduktion pr. 100 patientår	Relativ risiko-reduktion, %	p-værdi	Number needed to treat, NNT pr. 10 år
					Intensiv behandling	Kontrol-behandling				
SHEP (vandrivende vs. placebo behandling)	U	583	5	Alvorlige kardiovaskulære hændelser	4,28	6,30	2,02	32	<0,05	5,0
				Alvorlig koronar hjertesygdom	1,84	3,22	1,38	43	<0,05	7,7
				Generel dødelighed	3,50	3,56	0,06	2	NS	(166,7)
Syst-Eur (calciumantagonisk vs. placebo behandling)	U	492	2	Alle kardiovaskulære hændelser	2,20	5,76	3,56	62	0,002	2,8
				Kardiovaskulær død	0,83	2,78	1,95	70	0,01	5,1
				Generel dødelighed	2,64	4,51	1,87	41	0,09	(5,3)
HOT (intensiv vs. konventionel behandling)	U	1501	3,8	Alvorlige kardiovaskulære hændelser	1,19	2,44	1,25	51	0,005	8
				Akut myokardiefarkt	0,37	0,75	0,38	51	0,11	(26,3)
				Kardiovaskulær død	0,37	1,11	0,74	67	0,016	13,5
UKPDS (intensiv vs. konventionel behandling)	P	1148	8,4	Generel dødelighed	0,90	1,59	0,69	43	0,068	(41,5)
				Alle diabetesrelaterede hændelser	5,09	6,74	1,65	24	0,005	6,1
				Diabetesrelateret død	1,37	2,03	0,66	33	0,019	15,2
				Generel dødelighed	2,24	2,72	0,48	18	0,17	(20,8)

Hvilke farmaka skal foretrækkes til behandling af forhøjet blodtryk ved type 2-diabetes?

Som anført ovenfor, er ét lægemiddel sjældent tilstrækkeligt, hvis man skal behandle blodtryksforhøjelse tilfredsstillende. I de lodtrækningsundersøgelser, der sammenligner forskellige lægemidler, går sammenligningen således på, hvilken basisbehandling der er valgt. Præparater fra de øvrige stofgrupper er, alt efter om det opstillede behandlingsmål er nået, givet som supplement. Kendetegnende for disse undersøgelser er endvidere, at blodtryksniveauet har været tilstræbt ens i de sammenlignede grupper, og at det således er lægemidlernes egenskaber ud over den blodtryks-sænkende virkning, man undersøger.

I de foreliggende undersøgelser er behandling med ACE-hæmmer sammenlignet med anden form for basisbehandling (tabel 5.1.3.3).

ABCD-undersøgelsen (555) (**1b(F)**) var ikke primært designet til at teste overlevelsen og risikoen for udvikling af hjerte-kar-sygdom ved forskellige blodtryks-sænkende behandlinger. Det er imidlertid den eneste del af undersøgelsen, som er offentliggjort. 470 diabetespatienter med diastolisk blodtryksforhøjelse (≥ 90 mmHg) blev behandlet enten med ACE-hæmmeren enalapril eller calciumantagonisten nisoldipin som basisbehandling i 5 år, hvorefter undersøgelsen blev standset. Baggrunden var, at forekomsten af blodprop i hjertet var 5 gange højere i calciumantagonist-gruppen. Dødeligheden var imidlertid ikke statistisk forskellig (tabel 5.1.3.3).

I *FACET*-undersøgelsen (557) (**1b(F)**) blev 380 diabetespatienter med blodtryksforhøjelse behandlet i 2,8 år med enten ACE-hæmmeren fosinopril eller calciumantagonisten amlodipin. Undersøgelsen var ikke tilrettelagt med henblik på overlevelse og hjerte-kar-sygdom. Sammenlignet med amlodipin medførte ACE-hæmmer-behandlingen en lavere risiko for en alvorlig hjerte-kar-hændelse (blodprop i hjertet, alvorlig hjertekrampe eller slagtilfælde).

I *CAPPP*-undersøgelsen blev ACE-hæmmeren captopril sammenlignet med enten betablokker eller diuretika. Opfølgningstiden var 6,1 år. I alt 10.985 personer indgik, hvoraf 572 havde diabetes, og det drejer sig således om en subgruppeanalyse (560) (**1b(F)**). Med sammenlignelige gennemsnitsblodtryk var risikoen for at udvikle hjerte-kar-sygdom også i denne undersøgelse lavere med ACE-hæmmer som basisbehandling. Her var den totale dødelighed tillige lavere (tabel 5.1.3.3).

I *UKPDS*-undersøgelsen blev ACE-hæmmeren captopril sammenlignet med betablokkeren atenolol (558) (**1b**). Der blev opnået sammenlignelige blodtryk, og der fandtes ingen forskelle i dødelighed og risiko for senfølger. Flere måtte ophøre med betablokker sammenlignet med ACE-hæmmer på grund af bivirkninger. Blandt andet var der en større vægtstigning i løbet af undersøgelsen, hvis behandlingen var betablokker (3,4 kg) sammenlignet med ACE-hæmmer (1,6 kg). Forekomsten af alvorlige episoder med lav blodglukose var den samme i de 2 grupper.

Resultaterne af disse undersøgelser er samlet i en metaanalyse (561) (**1a**), som viser, at behandling med ACE-hæmmere er ledsaget af en lavere hjerte-kar-sygdomsrisiko. Da ABCD-, FACET- og CAPPP-undersøgelserne enten er behæftede med metodemæssige problemer eller er subgruppeanalyser, og da en tilsvarende gunstig effekt af ACE-hæmmere frem for betablokkere i UKPDS ikke kunne påvises, kan det ikke endeligt konkluderes, at ACE-hæmmere er bedst som basisbehandling. Det samme gælder mistanken om, at calciumantagonisterne skulle være ledsaget af en større risiko for uønskede effekter.

I *LIFE*-undersøgelsen blev en subgruppe på 1.195 diabetespatienter (13% af det totale antal patienter) med blodtryksforhøjelse og fortykket hjertemuskel behandlet i gennemsnitlig 4,7 år med enten angiotensin II-receptor-antagonisten losartan eller betablokkeren atenolol som basisbehandling (556) (**1b(F)**). Behandlingen med losartan var forbundet med en lavere risiko for hjerte-kar-hændelser samt en lavere dødelighed, både generelt og mht. hjerte-kar-sygdom.

ALLHAT-undersøgelsen omfattede 33.357 patienter med let til moderat blodtryksforhøjelse og én eller flere andre risikofaktorer, f.eks. diabetes (562) (**1b**). Undersøgelsens primære formål var at belyse betydningen af basisbehandling med enten tiazid-vanddrivende (chlorthalidon), calciumantagonist (amlodipin) eller ACE-hæmmer (lisinopril) for risikoen for dødelige og ikke-dødelige hjertetilfælde. Sekundært så man på andre typer hjerte-kar-tilfælde og hjertesvigt. Efter gennemsnitlig 4,9 år var både den generelle dødelighed og risikoen for hjertetilfælde ens i de 3 grupper. Vanddrivende behandling var ledsaget af en lavere risiko for hjertesvigt sammenlignet med hver af de to andre grupper. Blandt de 12.063 (36%) deltagende diabetespatienter var resultatet det samme. Da der ikke foreligger konkrete tal for diabetesgruppen, kan der ikke udregnes risikoreduktioner, og undersøgelsen er derfor ikke angivet i nedenstående tabel.

TABEL 5.1.3.3

Randomiserede undersøgelser af forskellige blodtryksænkende midler. Angiotensin II-receptor-antagonister eller ACE-hæmmere versus anden antihypertensiv behandling

Undersøgelse	Primær- el. Undergruppe-analyse	Antal patienter ved projektstart	Opfølgingsperiodens længde, år	Effekt mål (kun de primære effekt mål er anført, hvor disse eksisterer * angiver sekundære effekt mål)	Risiko		Absolut risiko-reduktion pr. 100 patientår	Relativ risiko-reduktion, %	p-værdi	Number needed to treat, NNT pr. 10 år
					Hændelser pr. ACE-hæmmer-behandling	Hændelser pr. 100 patientår Kontrol-behandling				
ABCD (enalapril vs. nisoldipin)	P	470	5	Akut myokardieinfarkt*	0,43	2,12	1,69	80	0,001	59
				Kardiovaskulær død*	0,43	0,85	0,42	50	NS	(23,8)
FACET (fosinopril vs. amlodipin)	P	380	2,8	Generel dødelighed*	1,11	1,45	0,34	23	NS	(29,4)
				Alle kardiovaskulære hændelser*	2,6	5,0	2,4	48	0,030	4,2
				Akut myokardieinfarkt*	1,8	2,4	0,6	25	NS	(16,7)
CAPP (captopril vs. diuretikum/ β -blokker)	U	572	6,1	Generel dødelighed*	0,7	0,9	0,2	22	NS	(50)
				Alle kardiovaskulære hændelser	1,59	2,68	1,09	41	0,019	9,2
				Akut myokardieinfarkt	0,53	1,56	1,03	65	0,002	9,7
				Generel dødelighed	0,90	1,68	0,78	46	0,034	12,8
UKPDS (captopril vs. atenolol)	U	1.148	8,4	Alle diabetesrelaterede hændelser	5,33	4,84	-0,49	-9	0,43	NA
				Diabetesrelateret død	1,52	1,20	-0,32	-21	0,28	NA
LIFE (losartan vs. atenolol)	U	1.195	4,7	Generel dødelighed	2,38	2,08	-0,30	-13	0,44	NA
				Alle kardiovaskulære hændelser	3,92	5,36	1,44	27	0,017	6,9
				Kardiovaskulær død	1,36	2,18	0,82	38	0,019	12,2
				Generel dødelighed	2,25	3,72	1,47	40	0,001	6,8

Delkonklusion

- Der er evidens for, at farmakologisk behandling af blodtryksforhøjelse ved type 2-diabetes reducerer risikoen for hjerte-kar-sygdom og død. Effekten er større, desto lavere blodtryk, der opnås (**1b**).
- Det i den nyligt offentliggjorte klaringsrapport angivne mål for behandling af blodtrykket ved type 2-diabetes (BT <135/85) synes at være underbygget (**1a**).
- Vigtigst for den forebyggende effekt er selve blodtryksfaldet, mens det ikke endeligt er afklaret, om eksempelvis ACE-hæmmere og/eller angiotensin II-receptor-antagonister har særlige fordele frem for de øvrige hovedgrupper (**1b**). På grund af den nyrebeskyttende effekt og resultaterne af HOPE-undersøgelsen (se 5.1.5 og 5.1.6) bør disse lægemidler indtil videre foretrækkes som basisbehandling (**1b**).
- Det er uafklaret, om visse kombinationer af præparater indebærer særlige fordele eller ulemper.

5.1.4 Farmakologisk behandling af blodets lipider (fedtstoffer)

Det er almindelig kendt og bekræftet i befolkningsundersøgelser, at forhøjet fedtindhold i blodet øger risikoen for hjerte-kar-sygdom. Ved vurdering af denne risiko er det imidlertid vigtigt ikke kun at se på højden af det målte total kolesterol, men også at måle og vurdere *lipidernes sammensætning* i blodet. En forhøjelse af visse fedtstoffer (LDL-kolesterol og triglycerider) ligesom for lave værdier af andre (HDL-kolesterol) er forbundet med forhøjet risiko. Ved type 2-diabetes er totalkolesterol ikke nødvendigvis forhøjet, men dets sammensætning er ofte ændret i ugunstig retning, således at triglycerider er for høje, og HDL-kolesterol er for lave. Dette fænomen er desuden ledsaget af en ændring i LDL-kolesterol, som gør det mere skadeligt for karvæggen. Fænomenet kaldes *dyslipidæmi*.

Der findes forskellige grupper af lægemidler med gunstig virkning på disse ændringer. Mest anvendt og bedst undersøgt er *statiner* og *fibrater*. Statiner gives oftest for at sænke total- og LDL-kolesterol-niveauet, mens fibrater oftest gives for at sænke triglyceridniveauet.

I flere store lodtrækningsundersøgelser er det vist, at behandling med kolesterolsænkende lægemidler reducerer risikoen både for udvikling af hjerte-kar-sygdom og for nye hjertetilfælde (293;294;563-569) (**1b**). Spørgsmålet er imidlertid, om det, der gælder generelt, kan overføres til patienter med type 2-diabetes, eller om deres situation er anderledes.

Med en enkelt undtagelse (293) (**1b(F)**) foreligger der endnu ingen offentliggjorte undersøgelser af effekten af kolesterolsænkende behandling, hvor type 2-diabetes-patienter alene har været målgruppen. Vores viden stammer derfor primært fra *undergruppeanalyser*, hvor man først efter opgørelse af resultaterne for alle patienter/personer ser på undergrupper, som f.eks. type 2-diabetes-patienter. Disse grupper er ofte utilfredsstillende karakteriseret og formentlig

ikke i alle tilfælde repræsentative for type 2-diabetes-patienter i almenpraksis og diabetesambulatoriet.

Reducerer behandling med lipidsænkende farmaka risikoen for udvikling af hjerte-kar-sygdom hos type 2-diabetes-patienter uden kendt åreforkalknings-sygdom i hjertet?

Der er offentliggjort 5 klinisk kontrollerede undersøgelser af den forebyggende effekt af lipidsænkende behandling, der inkluderer diabetespatienter. Fælles for disse undersøgelser er, at diabetesgrupperne var små i forhold til det samlede antal patienter. *Woscops-undersøgelsen*, den største og mest citerede undersøgelse over primær forebyggelse, omfattede kun mænd uden diabetes (563) (**1b**).

Helsinki Heart Study (565) (**1b(F)**) testede effekten af *fibrat* sammenlignet med placebo på de kombinerede endepunkter blodprop i hjertet eller død. Effekten var ikke statistisk signifikant. I *SENCAP-undersøgelsen* (293) (**1b(F)**) testede man effekten af fibrat på risikoen for blodprop eller iltmangel i hjertet vurderet på hjertekardiogram (tabel 5.1.4.1). Man fandt en statistisk signifikant risikoreduktion, men her var iltmangel i hjertet ikke en hændelse, man fra starten havde planlagt at undersøge.

I *AFCAPS/TexCAPS-undersøgelsen* (564) (**1b(F)**) blev 155 diabetespatienter behandlet med statin eller placebo uden påviselig effekt.

I *Heart Protection Study* (HPS)(201) (**1b**) blev mere end 20.000 patienter efter lodtrækning behandlet i 5 år med enten statin eller placebo. De havde enten kendt hjertesygdom eller en betydningsfuld risikofaktor som anden form for åreforkalkning, blodtryksforhøjelse, diabetes eller en kombination af disse. Totalkolesterol skulle blot være over 3,5 mmol/l ved undersøgelsens start. Der deltog 5.963 personer med kendt diabetes. Blandt disse havde 3.982 ikke kendt hjertesygdom, men i mange tilfælde anden form for åreforkalkning. Selvom et stigende antal placebobehandlede patienter blev sat i statinbehandling i løbet af undersøgelsen (32% efter 5 år for hele patientgruppen), var risikoen for en alvorlig hjerte-kar-hændelse (blodprop i hjertet, slagtilfælde eller karkirurgisk indgreb) reduceret med 0,96 pr. 100 patientår i den statinbehandlede gruppe sammenlignet med placebogruppen. Der foreligger ikke oplysninger om effekt på dødelighed generelt og på hjerte-kar-sygdom blandt diabetespatienterne. Den eventuelle effekt af statinbehandling hos diabetespatienter uden kendt åreforkalkningssygdom er heller ikke belyst.

I *ALLHAT-undersøgelsen* indgik 10.355 af de 33.357 deltagende patienter med blodtryksforhøjelse (se ovenfor) i en lodtrækningsundersøgelse af effekten af statin sammenlignet med placebo på dødeligheden og risikoen for blodprop i hjertet (562) (**1b**). Af disse havde 35% diabetes. Efter gennemsnitlig 4,8 års behandling sås ingen statistisk signifikant effekt af statinbehandlingen på dødeligheden og risikoen for blodprop, hverken i den samlede gruppe eller i undergruppen af diabetespatienter. Alle disse patienter blev behandlet for let til moderat blodtryksforhøjelse, og 14% havde kendt hjertesygdom. Disse sidstnævnte

te havde LDL-kolesterol over 2,6 mmol/l, og de øvrige et LDL-kolesterol over 3,1 mmol/l.

Mange type 2-diabetes-patienter har åreforkalknings sygdom i hjertet, og en risikovurdering baseret på evt. åreforkalkning i andre kar, ændringer i fedtstoffernes sammensætning, blodtryksforhøjelse, øget urinalbuminudskillelse og rygning gør, at en stor del af type 2-diabetes-patienterne har en høj risiko for hjerte-kar-sygdom og død. Da man har fundet den samme risiko for blodprop i hjertet blandt finske type 2-diabetes-patienter uden kendt hjertesygdom som hos patienter uden diabetes, der har haft en blodprop (570) (**2b**), har mange den opfattelse – især efter offentliggørelse af Heart Protection Study – at alle tilstedeværende risikofaktorer hos diabetespatienten, blandt andet blodets fedtstoffer, bør behandles intensivt med lægemidler. En større skotsk observationsundersøgelse har imidlertid ikke vist den samme store risiko blandt en gruppe af patienter med nykonstateret type 2-diabetes sammenlignet med hjerte-patienter uden diabetes (571) (**2b**), og ALLHAT-studiet taler for, at ikke alle diabetespatienter har glæde af kolesterolsænkende lægemidler.

Reducerer lipidsænkende farmaka risikoen for en forværring af tilstedeværende hjerte-kar-sygdom ved type 2-diabetes?

Der foreligger analyser af de deltagende diabetesgrupper fra 5 store lodtrækningsundersøgelser af den forebyggende effekt af lipidsænkende lægemidler. Her har man testet effekten af statin- eller fibratbehandling på risikoen for nye alvorlige hjertetilfælde og død blandt patienter med kendt hjerte-kar-sygdom (tabel 5.1.4.1).

Bortset fra *LIPID*-undersøgelsen (568) (**1b(F)**) viste disse undersøgelser sammenstemme en statistisk betydende risikoreduktion med både fibrat- (*VAHIT*) (566) (**1b(F)**) og statinbehandling (*4S* og *CARE*) (294;567) (**1b(F)**). 2-6 patienter skal behandles i 10 år for at forebygge én ny alvorlig hjerte-kar-sygdomshændelse (tabel 5.1.4.1).

I *Heart Protection Study (HPS)* (201) (**1b**) blev 1.981 diabetespatienter med kendt hjertesygdom behandlet med enten statin eller placebo. Statinbehandling reducerede risikoen for alvorlige hjerte-kar-hændelser med 0,86 pr. 100 patientår (NNT 11,6). Den eventuelle effekt på dødeligheden er uoplyst. I denne undersøgelse og i en kombineret opgørelse af *CARE* og *LIPID* (563) (**1b(F)**) er effekten af statin uafhængig af det målte kolesterolniveau.

TABEL 5.1.4.1
Randomiserede undersøgelser af værdien af at sænke blodlipider

Undersøgelse	Primær-el. Undergruppe-analyse	Antal patienter ved projekt-start	Opfølgings-periodens længde, år	Effekt mål (kun de primære effektmål er anført)	Risiko: Hændelser pr. 100 patientår		Absolut risiko-reduktion pr. 100 patientår	Relativ risiko-reduktion, %	p-værdi	Number needed to treat, NNT pr. 10 år
					Aktiv behandling	Placebo				
AFCAPS/TexCAPS Lovastatin vs. placebo Prim. profyl.	U	155	5,2	Alvorlige kardiovaskulære hændelser	0,92	1,62	0,70	43	NS	(4,3)
Heikinki Heart Study Gemfibrozil vs. placebo Prim. profyl.	U	135	5	Myokardieinfarkt eller kardiovaskulær død	0,68	2,11	1,43	68	0,19	(7,0)
SENDAP Bezafibrat vs. placebo Prim. profyl.	P	164	3	Kardiovaskulære hændelser vurderet på EKG	2,06	6,43	4,37	68	0,01	2,3
HPS Simvastatin vs. placebo Prim. profyl.	U	3982	5	Alvorlige kardiovaskulære hændelser	2,76	3,72	0,96	26	<0,05	10,4
VAHIT Gemfibrozil vs placebo Sek. profyl	U	627	5,1	Myokardieinfarkt, apopleksi eller kardiovaskulær død	5,58	7,15	1,57	22	0,05	6,4
4S Simvastatin vs. placebo Sek. profyl	U	202	5,4	Alvorlig kardiovaskulær hændelse	4,23	8,40	4,17	50	0,002	2,4
LIPID Pravastatin vs. placebo Sek. profyl	U	782	6,1	Kardiovaskulær død	2,12	3,25	1,13	35	0,242	(8,8)
				Generel dødelighed	2,65	4,58	1,93	42	0,087	(5,2)
CARE Pravastatin vs. placebo Sek. profyl	U	585	5	Myokardieinfarkt eller kardiovaskulær død	5,74	7,37	1,63	22	0,05	6,1
LIPID Pravastatin vs. placebo Sek. profyl	U	782	6,1	Kardiovaskulær død	3,15	3,74	0,59	16	NS	(6,9)
HPS Simvastatin vs. placebo Sek. profyl	U	1981	5	Alvorlige kardiovaskulære hændelser	6,67	7,55	0,86	11	<0,05	11,6

Delkonklusion

- Behandling med de lipidsænkende lægemidler statiner og fibrater reducerer risikoen for nye alvorlige hjertetilfælde og død hos patienter med type 2-diabetes og kendt hjertesygdom (**1b**). Effekten ses på alle kolesterolniveauer.
- Det er ikke afklaret i lodtrækningsundersøgelser, om disse lægemidler har forebyggende effekt på åreforkalkning hos alle type 2-diabetes-patienter. Det gælder specielt dem, der har en lav risiko, mens der er evidens for, at statinbehandling reducerer risikoen for kardiovaskulære hændelser, hvis type 2-diabetes-patienten har åreforkalkningssygdom andre steder end i hjertet (**1b**).
- Observationsundersøgelser taler for, at diabetespatienter bør behandles med lipidsænkende behandling efter samme kriterier som hjertepatienter, hvis man ved en samlet vurdering af de tilstedeværende risikofaktorer finder en høj risiko (**2b**).

5.1.5 Behandling af mikroalbuminuri og albuminuri

Som ved type 1-diabetes er der ved type 2-diabetes en risiko for, at patienten udvikler senfølger i nyrerne, især ved dårlig regulation af blodglukose og blodtryk. *Diabetisk nyresygdom* er defineret som udviklingen af *æggehvidestof i urinen*, der kan påvises ved almindelig urinstix, uden at der er påvist nogen anden nyresygdom. Uden behandling vil ca. halvdelen med diabetisk nyresygdom med tiden få påvirkning af nyrefunktionen og – hvis de ikke i mellemtiden er døde af hjerte-kar-sygdom – efterfølgende udvikle nyresvigt.

Forud for nyresygdommen har patienten været igennem nogle år med udskillelse af små, men alligevel unormale mængder af æggehvidestof i urinen, kaldet *mikroalbuminuri*. Om denne utæthed i nyrerne for æggehvidestof ved man, at det er et faresignal for både udvikling af nyresygdom (5-10% om året uden behandling) og hjerte-kar-sygdom (572;573) (**2b**). I det følgende vil vi beskrive mulighederne for at forebygge denne udvikling med farmakologisk behandling.

Kan mikroalbuminuri forebygges ved type 2-diabetes?

Sammenhængen mellem dårlig blodglukoseregulation og udviklingen af mikroalbuminuri er velunderbygget. Efter 9 års intensiv blodglukoseregulation fandt man i UKPDS-undersøgelsen en tendens til reduceret risiko for mikroalbuminuri (383) (**1b**), og en tilsvarende tendens blev fundet efter 6 års struktureret opfølgning i almenpraksis (574) (**1b**).

Blodtrykssænkende lægemidler har imidlertid også en forebyggende virkning. Således er behandling af blodtryksforhøjelse med både ACE-hæmmere, calciumentagonister og betablokkere vist at kunne reducere risikoen for udviklingen af mikroalbuminuri, ligesom behandling med ACE-hæmmere ved normalt blodtryk også kan gøre det (554;557;558;575;576) (**1b**).

Kan man forebygge, at mikroalbuminuri udvikles til stix-positiv udskillelse af æggehvidestof i urinen og dermed til diabetisk nyresygdom?

Intensiv blodglukoseregulation reducerede risikoen for udvikling af nyresygdom i den lille Kumamoto-undersøgelse (540) (**1b**), og tendensen var den samme i UKPDS-undersøgelsen (383)(**1b**).

Ved mikroalbuminuri vil blodtryksænkende behandling reducere udskillelsen af æggehvidestof og risikoen for udvikling af nyresygdom.

Modsat ved type 1-diabetes (577) er det ved type 2-diabetes ikke entydigt vist, at ACE-hæmmere har en nyrebeskyttende effekt, der ligger ud over effekten af blodtryksænkningen. Dog viser undersøgelser af effekten af ACE-hæmmere på type 2-diabetes-patienter med mikroalbuminuri uden blodtryksforhøjelse en reduktion i risikoen for udvikling af nyresygdom (572;575) (**1b**), men effekten var beskedne: (MICRO-HOPE) (**1b**) 0,43 pr. 100 patientår, svarende til en NNT på 23 (tabel 5.1.5.1) og muligvis betinget af en lille forskel i blodtryk.

En enkelt lodtrækningsundersøgelse (IRMA 2) med 590 deltagende type 2-diabetes-patienter med forhøjet blodtryk og mikroalbuminuri har vist, at blot 2 års blodtryksbehandling baseret på angiotensin II-receptor-antagonisten irbesartan, givet i en moderat eller fuld dosis, medførte en halvering af risikoen for udvikling af nyresygdom (tabel 5.1.5.1) (578) (**1b**). Forskellene i gennemsnitsblodtryk var meget beskedne, idet supplerende blodtryksænkende behandling blev givet. Bemærk, at NNT i tabel 5.1.5.1 er angivet for 3 år i stedet for 10.

Kan man forebygge forværring af nyrefunktionen og nyresvigt ved diabetisk nyresygdom hos type 2-diabetes-patienter?

Blodtryksænkende behandling mindsker faldet i nyrefunktionen ved diabetisk nyresygdom til ca. halvdelen til en tredjedel (577).

To lodtrækningsundersøgelser med henholdsvis 1.715 (579) (**1b**) og 1.513 (580) (**1b**) type 2-diabetes-patienter med forhøjet blodtryk og diabetisk nyresygdom har sammenlignet effekten af en blodtryksænkende behandling baseret på 2 forskellige angiotensin II-receptor-antagonister (irbesartan og losartan) med behandling baseret på calciumantagonisten amlodipin eller med placebo-tabletter (tabel 5.1.5.1). I begge undersøgelser så man på den tid, der gik indtil en fordobling af serumkreatinin (udtryk for nyrefunktionen) eller indtil nyresvigt. Undersøgelserne strakte sig over henholdsvis 2,6 år og 3,4 år.

Sammenlignet med uvirksomt placebo medførte behandling baseret på angiotensin-receptor-antagonister en 2-3% årlig risikoreduktion for forværring af nyrefunktionen eller nyresvigt. Sammenlignet med calciumantagonisten amlodipin medførte irbesartan pr. år en 3,3% lavere risiko for forværring af nyrefunktionen og en 1,6% lavere risiko for nyresvigt. NNT for 3 år fremgår af tabel 5.1.5.1.

TABEL 5.1.5.1

Randomiserede undersøgelser af værdien af at sænke blodtrykket. Angiotensin II-receptor-antagonister versus anden antihypertensiv behandling

Undersøgelse	Primær- el. Undergruppe-analyse	Antal patienter ved projektstart	Opfølgningsperiodens længde, år	Effektmål (kun de primære effektmål er anført, hvor disse eksisterer. * angiver sekundære effektmål)	Risiko:		Absolut risiko-reduktion pr. 100 patientår	Relativ risiko-reduktion, %	p-værdi	Number needed to treat, NNT pr. 3 år
					Hændelser pr. 100 patientår	Kontrol-behandling				
RENAAL (losartan vs. placebo)	P	1531	3,4	Fordobling af serumkreatinin	7,9	10	2,1	25	0,006	159
				Slutstadium af nyresygdom	6,8	91	2,3	28	0,002	14,5
				Generel dødelighed	6,8	6,6	-0,2	-3	0,88	(167)
IRMA2 (irbesartan 150 mg vs. placebo)	P	396	2	Udvikling af nyresygdom	4,87	7,46	2,59	35	0,08	(129)
				Udvikling af nyresygdom	2,58	7,46	4,88	65	0,001	6,8
INDT (irbesartan vs. placebo)	P	1148	2,6	Fordobling af serumkreatinin	6,5	94	2,9	33	0,003	11,5
				Slutstadium af nyresygdom	5,4	7,0	1,6	23	0,07	(208)
				Generel dødelighed	5,8	6,3	0,5	8	0,57	(66,7)
(irbesartan vs. amlodipin)	P	1146	2,6	Fordobling af serumkreatinin	6,5	10,0	3,5	37	0,001	9,5
				Slutstadium af nyresygdom	5,4	7,1	1,7	24	0,07	(19,6)
				Generel dødelighed	5,8	5,8	-0,0	104	0,8	-

Delkonklusion

- Farmakologisk behandling af blodtryksforhøjelse reducerer risikoen for diabetiske senfølger i nyrerne (**1b**).
- Meget taler for, men det er ikke endeligt dokumenteret, at ACE-hæmmer-behandling af type 2-diabetes-patienter har en specielt forebyggende effekt i denne henseende (**1b**).
- Det er veldokumenteret, at de beslægtede angiotensin II-receptor-antagonister både reducerer risikoen for, at mikroalbuminuri udvikler sig til manifesteret nyresygdom, og at nyresygdommen udvikler sig til nyresvigt (**1b**).

5.1.6 Anden farmakologisk behandling, der forebygger udvikling eller forværring af hjerte-kar-sygdom

Evidensbaseret behandling, der gives til patienter med åreforkalknings sygdomme i hjerte, hjerne eller i benene, skal også tilbydes patienter med diabetes. Analyser af diabetesgrupper i store lodtrækningsundersøgelser af forskellige farmakologiske behandlinger ved blodprop i hjertet har klargjort, at diabetespatienter har samme – og i visse tilfælde endog en større – forebyggende effekt. Af disse behandlinger omtales forebyggende behandling med ACE-hæmmere og acetylsalicylsyre (ASA).

Forebygger ACE-hæmmer-behandling hjerte-kar-sygdom ved type 2-diabetes?

The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study (HOPE)

Det er tidligere omtalt, at farmakologisk behandling af forhøjet blodtryk med ACE-hæmmere reducerer risikoen for hjerte-kar-sygdom. Selvom der ikke er endelig dokumentation for dette ud fra lodtrækningsundersøgelser, tyder en del videnskabelige resultater dog på, at ACE-hæmmerne besidder egenskaber ud over den blodtryksnænkende virkning med forebyggende effekt på hjerte-kar-sygdom.

I 'The Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study' (581) (**1b(F)**) blev denne hypotese testet, ved at 9.297 patienter ved lodtrækning blev fordelt til behandling med ACE-hæmmeren ramipril eller uvirksomt placebo. Patienterne havde kendt hjerte-kar-sygdom eller diabetes med mindst én anden risikofaktor. Allerede efter 4,5 års behandling blev undersøgelsen standset, da færre patienter i den ACE-hæmmer-behandlede gruppe enten var døde af hjerte-kar-sygdom eller havde haft et slagtilfælde eller en blodprop i hjertet.

3.577 af patienterne havde diabetes (575) (**1b(F)**) ved undersøgelsens start, og i denne subgruppe fandt man en risikoreduktion på 1,0 pr. 100 patientår svarende til et NNT på 10. Risikoreduktionen for de enkelte hændelser fremgår af tabel 5.1.6.1.

Af undergruppeanalysen (575) (**1b(F)**) fremgår det imidlertid, at effekten af ramipril kun var statistisk betydende blandt diabetespatienter med konstateret hjerte-kar-sygdom. Mere end halvdelen af patienterne havde forhøjet blodtryk, og ACE-hæmmer-behandlingen var i undersøgelsens forløb ledsaget af lavere gennemsnitsblodtryk. En effekt af ramipril via blodtryksnænkningen kan derfor

ikke udelukkes. Desuden er der rejst berettiget kritik af HOPE-undersøgelsens konklusioner, da der blandt patienterne i behandling med placebo var en overrepræsentation af personer med hjerte-kar-sygdom og risikofaktorer ved starten.

TABEL 5.1.6.1
Randomiseret undersøgelse af værdien af ACE-hæmmer-behandling. Blandet primær og sekundær intervention

Undersøgelse	Primær- el. Undergruppe analyse	Antal patienter ved projektstart	Opfølgings- periodens længde, år	Effektmål (kun de primære effektmål er anført)	Risiko: Hændelser pr. 100 patientår		Absolut risiko- reduktion pr. 100 patientår	Relativ risiko- reduktion, %	p-værdi	Number needed to treat, NNT pr. 10 år
					ACE-hæmmer	Placebo				
MICRO-HOPE (rampril vs. placebo)	U	3.577	4,5	Myokardieinfarkt	2,27	2,88	0,61	21	0,01	16,4
				Apopleksi	0,93	1,36	0,43	32	0,007	23,3
				Kardiovaskulær død	1,38	2,16	0,78	36	0,001	12,3
				Manifest nefropati	1,44	1,87	0,43	23	0,027	23,3

Forebygger acetylsalicylsyre- (magnyl) behandling hjerte-kar-sygdom ved type 2-diabetes?

I dag er det almindelig anerkendt, at en lille dosis acetylsalicylsyre – ‘hjertermagnyl’ – har forebyggende effekt og bør tilbydes alle med åreforkalknings sygdom.

En samlet opgørelse af 287 lodtrækningsundersøgelser – en såkaldt *metaanalyse* – udgør et solidt videnskabeligt grundlag for en anbefaling af denne sekundære forebyggende behandling (582) **(1a)**, som består i en daglig indtagelse af 75-150 mg magnyl.

Magnyl som primær forebyggende behandling til personer uden hjerte-kar-sygdom har ingen effekt på dødeligheden, men en beskedne effekt på risikoen for blodprop i hjertet (583) **(1b)**.

Ved type 2-diabetes har magnylbehandling samme sekundært forebyggende effekt som hos patienter uden diabetes, og risikoen reduceres med ca. 1/4 (584) **(1b(F))**.

En lidt mindre effekt blev observeret i den tidligere omtalte *HOT-undersøgelse* (553) **(1b(F))**, hvor man parallelt med blodtryksundersøgelsen testede effekten af 75 mg magnyl på risikoen for alvorlige hjerte-kar-hændelser, blodprop i hjertet og død. Der foreligger ikke tal for de 1.501 diabetespatienter, men effekten angives at være som for alle patienterne med blodtryksforhøjelse (tabel 5.1.6.2). I HOT-undersøgelsen drejede det sig om blandet primær og sekundær forebyggelse, idet en del af patienterne havde kendt hjerte-kar-sygdom.

I *Physicians' Health Study* (583) **(1b(F))** deltog 533 diabetespatienter. Magnyl reducerede risikoen for blodprop i hjertet med 1,2 pr. 100 patientår (tabel 5.1.6.2). I denne undersøgelse er der ikke redegjort for diabetestypen samt andre risikofaktorer og tilstedeværende hjerte-kar-sygdom ved starten af undersøgelsen.

I *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS)* (585) **(1b(F))** deltog udelukkende diabetespatienter, men både af type 1 og 2. Undersøgelsen er tillige at betragte som en blanding af primær og sekundær forebyggelse, idet ca. halvdelen havde kendt hjerte-kar-sygdom ved undersøgelsens start. Magnyl reducerede risikoen for blodprop i hjertet, mens der ikke var nogen effekt på dødeligheden (tabel 5.1.6.2). Undergruppeanalyser af effekten af magnylbehandling ved henholdsvis type 1- og type 2-diabetes viste ingen statistisk betydelige risikoreduktioner i nogen af patientgrupperne.

TABEL 5.1.6.2
Randomiserede undersøgelser af værdien af indtagelse af aspirin. Aspirin versus placebo

Undersøgelse	Primær- el. Undergruppe-analyse	Antal patienter ved projektstart	Opfølgingsperiodens længde, år	Effekt mål (kun de primære effekt mål er anført, hvor disse eksisterer. * angiver sekundære effekt mål)	Risiko: Hændelser pr. 100 patientår		Absolut risikoreduktion pr. 100 patientår	Relativ risiko-reduktion, %	p-værdi	Number needed to treat, NNT pr. 10 år
					Aspirin	Kontrol behandling				
HOT (aspirin vs. placebo) diabetespatienter og personer uden diabetes	U	1.531	3.8	Alvorlige kardiovaskulære hændelser	0.89	1.05	0.16	15	0.03	62.5
				Akut myokardieinfarkt	0.23	0.36	0.13	36	0.002	77
				Kardiovaskulær død	0.37	0.39	0.02	5	0.65	(500)
				Generel dødelighed	0.8	0.86	0.06	7	0.36	(167)
US Physicians' Health Study (aspirin vs. placebo) diabetespatienter	U	533	5.2	Myokardieinfarkt	0.77	1.95	1.18	61	<0.01	8.5
ETDRS (aspirin vs. placebo) diabetespatienter	P	3.711	7	Myokardieinfarkt	1.82	2.46	0.64	17	<0.05	15.6
				Kardiovaskulær død	1.86	2.24	0.38	17	NS	(26.3)
				Generel dødelighed	2.42	2.98	0.56	19	NS	(79)

Delkonklusion

- På trods af kritik af HOPE-undersøgelsen er resultatet dog så klart, at diabetespatienter bør anbefales behandling med ACE-hæmmer, hvis de har hjerte-kar-sygdom, mens der ikke er evidens for at give ACE-hæmmer som primær forebyggelse af hjerte-kar-sygdom (**1b(F)**).
- Ved type 2-diabetes og tilstedeværende hjerte-kar-sygdom anbefales forebyggende behandling med acetylsalicylsyre, mens det ikke kan anses for afklaret, hvilke eller hvor mange øvrige risikofaktorer der skal være til stede uden påviselig åreforkalknings sygdom, før magnyl har forebyggende effekt (**1a**).

5.1.7 Polyfarmakologisk behandling af type 2-diabetes

I de i foregående afsnit omtalte lodtrækningsundersøgelser har man med enkelte undtagelser (UKPDS, ALLHAT, ASCOT) fokuseret på effekten af behandlingen af en enkelt risikofaktor: blodglukose, blodtryk, fedtstoffer i blodet eller tendensen til at danne blodpropper. De øvre faktorer er blevet behandlet efter 'gældende praksis', og vores viden om betydningen af forskellige kombinationer af lægemidler er således begrænset.

God regulation af blodglukoseniveauet minimerer risikoen for senfølger i de små kar, mens effekten på risikoen for åreforkalkningssygdomme ikke er statistisk betydende.

De fleste patienter med kendt hjerte-kar-sygdom, der har indgået i lodtrækningssundersøgelserne, har været hjertepatienter og kun i mindre grad patienter med sygdomsfremkaldende åreforkalkning i hjernen og benene. Her er evidensen for en forebyggende effekt af behandling af risikofaktorerne ikke så vel underbygget. Den tætte sammenhæng til graden af åreforkalkning i hjertet og til risikofaktorerne samt den meget høje risiko for alvorlige hjerte-kar-tilfælde påvist i mange observationsundersøgelser af disse patienter gør, at arbejdsgruppen – i tråd med de gældende europæiske rekommandationer på området – anbefaler, at diabetespatienter med anden sygdomsfremkaldende åreforkalkning behandles efter samme principper som dem, der gælder for hjertepatienter.

Hvilke typer af alvorlige hjerte-kar-tilfælde har man så påvist at kunne forebygge i disse lodtrækningsundersøgelser? Det er hovedsagelig blodprop i hjertet og slagtilfælde, mens der ikke er fundet en målelig effekt på amputationer.

Har diabetespatienten åreforkalkningssygdom i hjertet, hjernen og benenes blodkar, er der efter arbejdsgruppens mening videnskabeligt grundlag for at behandle alle påviste risikofaktorer. Overstiger blodets fedtstoffer de rekommanderede grænser, trods diæt og motion, anbefales behandling med et lipid-sænkende lægemiddel, primært et statin. Eventuel blodtryksforhøjelse behandles intensivt, hvilket ofte kræver flere lægemidler. Der gives dagligt magnyl, og selvom der ikke skulle være blodtryksforhøjelse, overvejes ACE-hæmmerbehandling. I forbindelse med akut blodprop i hjertet bør diabetespatienten formentlig behandles intensivt med insulin (586) (**1b**).

For de øvrige patienter uden tegn på åreforkalkning er rekommandationen, at der gennemføres en individuel *vurdering af risikoen* for et hjerte-kar-tilfælde baseret på risikofaktorerne: køn, alder, rygning, blodtryk, fedtstoffer i blodet og æggehvideudskillelse i urinen. Risikoen i løbet af 10 år anvendes sædvanligvis, og er den højere end 20% (overført til 60-års-alderen) trods non-farmakologisk behandling, anbefales patienten intensiv farmakologisk behandling, men ikke nødvendigvis polyfarmakologisk behandling. Risikoberegningen er baseret på befolkningsundersøgelser, blandt andet 'Glostrup-undersøgelsen'. Den praktiske risikovurdering kan udføres ved hjælp af de fælles, europæiske 'risk-charts' (revideres september 2003), HjerteRisk[®], Precard/Diacard[®] eller UKPDS Risk Engine v 1.0 (www.dtu.ox.ac.uk), som er baseret på UKPDS-undersøgelsen. Den anslåede risikoreducerende effekt af en given behandling, f.eks. et fald i blodtryk eller rygeophør, er således ikke baseret på lodtrækningsundersøgelser og er derfor behæftet med usikkerhed. På trods af dette bør man støtte sig til et af disse systemer i en løbende risikovurdering af patienterne.

I Danmark er en intensiv polyfarmakologisk behandlingsstrategi afprøvet under kontrollerede omstændigheder i både et diabetesambulatorium og i almenpraksis.

I *Steno 2-undersøgelsen* (333) (1b) deltog 160 patienter med type 2-diabetes og mikroalbuminuri, dvs. patienter med en høj risiko for udvikling af både senfølgesygdom i de små såvel som i de store blodkar. 80 patienter blev efter lodtrækning udvalgt til intensiv behandling i et højt specialiseret diabetesambulatorium. Behandlingen bestod af en trinvis implementering af adfærdsmodifikation (fedtfattig kost, øget fysisk aktivitet og rygestop) og polyfarmakologisk behandling af blodglukose, blodtryk og fedtstofferne i blodet. Målet var en normalisering af alle disse risikofaktorer. På grund af mikroalbuminurien fik alle patienter ACE-hæmmer eller angiotensin II-receptor-antagonister uanset blodtryk, og patienter med åreforkalkning fik magnyl (sidste 2 år alle patienter). De resterende 80 patienter blev udvalgt til standardbehandling, der blev givet af patienternes praktiserende læger i henhold til de gældende retningslinjer for diabetesbehandling i almenpraksis. Den gennemsnitlige opfølgningstid var 7,8 år, hvorunder der blev opnået bedre glukoseregulation, lavere blodtryk, lavere fedtstoffer i blodet samt lavere æggehvideudskillelse i urinen blandt de intensivt behandlede.

Sammenlignet med standardbehandlingen reducerede den intensive behandling risikoen for udvikling af følgende senfølger:

- Nyresygdom, reduceret med 2,4 pr. 100 patientår (10 års NNT 4,1)
- Øjensygdom, reduceret med 2,1 pr. 100 patientår (NNT 4,8)
- Følgesygdom i de autonome nervebaner, reduceret med 3,0 pr. 100 patientår (NNT 3,3)
- Død af hjerte-kar-sygdom, blodprop i hjertet, kranspulsårebehandling eller amputation, reduceret med 2,6 pr. 100 patientår (NNT 3,8) svarende til en halvering.

'Diabetesomsorg i almen praksis' (574) (1b) er en landsdækkende undersøgelse med deltagelse af 1.263 patienter med nyopdaget type 2-diabetes, diagnosticeret hos 474 praktiserende læger. Efter lodtrækning blev lægerne fordelt i to grupper. I den ene aktive gruppe stilede man imod regelmæssig opfølgning af patienterne og opstilling af personlige behandlingsmål for blodglukose, blodtryk, lipider og vægt. Det blev understøttet af påmindelsesbreve, kliniske vejledninger, statusrapporter for hver patient og kurser for lægerne. I kontrolgruppen kunne lægerne frit vælge og ændre behandlingen. Efter 6 års behandling var blodglukose, blodtryk og kolesteroltal lavere i den aktive gruppe og på et niveau, som i andre undersøgelser er vist at være ledsaget af reduceret risiko for senfølger.

Eventuelle fordele og ulemper ved polyfarmakologisk behandling

I den videnskabelige litteratur er der stort set ingen rapporter om interaktioner mellem de lægemidler, der er omtalt i de forrige afsnit. Der har været rejst mistanke om en reduktion af den samlede forebyggende effekt ved kombinationsbehandling med acetylsalicylsyre og ACE-hæmmere. I en nylig analyse af data fra 6 store undersøgelser af effekten af ACE-hæmmer-behandling af hjertepatienter (med og uden diabetes) fandtes en mindre effekt på risikoen for blodprop i hjertet, hvis der samtidig blev givet magnyl (587) (1a).

Det er imidlertid veldokumenteret, at flere af de omtalte lægemidler har virkninger ud over de tilsigtede. F.eks. vil en reduktion af blodglukoseniveauet have en gunstig virkning på fedtstofferne i blodet, således at en eventuel dyslipidæmi vil blive mindre udtalt (588) (4). Desuden er der enkelte rapporter om en blodtryksreducerende effekt af de lipidsænkende statiner (589) (2b). I en anden undersøgelse er statinbehandling ledsaget af en lavere forekomst af nyudviklet diabetes (590) (2b). I begge tilfælde er der tale om observationer, der skal efterprøves i lodtrækningsundersøgelser.

Det er velunderbygget, at de blodtryksænkende lægemidler betablokkerne, sammenlignet med f.eks. ACE-hæmmerne, er ledsaget af vægtstigning og højere blodglukoseniveau (558) (2b), selvom deres evne til at forebygge hjertekar-sygdom er den samme. Mht. ACE-hæmmere og angiotensin II-receptor-antagonister er det desuden observeret, at behandlingen har været ledsaget af en reduceret risiko for udvikling af diabetes (591) (1b) (581) (2b), men det er igen et forhold, der skal afklares yderligere i lodtrækningsundersøgelser.

Delkonklusion

- Alle type 2-diabetes-patienter skal have udført en individuel risikovurdering, ud fra hvilken den non-farmakologiske og farmakologiske behandling skal tilrettelægges (5).
- Type 2-diabetes-patienter med åreforkalkningssygdom andre steder end i hjertet eller ophobede risikofaktorer for hjerte-kar-sygdom bør tilbydes risikoreducerende farmakologisk behandling (5).
- Type 2-diabetes-patienter med åreforkalkningssygdom i hjertet eller med øget udskillelse af æggehvitestof i urinen bør tilbydes intensiv polyfarmakologisk behandling (1b).

- Intensiv polyfarmakologisk behandling er gennemførlig i højt specialiserede diabetesambulatorier under forskningsomstændigheder, men vi savner viden om, hvordan og hvor behandlingen mest hensigtsmæssigt implementeres i daglig klinik (**1b**).
- Struktureret diabetesomsorg i almenpraksis med opstilling af individuelle behandlingsmål og systematisk opfølgning har positiv virkning på risikoprofilen ved type 2-diabetes (**1b**).
- Polyfarmakologisk behandling omfatter flere forskellige lægemidler, og vi savner mere viden om fordele og ulemper ved forskellige typer af behandlingskombinationer (**5**).

5.2 Organisation

Sundhedsstyrelsens redegørelse om diabetesbehandlingen i Danmark fra 1994 anbefaler, at almenpraksis skal kunne påtage sig det primære ansvar for behandlingen af type 2-diabetes-patienter, som ikke har svært behandlelige sygdomme. Diabetesambulatorierne skal varetage behandlingen af de type 2-diabetes-patienter, som har svære komplikationer, samt de patienter, for hvem behandlingsmålene ikke kan opnås i almenpraksis (1) (**4**).

Den ovennævnte anbefaling bygger på en ekspertvurdering, idet der kun er få undersøgelser af, hvilken organisationsform der resulterer i den mest optimale omsorg og behandling af patienter med type 2-diabetes.

Hvilke elementer indgår i organisationen?

En bedre omsorg og behandling kan nås gennem påvirkning af en eller flere af de dele, som indgår i organisationen. Disse delelementer kan være:

- Patienterne og/eller behandlerne.
- Uddannelsestilbud, inklusive motivation og færdighedstræning af ovenstående grupper.
- Ustruktureret behandling, hvor de enkelte behandlere helt frit bestemmer, hvilket tilbud patienterne skal have, kontra en struktureret behandling, hvor man fra centralt hold beslutter, hvilke tilbud der skal gives, og evt. bestemmer og definerer samarbejdsformen, f.eks. »shared care« med samarbejdsaftaler mellem primær- og sekundærsektoren.
- Benyttelse af kvalitetssikringssystemer med f.eks. computerstyrede påmindelser af patienter og behandlere i relation til opfølgende besøg og undersøgelser.

Fra videnskab til daglig klinisk praksis – behov for sundhedstjenesteforskning

Hovedparten af lægevidenskabelige undersøgelser omhandler teknologiske spørgsmål. De videnskabelige resultater er ofte opnået under gunstige forhold. Ofte initieres og udføres undersøgelserne af højt motiveret personale, hvis arbejde hovedsageligt koncentrerer sig om forskning. Deltagerne er ofte selekterede og motiverede patienter indlagt eller henvist til indlæggelse eller et hospitals-

ambulatorium. De økonomiske ressourcer og tidsrammerne er ofte bedre end i den kliniske hverdag. Det er derfor langt fra givet, at de samme gunstige resultater kan opnås i dagligt klinisk arbejde, hvor patienterne ofte er uselekterede, hvor det kliniske personale ikke har samme uddannelse, tid og engagement, og hvor økonomiske og tidsmæssige rammer ikke nødvendigvis lever op til samme standard som i de videnskabelige undersøgelser. F.eks. er det vist, at halvdelen af den blodglukosesænkende effekt forsvandt, da intensivt insulinbehandlede type 1-diabetes-patienter efter afslutning af en videnskabelig undersøgelse overgik til et højt specialiseret diabetesambulatorium (592) (4).

Inden forskningsresultater vedrørende en ny teknologi implementeres i daglig klinisk praksis, tilrådes teknologien derfor afprøvet inden for rammerne af Sundhedstjenesteforskning (592) (4). Sundhedstjenesteforskning har netop til formål at undersøge, om de gunstige resultater opnået under videnskabelige omstændigheder også kan opnås i daglig klinisk praksis. Sådanne undersøgelser er billige at udføre sammenlignet med de omkostninger, sundhedsvæsenet påføres ved blot at frigive en ny teknologi som f.eks. et nyt lægemiddel (593) (1a). Samtidig fortæller de klinikere, patienter, administratorer og politikere, hvordan f.eks. et nyt lægemiddel mest hensigtsmæssigt benyttes. En viden, som sjældent er til stede, når nye lægemidler markedsføres (593) (1a). Som det fremgår nedenfor, er sundhedstjenesteforskning en mangelvare, hvilket i høj grad skyldes en manglende prioritering i forbindelse med fondsbevillinger.

Cochrane-litteraturgennemgang

Der foreligger to litteraturgennemgange fra Cochrane Library vedrørende organisatoriske forholds betydning for omsorg og behandling af patienter med diabetes (512;594) (1a). Disse analyser gennemgås kort nedenfor. Der henvises i øvrigt til bilag 7, hvor de nuværende organisatoriske forhold i Danmark er belyst.

Den ene litteraturgennemgang havde til formål at belyse effekten af diabetesbehandlingen i primærsektoren og sammenligne resultatet med opfølgning i ambulatorier/hospitalsvæsenet (512) (1a). Der fandtes 5 lodtrækningsundersøgelser med tilsammen 1.058 patienter. Patienterne blev fulgt i mindre end to år i fire ud af fem undersøgelser. Den længste opfølgning var fem år. Om end undersøgelserne var uensartet designet, blev der foretaget en metaanalyse. Fælles for undersøgelserne var, at lægerne modtog undervisning, herunder f.eks. kliniske vejledninger. I tre undersøgelser brugtes systematisk påmindelse om kontrol, idet såvel patienter som læger modtog påmindelse om forestående konsultationer.

I undersøgelser, hvor der blev benyttet påmindelser (reminders) af læger og patienter, fandtes der ikke forskel i dødeligheden mellem patienter behandlet i primær- eller sekundærsektoren (OR 1,06, 95% CI 0,53-2,11). HbA1c tendende til at være lavere i primærsektoren (OR -0,28, 95% CI -0,59-0,03), mens antallet af patienter, som ikke blev fulgt op, var lavere i primærsektoren (OR 0,37, 95% CI 0,22-0,61). Undersøgelser, som ikke benyttede veludviklede

støttesystemer for den praktiserende læge, var forbundet med dårligere resultat for patienterne. Livskvalitet, risikoen for hjerte-kar-sygdom, funktionsniveau og udvikling af komplikationer er kun sparsomt belyst i de foreliggende undersøgelser. Forfatterne til litteraturgennemgangen konkluderede: »Ustruktureret opfølgning og behandling i almenpraksis er forbundet med dårligere patientopfølgning, større dødelighed og ringere blodglukoseniveauer end opfølgning og behandling i hospitalsvæsenet. Benyttes støttesystemer som computerudskrevne påmindelser til patienter og læger, kan der i det mindste over kortere tid (2-4 år) etableres en behandlingskvalitet i almenpraksis, som er lige så god som eller bedre end hospitalsambulatorier«. Således støtter disse undersøgelser brugen af computerbaserede påmindelser og gennemgang af patientresultater. Konklusionen gælder praktiserende læger, som er villige til at deltage i undersøgelser, der tilbyder en struktureret opfølgning. De økonomiske omkostninger for patienterne ved omsorg og behandling i almenpraksis er lavere, mens resultaterne af en overordnet omkostningseffektivitetsanalyse er uklar. Forfatterne påpeger, at undersøgelserne, som ligger til grund for deres konklusioner, er for små til at finde forskelle i mange af de undersøgte effektmål, og at der mangler en analyse af de økonomiske omkostninger, patienternes funktionelle status, udvikling af komplikationer, livskvalitet og varighed af hospitalsophold. Forfatterne efterlyser sundhedstjenesteforskning, der belyser, hvilke modeller for samarbejde mellem sundhedssektorerne der resulterer i den bedst mulige behandling.

Den anden litteraturgennemgang fra Cochrane Library (594) (1a) havde til formål at vurdere effekten af forskellige interventioner, der fokuserede på behandlerne i primær- og sekundærsektoren eller på strukturelle og organisatoriske ændringer. I denne litteraturgennemgang indgik 41 undersøgelser involverende mere end 200 praksis og 48.000 patienter med type 1- eller type 2-diabetes. Af disse undersøgelser var 27 lodtrækningsundersøgelser, men også 14 undersøgelser uden brug af lodtrækningsprincippet er inddraget i gennemgangen. Patienterne blev fulgt i mindre end to år i 30 af undersøgelserne. Den længste opfølgning var tre år. Undersøgelserne var så uensartede med hensyn til arten af intervention, deltagersammensætning, størrelse, antal deltagende praksis og ambulatorier samt effektmål, at man på forhånd afskrev at foretage en metaanalyse. Sundhedspersonalet modtog en eller anden form for undervisning (skriftlig eller mundtlig) i næsten alle 41 undersøgelser, og i 38 undersøgelser blev der anvendt en kombination af interventioner. I 12 undersøgelser var interventionen udelukkende rettet imod behandlerne, i 9 imod organisationen og i 20 imod begge dele. I 15 undersøgelser var patientuddannelse et supplement til interventionen. En kombineret intervention over for behandlere og organisationen øgede andelen af patienter, som fik foretaget måling af blodtryk, blodglukose, sukkerhæmoglobin, vægt, kolesteroltal, serumkreatinin og urinanalyse, samt andelen af patienter med opfølgende besøg og henvisninger til undersøgelse af fødder, syn og øjenbaggrund. Der fandtes derimod ikke nogen betydende effekt på patientmål såsom graden af metabolisk regulation eller hyppigheden af komplikationer, hospitalsindlæggelser og død. Cochrane-reviewets forfattere konkluderer, at *de ikke kan fastslå, hvilke interventioner over*

for sundhedspersonalet eller hvilke organisatoriske ændringer der er mest effektive til at optimere diabetesbehandlingen. Det fremgår dog, at interventioner med positiv effekt på klinisk praksis har det til fælles, at der indgår undervisning af sundhedspersonalet kombineret med en eller flere af følgende interventioner: Audit, feedback, lokale konsensusmøder, påmindelser og supervision. Cochrane-reviewet peger endvidere på, at systematisk genindkaldelse af patienterne til kontrol hos lægen kan have en fordelagtig virkning på klinisk praksis. Endelig peger Cochrane-reviewet på, at der også på patientudbyttet kan være en positiv effekt, hvis en kombination af ovenstående interventioner kombineres med patientundervisning, og/eller hvis en sygeplejerske inddrages i behandlingen. Sygeplejersker kan spille en vigtig rolle i den patientorienterede intervention, f.eks. i forbindelse med patientuddannelse, eller som facilitatorer, så patienterne i højere grad følger givne råd og behandlinger (compliance). Forfatterne fremkom med stort set de samme kritiske forbehold som i den ovenfor omtalte Cochrane-analyse og efterlyste også yderligere forskning inden for området.

Barrierer for intensiv brug af lægemidler

Der vides kun lidt om organisatoriske barrierer for intensiv brug af lægemidler. Kvalitative interviews tyder på, at lægers holdning til f.eks. insulininjektioner hindrer implementering af denne behandling. Denne behandling vides ellers at være forbundet med en sådan grad af tilfredshed blandt patienter med dårlig blodglukoseregulation, at patienterne, når de først har prøvet insulinbehandling, overvejende vælger at forsætte dermed (595) (3). Andre undersøgelser har vist, at barrierer imod at indføre diabetesrelateret evidens er knyttet til lægernes alder og viden (596) (2c), roller og funktioner (597) (4) og opfattelse af, at diabetes ikke er en alvorlig sygdom (597) (2c) (595;598) (3). En enkelt undersøgelse afviser dog, at læger ikke betragter diabetes som en alvorlig sygdom (599) (4).

Danske erfaringer

Kvaliteten af diabetesomsorgen i primær- såvel som i sekundærsektoren lever langt fra op til den ideelle standard, som anbefales i nationale og internationale kliniske vejledninger (600;601) (4). Mange diabetespatienter får ikke målt sukkerhæmoglobin. Blandt dem, som får det målt, er sukkerhæmoglobin oftest for højt. Andelen af patienter, der får foretaget øjenundersøgelser, og som henvises til fodterapeuter, synes for lavt (521) (2b). Mange type 2-diabetespatienter får behandling med to eller flere medikamenter på grund af flere samtidigt tilstedeværende risikofaktorer, men der er langtfra tale om systematisk polyfarmaci (se økonomiafsnittet).

Den eneste undersøgelse, som afprøver en intensiv indsats i form af livsstilsændringer og intensiv farmakologisk behandling af type 2-diabetespatienter, er dansk og viser, at et styrket diabetesteam i hospitalsregi kan gennemføre intensiv polyfarmaci overfor patienter med høj risiko for hjerte-kar- og nyresygdom resulterende i udvikling af færre komplikationer. Effekt af livsstilsintervention var i denne undersøgelse marginal (602) (1b).

En anden dansk undersøgelse har vist, at risikofaktorerne for type 2-diabetes-patienter behandlet i almenpraksis kan nedbringes til et niveau, som i andre undersøgelser har vist sig at kunne reducere udviklingen af diabetiske komplikationer (574) (1b). Patienterne tog overraskende nok ikke på i vægt, hvilket ellers ofte ses som en konsekvens af en intensiveret behandling i andre undersøgelser.

De to danske undersøgelser supplerer hinanden, idet undersøgelsen i almenpraksis støtter værdien af undervisning af praktiserende læger suppleret med systematisering af opfølgning og polyfarmakologisk behandling styret af individuelle behandlingsmål, mens den hospitalsbaserede undersøgelse støtter værdien af et veludviklet behandlerteam i ambulatorier, der kan tage sig af patienter med svære komplikationer.

Hvis metoderne fra disse undersøgelser skal indføres i daglig klinisk praksis, kræves tilførsel af ressourcer, dels med henblik på undervisning af læger og andre faggrupper, dels med henblik på at sætte opfølgningen i system. Som det fremgår af økonomiafsnittet, er undervisning dog meget billig i forhold til de øvrige udgifter til polyfarmaci.

En tredje dansk-initieret undersøgelse, Addition, er netop påbegyndt. Denne undersøgelse vurderer effekten af at opspore personer med uerkendt diabetes i almenpraksis i Danmark, England og Holland. Addition-undersøgelsen vurderer endvidere effekten af at uddanne praktiserende læger i den motiverende samtale og brug af intensiv polyfarmaci. Resultaterne vedrørende screening forventes offentliggjort inden for 2 år, mens effekten af behandlingen forventes offentliggjort efter 5-års-opfølgningen (37) (5).

Perspektiver

Der skønnes at være et stort behov for industri-uafhængig undervisning af praktiserende læger i mere intensiv og vidensbaseret brug af lægemidler. Den nuværende undervisning varetages overvejende af medicinalindustrien, hvilket er uhensigtsmæssigt, da den har en klar økonomisk interesse i et større forbrug af lægemidler. Det skønnes, at 2 gange 4 timers industri-uafhængig undervisning af praktiserende læger med f.eks. 4 års intervaller vil kunne forbedre brugen af lægemidler til type 2-diabetes-patienter i almenpraksis. Viden er imidlertid ikke en tilstrækkelig forudsætning for en forbedret kvalitet. Det ser ud til at være effektivt, hvis en kombination af interventioner over for sundhedspersonalet kombineres med patientundervisning, og/eller hvis en sygeplejerske inddrages i behandlingen. Der skal være tid til at informere, motivere og aktivere patienterne. Det vækker i den sammenhæng bekymring, at antallet af praktiserende læger er faldende, samtidig med at flere opgaver lægges ud i almenpraksis, hvilket skønnes at kunne medføre en lavere tærskel for henvisning til diabetesambulatorierne med deraf øget behov for ressourcer. Om en øget brug af sygeplejersker i almenpraksis kan afhjælpe denne situation, er uklart.

Systematisk genindkaldelse af patienterne til kontrol hos lægen kan have en fordelagtig virkning på klinisk praksis. Således kunne det være relevant at undersøge effekten af at indføre et system, som mange tandlæger benytter ved indkaldelse til regelmæssigt tandeftersyn. Desuden kunne det være interessant at undersøge effekten af en faglig ydelse i almenpraksis for helårlig diabeteskontrol a la forebyggelseskonsultationen for iskæmisk hjertesygdom. Der findes imidlertid ingen undersøgelser, som har belyst virkningen af et økonomisk incitament.

Der er en stor mangel på sundhedstjenesteforskning, der evaluerer, hvilke organisatoriske tiltag der vil kunne forbedre kvaliteten af diabetesomsorgen i Danmark, herunder hvilke tiltag der bør prioriteres. Det kan ikke udelukkes, at organisatoriske tiltag, der forbedrer den generelle kvalitet af diabetesomsorgen, er en bedre investering end f.eks. intensiv brug af lægemidler eller screening for uerkendt diabetes. En debat om det behandelende personales pligt til og muligheder for efteruddannelse og deltagelse i kvalitetsudvikling samt sundhedstjenesteforskning savnes.

Delkonklusion

- Der findes kun sparsom dokumentation for, hvilken organisation der i Danmark bedst sikrer, at alle type 2-diabetes-patienter får et godt og ensartet tilbud om farmakologisk behandling (4).
- Brug af computere og databaser til registrering af kvaliteten af diabetesomsorgen og til udsendelse af påmindelser til patienter og læger samt et struktureret samarbejde mellem primær- og sekundærsektoren – som anbefalet i Sundhedsstyrelsens redegørelse fra 1994 – kan forbedre diabetesomsorgen (1a).
- En kombination af interventioner over for sundhedspersonalet, herunder medinddragelse af sygeplejersker i diabetesbehandlingen i almenpraksis, og patientundervisning og opstilling af individuelle mål kan forbedre den generelle behandlingskvalitet (1a).
- Der er imidlertid ikke dokumentation for, hvilke faggrupper der bedst varetager information, undervisning, motivation for behandling og opfølgning i relation til en mere intensiv brug af lægemidler (1a).
- Der vides kun lidt om, hvilke barrierer der findes i organisationen og blandt behandlere og patienter med henblik på en mere intensiv brug af lægemidler (2c). Denne brug af lægemidler forudsætter struktureret efteruddannelse af f.eks. praktiserende læger og deres personale samt tilførsel af ressourcer (se økonomiafsnittet) (5).
- Der er et stort behov for sundhedstjenesteforskning, der kan belyse, hvilke organisatoriske tiltag, inklusive brug af polyfarmaci, der vil bedre diabetesomsorgen (4).

5.3 Patientaspektet

Denne gennemgang af patientaspektet fokuserer alene på, hvordan polyfarmakologisk behandling influerer på type 2-diabetes-patienters henvendelse til

sundhedsvæsenet, risikofaktorniveau samt befindende. Endvidere vil det kort blive gennemgået, hvilke barrierer der kan være for, at patienter accepterer polyfarmakologisk behandling. Patientaspektet af livsstilsomlægning omtales i kapitel 4.

5.3.1 Årsager til henvendelse til sundhedsvæsenet

Ved at etablere polyfarmakologisk behandling må det forventes, at antallet af *planlagte* henvendelser vil øges. F.eks. vil der ved start af polyfarmakologisk behandling være behov for hyppig kontrol af patienten og dennes befindende for at finde den bedste kombination af medicin og imødegå medicinske bivirkninger og interaktioner. Derimod forventes det hverken, at der sker en øgning i antallet af *spontane* henvendelser til sundhedsvæsenet pga. patientens diabetesbehandling, eller at antallet af henvendelser til sundhedsvæsenet af *anden årsag* øges.

5.3.2 Betydning for patienten af farmakologisk og polyfarmakologisk behandling

Det følgende bygger på patienters holdninger og erfaringer med medicinsk behandling generelt, da der ikke findes opgørelser over diabetespatienters oplevelse af polyfarmakologisk behandling. Der findes kun meget få studier med et højt evidensniveau, hvorfor der i dette afsnit også er brugt kilder med lavere evidens. Der findes ingen studier, der beskriver diabetespatienters oplevelser i forbindelse med en intensivering af den medicinske behandling af flere risikofaktorer. De fleste patienter oplever overgangen fra tabletbehandling til insulinbehandling som en betydelig ændring af deres hverdag. I det følgende er der derfor lagt vægt på patienters oplevelse af befindendet (Quality of Life) ved intensiveret behandling af forhøjet blodglukose.

Størstedelen af den polyfarmakologiske behandling gives for at nedsætte risikoen for at udvikle diabetiske komplikationer, ikke for at fjerne symptomer. Netop forekomsten af diabetiske komplikationer angives som forklarende faktor for, at type 2-diabetes-patienter vurderer deres befindende til at være dårligere end personer uden diabetes (603;604) (**2b**) (605). Desuden vil der være en gruppe af diabetespatienter, som er så dårligt regulerede, at en intensiveret behandling også vil fjerne symptomer på sygdommen og derved også øge velværet (606) (**2b**).

En lodtrækningsundersøgelse tyder på, at bedre glykæmisk regulation i nogle tilfælde opleves som en byrde i det daglige på trods af målelig forbedring af den glykæmiske regulation (607) (**1b**). På trods af denne var patienter i en anden undersøgelse mere tilfredse med den intensive behandling (insulin), selvom de følte sig mere syge end en kontrolgruppe, der ikke behøvede insulin for at opnå samme gode regulation (606) (**2b**). Endvidere ses, at ældre type 2-diabetes-patienter i insulinbehandling angiver dårligere befindende (livskvalitet) end patienter i tablet- og/eller diætbehandling, selvom der kontrolleres for andre faktorer (608) (**2b**). Dette er dog ikke fundet hos type 2-diabetes-patienter, behandlet i almenpraksis, hvor der ikke er forskel på patienternes vur-

dering af befindendet, når de behandles med eller uden insulin (609) **(2b)**. Dog angiver patienter i insulinbehandling flere problemer, hvad angår smerter og social kontakt (609) **(2b)**.

En mulig forklaring på disse modstridende resultater om insulinbehandling og vurdering af befindendet er, at insulinbehandling og befindende skal ses i forhold til, hvorvidt patienterne før initiering af insulinbehandling har haft dårlig blodglukoseregulation *med* symptomer, samt om såvel blodglukoseregulationen som symptomomfanget er blevet forbedret (610) **(2b)**. Ved dårlig diabetesregulation nedsætter insulinbehandling således ikke befindendet (611) **(1b)** (612) **(1b)**. 89-100% af patienter, der som led i en videnskabelig undersøgelse startede insulinbehandling, valgte at fortsætte med denne efter afslutning af undersøgelsen (605;613;614) **(4)**.

Uagtet at patienternes dagligdag bliver påvirket af at skulle tage medicin, viser det sig, at det er mindre indgribende at indtage medicin end at skulle omlægge livsstils- og kostvaner (615;616) **(2b)**.

5.3.3 Barrierer for polyfarmakologisk behandling

Der er flere barrierer for polyfarmakologisk behandling, om end disse er dårligt belyst for diabetes. Derfor er de barrierer, der fokuseres på i nedenstående afsnit, knyttet til behandlingsmæssige bivirkninger, doseringsmæssige problemer samt faktorer af betydning for, om lægen initierer optimal behandling af diabetessygdommen – herunder også patientens og lægens holdning til insulinbehandling.

De typiske barrierer mod medicinsk behandling, set fra patientsiden, er følgende:

- Manglende mærkbar effekt af behandlingen, enten fordi patienten ikke har symptomer, der berettiger til behandling, eller fordi patienten ikke mærker bedring af symptomerne, efter at behandling er initieret (607) **(1b)** (610) **(2b)**.
- Behandlingen har bivirkninger (617) **(4)**.
- Doseringen er svær at håndtere, f.eks. pga. antal doseringer pr. dag (618) **(1a)** (619) **(1b)** (620) **(2b)**, tidspunkter for indtagelse, emballage, og/eller problemer med at indtage medicin.
- Patientens sygdomsforståelse (617) **(4)** afviger fra den lægelige sygdomsforståelse.
- Fortrængning af at have en kronisk sygdom (446) **(2b)** (598)**(2c)** og dermed også manglende forståelse for, at behandling er nødvendig for at forebygge komplikationer i fremtiden.
- Velovervejet »nej tak« begrundet af, at omkostningerne (f.eks. i form af frygt for en indgriben i friheden i hverdagen samt eventuelle bivirkninger ved at indtage medicin) ikke opvejer de personlige fordele heraf, f.eks. udskydelse af komplikationer og/eller færre symptomer.
- Økonomiske, sociale og/eller arbejdsmæssige forhold (617) **(4)**.

- Manglende social støtte (621) **(2b)**.
- Manglende viden (446) **(2b)** (598) **(2c)**.

Hos de patienter, hvor den polyfarmakologiske behandling resulterer i en forbedring af blodglukoseregulationen, vil der være risiko for, at antallet af episoder med for lav blodglukose øges (622) **(2a)**, hvilket bl.a. var erfaringerne fra UKPDS-undersøgelsen (383) **(1b)**.

Endvidere har de fleste undersøgelser vist, at en optimering af blodglukoseregulationen er forbundet med vægtøgning (623) **(1b)**. Derimod har en nyere randomiseret dansk undersøgelse udført i almenpraksis vist tilsvarende blodglukoseniveauer som i den engelske undersøgelse (UKPDS), men uden vægtøgning (574) **(1b)**.

Alle typer af markedsført medicin er blevet undersøgt for bivirkninger før markedsføringen. Dette er imidlertid sket, hvor præparatet er givet alene. Det er ikke muligt at udføre store lodtrækningsundersøgelser til belysning af forekomsten af bivirkninger, når der gives mange forskellige slags medicin samtidigt. Dette gør det umuligt at udtale sig om arten og hyppigheden af bivirkninger for det enkelte lægemiddel, når det skal gives i kombination med andre medikamenter. Derfor er det også svært før starten af en ny behandling at redegøre for risikoen for bivirkninger hos den enkelte patient (624) **(4)**. På den ene side er det lidet sandsynligt, at der vil være hyppige uerkendte bivirkninger af de polyfarmakologiske behandlinger, der påtænkes indført, da mange diabetespatienter allerede igennem flere år har fået denne slags behandling. På den anden side har man set, at bivirkninger forårsaget af polyfarmakologisk behandling indhentes mange år efter, at et nyt lægemiddel er blevet markedsført. Disse bivirkninger er oftest sjældne og alvorlige, hvilket bl.a. har været tilfældet med et nyt blodglukosesænkende (625) **(1a)** og et kolesterolsænkende (626) **(4)** præparat.

5.3.4 Medicindosering i forbindelse med polyfarmaci

Doseringen kan også udgøre en barriere for polyfarmakologisk behandling. Det kunne forventes, at doseringsmæssige problemer ville blive opvejet af f.eks. fravær af symptomer, men det har overraskende vist sig, at der ikke er nogen tydelig sammenhæng mellem bedring af symptomer og patientcompliance (627) **(2b)**. En mulig forklaring er, at det i nogle tilfælde er mindre problematisk for patienten at håndtere symptomer i dagligdagen frem for at følge et behandlingsregime (628) **(1b)**. Den største barriere for optimal indtagelse af aftalt medicin synes at være antallet af gange, medicinen skal indtages dagligt (618) **(1a)** (619) **(1b)**. Hvis medicinen er fordelt på mere end to tidspunkter pr. dag, er compliance ringere (628) **(1b)** (629) **(4)**. Dette er også fundet i undersøgelser, der omfatter patienter med type 2-diabetes i oral antidiabetisk behandling (620) **(2b)**. Om dette også gælder blodglukosesænkende medicin, der gives til måltiderne (tabletter eller insulin), er ikke belyst i den tilgængelige litteratur.

5.3.5 Patientens holdning til polyfarmaci

Opfølgende undersøgelser viser, at mellem 5 og 10% af diabetespatienterne ikke har kontakt med sundhedsvæsenet overhovedet (616) (2b). Det drejer sig dog især om patienter med nykonstateret diabetes. Hvor mange diabetespatienter, der »takker nej« til polyfarmakologisk behandling, hvis denne er indiceret ud fra en vurdering af patientens risikoprofil, vides ikke. Vi ved derimod, at flere diabetespatienter i Danmark allerede i dag er i polyfarmakologisk behandling. I Århus Amt er knap 80% af alle type 2-diabetes-patienter i farmakologisk behandling med enten blodglukosesænkende, blodtrykssænkende eller kolesterolsænkende medicin. Hvor mange patienter, der vil acceptere fuld polyfarmakologisk behandling i hverdagen, hvis denne er indiceret, er ukendt. Ud fra litteratur, der omhandler compliance ved kroniske sygdomme, skønner vi, at 50-70% af den foreskrevne medicin indtages (630) (1b) (631) (2b) (615) (2b). Ud over patientbarrierer for polyfarmakologisk behandling kan der også være barrierer fra den behandelende læge som anført i organisationsafsnittet.

5.3.6 Succesfuld gennemførelse af polyfarmakologisk behandling

I ovenstående gennemgang har vi fremlagt barrierer mod polyfarmakologisk behandling. Disse må der tages hensyn til, før en polyfarmakologisk behandling kan gennemføres med succes. Primært må patienten inddrages maksimalt i beslutningen om at intensivere behandlingen og senere i selve i behandlingen: Kun gennem god information og sygdomsforståelse vil det være muligt at motivere patienten for langvarig intensiv polyfarmakologisk behandling, hvis dette er lægeligt påkrævet (632) (4). For at motivere patienten for fortsat medicinindtagelse er det vigtigt at tage hensyn til dels antallet af tabletter, dels fordeling af disse på døgnet. Sluttelig må det anbefales, at patienten følges nøje, såvel i opstartsfasen med ny medicin som på de tidspunkter, hvor der er sygdomsændringer, for at imødegå bivirkninger og interaktioner fra medicinen.

Delkonklusion

- Der savnes i udtalt grad undersøgelser, som viser, hvilken information patienter ønsker og behøver for selv at deltage i beslutningen om påbegyndelse af farmakologisk behandling og de regelmæssige behandlingsjusteringer (5).
- Ligeledes efterlyses undersøgelser om, hvordan patienter motiveres til vedvarende, ofte livslang farmakologisk behandling. Patienter ønsker fuld besked vedrørende alle behandlingsmuligheder, allerede når diagnosen stilles, samt besked om, hvordan sygdommen og behandlingen vil udvikle sig, efterhånden som den skrider frem (4).
- Bivirkninger ved brug af et enkelt lægemiddel er velkendt, mens hyppigheden og arten af bivirkninger specielt ved brug af flere lægemidler samtidigt (polyfarmaci) kun er belyst i ringe omfang (4).
- Patienters holdning, livskvalitet og oplevelse af behandling ved ordination af mange forskellige lægemidler samtidigt (polyfarmaci) er kun belyst i ringe omfang (5).

5.4 Økonomi

Dette afsnit handler om de samfundsøkonomiske konsekvenser af behandling af type 2-diabetes med lægemidler. I afsnittet søges følgende spørgsmål besvaret:

- Hvor store er de samlede direkte omkostninger til løbende kontrol og farmakologisk behandling af type 2-diabetes?
- I hvilken grad anvendes polyfarmakologisk behandling i dag?
- Hvad er forholdet imellem omkostninger og effekter ved intensiv polyfarmakologisk behandling?
- Påvirker ændrede måder at organisere behandlingen på de samlede omkostninger og forholdet mellem omkostninger og effekt?

Omkostningerne til kontrol og behandling af type 2-diabetes-patienter i dag beskrives med danske data. Forventelige omkostninger til en eventuel intensivret behandling med lægemidler beregnes med udgang i ekspertvurderinger af det ekstra forbrug af personale, lægemidler m.m.

Der er ikke lavet danske omkostningseffektivitetsanalyser af intensiveret behandling af type 2-diabetes med lægemidler, og det har ligget uden for de tidsmæssige og økonomiske rammer for denne MTV-rapport at udarbejde sådanne analyser. Resultater af udenlandske økonomiske analyser kan ikke umiddelbart overføres til danske forhold pga. forskelle i behandlingspraksis og omkostninger. Udenlandske analyser kan dog give et vist fingerpeg om forholdet mellem omkostninger og effekter. Derfor gennemgås eksisterende udenlandske analyser af intensiveret behandling af diabetes med flere typer af lægemidler.

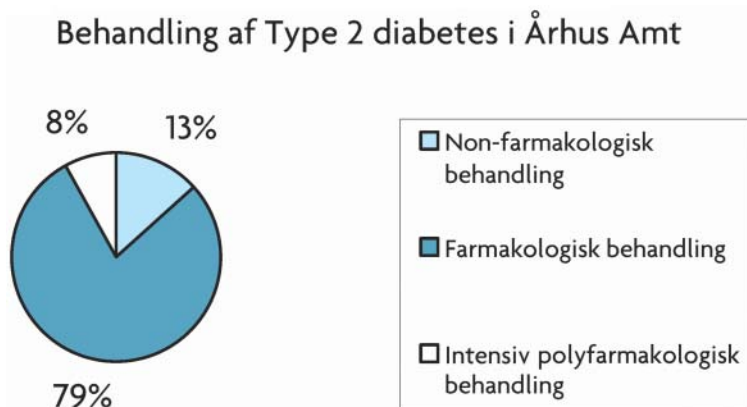
5.4.1 Graden af polyfarmakologisk behandling i dag

Med tal fra registeret over type 2-diabetes-patienter i Århus Amt kan graden af polyfarmaci ved den nuværende behandlingspraksis beskrives. Registerets tal anvendes intensivt i det følgende. Metoden, hvormed registeret er dannet, er beskrevet i bilag 8.

Hovedparten af type 2-diabetes-patienter behandles med lægemidler, 13% behandles uden brug af lægemidler, mens kun 8% af patienterne i dag samtidigt behandles med blodglukose-, blodtryks- og lipidregulerende lægemidler (figur 5.4.1).

Henholdsvis 20, 35 og 1 procent af type 2-diabetes-patienterne får to eller flere lægemidler til behandling af forhøjet blodglukose, blodtryk og lipider (figur 5.4.2).

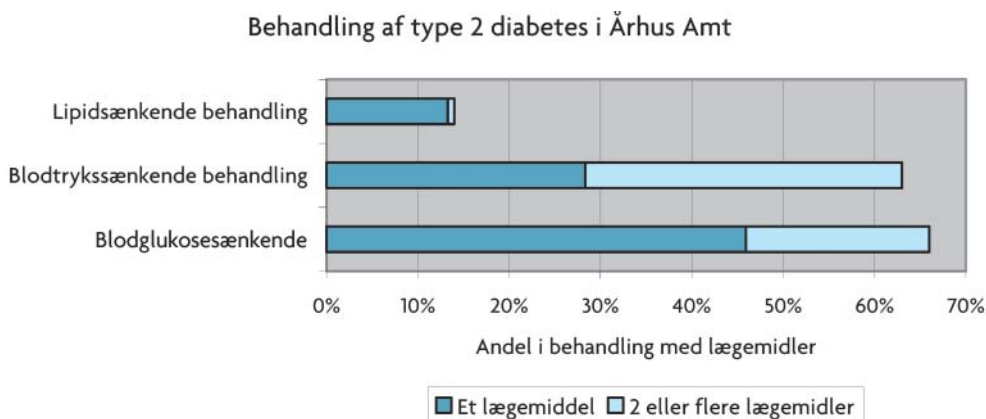
FIGUR 5.4.1. Behandling af type 2-diabetes i Århus Amt, fordeling på non-farmakologisk, farmakologisk og polyfarmakologisk behandling



Kilde: Data fra projektet: »Monitorering af type 2-diabetes i Århus Amt« v. læge, ph.d. Jette Kolding Kristensen (520).

Note: Intensiv polyfarmakologisk behandling er defineret som samtidig behandling med blodglukose-, blodtryks- og lipidregulerende lægemidler.

FIGUR 5.4.2. Behandling af type 2-diabetes i Århus Amt. Blodglukose-, blodtryks- og lipidsænkende behandling



Kilde: Data fra projektet: »Monitorering af type 2-diabetes i Århus Amt« v. læge, ph.d. Jette Kolding Kristensen (520).

5.4.2 Nuværende behandlingspraksis, ressourceforbrug og omkostninger

Langt størstedelen (85%) af danske type 2-diabetes-patienter kontrolleres i almenpraksis uden brug af sygehusvæsenets diabetesambulatorier (520). Ressourceforbrug og omkostninger pr. patient pr. år for type 2-diabetes-patienter er beskrevet i tabel 5.4.1. Ressourceforbruget og omkostningerne er afgrænset til løbende kontrol og medicinsk behandling af de i dette afsnit behandlede risikofaktorer. Sygehusindlæggelser, kontrol/screening for diabetiske forandringer i øjne og fødder og behandling af diabeteskomplikationer indgår *ikke* i opgørelserne. Omkostningerne til kontrol og behandling er opgjort som de

samlede direkte behandlingsomkostninger, dvs., at omkostninger indgår, uanset hvem der betaler, men at indirekte omkostninger såsom tidsforbrug/tabt arbejdsfortjeneste for patienterne ikke indgår. Enhedsomkostningerne er baseret på sygesikringens takster (17), DRG-takster (633) og et privat laboratoriums takster (18) og er dokumenteret i bilag 4¹⁵. Omkostningerne til kontrol og medicinsk behandling udgør ca. 4.900 kr./patient/år, hvoraf 70% er medicinomkostninger.

TABEL 5.4.1

Nuværende behandlingspraksis, ressourceforbrug og omkostninger

Personaleforbrug/Kontakter til sundhedsvæsenet	Antal besøg/ person/år	Omkostninger/ person/år
Besøg hos almenpraktiserende læge (a)	3,6	362
Diabetesambulatoriebesøg (b)	0,2	313
I alt		675
Medicin (andel i behandling)	%-andel i behandling	Omkostninger/ person/år
Blodglukoseregulation		
OHA	52%	611
Insulin	9%	678
OHA+insulin	5%	435
Lipidregulation (c)	14%	561
Blodtryksregulation (c)	63%	1.113
Antikoagulation	20%	36
I alt		3.434
Øvrigt ressourceforbrug (biokemi)	Antal/år	Omkostninger/ person/år
Blodglukosestrips	20	140
Blodglukose (egen læge)	2,7	127
HbA1c	3,3	455
Kolesterol	0,2	21
Urin-albumin/-kreatinin	0,5	53
I alt		796
Kontrol- og behandlingsomkostninger i alt		4.906

(a) Tallet er justeret for (eksklusive) ikke-diabetesrelaterede konsultationer. Danskere på 46 år og derover har 3,6 konsultationer i gennemsnit.

(b) Dette inkluderer bl.a. diætist.

(c) Disse tal er for alle type 2-diabetes-patienter.

Kilde: Data vedr. ressourceforbrug er fra projektet: »Monitorering af type 2-diabetes i Århus Amt« v. læge, ph.d. Jette Kolding Kristensen (520). Dog er tallene for kolesterol, urinalbumin og antikoagulationsbehandling arbejdsgruppens kvalificerede skøn.

Hvis det antages, at behandlingspraksis er identiske i Århus Amt og i hele Danmark, og at der er ca. 110.000 kendte type 2-diabetes-patienter i Danmark (634), kan de samlede udgifter til løbende kontrol og medicinsk behandling af

15 Takster er ikke nødvendigvis lig de reelle omkostninger. Laboratorietaksterne er baseret på detaljerede omkostningskalkuler, hvilket på et mere overordnet niveau også gælder for DRG-takster. Der findes ikke omkostningsstudier på sygesikringsområdet, der kan belyse de forhandlede taksters eventuelle afvigelse fra de reelle omkostninger. Sygesikringstakster og laboratorietakster har desuden den fordel, at de afspejler de reelle omkostninger, det offentlige må afholde i tilfælde af aktivitetsændringer.

type 2-diabetes-patienter i Danmark beregnes til godt 0,5 mia. kr. (heri indgår ikke screening for eller behandling af følgesygdomme, ligesom eventuelle indlæggelsesomkostninger pga. diabetes heller ikke indgår).

5.4.3 Intensiv systematisk polyfarmaci, ressourceforbrug og omkostninger

Intensiveret behandling med mange lægemidler med det mål at opnå optimal kontrol af alle risikofaktorer vil kræve væsentligt flere ressourcer, formentlig både et større forbrug af medicin og et større forbrug af personale og andre ydelser. Da en sådan intensiveret, polyfarmakologisk behandlingsform ikke er afprøvet i almenpraksis i Danmark, findes der ikke data for, hvor stort et ekstra ressourceforbrug der vil være tale om. I mangel af konkrete data er der foretaget ekspertvurderinger af det forventede ekstra ressourceforbrug. Disse vurderinger præsenteres i tabel 5.4.2 for en risikogruppe af type 2-diabetes-patienter med mikroalbuminuri/albuminuri og/eller åreforkalknings sygdom i hjertet.

For at beskrive de mulige økonomiske konsekvenser af øget brug af intensiv polyfarmakologisk behandling af type 2-diabetes i Danmark anvender vi i det følgende to scenarier for organiseringen af behandlingen, som vi benævner »systematisk polyfarmaci« og »realistisk polyfarmaci«.

Vi definerer disse to scenarier på følgende måde:

- »**Systematisk polyfarmaci**« betyder, at alle type 2-diabetes-patienter med en given indikation (f.eks. mikroalbuminuri og/eller tidligere åreforkalknings sygdom i hjertet) behandles med alle de lægemidler, og i den dosis, der kan tilrådes på basis af videnskabelig evidens. Dette beskriver derfor de maksimale omkostninger ved farmakologisk behandling af type 2-diabetes.
- »**Realistisk polyfarmaci**« beskriver en verden, hvor der tages hensyn til, at ikke alle patienter tilbydes, tåler, ønsker eller magter samtidigt at indtage lægemidler med virkning på blodglukose, blodtryk, kolesterol og 'fortynding' af blodet (hjertemagnyl) samt lægemidler for eventuelle andre kroniske sygdomme. Ved realistisk polyfarmaci har vi ud fra tilgængelig litteratur og anden viden kombineret med konsensus i gruppen skønnet over, hvor stor en andel af patienterne der bliver behandlet, når en fornøden organisation – inklusive uddannelse – er på plads.

TABEL 5.4.2

Forventet ressourceforbrug ved intensiv systematisk polyfarmaci. Patienter med mikroalbuminuri/albuminuri og/eller tidligere åreforkalkningssygdom i hjertet

	Nuværende behandling (risikopopulation)	Systematisk polyfarmaci	Realistisk polyfarmaci
Personaleforbrug/Kontakter i sundhedsvæsenet	Antal besøg/person/år	Antal besøg/person/år	Antal besøg/person/år
Besøg hos almenpraktiserende læge (a)	4,5	4,5	5,5
Diabetesambulatoriebesøg (b)	0,6	3,0	1,0
Medicin (andel i behandling)	%-andel i behandling	%-andel i behandling	%-andel i behandling
Blodglukoseregulation			
OHA	70%	50%	65%
Insulin	18%	10%	5%
OHA + insulin	12%	40%	30%
Lipidregulation (c)	14%	100%	70%
Blodtryksregulation (c)	63%	100%	70%
Antikoagulation	40%	100%	70%
Medicin (andel i flerstofbehandling)			
OHA			
Ét lægemiddel	69%	35%	50%
To lægemidler	31%	65%	50%
Blodtryksbehandling			
Ét lægemiddel	45%	20%	30%
To lægemidler	35%	50%	50%
Tre eller flere lægemidler	20%	30%	20%
Øvrigt ressourceforbrug (biokemi)	Antal/år	Antal/år	Antal/år
Blodglukosestrips	50	200	100
Blodglukose (egen læge)	2,7	4,0	3,5
HbA1c	3,3	4,0	3,5
Kolesterol	0,5	1,0	1,0
Urin-albumin/-kreatinin	0,5	1,0	1,0

Værdier for forventet ressourceforbrug ved hhv. systematisk og realistisk ressourceforbrug er ekspertvurderinger. Værdierne er fremkommet ved konsensus-etablering¹⁶ i arbejdsgruppen vedr. polyfarmaci og er efterfølgende accepteret som acceptable skøn af den samlede MTV-arbejdsgruppe.

Ressourceforbruget ved systematisk hhv. realistisk polyfarmaci forventes at være det samme for personer i risikogruppen med mikroalbuminuri/albuminuri og/eller åreforkalkningssygdom i hjertet og for øvrige type 2-diabetes-patienter.

Tallene for nuværende behandlingspraksis er baseret på en gruppe, der er i samtidig blodglukose-, blodtryks- og lipidregulerende behandling. Disse tal må betragtes som et estimat for værdierne i risikogruppen med mikroalbuminuri/albuminuri og/eller åreforkalkningssygdom i hjertet.

Det antages, at der ikke er patienter i denne særlige risikogruppe, hvis blodglukose alene reguleres non-farmakologisk.

(a) Tallet er eksklusive ikke-diabetesrelaterede konsultationer. Danskere på 46 år og derover har 3,6 konsultationer i gennemsnit.

(b) Dette inkluderer bl.a. diætist.

(c) Disse tal er for alle type 2-diabetes-patienter.

Kilde: (Nuværende behandling): Data fra projektet: »Monitorering af type 2-diabetes i Århus Amt« v. læge, ph.d. Jette Kolding Kristensen (520). Dog er tallene for kolesterol, urinalbumin, blodglukosestrips og antikoagulationsbehandling arbejdsgruppens kvalificerede skøn. Andelen af patienter, der er i behandling med hhv. 1. 2. og 3 eller flere blodtrykslægemidler, er arbejdsgruppens kvalificerede skøn baseret på data fra Århus-registeret, projektet »Diabetesomsorg i almen praksis« samt UKPDS- og HOT-studierne.

16 Konsensus-etablering omfatter individuelle ekspertvurderinger. Præsentation af gennemsnit, maksimum og minimum i gruppen og efterfølgende diskussion mhp. etablering af konsensus omkring ét estimat.

Selvom mange almenpraktiserende læger har et godt kendskab til elementerne i en optimal diabetesbehandling, skønnes det for både systematisk og realistisk polyfarmaci nødvendigt at gennemføre en ekstraordinær uddannelsesindsats (2×4 timer) for alle almenpraktiserende læger¹⁷.

Der vil derfor være opstartsomkostninger til kurser og tabt arbejdsfortjeneste til de almenpraktiserende læger. Disse opstartsomkostninger skønnes at ville udgøre 7-18 mio. kr.¹⁸ (tabel 5.4.3). Et vigtigt grundlag for øget brug af polyfarmakologisk behandling i almenpraksis vil være en revideret klinisk vejledning. Da en sådan formodentligt vil blive udarbejdet under alle omstændigheder, er udgifterne hertil ikke medtaget.

Baseret på ressourceforbruget i tabel 5.4.2 og relevante enhedsomkostninger kan de nuværende samlede kontrol- og behandlingsomkostninger pr. person pr. år estimeres til ca. 8.600 kr. for personer med mikroalbuminuri/albuminuri og/eller åreforkalkningssygdom i hjertet, og omkostningerne til systematisk og realistisk polyfarmakologisk behandling kan estimeres til hhv. 20.500 kr./person/år og 13.200 kr./person/år¹⁹. Disse omkostninger kan sammenlignes med de nuværende gennemsnitlige kontrol- og behandlingsomkostninger på ca. 4.900 kr./person/år for alle type 2-diabetes-patienter set under ét (tabel 5.4.1).

Meromkostningerne ved at indføre intensiv polyfarmakologisk behandling i Danmark beregnes som antal berørte diabetespatienter gange forskellen i omkostninger pr. person pr. år imellem nuværende situation og en eventuel fremtidig situation med systematisk eller realistisk polyfarmakologisk behandling.

Det vurderes, at en implementering af intensiv farmakologisk behandling af alle type 2-diabetes-patienter i Danmark vil udløse årlige ekstraomkostninger i størrelsesordenen mellem 0,9 mia. kr. (realistisk polyfarmaci) og 1,7 mia. kr. (systematisk polyfarmaci), jf. tabel 5.4.3. Dette svarer i runde tal til henholdsvis en tre- eller firedobling af de nuværende omkostninger.

Omkostningsskønnet er baseret på ekspertvurderinger af det ekstra ressourceforbrug (tabel 5.4.2) og de estimerede omkostninger pr. person pr. år samt en antagelse om, at behandlingspraksis i Århus Amt ikke er forskellig fra det øvrige Danmark.

Der vil også være opstartsomkostninger, men set i forhold til de årlige udgifter er opstartsomkostningerne ubetydelige (7-18 mio. kr.).

Patienter med mikroalbuminuri/albuminuri og/eller åreforkalkningssygdom i hjertet udgør en særlig risikogruppe, som ud fra en samlet vurdering skønnes at have gavn af intensiv polyfarmakologisk behandling. Antallet af personer i

17 Der er ikke indregnet omkostninger til løbende efteruddannelse af praktiserende læger, idet det antages at indholdet, men ikke det samlede omfang af undervisning, vil ændre sig i tilfælde af, at polyfarmakologisk behandling udbredes.

18 Der er skønnet en deltagelsesprocent på henholdsvis 100% og 40% under systematisk og realistisk polyfarmakologi.

19 Der er forudsat uændret produktmiks. I praksis kan der blive tale om, at der ved øget brug af polyfarmaci kan blive tale om et skift mod dyrere lægemidler.

denne gruppe er ikke kendt, men kan ud fra det danske projekt »Diabetesomsorg i almen praksis« vurderes til at udgøre ca. 48% af type 2-diabetes-patienter (635) eller ca. 53.000 personer.

Intensiv polyfarmakologisk behandling af denne risikogruppe vil årligt medføre ekstraomkostninger på mellem 250 mio. kr. (realistisk polyfarmaci) og 630 mio. kr. (systematisk polyfarmaci) jf. tabel 5.4.3, hvilket betyder, at de samlede udgifter til behandling og kontrol af type 2-diabetes-patienter vil øges i størrelsesordenen 46-117%. Der vil også her være opstartsomkostninger på 7-18 mio. kr.

De estimerede omkostninger ved systematisk og realistisk polyfarmaci er baseret på den nuværende population af erkendte type 2-diabetes-patienter. Hvis der samtidig indføres en eller anden form for screening for type 2-diabetes, så vil det betyde, at omkostningerne til polyfarmakologisk behandling vil kunne øges væsentligt, hvis også de diabetespatienter, som identificeres ved screening, tilbydes intensiv polyfarmakologisk behandling.

TABEL 5.4.3

Meromkostninger ved en intensiv polyfarmakologisk behandling af type 2-diabetes-patienter i Danmark

	Årlige meromkostninger (kr.)	Opstartsomkostninger (kr.)
Ekstra behandlingstilbud til alle type 2-diabetes-patienter		
Systematisk polyfarmaci	1.720.000.000	18.000.000
Realistisk polyfarmaci	920.000.000	7.000.000
Ekstra behandlingstilbud til type 2-diabetes-patienter med særlig høj risiko for udvikling af følgesygdomme (mikroalbuminuri/albuminuri og/eller åreforkalkningssygdom i hjertet)		
Systematisk polyfarmaci	630.000.000	18.000.000
Realistisk polyfarmaci	250.000.000	7.000.000

5.4.4 Intensiv systematisk polyfarmaci, forholdet mellem omkostninger og effekter

Litteratursøgningen identificerede ingen omkostningseffektivitetsanalyser af samtidig intensiv polyfarmakologisk behandling af flere risikofaktorer. Et dansk studie af omkostningseffektiviteten ved intensiv polyfarmakologisk behandling af type 2-diabetes-patienter fundet ved screening er igangsat, men vil først kunne rapporteres om 6-7 år (37).

Tre analyser vurderer omkostningseffektiviteten af intensiv polyfarmakologisk behandling af én risikofaktor, og én analyse vurderede i tre separate analyser omkostningseffektiviteten af polyfarmakologisk intervention mod to risikofaktorer og monofarmakologisk intervention mod en tredje risikofaktor (tabel 5.4.4).

Intensiv polyfarmakologisk blodglukosebehandling

I en amerikansk analyse er der anvendt en simulationsmodel, der anvender eksisterende viden fra epidemiologiske og kontrollerede kliniske undersøgelser til at estimere konsekvenserne af intensiv polyfarmakologisk blodglukosebehandling på levetid samt livskvalitet og omkostninger i patienternes restlevetid (72). Omkostningerne pr. vundet kvalitetsjusteret leveår var ca. USD 16.000 (DKR 130.000) ved basissceneriet. Intensiv blodglukosebehandling var mere omkostningseffektivt for yngre personer end for ældre personer. Ud over at studiet er baseret på amerikanske omkostninger og klinisk praksis, er der en række andre begrænsninger i modellen, som gør, at resultaterne skal fortolkes med forsigtighed (tabel 5.4.4). I et andet tilsvarende modelstudie var omkostningerne pr. vundet kvalitetsjusteret leveår ca. USD 41.000 (330.000 kr.) ved basissceneriet baseret på forventet ressourceforbrug i USA (73). Hvis der i stedet anvendtes faktisk registreret ressourceforbrug fra det engelske UKPDS-studie, var intensiv polyfarmakologisk blodglukosebehandling omkostningsbesparende (og dermed et dominerende alternativ)²⁰. Baseret på UKPDS-studiet kommer en tredje økonomisk analyse af intensiv polyfarmakologisk blodglukosebehandling til det resultat, at de ekstra omkostninger til intensiveret behandling og sparede behandlingsomkostninger som følge af færre følgesygdomme stort set opvejer hinanden (636). Ekstraomkostningerne ved intensiv behandling er estimeret til ca. 48 GBP/patient/år (ca. 570 kr.). Forskellen mellem omkostningerne til intensiv og konventionel behandling var ikke statistisk signifikant forskellige²¹.

Intensiv polyfarmakologisk blodtryksbehandling

Omkostningseffektiviteten af intensiv polyfarmakologisk blodtryksbehandling er også analyseret baseret på UKPDS-data. De ekstra omkostninger til intensiveret blodtryksbehandling og sparede behandlingsomkostninger som følge af færre følgesygdomme opvejer stort set hinanden (637). Ekstraomkostningerne ved intensiv behandling er estimeret til ca. 28 GBP/patient/år (ca. 330 kr.). Forskellen mellem omkostningerne til intensiv og konventionel behandling var ikke statistisk signifikant forskellige. Baseret på en estimering af de forventede restlevetider er omkostningerne pr. vundet leveår ved intensiv blodtryksbehandling estimeret til 720 GBP (8.600 kr.). Der er ikke effekter af livskvalitetsændringer i analysen. Hverken den estimerede forskel i omkostninger eller den estimerede forskel i levetid var signifikant forskellig for de to interventioner. De angivne tal skal vurderes i lyset af dette. I en amerikansk model estimeres omkostningseffektivitetsforholdet til -1959 USD (-23.300 kr.) pr. kvalitetsjusteret leveår, dvs., at intensiv polyfarmakologisk blodtryksbehandling vurderes til at være omkostningsbesparende og dermed et dominerende alternativ (73).

En forudsætning for ovenstående konklusioner er, at følgesygdomme undgås og ikke blot udskydes. Om denne forudsætning holder, vides ikke.

20 Forskellene i omkostninger skyldes bl.a. omkostninger til case-management i USA. I begge tilfælde er der anvendt amerikanske enhedsomkostninger.

21 Der beregnes også et omkostningseffektivitetsforhold baseret på effektmålet hændelsesfrie år, jf. tabel 5.4.4.

Andre økonomiske analyser

Ud over de refererede analyser af polyfarmakologisk behandling er intensiv blodglukosesænkende behandling med metformin oven i de positive effekter på følgesygdomme vist at være omkostningsbesparende hos overvægtige type 2-diabetes-patienter (638;639), mens kolesterolsænkende behandling af diabetespatienter med hjerte-kar-sygdom estimeres at koste mellem 600 og 10.500 kr. pr. vundet leveår (640), for diabetespatienter uden hjerte-kar-sygdom mellem USD 4.000 og USD 40.000 (32.000-320.000 kr.) pr. vundet leveår (641), og ca. 52.000 USD (420.000 kr.) pr. vundet kvalitetsjusteret leveår (73). De sidstnævnte tal er baseret på modelberegninger, men det er som tidligere anført ikke endeligt afklaret i lodtrækningsundersøgelser, om kolesterolsænkende lægemidler faktisk forebygger åreforkalkning hos alle diabetespatienter uden hjerte-kar-sygdom.

Hvor høje omkostninger samfundet er villig til at acceptere for at vinde et (kvalitetsjusteret) leveår, er i sidste ende et politisk spørgsmål. De beskrevne omkostningseffektivitetsforhold er dog ikke usædvanlige i forhold til andre gængse behandlingsformer. Set i forhold til screening for diabetes synes intensiv polyfarmakologisk behandling at have et sammenligneligt eller bedre omkostningseffektivitetsforhold. Set i forhold til screening for diabetisk øjenssygdom synes intensiv polyfarmakologisk behandling at have et sammenligneligt eller ringere omkostningseffektivitetsforhold.

TABEL 5.4.4

Udenlandske omkostningseffektivitetsanalyser af intensiv polyfarmakologisk behandling af type 2-diabetes-patienter

Studie + forfatter	Formål	Metode	Antal + land	Valideret metode	Fund	Begrænsninger
Eastman et al. 1997 (72)	Analysere sundhedsmæssige og økonomiske effekter af behandling af T2-DM med det formål at opnå normale blodglukoseværdier (gennem intensiv polyfarmakologisk behandling)	Model (Semi-Markov Monte Carlo simulering)	Hypotetisk kohorte på 10.000 personer, alder 19-75 år USA	Modelopbygning efter gængse principper i sundhedsøkonomien	Omkostninger pr. vurderet kvalitetsjusteret leveår: USD 16.002. Omkostningseffektivitetsforholdet er bedre for yngre personer og i særlige etniske grupper. Resultater er følsomme for ændringer i diskonteringsraten og for ændringer i antagelser om opnået blodglukoseregulation under hiv. konventionel behandling (HbA1c 10%) og intensiv behandling (HbA1c 7,2%)	<ul style="list-style-type: none"> • Effekt-data fra DCCT (type 1). • Ingen effekt på CVD. • Effekt gennem HbA1c • Eventuelle livskvalitets-effekter knyttet til løbende behandling ikke inddraget
UKPDS 41 Gray et al. 2000 (636)	Estimere omkostningseffektiviteten af intensiv blodglukoseregulation vs. konventionel blodglukoseregulation	Økonomisk analyse baseret på lodtrækningsforsøg	3.867 nydiagnosticerede T2-DM, gennemsnitlig 10 års opfølgning UK	Økonomisk analyse gennemført efter gængse principper i sundhedsøkonomien. Dog usædvanligt effektmål (hændelsesfrie år) ²²	Intensiv blodglukoseregulation øger omkostningerne med GBP 478/patient (ej signifikant). Dette svarer til ca. 48 GBP/patient/år. Inkrementelle omkostninger pr. hændelsesfrit år ved intensivering er GBP 1166. Resultat er følsomt over for antagelser om 'real life'-sourceforbrug, men dette er ikke beskrevet.	<p>Effektmålet for hændelsesfrie år er vanskeligt at fortolke og afspejler ikke forskellene i ændret livskvalitet ved de forskellige hændelser. Baseret på antagelser om ressourceforbrug i en 'real life'-situation.</p> <p>Resultaterne er formodentligt følsomme over for diskonteringsraten, men dette er ikke beskrevet.</p>

22 Hændelser er defineret som: AMI, congestive heart failure, stroke, renal replacement therapy, amputation, cataract extraction, vitreous haemorrhage, death, any cause.

TABEL 5.4.4 Fortsat fra forrige side

<p>UKPDS 40 UK Prospective Diabetes Study Group 2000 (637)</p>	<p>Estimere omkostningseffektiviteten af intensiv (tight) blodtrykskontrol vs. mindre intensiv blodtrykskontrol</p>	<p>Økonomisk analyse baseret på lodtrækningsforsøg</p>	<p>1.148 patienter med T2-DM og forhøjet blodtryk, gennemsnitlig 8,4 års opfølgning UK</p>	<p>Økonomisk analyse gennemført efter gængse principper i sundhedsøkonomien. Dog er det ene af de anvendte effektmål usædvanligt (hændelsesfrie år)²³</p>	<p>Intensiv blodtrykskontrol øger omkostningerne med GBP 237/patient. Dette svarer til ca. 28 GBP/patient/år. Inkrementelle omkostninger pr. vundet hændelsesfrit år ved intensiv kontrol er GBP 1049. Inkrementelle omkostninger pr. vundet leveår ved intensiv kontrol er GBP 720. Resultater er følsomme over for antagelser om 'real life'-resourceforbrug</p>	<p>Hverken den estimerede forskel i omkostninger eller den estimerede forskel i levetid var signifikant forskellig for de to interventioner. De angivne tal skal vurderes i lyset af dette. Livskvalitetsændringer er ikke inddraget i analysen.</p>
<p>CDC Diabetes Cost-effectiveness Group 2002 (73)</p>	<p>Estimere omkostningseffektiviteten af hhv. intensiv blodglukoseregulation, intensiveret blodtrykskontrol og reduktion i kolesterolniveau</p>	<p>Markov-model</p>	<p>Modelkohorte af uspecificeret størrelse Alder 25 år og derover USA</p>	<p>Modelopbygning efter gængse principper i sundhedsøkonomien</p>	<p>Omkostninger pr. vundet kvalitetsjusteret leveår: Intensiv blodglukoseregulation: USD 41.384 (amerikansk resourceforbrug). Omkostningsbesparende/dominerende alternativ (britisk resourceforbrug) Omkostningseffektivitetsholdet for intensiveret blodglukoseregulation er bedre for yngre personer og følger med for ændringer i diskonteringsraten Intensiveret blodtrykskontrol: USD -1959 (dvs. omkostningsbesparende/dominerende alternativ) Reduktion i kolesterolniveau: USD 51.889</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Effekt gennem HbA1c • Eventuelle livskvalitets-effekter knyttet til løbende behandling ikke inddraget.

23 År uden diabetesrelaterede end-points (inden for forsøgsperioden).

5.4.5 Delkonklusioner vedr. sundhedsøkonomi

- De samlede årlige omkostninger til løbende kontrol og medicinsk behandling af type 2-diabetes-patienter i Danmark vurderes til at være godt 0,5 mia. kr.
- Implementering af intensiv polyfarmakologisk behandling af alle type 2-diabetes-patienter i Danmark kan forventes at udløse årlige ekstraomkostninger på mellem 0,9 mia. kr. (realistisk polyfarmaci) og 1,7 mia. kr. (systematisk polyfarmaci). Herudover vil det kræve opstartsomkostninger på ca. 7-18 mio. kr.
- Implementering af intensiv polyfarmakologisk behandling af type 2-diabetes-patienter med mikroalbuminuri/albuminuri og/eller åreforkalknings sygdom i hjertet kan forventes at udløse årlige ekstraomkostninger på 250 mio. kr. (realistisk polyfarmaci) og 630 mio. kr. (systematisk polyfarmaci). Herudover vil det kræve opstartsomkostninger på ca. 7-18 mio. kr.
- Der er ikke dokumentation for omkostningseffektivitetsforholdet ved samtidig intensiv polyfarmakologisk behandling af flere risikofaktorer hos type 2-diabetes-patienter i Danmark. Udenlandske omkostningseffektivitetsundersøgelser indikerer, at intensiv polyfarmakologisk blodglukosebehandling kan være omkostningsbesparende eller medføre omkostninger på op til over 300.000 kr. pr. vundet kvalitetsjusteret leveår. Intensiv polyfarmakologisk blodtryksbehandling kan være omkostningsbesparende eller have et omkostningseffektivitetsforhold, der ligger i størrelsesordenen under 10.000 kr. pr. vundet leveår (ikke kvalitetsjusteret). En forudsætning for disse beregninger af omkostningseffektivitetsforholdet er, at følgesygdomme undgås og ikke blot udskydes. Om denne forudsætning holder, vides ikke.

5.5 Sammenfattende konklusioner og anbefalinger

Generelt

- Blodglukosesænkende medicin fjerner eller mindsker symptomer som hyppig vandladning, tørst, utilsigtet vægttab og træthed (**2b**).
- Blodglukosesænkende medicin reducerer hyppigheden af følgesygdomme i øjne (**1b**), nyrer (**1b**) og nerver (**2b**). For at undgå *en* sendiabetisk følgesygdom skal man behandle 20-50 type 2-diabetes-patienter i 10 år med blodglukosesænkende medicin. Der skal typisk anvendes 1-2 forskellige lægemidler i tabletform indtaget 1-3 gange dagligt (**2b**). Ca. halvdelen af patienterne vil med tiden have behov for at supplere tabletbehandlingen med daglige insulininjektioner for at opnå god blodglukoseregulation (**1bF**).
- Blodtrykssænkende medicin mindsker risikoen for diabetiske følgesygdomme i øjne (**1b**) og nyrer (**1b**) samt risikoen for åreforkalknings sygdomme (**1b**). For at undgå at *en* type 2-diabetes-patient udvikler alvorlig hjerte-kar-sygdom, skal der behandles 6-15 personer i 10 år med blodtrykssænkende medicin (**1b**). Risikoreduktionen er større, jo lavere blodtryksniveau, man opnår ved behandling (**1b**). Der skal oftest anvendes 3-4 forskellige lægemidler i tabletform, givet 1-2 gange dagligt (**1b**).

- Kolesterol-sænkende medicin (lægemidler med virkning på fedtstofferne i blodet) forebygger nye hjerte-kar-sygdomstilfælde hos type 2-diabetes-patienter med kendt åreforkalknings sygdom (**1b**). Der skal behandles 6-8 personer i 10 år for at undgå ét nyt tilfælde. Hvis type 2-diabetes-patienten er uden hjerte-kar-sygdom, er det ikke endeligt afklaret i lodtrækning-sundersøgelser, om disse lægemidler forebygger åreforkalkning. observationsundersøgelser (**2b**) viser dog entydigt en stigende risiko med stigende kolesterol og ændring i blodets fedtsammensætning – forhold, som kan bedres ved behandling med kolesterol-sænkende lægemidler. Der kan oftest behandles med 1 lægemiddel i tabletform, givet 1 gang dagligt.
- Der vil ofte skulle anvendes 5-8 lægemidler for at sikre samtidig effektiv regulation af blodglukose, blodtryk og fedtstofferne i blodet.
- Farmakologisk behandling *reducerer risikoen* for senfølger af type 2-diabetes. Den enkelte patient og behandler kan således ikke vide, om en given behandling vil forhindre senfølger hos den pågældende – kun, at risikoen reduceres.
- Man ved ikke, om man undgår eller blot udskyder følgesygdomme ved forebyggende behandling.
- Man ved ikke, hvor længe døden udskydes ved en given forebyggende behandling.
- 50-70% af de type 2-diabetes-patienter, der er ordineret tabletbehandling, tager tabletterne som ordineret (compliance). Compliance er størst for tabletter givet 1-2 gange dagligt (**2b**).
- Der er bivirkninger ved alle de nævnte behandlinger (**2b**).
- Inden for blodglukosemedicin savnes der flere sammenlignende undersøgelser, som endeligt viser, hvilket eller hvilke kombinationer af præparater inden for lægemiddelgruppen der giver den mest hensigtsmæssige effekt på sygelighed og dødelighed. En behandling baseret på metformin bør dog indtil videre foretrækkes til overvægtige patienter. Mht. blodtryks-sænkende medicin er der behov for yderligere sammenlignende undersøgelser for at identificere de mest hensigtsmæssige farmaka samt kombinationer af disse.
- Der savnes klinisk kontrollerede studier, som belyser størrelsen af den forebyggende effekt ved kombination af mange forskellige lægemidler (polyfarmaci). Ligeledes efterlyses viden om compliance, bivirkninger og interaktioner ved samtidig ordination af mange farmaka (polyfarmaci).
- I forhold til det ideelt opnåelige er den farmakologiske behandling af patienter med type 2-diabetes i Danmark ikke optimal (**2b**). Indførelse af systematisk farmakologisk behandling, inklusive polyfarmaci, giver derfor mulighed for at nedbringe sygeligheden og dødeligheden blandt type 2-diabetes-patienter i Danmark.

Konklusioner vedrørende specielle patientgrupper og polyfarmakologisk behandling

- Ved hjerte-kar-sygdom forebygger magnylbehandling nye blodpropper. Ved type 2-diabetes skal ca. 25 personer behandles i 10 år for at undgå ét nyt tilfælde. Det er ikke afklaret, om type 2-diabetes-patienter uden hjerte-

kar-sygdom vil have gavn af magnylbehandling, men det skal overvejes ved mange samtidige risikofaktorer for hjerte-kar-sygdom. Der gives én tablet dagligt.

- Er type 2-diabetes ledsaget af hjerte-kar-sygdom, vil behandling med ACE-hæmmere – uanset tilstedeværende blodtryksforhøjelse eller øget æggehvide-stofudskillelse i urinen – forebygge blodprop i hjertet, slagtilfælde og død (**1bF**). Ca. 7 patienter skal ifølge den foreliggende lodtrækningsundersøgelse behandles i 10 år for at forhindre én sådan hændelse. Der er imidlertid rejst berettiget kritik af undersøgelsen, og effekten kan således være mindre.
- Type 2-diabetes-patienter med udskillelse af små mængder æggehvide-stof i urinen (mikroalbuminuri) har gavnlig effekt af intensiv livsstilsrådgivning kombineret med polyfarmaci (blodglukosesænkende, blodtryksænkende og fedtstofsænkende medicin kombineret med magnyl). For at undgå én diabetisk hændelse, f.eks. diabetisk nyresygdom eller én hjerte-kar-hændelse, skal der behandles 2-3 personer over 10 år (**1b**).
- Ved type 2-diabetes og forhøjet udskillelse af æggehvide-stof i urinen (mikro- og makroalbuminuri) har blodtryksænkende behandling en nyrebeskyttende effekt uafhængigt af udgangsblodtrykket (**1b**). ACE-hæmmere og specielt angiotensin II- receptor-antagonister bør foretrækkes som basisbehandling, fordi den nyrebeskyttende effekt er større end for andre blodtryksregulerende lægemidler. 10 års behandling med sidstnævnte kan forhindre, at én ud af 4 patienter med mikroalbuminuri udvikler nyresygdom, og at én ud af 5-7 patienter med nyresygdom udvikler nyresvigt. Behandlingen medfører et fald i æggehvide-stofudskillelsen. Jo større fald, jo bedre nyrebeskyttende effekt.
- Alle type 2-diabetes-patienter skal have udført en individuel risikovurdering, ud fra hvilken den non-farmakologiske og farmakologiske behandling skal tilrettelægges (**2b**).
- Type 2-diabetes-patienter med åreforkalkningssygdom andre steder end i hjertet eller ophobede risikofaktorer for hjerte-kar-sygdom bør tilbydes risikoreducerende farmakologisk behandling (**5**).
- Type 2-diabetes-patienter med åreforkalkningssygdom i hjertet bør tilbydes intensiv polyfarmakologisk behandling (**1b**).
- Intensiv polyfarmakologisk behandling er gennemførlig i højt specialiserede diabetesambulatorier under forskningsomstændigheder, men vi savner viden om, hvordan og hvor behandlingen mest hensigtsmæssigt implementeres i daglig klinik (**1b**).
- Struktureret diabetesomsorg i almenpraksis med opstilling af individuelle behandlingsmål og systematisk opfølgning har positiv virkning på risikoprofilen ved type 2-diabetes (**1b**).
- Polyfarmakologisk behandling omfatter flere forskellige lægemidler, og vi savner mere viden om fordele og ulemper ved forskellige typer af behandlingskombinationer (**5**).

Konklusioner vedrørende patienten

- Der savnes i udtalt grad undersøgelser, som viser, hvilken information patienter ønsker og behøver for selv at deltage i beslutningen om påbegyn-

delse af farmakologisk behandling og de regelmæssige behandlingsjusteringer.

- Ligeledes efterlyses undersøgelser om, hvordan patienter motiveres til den vedvarende, ofte livslange farmakologiske behandling. Patienter ønsker fuld besked vedrørende alle behandlingsmuligheder, allerede når diagnosen stilles (4), samt besked om, hvordan sygdommen og behandlingen vil udvikle sig, efterhånden som den skrider frem (4).
- Bivirkninger ved brug af et enkelt lægemiddel er velkendt, mens hyppigheden og arten af bivirkninger specielt ved brug af flere lægemidler samtidigt (polyfarmaci) kun er belyst i ringe omfang.
- Patienters holdning, livskvalitet og oplevelse af behandling og bivirkninger ved ordination af mange forskellige lægemidler samtidigt (polyfarmaci) er kun belyst i ringe omfang.

Konklusioner vedrørende organisation

- Der findes kun sparsom dokumentation for, hvilken organisation der i Danmark bedst sikrer, at alle diabetespatienter får et godt og ensartet tilbud om farmakologisk behandling.
- Brug af computere og databaser til registrering af kvaliteten af diabetesomsorgen og til udsendelse af påmindelser til patienter og læger samt et struktureret samarbejde mellem primær- og sekundærsektoren kan forbedre diabetesomsorgen (1b).
- Patientundervisning, individuel målsætning og medinddragelse af sygeplejersker i diabetesomsorgen i almenpraksis synes ligeledes at kunne forbedre den generelle behandlingskvalitet, mens der ikke er dokumentation for, hvilke faggrupper der bedst varetager information, undervisning, motivation for behandling og opfølgning i relation til en mere intensiv brug af farmaka (1b).
- Der vides kun lidt om, hvilke barrierer der findes i organisationen og blandt behandlere og patienter med henblik på intensiv brug af farmaka.
- Intensiv brug af farmaka forudsætter struktureret efteruddannelse af f.eks. praktiserende læger og deres personale samt tilførsel af ressourcer til både den primære og sekundære sundhedssektor (se økonomiafsnittet) (5).
- Der er et stort behov for sundhedstjenesteforskning, der kan belyse, hvilke organisatoriske tiltag, inklusive brug af polyfarmaci, der vil bedre diabetesomsorgen (4).

Konklusioner vedrørende økonomi

- De samlede årlige omkostninger til løbende kontrol og medicinsk behandling af type 2-diabetes-patienter i Danmark vurderes til at være ca. 0,5 mia. kr.
- Implementering af intensiv polyfarmakologisk behandling af alle type 2-diabetes-patienter i Danmark kan forventes at udløse årlige ekstraomkostninger på mellem 0,9 mia. kr. (realistisk polyfarmakologisk behandling) og 1,7 mia. kr. (systematisk polyfarmakologisk behandling). Herudover vil det kræve opstartsomkostninger på 7-18 mio. kr.
- Implementering af intensiv polyfarmakologisk behandling af type 2-diabe-

tes-patienter med mikroalbuminuri/albuminuri og/eller tidligere åreforkalkningssygdom i hjertet kan forventes at udløse årlige ekstraomkostninger på 250 mio. kr. (realistisk polyfarmakologisk behandling) og 630 mio. kr. (systematisk polyfarmakologisk behandling). Herudover vil det kræve opstartsomkostninger på 7-18 mio. kr.

- Der er ikke dokumentation for omkostningseffektivitetsforholdet ved samtidig intensiv polyfarmakologisk behandling af flere risikofaktorer hos type 2-diabetes-patienter i Danmark. Udenlandske omkostningseffektivitetsundersøgelser indikerer, at omkostningerne ved intensiv polyfarmakologisk blodglukosebehandling kan ligge i størrelsesordenen over 100.000 kr. pr. vundet kvalitetsjusteret leveår. Intensiv polyfarmakologisk blodtryksbehandling kan ligge i størrelsesordenen under 10.000 kr. pr. vundet leveår (ikke kvalitetsjusteret). En forudsætning for disse beregninger af omkostningseffektivitetsforholdet er, at følgesygdomme undgås og ikke blot udskydes. Om denne forudsætning holder, vides ikke.

Anbefalinger

- Den blodglukosesænkende behandling bør intensiveres ved type 2-diabetes, således at flere opnår et tilfredsstillende blodglukoseniveau. Med de nuværende farmakologiske behandlingsmuligheder vil det betyde, at flere skal i insulinbehandling (A).
- Den farmakologiske behandling af blodtryksforhøjelse ved type 2-diabetes bør intensiveres. Det vil hos de fleste betyde behandling med flere lægemidler (A).
- Alle type 2-diabetes-patienter med åreforkalkningssygdom i hjertet, hjernen og i benenes kar skal tilbydes en intensiv polyfarmakologisk behandling bestående af magnyl, kolesterolsænkende statiner og eventuelt en blodtryksænkende behandling baseret på en ACE-hæmmer/angiotensin II-receptor-antagonist efter samme kriterier, som gælder generelt for patienter med åreforkalkningssygdom i hjertet (A+B).
- Type 2-diabetes-patienter, der har udviklet følgesygdom i form af øget æggehvidestofudskillelse i urinen, skal tilbydes en individualiseret intensiv polyfarmakologisk behandling bestående af magnyl, kolesterolsænkende statiner, ACE-hæmmer/angiotensin II-receptor-antagonist, eventuelt supplerende blodtryksænkende behandling samt blodglukosesænkende lægemidler (A).
- De øvrige type 2-diabetes-patienter skal regelmæssigt have gennemført en risikovurdering og på basis af denne tilbydes behandling med dokumenteret risikoreducerende effekt. Speciel opmærksomhed bør rettes imod ændringer i fedtstofferne i blodet ved type 2-diabetes (A).
- Mindst på amtligt plan bør der etableres en organisation, der sikrer en koordineret, ensartet og kvalitetssikret implementering af evidensbaseret non-farmakologisk og farmakologisk behandling, der reducerer sygelighed og dødelighed blandt type 2-diabetes-patienterne (D).

6 Diagnostik og screening for senkomplikationer til type 2-diabetes

6.1 Introduktion og emneafgrænsning

6.1.1 Senkomplikationer ved type 2-diabetes

De stofskifteforstyrrelser, som forekommer ved type 2-diabetes, kan efter en årrække medføre senkomplikationer i form af skader på organismens blodkar og nervesystem. De negative konsekvenser af disse senkomplikationer kan forebygges og begrænses ved en optimal regulation af blodtryk og blodglukose (behandlet i foregående kapitel), men afhænger også af, hvor længe diabetestilstanden har varet. Oftest diagnosticeres type 2-diabetes først flere år efter, at sygdommen er opstået, og det er derfor ikke ualmindeligt, at det er opdagelsen af en senkomplikation, som fører til erkendelse af, at patienten har diabetes. Generelt er senkomplikationer sjældnere ved type 2-diabetes end ved type 1-diabetes. Da antallet af patienter med type 2-diabetes er meget større, repræsenterer de imidlertid ca. halvdelen af det samlede antal diabetesrelaterede komplikationer.

6.1.2 Afgrænsning

Den medicinske indsats mod diabetiske senkomplikationer omfatter forebyggelse, opsporing, diagnostik, behandling og rehabilitering. Ved diabetiske senkomplikationer er den diagnostiske proces nært forbundet med screeningsundersøgelsen, hvorfor diagnostik og screening af disse komplikationer med fordel kan underkastes en MTV sammen. For alle sendiabetiske komplikationer ved type 2-diabetes er typen af og principperne for behandling og rehabilitering veldokumenteret og uden nogen større variation verden over. Følgelig vil disse emner blive defineret som faste størrelser for hver senkomplikation og ikke indgå som variable i analysen.

Kapitlet vil derfor begrænse sig til at behandle screening og diagnostik af senkomplikationer ved type 2-diabetes. Disse senkomplikationer omfatter:

- Diabetisk øjensygdom (retinopati)
- Diabetisk nyresygdom (nefropati)
- Diabetisk nervebetændelse (neuropati)
- Den diabetiske fod
- Hjerter-kar-sygdom (åreforkalkning).

6.2 Teknologi

6.2.1 Retinopati

Morbiditet

Øjet kan i grove træk sammenlignes med et kamera – fortil med et optisk system (hornhinde, pupilåbning og linse), i midten et kamerahus (glaslegemet) og bagtil en fotografisk film (nethinden). Alle øjets komponenter påvirkes af diabetessygdommen, men de fleste af disse påvirkninger udgør ikke nogen egentlig trussel mod synsfunktionen, og de kan behandles ukompliceret, f.eks. operation af diabetesrelateret grå stær. Den altovervejende årsag til, at diabetes udgør en trussel for synet, er de skader, som kan komme på øjets nethinde, dvs. diabetisk retinopati. Diabetisk retinopati er karakteriseret ved en række forskellige læsioner, som alle kan tilskrives forstyrrelser i nethindens blodforsyning (blødninger, udfældninger af æggehvidestof fra blodbanen, væskeansamling samt en række abnormiteter i blodkarrene). Disse forandringer starter i nethindens periferi og kan udvikle sig til to synstruende former, nemlig proliferativ diabetisk retinopati og diabetisk makulopati. Ved diabetisk makulopati breder forandringerne sig ind mod nethindens centrale dele og udøver her en direkte skade på det skarpe syn. Ved proliferativ diabetisk retinopati vokser der nye blodkar frem til erstatning af aflukkede blodkar i øjets periferi. De nye blodkar har imidlertid en abnorm struktur, således at de medfører blødning i glaslegemet eller nethindeløsning med svær synspåvirkning til følge. Diabetisk retinopati opdages ikke af patienten selv i de tidlige stadier, hvor forandringerne ikke har ført til synspåvirkning. Gennem systematisk opsporing af ikke-symptomgivende forandringer kan en varig påvirkning af synet imidlertid forebygges og behandles effektivt.

Begge de to synstruende komplikationer proliferativ diabetisk retinopati og diabetisk makulopati kan behandles med laserstråler, som for hver af komplikationerne reducerer risikoen for synstab med 50% (642) (1a) (643) (1a).

Hvad søges forebygget ved screening og behandling?

Screening for diabetisk retinopati har til formål at forebygge synstab defineret som forekomsten af følgende:

- »Social blindhed« defineret som: Fald i synsstyrken til under 0,1 som følge af diabetisk retinopati.
- »Svagsynethed« defineret som: Fald i synsstyrken til et niveau under det normale, men ikke til social blindhed. I Danmark svarer dette til en synsstyrke på mellem 0,1 og 0,3.

Hyppigheden af komplikationen

Retinopati

Der foreligger endnu ikke studier, som beskriver forekomsten af retinopati i en uselekeret population af patienter med type 2-diabetes. De tilgængelige data stammer fra populationer, som deltager i screeningprogrammer, eller som er henvist til øjenlæge, og som derfor alt andet lige må formodes at have en

højere forekomst af retinopati end den generelle population. De eksisterende undersøgelser viser imidlertid som et fællestræk, at en betydelig del af patienterne har retinopati, allerede når diabetessygdommen diagnosticeres, varierende mellem 8,7% og 46% (644) **(1b)** (645) **(1a)** (646) **(1b)** (647) **(1b)** (648) **(1b)**. På diagnosetidspunktet er der fundet 0-4% behandlingskrævende proliferativ retinopati (648) **(1b)** (645) **(1a)** og 0-7% behandlingskrævende makulopati (645) **(1a)** (646) **(1b)**.

Efter diagnosetidspunktet er den gennemsnitlige årlige frekvens af nyttilkommen retinopati af enhver grad fundet til mellem 1,8% og 2% gennem 25 år (171) **(1a)** (175) og mellem 2,5% og 4,5% de første 10 år (648) **(1b)** (645;649) **(1a)** (644) **(1b)** (647) **(1b)**.

Den gennemsnitlige årlige frekvens af nyttilkommen proliferativ diabetisk retinopati er fundet til 0,8% over 25 år fra diagnosetidspunktet (645) **(1a)** (649), i en populationsbaseret kohorte dog i gennemsnit 1,4% over 4 år (647) **(1b)**.

Den gennemsnitlige årlige frekvens af nyttilkommen diabetisk makulopati er fundet til mellem 0,5% og 0,6% fra diagnosetidspunktet og over de efterfølgende 25 år (171) **(1a)** (175) **(1a)**.

Synsedsættelse

På diagnosetidspunktet er der fundet nyttilkommen årlig diabetesrelateret svagsynethed hos 5% med et gennemsnit på 0,2% de første 5 år og 1,2% de følgende 5 år (648) **(1b)**. Forekomsten af diabetesrelateret svagsynethed i type 2-diabetes-populationen er fundet til 7% og af social blindhed til henholdsvis 1,1% og 1,6% (650) **(1b)** (649)**(1b)**. I et screeningsprogram er den populationsbaserede 4-års frekvens af nyttilkomne tilfælde med svagsynethed 1,7% og for social blindhed 0,5% (650) **(1b)**.

Behandlingsstandard

Behandlingen består i laserfotokoagulation af nethinden, hvilket for såvel proliferativ diabetisk retinopati som for diabetisk makulopati kan forbedre prognosen med mindst 50% (651) **(1a)**.

- Ved proliferativ diabetisk retinopati foretages behandling med laser i hele nethindens periferi uden for de blodkar, der forløber buetformet omkring den gule plet (panretinal fotokoagulation). I fremskredne tilfælde med blødning i glaslegemet og nethindeløsning som følge af træk (traktionsamotio) er behandlingsstandardens glaslegemeoperation (vitrektomi).
- Ved diabetisk makulopati foretages behandling med laser i et gittermønster, evt. i et lokaliseret område (fokalt) svarende til det sted i nethinden, hvor der er væskeansamling, og som er beliggende mere end 400 mikrometer fra nethindens fiksationsområde (fovea centralis).

Teknologiens art

Screening for diabetisk retinopati kan foregå ved *oftalmoskopi*, som er direkte observation af nethinden gennem øjets pupilåbning ved anvendelse af et oftal-

moskop (øjenskikkert). Undersøgelsen kan endvidere foregå ved *fundusfotografering*, hvorved forandringerne dokumenteres på et fotografisk eller et digitalt medium. De fleste steder i Europa er det endvidere almindeligt at måle synstyrken, men den selvstændige værdi af denne undersøgelse for opsporing af synstruende forandringer er ikke klarlagt. Synstyrken bruges dog altid til vurdering af de synsmæssige konsekvenser af diabetisk retinopati.

Der eksisterer en omfattende litteratur om screening for diabetisk retinopati ved type 1-diabetes. Denne kan kun delvis overføres til type 2-diabetes, fordi type 2-diabetes-patienter i gennemsnit er ældre end type 1-diabetes-patienter og derved har flere aldersforandringer i øjets linse, evt. grå stær, som kan sløre og fortegne nethindens udseende. Derudover er retinopati ved type 2-diabetes karakteriseret ved en anden fordeling af nethindelæsionerne, end det ses ved type 1-diabetes.

Hvem skal screenes?

Da alle diabetespatienter har en risiko for udvikling af diabetisk retinopati, er det praksis at anbefale regelmæssig screening af hele diabetespopulationen. Undersøgelsen skal grundlæggende besvare følgende to spørgsmål:

- 1) Er der behandlingskrævende forandringer (proliferativ diabetisk retinopati eller diabetisk makulopati), som betyder, at patienten skal henvises til nærmere udredning eller behandling på en specialafdeling?
- 2) Hvis ikke – hvor meget retinopati er der, og hvordan bruges denne til at definere det optimale tidsinterval til næste kontrol?

Hvor god er screeningsmetoden?

Screening for diabetisk retinopati kan foregå på to principielt forskellige måder, nemlig ved oftalmoskopi og ved fundusfotografering. Sammenlignende studier af oftalmoskopi og fundusfotografering ved type 2-diabetes har vist, at de to metoder *kan* være lige gode til at identificere behandlingskrævende forandringer (652) **(1a)** (653) **(2b)**, men at det kræver, at oftalmoskopien udføres af en person, som har rutine i denne undersøgelse, fortrinsvis en øjenspecialist (654) **(2b)** (655) **(2b)** (656) **(2b)** (657) **(2b)**. En øjenspecialist vil endvidere have mulighed for at supplere med en undersøgelse med specialinstrumenter, hvis dette er nødvendigt (658) **(2b)** (659) **(2b)**, f.eks. til påvisning af væskeudtrædning ved det skarpe syn (659) **(2b)**. Selv for træned øjenspecialister er der imidlertid en risiko på op til 50% for at overse de allertidligste forandringer ved oftalmoskopi, med heraf følgende forkert anbefaling om intervallet til næste kontrol (660) **(2b)**.

Fotografisk dokumentation af forandringerne giver yderligere mulighed for at foretage kvalitetssikring og at vurdere små ændringer i retinopatigraden fra gang til gang og fotografisk dokumentation er en forudsætning for gentagne vurderinger af forandringerne, evt. med inddragelse af flere specialister. Disse forhold har dog ikke været gjort til genstand for nærmere undersøgelse.

Under optimale forhold med fundusfotografering på et medium med høj opløselighed og efterfølgende vurdering ved en trænet grader har metoden en tæt ved 100% sensitivitet og specificitet for detektion af både de tidligste forandringer, som definerer kontrolintervallet, og for detektion af behandlingskrævende forandringer, mens væskeudtrædning er sværere at detektere på basis af billeder alene (656) **(2b)** (658) **(2b)** (653) **(2b)**.

Fundusfotografering kan foretages med forskellige typer af kamera og forskellig teknik (stereo, non-mydratisk, sort/hvid, angiografi). Der er ikke evidens for, at kvaliteten af disse metoder adskiller sig, når blot to faktorer er opfyldt. For det første skal de relevante dele af nethinden være dækket af billederne (661) **(2b)** (659) **(2b)** (662) **(2b)**, og for det andet skal filmen eller det digitale mediums opløselighed være tilstrækkelig til, at man kan se de mindste forandringer i billedet (663) **(2b)** (664) **(2b)**.

Hvad er det optimale omfang/den optimale hyppighed af screening?

Der findes kun ringe evidens for, hvilket interval mellem screeningsundersøgelser for retinopati ved type 2-diabetes som er det optimale. Der er enighed om, at der skal screenes fra diagnostidspunktet, og inspireret af rekommandationerne ved type 1-diabetes vælger mange at foretage årlig screening herefter. Enkelte undersøgelser kan imidlertid give grundlag for en modifikation af denne generelle rekommandation. Det er således vist at være omkostningseffektivt at screene yngre med dårlig regulation årligt, mens ældre med god regulation kan screenes sjældnere (665) **(1b)** (666) **(1b)**. Hvis der ved diagnostidspunktet for diabetessygdommen findes ingen eller minimal retinopati, kan næste undersøgelse vente til efter 4 år, hvis blodglukose og blodtryk holdes velreguleret (667) **(2b)**.

Effektiviteten af screening for diabetisk retinopati

Nytten af screening for diabetisk retinopati er så veletableret (668) **(1a)**, at det ikke med den nuværende viden skønnes etisk forsvarligt at undlade screening, hvor dette er muligt. Følgelig findes der ingen systematiske undersøgelser med højt evidensniveau af en sammenligning af screening versus ingen screening for diabetisk retinopati ved type 2-diabetes.

Risici

Øjendrypning kan inducere allergisk conjunktivitis (konserveringsmidler i øjendråber) eller akut glaukom. Disse komplikationer er imidlertid sjældne og kan behandles ukompliceret.

Delkonklusion

- Synstruende diabetisk retinopati kan erkendes ved screening **(1a)**, og denne tilstand kan efterfølgende behandles med laserstråler, som reducerer forekomsten af synstab med mindst 50% **(1a)**.
- Screening kan foretages med oftalmoskopi eller fundusfotografering. Sidstnævnte metode er bedst til at opspore de tidligste forandringer **(2b)**.
- Der er evidens for at foretage screening for retinopati ved type 2-diabetes

fra diagnosetidspunktet og at tilpasse kontrolintervallet efter retinopatiens sværhedsgrad. Der er evidens for, at yngre dysregulerede patienter skal screenes årligt. Ældre med nyopstået diabetes kan screenes sjældnere, helt op til 4 år efter første undersøgelse, hvis denne er normal. Dette forudsætter dog uændret, acceptabel metabolisk status (**1b**).

6.2.2 Nefropati/hypertension

Morbiditet og hyppighed af komplikationen

Diabetisk nyresygdom (nefropati), defineret som vedvarende (mindst 2 ud af 3 urinundersøgelser) forhøjelse af æggehviteudskillelse i urinen (døgnurinalalbuminudskillelse >300 mg/dag) og samtidig tilstedeværelse af diabetisk retinopati (669), udvikles hos ca. 40% af alle patienter med type 2-diabetes (670) (**2b**). Udvikling af nefropati hos type 2-diabetes-patienter er prognostisk tæt forbundet med den øgede dødelighed af hjerte-kar-sygdom (671) (**2b**).

Andelen af type 2-diabetes-patienter, der udvikler terminalt nyresvigt (end-stage renal failure, ESRF) er relativt lav (4-8%) (672) (**2b**) sammenlignet med det tilsvarende tal (30-35%) hos type 1-diabetes-patienter (673) (**2b**). Pga. det store antal type 2-diabetes-patienter er nyrefunktionsnedsættelse og behandling af ESRF imidlertid et kvantitativt meget stort problem med betydelige samfundsøkonomiske omkostninger til følge. Ifølge Dansk Nefrologisk Selskabs register (www.dns.suite.dk) udgjorde diabetespatienter 22% af alle patienter i dialyse i Danmark i 2001 (hvoraf halvdelen havde type 2-diabetes), og andelen har i de seneste 2 decennier været stadigt stigende. I USA har 44% af patienter med nydiagnosticeret terminalt nyresvigt diabetes.

Forhøjet blodtryk er til stede hos ca. halvdelen allerede på diagnosetidspunktet for diabetes sygdommen (674) (**2b**) og udvikles hos flertallet af de resterende i løbet af sygdommen (669). Udviklingen af hypertension hænger tillige til dels sammen med udviklingen og progressionen af mikroalbuminuri (urinalalbuminudskillelse >20 mikrogram/min) og til dels med, at mikroalbuminuri er meget stærkt associeret til den øgede sygelighed og dødelighed af hjerte-kar-sygdom (671).

Patienter med proteinuri og type 2-diabetes udgør patofysiologisk og patoanatomisk en langt mere heterogen gruppe, end tilfældet er hos patienter med type 1-diabetes. Således har en del type 2-diabetes-patienter albuminuri af anden årsag end diabetisk nefropati (op mod 30%). Det kliniske forløb af nefropati hos type 2-diabetes-patienter har dog mange lighedspunkter med forløbet hos type 1-diabetes-patienter med progressivt stigende albuminudskillelse, hypertension og faldende nyrefunktion (675) (**2b**) (676) (**2b**), ligesom det er vist, at den hastighed, hvormed nyrefunktionen aftager, hænger nøje sammen med graden af hypertension (676) (**2b**).

Behandlingsstandard

Tidlig og aggressiv behandling af blodtryksforhøjelse hos type 2-diabetes-patienter er helt central i omsorgen for disse patienter. Målet for behandlingen defi-

neres lavere (135/85) hos diabetespatienter end hos andre patientgrupper (2), og WHO og den amerikanske diabetes association (ADA) har i de sidste år sat denne grænse endnu lavere (<130/80). Optimering af metabolisk regulation, motion, vægtreduktion og reduceret saltindtag i kosten er en hensigtsmæssig – men sjældent tilstrækkelig – behandling. Farmakologisk terapi med flere forskellige midler mod forhøjet blodtryk er ofte nødvendig, som også beskrevet i kapitel 5.

Regelmæssig monitorering af blodtryk og urinalbuminudskillelse går derfor hånd i hånd i omsorgen af type 2-diabetes-patienter.

Effektiv behandling af forhøjet blodtryk har dokumenteret effekt på såvel progressionen af nyresygdommen bedømt ved albuminudskillelse som på total dødelighed og – helt specielt – på dødelighed af hjerte-kar-sygdom (558) **(1b)** (553) **(1b)** (581) **(1b)**.

Hos type 2-diabetes-patienter med mikroalbuminuri eller manifest diabetisk nefropati har medikamentel blokade af renin-angiotensin-systemet nyligt vist at forhindre progression af den diabetiske nefropati bedømt ved urinalbuminudskillelse – tilsyneladende uafhængigt af effekten på blodtrykket (578) **(1b)** (579) **(2b)** (580) **(2b)**.

Teknologiens art

Blodtryk

Blodtryksmåling kan foretages som

- A) Ambulant blodtryksmåling enten auskultatorisk, dvs. på den traditionelle måde med kviksølvmanometer, eller ved brug af diverse automatiske apparater, der typisk bruger oscillometrisk teknik.
- B) Hjemmeblodtryk (udført af patienten selv med automatisk apparatur).
- C) Døgnblodtryksmåling med automatisk apparatur.

Der er grund til at advare mod nogle af de ikke-validerede automatiske apparater, der kan måle meget upræcist. En opdateret liste over validerede apparater kan findes på det britiske hypertensionsselskabs hjemmeside www.hyp.ac.uk/bhs/info. Håndledsapparater bør generelt undgås. Dansk Hypertensionsselskab har udgivet en klaringsrapport om både døgnblodtryk og om hjemmeblodtryksmåling.

Der findes dog ingen evidens for, hvor hyppigt blodtryk bør måles i screeningsøjemed ved type 2-diabetes. Af pragmatiske hensyn anbefales ambulant kontrol af blodtryk mindst 1 gang årligt. Ved værdier >140/90 gentages målinger mhp. intervention. »White-coat hypertension« er en velbeskrevet årsag til falsk forhøjet blodtryk (677) **(1a)**. Såfremt ressourcer og muligheder er til stede, kan hypertensionss-verificering i form af døgnblodtryk overvejes, og for mange alternativ.

Urinalalbumin: Screening for øget urinalbuminudskillelse kan udføres på forskellige måder:

- 1) Koncentrationsbestemmelse af albumin ved hjælp af laboratoriebaserede assays. Når opsamlingsperiodens længde er kendt, angives albuminurien som en udskilleleshastighed (f.eks. mikrogram/min, mg/døgn eller mikromol/døgn).
- 2) Bedømmelse af koncentrationen ved hjælp af højfølsomme semikvantitative stix.
- 3) Bestemmelse af forholdet mellem urinalbumin og urinkreatinin (albumin/kreatinin-ratio) i en mindre urinprøve.

Der findes flere store sammenlignende undersøgelser af populationer af patienter med type 1-diabetes, og et enkelt studie af type 2-diabetes-patienter har undersøgt ovennævnte (678) (1a). I dette studie blev det anbefalet at benytte morgenurin og bestemme albumin/kreatinin-ratio i tre morgenuriner (678). Spoturin på andre tidspunkter af døgnet frarådes generelt (679;680).

Metoderne har forskellige fordele og ulemper. Stix-metoden er den dyreste, mens bestemmelse af albumin/kreatinin-ratio er mere robust, idet denne metode eliminerer usikkerheden ved urinopsamling.

Hvem skal screenes?

Da alle diabetespatienter har en risiko for udvikling af diabetisk nefropati, er det praksis at anbefale regelmæssig screening af hele diabetespopulationen.

Hvad søges forebygget med screening og behandling?

Symptomgivende nyresygdom.

Dødelighed af hjerte-kar-sygdom.

Hvor god er screeningsmetoden?

Klinisk diabetisk nefropati er defineret som forøget urinalbuminudskillelse målt med en af de ovenfor beskrevne gængse metoder. Der screenes for tilstedeværelsen af mikroalbuminuri – specificiteten vil afhænge af populationen, og falsk positive screeningsresultater ses ved urinvejsinfektion.

Forhøjet blodtryk detekteres stort set altid ved ambulans standardblodtryksmåling. Specificiteten er imidlertid mindre på grund af risikoen for »white coat hypertension«. Disse tilfælde kan afdækkes ved døgnblodtryksmonitorering.

Hvad er det optimale omfang/den optimale hyppighed af screening?

Som anført ovenfor findes der ikke studier, som belyser, hvor ofte – og med hvilke intervaller – måling af blodtryk og urinalbuminudskillelse skal foretages i screeningsøjemed. Hos patienter med normalt blodtryk og normal urinalbuminudskillelse er der almindelig konsensus om at anbefale screening mindst én gang årligt.

Effektiviteten af screening for diabetisk nefropati

Der er ingen undersøgelser, som belyser effekten af screening for ESRF eller på hjerte-kar-sygdom. Da screening kan forbedre prognosen for forstadierne til disse komplikationer, er det den almindelige opfattelse, at screening også må begrænse forekomsten af de svære komplikationer i nyrerne og i hjerte-kar-systemet.

Delkonklusion

- Diabetisk nyresygdom forudgås af en asymptomatisk periode med øget albuminudskillelse i urinen samt progressivt stigende blodtryk (**1b**).
- Diabetisk nyresygdom kan potentielt forebygges med tidligt indsættende behandling med blodtryksænkende medicin (**1b**).
- Screening for forhøjet urinalbuminudskillelse og blodtryksforhøjelse bør foretages årligt hos alle patienter (**4**).
- Der er ingen studier, som belyser effekten af screening i sig selv på terminalt nyresvigt eller på hjerte-kar-sygdom.

6.2.3 Neuropati

Morbiditet og hyppighed af komplikationerne

Perifer sensorimotorisk polyneuropati:

Diabetes kan medføre degeneration af perifere nerver og indebærer nedbrydning af selve nerveudløberen (axonal degeneration) samt delvist tab af nerveskedden (segmentel demyelinisering). Dette vil efterhånden medføre forstyrrelse af både sensoriske og motoriske funktioner. Klinisk erkendes det ved, at senere-reflekserne ikke kan fremkaldes, og der kommer ganske langsomt tab af sensoriske funktioner. Ved mere udtalte grader af neuropati ses også påvirkning af det motoriske system i form af svind af muskelvæv, der starter i fødderne, men kan brede sig op ad benene.

På diagnosetidspunktet har 8% af type 2-diabetes-patienter polyneuropati defineret ud fra senere-reflekser og neurofysiologiske undersøgelser (681) (**2b**). Efter ca. 10 års diabetessygdom har 25-40% udviklet polyneuropati (682) (**1b**) (683) (**4**).

Erektile dysfunktion:

Mænd med type 2-diabetes har hyppigere erektil dysfunktion (ED) end mænd i øvrigt. Typisk består klagerne i nedsat evne til at opnå og opretholde erektil samt retrograd ejakulation. Prævalensen af ED hos type 2-diabetes-patienter er rapporteret med meget stor variation (23-89%) (684) (**2c**) (685) (**4**) (686) (**4**). ED kan være forårsaget af neurogene, vaskulære og psykogene faktorer og er relateret til dårlig glykæmisk regulation, perifer og autonom neuropati samt makroangiopati.

Behandlingsstandard

Nedsat sensibilitet:

Der findes ingen kendt behandling til afhjælpning af nedsat sensibilitet. Ved forbedret glykæmisk regulation er det muligt at nedsætte risikoen for udvikling og forværring af perifer sensorimotorisk neuropati, herunder sandsynligvis ned-

sat sensibilitet. Disse erfaringer er primært opnået hos patienter med type 1-diabetes (DCCT-studiet), men lignende forhold gør sig sandsynligvis gældende for type 2-diabetes (540) (**1b**). Ved nedsat sensibilitet er forebyggelse af fodsår meget vigtig (se under afsnit 6.2.4).

Erektile dysfunktion:

Peroral behandling med en phosphodiesterasehæmmer har effekt hos ca. 50% af patienter med diabetes sammenlignet med en placeboeffekt på 10-15% (687) (**1b**). Apomorfin er for nylig også vist at være effektiv ved ED, men effekten hos diabetespatienter er ikke nærmere undersøgt. Hvis behandling med en phosphodiesterasehæmmer er kontraindiceret, kan cavernøse injektioner med papaverin eller implantation af penisprotese være effektiv (688) (**2b**) (689) (**4**).

Teknologiens art

Nedsat sensibilitet: Klinisk undersøgelse af sensibiliteten og de dybe senereflekser på underekstremiteterne. Kvantificering af sensibiliteten ved brug af monofilament og bestemmelse af den vibratoriske perceptionstærskel. For detaljer henvises til afsnit 6.2.4.

Erektile dysfunktion: Spørgeskema til vurdering af graden af erektil dysfunktion (690) (**4**). Teknikker til nærmere karakteristik af erektionsevnen er udviklet, men aldrig systematisk anvendt i større målestok.

Indikationer for screening

Da alle diabetespatienter har en risiko for udvikling af neuropati, er det praksis at anbefale screening af hele diabetespopulationen.

Der er meget sparsom erfaring vedr. screening for ED blandt diabetespatienter. Aktuelt er der derfor ingen evidens for at iværksætte et screeningsprogram.

Angående *outcome-parametre* samt *kvalitet, omfang, effektivitet og risiko ved screening* af nedsat sensibilitet henvises til afsnit 6.2.4.

Delkonklusion

- På diagnosetidspunktet har ca. 8% og efter ca. 10 års diabetes sygdom har 25-40% af type 2-diabetes-patienter polyneuropati i form af nedsat perifer sensibilitet eller erektil dysfunktion (**1b**).
- Da alle diabetespatienter har en risiko for udvikling af neuropati, er det praksis at anbefale screening af hele diabetespopulationen (se afsnit 6.2.4.). Der findes ingen evidens til støtte for at iværksætte screeningsprogrammer for erektil dysfunktion.

6.2.4 Fødder

Morbiditet

Fodkomplikationer ved diabetes omfatter udvikling af 1) *fodsår*, ofte kompliceret med infektion og koldbrand, hvilket kan medføre 2) *amputation* og herved

evt. mistet gangfunktion. Endvidere omfatter de udvikling af 3) *foddeformiteter* (Charcot-fod) med langvarig evt. kronisk nedsat gangfunktion samt øget risiko for fodsår og amputation.

Fodsår

Sår på fødderne opstår som følge af et kompleks af senkomplikationer omfattende:

- Perifer neuropati (degeneration af nerverne til især fødderne)
- Strukturelle forandringer af bindevævet, hvilket forårsager stive led
- Øget infektionstilbøjelighed
- Åreforkalkning med nedsat blodtilførsel (evt. koldbrand).

Den perifere polyneuropati forårsager ændret følsomhed for smerte, tryk, berøring og temperatur, dvs. alarmsystemet, som normalt beskytter imod f.eks. skrammer, tryk- og slidskader samt forbrændinger. Dette betyder, at selv alvorlige tilstande, som normalt ville være forbundet med smerte og andet ubehag, kan opstå og brede sig, uden at patienten bemærker det. Svækkelsen af nerveforsyningen rammer også muskulaturen i fødder og ben, og sammen med de strukturelle bindevævsforandringer opstår der stive led, knyster, hammertæer og andre deformiteter. Derved udsættes foden lettere for beskadigende tryk, så der kommer forhorning, vabler og sår. Den autonome neuropati bevirker forstyrrelser i kredsløbsregulationen samt nedsættelse eller ophør af svedsekretionen. Herved udtørres huden, så der dannes revner og sprækker med sårdannelse til følge.

Amputation

Diabetes giver øget tilbøjelighed til infektion. Samtidig er de sædvanlige symptomer på infektion ofte lidet udtalt, hvorfor infektion kan blive meget udbredt og alvorlig, før den opdages. Åreforkalkningen, der ofte ledsager diabetes sygdommen, nedsætter kredsløbsfunktionen, hvilket kan føre til sår og/eller koldbrand. Både infektion og koldbrand indebærer risiko for amputation, i bedste fald mindre amputationer på tæer eller fod, i værste fald amputation af ben. Opheling af fodsår er langsom ved nervebetændelse og nedsat kredsløb, evt. helt ophævet, og der er således risiko for, at sår kan blive kroniske eller medføre amputation.

Charcot-fod

Udvikling af Charcot-fod skyldes sammensynkning af fodens knogler og led og begynder med træthedsbrud (spontane frakturer) i fodskelettet. Oftest udvikles en foddeformitet, og der er risiko for tilbagefald og ekstra øget risiko for fodsår.

Hyppigheden af komplikationerne

Fodsår

I den samlede type 1- og type 2-diabetes-population er frekvensen af nytilkomne tilfælde med fodsår 2,2-5,9% (691) (5), i Sverige 3,6% for type 2-diabetes (692) (3b). Sygdomsforekomsten er rapporteret til mellem 3 og 8% (693) (3a) (692) (3b). En dansk opgørelse fra det indre København finder en forekomst

af aktuelle fodsår på 6,4% (9% hos risikopatienter) og af tidligere fodsår på 24% (694) (3b). Der var højere forekomst hos patienter med type 2-diabetes end hos patienter med type 1-diabetes. Der er i øvrigt typisk flest patienter med type 2-diabetes i en blandet diabetespopulation med fodsår og truende eller manifest koldbrand (695) (3b).

Charcot-fod

Noget sjældnere er Charcot-fod. Frekvensen af nytilkomne tilfælde pr. år hos diabetespatienter (blandet type 1 og type 2) angives fra 0,08 til 7%, i et dansk materiale til 0,3% (696) (3b). Hos disse patienter er der en årlig risiko for tilbagefald til behandlingskrævende forandringer på ca. 9% og for fodsår på 17% (697) (3b).

Amputationer

På foden: Antallet af nytilkomne tilfælde angives til 3-6 pr. 100.000 indbyggere eller 1,2 til 3,4 pr. 1.000 patienter med diabetes (698) (2a), og forekomsten til 0,7-4% (699) (3b) (700) (2b). I en kohorte fra København var forekomsten 4,7% (694) (3b).

Benamputation: Antallet af nytilkomne tilfælde angives traditionelt pr. 100.000 indbyggere pr. år og varierer fra 3,6 til 20,5 (698) (2a) svarende til 0,018 til 0,4% af diabetespatienter ved en forekomst af diabetes på 5%. Endvidere udgør benamputationer hos diabetespatienter fra 30-60% af alle benamputationer (698) (2a), hvilket svarer til 5-15 gange det forventede antal – med andre ord er diabetespatienterne betydeligt overrepræsenterede. Forekomsten af benamputation angives fra 0-2% (699) (3b) (701) (2b). I det danske materiale fandtes 0,4% (694) (3b).

Behandlingsstandard

En international konsensusrapport (691) (5) anbefaler, at behandlingen af diabetiske fodproblemer bedst varetages af et multidisciplinært (tværfagligt) team – typisk bestående af diabetolog, specialtrænet sygeplejerske, fodterapeut, ortopædkirurg, karkirurg, ortopædiskomager og bandagist. Mindre team kan varetage de fleste opgaver, men der skal være adgang til et centraliseret, fuldt udbygget team som anført, eventuelt integreret i et sårcenter. Patienter med fodsår eller Charcot-fod henvises således til et diabetesfodteam eller sårcenter mhp. diagnostik og behandling. Der henvises i øvrigt til kapitel 4: »Non-farmakologisk behandling af type 2-diabetes«.

Teknologiens art

Screening indebærer klinisk undersøgelse af fødderne. Undersøgelsen skal afklare, om der er risikofaktorer for udvikling af sår eller Charcot-fod, dvs. en kompleks klinisk undersøgelse af fødderne for:

- Hud- og negleforandringer
- Foddeformiteter
- Kredsløbsforstyrrelser med palpation, evt. ankelblodtryksmåling.

Desforuden foretages en sensibilitetsundersøgelse med monofilament (mangelende evne til at føle en nylontråd, som bøjer sig ved 10 grams tryk), og alder, diabetestype, diabetesvarighed, tidligere fodsår eller amputation registreres.

Screening identificerer patienter med risiko for fodsår, og hos disse sættes ind med en kompleks profylaksepakke indrettet efter de aktuelle fund. Der henvises til afsnittet »non-farmakologisk behandling« (kapitel 4). Det er ikke i dag muligt at screene specifikt for risikofaktorer for Charcot-fod. Påvisning af neuropati indebærer dog risiko for fodsår såvel som for Charcot-fod, hvor risikoen for fodsår er 10-20 gange større end for Charcot-fod.

Hvem skal screenes?

Da alle diabetespatienter har en risiko for udvikling af fodsår, og da denne risiko forværres med tiden, er det praksis at anbefale screening af hele diabetespopulationen.

Hvad søges forebygget med screening og behandling?

- Fodsår (nyopståede og recidiverende)
- Fodinfektion
- Amputation på fod og ben
- Charcot-fod.

Hvor god er screeningsmetoden?

Effektiviteten med henblik på at identificere fødder med risiko for fodsår er undersøgt i 3 prospektive studier. I et af studierne (702) (3b) blev der undersøgt for neuropati med Semmes-Weinsteins 10-g monofilament (703) (2b), og sensitiviteten og specificiteten for at forudsige ulceration var henholdsvis 93% og 86%. Der var 5 gange så høj risiko for ulceration i den gruppe, som havde nedsat sensibilitet, som i den, der havde bevaret sensibilitet. I de 2 andre studier blev der brugt biothesiometer (måling af føle- og vibrationsansen), og i det første studie fandtes en sensitivitet på 83% og en specificitet på 62% (704) (3b)

Sensibiliteten kan også måles med stemmegaffel, temperaturfølsomhedsregistrering og andre metoder, men disse er ikke undersøgt i prospektive studier, som det er tilfældet for biothesiometri og monofilament. Direkte sammenligninger af disse to metoder er foretaget, men der er ikke fundet forskel (703) (5b). Reproducerbarhedsundersøgelser af biothesiometer, monofilament og pulspalpation (706) (3b) har vist tilfredsstillende resultater for monofilamentet, og denne undersøgelse er billig og let at udføre, monofilamentet kan være i lommen, og det kræver ingen elektrisk strømkilde (703) (2b). Der er ikke evidens for, at ankeltrykmåling endstige tåtrykmålinger som supplement til pulspalpation forbedrer screeningsundersøgelsen.

Trods uafklarethed vedrørende reproducerbarhed og usikkerhed vedrørende et flertal af de variable, som indgår i screeningsprogrammer, har simple screeningsprogrammer, som anvender monofilament eller biothesiometer til identi-

fikation af neuropati, dog alt i alt vist sig effektive mht. at identificere risikofødder (702;705) (3b).

Hvad er det optimale omfang/den optimale hyppighed af screening?

Der findes ingen undersøgelser, som peger på ét optimalt screeningsprogram (se afsnittet ovenfor), ligesom der ikke er udført undersøgelser, der afklarer, hvad det optimale screeningsinterval måtte være. Der er imidlertid klinisk konsensus om, at årlig screeningsundersøgelse er påkrævet (497;691-706) (5). Som tidligere anført er formålet med screeningen at identificere patienter med høj risiko for fodsår, så disse højrisikopatienter kan tilbydes en profylakse-behandlings-strategi, der kan nedsætte risikoen for fodsår og for amputation (491) (2b) (493) (1b) (494) (3b).

Hvem skal screene?

Der findes ikke undersøgelser, der sammenligner primær- og sekundærsektoren vedrørende screening, men den samlede omsorg for fødderne er belyst i flere undersøgelser. Der henvises til kapitel 4.

Hvad er risikoen ved screening?

Det må formodes, at denne er ringe, specielt set i forhold til de væsentlige gevinster.

Delkonklusion

- Formålet med screening for diabetiske fodproblemer er at identificere patienter med risiko for fremtidige sår og amputationer. Hos sådanne patienter kan undervisning og behandling reducere forekomsten af amputationer (1b).
- Diabetespatienters fodproblemer omfatter diabetiske fodsår, amputationer og fejlstillinger.
- Disse problemer forudgås ofte af en periode med nedsat sensibilitet og tiltagende grad af nedsat blodtilførsel til fødderne.
- Den nedsatte sensibilitet bestemmes lettest og mest præcist med monofilament-undersøgelse (2b).
- Det er vist, at undersøgelse med monofilament har en høj sensitivitet og specificitet for at forudsige efterfølgende fodproblemer (3b).
- Der findes ikke undersøgelser, der dokumenterer hyppigheden af screeningsprogrammet, men der er generel konsensus om, at dette bør være årligt (4).
- Der findes heller ikke undersøgelser, der dokumenterer, i hvilket regi screeningsprogrammet varetages bedst.

6.2.5 Diabetisk hjerte-kar-sygdom

Diabetisk hjerte-kar-sygdom omfatter en tidligere forekomst af en ofte mere diffus åreforkalkning sammenlignet med den der ses hos patienter uden diabetes, samt en øget risiko for pludselig, uventet død. Åreforkalkningen i hjertets kranspulsårer giver anledning til hjertekrampe, blodprop i hjertet og hjertesvigt. Pludselig, uventet død antages hovedsagelig at være hjertestop i forbin-

delse med blodprop eller fejl i hjerterytmen. Åreforkalkning i hjernen giver anledning til slagtilfælde eller tilbagevendende tilfælde med nedsat blodomløb til hjernen (TCI). Åreforkalkning i benenes kar giver anledning til smerter i benene ved gang (claudicatio), fodsår og koldbrand. Det ændrede glukosestofskifte ved diabetes medfører endvidere en øget stivhed af de store kar, som spiller en endnu uafklaret rolle ved hjertesvigt og nedsat blodomløb til benene. Dette er derfor ikke behandlet yderligere i det følgende.

Som omtalt i kapitel 4 og 5, er alder, mandligt køn, rygning, høje fedtstoffer i blodet, højt blodtryk, højt blodglukose samt øget æggehvideudskillelse i urinen de traditionelle risikofaktorer for fremkomsten og udviklingen af hjerte-kar-sygdom ved type 2-diabetes. Har patienten udviklet symptomgivende eller klinisk påviselig hjerte-kar-sygdom, anbefales det at behandle alle påviste risikofaktorer (kapitel 5). Er der ikke umiddelbart påviselig hjerte-kar-sygdom, skal disse risikofaktorer følges og behandles, hvis patientens risiko dermed kan reduceres.

Der er en tæt sammenhæng mellem graden af åreforkalkning i eksempelvis benenes kar og kranspulsårerne i hjertet, og nedsat blodomløb i benene er derfor en meget vigtig risikofaktor for hjertesygdom. Forandringer i halspulsåren bedømt ved ultralyd er også en risikofaktor for hjertesygdom (se nedenfor).

I et ønske om at forebygge så tidligt som muligt og forsinke udviklingen af åreforkalkningssygdom samt om muligt forhindre, at den giver anledning til blodpropper og tidlig død, er der i specielt det sidste årti arbejdet intenst på at finde nye og måske mere specifikke risikofaktorer og -markører for hjerte-kar-sygdom.

Det drejer sig om biokemiske ændringer i blodet med virkning på blodets koagulation (trombocytfunktion, fibrinolyse), stoffer produceret af karvæggens inderste lag (endotelin, PAI-1), pulsårernes evne til at udvide sig (flow-medieret products), elasticiteten af pulsårerne (arteriel compliance), tegn til aktivering af en biokemisk betændelse (C-reaktivt protein) samt proteinet homocystein. Alle disse faktorer er associeret til hjerte-kar-sygdom, men er ikke vist alene at give en bedre risikovurdering end de traditionelle risikofaktorer. En kombination af nye (f.eks. C-reaktivt protein) og traditionelle risikofaktorer vil måske vise sig at øge styrken i risikovurderingen.

Ud over sygehistorien og den lægelige undersøgelse findes der forskellige karundersøgelser og test, som kan diagnosticere tilstedeværende åreforkalkningssygdomme samt i visse tilfælde afdække endnu ikke symptomgivende forstadier (subklinisk) til disse. Der foreligger ingen undersøgelser af værdien af screening for hverken klinisk eller subklinisk hjerte-kar-sygdom med disse undersøgelser for sygelighed og dødelighed ved type 2-diabetes. Med andre ord er der ingen evidens for, hvordan og hvor hyppigt der bør screenes for hjerte-kar-sygdom ved type 2-diabetes. På grund af problemets omfang og alvor (se kapitel 5) vil

de anvendte undersøgelsers værdi ved diagnostikken af behandlingskrævende åreforkalknings sygdom og vurdering af graden af denne blive gennemgået i det følgende. Der vil især blive fokuseret på subklinisk hjertesygdom.

Diabetisk hjertesygdom

Det hævdes, at diabetespatienter hyppigere har tegn på iltmangel i hjertekardiogrammet i hvile og under fysisk belastning uden ledsagende hjertesmerter sammenlignet med individer uden diabetes (707). Betydningen af denne såkaldt 'tavse' iltmangel er ikke afklaret, men er naturligt nok blevet kædet sammen med den hyppigere forekomst af hjerte-kar-sygdom og pludselig død. Blandt diabetespatienter finder man endvidere hyppigt blivende ændringer i kardiogrammet tydende på, at der tidligere har været en blodprop i hjertet, der ikke har været ledsaget af de sædvanlige smerter i brystet. Dette er blevet tilskrevet diabetiske senfølger i nerveforsyningen til de indre organer (autonom neuropati), som medfører, at hjertesmerter ikke kan føles, men det er kun delvist videnskabeligt underbygget (707). Formentlig af disse grunde har hjertesygdommen ofte udviklet sig en man har kunnet sætte ind med en forebyggende behandling. En screeningsmetode, der kan sikre en tidligere diagnostik og dermed behandling af åreforkalknings sygdom i hjertet, må derfor forventes at kunne forbedre diabetespatientens prognose. Det gælder både intensiv behandling af risikofaktorer, blodfortyndende behandling og by-pass-operation, hvorimod værdien af ballonudvidelse ved diabetes er under debat. Når diabetespatienten får en blodprop i hjertet, er prognosen dårligere end for patienten uden diabetes. Flere dør, inden de når hospitalet, og flere dør også efterfølgende. Det vil derfor være nyttigt at finde patienter med stor risiko for at udvikle blodprop i hjertet.

- *Koronarangiografi – KAG.* En såkaldt invasiv undersøgelse af kranspulsårerne, hvor man fører katetre ind i blodbanen og sprøjter kontrast ud i kranspulsårerne. Den kan sikre diagnosen, men er ikke uden risiko og er dyr. Det er derfor ikke etisk og heller ikke ressourcemæssigt realistisk at screene større grupper af patienter med type 2-diabetes uden symptomer eller tegn på hjertesygdom med KAG.
- *Hjertekardiogram i hvile.* Universelt tilgængelig, let og billig metode, som imidlertid ikke giver en tilstrækkelig sikker diagnostik af åreforkalkning og slet ikke af graden af denne. Der er for mange usikre (f.eks. ved grenblok), falsk negative (kun iltmangel ved belastning) og falsk positive resultater (f.eks. ved blodtryksforhøjelse) (708). Kun et sikkert positivt resultat (forandringer efter tidligere blodprop) er anvendeligt. Konsekvensen af dette er farmakologisk behandling af risikofaktorer, mens der ikke – som i USA (709) – er nogen europæisk konsensus om videre diagnostik med henblik på behandling af forsnævring af kranspulsårerne, som skitseret i det følgende.
- *Hjertekardiogram under fysisk belastning eller arbejdstest.* Det er den traditionelle universelt tilgængelige test, som kan afsløre relativ iltmangel til hjertet som følge af forsnævring af kranspulsårerne. Ved mistanke om hjertesygdom er det i dag den primære test i Danmark. Testen er standar-

diseret med henblik på, hvilken belastning (på cykel eller løbebånd) man bør opnå i form af stigning i pulsen, for at testen er sikker. Her vil der ofte være begrænsninger for diabetespatienten i form af dårlig kondition, nedsat funktion i benene og den omtalte autonome neuropati, der i forvejen giver ændringer i pulsen (710). Resultatet er positivt, hvis patienten får brystsmertesmerter, og der kan aflæses bestemte ændringer i kardiogrammet under belastningen, og/eller patienten får blodtryksfald. Visse ændringer i hvilekardiogrammet (blodtryksforandringer, forkammerflimrer, grenblok) og behandling med visse typer af lægemidler vanskeliggør fortolkning af resultatet. Testen vil derfor ofte være værdiløs. Tegn på iltmangel i kardiogrammet uden brystsmertesmerter under en arbejdstest hos en type 2-diabetespatient ses altid hos patienter med hjertesygdom, men ses desværre også ofte hos patienter uden. Sagt på en anden måde vil kun ca. halvdelen med iltmangel i kardiogrammet uden brystsmertesmerter have behandlingskrævende forsnævninger af kranspulsårerne (711). Samtidig tilstedeværelse af øget æggehvideudskillelse i urinen øger denne andel (711). Er der derimod brystsmertesmerter under testen (altså positiv test), er arbejdstestens værdi som ved patienten uden diabetes, og det naturlige er dernæst at undersøge patienten med KAG. Er testen negativ, afhænger risikoen for hjerte-karsygdom af risikofaktorerne. Testens værdi ved generel screening af type 2-diabetespatienter uden hjertesymptomer er således ukendt.

- *Undersøgelse af hjertet med isotop (myokardiescintigrafi).* Hvis arbejdstesten ikke kan bekræfte eller afkræfte en mistanke om hjertesygdom, og især hvis der er tegn på iltmangel i kardiogrammet uden brystsmertesmerter, vil man mange steder gennemføre en myokardiescintigrafi (712). Ved samtidig farmakologisk belastning af hjertemusklen, så det ligner fysisk arbejde, eller ved at give karudvidende lægemidler kan denne kontrastundersøgelse sandsynliggøre, om der er betydende forsnævninger af kranspulsårerne. Ved en positiv test vil man gå videre med KAG, mens en negativ test er forbundet med en lav hjerterisiko, også ved diabetes (710). Ved 'tavs' iltmangel ved arbejdstest foretrækker nogen at gå direkte til KAG på grund af den høje sandsynlighed for at finde behandlingskrævende forsnævninger (50%) (711). Disse forskellige procedurer er imidlertid ikke sammenlignet videnskabeligt. Myokardiescintigrafiens værdi som screeningsmetode er ukendt.
- *Ultralydsundersøgelse af hjertet under stress (stress-ekko).* Ultralydsundersøgelse af hjertet – ekkokardiografi – anvendes i dag rutinemæssigt til at vurdere hjertets samlede pumpeevne og til at identificere områder med blivende nedsat sammentrækningssevne som udtryk for en tidligere blodprop. Ekkokardiografi under fysisk belastning – stress-ekko – kan afsløre lokaliseret nedsat bevægelighed og dermed lokalt nedsat blodtilførsel til et område af hjertet på grund af en forsnævret kranspulsåre. Undersøgelsen kræver stor rutine og er derfor kun tilgængelig få steder i Danmark. Der foreligger en enkelt undersøgelse af diabetespatienter, som tyder på, at stress-ekko som supplement til arbejdstest kan være en hjælp til at finde patienter i høj risiko (713).
- *Kranspulsåreforkalkninger ved CT-scanning og magnetisk resonans- (MR) undersøgelse af kranspulsårer.* Førstnævnte metode kan måle mængden af kalk

og dens placering i kranspulsårerne. Der foreligger kun få undersøgelser af patienter med type 2-diabetes, og indtil nu er undersøgelsens værdi til diagnostik og som risikofaktor for hjertetilfælde ikke kendt. MR-scanning af hjertets kranspulsårer kan blive en vigtig undersøgelse i fremtiden som mulig erstatning for KAG.

Åreforkalkning i hjernen ved type 2-diabetes

Åreforkalkning i hjernen ved type 2-diabetes kan som hos patienten uden diabetes give anledning til forbigående nedsat blodtilførsel til hjernen (TCI) og slagtilfælde. Slagtilfælde ses tidligere og hyppigere ved diabetes, og dødeligheden er større. Som det fremgår af kapitel 5, er der evidens for, at slagtilfælde kan forebygges ved intensiv farmakologisk behandling med magnyl, blodtryks-sænkende og kolesterolsænkende lægemidler. En god blodglukoseregulation er tillige forbundet med en lavere forekomst af slagtilfælde.

- *Ultralydsundersøgelse af halspulsårerne: forsnævninger (plaques) og kertykkelse (IMT).* Ved ultralydsundersøgelse af halsens pulsårer kan man påvise forsnævninger, hvor blodpropper kan opstå og passere videre til hjernen. Man formoder, at små blodpropper giver anledning til TCI, og større giver anledning til de fleste slagtilfælde (resten er på grund af hjerneblødning). Tilstedeværelsen og arten af plaques er forbundet med en øget risiko for slagtilfælde. Kun ved udtalt forsnævring er der fordele ved at blodfortynde og operativt fjerne denne. Ellers behandles risikofaktorerne intensivt. Tykkelsen af karvæggens 2 inderste lag, intima og media – intima-media-tykkelse (IMT) – er i store befolkningsundersøgelser fundet relateret til en øget risiko for både hjertetilfælde og slagtilfælde (714). Ved diabetes er denne relation ikke så udtalt, blandt andet fordi diabetes i sig selv øger IMT (715). Værdien af screening for hjerte-kar-sygdom ved hjælp af ultralyd af halskar er ikke kendt, og betydningen af IMT som risikofaktor er usikker ved type 2-diabetes.

Åreforkalkning i benenes kar ved type 2-diabetes

Ved nedsat blodomløb i benenes kar kan der opstå smerter eller svaghed i læggen ved gang (claudicatio) og i værste fald sår på fødderne og koldbrand med behov for amputationer.

Før der opstår sår og risiko for koldbrand, vil man ved undersøgelsen af fødderne kunne se tegn på det nedsatte blodomløb i form af tynd, blank hud, misfarvning og ikke mindst manglende puls i foden. Nedsat blodomløb i benene er ledsaget af en stor risiko for ikke kun koldbrand, men også for slagtilfælde og blodprop i hjertet. Arbejdsgruppen er derfor af den opfattelse, at disse patienter skal behandles intensivt for eventuelle risikofaktorer (kapitel 5), selvom evidensen for dette ikke er så god som for hjertepatienten.

Værdier af klinisk undersøgelse af fødderne som led i et screeningsprogram er omtalt ovenfor (6.2.4). Hovedelementet i et sådant program, hvad angår blodomløbet – undersøgelse for puls i fødderne – er imidlertid forbundet med

usikkerhed, med mange falsk negative og falsk positive resultater (716). Desuden ville det være hensigtsmæssigt, hvis en fremadskridende åreforkalkning kunne konstateres tidligere.

- *Angiografi af benenes kar.* Den kan enten gennemføres, ved at man fører et kateter ind i blodbanen og indsprøjter kontrast (invasivt) eller ved hjælp af magnetisk resonans (MR-angiografi). Førstnævnte er forbundet med risici, og begge er dyre. Selvom begge kan diagnosticere forsnævninger af pulsårerne, er det som for koronarangiografien ikke realistisk at screene større grupper af patienter uden sympto på åreforkalkning.
- *Trykmåling af benenes kar og ankel/arm-indeks.* Forholdet mellem blodtrykket i anklen og overarmen falder med aftagende blodomløb i benene. Hos patienter uden diabetes vil ankel/arm-indekset med stor sandsynlighed finde patienter med behandlingskrævende forsnævninger i benenes pulsårer (indeks <0,9), og man kan med stor sikkerhed regne med at have normale kar med et normalt indeks (716). Ved diabetes er måling af blodtrykket i anklen behæftet med stor usikkerhed på grund af stivhed af karrene af andre grunde end åreforkalkning. Antallet af falsk negative resultater er derfor for stort til, at testen er anvendelig til screening. Et ankel/arm-indeks under 0,9 ved diabetes er altid udtryk for en alvorlig nedsættelse af blodomløbet. Den øgede stivhed af karrene er ligesom ankel/arm-indekset en risikofaktor for død af hjerte-kar-sygdom (717), men om en måling af stivheden af karrene kan bruges som screening for subklinisk åreforkalkningssygdom i benene, er endnu ukendt.

Delkonklusion

- Der findes ingen risikofri, alment tilgængelig og pålidelig screeningstest, der med rimelig sikkerhed kan diagnosticere fremadskridende åreforkalkning, inden der kommer symptomer eller kliniske tegn på sygdom.
- Ved symptomer eller tegn på hjertesygdom bør type 2-diabetes-patienten undersøges nærmere for åreforkalkning i kranspulsårerne med de foreliggende undersøgelser på samme måde som patienten uden diabetes (**1c**).
- Det samme skal overvejes, hvis der på basis af ophobede risikofaktorer, øget æggehvidestofudskillelse i urinen, tilstedeværelsen af anden åreforkalkning eller tegn på iltmangel i kardiogrammet uden hjertesmerter er en meget stor risiko. Nyttens af dette bør undersøges videnskabeligt (**2b**).

6.3 Patienten

De generelle forhold vedrørende patientens forventninger til og reaktion på screening er behandlet i kapitel 3. Specielt for screening for senkomplikationer er det vist, at patientens viden og indsigt i sygdommen er afgørende for, om det er muligt for patienten at håndtere praktiske forhold vedrørende forebyggelse, kontrol og behandling af senkomplikationerne (718) (**3b**) (719) (**3b**) (720) (**3b**). Viden og indsigt er endvidere en forudsætning for at undgå angst og depression, der ellers kan forekomme hos patienter, som frygter risikoen for

udvikling af senkomplikationer, især blindhed (721) (3b) (722) (3b). Endelig er viden og indsigt en motivationsfaktor for at møde til anbefalede ambulante kontroller. De patienter, som møder til regelmæssige kontroller, er vist at have en signifikant bedre regulation af deres diabetes end de patienter, der ikke møder til regelmæssig kontrol (723) (3b).

Diabetespatienter selv er meget interesserede i at modtage undervisning om diabetessygdommen (724) (3b), men en optimal undervisning kræver engagement og fremmøde af patienten (725) (3b) (719) (3b) (723) (3b). Dette stimuleres, hvis patienten møder behandlere, som opfattes at have gode menneskelige egenskaber og et højt fagligt niveau (718) (3b) (719), men et godt udbytte af undervisningen sætter til gengæld patienten i stand til at følge de anbefalede leveregler og optimere blodglukoseregulationen (726) (3b) og manifesterer sig bl.a. i færre og kortere indlæggelser som følge af diabetessygdommen (727) (3b) (728) (3b).

Nøglebegrebet for beholdersystemets attitude over for diabetespatienterne er »hjælp til at kunne yde egenomsorg«. Det er således vigtigt, at råd og vejledning om levevis ikke får karakter af samarbejdsaftaler, men snarere som aftaler om partnerskab, hvor diabetespatientens egne erfaringer inddrages (729) (3b) (730) (3b). Derved skabes der optimal mulighed for, at de valg, som diabetespatienterne træffer i forhold til deres egen livssituation, giver personlig mening og hjælper med til at forebygge og afbøde diabetessygdommens negative konsekvenser for livsudfoldelsen (731) (3b) (732) (3b).

Delkonklusion

- Patientens egen viden og indsigt i forebyggelse, kontrol og behandling af diabetiske senkomplikationer er en vigtig faktor for at kunne begrænse forekomsten og udviklingen af disse (3b).

6.4 Organisationen

Retinopati

Effektiv screening for diabetisk retinopati ved type 2-diabetes kræver, at patienter tilbydes og modtager et screeningstilbud. Dette er imidlertid langtfra tilfældet. En undersøgelse fra Vejle Amt viste, at kun 46% af type 2-diabetespatienterne var blevet undersøgt hos en øjnlæge i løbet af 1997, mens 26% ikke var blevet undersøgt i perioden 1993 til 1997 (521) (1b). Årsagen til dette misforhold er ikke klarlagt i detaljer, men skyldes formentlig en række forhold, såsom at patienterne ikke gøres opmærksom på at de bør søge øjnlæge, en dårlig patientcompliance samt variationer i tilgængeligheden af øjnlægeydelser.

Screening for diabetisk retinopati kan foretages af personer med forskellig oftalmologisk uddannelsesgrad:

- Øjenlæge med speciale i diabetisk retinopati
- Ikke-specialiseret øjenlæge eller tekniker med uddannelse inden for øjenfaget
- Almenpraktiserende læge.

Der er en klar sammenhæng mellem kvaliteten af screeningsundersøgelsen og screenerens uddannelsesgrad (733) **(1a)** (734) **(1a)**. Således viste en undersøgelse, at kvaliteten af screening for retinopati hos type 2-diabetes-patienter foretaget af almenpraktiserende læger var betydeligt lavere end den optimale standard (oftalmoskopi/fundusfoto) med en sensitivitet på 62,6%/79,2%. Specificiteten for detektion af tidlige forandringer var 75,0%/73,5% og for detektion af synstruende forandringer 93,8%/84,8% (655) **(2b)**. Et andet studium viste, at påvisning af tidlige eller synstruende forandringer kunne foretages af almenpraktiserende læger med en sensitivitet på 52% og en specificitet på 84% sammenlignet med ikke-specialiserede øjenlæger **(2b)**, mens et tredje studium viste, at påvisning af tidlige eller synstruende forandringer kan foretages af almenpraktiserende læger med en sensitivitet fra 41% til 67% og en specificitet fra 86% til 94% sammenlignet med en tekniker med uddannelse inden for øjenfaget **(2b)**. Selv for trænede øjenspecialister er der imidlertid en risiko på op til 50% for at overse de allertidligste forandringer ved oftalmoskopi, med heraf følgende forkert anbefaling om intervallet til næste kontrol (660) **(2b)**. Det kan forventes, at telescreening, hvor undersøgelse med fundusfotografering foretages decentralt og sendes til gradering hos en centralt placeret specialist via internettet, i fremtiden kan blive en alternativ organisatorisk løsning til screening for diabetisk retinopati (664) **(1b)**. Dette organisatoriske princip kan være et alternativ i tilfælde af mangel på øjenlæger eller i områder med store geografiske afstande til sådanne og giver endvidere mulighed for central registrering af screeningsaktiviteterne med henblik på systematisk kvalitetssikring (512) **(1a)** (594) **(1a)**.

Nefropati/hypertension og neuropati

Der findes ingen systematiske undersøgelser af forskellige måder at organisere screening for diabetisk nefropati/hypertension og neuropati på. Undersøgelser tyder imidlertid på, at en central registrering af diabetespatienter giver bedre forudsætninger for at systematisere, standardisere og kvalitetssikre kontrol og behandling af de diabetiske senkomplikationer, ligesom der gives mulighed for at tilbyde undersøgelse til patienter, som falder uden for kontrolsystemet (512) **(1a)** (594) **(1a)**.

Fødder

Screening kan principielt foretages af en specialtrænet sygeplejerske, en læge eller en fodterapeut i praksis eller i tilknytning til det centraliserede diabetesfodteam. De RCT-studier, som foreligger, omhandler screening ved rutineret personale i tilknytning til centraliserede hospitalsenheder. Men der er andre undersøgelser, som tyder på, at der kan opnås gode resultater i praksis. Da diagnostik og behandling af fodsår og infektion er vanskelig, bør dette centrali-

seres i multidisciplinære behandler-team bestående af diabetolog, special-sygeplejerske, fodterapeut, ortopæd-/karkirurg, håndskomager/bandagist.

Hjerte-kar-sygdom

Undersøgelse af blodtryk, lipider og albumin/kreatinin-ratio i spoturin samt elektrokardiogram kan foretages i primærsektoren eller i en hospitalsrelateret diabetesafdeling (512) (1a). Udvidede kardiologiske undersøgelser kræver henvisning til kardiologisk ambulatorium.

Delkonklusion

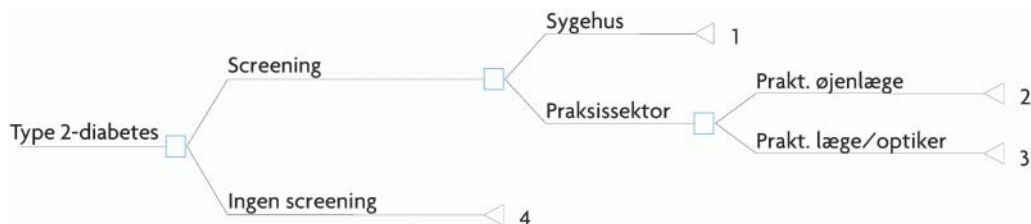
- Effektiv screening for senkomplikationer ved type 2-diabetes kræver, at screening er tilgængelig for alle.
- Screening for diabetiske senkomplikationer kan foregå i primærsektoren eller i sekundærsektoren.
- Specialiseringsgraden af den person, som foretager screeningsundersøgelsen, er afgørende for undersøgelsens kvalitet. Dette kan tale for en centralisering og teamdannelse med hensyn til visse typer af screeningsyndelser, f.eks. diabetiske fodproblemer og gradering af diabetisk retinopati (1a).
- Selv for en trænet nethindespecialist vil screening ved oftalmoskop, i modsætning til fundusfotografering, medføre en risiko på over 50% for at overse de tidligste forandringer med heraf følgende risiko for forkert anbefaling om det optimale kontrolinterval (2b).
- Telescreening for diabetisk retinopati kan kombinere behovet for at øge tilgængeligheden for undersøgelser decentralt og foretage den specialiserede gradering centralt. Dette kan være et alternativ i tilfælde af mangel på øjenlæger eller i områder med store geografiske afstande til sådanne (1b).
- Central registrering af patienter med type 2-diabetes giver bedre forudsætninger for at systematisere, standardisere og kvalitetssikre kontrol og behandling af de diabetiske senkomplikationer, ligesom der gives mulighed for at tilbyde undersøgelse til patienter, som falder uden for kontrolsystemet (1a).

6.5 Økonomi

6.5.1 Retinopati

Formålet med omkostningseffektivitetsanalysen er at vurdere omkostningseffektiviteten ved at screene patienter med konstateret type 2-diabetes for diabetisk retinopati. Analysen omfatter tre forskellige niveauer for screening og et alternativ uden systematisk screening: niveau 1 (nuværende sygehus), niveau 2 (screening hos nuværende praktiserende øjenlæge), niveau 3 (praktiserende læge/optiker) og niveau 4 (ingen systematisk screening). De fire alternativer er illustreret i nedenstående beslutningstræ (figur 6.5.1), hvor outcome-målene er hhv. år uden syn og kvalitetsjusterede leveår.

FIGUR 6.5.1 Screeningsmodeller for diabetisk retinopati



Modellering af den økonomiske effektivitet

Der er anvendt en Markov-model til at modellere omkostninger og konsekvenser ved hhv. at screene/undlade at screene en kohorte af patienter over tid. Modellen er en tilpasset version af en model udarbejdet af Dr. M. James og R. Little fra Centre for Health Planning and Management, University of Keele, i forbindelse med et tilsvarende projekt i det engelske National Institute for Clinical Excellence (NICE). Da den engelske organisation af screeningen for retinopati ikke følger den danske, ligesom omkostningerne er forskellige, er dele af modellen blevet reprogrammeret. Derudover har kliniske litteraturstudier i Danmark vist andre data for effekten, hvorfor der er lavet en følsomhedsanalyse på de to studier. Den danske model anvender overgangssandsynligheder beregnet på baggrund af data fra Wisconsin-studiet og nyere europæiske tal beregnet af professor Toke Bek til angivelse af overgangssandsynligheder, mens de engelske data alene er baseret på Wisconsin-studiet.

Bilag 9a viser en skematisk oversigt over modellens overordnede struktur. Første del af modellen påviser antallet af type 2-diabetes-patienter og fastsætter antallet af hhv. registrerede og ikke-registrerede patienter. De patienter, som ikke er registreret, fortsætter til den del af modellen, hvor der ikke foretages screening (bilag 9b), mens de registrerede patienter tilbydes screening. De patienter, som afviser programmet, passerer gennem modellen uden screening, mens de resterende fortsætter til screening (bilag 9c). Modellens alternativ med ingen screening er i praksis forsimplet, da en række patienter, der ikke screenes systematisk, i praksis måske vil henvende sig til sundhedsvæsenet i tilfælde af problemer med synet og få tilbudt behandling for retinopati, i tilfælde af at dette konstateres. Således vi modellen formodentlig undervurdere omkostningerne og effekterne for alternativet uden screening, men da der ikke findes data for, hvordan selvhenvendelse i praksis foregår, er dette principielle alternativ ikke søgt yderligere belyst.

Sandsynligheden for at gå fra én tilstand til en anden i modellen afhænger af, hvilken undergruppe personen tilhører. Som udgangspunkt har ingen i kohorten retinopati, men over tid vil en del af kohorten gå fra ingen til tidlig retinopati, til synstruende retinopati og endelig til blindhed. Endvidere er der i alle tilstande en risiko for død – afhængigt af alder og patientens diabetiske undergruppe.

I de dele af modellen, hvor der foretages screening (bilag 9c), passerer patienten gennem de samme helbredstilstande som i modellen uden screening (bilag 9b). Screeningen identificerer patienter med synstruende retinopati. Disse patienter antages at gennemgå laserbehandling og opsamles derefter i gruppen for undgået synstruende retinopati. Litteraturen giver ingen evidens for, hvor længe patienterne har gavn af behandlingen, så den antages at have effekt resten af livet. Der gennemføres dog en årlig screening for at monitorere patienternes tilstand, som således medfører en omkostning uden yderligere forøget sundhedsgevinst. For gruppen af patienter, hvor synstruende retinopati undgås, anvendes samme overgangssandsynligheder som i modellen uden screening. Overgangssandsynlighederne fremgår af bilag 10.

I den del af modellen, hvor der screenes, bliver kohorten opdelt i patienter med hhv. positive og negative test (bilag 9b). Gruppen med negative test består af personer uden synstruende retinopati (de sandt negative) og personer, der ukorrekt er identificeret til ikke at have synstruende retinopati (de falsk negative). Personer med negative test modtager intet tilbud om behandling, og deres sygdomsforløb vil være upåvirket af screeningen, mens patienter med falsk positive test antages at blive korrekt identificeret efter én henvisning til sygehus, hvilket udløser en ekstra omkostning ud over selve screeningen. De personer, som har synstruende retinopati, bliver tilbudt laserbehandling, og det antages, at alle patienter i gruppen tager imod dette tilbud. Er behandlingen en succes, overgår patienterne til gruppen for undgået synstruende retinopati – hvis ikke forbliver personen i gruppen med synstruende retinopati.

Modellen er baseret på en kohorte af personer svarende til den danske befolkning. Antallet af personer med type 2-diabetes er sat til 100.000 patienter, som antages tilbudt én årlig screening for retinopati. De patienter, der accepterer screeningen og får en positiv test, modtager efterfølgende behandling.

Modellens startpunkt for screening er 57 år svarende til median-alderen for at udvikle type 2-diabetes og løber frem til den gennemsnitlige levetid i Danmark, som er ca. 78 år. Kohorten gennemgår således 22 screeningsrunder, hvor hver runde reducerer kohorten med sandsynligheden for død (som følger den almindelige befolkning) sammenlagt med den overdødelighed, som type 2-diabetes udgør. Disse antagelser udgør en forsimpning af virkeligheden, men der foreligger ikke studier, der beskriver forekomsten af retinopati i en uselekeret population af patienter med type 2-diabetes. Tilsvarende har det heller ikke været muligt at modellere muligheden for, at ældre patienter med nyopstået diabetes kan screenes sjældnere. På grund af manglende data om prævalens og incidens for diabetes og retinopati fordelt på aldersgrupper modelleres således i praksis et forløb for en gennemsnitsperson med diabetes, som repræsenterer alle personerne i kohorten.

Screeningens effektivitet

De alternative organisationsmodellers sensitivitet og specificitet er baseret på estimater foretaget af professor, overlæge, dr.med. Toke Bek. Estimerne tager

udgangspunkt i fundusfotografering og billedbedømmelse af en erfaren specialist ved en centraliseret enhed som guldstandard. På baggrund heraf vil en specialist, som undersøger med oftalmoskopi eller ikke har speciel erfaring med bedømmelse af fundusbilleder, i 67% af tilfældene identificere 'ingen retinopati' som 'tidlig retinopati' og i 90% af tilfældene identificere 'tidlig retinopati' som 'synstruende retinopati', men dog altid kategorisere 'synstruende retinopati' korrekt. I praksis betyder dette, at alle organisationsmodellerne korrekt identificerer personer med synstruende retinopati, hvorfor organisationsmodellerne alle redder lige mange synsår, men der er forskel på, hvor mange patienter der vil blive kategoriseret som falsk positive. De anvendte estimater er væsentligt forskellige fra dem, der anvendes i den engelske model, hvilket bl.a. skyldes forskelle i den engelske og danske organisering. Der er gennemført følsomhedsanalyser for at vurdere betydningen af denne forskel.

Effektivitet

Modellen anvender udenlandske QALY-vægte baseret på Drummond (1987) (735), Javitt (1996) (736) og Brown (2000) (737). Et år i tilstanden 'uden retinopati' og 'tidlig retinopati' tildeles 0,89 QALY, 'synstruende retinopati' før og efter succesfuld behandling angives til 0,74 QALY, mens 'blind' angives til 0,4 QALY. Det er naturligvis en svaghed ved studiet, at der ikke anvendes danske vægte. Resultaterne af modellen er dog ikke følsomme over for ændringer i vægtningen. Endvidere anvendes antal år som blind som effekt mål.

Omkostninger

Omkostningerne til screening og behandling er fundet gennem rundspørge til en referencegruppe af kliniske eksperter bestående af professor, overlæge, dr.med. Toke Bek, Øjenafdelingen, Århus Kommunehospital, professor, overlæge, dr.med. Anne Katrin Sjølie, Øjenafdelingen, Odense Universitetshospital, overlæge, ph.d. Nicolai Larsen, Steno Diabetes Center og praktiserende øjenlæge Svend Krag, Holstebro.

Omkostninger ved de tre alternativer:

Niveau 1. Screening på sygehus

Fotoscreening for diabetisk retinopati:

Sygeplejerske, ca. 5/6 time a ca. kr. 180 = kr. 150

Speciallæge, ca. 1/12 time a ca. kr. 330 = kr. 28

Film, øjendråber, vat etc. = kr. 25

Hertil kommer omkostningerne til et funduskamera, som koster ca. 300.000 kr. i anskaffelse og afskrives over 5-10 år. Antages det, at kameraet anvendes 2.000 gange om året i 5 år, og det kræver en årlig vedligeholdelse på 10% af nyværdien, så udgør apparaturomkostningerne 48 kr. pr screening. Den totale omkostning pr. screening, som direkte kan henføres til patienten, udgør således 251 kr. Hvis det som tommelfingerregel antages, at halvdelen af omkostningerne i ambulatoriet kan henføres til patienten, koster hver screening reelt 502 kr. alt inklusive. Dette beløb kan sammenholdes med DRG-taksten for et

skadestuebesøg, som er 580 kr., og som tids- og ressourcemæssigt er rimeligt sammenligneligt med en screening for retinopati.

Niveau 2. Screening hos praktiserende øjenlæge

Undersøgelse hos praktiserende øjenlæge udløser et fast honorar fra sygesikringen på 183,96 kr. for en førstegangskonsultation og 81,96 kr. for efterfølgende konsultationer. Ligger en konsultation over 6 måneder efter den foregående, regnes den som førstegangskonsultation.

Specialundersøgelse for diabetes udløser en tillægsydelse på 176,59 kr. Diabeteskontrol hos praktiserende øjenlæge udgør derfor 360,55 kr. om året.

Niveau 3. Screening hos praktiserende lægeoptiker

Der er ingen erfaringer med dette alternativ i Danmark, hvorfor modellen anvender 300 kr. som muligt estimat. Det har desværre ikke været muligt at konkretisere omkostningen nærmere, hvorfor omkostningen kun er relevant som udgangspunkt for en følsomhedsanalyse.

Hvis der findes synstruende forandringer

Identificerer man synstruende forandringer ved screeningsundersøgelsen, henvises patienten til øjenafdeling med henblik på specialundersøgelse. Til undersøgelsen medgår 30 minutter hos speciallæge, 30 minutter hos sygeplejerske og en udgift på ca. 20 kr. til forbrugsutensilier – i alt 275 kr., som direkte kan henføres til den enkelte patient.

I skønsvist hver 10. tilfælde gennemføres fluoresceinangiografi, hvortil medgår udgifter til 1 times fotosygeplejerske, utensilier for 170 kr., 12 minutters sekretærtid a 120 kr./time og udgifter til 30 minutters speciallæge. Dertil kommer afskrivning og vedligeholdelse af apparatur på 64 kr. pr. screening – i alt 614 kr. pr. undersøgelse.

Første undersøgelse efter indikation for synstruende retinopati beløber sig således i gennemsnit til 309 kr. Tillægges overhead, er prisen 618 kr.

Skal der foretages en laserbehandling, indebærer det udgifter til 30 minutters speciallæge og til 30 minutters sygeplejerske. Behandlingslaseren koster 500.000 kr. og afskrives over 5-10 år. Antages laseren afskrevet over 5 år og årligt at bruges 700 gange, udgør omkostningerne 229 kr. pr. behandling. Ved proliferativ diabetisk retinopati gennemføres laserbehandling i gennemsnit 3,5 gange på hvert øje, og ved diabetisk makulopati 1 gang pr. øje. Disse lidelser optræder i halvdelen af tilfældene, dvs., at der i gennemsnit foretages 2,25 laserbehandlinger. Et gennemsnitligt laserbehandlingsforløb beløber sig således til 1.089 kr. – inkl. overhead 2.178 kr.

I nogle tilfælde foretages vitrektomi. Århus Amt fakturerer denne procedure inkl. indlæggelse til 30.000 kr., hvilket er modellens estimat. Det anslås, at

der gennemføres vitrektomi i 20% af de tilfælde, hvor der findes synstruende forandringer.

I tilfælde af synstruende forandringer koster et behandlingsforløb i gennemsnit 8.175 kr., og tillægges omkostninger til udredning, bliver den samlede regning 8.793 kr.

Diskontering

Der anvendes en diskonteringsrate på 5% for både omkostninger og effekt, og der er foretaget følsomhedsanalyser på hhv. 0,3 og 6%, hvilket ikke har indflydelse på konklusionerne.

Faste omkostninger

Gennemførelse af systematisk screening kræver et register over alle patienter med type 2-diabetes, således at udsendelse af indkaldelser mv. kan koordineres og planlægges. Dette gælder uanset valgt af organisationsmodel. Registeret er ligeledes nødvendigt, såfremt anden form for screening ønskes igangsat. Omkostningerne til drift af et sådant register anslås skønsmæssigt til 1 mio. kr. årligt. Resultaterne er ikke følsomme over for dette estimat. Det antages, at 90% af patienter med diabetes type 2 vil være registreret, og 90% af de registrerede tager imod tilbuddet om screening. Det antages endvidere, at de patienter, der ikke deltager i screeningen, aldrig vil tage imod tilbuddet om screening. Modellens konklusioner er ikke følsomme over for ændringer i de angivne parametre, da de faste omkostninger ved screeningsprogrammet er relativt små.

Omkostninger ved at være blind

Omkostningerne ved at være blind kan opdeles i fem kategorier: 1) omkostninger til støtte og pleje, 2) omkostninger til hjælpemidler, 3) omkostninger til uddannelse, 4) øvrige direkte omkostninger samt 5) produktivitetstab for samfundet.

Støtte og pleje:

Omkostninger til støtte og pleje omfatter primært ledsagerordning og hjemmehjælp. Efter loven har en blind krav på 180 timers ledsagerhjælp om året, hvilket vurderes, at praktisk taget alle blinde opbruger. På forespørgsel oplyser hhv. Næstved Kommune og Bruger-Hjælper Formidlingen A/S, at det koster ca. 200 kr. pr. kontakttime at levere denne ydelse. Handicapcenter Valdemarksgade angiver, at en nyblind i forhold til en seende med samme profil modtager 2 timer mere hjemmehjælp om ugen. Prisen pr. kontakttime angives til ca. 200 kr. Dermed udgør den samlede årlige omkostning til støtte og pleje 56.800 kr.

Hjælpemidler:

Blinde og svagtseende modtager en række hjælpemidler fra amt, kommune og stat. Langt de fleste blinde modtager hjælpemidler som stok, båndoptager og notatapparat. Dansk Blindesamfund oplyser, at denne type af hjælpemidler

udgør en årlig omkostning på ca. 2.500 kr. En lille, men voksende andel af blinde modtager diverse it-hjælpemidler. En komplet it-løsning til en blind koster ca. 100.000 kr., mens en mindre it-pakke indeholdende pc og kompenserende taleudstyr beløber sig til ca. 30.000 kr. Antages det, at it-udstyret afskrives over 5 år, udgør den årlige omkostning et sted mellem 6.000 og 20.000 kr. årligt. Det vides dog ikke, hvor mange blinde der har en it-løsning. Svagtseende modtager ofte en række optiske løsninger for ca. 15-20.000 kr.

Førerhunde anvendes af langt de færreste blinde, men er til gengæld relativt kostbare. En førerhund koster 160.000 kr. og er i aktiv tjeneste i ca. 10 år. Der findes 219 trænedede førerhunde i Danmark. Hvis det antages, at det primært er én af de 5.000 blinde (modsat svagtseende), som modtager hundene, udgør den årlige omkostning til en førerhund for en gennemsnitsblind ca. 700 kr.

Danmarks Blindebibliotek (DBB) konverterer skriftlige kilder til lyd og udlåner materialer til blinde og svagtseende. De marginale omkostninger, dvs. ekskl. omkostninger til fremstilling af materialer mv., udgjorde i år 2000 i gennemsnit 4.122 pr. låner, inkl. udgifter til porto afholdt af Post Danmark. Ca. 10.000 blinde og svagtseende er registrerede lånere i DBB.

Derudover tilbyder kommunerne en række hjælpemidler, f.eks. talende vægte og ure, særligt lys til svagtseende mv. Der er dog ikke noget overblik over, hvor stor en del af de blinde der har sådanne hjælpemidler, hvilket gør det vanskeligt at opgøre de samlede årlige udgifter hertil. På baggrund af de indsamlede oplysninger ansættes beløbet skønsmæssigt til at udgøre ca. 10.000 om året.

Uddannelse:

Instituttet for Blinde og Svagsynede i Hellerup arrangerer individuelle kurser for blinde og svagsynede. Kurserne koster mellem 147.000 og 293.000 kr. Det er uvist, hvor stor en andel af de personer, der er blevet blinde på grund af type 2-diabetes, som deltager i disse kurser. Derudover afholder instituttet seniorkurser for blinde og svagsynede københavnere. Disse kurser koster ca. 40.000 kr. Der findes intet sammenligneligt alternativ i resten af landet.

Øvrige ydelser:

Ud over de allerede nævnte omkostninger er der en række omkostninger, som er vanskelige at opgøre og henføre til den enkelte patient, hvorfor de er udeladt af analysen. De udeladte omkostninger omfatter bl.a. omkostninger til:

Dansk Blindesamfund
Blindekonsulentordningen
Synskonsulentordningen
Videncenter for Synshandicap
KLO – Kultur og Litteraturoplysning
De kommunale lydavisere
KKB-Lyd – Københavns Kommunes Biblioteks Lydproduktion
Diverse bibliotekskommunale tiltag med blindearbejdspladser

Køb af lydbøger
Pårørendes uformelle hjælp
Diverse transportordninger.

Produktionstab

Over 85% af blinde i aldersgruppen 51-60 år modtager førtidspension, og mindre end 10% er erhvervsaktive på almindelige vilkår (738). For langt hovedparten betyder synstabet, at man ikke længere er aktiv på arbejdsmarkedet. Men da patienter med diabetes type 2 ofte først mister synet i en relativt høj alder, vil produktionstab for samfundet være begrænset. Da der desuden er forbundet en række etiske problemer med at inkludere omkostninger relateret til produktionstab, er disse udeladt af analysen. Der er foretaget følsomhedsberegninger, som påviser, at denne beslutning ikke påvirker resultaterne af modelberegningerne.

Samlede årlige omkostninger ved at være blind

Som det fremgår af ovenstående gennemgang, er det vanskeligt at få et eksakt billede af de årlige samfundsmæssige omkostninger ved, at en person bliver blind. Tages udgangspunkt i ledsagerordninger, hjemmehjælp og hjælpemidler, udgør de samlede omkostninger skønsmæssigt ca. 70.000 kr. om året, hvilket er det omkostningsestimater, der anvendes i modellen. De reelle samlede omkostninger er sandsynligvis højere.

Resultater af modelberegningerne

I tabel 6.5.1 er de modellerede omkostninger og konsekvenser i nutidsværdi af de fire alternativer opgjort for kohorten af personer med type 2-diabetes over den 22-års periode, som modellen dækker. Som det fremgår, er effekten af screeningsalternativerne identisk, da alle modeller identificerer synstruende retinopati korrekt, og at der kun igangsættes behandling, såfremt synstruende retinopati forekommer. Den laveste behandlingsmulighed identificerer fejlagtigt en række af de tidlige tilfælde af retinopati som synstruende retinopati, hvorfor det vil medføre omkostninger til udredningen.

Med forbehold for de forsimplinger og begrænsninger, som modelanalyser udgør, er screening og behandling af retinopati en hensigtsmæssig anvendelse af ressourcerne, da de samlede omkostninger for modellerne med screening er væsentligt lavere end for modellen uden screening, da de sparede omkostninger ved, at færre bliver blinde, væsentligt overstiger omkostningerne til intervention. Da der med de givne antagelser ikke er nogen forskel i sensitiviteten i forskelligt regi ved screening for synstruende retinopati, som er afgørende for overgangen til tilstanden blind, bør organiseringen af screening afhænge af omkostningerne ved de forskellige alternativer. Screening på sygehus er det billigste alternativ, hvis de skønsmæssigt fastsatte overheadomkostninger bliver udeladt, men dyrest, når de medtages. Det har desværre ikke været muligt at gennemføre mere detaljerede analyser af omkostningerne ved screening i de forskellige organisationsformer, hvorfor en beslutning om, hvordan screening evt. bør organiseres, bør baseres på konkrete tilbud.

TABEL 6.5.1

Modellerede omkostninger af fire alternative modeller, i 1.000 kr.

	Screening inkl. faste omk.	Falsk positive	Udredning/ behandling af sandt positive	Samlede sundhedsomk.	Omk. ved blindhed	Samlede omk.	Samlet QALY	Antal reddede synsår
Niveau 1	535.896		109.384	658.102	983.851	1.641.953	940.329	76.137
Niveau 2	314.686		109.384	436.892	983.851	1.420.743	940.329	76.137
Niveau 3	261.838	9.147	109.384	393.192	983.851	1.377.043	940.329	76.137
Ingen screening	0	0	0	0	4.312.324	4.312.324	925.113	

For at vurdere de årlige omkostninger og effekter for et år for en population, der ligner den danske, er aldersprofilen og retinopatiprofilen for 100.000 personer med type 2-diabetes blevet modelleret ud fra antagelserne om dødelighed og sygdomsprogression. Dette estimat er angivet i tabel 6.5.2.

TABEL 6.5.2

Modellerede omkostninger af fire alternative modeller, i 1.000 kr. på årsbasis

	Screening inkl. faste omk.	Falsk positive	Udredning/ behandling af sandt positive	Samlede sundhedsomk.	Omk. ved blindhed	Samlede omk.	Samlet QALY	Antal reddede synsår
Niveau 1	45.696.280		6.506.198	52.202.478	58.519.484	110.721.963	86.575	4.529
Niveau 2	32.538.705		6.506.198	39.044.904	58.519.484	97.564.388	86.575	4.529
Niveau 3	29.395.319	544.100	6.506.198	36.445.618	58.519.484	94.965.102	86.575	4.529
Ingen screening	0	0	0	0	256.497.062	256.497.062	84.758	–

Følsomhedsanalyser

Der er foretaget en række følsomhedsanalyser. Ud over prisen på selve screeningen og modellernes evne til korrekt identifikation af patienter med synstruende retinopati er modellens resultater ikke følsomme over for ændringer i de underliggende parametre. I bilag 11 ses resultaterne af en følsomhedsanalyse, hvor der anvendes engelskinspirerede data for sensitivitet og specificitet. Her kan det konstateres, at selv ved en relativt lille fejlbedømmelse af, hvornår patienten har synstruende retinopati, vil besparelsen ved screening på et lavere niveau relativt hurtigt blive imødekommet af forøgede omkostninger til blindhed. Ved de i bilag 11 givne antagelser vil screening på niveau 2 være billigst, mens omkostningerne pr. QALY ved at gå fra mellemniveauet til højeste niveau er ca. 80.000 kr.

Sundhedsøkonomisk delkonklusion vedrørende screening for diabetisk retinopati

- De i modellen beregnede værdier angiver, at systematisk screening for retinopati vil medføre en nettobesparelse for samfundet, samtidig med at patienternes livskvalitet forbedres. Sådanne beregninger bygger dog på en lang række antagelser, men følsomhedsanalyserne har ikke ændret de overordnede konklusioner.
- Fra et sundhedsøkonomisk perspektiv bør en systematisk screening for retinopati gennemføres, om end styrker og svagheder ved de alternative

screeningsmodeller bør analyseres nærmere, end det har været muligt i dette studie. Særligt bør modellernes evne til korrekt identifikation af patienter med synstruende retinopati og omkostningerne ved de alternative screeningsmodeller belyses nærmere.

- Indførelse af systematisk screening af type 2-diabetes-populationen for retinopati vil, sammenlignet med situationen uden screening, medføre årlige sundhedsmkostninger på op til 52 mio. kr.
- Mange steder i landet gennemføres der allerede screening for retinopati, hvorfor de årlige omkostninger ved en generel screening ikke vil medføre de i tabel 6.5.2 anførte omkostninger på op til 52 mio. kr.
- Der findes i Danmark ingen opgørelser over, hvor mange der allerede i dag bliver screenet og på hvilket niveau, og derfor er det ikke muligt at estimere sundhedsmkostningerne ved at udvide tilbuddet til alle med type 2-diabetes. Tilsvarende vil generel screening heller ikke medføre de anførte sundhedsgevinster, da en del af sådanne gevinster allerede må tænkes at foreligge.

6.5.2 Nefropati/hypertention

I teknologiafsnittet blev der ikke identificeret nogen studier, der kunne påvise en egentlig sammenhæng mellem screening for nefropati/hypertention af patienter med type 2-diabetes og effekt på de endelige helbredsrelaterede outcomes som f.eks. dødelighed og undgået dialysebehandling. Derfor er det ikke muligt at gennemføre en egentlig sundhedsøkonomisk analyse, der sammenholder omkostningerne og effekterne ved interventionen. Selvom der ikke kunne identificeres studier, der direkte dokumenterede sammenhængen mellem screening og de helbredsrelaterede outcomes, er det ikke ensbetydende med, at tidlig behandling ikke virker. Generelt er der enighed om, at screening for nefropati og hypertention er gavnlige for patienterne, ligesom det er dokumenteret, at tidlig behandling forhindrer progression af den diabetiske nefropati, men det er vanskeligt præcis at vurdere, hvor stor effekt selve screeningen har.

Hvis screeningen organiseres ved de praktiserende læger, hvor der måles blodtryk og protein i urinen, vil omkostningerne, jf. de eksisterende takster, beløbe sig til 92,55 kr. pr. patient (83 kr. til konsultationstakst og 9,55 kr. til urinundersøgelse ved stix) (739). Hvis urinundersøgelsen er negativ, undersøges der årligt for mikroalbuminuri. Dette sker ved at indsende en prøve til et laboratorium, hvilket koster 61,55 kr. pr. patient. (Kilde: Københavns Praktiserende Lægers Laboratorium). Det vides ikke, hvor stor en andel af urinundersøgelserne der er negative, ligesom det heller ikke vides, hvor ofte der undersøges for mikroalbuminuri. Tager der udgangspunkt i, at 100.000 patienter skal have målt blodtryk og undersøgt urin for protein en gang årligt, bliver de samlede årlige omkostninger til screeningen 9,26 mio. kr. Hertil kommer de årlige omkostninger til undersøgelse for mikroalbuminuri samt omkostningerne til et diabetesregister, efterfølgende behandling mv. Omkostningerne til diabetesregisteret vil dog dække andre formål end blot screening for nefropati/hypertension.

En primær årsag til at screene for nefropati er at undgå, at patienterne skal i dialy-

se. Men da størrelsen af risikonedsettelsen ved screeningen ikke kendes, er det vanskeligt at estimere de sparede omkostninger til dialyse. De årlige omkostninger ved dialysebehandling pr. patient er ca. 300.000 kr. (740). Hvis en screeningsrunde kan reducere antallet af år i dialyse med ca. 50, vil det i sig selv kunne retfærdiggøre omkostningerne til den årlige screening. Ekspertudsagn vurderer, at screeningen kan reducere antallet af patienter, der skal i dialyse, med ca. 25%, og da det vurderes, at 4-8% af patienter med type 2-diabetes vil skulle i dialyse, vil en reduktion på 25% have et meget stort sundhedsøkonomisk potentiale, der klart overstiger omkostningerne ved screeningen. Men de manglende studier på området gør, at evidensen vurderes for usikker til, at det er rimeligt at gennemføre egentlige sundhedsøkonomiske beregninger.

6.5.3 Neuropati

Der gennemføres ikke selvstændige sundhedsøkonomiske beregninger af screening for neuropati, da screeningen primært sigter imod at forebygge fodsår, hvorfor screening for neuropati overlapper screeningen for fodsår. Ud over fodsår er neuropati forbundet med bl.a. impotens, men der findes ingen effektiv måde at forbygge impotens på, og i teknologiafsnittet anbefales det ikke, at der laves selvstændig screening for anden neuropati end den perifere polyneuropati.

6.5.4 Screening for diabetiske fodproblemer

I litteraturen findes der meget få studier af systematisk screening for fodproblemer hos patienter med diabetes type 2. Det er kun lykkedes at identificere ét randomiseret studie, hvor økonomiske elementer indgår. Dette studie blev gennemført i perioden 1989-1993 af McCabe et al. (493). Her blev 2.001 patienter tilknyttet et diabetesambulatorium randomiseret til enten et systematisk screenings- og behandlingsprogram eller til at modtage den behandling, som systemet normalt tilbyder. Screening af 1.001 patienter, som blev randomiseret til interventionsgruppen, identificerede 127 højrisikopatienter, hvoraf 110 tidligere havde fået behandlet fodsår eller på screeningstidspunktet havde deforme fødder. Disse patienter kunne – uafhængigt af screeningen – have været identificeret på et tidligere tidspunkt. De yderligere 17 patienter, som blev identificeret via screeningen, led af venøs insufficiens. Studiet påviste, at screening og efterfølgende behandling reducerede antallet af større amputationer signifikant (1 i interventionsgruppen mod 12 i kontrolgruppen), mens der ikke kunne påvises en signifikant forskel i antallet af mindre amputationer. På omkostningssiden blev det konkluderet, at de sparede omkostninger til amputationer omtrent opvejede omkostningerne til programmet, hvorfor programmet blev vurderet til at være omkostningseffektivt. Omkostningerne ved amputationer var dog sat meget lavt, og modsat var der ikke medregnet omkostninger til lokaler mv. i forbindelse med den første screening, hvorfor analysen af de samlede omkostninger skal tolkes med forsigtighed.

Konklusionerne af studiet er tvetydige. Der er næppe tvivl om, at forebyggelse og behandling af højrisikopatienter udgør en omkostningseffektiv behandling, men langt mere tvivlsomt er det, om screening af lavrisikopatienter er tilsvarende omkostningseffektivt. Det engelske studie identificerede kun 17 ekstra højri-

sikopatienter ved screeningen – altså patienter, som ikke allerede ville være identificeret, såfremt der eksisterede et effektivt register over patienter, som tidligere var behandlet for fodsår. Hvis screeningsomkostningerne for de 1.001 patienter skal deles mellem de 17 patienter, og det antages, at en screening indebærer et besøg hos fodterapeut til 250 kr., så vil omkostningen pr. ekstra identificeret højrisikopatient beløbe sig til ca. 17.400 kr. Tillægges denne omkostning patienterne i risikogruppe 2 og 3, vil omkostningen pr. QALY blive 250.000-300.000 kr., jf. modellen, der anvendes i kapitel 4 tidligere i denne rapport. Dette beløb ligger noget over andre offentlige forebyggelsestilbud, som p.t. generelt ikke tilbydes, f.eks. vaccination af ældre.

I stedet bør der fokuseres på højrisikopatienter, dvs. patienter i risikogruppe 2, 3 og 4. Disse patienter vil i de fleste tilfælde allerede være eller have været i kontakt med behandlingssystemet, hvorfor egentlig screening ikke vil være påkrævet, hvis der kan etableres et effektivt register. Derfor bør man afdække, om det organisatorisk set er muligt at udarbejde administrative procedurer, som sikrer, at patienterne bliver tilbudt et forebyggelsesprogram, såfremt der konstateres risikofaktorer, da egentlig screening af alle diabetespatienter i væsentlig grad fordyrer omkostningen pr. effektenhed.

Hvis det ikke kan lade sig gøre at etablere administrative procedurer, der sikrer, at patienterne bliver tilbudt et forebyggelsesprogram, kan generel screening være et muligt alternativ. For at beregne omkostningerne pr. effektenhed vil det kræve viden om den årlige incidens for at udvikle de risikofaktorer, der kendetegner risikogruppe 2 og 3 i modellen, der er præsenteret tidligere i denne MTV. McCabe-studiet identificerer 127 højrisikopatienter pr. 1001 screenede, men da der er tale om en førstegangsscreening, er dette tal langt højere end det, man kan forvente at finde ved en årlig rutinemæssig screening, da mange af patienterne i risikogruppen ville have været identificeret ved tidligere screeningsrunder.

Hvis det alligevel besluttet at gennemføre et screeningsprogram for fodproblemer for alle patienter med type 2-diabetes, vil de samlede omkostninger ved screeningen afhænge af, hvilke aftaler der kan forhandles på plads med de relevante organisationer. Hvis det antages, at screeningen skal foretages af fodterapeuter en gang årligt, med en konsultationspris som i dag ligger på ca. 250 kr., beløber omkostningerne sig til ca. 25 mio. kr. om året. Dertil kommer omkostninger til et register, der skal sikre, at patienterne efterfølgende modtager den korrekte profylaktiske behandling. Hvis man vælger at lade fodterapeuter både screene og efterfølgende behandle patienterne, skal man være opmærksom på, at der er en overhængende risiko for udbyderinduceret efterspørgsel, hvilket vil øge omkostningerne ved programmet. Endelig kommer omkostningerne til behandling af højrisikopatienter, men disse omkostninger vil blive udlignet af besparelser andre steder i systemet. Dog skal man være opmærksom på, at omkostningerne og besparelserne ikke nødvendigvis vil tilfalde de samme kasser i systemet. Omkostningerne til screening kunne nedbringes ved at forlænge intervallet mellem screeningerne til f.eks. 3 eller 5 år. Men det er ikke

umiddelbart muligt at beregne konsekvenserne derved, da det kræver viden om incidensen for at udvikle de risikofaktorer, der kan identificeres ved screening, viden om, hvor stor en del af patienterne der i de angivne perioder ville have fundet vej til behandlingssystemet uden om de rutinemæssige screeninger, samt information om, hvor meget effekten af profylaksen påvirkes ved, at den bliver igangsat senere i sygdomsforløbet. Alt sammen data, der ikke i dag er umiddelbart tilgængelige.

Fra et sundhedsøkonomisk perspektiv er der ingen tvivl om, at man bør satse på at etablere organisatoriske rutiner og et effektivt register, der sikrer, at de risikopatienter, der kommer i kontakt med systemet, efterfølgende modtager profylaktisk behandling. Hvis dette ikke er muligt, er det tvivlsomt, om alternativet, årlig generel screening af alle med type 2-diabetes, udgør en hensigtsmæssig anvendelse af samfundets ressourcer, og der mangler viden om konsekvenserne af at screene med et interval på 3 eller 5 år.

Sundhedsøkonomisk delkonklusion vedrørende screening for de diabetiske fodproblemer

- Det anbefales, at der udarbejdes og implementeres retningslinjer og organisatoriske rutiner, der sikrer, at risikopatienter modtager profylakse, og sekundært,
- at der gennemføres egentlige danske studier, der dokumenterer omkostningerne og konsekvenserne af rutinemæssig screening af patienter med type 2-diabetes.

6.5.5 Diabetisk hjerte-kar-sygdom

Litteraturgennemgangen fandt ingen sikker dokumentation for, at der er nogen gavnlig virkning af at gennemføre screening for hjertekarsygdom af personer med diabetes type 2. Derfor er det ikke muligt at gennemføre en egentlig sundhedsøkonomisk analyse.

I teknologiafsnittet fremhæves arbejdstest, myokardiescintigrafi og stress-ekko som de p.t. mest realistiske screeningsmuligheder for patienter, hvor der forligger en mistanke om hjertesygdom. Hvis et screeningsprogram skulle igangsættes, ville diabetespatienterne initialt skulle risikovurderes, og risikopatienterne ville sandsynligvis initialt blive tilbudt en arbejdstest. En arbejdstest koster 1.190 kr. (Kilde: Københavns Praktiserende Lægers Laboratorium) foruden omkostninger forbundet med at identificere personer med en forhøjet risiko.

Problemet med arbejdstesten er, at den dels har en relativt lav specificitet, og dels at EKG-ændringer i hvile og neuropati hos patienten gør, at testen ofte er inkonklusiv. Derfor vil en relativt stor andel af patienterne ved en screening skulle have suppleret arbejdstesten med en myokardiescintigrafi og/eller et stress-ekko. En myokardiescintigrafi koster ca. 4.500 kr. (Kilde: Rigshospitalet) og et stress-ekko 4.155 kr. (Kilde: DKDRG2003).

Endelig diagnose stilles normalt med en koronarangiografi (KAG), hvis de

øvrige undersøgelser tyder på, at personen har hjertesygdom. En KAG koster ca. 12.000 kr. (Kilde: Gentofte Sygehus og Rigshospitalet).

Ud over screeningsomkostningerne kommer omkostningerne til udredning og behandling af type 2-diabetes-patienter med hjertesymptomer. Det må imidlertid antages, at de omkostninger vil komme, uanset om der screenes, da patienterne på et tidspunkt vil få så klare symptomer, at der igangsættes et udrednings- og behandlingsprogram. Der findes ingen opgørelser over, hvordan omkostningerne til behandling påvirkes af, at behandlingen bliver igangsat senere.

Det eksakte antal af patienter, der bør gennemgå de foreslåede test, kendes ikke. Derfor er det vanskeligt at give et rimeligt bud på de årlige omkostninger ved at gennemføre et screeningsprogram for diabetisk hjertesygdom. Men da de anvendte screeningstest alle er relativt ressourcekrævende, må det formodes, at også det samlede omkostningsniveau vil være relativt stort. Fra et sundhedsøkonomisk perspektiv bør ressourceforbruget altid sammenholdes med de forventede fordele. Så længe vores viden om den eventuelle effekt af en screening og en efterfølgende tidligere intervention er så mangelfuld, er en systematisk screening – med de givne metoder – næppe en samfundsmæssigt hensigtsmæssig ressourceanvendelse. Derfor anbefales det, at der gennemføres undersøgelser, der afklarer disse ting, før screening for diabetisk hjertesygdom evt. igangsættes.

Sundhedsøkonomisk delkonklusion vedrørende screening diabetisk for hjerte-kar-sygdom

Der foreligger ikke undersøgelser som kan danne grundlag for en egentlig økonomisk analyse af omkostninger og gevinster ved screening for diabetisk hjertekarsygdom, men da screening for diabetisk hjertekarsygdom vil være forbundet med et væsentligt ressourceforbrug og gevinsterne formodes at være relativt begrænsede, vil screening for diabetisk hjertekarsygdom fra et sundhedsøkonomisk perspektiv ikke udgøre en hensigtsmæssig ressourceanvendelse.

Økonomiske konsekvenser af organisatoriske aspekter

Hvis det besluttet at gennemføre screening for nefropati/hypertention, diabetisk hjerte-kar-sygdom og for den diabetiske fod, vil det økonomisk set være mest hensigtsmæssigt, hvis det kan gennemføres samtidigt. Derved spares konsultationshonorarer, ligesom det for patienten vil være tidsbesparende, hvis screeningen for forskellige senkomplikationer tilrettelægges samtidigt. Da screeningen for nefropati/hypertention og diabetisk hjerte-kar-sygdom skal foretages af en læge, i praksis hos den praktiserende læge, vil dette kræve, at screeningen for den diabetiske fod ligeledes varetages hos den læge, hvis stordriftsfordelene skal opnås. Undersøgelsen for den diabetiske fod indebærer en sensitivitetmåling med monofilament, pulspalpation og en optisk kontrol for foddeformiteter. En erfaren læge vil kunne gennemføre undersøgelsen på ca. 10 minutter. Alternativt kan undersøgelsen foretages hos en fodterapeut, der må formodes at have større ekspertise, men der er ikke blevet identificeret studier, der undersøger forskelle i effekt ved at gennemføre undersøgelser i forskelligt organisatorisk regi.

Screening for diabetisk retinopati kræver ekspertise med hensyn til apparaturbetjening og dataanalyse, som stiller krav til en vis centralisering, f.eks. hos praktiserende øjenlæger. Den aktuelle udvikling inden for informationsteknologien giver endvidere mulighed for, at undersøgelser, som foretages decentralt, kan sendes elektronisk til bedømmelse et centralt sted. Dette vil kombinere fordelene ved et distribueret tilbud til patienterne med mulighed for centraliseret dataanalyse et sted med stor faglig ekspertise. Samtidig gives der mulighed for systematisk kvalitetssikring af screeningsaktiviteterne.

Alle de anvendte takster og priser tager udgangspunkt i den eksisterende organisation og de eksisterende aftaler mellem de involverede organisationer. Hvis det besluttes at gennemføre en eller flere af screeningerne, vil den/de omhandle et meget stort antal ydelser, hvorfor det er sandsynligt, at en anden organisation af ydelserne, end den der eksisterer i dag, vil være den mest hensigtsmæssige. Derfor bør den eksisterende organisation og de eksisterende takster underkastes nærmere analyse, hvis det besluttes at igangsætte de foreslåede screeningskampagner.

6.6 Sammenfattende konklusioner og anbefalinger

Retinopati

- Synstruende diabetisk retinopati kan erkendes ved screening (**1a**), og den diabetiske retinopati kan efterfølgende behandles med laserstråler, som reducerer forekomsten af synstab med mindst 50% (**1a**).
- Screening kan foretages med oftalmoskopi (øjenkikkertundersøgelse) eller fundusfotografering (med dokumentation på fotografisk eller digitalt medium). Sidstnævnte metode er bedst egnet til at opspore de tidligste forandringer (**2b**).
- Der er evidens for at foretage screening for retinopati ved type 2-diabetes ved diagnostidspunktet og at tilpasse kontrolintervallet efter retinopatiens sværhedsgrad, og for at yngre dysregulerede patienter skal screenes årligt. Ældre med nyopstået diabetes kan screenes sjældnere, helt op til 4 år efter første undersøgelse, hvis denne er normal (**1b**). Dette forudsætter dog uændret acceptabel metabolisk regulation.

Nefropati

- Diabetisk nyresygdom forudgås af en asymptomatisk periode med øget albuminudskillelse i urinen (**1b**).
- Diabetisk nyresygdom kan potentielt forebygges med tidligt indsættende behandling med blodtrykssænkende medicin (**1b**).
- Screening for forhøjet urinalbuminudskillelse og blodtryksforhøjelse bør foretages årligt af alle patienter (**4**).
- Der er ingen studier, som belyser effekten af screening i sig selv på terminalt nyresvigt eller på hjerte-kar-sygdom.

Neuropati

- På diagnostidspunktet har ca. 8% og efter ca. 10 års sygdom har 25-

40% af type 2-diabetes-patienter polyneuropati i form af nedsat perifer sensibilitet eller erektil dysfunktion (**1b**).

- Da alle diabetespatienter har en risiko for udvikling af neuropati, er det praksis at anbefale screening af hele diabetespopulationen (**4**).

Den diabetiske fod

- Formålet med screening for diabetiske fodproblemer er at identificere patienter med risiko for fremtidige sår og amputationer. I sådanne patienter kan undervisning og behandling reducere forekomsten af amputationer (**1b**).
- Diabetespatientens fodproblemer omfatter diabetiske fodsår, amputationer og fejlstillinger.
- Disse problemer forudgås ofte af en periode med nedsat sensibilitet og tiltagende grad af nedsat blodtilførsel til fødderne.
- Den nedsatte sensibilitet bestemmes lettest og mest præcist med monofilamentundersøgelse (**2b**).
- Det er vist, at undersøgelse med monofilament har en høj sensitivitet og specificitet for at forudsige efterfølgende fodproblemer (**3b**).
- Der findes ikke undersøgelser, der dokumenterer hyppigheden af screeningsprogrammet, men der er generel konsensus om, at dette bør være årligt (**4**).
- Der findes heller ikke undersøgelser, der dokumenterer, i hvilket regi screeningsprogrammet varetages bedst.

Hjerte-kar-sygdom

- Der findes ingen risikofri, alment tilgængelig og pålidelig screeningstest, der med rimelig sikkerhed kan diagnosticere fremadskridende åreforkalkning, inden der kommer symptomer eller kliniske tegn på sygdom.
- Ved symptomer eller tegn på hjertesygdom bør type 2-diabetes-patienten undersøges nærmere for åreforkalkning i kranspulsårerne med de foreliggende undersøgelser på samme måde som patienten uden diabetes (**1c**).
- Det samme skal overvejes, hvis der på basis af ophobede risikofaktorer, øget æggehvidestofudskillelse i urinen, tilstedeværelsen af anden åreforkalkning eller tegn på iltmangel i kardiogrammet uden hjertesmerter er en meget stor risiko. Nyttens af dette bør undersøges videnskabeligt (**2b**).

Organisation

- Effektiv screening for senkomplikationer ved type 2-diabetes kræver, at screening er tilgængelig for alle.
- Screening for diabetiske senkomplikationer kan foregå i primærsektoren eller i sekundærsektoren.
- Specialiseringsgraden af den person, som foretager screeningsundersøgelsen, er afgørende for undersøgelsens kvalitet. Dette kan tale for en centralisering og teamdannelse med hensyn til visse typer af screeningsyndelser, f.eks. diabetiske fodproblemer og diabetisk retinopati (**1a**).
- Selv for en trænet nethindespecialist vil screening ved oftalmoskop, i modsætning til fundusfotografering, medføre en risiko på over 50% for at

overse de tidligste forandringer med heraf følgende risiko for forkert anbefaling om det optimale kontrolinterval (2b).

- Telescreening for diabetisk retinopati kan kombinere behovet for at øge tilgængeligheden for undersøgelser decentralt og foretage den specialiserede gradering centralt. Dette kan være et alternativ i tilfælde af mangel på øjenlæger eller i områder med store geografiske afstande til sådanne (1b).
- Central registrering af patienter med type 2-diabetes giver bedre forudsætninger for at systematisere, standardisere og kvalitetssikre kontrol og behandling af de diabetiske senkomplikationer, ligesom der gives mulighed for at tilbyde undersøgelse til patienter, som falder uden for kontrolsystemet (1a).

Økonomi

- *Systematisk* screening for retinopati vil medføre en nettobesparelse for samfundet sammenlignet med en »tænkt« situation *uden* screening, samtidig med at patienternes livskvalitet forbedres. Sådanne beregninger bygger dog på en lang række antagelser, men følsomhedsanalyserne har ikke ændret de overordnede konklusioner.
- Fra et sundhedsøkonomisk perspektiv bør en systematisk screening for retinopati gennemføres, om end styrker og svagheder ved de alternative screeningsmodeller bør analyseres nærmere, end det har været muligt i dette studie.
- Indførelse af systematisk screening af type 2-diabetes-populationen for retinopati vil, sammenlignet med situationen uden screening, medføre årlige sundhedsomkostninger på op til 52 mio. kr.
- Mange steder i landet gennemføres der allerede screening for retinopati, hvorfor de årlige omkostninger ved en generel screening ikke vil medføre sundhedsomkostninger på op til 52 mio. kr.
- Der findes i Danmark ingen opgørelser af, hvor mange der allerede i dag bliver screenet og på hvilket niveau, og derfor er det ikke muligt at estimere sundhedsomkostningerne ved at udvide tilbuddet til alle med type 2-diabetes. Tilsvarende vil generel screening heller ikke medføre de ovenfor anførte sundhedsgevinster, da en del af sådanne gevinster allerede må tænkes at foreligge.
- De samlede omkostninger ved at screene alle type 2-diabetes-patienter ved måling af urinalbumin og blodtryk er på ca. 10 mio. kr. årligt. Der foretages dog allerede en generel screening for dette, hvorfor udgiften ikke vil være ovenstående ved en massescreening, men mindre.
- Det må formodes, at indsatsen er særdeles omkostningsbesparende, da antallet af dialysepatienter må forventes nedsat, og da omkostningerne ved dialyse i et år ligger på ca. 300.000 kr.
- Der må udarbejdes og implementeres retningslinjer og organisatoriske rutiner vedrørende screening for diabetiske fodproblemer, der sikrer, at risikopatienter modtager forebyggende behandling.
- Ligeledes må der gennemføres egentlige danske studier, der dokumenterer

omkostningerne og konsekvenserne af rutinemæssig screening for fodproblemer af patienter med type 2-diabetes.

Anbefalinger

- Der er evidens for, at screening for diabetisk retinopati (og efterfølgende behandling) reducerer forekomsten af synsnedsættelse og blindhed (**A**), og at screening for diabetiske fodproblemer, med identifikation af patienter med risikofaktorer for diabetiske fodsår, og efterfølgende undervisning og behandling af disse patienter forebygger sår og amputationer (**B**), mens der ikke er evidens for screening af andre sendiabetiske komplikationer isoleret.
- Det anbefales, at screening for diabetisk retinopati foretages med fundusfoto (**B**).
- Screening for diabetisk retinopati bør foretages i specielle klinikker, da undersøgelsen kræver specielt apparatur (**D**).
- Telescreening for diabetisk retinopati med anvendelse af internettet er et nyt organisatorisk princip, som kan kombinere behovet for at øge tilgængeligheden for undersøgelser decentralt og en specialiseret gradering og registrering for systematisk kvalitetssikring centralt (**A**).
- Screening for diabetiske fodproblemer kan evt. som en «pakkøløsning» kombineres med screeningsundersøgelser for nogle af de senkomplikationer, som der ikke er evidens for at screene for isoleret. Det vil sige årlig undersøgelse af føddernes følesans, puls, hud og negle og af, om der er foddeformiteter, kombineret med bestemmelse af albuminuri og optagelse af EKG. Denne screening varetages formentlig bedst i regi af type 2-diabetes-patientens vanlige diabetesbehandler (som følgelig bør være ansvarlig for, at den finder sted) – for føddernes vedkommende dog formentlig bedst hos fodterapeut (**D**).
- På grund af den store regionale variation i kvalitet og omfang af screeningsindsatsen anbefales en systematisk databaseregistrering og kvalitetsmonitorering af screeningsindsatsen ved diabetiske senkomplikationer (**D**).

7 Monitorering og kvalitetssikring af behandling ved type 2-diabetes

Diabetesbehandlingen bør, ligesom andre sundhedsfaglige ydelser, underkastes en løbende kvalitetsudvikling og kvalitetssikring. Som grundlag herfor bør der derfor udvikles redskaber, der nationalt, regionalt og lokalt på den enkelte afdeling eller i den enkelte praksis sikrer monitorering af og optimering af behandlingskvalitet gennem problemidentifikation, fastlæggelse af kvalitetsmål, identifikation af relevante og håndterbare indikatorer for behandlingskvalitet, indsamling og analyse af data, kvalitetsforbedring og overvågning.

Tankerne om kvalitetssikring og monitorering af kvaliteten af diabetesbehandlingen i Danmark er ikke ny, men fremsattes bl.a. i Sundhedsstyrelsens redegørelse om fremtidig organisation af diabetesbehandlingen fra 1994 (1). Arbejdsgruppen anbefalede dengang en monitorering baseret på systematiseret registrering, indsamling og udnyttelse af data indsamlet som led i den kliniske rutine i diabetesambulatorier og almenpraksis. Ansvar for registrering blev anbefalet henlagt til de amtslige diabetesudvalg, mens det overordnede ansvar for udarbejdelse af retningslinjer for monitoreringen blev anbefalet henlagt til Sundhedsstyrelsens følgegruppe.

Delvist baseret på ovennævnte anbefalinger påbegyndte Dansk Endokrinologisk Selskab arbejdet med udarbejdelse af en national kvalitetssikringsdatabase (DADIVOX), men det lykkedes aldrig at få dette projekt realiseret. Tilsvarende initiativer i almenpraksis (DiaDoc) og via WHO (DiabCare) her aldrig fået fodfæste i Danmark. Resultatet er, at den eksisterende kvalitetssikring af diabetesbehandlingen er sporadisk, regionalt baseret på lokalt udviklede databaser og uden national koordinering.

7.1 National og regional monitorering og kvalitetssikring

Med henblik på at sikre den fremtidige kvalitetssikring af diabetesbehandlingen i Danmark bør der som et minimum:

- Udarbejdes fælles nationale behandlingsmål
- Udarbejdes fælles nationale indikatorer for behandlingskvalitet
- Etableres regional og national indrapportering og dataanalyse (klinisk database)
- Etableres system for afrapportering til afdelinger/almenpraksis.

Disse nationale initiativer bør yderligere understøttes af mere omfattende lokal monitorering, eventuelt tilpasset de specifikke forhold og sammensætningen af patientpopulationen i større diabetesambulatorier.

Fælles nationale behandlingsmål fastlægges med udgangspunkt i anbefalingerne i nærværende MTV-rapport. Denne opgave bør henlægges til sundhedsstyrelsens følgegruppe.

Fælles nationale indikatorer for behandlingskvalitet fastlægges i et snævert samarbejde med de videnskabelige selskaber og faglige fora, men antallet af indikatorer begrænses i henhold til anbefalingerne fra »Kompetencecenter for Kliniske Databaser« (www.kliniskedatabaser.dk).

Regional og national indrapportering og dataanalyse bør finde sted til en national (eller regional) klinisk database. Den kliniske database bør etableres inden for rammerne af ét af de eksisterende »Kompetencecentre for Kliniske Databaser« (www.kliniskedatabaser.dk), i henhold til anbefalingerne fra Amtsrådsforeningen fra 2002 (741).

Retningslinjer for **afrapportering til afdelinger/almenpraksis** skal fastlægges i samarbejde med de videnskabelige selskaber, andre faglige fora og kompetencecenteret.

De allerede eksisterende kliniske databaser omfatter typisk et større eller mindre antal behandlende hospitalsafdelinger. Når det drejer sig om behandling af type 2-diabetes vil den overvejende del af behandlingen foregå i almenpraksis. For at sikre kvalitetssikringen på dette område bør registreringen i videst muligt omfang baseres på oplysninger, der allerede er registreret i sundhedsvæsenets registre. Denne metode er tidligere beskrevet i et dansk ph.d.-projekt (520). En implementering af denne model, eventuelt med yderligere modifikation, vil kunne etableres i alle landets amter og vil kunne sørge for kvalitetssikring af den helt overvejende del af diabetesbehandlingen i Danmark.

7.2 Lokal monitorering og kvalitetssikring

Ud over etablering af en national klinisk database bør der på den enkelte afdeling og i den enkelte almenpraksis etableres systemer, der dels kan identificere alle diabetespatienter i enheden, dels kan monitorere kvaliteten af behandlingen. Et væsentligt krav i den sammenhæng er, at der sker en registrering af de relevante informationer i direkte tilknytning til konsultationen, og at det sker uden øget tidsforbrug eller påvirkning af selve patientkonsultationen. Disse krav opfyldes bedst gennem anvendelse af elektroniske patientjournaler (der dog fortsat kun findes på ganske få diabetesenheder i Danmark) eller gennem særlige diabetesdatabaser, hvor den mest udbredte i Danmark er DiabetesRask. Etablering af en elektronisk patientjournal eller diabetesdatabase alene gør dog ingen forskel. Der skal i den enkelte afdeling afsættes de fornødne ressourcer til dataanalyse og til implementering af ændringer, der fremstår som nødvendige konsekvenser af monitorering og kvalitetssikring.

8 Forebyggelse af type 2-diabetes

Den optimale forebyggelse af udvikling af sendiabetiske komplikationer er i sagens natur en forebyggelse af sygdommen i sig selv. MTV-projektgruppen har derfor valgt at se nærmere på de studier, der belyser dette aspekt. Kapitlet skal ikke opfattes som en medicinsk teknologivurdering af primær forebyggelse, men er en summarisk gennemgang af den nyeste litteratur på området – et kapitel, der giver et perspektiverende indblik i den primære forebyggelse af type 2-diabetes.

Forekomsten af type 2-diabetes har været stigende, og denne udvikling ser ud til at fortsætte. Den øgede forekomst af diabetes forklares primært ved en ændret livsstil præget af nedsat fysisk aktivitet og en øget forekomst af fedme. Fedme forklarer formentlig omkring 75% af al type 2-diabetes (742). I en analyse omfattende The Nurses' Health Study (743), hvor 84.941 kvinder blev fulgt i 16 år, udviklede 3.300 diabetes. Den vigtigste prädiktor for udvikling af diabetes var overvægt. Således var den relative risiko for at udvikle diabetes 39 gange øget ved et BMI på 35 og 20 gange øget for et BMI mellem 30 og 35, sammenlignet med personer med et BMI <23. Risikoen for kvinder, der motionerede mere end 7 timer om ugen, var halveret (RR:0,48) sammenlignet med kvinder, der motionerede mindre end 30 minutter, uafhængigt af vægten. Omkring 90% af type 2-diabetes hos kvinder kunne forklares ved overvægt, manglende motion (<30 min. pr. dag), kost (lavt indhold af fibre og polyumættet fedt og højt indhold af mættet fedt), rygning og abstinens fra alkohol (<5g alkohol pr. dag, omkring en halv genstand pr. dag). Heraf forklarede vægt, motion og kost 87% af forekomsten af diabetes.

Randomiserede interventionsstudier

På baggrund af kendskab til de vigtigste, livsstilsbetingede risikofaktorer for udvikling af diabetes (overvægt, mangel på motion og uhensigtsmæssig kost) er der gennemført flere interventionsstudier, hvor deltagerne i højrisiko for at udvikle type 2-diabetes er behandlet med livsstilsintervention. Disse studier har samstemmende vist meget lovende resultater. Således blev i »The Finnish Diabetes Prevention Study« (744) 522 overvægtige personer med nedsat glukosetolerance (IGT) randomiseret til en kontrolgruppe eller til intensiv livsstilsintervention, hvor målene inkluderede en vægtreduktion på 5% eller mere, reduktion af total fedt til <30% af energiindtagelsen og mættet fedt <10% af energiindtagelse, øget indtagelse af fibre over >15 g/1000 kcal og fysisk aktivitet på over 4 timer/uge, der blev individualiseret til hver enkelt person. Gruppen havde det første år 7 konsultationer med en klinisk diætist og herefter en konsultation hver 3. måned. Der blev også givet individuel vejledning omkring øgning af den fysiske aktivitet, der primært byggede på aerob fysisk aktivitet. Kontrolgruppen blev givet mundtlig og skriftlig information om kost og motion ved start af studiet og herefter ved de årlige kontroller. Det første år

tabte interventionsgruppen 4,2 kg (4,7%) mod 0,8 kg (0,9%) i kontrolgruppen ($p < 0,001$). Vægttabet efter 2 år var 3,5 kg vs. 0,8 kg ($p < 0,001$). Efter 3,2 år havde 11% i interventionsgruppen mod 23% i kontrolgruppen udviklet diabetes, hvilket svarer til en 58%’s reduktion af forekomsten af diabetes. Ændringerne i livsstilen reducerede også andre kardiovaskulære risikofaktorer som livvidde, HDL-kolesterol, triglycerider og blodtryk. 22 personer skulle behandles i 1 år for at forhindre ét tilfælde af diabetes.

I det amerikanske »Diabetes Prevention Program« (DPP-studiet), der blev stoppet før tiden pga., at signifikant færre udviklede type 2-diabetes i interventionsgrupperne (livsstilsændringer eller behandling med metformin), blev 3.234, der alle var karakteriseret ved at have nedsat glukosetolerance (IGT), randomiseret til intensiv livsstil, behandling med metformin 850 mg×2 daglig eller til en kontrolgruppe (318). Metformingruppen fik mundtlig og skriftlig information om livsstilsændringer i form af kost og øget motion, og informationen blev repeteret 1 gang årligt. Målet for vægttabet i den intensivt behandlede gruppe var 7% ved en hypokalorisk kost og øget fysisk aktivitet (>150 minutter ugentligt). For at opnå dette mål gennemgik gruppen 16 ambulante sessioner de første 24 uger og herefter individuelle sessioner af 30 til 60 minutters varighed én gang månedlig samt tilbud om gruppeundervisning med henblik på at styrke livsstilsændringerne. Blandt andet fik deltagerne i denne gruppe tilbud om individuel fysisk træner og psykolog. Alle havde en »lifestyle coach«, der oftest var en klinisk diætist. Hos personer, der f.eks. begyndte at tage på i vægt, blev programmet intensiveret. Øgningen i fysisk aktivitet og vægtreduktionen var signifikant større i livsstilsgruppen sammenlignet med metformingruppen og placebogruppen. Det gennemsnitlige vægttab i de tre grupper var 5,6, 2,1 og 0,1 kg i henholdsvis livsstils-, metformin- og kontrolgruppen. Efter 2,8 år fandtes 58%’s reduktion i forekomsten af manifest type 2-diabetes i ’livsstilsgruppen’ sammenlignet med kontrolgruppen (28,9% vs. 14,4%). Reduktionen var 71% hos dem, der var 60 år eller ældre – tydende på, at høj alder ikke er nogen hindring for ændring af livsstil. Metformin reducerer risikoen for type 2-diabetes med 31% (kumulative incidens 21,7%), primært hos de yngre overvægtige personer. For at forhindre ét tilfælde af diabetes skulle 6,9 personer i livsstilsprogrammet behandles mod 13,9 personer med Metformin i 3 år. Livsstilsinterventionen er beskrevet i detaljer i en nylig publikation (745).

Metforminbehandling og livsstilsintervention kostede i direkte udgifter for sundhedssystemet henholdsvis 2.542 USD og 2.772 USD pr. person pr. 3 år (746). Det var specielt det første år, at livsstilsbehandlingen var dyr, herefter var udgifter mindre end til Metforminbehandling (746). Når såvel de direkte som indirekte udgifter, som f.eks. tabt arbejdstid, blev medtaget i beregningen, var udgiften for 3 års behandling i Metformingruppen og livsstilsintervention henholdsvis 2.412 USD og 3.540 USD større end udgiften til placebobehandling (746). Der er ikke foretaget cost-benefit-beregninger i relation til en gevinst ved at udsætte eller forhindre manifest type 2-diabetes. Det skal her understreges, at der er tale om amerikanske tal, som ikke umiddelbart kan overføres til en dansk kontekst. Det er ligeledes vigtigt at gøre sig klart, at

livsstilsinterventionen ikke forhindrede type 2-diabetes, men udsatte forekomsten med ca. 3 år.

Flere andre studier har vist, at farmakologisk behandling kan udsætte forekomsten af diabetes hos højrisikopatienter med nedsat glukosetolerance.

I »The Stop NIDDM randomised trial«-studiet blev overvægtige (gennemsnit BMI 31) personer med IGT randomiseret til enten behandling med acarbose 100 mg×3 daglig, der forsinker/reducerer optagelsen af kulhydrater, eller placebo (747). Deltagerne blev instrueret i en vægtreducerende kost eller isokalorisk kost, og de blev opfordret til at motionere regelmæssigt. Deltagerne blev set med 3 måneders intervaller. Ca. 25% af deltagerne gennemførte ikke studiet, hvoraf omkring halvdelen stoppede det første år. Efter i gennemsnit 3,3 år havde 32% af patienterne i acarbosegruppen udviklet type 2-diabetes mod 42% i placebogruppen ($p < 0,0001$), svarende til en reduktion af den kumulative incidens af type 2-diabetes på 25%. Flere i acarbosegruppen konverterede til normal glukosetolerance, 35% vs. 31%, $p < 0,0001$. Efter studiets afslutning blev patienterne fulgt i 3 måneder uden acarbosebehandling. I denne periode konverterede et øget antal til type 2-diabetes i den tidligere acarbosegruppe, 47 af 306, mod 21 af 199 i placebogruppen. 11 patienter skal behandles med acarbose i 3,3 år for at undgå ét tilfælde af type 2-diabetes.

Det er værd at bemærke, at antallet af kardiovaskulære hændelser (koronar hjertesygdom, kardiovaskulær død, hjertesvigt og apopleksia cerebri) blev halveret i acarbose-gruppen ($p = 0,03$), og at antallet af patienter, der udviklede hypertension blev reduceret med 34% ($p = 0,004$) sammenlignet med kontrolgruppen (748). Det var specielt risikoen for udvikling af blodprop i hjertet, der blev reduceret (RR: 0,09, $p = 0,02$).

Insulinresistens er en af de primære defekter, der fører til diabetes. Glitazonerne nedsætter resistensen. I TRIPOD-studiet blev 235 kvinder uden diabetes, der havde haft diabetes under graviditet, randomiseret til behandling med troglitazon eller placebo (749). Efter 30 måneders behandling var forekomsten af type 2-diabetes reduceret med 56% i glitazongruppen (årlige incidens var 12,3 vs. 5,4%, NNT i 1 år er 15). Dette studie illustrerer, at medicinsk behandling, der øger insulinfølsomheden og derved aflaster de insulinproducerende celler, kan reducere forekomsten af diabetes.

I en post hoc-analyse af 3 dobbeltblinde, randomiserede, placebokontrollerede orlistat-studier af 2 års varighed, hvori indgik 675 overvægtige patienter, der var randomiseret til orlistat 120 mg×3 eller placebo kombineret med en hypokalorisk kost (500 til 800 kcal/dag) med ca. 30% fedt det første år og isokalorisk kost det 2. år, blev glukosestatus vurderet ved hjælp af en oral glukosebelastning (750). Vægttabet i orlistatgruppen var 6,7 kg vs. 3,8 kg i placebogruppen. 72% af patienterne med nedsat glukosetolerance havde ved afslutningen af studierne fået normaliseret deres glukosestatus. Det tilsvarende antal for pla-

cebogruppen var 49% ($p < 0,05$). Blandt patienterne med nedsat glukosetolerance udviklede 3% diabetes ved afslutningen mod 7,6% i placebogruppen.

Det længste og største randomiserede interventionsstudie er Xendox, som har en varighed på 4 år. Overvægtige patienter ($n = 3.300$) med et BMI på over 30 og med en alder på mellem 30 og 60 år (gennemsnit 43,7 år), heraf 21% med nedsat glukosetolerance, blev randomiseret til et intensivt livsstilsprogram, hvor de blev set hver 2. uge i 6 måneder og herefter 1 gang hver måned, mens de blev behandlet med orlistat eller placebo. 564 (34%) personer i placebogruppen mod 799 (52%) i orlistatgruppen gennemførte studiet. Efter 1 år havde orlistatgruppen tabt 11,4 kg mod 7,2 kg i placebogruppen. Efter 4 år var tallene 6,9 kg vs. 4,1 kg, altså 2,7 kg i forskel mellem grupperne. Orlistat reducerede, i personer med nedsat glukosetolerance (IGT) eller normal glukosetolerance, forekomsten af type 2-diabetes efter 4 år med 37% (kumulativ incidens 6,2% versus 9,0%, NNT 36 i 4 år) sammenlignet med placebo. I personer med IGT var reduktionen 45% (kumulativ incidens 18,8 versus 28,8%, NNT 10 i 4 år), mens forekomsten af manifest type 2-diabetes hos personer med normal glukosetolerance på randomiseringstidspunktet ikke var forskellig (2,6% vs. 2,7%). Orlistatgruppen oplevede også en signifikant større reduktion i livvidde, LDL-kolesterol og blodtryk.

Ovennævnte studier viser, at livsstilsændringer, som kræves over flere år (resten af livet), kræver intensiv opfølgning af personen. Det er endvidere karakteristisk, at frafaldet af deltagere i studier med livsstilsændringer er stor, ca. 50% efter 3 år. Det er uafklaret, hvordan en mindre motiveret gruppe – sammenlignet med personer, der er så entusiastiske, at de vil deltage i kliniske undersøgelser – vil reagere på livsstilsændringer. I mange højrisikogrupper er det vanskeligt at ændre den fysiske aktivitet og kosten pga. kulturelle og sociale traditioner. Endelig skal man huske på, at disse studier blev gennemført på hospitaler med tradition for at gennemføre videnskabelige studier, og derved på centre, hvor der var garanti for, at interventionen blev effektiv og korrekt gennemført. At overføre aktuelle fund til rutinepraksis er en stor udfordring, da de nødvendige tilbud aktuelt ikke findes i det danske sundhedssystem. Det gælder både i relation til at kunne tilbyde intensive livsstilsændringer initialt og den efterfølgende opfølgning, da effekten af livsstilsændringer forsvinder hurtigt, når behandlingen ophører (751).

Fra interventionsstudier til praktisk implementering

Identifikation af risikogrupper

Trods den stigende forekomst af type 2-diabetes er der i alle aldersgrupper langt flere, der IKKE har diabetes, end der er personer, der har det. I langt de fleste studier, der er gennemført, har forsøgspersonerne været udvalgt, så de havde en stærkt øget risiko for at udvikle diabetes. Som målgruppe har de fleste studier derfor sigtet mod personer med nedsat glukosetolerance. I flere studier har kravet desuden været, at personen skulle have nedsat glukosetolerance ved flere på hinanden følgende målinger. Personer udvalgt på denne måde har meget høj risiko for at udvikle diabetes (5-10% pr. år).

Identifikation af personer med nedsat glukosetolerance (IGT) kan kun ske ved anvendelse af en oral glukosetolerancetest. Denne test varer 2 timer, hvori personen ikke kan foretage sig andet, og er relativt omkostningstung både for person og samfund. Da personer med IGT er fuldstændigt symptomfrie, kan de kun erkendes ved en populationsbaseret screening, og der findes ikke metoder til identifikation af højrisikoindivider, som der findes ved type 2-diabetes. Der er ikke dokumentation for, at screening for IGT på *populationsniveau* og intervention over for disse vil have effekt på den samlede sygdomsforekomst (se mere i Kapitel 2 og 3 om diagnostik og screening).

Interventionsstrategi

De strategier, der anbefales til nedsættelse af risikoen for udvikling af type 2-diabetes, har næsten alle karakter af generelt forebyggende råd, som også er relevante for forebyggelse af andre sygdomskategorier, inkl. bl.a. hjerte-kar-sygdom, flere cancerformer og ledsygdomme. Om massestrategi for forebyggelse eller en fokuseret højrisikostrategi har størst gennemslagskraft på befolkningsniveau, er uafklaret og afprøves aktuelt bl.a. i et stort dansk populationsbaseret studie (752). Der er et betydeligt behov for forskning inden for dette område med henblik på afklaring af interventionsformernes effekt på sygdomsrisiko, men også på de ledsagende omkostninger i form af økonomiske konsekvenser, konsekvenser for deltagere i form af stress, angst og livskvalitet og endelig de mulige afsmittende effekter på andre kampagner eller screeningsprogrammer, hvis der for alvor sættes fokus på dette område. Livsstilsændringer har også effekt på kardiovaskulære risikofaktorer.

Alternativet er farmakologisk behandling, hvor pris og bivirkninger ved en langvarig behandling af en 'rask' person bør indgå i overvejelserne.

Indtil flere data foreligger, bør der dog primært fokuseres på programmer, der bygger på livsstilsændringer såvel på det individuelle som på nationalt niveau – programmer, der forebygger fedme og dermed type 2-diabetes.

9 Bilagsfortegnelse

- 1) Kort beskrivelse af litteratursøgningen
- 2) Evidensniveauer og styrkegraderinger af anbefalinger
- 3) Beskrivelse af tre forskellige diagnostiske modeller til diagnostik af type 2-diabetes
- 4) Enhedsomkostninger for diverse diabetesrelaterede ydelser
- 5) Oversigt over studier af effekten af hjemmemåling af glukose i blod eller urin ved type 2-diabetes
- 6) Studier, der belyser effekten af fysisk træning hos type 2-diabetes-patienter.
- 7) Den nuværende organisation af diabetesbehandlingen i forskellige amter i Danmark
- 8) Diabetesregisteret for Århus Amt
- 9) Model over sundhedsøkonomisk omkostningseffektivitetsanalyse af screening for diabetisk retinopati ved type 2-diabetes
- 10) Overgangssandsynligheder benyttet i modellen for screening for diabetisk retinopati
- 11) Følsomhedsanalyser af modellen for screening for diabetisk retinopati

Bilag 1

Korte beskrivelser af litteratursøgningen

Nedenfor er søgestrategier gengivet i resuméform. Selve litteraturreporterne med udførlige beskrivelser af søgestrategier og resultater kan rekvireres ved henvendelse til Center for Evaluering og Medicinsk Teknologivurdering

Kapitel 2 og 3: Diagnostik ved mistanke om type 2-diabetes/ Screening for type 2 diabetes

Informationskilder

Medline, Embase, The Cochrane Library, HTA Database, BIOSIS, PsycINFO, DARE, CINAHL, Sociological Abstracts, Kræftens Bekæmpelse, Diabetesforeningen, Hjerteforeningen, Diabetes UK, American Diabetes Association, Etisk råd, DSI Bib, NHS Economic Evaluation Database

Søgestrategier

Der er søgt med følgende kontrollerede og frie termer i forskellige kombinationer:

Prognose og screening/tidlig opsporing

Patient/problem: *type 2 diabetes, NIDDM, diabetes mellitus non insulin dependent, screening, early detection, mass screening, high risk screening*

Effekt mål: *prognosis, morbidity, mortality*

Livskvalitet og screening/tidlig opsporing

Patient/problem: *type 2 diabetes, NIDDM, diabetes mellitus non insulin dependent, screening, early detection*

Effekt mål: *quality of life*

Screeningstests

Patient/problem: *type 2 diabetes, NIDDM, diabetes mellitus non insulin dependent, screening, early detection, HbA1c, glycated haemoglobin, questionnaire, random blood glucose, fasting blood glucose, OGTT, oral glucose tolerance test*

Effekt mål: *sensitivity, specificity, positive predictive values, negative predictive values*

Screening og psykosociale konsekvenser

Patient/problem: *type 2 diabetes, NIDDM, diabetes mellitus non insulin dependent, screening, early detection*

Effekt mål: *attitude to health, psychosocial impact, patient aspect, false negative reactions, false positive reactions, anxiety, depression, repress, stress, somatisa-*

tion, change of lifestyle/behaviour, quality of life, labelling, absenteeism from work

Inklusionskriterier: Epidemiologiske studier og kliniske undersøgelser

Kapitel 4: Non-farmakologisk behandling af type 2-diabetes

Informationskilder

Medline, Embase, AMED, PsycINFO, CINAHL, The Cochrane Library, DARE, HTA Database, DanBib, Best Evidence, National Guidelines Clearinghouse, OMNI, Scottish Intercollegiate Guidelines Network, National Institute for Clinical Excellence, AMERICAN Association of Clinical Endocrinology, British Diabetes Association, American Diabetes Association, The International Diabetes Federation, DSI Bib

Søgestrategier

Der er søgt med følgende kontrollerede og frie termer:

Kostomlægning, vægttab, motion, rygeafvænnning, fodterapi

Patient/problem: *type 2 diabetes, NIDDM og diabetes mellitus non insulin dependent*

Intervention (kostomlægning, vægttab, motion): *diet, dietary habits, dietary intervention, weight reduction, exercise, physical training, physical activity*

Intervention (rygeafvænnning): *smoking cessation, antismoking advice*

Intervention (fodterapi): *foot care program*

Effekt mål: *glycaemic control, fasting blood glucose, HbA1c, blood pressure control, lipid profile (cholesterol, triglycerides), weight reduction, BMI, morbidity, mortality, quality of life, patient satisfaction, knowledge attitudes, dietary adherence, healthcare utilization, incidence of hospitalization, economic measures, cost effectiveness, reinforcement, physical activity, late diabetic complication (retinopathy, nephropathy, neuropathy), foot care behaviors, foot ulcer, amputation, peripheral vascular surgery, self-care skills, smoking habits*

Hjemme glukosemåling, self-management/self-care/self-monitoring

Patient/problem: *type 2 diabetes, NIDDM og diabetes mellitus non insulin dependent*

Intervention: *self-management training*

Effekt mål: *glycaemic control, hypertension, lipid profile, self-care skills, coping skills (i.e. hyperglycaemia, stress, chronic disease), knowledge, attitudes, dietary adherence, life behaviors, psychological outcome, morbidity, mortality, quality of life, patient satisfaction, Compliance (self-reported monitoring), healthcare utilization, incidence of hospitalization, economic measures, cost effectiveness, reinforcement, physical activity*

Shared care

diabetes, organisation, shared care

Inklusionskriterier: Humane kliniske og non-kliniske studier på europæiske sprog

Eksklusionskriterier: Kasuistiske meddelelser

Kapitel 5: Farmakologisk behandling af type 2-diabetes

Informationskilder

Medline, Embase, Biological Abstracts, Science Citation Index, OMNI, The Cochrane Library, HSRPROJ, Sociological Abstracts, PsycINFO, Artikelbasen, mRCT, ISTAHC, CRD, DSI Bib, HealthStar, GreyNet, NGC, SBU alert, TIE, SPRILINE, NHS Economic Evaluation Database

Søgestrategier

Der er søgt med følgende kontrollerede og frie termer i forskellige kombinationer:

Blodglukosesænkende farmaka

Patient/problem: *type 2 diabetes, NIDDM, diabetes mellitus non insulin dependent, patient compliance, patient adherence, attitude to health*

Intervention: *hypoglycemic agents, antidiabetics, patient education, health care economics and organizations, costs and cost analysis, NOT cost of illness*

Sammenligning: *change of lifestyle, diet therapy, chronic disease, self-care*

Effekt mål: *mortality, morbidity, quality of life*

Lipidsænkende farmaka

Patient/problem: *type 2 diabetes, NIDDM, diabetes mellitus non insulin dependent, patient compliance, patient adherence, attitude to health*

Intervention: *hyperlipidemia, metabolic diseases, patient education, health care economics and organizations, costs and cost analysis, NOT cost of illness*

Sammenligning: *change of lifestyle, diet therapy, chronic disease, self-care*

Effekt mål: *mortality, morbidity, quality of life*

Blodtrykssænkende farmaka

Patient/problem: *type 2 diabetes, NIDDM, diabetes mellitus non insulin dependent, patient compliance, patient adherence, attitude to health*

Intervention: *antihypertensive agents, patient education, health care economics and organizations, costs and cost analysis, NOT cost of illness*

Sammenligning: *change of lifestyle, diet therapy, chronic disease, self-care*

Effekt mål: *mortality, morbidity, quality of life*

Antikoagulerende farmaka

Patient/problem: *type 2 diabetes, NIDDM, diabetes mellitus non insulin dependent, patient compliance, patient adherence, attitude to health*

Intervention: *anticoagulants, patient education, health care economics and organizations, costs and cost analysis, NOT cost of illness*

Sammenligning: *change of lifestyle, diet therapy, chronic disease, self-care*

Effekt mål: *mortality, morbidity, quality of life*

Kombinationer af ovenstående

Patient/problem: *type 2 diabetes, NIDDM, diabetes mellitus non insulin dependent, patient compliance, patient adherence, attitude to health*

Intervention: *hypoglycemic agents, antidiabetics, hyperlipidemia, antihypertensive agents, anticoagulants, patient education, health care economics and organizations, costs and cost analysis NOT cost of illness*

Sammenligning: *change of lifestyle, diet therapy, chronic disease, self-care*

Effekt mål: *mortality, morbidity, quality of life*

Inklusionskriterier: Epidemiologiske og kliniske undersøgelser, artikler på europæiske sprog

Eksklusionskriterier: Kasuistiske meddelelser

Kapitel 6: Diagnostik og screening for senkomplikationer til type 2-diabetes

Informationskilder

Medline, Embase, Healthstar, Science Citation Index, Social Science Citation Index, PsycINFO, CINAHL, The Cochrane Library, DARE, NHS Economic Evaluation Database, HTA Database, Diabetesforeningen, Hjerteforeningen, American Diabetes Association, DSI Bib

Søgestrategier

Der er søgt med følgende kontrollerede og frie termer i forskellige kombinationer:

Retinopati

Patient/problem: *type 2 diabetes, NIDDM og diabetes mellitus non insulin dependent*

Intervention: *screening, early detection, mass screening, high risk screening*

Effekt mål: *vision, blindness, diagnosis, morbidity, predictive value of tests, patient compliance, cost effectiveness*

Nefropati

Patient/problem: *type 2 diabetes, NIDDM og diabetes mellitus non insulin dependent*

Intervention: *screening, early detection, mass screening, high risk screening*
Effektmål: *kidney failure, genetic predisposition to disease (genetic markers), glomerular filtration rate, blood glucose, nephrosclerosis, microalbuminuria, hypertension, diagnosis, morbidity, predictive value of tests, patient compliance, cost effectiveness*

Iskæmisk hjertesygdom og stroke

Patient/problem: *type 2 diabetes, NIDDM og diabetes mellitus non insulin dependent*

Intervention: *screening, early detection, mass screening, high risk screening*
Effektmål: *hypertension, lipid profile, angina pectoris, acute myocardial infarction, weight reduction, physical activity, glycaemic control, smoking, impotence, diagnosis, morbidity, predictive value of tests, patient compliance, cost effectiveness*

Neuropati

Patient/problem: *type 2 diabetes, NIDDM og diabetes mellitus non insulin dependent*

Intervention: *screening, early detection, mass screening, high risk screening*
Effektmål: *neuropathy, impotence, bladder control, diagnosis, morbidity, predictive value of tests, patient compliance, cost effectiveness*

Diabetiske fodsår

Patient/problem: *type 2 diabetes, NIDDM og diabetes mellitus non insulin dependent*

Intervention: *screening, early detection, mass screening, high risk screening*
Effektmål: *diabetic foot (complications), skin care, diagnosis, morbidity, predictive value of tests, patient compliance, cost effectiveness*

Inklusionskriterier: Epidemiologiske studier og kliniske undersøgelser

Bilag 2

Evidensniveauer og styrkegraderinger af anbefalinger

Anbefaling	Evidens-niveau	Behandling/førebjelge	Prognose	Diagnose	Sundhedsøkonomisk analyse
A	1a	Systematisk review eller meta-analyse af homogene randomiserede kontrollerede forsøg	Systematisk review af prospektive kohorte studier eller en klinisk beslutningsregel der er valideret på en testpopulation.	Systematisk review af homogene niveau 1 diagnostiske studier eller en klinisk beslutningsregel der er valideret på en testpopulation.	Systematisk review af homogene niveau 1 økonomiske studier.
	1b	Randomiseret kontrolleret forsøg	Prospektivt kohortestudie med > 80% follow-up.	Uafhængig blind sammenligning af konsekutive patienter med relevant klinisk problemstilling, som alle har fået udført både den undersøgte diagnostiske test og reference testen.	Analyse, der sammenligner alle alternative kliniske resultater med hensyn til relevante omkostninger, og som også omfatter en sensitivitsanalyse med hensyn til variation af klinisk vigtige variable.
	1c	Absolut effekt. (-Alt eller inter-)	Absolut effekt (-Alt eller inter-)	»Patognomoniske« testresultater.	Klart god eller bedre, men billigere. Klart dårlig eller værre, men dyrere. Klart bedre eller værre, men til samme pris.
B	2a	Systematisk review af homogene kohortestudier.	Systematisk review af homogene retrospektive kohortestudier eller af ubehandlede kontrolgrupper fra randomiserede kontrollerede forsøg.	Systematisk review af homogene niveau 1 og 2 diagnostiske studier.	Systematisk review af homogene niveau 1 og 2 økonomiske studier.
	2b	Kohortestudie.	Retrospektivt kohortestudie eller den ubehandlede kontrolgruppe fra et randomiseret kontrolleret forsøg, eller en klinisk beslutningsregel, som ikke er valideret i en testpopulation.	Uafhængig sammenligning af ikke-konsekutive patienter eller et snævert spektrum af patienter, som alle har fået udført både den undersøgte diagnostiske test og referencetesten; eller en klinisk beslutningsregel, som ikke er valideret i en testpopulation.	Analyse, der sammenligner et mindre antal alternative kliniske resultater med hensyn til relevante omkostninger, og som også omfatter en sensitivitsanalyse med hensyn til variation af klinisk vigtige variable.
	2c	Databasestudier.	Databasestudier.		
C	3a	Systematisk review af case-control undersøgelser.			
	3b	Case-control undersøgelse.		Uafhængig sammenligning af konsekutive patienter med relevant klinisk problemstilling, men hvor ikke alle har fået udført både den undersøgte diagnostiske test og referencetesten.	Analyse uden præcise opgørelser for relevante omkostninger; men som også omfatter en sensitivitsanalyse med hensyn til variation af klinisk vigtige variable.
D	4	Opgørelser, kasuistikker.	Opgørelser, kasuistikker.	Referencetesten er ikke anvendt blindt og uafhængigt.	Analyse uden sensitivitsanalyse.
	5	Ekspertmening uden eksplicit kritisk evaluering, eller baseret på patofysiologi, laboratorieforskning eller tilmøllefingerregler.	Ekspertmening uden eksplicit kritisk evaluering, eller baseret på patofysiologi, laboratorieforskning eller tilmøllefingerregler.	Ekspertmening uden eksplicit kritisk evaluering, eller baseret på patofysiologi, laboratorieforskning eller tilmøllefingerregler.	Ekspertmening uden eksplicit kritisk evaluering, eller baseret på økonomisk teori.

OverSAT efter »Levels of Evidence and Grades of Recommendations« af 18. september 1998. Skemaet er udarbejdet af Centre for Evidence-Based Medicine i Oxford. Skemaet blev revideret i 2001, jf. www.cebm.net/levels_of_evidence.asp, men ændringerne berører ikke de evidensgraderinger, der er udført i denne rapport. Se endvidere afsnit 1.3.

Bilag 3

Beskrivelse af tre forskellige diagnostiske modeller til diagnostik af type 2-diabetes

Diagnostikken af diabetes kan foregå helt eller delvist i almenpraksis eller på et central-laboratorium. Fordelen, ved at det foregår i almenpraksis, er, at det er patientnært i forhold til et centrallaboratorium, hvilket betyder, at patienten ikke anvender unødigt transporttid, og dermed reduceres de indirekte omkostninger. Dette vil være mere udtalt i de tyndere befolkede områder i Danmark.

Der er opstillet tre forskellige diagnostiske strategier, hvor der enten er målt faste-blodglukose (FBG) eller faste-plasmaglukose (FPG). Hvis personen ved måling af faste-glukose har »impaired fasting glycemia« (IFG), foretages en glukosebelastning (OGTT). Der er foretaget beregninger på, hvor mange personer der gennemgår hvert trin i den diagnostiske strategi. Tallene bag disse beregninger er tal fra et endnu upubliceret pilotstudie under ADDITION-studiet.

Model 1 (figur 1)

I denne model foregår hele diagnostikken i almenpraksis. Der anvendes måling af fuldblodsglukose (kapillær glukose), som kan analyseres umiddelbart med patientnært udstyr. Dette resulterer i, at patienten kan få svar ved samme konsultation.

Konsultation nr. 1:

Patienten kommer fastende til måling af faste-blodglukose (FBG). Hvis:

- $FBG < 5,5$ mmol/l (normalt), er patienten færdigdiagnosticeret.
- $FBG \geq 6,1$ mmol/l, kan patienten have diabetes og skal derfor komme til en ny konsultation for at få diagnosen verificeret.
- $FBG 5,5-6,0$ mmol/l, foretages en OGTT, som kan foregå umiddelbart i forlængelse af konsultationen. Hvis:
 - 2 t plasmaglukose $< 11,1$ mmol/l, har patienten ikke diabetes.
 - 2 t plasmaglukose $\geq 11,1$ mmol/l, kan patienten have diabetes og skal komme til confirmerende blodprøvetagning en anden dag.

Konsultation nr. 2:

Patienter med $FBG \geq 6,1$ mmol/l eller 2 timers blodglukose $\geq 11,1$ mmol/l ved 1. konsultation kommer fastende til måling af FBG. Hvis:

- $FBG < 5,5$ mmol/l (normalt), har patienten ikke diabetes.
- $FBG \geq 6,1$ mmol/l, har patienten diabetes, da der er målt to diabetiske blodsukre på to uafhængige dage.

- FBG 5,5-6,0 mmol/l, foretages en OGTT, som kan foregå umiddelbart i forlængelse af konsultationen. Hvis:
 - 2 t plasmaglukose $<11,1$ mmol/l, har patienten ikke diabetes.
 - 2 t plasmaglukose $\geq 11,1$ mmol/l, kan patienten have diabetes og skal komme til konfirmerende blodprøvetagning en anden dag.

Ressourceforbrug:

Ved 1. konsultation får alle (100%) taget FBG. Af disse vil 3% have et diabetisk FBG, 7% har FBG 5,5-6,0 og skal have lavet en OGTT, 1% har en diabetisk 2-timers værdi. Den første konsultation vil tage 15 min. for 93% af populationen, og 2,5 time for 7% af populationen.

Ved den anden konsultation skal 4% have taget FBG, 1% skal have foretaget en OGTT. Tidsforbruget vil være 15 minutter for 3% af populationen og 2,5 time for 1% af populationen.

Model 2 (figur 2)

I denne model tages blodprøverne, og blodprøverne præpareres i almenpraksis, sendes til og analyseres på et central laboratorium. Der tages venøst fuldblod, som kølecentrifugeres og afpipetteres inden for 10 minutter (jf. side 3). Dette betyder, at patienten ikke får svar samme dag, men skal ringe og få svar for derefter eventuelt at få tid til en OGTT.

Konsultation 1:

Patienten kommer fastende til måling af faste-plasmaglukose (FPG). Han/hun kan så ringe og få telefonisk svar på blodprøven efter 2-3 dage, hvorefter der tages stilling til, om der skal foretages en OGTT, eller om patienten skal komme til konfirmerende diagnostisk konsultation. Hvis:

- $FPG < 6,1$ mmol/l (normalt), er patienten færdigdiagnosticeret.
- $FPG \geq 7,0$ mmol/l, kan patienten have diabetes og skal derfor komme til en ny konsultation for at få diagnosen verificeret.
- $FPG 6,1-6,9$ mmol/l, foretages en OGTT. Patienten skal komme fastende til en OGTT på en anden dag (konsultation 2).

Konsultation 2:

Alle med $FPG 6,1-6,9$ kommer fastende til en OGTT. Hvis:

- Plasmaglukosen efter to timer er $<11,1$ mmol/l, har patienten ikke diabetes.
- Plasmaglukosen efter to timer er $\geq 11,1$ mmol/l, kan diabetesdiagnosen ikke udelukkes, og patienten skal komme til en ny, konfirmerende konsultation en anden dag.

Konsultation 3:

Alle med $FPG \geq 7,0$ mmol/l eller 2 timers plasmaglukose $\geq 11,1$ mmol/l skal komme fastende til en FPG. Svar foreligger – som beskrevet ovenfor – først 2-3 dage efter blodprøvetagningen. Hvis:

- FPG < 6,1 mmol/l, har patienten ikke diabetes
- FPG ≥ 7,0 mmol/l, har patienten diabetes
- FPG 6,1-6,9 mmol/l, foretages en OGTT. Patienten skal komme fastende til en OGTT på en anden dag (konsultation 4).

Konsultation 4:

Alle med FPG 6,1-6,9 kommer fastende til en OGTT. Hvis:

- Plasmaglukosen efter to timer er < 11,1 mmol/l, har patienten ikke diabetes.
- Plasmaglukosen efter to timer er ≥ 11,1 mmol/l, har patienten diabetes.

Ressourceforbrug:

100% af populationen kommer til 1. konsultation, 7% kommer til konsultation 2, 4% til konsultation 3, og 1% kommer til konsultation 4.

Tidsforbruget er 15 min. ved konsultation 1 og konsultation 3, og 2,5 timer ved konsultation 2 og 4.

Model 3 (figur 3):

I denne model foregår hele diagnostikken på et centrallaboratorium. Det forudsættes, at der ved denne strategi måles plasmaglukose.

Konsultation 1:

Patienten kommer fastende til centrallaboratoriet, får målt FPG og afventer svar på denne i laboratoriet (tager ca. 1 time). Hvis:

- FPG < 6,1 mmol/l (normalt), er patienten færdigdiagnosticeret.
- FPG ≥ 7,0 mmol/l, kan patienten have diabetes og skal derfor komme til en ny prøvetagning for at få diagnosen verificeret
- FPG 6,1-6,9 mmol/l, foretages en OGTT. Dette gøres umiddelbart i forlængelse heraf. Hvis:
 - 2 t plasmaglukose < 11,1 mmol/l, har patienten ikke diabetes.
 - 2 t plasmaglukose ≥ 11,1 mmol/l, kan patienten have diabetes og skal komme til konfirmerende blodprøvetagning en anden dag.

Konsultation 2:

Patienten kommer fastende til centrallaboratoriet, får målt FPG og afventer svar på denne i laboratoriet (tager ca. 1 time). Hvis:

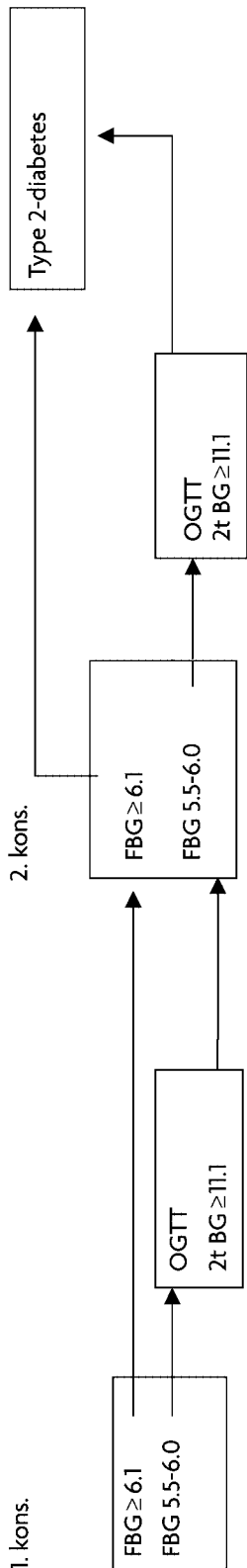
- FPG < 6,1 mmol/l, har patienten ikke diabetes.
- FPG ≥ 7,0 mmol/l, har patienten diabetes i henhold til WHO.
- FPG 6,1-6,9 mmol/l, foretages en OGTT. Dette gøres umiddelbart i forlængelse heraf. Hvis:
 - 2 t plasmaglukose < 11,1 mmol/l, har patienten ikke diabetes.
 - 2 t plasmaglukose ≥ 11,1 mmol/l, har patienten diabetes.

Ved 1. konsultation får alle (100%) taget FPG. Af disse vil 3% have et diabetisk FBG, 7% har FBG 5,5-6,0 og skal have lavet en OGTT, 1% har en diabetisk 2-timers værdi. Den første konsultation vil tage minimum 1 time og 15 minutter for 93% af populationen, og 3 timer og 15 minutter for 7% af populationen

Ved den anden konsultation skal 4% have taget FBG, og 1% skal have foretaget en OGTT. Tidsforbruget vil være 1 time og 15 minutter for 3% af populationen og 3 timer og 15 minutter for 1% af populationen.

FIGUR 1.

Model 1. Hele diagnostikken foregår i almenpraksis. Analyse af fuldblod (mmol/l):



Ressourceforbrug:

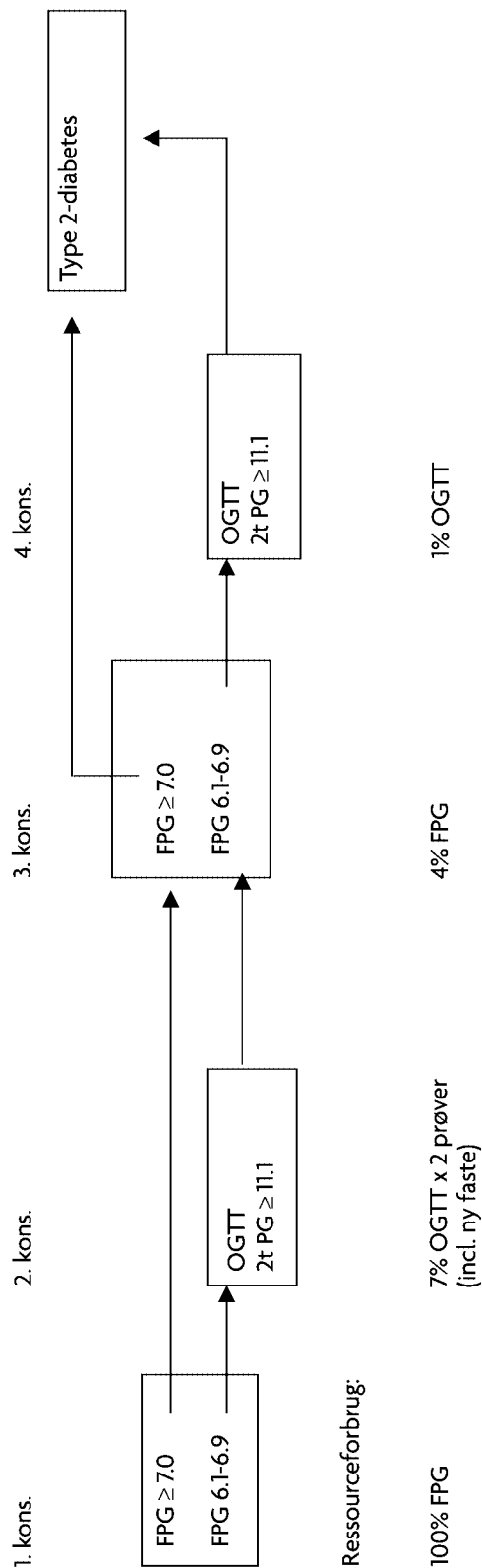
100% får taget FBG
3% har FBG ≥ 6.1
7% skal have lavet belastning
1% har 2tBG ≥ 11.1
i alt to blodprøver

4% af populationen får taget FBG
1% af populationen skal have lavet OGTT
i alt to blodprøver

Tidsforbrug for hver konsultation: 15 min., hvis der kun udføres FBG – 1,5 time med OGTT

FIGUR 2.

Model 2. Kombineret diagnostik. Almenpraksis tager prøver, centrifugerer og sender derefter prøverne til centrallaboratoriet, der analyserer blodplasma (mmol/l):

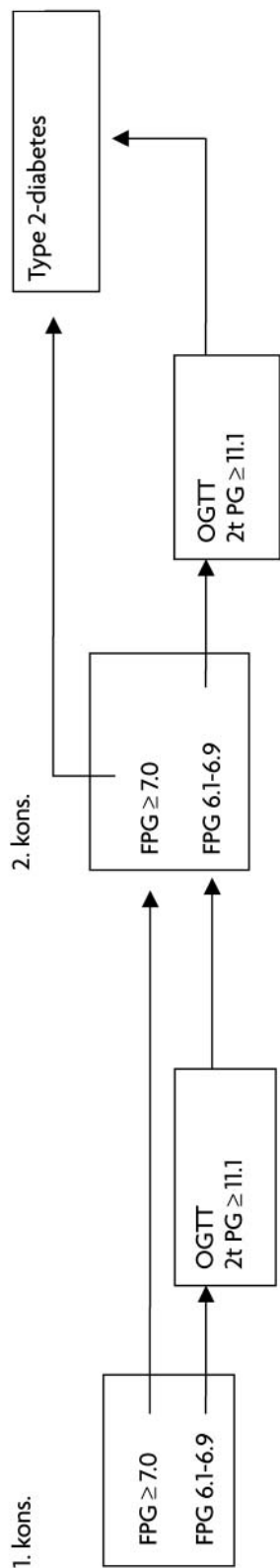


Tidsforbrug for hver konsultation: 15 min., hvis der kun udføres FPG – 2,5 time med OGTT

* 2. og 4. konsultation gennemføres kun, hvis FPG er inkonklusiv (6.1-6.9).

FIGUR 3.

Model 3. Al diagnostik i centrallaboratoriet. Analyse af blodprøveplasma (mmol/l):



Ved hver enkelt konsultation/OGTT på centrallaboratorium skal patienten vente 1 time på svar på fasteplasmaglukose, før en eventuel belastning udføres.

Ressourceforbrug:

100% FPG	7% OGTT	1% OGTT
93% bruger minimum 1 time og 15 min.		
7% bruger 3 timer og 15 min.	4% FPG	
	3% bruger minimum 1 time og 15 min.	
	1% bruger 3 timer og 15 min.	

Nedsat compliance pga. transport samt tidsforbrug ved transport. Vil variere afhængigt af geografisk område.

Bilag 4

Enhedsomkostninger

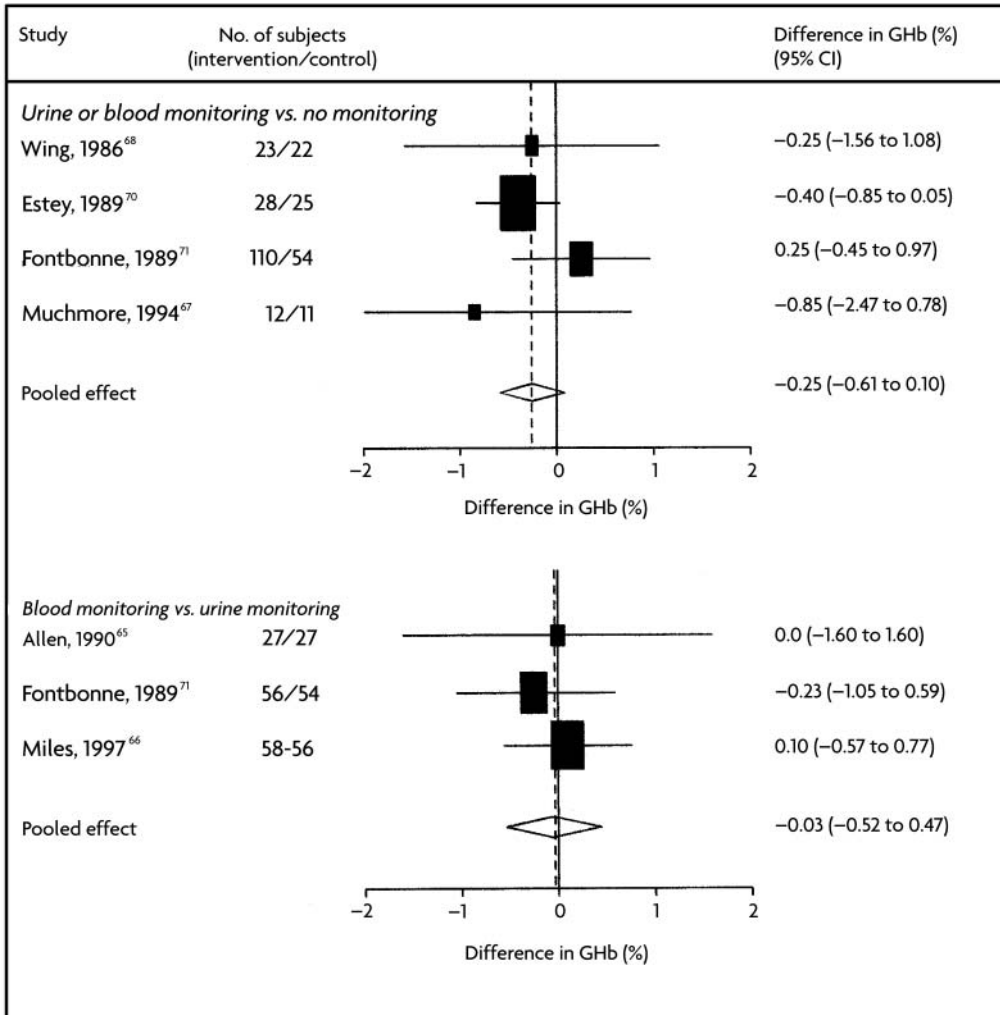
Ydelse	Enhedsomkostning	Ydelseskode	Kilde
Konsultation, almenpraksis	101,59	0101	Sygesikringens administrative vejledning (1. oktober 2001)
Telefonkonsultation, almenpraksis	24,48	0201	Sygesikringens administrative vejledning (1. oktober 2001)
Blodudtagning fra blodåre pr. forsendelse	42,84	2101	Sygesikringens administrative vejledning (1. oktober 2001)
Blodprøvetagning fra åre inkl. præparation og centrifugering pr. forsendelse	85,68	2601	Sygesikringens administrative vejledning (1. oktober 2001)
Blodglukose (fotometer)	46,76	7136	Sygesikringens administrative vejledning (1. oktober 2001)
HbA1c	51,00	KPLL 0271	KPLL, prisliste 2001
Plasmablodglukose	21,00	KPLL 0256	KPLL, prisliste 2001
OGTT	232,00	KPLL 0025	KPLL, prisliste 2001
Ambulatoribesøg	1.317,03		DRG-takster 2002, p. 17 (obs PL 2002)
Albuminuri, albumin/kreatinin ratio (morgenurin)	118,00	KPLL 0506	KPLL, prisliste 2001
Urinundersøgelse ved stix	11,69	7101	Sygesikringens administrative vejledning (1. oktober 2001)
Creatininium, serum	20,75	KPLL 0199	KPLL, prisliste 2001
Kolesteroler (total), serum	21,00	KPLL 0181	KPLL, prisliste 2001
Fodbehandling af diabetespatienter, 1 behandlingsmodul	67,28	2001	Sygesikringens administrative vejledning (1. oktober 2001)
Konsultation, øjenlæge (senere konsultation)	86,49	0130	Sygesikringens administrative vejledning (1. oktober 2001)
Diagnose/kontrol af diabetesforandringer mv., øjenlæge	186,35	2002	Sygesikringens administrative vejledning (1. oktober 2001)
Kursusdag for en almenpraktiserende læge	2.500,00		DADL's uddannelsessekretariat. Personlig kommunikation Tina Pind 101201 ekskl. Moms, not-for-profit
Dagsløn, almenpraktiserende læge (estimat)	2.640,00		Estimeret som svarende til ledende læger, sygehuse
Blodglukose-strips	7,00		
Prøvetagningsgebyr, laboratorium	52,00	KPLL Gebyr A	KPLL, prisliste 2001
Timeløn	191,52		
Udsendelse af spørgeskema inkl. rykker	11,65		Post Danmark, salgsafdelingen

Bilag 5

Oversigt over studier af effekten af hjemmemåling af glukose i blod eller urin ved type 2-diabetes

Nr.	Kilde	Metode	Patientantal og varighed af studie	Intervention	Resultat	Kommentar	Evidens gradering
1	Coster 2000 (UK) (373)	Metaanalyse af arbejde 2-8	N (total) = 285 N (total) = 278 3-12 mdr.	Måling versus ingen måling B-glukose- versus U-glukosemåling	Ingen effekt af hjemmemåling	Alle studier for UKPDS, suboptimalt designet, udført og beskrevet	1a
2	Wing 1986 (USA) (375)	RCT Parallelgruppe	N (intervention) = 23 N (kontrol) = 22 12 mdr.	B-glukosemåling (kun stix) Ingen måling Alle: + vægtreduktionsprogram	Ingen effekt af hjemmemåling	50% OHA, 50% insulin Blok-randomisering Drop-out: 10%	1b
3	Estey 1989 (Canada) (376)	RCT Parallelgruppe	N (intervention) = 28 N (kontrol) = 25 3 mdr.	+ opfordring til B-glukosemåling - opfordring til B-glukosemåling Alle: + uddannelse	Ingen effekt af ekstra opfordring til måling af B-glukose	Diæt alene 38%, OHA 62% Individuel randomisering Drop-out: 12%	1b
4 (=6)	Fontbonne 1989 (Frankrig) (377)	RCT Parallelgruppe	N (intervention) = 110 N (kontrol) = 54 6 mdr.	B-U-glukosemåling (BG-app/stix) Ingen måling Alle: + HbA1c feed-back	Ingen effekt af hjemmemåling	OHA 100% Individuel randomisering Drop-out: 21%	1b
5	Muchmore 1994 (USA) (380)	RCT Parallelgruppe	N (intervention) = 12 N (kontrol) = 11 44 uger	B-glukosemåling (BG-apparat) Ingen måling Alle: + laborierestriktion	Ingen effekt af hjemmemåling	Diæt alene 26%, OHA 74% Individuel randomisering Drop-out: 21%	1b
6 (=4)	Fontbonne 1989 (Frankrig) (377)	RCT Parallelgruppe	N (intervention) = 56 N (kontrol) = 54 6 mdr.	B-glukosemåling (BG-apparat) U-glukosemåling (stix) Alle: + HbA1c feed-back	Ingen forskel mellem B-glukose- og U-glukosemåling	OHA 100% Individuel randomisering Drop-out: 21%	1b
7	Allen 1990 (USA) (378)	RCT Parallelgruppe	N (intervention) = 27 N (kontrol) = 27 6 mdr.	B-glukosemåling (BG-apparat) U-glukosemåling (stix) Alle: + uddannelse	Ingen forskel mellem B-glukose- og U-glukosemåling	Diæt alene 15%, OHA 85% Grupperandomisering Drop-out: 15%	1b
8	Miles 1997 (UK) (379)	RCT Overkrydsning	N (intervention) = 58 N (kontrol) = 56 6 (2x3) mdr.	B-glukosemåling (kun stix) U-glukosemåling (stix) Alle: + uddannelse	Ingen forskel mellem B-glukose- og U-glukosemåling	Diæt alene 47%, OHA 53% Ugevis »randomisering« Drop-out: 32%	1b
9	Schiel 1999 (Tyskland) (384)	Tværsnitstudie	N (total) = 842 100% insulin	Sammenligning mellem hyppighed af B-glukose-målingshyppighed og HbA1c	Jo hyppigere hjemmemåling, des lavere HbA1c, men kun efter struktureret undervisningsprogram	Forf.: Hjemmemåling nytter som integreret led i diabetesbehandling	4
10	Karter 2001 (USA) (385)	Registerstudie	N (total) = 21153 74% insulin ± OHA 55% OHA alene 21% diæt alene	Sammenligning mellem hyppighed af B-glukose-målingshyppighed og HbA1c	I alle grupper 0.4-0.6% lavere HbA1c hos patienter, der hjemmehælder	Forf.: Hjemmemåling nytter som integreret led i diabetesbehandling	2b
11	Franciosi 2001 (Italien) (386)	Spørgeskemaundersøgelse	N (total) = 2.855 Fra i 101 ambulatorier og 103 almenpraksis 20% insulin ± OHA	Sammenligning mellem hyppighed af B-glukose-målingshyppighed og HbA1c	Kun effekt af hjemmemåling hos insulinbehandlede patienter, der selv kan ljustere insulinindosis	Forf.: Kun hjemmemåling hos nævnte kategori. Dårligere livskvalitet og højere HbA1c hos ikke-insulinbehandlede patienter, der hjemmehælder	4

FIGUR 1. Resultat af metaanalyse af effekten af hjemmemåling på glykeret hæmoglobin ved type 2-diabetes mellitus (373)



Bilag 6

Studier, der belyser effekten af fysisk træning hos type 2-diabetes-patienter

Effekt af fysisk intervention

År (ref)	Intervention/ Kontrol (n) ²⁴	Træningsprogram session/uge, varighed/session ²⁵ , intensitet	Varighed	Signifikant øgning af »kondition« ²⁶	f-glukose/ HbA1c	f-insulin	f-C-peptid	Insulin- resistens ²⁷
1984 (388)*	10/8	3×/uge, 20-30 min., 75% VO _{2maks.}	12 uger	Ja	↓	↓	↓	↓ ²⁸
1985 (392)	33/13	3×/uge, 50 min., 80-90% VO _{2maks.}	3 mdr.	Ja	↔/↔	↔	↔/↔ ²⁹	↔
1986 (280)	13/12	5-7×/uge, 45 min., 70% VO _{2maks.}	4 mdr.	Ja	↔/↓	↔	↔	↔
1988 (359) ³⁰	10/12	Alm. Gang 3×/uge, 60 min., 5 km/time	6 mdr.	–	↔/↔	↔	–	–
1990 (393)	8/8	3×/uge, 50-60 min., 60-77% af maks. puls	8 uger	Ja	↔/↓	↔	–	–
1992 (394)	38/40	3-4×/uge, 30-60 min., Puls: 110-140/min	1 år	Nej	↓ ³¹ /↓	↓	–	–
1994 (395)	19/19	3×/uge, 50-55 min., 65% VO _{2maks.}	12 uger	Ja	↔/↓	–	–	–
1995 (398)	16/13	3-4×/uge, 30-90 min., 50-70% af maks. puls	3 mdr.	Ja	↔/↔	↔	↓	–
1997 (397)*	30/25	3×/uge ³² , 30 min., –	6 mdr. ³³	–	–/↓	–	–	–
1997 (389)	25/26	3×/uge, 60 min., 60-80% VO _{2maks.}	6 uger ³⁴	Ja	↓/↔	–	↔	↔
1997 (396)	11/12	3×/uge, 30-40 min., 55-65% VO _{2maks.}	8 uger	Ja	↓/↔	↔	–	–
1997 (391)	10/11	3×/uge, 45 min., 75% VO _{2maks.}	8 uger	Ja	↔/↓	↔	–	↔
2001 (401)	10/6	3-4×/uge, 30-90 min., 50-70% af maks. puls	3 mdr.	Ja	↔/↔	↔	–	–
1990 (399)	13	3×/uge, 30-45 min., 60-80% VO _{2maks.}	12-14 uger	Ja	↔/↔	↔	–	–
2000 (400)	13	3×/uge, 30-50 min., 65-75% VO _{2maks.}	3 mdr.	Nej	↔/↔	↓ ³⁵	–	–

24 Antal personer.

25 Inklusive tid til evt. opvarmning og udstrækning.

26 Ved konditionforstås forbedret VO_{2max} eller nedsat pulsrespons på et givet arbejde.

27 Målt ved hyperinsulinæmisk glukoseclamp eller ved insulintolerancetest.

28 Effékt af træning, ej af diæt.

29 Afhængig af insulinsektionskapacitet.

30 Ingen yderligere effekt af træning på nogen parametre.

31 Hos kvinder, men ikke hos mænd.

32 Kun 1×/uge var superviseret.

33 eget variabel deltagelse i ugentlige diæt og træningsvejledninger.

34 Efterfulgt af 20 ugers ikke-superviseret træning.

35 Reduktion af daglig insulinosis.

Studier, der belyser effekten af fysisk træning hos type 2-diabetes-patienter – fortsat

År (ref.)	Triglycerid	HDL-kolesterol	VLDL-kolesterol	LDL-kolesterol	Total kolesterol	BT	BMI eller vægt	Livvidde/Talje-hofte-mål
1984 (388)*	–	–	–	–	–	–	↓	– ³⁶
1985 (392)	↔	–	–	–	↔	↔	↔	–/–
1986 (280)	–	–	–	–	–	–	↓	–/–
1988 (359)*	↔	↔	–	–	↔	↔	↔	–/–
1990 (393)	↓	↔	↔	↔	–	↓	↔	–/–
1992 (394)	↓ ³⁷	↑	–	–	↓	–	↓ ¹²	–/–
1994 (395)	↓	↔	–	–	–	–	↔	–/–
1995 (398)	↓	↑	–	↔	–	↓	↔ ³⁸	–/↓
1997 (397)*	↔	↔	↔	↔	↔	↓	↓	–/↔
1997 (389)	↓	↔	↓	↔	↔	–	↔ ³⁹	↔/↔
1997 (396)	↓	↔	–	↔	↔	–	↓	–/–
1997 (391)4	–	–	–	–	–	–	↔	↔/↔ ⁴⁰
2001 (401)4	↓	↑	–	–	↓	–	↔	↓/↓
1990 (399)2	↔	↔	–	–	↔	↔	↔	–/–
2000 (400)3	↔	↔	↔	↓	↓	↓	↔	↔/↔

36 % fedt faldt signifikant.

37 Hos mænd, men ikke hos kvinder.

38 % fedt faldt signifikant.

39 Intet vægttab, men signifikant øget energiindtag.

40 Magnetisk resonansimage viste dog signifikant fald i både visceralt og subkutant abdominalt fedt.

Bilag 7

Den nuværende organisation af diabetesbehandlingen i forskellige amter i Danmark

I det følgende vil forskellige organisatoriske modeller, som aktuelt benyttes i flere amter, blive præsenteret.

Københavns Amt

I Københavns Amt kan type 2-diabetes-patienter henvises til diabetesskoler, der er etableret på amtets 3 sygehuse. Her gennemgår patienterne et struktureret undervisningsprogram. Såvel nydiagnosticerede patienter som patienter med længerevarende diabetes med behov for instruktion kan henvises. Diabetesskolernes primære opgave er at varetage: diætinstruktion, oplæring i måling af blodglukose, rygestopmotivation, motivation til motion og farmakologisk behandling. Diabetesskolerne har tilknyttet sygeplejerske, klinisk diætist, fodterapeut og socialrådgiver. I aftalen er der tillige udarbejdet retningslinjer for visitation, kontrol og behandling samt samarbejde mellem primær- og sekundærsektoren. Forslaget indeholder også en hensigtserklæring omkring kvalitetssikring. Kommunikationen mellem diabetescentrene og primærsektoren sikres ved udveksling af epikriser og ambulante notater. I forslaget ligger, at den praktiserende læge er den centrale behandler, mens sekundærsektorens rolle er at støtte den praktiserende læge og at varetage behandling og kontrol af særligt komplicerede patientgrupper. Til implementering af de regionale diabetescentre har Københavns Amt bevilliget 3 mio. kr. i 2002, således at der kunne ansættes én overlæge, én sygeplejerske og én halv klinisk diætist ved hvert hospital samt sekretærbistand. Aktiviteten blev estimeret til at omfatte 1.355 patienter pr. år på de tre hospitaler. Patienterne tilbydes seks ambulante besøg, fordelt på 2 indledende besøg, 3 efterfølgende besøg og et afsluttende besøg hos en speciallæge, i alt 8.130 ambulante besøg på de 3 hospitaler. Efter en startfase kalkuleres med 1.020 patienter pr. år på hver af de 3 hospitaler, eller i alt 6.120 ambulante kontroller.

Fyns Amt

Den »fynske model« bygger på princippet, at diabetesbehandlingen i såvel primær- som sekundærsektoren skal have samme høje kvalitet overalt i amtet. Behandlingen er med respekt for nærhedsprincippet decentraliseret. I alt er oprettet 4 diabetesambulatorier på Fyn, alle bemandet med et fuldt diabetes-team, og der er ansat en praksisdiabeteskoordinator til at koordinere samarbejdet mellem almenpraksis og diabetesambulatoriet samt kliniske diætister udelukkende til at vejlede diabetespatienter fra almenpraksis. Sidstnævnte er ansatte ved diabetes-ambulatorierne for at sikre det faglige miljø. Diætisterne kan kontaktes direkte af patienterne uden om læge og ambulatoriet. Der er

tillige indført en vandrejournal for at forbedre kommunikationen mellem almenpraksis og diabetesambulatorierne. Til ambulatorier er tilknyttet fodklinikker. I almenpraksis er etableret undervisning af diabetesteamet i form af kurser. Undervisning af hjemmeplejens personale, køkkenpersonale og sekretærer ansat i almenpraksis er ligeledes etableret. Der er udarbejdet en »praktisk forløbs-håndtering« omkring god klinisk standard og lokale aftaler på diabetesområdet. Der er udarbejdet standarder for behandling af fodsår, nyhedsbreve, standarder for de kliniske diætister og et auditprojekt, der indsamler data på diabetespatienter. Der er ansat en datakonsulent, og i sommeren 2003 implementeres et fælles elektronisk webbaseret diabetesregistreringssystem i hele Fyns Amt (Den Fynske Diabetes-Database). Diabetesskolen, der har til formål at lære diabetespatienten egenomsorg, har et teoretisk og et praktisk islæt, f.eks. indkøb og tilberedning af fødevarer. Ligeledes lægges der vægt på at ændre motions- og rygevaner hos »eleverne«. Skolen består af 6 seancer a 3-6 timer. Den »fynske model« er beskrevet i detaljer i en rapport udarbejdet af Det Fynske Amtsdiabetesudvalget 1997 (489). Fyns Amt har bevilget et årligt beløb på 3,7 mio. kr. til projektet, som primært er blevet brugt til at ansætte personale i diabetescentre. I en efterfølgende evaluering fra oktober 2000 (kan rekvireres hos Kvalitets- og planlægningsafdelingen, Odense Universitetshospital) fremgår det, at diabetesbehandlingen er blevet mere ambulant, og at der er opstået en mere klar arbejdsfordeling mellem almenpraksis og diabetesklinikkerne (753). Der er ansat 5 nye kliniske diætister til hjælp i almenpraksis, og der gives en mere ensartet og mere udbygget kostvejledning, således at denne service nu kan benyttes direkte af diabetespatienten efter behov, uafhængigt af ambulatorierne eller egen læge. I en opgørelse af 69 patienter henvist fra almenpraksis til diætist var det gennemsnitlige vægttab efter 4 samtaler 5,1 kg. HbA1c var faldet fra 8,22% til 6,78% (-1,44 procentpoint), LDL-kolesterol fra 3,76 mmol/l til 3,36 mmol/l (-0,40 mmol/l.), HDL-kolesterol var steget fra 1,13 mmol/l til 1,25 mmol/l, og triglycerid var reduceret fra 2,20 mmol/l til 1,79 mmol/l, uden at den antidiabetiske behandling var ændret. Der foreligger ikke langtidsresultater. Halvdelen af diabetespatienterne har været på diabetesskole, og næsten alle hjemmemåler blodglukose. Der er bedre forebyggende tiltag i relation til komplikationer herunder fodsår. 67% af patienterne går regelmæssigt til fodterapeut. Sidstnævnte har medført et fald i amputationer. 87% af de praktiserende læger udfører årlig komplikationsstatus på deres patienter. Ca. 90% af patienterne får foretaget årlig øjenscreening. Patienternes egenomsorg er styrket. Der er sket en faglig oprustning af personalet med en øget interesse for diabetesbehandling. Et af målene var at lægge mere behandling ud i ambulant regi og sætte fokus på forebyggelse for at nedbringe antallet af indlæggelser, og det ser ud til at være lykkedes.

Roskilde Amt

I Roskilde Amt har i mange år eksisteret et samarbejde mellem almenpraksis og diabetesambulatoriet, således at diabetespatienten ses én gang om året i diabetesambulatoriet. Endvidere kan nykonstaterede type 2-diabetes-patienter henvises til ambulatoriet. Der er tilknyttet en praksiskonsulent til ordningen, og almenpraksis har fri henvisning til kliniske diætister, som der er ansat 2

af i amtet til brug i almenpraksis. I Roskilde Amt benyttes edb-udarbejdet patientinformation, der viser de forskellige variable, som indgår i behandlingen, f.eks. vægt, blodtryk, HbA1c og øjenstatus som grafer. Edb-systemet benyttes også som database – »Diabetes-Rask«. Sidstnævnte giver mulighed for at gennemføre forløbsanalyser for type 2-diabetes-patienter samt sikre, at patienterne får målt albuminuri og kommer til øjenlæge- og fodkontrol.

Frederiksborg Amt

Frederiksborg Amt har også udviklet en handlingsplan for den fremtidige behandling af type 2-diabetes-patienter, der fokuserer på en styrket egenomsorg baseret på viden og et udbygget samarbejde mellem primær- og sekundærsektoren. Planen fokuserer også på en forebyggende indsats mod overvægt, forkeret kost og type 2-diabetes. Amtet har aktuelt ca. 14.000 type 2-diabetes-patienter, hvoraf 8.000 er diagnosticerede. Antallet af diabetespatienter vil øges med ca. 200-300 årligt. Problemerne i amtet er velkendte: mange ikke-diagnosticerede type 2-diabetes-patienter, få diætister, ingen systematiske undervisningstilbud, manglende samarbejdsaftale mellem primær- og sekundærsektoren og manglende kvalitetskontrol af behandlingen. Dette fører til, at ikke alle diabetespatienter får det samme behandlingstilbud.

Handlingsplanen bygger på shared care, etablering af diabeteskoler, sårcenter, videnscenter og udvikling af diætistordningen. I kvalitetssikringen indgår brug af edb-registrering, evt. webbaseret. Planen er detaljeret, og de samlede udgifter til implementeringen er sat til 7,3 mio. kr. Den årlige drift af diabeteskoler er sat til 3,7 mio. kr. Sårcenteret etableres ved, at man flytter om på eksisterende ressourcer i amtet og vil ikke være forbundet med nye udgifter. Et videnscenter med fokus på diabetes (0,5 overlæge) vil koste 0,3 mio. kr. årlig. Udvidelse af diætistordningen 1,2 mio. kr. årlig. Samlet vil planen koste ca. 7,0 mio. kr. årlig, når den er fuldt implementeret i år 2005. Planen kan rekvireres hos planlægningskonsulent Bente Skov Bonde, Planlægnings- og Forebyggelsesafdelingen, Amtsgården i Hillerød.

Frederiksborg Amt har efter et pilotprojekt oprettet 3 nye diætiststillinger med en diætistfunktion til almenpraksis. I en projektperiode fra januar 1998 til juli 1999 blev henvist 282 patienter, hvoraf 37% havde type 2-diabetes. Der blev opnået et vægttab på 3,6 kg, et fald i kolesterol på 1,07 mmol/l (14%), LDL-kolesterol faldt 0,6 mmol/l (11% fald), og HbA1c faldt med 0,91%, svarende til 11% af udgangsværdien. Patienter var tilfredse med tilbuddet, og 90% af de praktiserende læger angav, at de ønskede ordningen gjort permanent. Udgifter til diætbehandling blev vurderet til at være ca. 2000 kr. pr. patient. Rapporten kan erhverves hos klinisk diætist Anne Arentoft, Ved Store Dyrehave 20, 3400 Hillerød.

For nærmere information om, hvordan diabetesbehandlingen er organiseret i forskellige amter, henvises til publikationen udgivet i 1999 af Diabetesforeningen »Fire forslag til organiseringen af diabetesbehandlingen i Danmark«. Det skal påpeges, at bortset fra de 2 publikationer som tidligere nævnt (333;574)

foreligger der ingen publicerede data over effekten af en organisation i relation til graden af opfyldelse af de terapeutiske mål eller forekomst af sendiabetiske komplikationer. Specielt er ingen resultater tilgængelige over værdien af den non-farmakologiske behandling.

Bilag 8

Diabetesregisteret for Århus Amt

Monitorering af type 2-diabetes-populationen i Århus Amt

Projektet »Monitorering af type 2-diabetes-populationen i Århus Amt« har til formål at kortlægge forekomsten af type 2-diabetes i Århus Amt og beskrive forekomsten af risikofaktorer for udvikling af følgesygdomme. Herudover er det formålet at sammenligne håndteringen og effekten af diabetesomsorgen blandt type 2-diabetes-patienter i daglig klinisk praksis med håndteringen og effekten af diabetesomsorgen i relation til et forskningsprojekt.

Et tidligere ph.d.-projekt, »Identifikation af NIDDM-populationen samt vurdering af kontrol og behandlingskvaliteten i Vejle Amt«, har defineret og valideret en model for identifikation af diabetespatienter ved hjælp af registerdata. I denne model var det væsentligt, at så mange diabetespatienter som muligt blev identificeret, men samtidig skulle de identificerede diabetespatienter være korrekt klassificeret, dvs. høj sensitivitet (91%) kombineret med høj positiv prædiktiv værdi (95%). Denne model ligger til grund for identifikationen af diabetes-populationen i Århus Amt.

Projektet identificerer således diabetespopulationen ved hjælp af registeroplysninger. Der indhentes oplysninger om personer, der én eller flere gange i løbet af 1 år er registreret i:

1. Amtets sygesikringsregister pga.:
 - Recepter på insulin og perorale antidiabetika.
 - Ydelser til primærsektoren (ydelse til blodglukose, fodterapeut).
2. Amtets laboratoriedatabaser pga.:
 - HbA1c-målinger.

De register-identificerede personer kontrolleres via amtets lægevalsregister med hensyn til tilmelding til praktiserende læger. Via folkeregisteret identificeres personer, der er fraflyttet kommunen eller døde. Der indsamles data til opdatering af diabetespopulationen hvert år i perioden 2000 til 2005.

Diabetikerne vil efter identifikationen blive klassificeret som følgende:

- Type 1: Insulinbehandlet
- Type 2: Insulinbehandlet, Tabletbehandlet, Diætbehandlet.

På baggrund af registerdata vil det ikke være muligt at klassificere alle insulinbehandlede diabetespatienter som henholdsvis type 1- og type 2-diabetespatienter, hvorfor supplerende oplysninger indhentes ved hjælp af journalop-

lysninger fra øjenafdelingen, Århus Kommunehospital samt via spørgeskema til praktiserende læger og diabetespatienter. Det anvendte kriterium for diagnosen type 2-diabetes vil i disse tilfælde være sygdomsdebut >40 år.

Efterfølgende beskrives den identificerede diabetespopulation med hensyn til demografiske data (alder, køn, behandling, kontrolsted), morbiditeten (diabetes-, kardiovaskulære-, nyre-, øjen- og neuropatirelaterede diagnosekoder, behandling med farmaka herunder antidiabetika, antihypertensiva og lipidsænkende midler, kreatininniveau) samt forekomsten af risikofaktorer for udvikling og progression af diabetiske senkomplikationer (HbA1c, lipider, diabetesvæ- righed).

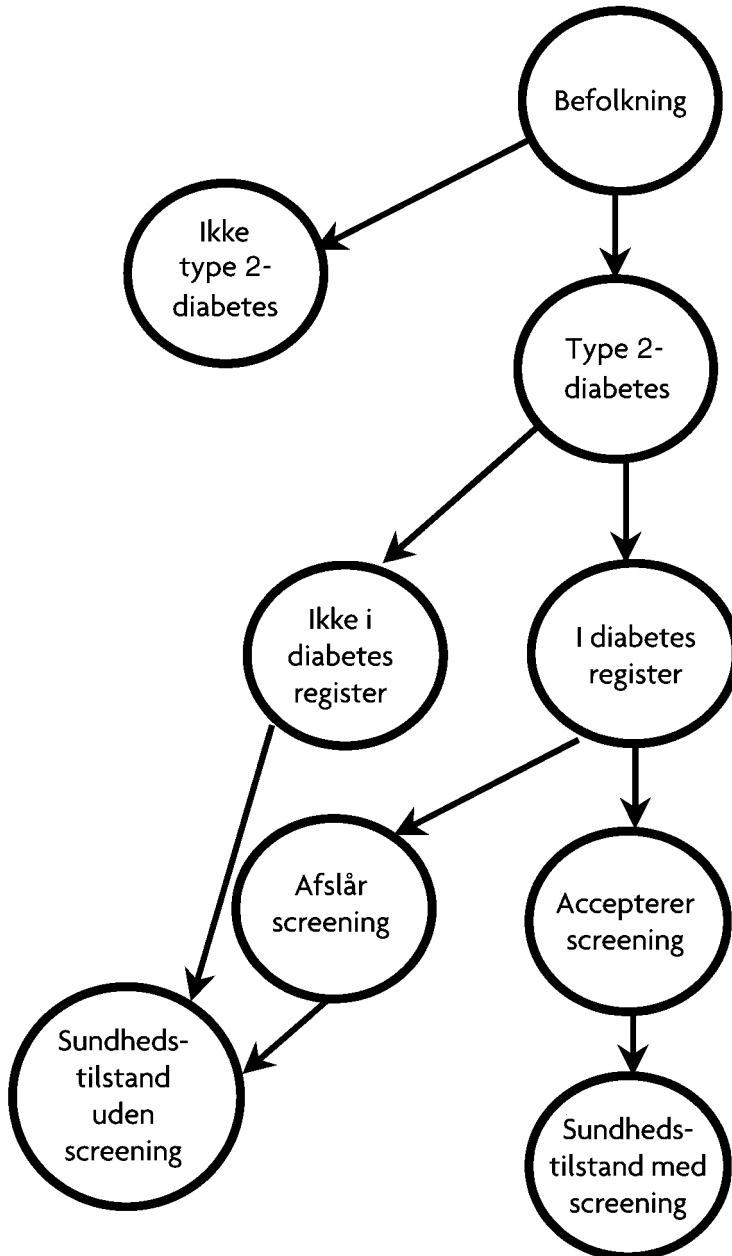
Disse data indsamles ved hjælp af:

- Registeroplysninger (Århus Amts sygesikringsregister, Århus Amts laboratoriedatabaser, det patientadministrative system)
- Journaloplysninger (Øjenafdelingen, Århus Kommunehospital)
- Spørgeskema til praktiserende læger og diabetespatienter

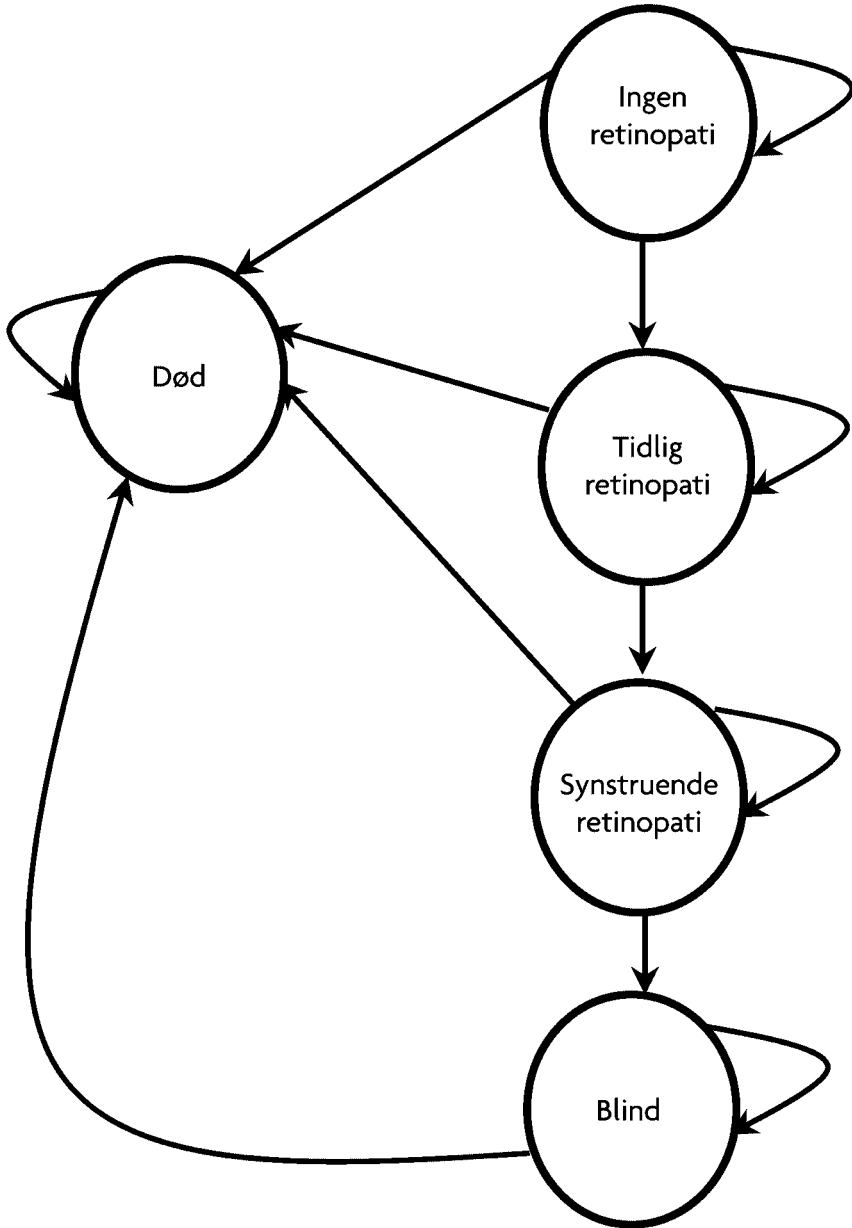
Bilag 9

Model over sundhedsøkonomisk omkostningseffektivitetsanalyse af diabetisk retinopati ved type 2-diabetes

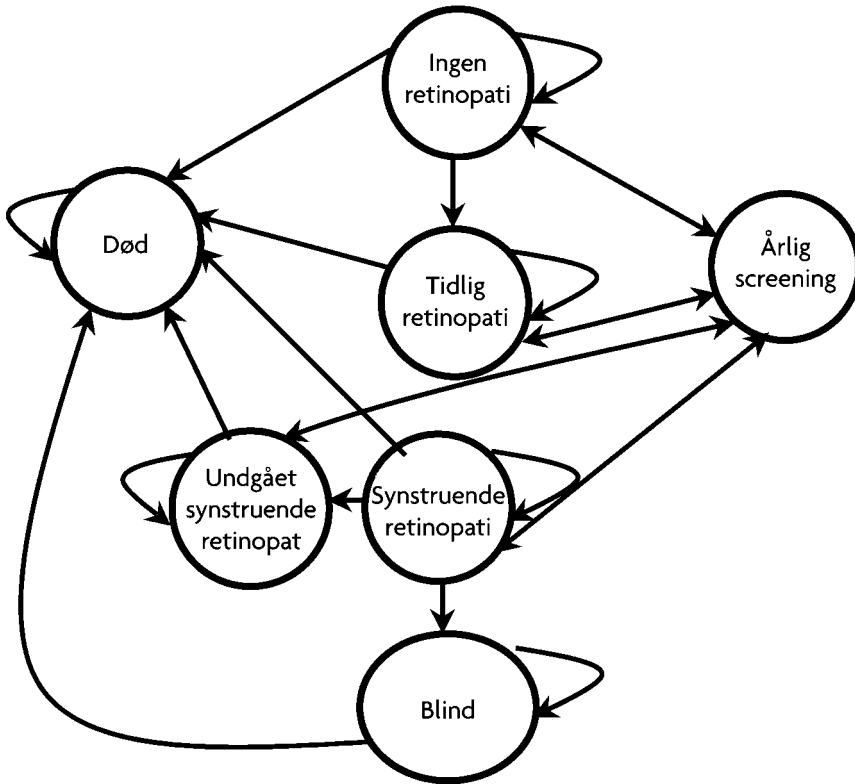
A) Skematisk oversigt over modellens overordnede struktur.



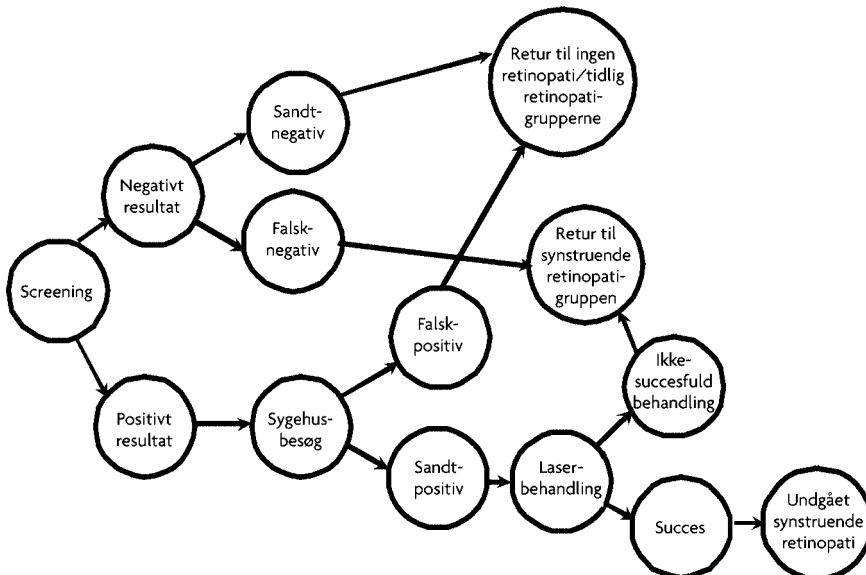
B) Oversigt over populationen, der ikke er registreret og ikke får foretaget screening



C) Oversigt over populationen, der er registreret og får foretaget screening



D) Oversigt over populationen, der er registreret og får foretaget screening



Bilag 10

Overgangssandsynligheder benyttet i modellen for screening for diabetisk retinopati

Årlige overgangssandsynligheder

Fra \ Til	Ingen retinopati	Tidlig retinopati	Synstruende retinopati	Blind
Ingen retinopati	98%	2%	0%	0%
Tidlig retinopati	0%	25%	75%	0%
Synstruende retinopati	0%	0%	67%	33%
Blind	0%	0%	0%	100%

Bilag 11

Følsomhedsanalyser af modellen for screening for diabetisk retinopati

Niveau 1

	Screeningen identificerer tilstanden som:		Synstruende retinopati
	Ingen retinopati	Tidlig retinopati	
Ingen retinopati	1	0	0
Tidlig retinopati	0	1	0
Synstruende retinopati	0	0	1

Niveau 2

	Screeningen identificerer tilstanden som:		Synstruende retinopati
	Ingen retinopati	Tidlig retinopati	
Ingen retinopati	0,95	0,05	0
Tidlig retinopati	0,1	0,85	0,05
Synstruende retinopati	0	0,1	0,09

Niveau 3

	Screeningen identificerer tilstanden som:		Synstruende retinopati
	Ingen retinopati	Tidlig retinopati	
Ingen retinopati	0,95	0,05	0
Tidlig retinopati	0,1	0,8	0,1
Synstruende retinopati	0	0,2	0,8

	Screening inkl. faste omk.	Falsk positive	Udredning og behandling for sandt positive	Samlede sundhedsomkostninger	Omkostninger ved blindhed
Niveau 1	535.896.557	0	109.384.642	658.102.352	983.851.450
Niveau 2	313.833.046	508.201	104.242.414	431.404.814	1.149.545.458
Niveau 3	260.333.684	1.016.402	98.453.413	372.624.652	1.335.023.816
Ingen screening	0	0	0	0	4.312.324.513

	Samlede samfundsmæssige omkostninger	Samlet QALY	Antal reddede synsår	Omk. pr. QALY
Niveau 1	1.641.953.802	940.329	76.137	80.479
Niveau 2	1.580.950.271	939.571	72.416	
Niveau 3	1.707.648.469	938.724	68.243	
Ingen screening	4.312.324.513	925.113	–	

Litteratur

1

Sundhedsstyrelsens arbejdsgruppe vedrørende diabetesbehandling. Diabetesbehandling i Danmark – fremtidig organisering. København: Sundhedsstyrelsen, 1994.

2

Beck-Nielsen H, Henriksen JE, Hermansen K, Madsen LD, Olivarius N de F, Mandrup-Poulsen TR et al. Type 2-diabetes og det metaboliske syndrom – diagnostik og behandling. Ugeskrift for Læger klaringsrapport nr. 6. 2000.

3

Glümer C, Jørgensen T, Borch-Johnsen K. Inter99, A Population Based Study of Cardiovascular Risk Factors in Individuals with unknown Diabetes Mellitus and Impaired Glucose Tolerance. Jap J Cardiovasc Dis Prev 2001; 36(Suppl):42.

4

Sandø SH, Borch-Johnsen K. Sukkersyge – en sygdom i eksplosiv vækst. Odense: Diabetesforeningen, 1998.

5

Kangas T. The Finndiab Report. Health of People with Diabetes in Finland. 1995.

6

Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Report of a WHO Consultation, Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. World Health Organisation, Geneva 1999. WHO/NCD/NCS/99.2. 1999

7

Feskens EJ, Bowles CH, Kromhout D. Intra- and interindividual variability of glucose tolerance in an elderly population. J Clin Epidemiol 1991; 44:947-953.

8

Schousboe K, Henriksen JE, Kyvik KO, Sørensen TIA, Hyltoft Pedersen P. Reproducibility of S-insulin and B-glucose responses in two identical oral glucose tolerance tests. Scand J Clin Lab Invest 2002; 62:623-630.

9

Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabet Care 1997; 20(7):1183-1197.

10

Will new diagnostic criteria for diabetes mellitus change phenotype of patients with diabetes? Reanalysis of European epidemiological data. DECODE Study Group on behalf of the European Diabetes Epidemiology Study Group. BMJ 1998; 317(7155):371-375.

11

Qiao Q, Nakagami T, Tuomilehto J, Borch-Johnsen K, Balkau B, Iwamoto Y et al. Comparison of the fasting and the 2-h glucose criteria for diabetes in different Asian cohorts. Diabetologia 2000; 43(12):1470-1475.

12

Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. The DECODE study group. European Diabetes Epidemiology Group. Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis Of Diagnostic criteria in Europe. Lancet 1999; 354(9179):617-621.

13

Stahl M, Brandslund I, Jørgensen LG, Hyltoft Petersen P, Borch-Johnsen K, de Fine Olivarius N. Can capillary whole blood glucose and venous plasma glucose measurements be used interchangeably in diagnosis diabetes mellitus. Scand J Clin Lab Invest 2002; 62:159-166.

14

Sandbæk A, Mai K, Glümer C, Christiansen JS, Borch-Johnsen K, Lauritzen T. Screening and diagnosis of type 2 diabetes – a feasible procedure for general practice. European Diabetes Epidemiology Group (EDEG) Meeting. Maj 2001, Göteborg, Sverige – poster.

15

Tuomilehto J. Personlig kommunikation, 2001.

16

Type 2 diabetes i almen praksis. Diagnostik og behandling. En konsensusvejledning. København: DSAM, 2002.

17

Amtsrådsforeningen. Sygesikringens Administrative vejledning (SAV). Takster. (Gældende fra den 1. oktober 2001). København: Amtsrådsforeningen, 2001.

18

Københavns Praktiserende Lægers Laboratorium. Prisliste 2001. København: Københavns Praktiserende Lægers Laboratorium, 2001.

19

Danmarks Statistik (www.statistikbanken.dk). 2002.

20

Kjeldsen I. Personlig kommunikation, 2001.

21

Bonne A. Personlig kommunikation, 2001.

22

Complications in newly diagnosed diabetic patients and their association with different clinical and biochemical risk factors. Diabetes Research 1990; 13:1-11.

23

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.

24

Wilson JN, Jungner F. Principles and practices of screening for diseases. WHO. Public Health Papers, 1968.

25

Screening. Hvorfor – Hvornår – Hvordan. København: Sundhedsstyrelsen, 1990.

- 26
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.
- 27
Ruige JB, de Neeling JN, Kostense PJ, Bouter LM, Heine RJ. Performance of an NIDDM screening questionnaire based on symptoms and risk factors. *Diabet Care* 1997; 20(4):491-496.
- 28
Herman WH, Smith PJ, Thompson TJ, Engelgau MM, Aubert RE. A new and simple questionnaire to identify people at increased risk for undiagnosed diabetes. *Diabet Care* 1995; 18(3):382-387.
- 29
Rolka DB, Narayan KM, Thompson TJ, Goldman D, Lindenmayer J, Alich K et al. Performance of recommended screening tests for undiagnosed diabetes and dysglycemia. *Diabet Care* 2001; 24(11):1899-1903.
- 30
Griffin SJ, Little PS, Hales CN, Kinmonth AL, Wareham NJ. Diabetes risk score: towards earlier detection of type 2 diabetes in general practice. *Diabetes Metab Res Rev* 2000; 16(3):164-171.
- 31
Baan CA, Ruige JB, Stolk RP, Witteman JC, Dekker JM, Heine RJ et al. Performance of a predictive model to identify undiagnosed diabetes in a health care setting. *Diabet Care* 1999; 22(2):213-219.
- 32
Davidson MB, Schriger DL, Peters AL, Lorber B. Relationship between fasting plasma glucose and glycosylated hemoglobin: potential for false-positive diagnoses of type 2 diabetes using new diagnostic criteria. *JAMA* 1999; 281(13):1203-1210.
- 33
Engelgau MM, Thompson TJ, Smith PJ, Herman WH, Aubert RE, Gunter EW et al. Screening for diabetes mellitus in adults. The utility of random capillary blood glucose measurements. *Diabet Care* 1995; 18(4):463-466.
- 34
Simmons D, Williams DR. Random blood glucose as a screening test for diabetes in a biethnic population. *DIABETIC MED* 1994; 11(9):830-835.
- 35
Simon D, Coignet MC, Thibault N, Senan C, Eschwege E. Comparison of glycosylated hemoglobin and fasting plasma glucose with two-hour post-load plasma glucose in the detection of diabetes mellitus. *Am J Epidemiol* 1985; 122(4):589-593.
- 36
Ko GT, Chan JC, Yeung VT, Chow CC, Tsang LW, Li JK et al. Combined use of a fasting plasma glucose concentration and HbA1c or fructosamine predicts the likelihood of having diabetes in high-risk subjects. *Diabet Care* 1998; 21(8):1221-1225.
- 37
Lauritzen T, Griffin S, Borch-Johnsen K, Wareham NJ, Wolffenbuttel BH, Rutten G. The ADDITION study: proposed trial of the cost-effectiveness of an intensive multifactor-

rial intervention on morbidity and mortality among people with Type 2 diabetes detected by screening. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000; 24 Suppl 3:S6-11.:S6-11.

38

Peters AL, Davidson MB, Schriger DL, Hasselblad V. A clinical approach for the diagnosis of diabetes mellitus: an analysis using glycosylated hemoglobin levels. Meta-analysis Research Group on the Diagnosis of Diabetes Using Glycated Hemoglobin Levels. *JAMA* 1996; 276(15):1246-1252.

39

Hanson RL, Nelson RG, McCance DR, Beart JA, Charles MA, Pettitt DJ et al. Comparison of screening tests for non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 1993; 153(18):2133-2140.

40

Tanaka Y, Atsumi Y, Matsuoka K, Mokubo A, Asahina T, Hosokawa K et al. Usefulness of stable HbA(1c) for supportive marker to diagnose diabetes mellitus in Japanese subjects. *Diabetes Res Clin Pract* 2001; 53(1):41-45.

41

Little RR, England JD, Wiedmeyer HM, McKenzie EM, Pettitt DJ, Knowler WC et al. Relationship of glycosylated hemoglobin to oral glucose tolerance. Implications for diabetes screening. *Diabetes* 1988; 37(1):60-64.

42

Tavintharan S, Chew LS, Heng DM. A rational alternative for the diagnosis of diabetes mellitus in high risk individuals. *Ann Acad Med Singapore* 2000; 29(2):213-218.

43

Ferrell RE, Hanis CL, Aguilar L, Tulloch B, Garcia C, Schull WJ. Glycosylated hemoglobin determination from capillary blood samples. Utility in an epidemiologic survey of diabetes. *Am J Epidemiol* 1984; 119(2):159-166.

44

Chang CJ, Wu JS, Lu FH, Lee HL, Yang YC, Wen MJ. Fasting plasma glucose in screening for diabetes in the Taiwanese population. *Diabet Care* 1998; 21(11):1856-1860.

45

Murphy NJ, Boyko EJ, Schraer CD, Bulkow LR, Lanier AP. Use of a reflectance photometer as a diabetes mellitus screening tool under field conditions. *Arctic Med Res* 1993; 52(4):170-174.

46

Modan M, Harris MI. Fasting plasma glucose in screening for NIDDM in the U.S. and Israel. *Diabet Care* 1994; 17(5):436-439.

47

Ko GT, Chan JC, Lau E, Woo J, Cockram CS. Fasting plasma glucose as a screening test for diabetes and its relationship with cardiovascular risk factors in Hong Kong Chinese. *Diabet Care* 1997; 20(2):170-172.

48

Blunt BA, Barrett-Connor E, Wingard DL. Evaluation of fasting plasma glucose as screening test for NIDDM in older adults. Rancho Bernardo Study. *Diabet Care* 1991; 14(11):989-993.

- 49
Pardini VC, Pardini H, Velho G. Accuracy of fasting glucose to diagnose diabetes in Brazilian subjects. *Diabetologia* 2000; 43(1):132-133.
- 50
Clements JP, French LR, Boen JR, Sprafka JM, Hedlund B, Goetz FC. A reassessment of fasting plasma glucose concentrations in population screening for diabetes mellitus in a community of northern European ancestry: the Wadena City Health Study. *Acta Diabetol* 1994; 31(4):187-192.
- 51
Gatling W, Guzder RN, Turnbull JC, Budd S, Mullee MA. The Poole Diabetes Study: how many cases of Type 2 diabetes are diagnosed each year during normal health care in a defined community? *Diabetes Res Clin Pract* 2001; 53(2):107-112.
- 52
Haffner SM, Rosenthal M, Hazuda HP, Stern MP, Franco LJ. Evaluation of three potential screening tests for diabetes mellitus in a biethnic population. *Diabet Care* 1984; 7(4):347-353.
- 53
Wiener K. Fasting plasma glucose as a screening test for diabetes mellitus. *DIABETIC MED* 1997; 14(8):711-712.
- 54
Husseini A, Abdul-Rahim H, Awartani F, Giacaman R, Jervell J, Bjertness E. The utility of a single glucometer measurement of fasting capillary blood glucose in the prevalence determination of diabetes mellitus in an urban adult Palestinian population. *Scand J Clin Lab Invest* 2000; 60(6):457-462.
- 55
Maunsbach M. Psykosociale konsekvenser af screening – coping med abnormt testresultat ved screening for diabetes mellitus. 2001.
- 56
Marteau TM. Psychological costs of screening. *BMJ* 1989; 299(6698):527.
- 57
Walker LG. How stressing is attendance for routine breast screening. *Psycho Oncol* 1994; 3:299-304.
- 58
Scaf-Klomp W, Sanderman R, van de Wiel HB, Otter R, van den Heuvel WJ. Distressed or relieved? Psychological side effects of breast cancer screening in The Netherlands. *J Epidemiol Community Health* 1997; 51(6):705-710.
- 59
von Bulow B. Psykologiske følger af screening for brystkræft blandt raske kvinder. *Ugeskrift for Læger* 2000; 162(8):1053-1059.
- 60
Bell S, Porter M, Kitchener H, Fraser C, Fisher P, Mann E. Psychological response to cervical screening. *Prev Med* 1995; 24(6):610-616.
- 61
Elmore JG, Barton MB, Moceri VM, Polk S, Arena PJ, Fletcher SW. Ten-year risk of false

positive screening mammograms and clinical breast examinations. *N Engl J Med* 1998; 338(16):1089-1096.

62

Andersson DK, Petersson C. Screening for type 2 diabetes is justified. *Lakartidningen* 1998; 95(46):5167-70, 5175.

63

Larsen LP, Olesen F. Characteristics of subgroups of attenders and non-attenders in an organised screening programme for cervical cancer. *J Med Screen* 1996; 3(3):133-139.

64

Lagerlund M, Sørensen P, Thurfjell E, Ekblom A, Lambe M. Predictors of non-attendance in a population-based mammography screening programme; socio-demographic factors and aspects of health behaviour. *Eur J Cancer Prev* 2000; 9(1):25-33.

65

Ovesen. Sygdomsmønstret i almen praksis. Århus: Institut for Almen Medicin og Institut for Epidemiologi og Socialmedicin, Århus Universitet, 1997

66

Easton JL, Segal L. Opportunistic screening for diabetes. *Med J Aust* 1998; 168(1):45.

67

CDC Diabetes Cost-Effectiveness Study Group CfDCaP. The cost-effectiveness of screening for type 2 diabetes. *JAMA* 1998; 280(20):1757-1763.

68

Lee DS, Remington P, Madagame J, Blustein J. A cost analysis of community screening for diabetes in the central Wisconsin Medicare population (results from the MetaStar pilot project in Wausau). *WMJ* 2000; 99(3):39-43.

69

Nord E. Health state values from multiattribute utility instruments need correction. *Annals of Medicine* 2001; 33:371-374.

70

Goyder EC, Irwig LM. Screening for Type 2 diabetes mellitus: a decision analytic approach. *Diabet Med* 2000; 17(6):469-477.

71

Hofer TP, Vijan S, Hayward RA. Estimating the microvascular benefits of screening for type 2 diabetes mellitus. *Int J Technol Assess Health Care* 2000; 16(3):822-833.

72

Eastman RC, Javitt JC, Herman WH, Dasbach EJ, Copley-Merriman C, Maier W et al. Model of complications of NIDDM. II. Analysis of the health benefits and cost-effectiveness of treating NIDDM with the goal of normoglycemia. *Diabet Care* 1997;735-744.

73

CDC Diabetes Cost-effectiveness Group. Cost-effectiveness of Intensive Glycemic Control, Intensified Hypertension Control, and Serum Cholesterol Level Reduction for Type 2 Diabetes. *JAMA* 2002; 287(19):2542-2551.

- 74
Bantle JP, Laine DC, Thomas JW. Metabolic effects of dietary fructose and sucrose in types I and II diabetic subjects. *JAMA* 1986; 256(23):3241-3246.
- 75
Peterson DB, Lambert J, Gerring S, Darling P, Carter RD, Jelfs R et al. Sucrose in the diet of diabetic patients--just another carbohydrate? *Diabetologia* 1986; 29(4):216-220.
- 76
Bantle JP, Laine DC, Castle GW, Thomas JW, Hoogwerf BJ, Goetz FC. Postprandial glucose and insulin responses to meals containing different carbohydrates in normal and diabetic subjects. *N Engl J Med* 1983; 309(1):7-12.
- 77
Bantle JP, Swanson JE, Thomas W, Laine DC. Metabolic effects of dietary sucrose in type II diabetic subjects. *Diabet Care* 1993; 16(9):1301-1305.
- 78
Hollenbeck CB, Coulston AM, Donner CC, Williams RA, Reaven GM. The effects of variations in percent of naturally occurring complex and simple carbohydrates on plasma glucose and insulin response in individuals with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes* 1985; 34(2):151-155.
- 79
Abraira C, Derler J. Large variations of sucrose in constant carbohydrate diets in type II diabetes. *Am J Med* 1988; 84(2):193-200.
- 80
Colagiuri S, Miller JJ, Edwards RA. Metabolic effects of adding sucrose and aspartame to the diet of subjects with noninsulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr* 1989; 50(3):474-478.
- 81
Malerbi DA, Paiva ES, Duarte AL, Wajchenberg BL. Metabolic effects of dietary sucrose and fructose in type II diabetic subjects. *Diabet Care* 1996; 19(11):1249-1256.
- 82
Fontvieille AM, Rizkalla SW, Penforis A, Acosta M, Bornet FR, Slama G. The use of low glycaemic index foods improves metabolic control of diabetic patients over five weeks. *Diabet Med* 1992; 9(5):444-450.
- 83
Calle-Pascual AL, Gomez V, Leon E, Bordiu E. Foods with a low glycemic index do not improve glycemic control of both type 1 and type 2 diabetic patients after one month of therapy. *Diabete Metab* 1988; 14(5):629-633.
- 84
Brand JC, Colagiuri S, Crossman S, Allen A, Roberts DC, Truswell AS. Low-glycemic index foods improve long-term glycemic control in NIDDM. *Diabet Care* 1991; 14(2):95-101.
- 85
Jenkins DJ, Wolever TM, Buckley G, Lam KY, Giudici S, Kalmusky J et al. Low-glycemic-index starchy foods in the diabetic diet. *Am J Clin Nutr* 1988; 48(2):248-254.

86

Luscombe ND, Noakes M, Clifton PM. Diets high and low in glycemic index versus high monounsaturated fat diets: effects on glucose and lipid metabolism in NIDDM. *Eur J Clin Nutr* 1999; 53(6):473-478.

87

Wolever TM, Jenkins DJ, Vuksan V, Jenkins AL, Wong GS, Josse RG. Beneficial effect of low-glycemic index diet in overweight NIDDM subjects. *Diabet Care* 1992; 15(4):562-564.

88

Wolever TM, Jenkins DJ, Vuksan V, Jenkins AL, Buckley GC, Wong GS et al. Beneficial effect of a low glycaemic index diet in type 2 diabetes. *Diabet Med* 1992; 9(5):451-458.

89

Jarvi AE, Karlstrom BE, Granfeldt YE, Bjorck IE, Asp NG, Vessby BO. Improved glycemic control and lipid profile and normalized fibrinolytic activity on a low-glycemic index diet in type 2 diabetic patients. *Diabet Care* 1999; 22(1):10-18.

90

Frost G, Wilding J, Beecham J. Dietary advice based on the glycaemic index improves dietary profile and metabolic control in type 2 diabetic patients. *Diabet Med* 1994; 11(4):397-401.

91

Hollenbeck CB, Coulston AM, Reaven GM. To what extent does increased dietary fiber improve glucose and lipid metabolism in patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM)? *Am J Clin Nutr* 1986; 43(1):16-24.

92

Chandalia M, Garg A, Lutjohann D, von Bergmann K, Grundy SM, Brinkley LJ. Beneficial effects of high dietary fiber intake in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2000; 342(19):1392-1398.

93

Brown L, Rosner B, Willett WW, Sacks FM. Cholesterol-lowering effects of dietary fiber: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 1999; 69(1):30-42.

94

Arnold L, Mann JI, Ball MJ. Metabolic effects of alterations in meal frequency in type 2 diabetes. *Diabet Care* 1997; 20(11):1651-1654.

95

Bursell SE, Clermont AC, Aiello LP, Aiello LM, Schlossman DK, Feener EP et al. High-dose vitamin E supplementation normalizes retinal blood flow and creatinine clearance in patients with type 1 diabetes. *Diabet Care* 1999; 22(8):1245-1251.

96

Jenkins DJ, Wolever TM, Taylor RH, Barker H, Fielden H, Baldwin JM et al. Glycemic index of foods: a physiological basis for carbohydrate exchange. *Am J Clin Nutr* 1981; 34(3):362-366.

97

The Diabetes and Nutrition Study: Group of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Recommendations for the nutritional management of patients with diabetes mellitus. *Eur J Clin Nutr* 2000; 54:353-355.

98

Brand-Miller J, Hayne S, Petocs P, Colagiuri S. Low-glycemic index diets in the management of diabetes: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabet Care* 2003; 26:2261-2267.

99

Franz MJ, Bantle JP, Beebe CA, Brunzell JD, Chiasson JL, Garg A et al. Evidence based nutrition principle and recommendations for the treatment and prevention of diabetes and related complications (technical review). *Diabet Care* 2002; 25:148-198.

100

Slama G, Haardt MJ, Jean-Joseph P, Costagliola D, Goicolea I, Bornet F et al. Sucrose taken during mixed meal has no additional hyperglycaemic action over isocaloric amounts of starch in well-controlled diabetics. *Lancet* 1984; 2(8395):122-125.

101

Bornet F, Haardt MJ, Costagliola D, Blayo A, Slama G. Sucrose or honey at breakfast have no additional acute hyperglycaemic effect over an isoglycemic amount of bread in type 2 diabetic patients. *Diabetologia* 1985; 28(4):213-217.

102

Rickard KA, Cleveland JL, Loghmani ES, Fineberg NS, Freidenberg GR. Similar glycemic responses to high versus moderate sucrose-containing foods in test meals for adolescents with type 1 diabetes and fasting euglycemia. *J Am Diet Assoc* 2001; 101(10):1202-1205.

103

Raben A, Vasilaras TH, Moller AC, Astrup A. Sucrose compared with artificial sweeteners: different effects on ad libitum food intake and body weight after 10 wk of supplementation in overweight subjects. *Am J Clin Nutr* 2002; 76(4):721-729.

104

Crapo PA, Kolterman OG, Henry RR. Metabolic consequence of two-week fructose feeding in diabetic subjects. *Diabet Care* 1986; 9(2):111-119.

105

Bantle JP, Swanson JE, Thomas W, Laine DC. Metabolic effects of dietary fructose in diabetic subjects. *Diabet Care* 1992; 15(11):1468-1476.

106

Hallfrisch J, Reiser S, Prather ES. Blood lipid distribution of hyperinsulinemic men consuming three levels of fructose. *Am J Clin Nutr* 1983; 37(5):740-748.

107

Reiser S, Powell AS, Scholfield DJ, Panda P, Ellwood KC, Canary JJ. Blood lipids, lipoproteins, apoproteins, and uric acid in men fed diets containing fructose or high-amylose cornstarch. *Am J Clin Nutr* 1989; 49(5):832-839.

108

Swanson JE, Laine DC, Thomas W, Bantle JP. Metabolic effects of dietary fructose in healthy subjects. *Am J Clin Nutr* 1992; 55(4):851-856.

109

Bantle JP, Ratz SK, Thomas W, Georgopoulos A. Effects of dietary fructose on plasma lipids in healthy subjects. *Am J Clin Nutr* 2000; 72(5):1128-1134.

110

Vernia P, Frandina C, Bilotta T, Ricciardi MR, Villotti G, Fallucca F. Sorbitol malabsorption and nonspecific abdominal symptoms in type II diabetes. *Metabolism* 1995; 44(6):796-799.

111

Wheeler ML, Fineberg SE, Gibson R, Fineberg N. Metabolic response to oral challenge of hydrogenated starch hydrolysate versus glucose in diabetes. *Diabet Care* 1990; 13(7):733-740.

112

Vaaler S, Bjorneklepp A, Jelling I, Skrede G, Hanssen KF, Fausa O et al. Sorbitol as a sweetener in the diet of insulin-dependent diabetes. *Acta Med Scand* 1987; 221(2):165-170.

113

Akgun S, Ertel NH. A comparison of carbohydrate metabolism after sucrose, sorbitol, and fructose meals in normal and diabetic subjects. *Diabet Care* 1980; 3(5):582-585.

114

Natah SS, Hussien KR, Tuominen JA, Koivisto VA. Metabolic response to lactitol and xylitol in healthy men. *Am J Clin Nutr* 1997; 65(4):947-950.

115

Ishikawa M, Miyashita M, Kawashima Y, Nakamura T, Saitou N, Modderman J. Effects of oral administration of erythritol on patients with diabetes. *Regul Toxicol Pharmacol* 1996; 24(2 Pt 2):S303-S308.

116

Liljeberg HG, Akerberg AK, Bjorck IM. Effect of the glycemic index and content of indigestible carbohydrates of cereal-based breakfast meals on glucose tolerance at lunch in healthy subjects. *Am J Clin Nutr* 1999; 69(4):647-655.

117

Noakes M, Clifton PM, Nestel PJ, Le Leu R, McIntosh G. Effect of high-amylose starch and oat bran on metabolic variables and bowel function in subjects with hypertriglyceridemia. *Am J Clin Nutr* 1996; 64(6):944-951.

118

Luo J, Rizkalla SW, Alamowitch C, Boussairi A, Blayo A, Barry JL et al. Chronic consumption of short-chain fructooligosaccharides by healthy subjects decreased basal hepatic glucose production but had no effect on insulin-stimulated glucose metabolism. *Am J Clin Nutr* 1996; 63(6):939-945.

119

Jenkins DJ, Vuksan V, Kendall CW, Wursch P, Jeffcoat R, Waring S et al. Physiological effects of resistant starches on fecal bulk, short chain fatty acids, blood lipids and glycemic index. *J Am Coll Nutr* 1998; 17(6):609-616.

120

Behall KM, Howe JC. Effect of long-term consumption of amylose vs amylopectin starch on metabolic variables in human subjects. *Am J Clin Nutr* 1995; 61(2):334-340.

121

Gougeon R, Pencharz PB, Marliss EB. Effect of NIDDM on the kinetics of whole-body protein metabolism. *Diabetes* 1994; 43(2):318-328.

122

Gougeon R, Styhler K, Morais JA, Jones PJ, Marliss EB. Effects of oral hypoglycemic agents and diet on protein metabolism in type 2 diabetes. *Diabet Care* 2000; 23(1):1-8.

123

Gougeon R, Pencharz PB, Sigal RJ. Effect of glycemic control on the kinetics of whole-body protein metabolism in obese subjects with non-insulin-dependent diabetes mellitus during iso- and hypoenergetic feeding. *Am J Clin Nutr* 1997; 65(3):861-870.

124

Gougeon R, Marliss EB, Jones PJ, Pencharz PB, Morais JA. Effect of exogenous insulin on protein metabolism with differing nonprotein energy intakes in Type 2 diabetes mellitus. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1998; 22(3):250-261.

125

Toeller M, Buyken A, Heitkamp G, Bramswig S, Mann J, Milne R et al. Protein intake and urinary albumin excretion rates in the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabetologia* 1997; 40(10):1219-1226.

126

Skov AR, Toubro S, Bulow J, Krabbe K, Parving HH, Astrup A. Changes in renal function during weight loss induced by high vs low-protein low-fat diets in overweight subjects. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1999; 23(11):1170-1177.

127

Watts GF, Gregory L, Naoumova R, Kubal C, Shaw KM. Nutrient intake in insulin-dependent diabetic patients with incipient nephropathy. *Eur J Clin Nutr* 1988; 42(8):697-702.

128

Toeller M, Buyken AE. Protein intake – new evidence for its role in diabetic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13(8):1926-1927.

129

Riley MD, Dwyer T. Microalbuminuria is positively associated with usual dietary saturated fat intake and negatively associated with usual dietary protein intake in people with insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr* 1998; 67(1):50-57.

130

Jameel N, Pugh JA, Mitchell BD, Stern MP. Dietary protein intake is not correlated with clinical proteinuria in NIDDM. *Diabet Care* 1992; 15(2):178-183.

131

Nyberg G, Norden G, Attman PO, Aurell M, Uddebom G, Lenner RA et al. Diabetic nephropathy: is dietary protein harmful? *J Diabet Complications* 1987; 1(2):37-40.

132

Ekberg G, Sjöfors G, Grefberg N, Larsson LO, Vaara I. Protein intake and glomerular hyperfiltration in insulin-treated diabetics without manifest nephropathy. *Scand J Urol Nephrol* 1993; 27(4):441-446.

133

Nuttall FQ, Mooradian AD, Gannon MC, Billington C, Krezowski P. Effect of protein ingestion on the glucose and insulin response to a standardized oral glucose load. *Diabet Care* 1984; 7(5):465-470.

134

Westphal SA, Gannon MC, Nuttall FQ. Metabolic response to glucose ingested with various amounts of protein. *Am J Clin Nutr* 1990; 52(2):267-272.

135

Nordt TK, Besenthal I, Eggstein M, Jakober B. Influence of breakfasts with different nutrient contents on glucose, C peptide, insulin, glucagon, triglycerides, and GIP in non-insulin-dependent diabetics. *Am J Clin Nutr* 1991; 53(1):155-160.

136

Larosa JC, Fry AG, Muesing R, Rosing DR. Effects of high-protein, low-carbohydrate dieting on plasma lipoproteins and body weight. *J Am Diet Assoc* 1980; 77(3):264-270.

137

Parker B, Noakes M, Luscombe N, Clifton P. Effect of a high-protein, high-monounsaturated fat weight loss diet on glycemic control and lipid levels in type 2 diabetes. *Diabet Care* 2002; 25(3):425-430.

138

Westerberp KR, Wilson SA, Rolland V. Diet induced thermogenesis measured over 24h in a respiration chamber: effect of diet composition. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1999; 23(3):287-292.

139

Skov AR, Toubro S, Ronn B, Holm L, Astrup A. Randomized trial on protein vs carbohydrate in ad libitum fat reduced diet for the treatment of obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1999; 23(5):528-536.

140

Hill AJ, Blundell JE. Macronutrients and Satiety: The Effects of a High-Protein or High-Carbohydrate Meal on Subjective Motivation to Eat and Food Preferences. *Nutrition and Behavior* 1986; 3:133-144.

141

Barkeling B, Rossner S, Bjorvell H. Effects of a high-protein meal (meat) and a high-carbohydrate meal (vegetarian) on satiety measured by automated computerized monitoring of subsequent food intake, motivation to eat and food preferences. *Int J Obes* 1990; 14(9):743-751.

142

Stubbs RJ, van Wyk MC, Johnstone AM, Harbron CG. Breakfasts high in protein, fat or carbohydrate: effect on within-day appetite and energy balance. *Eur J Clin Nutr* 1996; 50(7):409-417.

143

Rolls BJ, Hetherington M, Burley VJ. The specificity of satiety: the influence of foods of different macronutrient content on the development of satiety. *Physiol Behav* 1988; 43(2):145-153.

144

American Diabetes Association. Management of dyslipidemia in adults with diabetes (Position Statement). *Diabet Care* 2001; 24(Suppl.1):S58-S61.

145

Hegsted DM, Ausman LM, Johnson JA, Dallal GE. Dietary fat and serum lipids: an evaluation of the experimental data. *Am J Clin Nutr* 1993; 57(6):875-883.

146

Schwab US, Ausman LM, Vogel S, Li Z, Lammi-Keefe CJ, Goldin BR et al. Dietary cholesterol increases the susceptibility of low density lipoprotein to oxidative modification. *Atherosclerosis* 2000; 149(1):83-90.

147

Yu-Poth S, Zhao G, Etherton T, Naglak M, Jonnalagadda S, Kris-Etherton PM. Effects of the National Cholesterol Education Program's Step I and Step II dietary intervention programs on cardiovascular disease risk factors: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 1999; 69(4):632-646.

148

The Prolonged Effects of a Low Cholesterol, High Carbohydrate Diet Upon the Serum Lipids in Diabetic Patients. 62 Jun 23; American Diabetes Association, 1963.

149

Simpson RW, Mann JI, Eaton J, Moore RA, Carter R, Hockaday TD. Improved glucose control in maturity-onset diabetes treated with high-carbohydrate-modified fat diet. *BR MED J* 1979; 1(6180):1753-1756.

150

Kolterman OG, Greenfield M, Reaven GM, Saekow M, Olefsky JM. Effect of a high carbohydrate diet on insulin binding to adipocytes and on insulin action in vivo in man. *Diabetes* 1979; 28(8):731-736.

151

Brunzell JD, Lerner RL, Hazzard WR, Porte D, Jr., Bierman EL. Improved glucose tolerance with high carbohydrate feeding in mild diabetes. *N Engl J Med* 1971; 284(10):521-524.

152

Brunzell JD, Lerner RL, Porte D, Jr., Bierman EL. Effect of a fat free, high carbohydrate diet on diabetic subjects with fasting hyperglycemia. *Diabetes* 1974; 23(2):138-142.

153

Hales CN, Randle PJ. Effects of low-carbohydrate diet and diabetes mellitus on plasma concentrations of glucose, non-esterified fatty acid, and insulin during oral glucose-tolerance tests. *Lancet* 1963;790-794.

154

Hjollund E, Pedersen O, Richelsen B, Beck-Nielsen H, Sorensen NS. Increased insulin binding to adipocytes and monocytes and increased insulin sensitivity of glucose transport and metabolism in adipocytes from non-insulin-dependent diabetics after a low-fat/high-starch/high-fiber diet. *Metabolism* 1983; 32(11):1067-1075.

155

Abbott WG, Boyce VL, Grundy SM, Howard BV. Effects of replacing saturated fat with complex carbohydrate in diets of subjects with NIDDM. *Diabet Care* 1989; 12(2):102-107.

156

Parillo M, Rivelles AA, Ciardullo AV, Capaldo B, Giacco A, Genovese S et al. A high-monounsaturated-fat/low-carbohydrate diet improves peripheral insulin sensitivity in non-insulin-dependent diabetic patients. *Metabolism* 1992; 41(12):1373-1378.

157

Rasmussen OW, Thomsen C, Hansen KW, Vesterlund M, Winther E, Hermansen K. Ef-

fects on blood pressure, glucose, and lipid levels of a high-monounsaturated fat diet compared with a high-carbohydrate diet in NIDDM subjects. *Diabet Care* 1993; 16(12):1565-1571.

158

Garg A, Bantle JP, Henry RR, Coulston AM, Griver KA, Raatz SK et al. Effects of varying carbohydrate content of diet in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *JAMA* 1994; 271(18):1421-1428.

159

Heine RJ, Mulder C, Popp-Snijders C, van der MJ, van der Veen EA. Linoleic-acid-enriched diet: long-term effects on serum lipoprotein and apolipoprotein concentrations and insulin sensitivity in noninsulin-dependent diabetic patients. *Am J Clin Nutr* 1989; 49(3):448-456.

160

Madigan C, Ryan M, Owens D, Collins P, Tomkin GH. Dietary unsaturated fatty acids in type 2 diabetes: higher levels of postprandial lipoprotein on a linoleic acid-rich sunflower oil diet compared with an oleic acid-rich olive oil diet. *Diabet Care* 2000; 23(10):1472-1477.

161

Phillipson BE, Rothrock DW, Connor WE, Harris WS, Illingworth DR. Reduction of plasma lipids, lipoproteins, and apoproteins by dietary fish oils in patients with hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* 1985; 312(19):1210-1216.

162

Harris WS, Connor WE, Illingworth DR, Rothrock DW, Foster DM. Effects of fish oil on VLDL triglyceride kinetics in humans. *J Lipid Res* 1990; 31(9):1549-1558.

163

Ascherio A, Katan MB, Zock PL, Stampfer MJ, Willett WC. Trans fatty acids and coronary heart disease. *N Engl J Med* 1999; 340(25):1994-1998.

164

Westerveld HT, de Graaf JC, van Breugel HH, Akkerman JW, Sixma JJ, Erkelens DW et al. Effects of low-dose EPA-E on glycemic control, lipid profile, lipoprotein(a), platelet aggregation, viscosity, and platelet and vessel wall interaction in NIDDM. *Diabet Care* 1993; 16(5):683-688.

165

Lichtenstein AH, Ausman LM, Jalbert SM, Schaefer EJ. Effects of different forms of dietary hydrogenated fats on serum lipoprotein cholesterol levels. *N Engl J Med* 1999; 340(25):1933-1940.

166

Judd JT, Clevidence BA, Muesing RA, Wittes J, Sunkin ME, Podczasy JJ. Dietary trans fatty acids: effects on plasma lipids and lipoproteins of healthy men and women. *Am J Clin Nutr* 1994; 59(4):861-868.

167

Glauber H, Wallace P, Griver K, Brechtel G. Adverse metabolic effect of omega-3 fatty acids in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1988; 108(5):663-668.

168

Friedberg CE, Janssen MJ, Heine RJ, Grobbee DE. Fish oil and glycemic control in diabetes. A meta-analysis. *Diabet Care* 1998; 21(4):494-500.

169

Montori VM, Farmer A, Wollan PC, Dinneen SF. Fish oil supplementation in type 2 diabetes: a quantitative systematic review. *Diabet Care* 2000; 23(9):1407-1415.

170

Toft I, Bonna KH, Ingebretsen OC, Nordoy A, Jenssen T. Effects of n-3 polyunsaturated fatty acids on glucose homeostasis and blood pressure in essential hypertension. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1995; 123(12):911-918.

171

Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico. *Lancet* 1999; 354(9177):447-455.

172

Burr ML, Fehily AM, Gilbert JF, Rogers S, Holliday RM, Sweetnam PM et al. Effects of changes in fat, fish, and fibre intakes on death and myocardial reinfarction: diet and reinfarction trial (DART). *Lancet* 1989; 2(8666):757-761.

173

Mori TA, Beilin LJ, Burke V, Morris J, Ritchie J. Interactions between dietary fat, fish, and fish oils and their effects on platelet function in men at risk of cardiovascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17(2):279-286.

174

Daviglus ML, Stamler J, Orenca AJ, Dyer AR, Liu K, Greenland P et al. Fish consumption and the 30-year risk of fatal myocardial infarction. *N Engl J Med* 1997; 336(15):1046-1053.

175

Albert CM, Hennekens CH, O'Donnell CJ, Ajani UA, Carey VJ, Willett WC et al. Fish consumption and risk of sudden cardiac death. *JAMA* 1998; 279(1):23-28.

176

de Lorgeril M, Salen P, Martin JL, Monjaud I, Delaye J, Mamelle N. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: final report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation* 1999; 99(6):779-785.

177

Schectman G, Kaul S, Cherayil GD, Lee M, Kissebah A. Can the hypotriglyceridemic effect of fish oil concentrate be sustained? *Ann Intern Med* 1989; 110(5):346-352.

178

Stender S, Dyerberg J. Transfedtsyrers betydning for sundheden. Opdatering år 2001. *Ugeskrift for Læger* 2001; 163(17):2349-2353.

179

Carmichael HE, Swinburn BA, Wilson MR. Lower fat intake as a predictor of initial and sustained weight loss in obese subjects consuming an otherwise ad libitum diet. *J Am Diet Assoc* 1998; 98(1):35-39.

180

Larson DE, Ferraro RT, Robertson DS, Ravussin E. Energy metabolism in weight-stable postobese individuals. *Am J Clin Nutr* 1995; 62(4):735-739.

181

Lichtenstein AH, Ausman LM, Carrasco W, Jenner JL, Ordovas JM, Schaefer EJ. Short-term consumption of a low-fat diet beneficially affects plasma lipid concentrations only when accompanied by weight loss. Hypercholesterolemia, low-fat diet, and plasma lipids. *Arterioscler Thromb* 1994; 14(11):1751-1760.

182

Purnell JQ, Brunzell JD. Food Fats and dyslipidemia. In: Franz MJ, Bantle JP, editors. *American Diabetes Association Guide to Medical Nutrition Therapy for Diabetes*. American Diabetes Association, 1999: 126-147.

183

Lissner L, Levitsky DA, Strupp BJ, Kalkwarf HJ, Roe DA. Dietary fat and the regulation of energy intake in human subjects. *Am J Clin Nutr* 1987; 46(6):886-892.

184

Kendall A, Levitsky DA, Strupp BJ, Lissner L. Weight loss on a low-fat diet: consequence of the imprecision of the control of food intake in humans. *Am J Clin Nutr* 1991; 53(5):1124-1129.

185

Knopp RH, Walden CE, Retzlaff BM, McCann BS, Dowdy AA, Albers JJ et al. Long-term cholesterol-lowering effects of 4 fat-restricted diets in hypercholesterolemic and combined hyperlipidemic men. The Dietary Alternatives Study. *JAMA* 1997; 278(18):1509-1515.

186

Tillotson JL, Grandits GA, Bartsch GE, Stamler J. Relation of dietary carbohydrates to blood lipids in the special intervention and usual care groups in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Am J Clin Nutr* 1997; 65(1 Suppl):314S-326S.

187

Sheppard L, Kristal AR, Kushi LH. Weight loss in women participating in a randomized trial of low-fat diets. *Am J Clin Nutr* 1991; 54(5):821-828.

188

Westerterp KR, Verboeket-van de Venne WP, Westerterp-Plantenga MS, Velthuis-te Wierik EJ, de Graaf C, Weststrate JA. Dietary fat and body fat: an intervention study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1996; 20(11):1022-1026.

189

Doucet E, Almeras N, White MD, Despres JP, Bouchard C, Tremblay A. Dietary fat composition and human adiposity. *Eur J Clin Nutr* 1998; 52(1):2-6.

190

Stamler J, Dolecek TA. Relation of food and nutrient intakes to body mass in the special intervention and usual care groups in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Am J Clin Nutr* 1997; 65(1 Suppl):366S-373S.

191

Prewitt TE, Schmeisser D, Bowen PE, Aye P, Dolecek TA, Langenberg P et al. Changes in body weight, body composition, and energy intake in women fed high- and low-fat diets. *Am J Clin Nutr* 1991; 54(2):304-310.

192

Schaefer EJ, Lichtenstein AH, Lamon-Fava S, McNamara JR, Schaefer MM, Rasmussen H et al. Body weight and low-density lipoprotein cholesterol changes after consumption of a low-fat ad libitum diet. *JAMA* 1995; 274(18):1450-1455.

193

Shah M, Garg A. High-fat and high-carbohydrate diets and energy balance. *Diabet Care* 1996; 19(10):1142-1152.

194

Pascale RW, Wing RR, Butler BA, Mullen M, Bononi P. Effects of a behavioral weight loss program stressing calorie restriction versus calorie plus fat restriction in obese individuals with NIDDM or a family history of diabetes. *Diabet Care* 1995; 18(9):1241-1248.

195

Astrup A, Ryan L, Grunwald GK, Storgaard M, Saris W, Melanson E et al. The role of dietary fat in body fatness: evidence from a preliminary meta-analysis of ad libitum low-fat dietary intervention studies. *Br J Nutr* 2000; 83 Suppl 1:S25-S32.

196

Toubro S, Astrup A. Randomised comparison of diets for maintaining obese subjects' weight after major weight loss: ad lib, low fat, high carbohydrate diet v fixed energy intake. *BMJ* 1997; 314(7073):29-34.

197

Hu FB, Willett WC. Optimal diets for prevention of coronary heart disease. *JAMA* 2002; 288(20):2569-2578.

198

Sundaram RK, Bhaskar A, Vijayalingam S, Viswanathan M, Mohan R, Shanmugasundaram KR. Antioxidant status and lipid peroxidation in type II diabetes mellitus with and without complications. *Clin Sci (Lond)* 1996; 90(4):255-260.

199

Steinberg D, Parthasarathy S, Carew TE, Khoo JC, Witztum JL. Beyond cholesterol. Modifications of low-density lipoprotein that increase its atherogenicity. *N Engl J Med* 1989; 320(14):915-924.

200

Steinberg D. Antioxidants in the prevention of human atherosclerosis. Summary of the proceedings of a National Heart, Lung, and Blood Institute Workshop: September 5-6, 1991, Bethesda, Maryland. *Circulation* 1992; 85(6):2337-2344.

201

MRC/BHF Heart Protection Study of antioxidant vitamin supplementation in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360(9326):23-33.

202

Yusuf S, Dagenais G, Pogue J, Bosch J, Sleight P. Vitamin E supplementation and cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000; 342(3):154-160.

203

A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E and beta carotene for age-related cataract and vision loss: AREDS report no. 9. *Arch Ophthalmol* 2001; 119(10):1439-1452.

204

de Gaetano G. Low-dose aspirin and vitamin E in people at cardiovascular risk: a randomised trial in general practice. Collaborative Group of the Primary Prevention Project. *Lancet* 2001; 357(9250):89-95.

205

Virtamo J, Rapola JM, Ripatti S, Heinonen OP, Taylor PR, Albanes D et al. Effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of primary nonfatal myocardial infarction and fatal coronary heart disease. *Arch Intern Med* 1998; 158(6):668-675.

206

Omenn GS, Goodman GE, Thornquist MD, Balmes J, Cullen MR, Glass A et al. Effects of a combination of beta carotene and vitamin A on lung cancer and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1996; 334(18):1150-1155.

207

Hennekens CH, Buring JE, Manson JE, Stampfer M, Rosner B, Cook NR et al. Lack of effect of long-term supplementation with beta carotene on the incidence of malignant neoplasms and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1996; 334(18):1145-1149.

208

Greenberg ER, Baron JA, Karagas MR, Stukel TA, Nierenberg DW, Stevens MM et al. Mortality associated with low plasma concentration of beta carotene and the effect of oral supplementation. *JAMA* 1996; 275(9):699-703.

209

Institute of Medicine Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes for Vitamin C, Vitamin E, Selenium, and Carotenoids. Washington DC, National Academy Press. 2000

210

Omenn GS, Goodman GE, Thornquist MD, Balmes J, Cullen MR, Glass A et al. Risk factors for lung cancer and for intervention effects in CARET, the Beta-Carotene and Retinol Efficacy Trial. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88(21):1550-1559.

211

The effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. The Alpha-Tocopherol, Beta Carotene Cancer Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1994; 330(15):1029-1035.

212

Mooradian AD, Failla M, Hoogwerf B, Maryniuk M, Wylie-Rosett J. Selected vitamins and minerals in diabetes. *Diabet Care* 1994; 17(5):464-479.

213

Mooradian AD. Micronutrients in diabetes mellitus. *Drugs, Diet and Disease* 1999; 2:183-200.

214

Barringer TA, Kirk JK, Santaniello AC, Foley KL, Michielutte R. Effect of a multivitamin and mineral supplement on infection and quality of life. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2003; 138(5):365-371.

215

Sherman L, Glennon JA, Brech WJ, Klomberg GH, Gordon ES. Failure of trivalent chromium to improve hyperglycemia in diabetes mellitus. *Metabolism* 1968; 17(5):439-442.

216

Abraham AS, Brooks BA, Eylath U. The effects of chromium supplementation on serum glucose and lipids in patients with and without non-insulin-dependent diabetes. *Metabolism* 1992; 41(7):768-771.

217

Uusitupa MI, Mykkanen L, Siitonen O, Laakso M, Sarlund H, Kolehmainen P et al. Chromium supplementation in impaired glucose tolerance of elderly: effects on blood glucose, plasma insulin, C-peptide and lipid levels. *Br J Nutr* 1992; 68(1):209-216.

218

Uusitupa M, Kumpulainen J, Voutilainen E, Sarlund H, Hersio K, Pyorala K et al. The effect of chromium supplementation on glucose tolerance, insulin response and serum lipids in maturity-onset diabetes. *Duodecim* 1984; 100(1):29-34.

219

McNair P, Christiansen C, Madsbad S, Lauritzen E, Faber O, Binder C et al. Hypomagnesemia, a risk factor in diabetic retinopathy. *Diabetes* 1978; 27(11):1075-1077.

220

Valmadrid CT, Klein R, Moss SE, Klein BE, Cruickshanks KJ. Alcohol intake and the risk of coronary heart disease mortality in persons with older-onset diabetes mellitus. *JAMA* 1999; 282(3):239-246.

221

Solomon CG, Hu FB, Stampfer MJ, Colditz GA, Speizer FE, Rimm EB et al. Moderate alcohol consumption and risk of coronary heart disease among women with type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2000; 102(5):494-499.

222

Ajani UA, Gaziano JM, Lotufo PA, Liu S, Hennekens CH, Buring JE et al. Alcohol consumption and risk of coronary heart disease by diabetes status. *Circulation* 2000; 102(5):500-505.

223

Lange J, Arends J, Willms B. Alcohol-induced hypoglycemia in type I diabetic patients. *Med Klin* 1991; 86(11):551-554.

224

Gin H, Morlat P, Ragnaud JM, Aubertin J. Short-term effect of red wine (consumed during meals) on insulin requirement and glucose tolerance in diabetic patients. *Diabet Care* 1992; 15(4):546-548.

225

Koivisto VA, Tulokas S, Toivonen M, Haapa E, Pelkonen R. Alcohol with a meal has no adverse effects on postprandial glucose homeostasis in diabetic patients. *Diabet Care* 1993; 16(12):1612-1614.

226

Ben G, Gnudi L, Maran A, Gigante A, Duner E, Iori E et al. Effects of chronic alcohol intake on carbohydrate and lipid metabolism in subjects with type II (non-insulin-dependent) diabetes. *Am J Med* 1991; 90(1):70-76.

227

Feingold KR, Siperstein MD. Normalization of fasting blood glucose levels in insulin-requiring diabetes: the role of ethanol abstention. *Diabet Care* 1983; 6(2):186-188.

228

Arky RA, Veverbrants E, Abramson EA. Irreversible hypoglycemia. A complication of alcohol and insulin. *JAMA* 1968; 206(3):575-578.

229

Kerr D, Macdonald IA, Heller SR, Tattersall RB. Alcohol causes hypoglycaemic unawareness in healthy volunteers and patients with type 1 (insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia* 1990; 33(4):216-221.

230

Walsh CH, O'Sullivan DJ. Effect of moderate alcohol intake on control of diabetes. *Diabetes* 1974; 23(5):440-442.

231

Spraul M, Chantelau E, Schonbach AM, Berger M. Glycemic effects of beer in IDDM patients. Studies with constant insulin delivery. *Diabet Care* 1988; 11(8):659-661.

232

Christiansen C, Thomsen C, Rasmussen O, Glerup H, Berthelsen J, Hansen C et al. Acute effects of graded alcohol intake on glucose, insulin and free fatty acid levels in non-insulin-dependent diabetic subjects. *Eur J Clin Nutr* 1993; 47(9):648-652.

233

Christiansen C, Thomsen C, Rasmussen O, Balle M, Hauerslev C, Hansen C et al. Wine for type 2 diabetic patients? *Diabet Med* 1993; 10(10):958-961.

234

Ajani UA, Hennekens CH, Spelsberg A, Manson JE. Alcohol consumption and risk of type 2 diabetes mellitus among US male physicians. *Arch Intern Med* 2000; 160(7):1025-1030.

235

Tsumura K, Hayashi T, Suematsu C, Endo G, Fujii S, Okada K. Daily alcohol consumption and the risk of type 2 diabetes in Japanese men: the Osaka Health Survey. *Diabet Care* 1999; 22(9):1432-1437.

236

McMonagle J, Felig P. Effects of ethanol ingestion on glucose tolerance and insulin secretion in normal and diabetic subjects. *Metabolism* 1975; 24(5):625-632.

237

Avogaro A, Duner E, Marescotti C, Ferrara D, Del Prato S, Nosadini R et al. Metabolic effects of moderate alcohol intake with meals in insulin-dependent diabetics controlled by artificial endocrine pancreas (AEP) and in normal subjects. *Metabolism* 1983; 32(5):463-470.

238

Singh SP, Kumar Y, Snyder AK, Ellyin FE, Gilden JL. Effect of alcohol on glucose tolerance in normal and noninsulin-dependent diabetic subjects. *Alcohol Clin Exp Res* 1988; 12(6):727-730.

239

Franz MJ. Alcohol and diabetes. In: Franz MJ, Bantle JP, editors. *American Diabetes Association Medical Nutrition Therapy for Diabetes*. Alexandria, VA: American Diabetes Association, 1999: 192-208.

240

The sixth report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Arch Intern Med* 1997; 157(21):2413-2446.

241

Friedman GD, Selby JV, Quesenberry CP, Jr., Armstrong MA, Klatsky AL. Precursors of essential hypertension: body weight, alcohol and salt use, and parental history of hypertension. *Prev Med* 1988; 17(4):387-402.

242

National High Blood Pressure Education Program. Working Group Report on Primary Prevention of Hypertension. NIH publ. no. 93-2669. U.S. Department of Health and Human Services. 1993

243

Israelsson B. Role of alcohol, glucose intolerance and obesity in hypertriglyceridemia. *Atherosclerosis* 1986; 62(2):123-127.

244

Pownall HJ, Ballantyne CM, Kimball KT, Simpson SL, Yeshurun D, Gotto AM, Jr. Effect of moderate alcohol consumption on hypertriglyceridemia: a study in the fasting state. *Arch Intern Med* 1999; 159(9):981-987.

245

Wei M, Gibbons LW, Mitchell TL, Kampert JB, Blair SN. Alcohol intake and incidence of type 2 diabetes in men. *Diabet Care* 2000; 23(1):18-22.

246

Whelton PK, Appel LJ, Espeland MA, Applegate WB, Ettinger WH, Jr., Kostis JB et al. Sodium reduction and weight loss in the treatment of hypertension in older persons: a randomized controlled trial of nonpharmacologic interventions in the elderly (TONE). TONE Collaborative Research Group. *JAMA* 1998; 279(11):839-846.

247

Wylie-Rosett J, Wassertheil-Smoller S, Blafox MD, Davis BR, Langford HG, Oberman A et al. Trial of antihypertensive intervention and management: greater efficacy with weight reduction than with a sodium-potassium intervention. *J Am Diet Assoc* 1993; 93(4):408-415.

248

Wassertheil-Smoller S, Blafox MD, Oberman AS, Langford HG, Davis BR, Wylie-Rosett J. The Trial of Antihypertensive Interventions and Management (TAIM) study. Adequate weight loss, alone and combined with drug therapy in the treatment of mild hypertension. *Arch Intern Med* 1992; 152(1):131-136.

249

The effects of nonpharmacologic interventions on blood pressure of persons with high normal levels. Results of the Trials of Hypertension Prevention, Phase I. *JAMA* 1992; 267(9):1213-1220.

250

Kaplan NM. Evidence in favor of moderate dietary sodium reduction. *Am J Hypertens* 2000; 13(1 Pt 1):8-13.

251

Kotchen TA, Kotchen JM. Dietary sodium and blood pressure: interactions with other nutrients. *Am J Clin Nutr* 1997; 65(2 Suppl):708S-711S.

252

Hamet P, Mongeau E, Lambert J, Bellavance F, Daignault-Gélinas M, Ledoux M et al. Interactions Among Calcium, Sodium, and Alcohol Intake As Determinants of Blood Pressure. *Hypertension* 1991; 17(Suppl 1):II50-II54.

253

Whelton PK, He J, Cutler JA, Brancati FL, Appel LJ, Follmann D et al. Effects of oral potassium on blood pressure. Meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *JAMA* 1997; 277(20):1624-1632.

254

Hamet P. The evaluation of the scientific evidence for a relationship between calcium and hypertension. *J Nutr* 1995; 125(2 Suppl):311S-400S.

255

Gruchow HW, Sobocinski KA, Barboriak JJ. Calcium intake and the relationship of dietary sodium and potassium to blood pressure. *Am J Clin Nutr* 1988; 48(6):1463-1470.

256

Resnick LM. Dietary calcium and hypertension. *J Nutr* 1987; 117(10):1806-1808.

257

Cutler JA, Follmann D, Allender PS. Randomized trials of sodium reduction: an overview. *Am J Clin Nutr* 1997; 65(2 Suppl):643S-651S.

258

Midgley JP, Matthew AG, Greenwood CM, Logan AG. Effect of reduced dietary sodium on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 1996; 275(20):1590-1597.

259

Alam S, Johnson AG. A meta-analysis of randomised controlled trials (RCT) among healthy normotensive and essential hypertensive elderly patients to determine the effect of high salt (NaCl) diet of blood pressure. *J Hum Hypertens* 1999; 13(6):367-374.

260

Svetkey LP, Simons-Morton D, Vollmer WM, Appel LJ, Conlin PR, Ryan DH et al. Effects of dietary patterns on blood pressure: subgroup analysis of the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) randomized clinical trial. *Arch Intern Med* 1999; 159(3):285-293.

261

Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E, Vollmer WM, Svetkey LP, Sacks FM et al. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. DASH Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 1997; 336(16):1117-1124.

262

Sacks FM, Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E, Vollmer WM, Svetkey LP et al. A dietary approach to prevent hypertension: a review of the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) Study. *Clin Cardiol* 1999; 22(7 Suppl):III6-10.

263

Sacks FM, Obarzanek E, Windhauser MM, Svetkey LP, Vollmer WM, McCullough M et al. Rationale and design of the Dietary Approaches to Stop Hypertension trial (DASH). A multicenter controlled-feeding study of dietary patterns to lower blood pressure. *Ann Epidemiol* 1995; 5(2):108-118.

264

Hooper L, Bartlett C, Davey SG, Ebrahim S. Systematic review of long term effects of advice to reduce dietary salt in adults. *BMJ* 2002; 325(7365):628.

265

Alderman MH, Madhavan S, Cohen H, Sealey JE, Laragh JH. Low urinary sodium is associated with greater risk of myocardial infarction among treated hypertensive men. *Hypertension* 1995; 25(6):1144-1152.

266

Alderman MH, Cohen H, Madhavan S. Dietary sodium intake and mortality: the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES I). *Lancet* 1998; 351(9105):781-785.

267

He J, Ogden LG, Vupputuri S, Bazzano LA, Loria C, Whelton PK. Dietary sodium intake and subsequent risk of cardiovascular disease in overweight adults. *JAMA* 1999; 282(21):2027-2034.

268

Tuomilehto J, Jousilahti P, Rastenyte D, Moltchanov V, Tanskanen A, Pietinen P et al. Urinary sodium excretion and cardiovascular mortality in Finland: a prospective study. *Lancet* 2001; 357(9259):848-851.

269

Staessen J, Fagard R, Lijnen P, Amery A. Body weight, sodium intake and blood pressure. *J Hypertens Suppl* 1989; 7(1):S19-S23.

270

Sjostrom LV. Morbidity of severely obese subjects. *Am J Clin Nutr* 1992; 55(2 Suppl):508S-515S.

271

Puddey IB, Beilin LJ, Vandongen R, Rouse IL, Rogers P. Evidence for a direct effect of alcohol consumption on blood pressure in normotensive men. A randomized controlled trial. *Hypertension* 1985; 7(5):707-713.

272

Puddey IB, Beilin LJ, Vandongen R. Regular alcohol use raises blood pressure in treated hypertensive subjects. A randomised controlled trial. *Lancet* 1987; 1(8534):647-651.

273

Allender PS, Cutler JA, Follmann D, Cappuccio FP, Pryer J, Elliott P. Dietary calcium and blood pressure: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Ann Intern Med* 1996; 124(9):825-831.

274

Maggio CA, Pi-Sunyer FX. The prevention and treatment of obesity. Application to type 2 diabetes. *Diabet Care* 1997; 20(11):1744-1766.

275

Diabetes mellitus and exercise. *Diabet Care* 2000; 23 Suppl 1:S50-4.:S50-S54.

276

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.

277

Hu FB, Stampfer MJ, Solomon C, Liu S, Colditz GA, Speizer FE et al. Physical activity and risk for cardiovascular events in diabetic women. *Ann Intern Med* 2001; 134(2):96-105.

278

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.

279

Hughes TA, Gwynne JT, Switzer BR, Herbst C, White G. Effects of caloric restriction and weight loss on glycemic control, insulin release and resistance, and atherosclerotic risk in obese patients with type II diabetes mellitus. *Am J Med* 1984; 77(1):7-17.

280

Ronnemaa 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.

281

Weinsier RL, Seeman A, Herrera MG, Assal JP, Soeldner JS, Gleason RE. High- and low-carbohydrate diets in diabetes mellitus. Study of effects on diabetic control, insulin secretion, and blood lipids. *Ann Intern Med* 1974; 80(3):332-341.

282

Anderson JW, Ward K. High-carbohydrate, high-fiber diets for insulin-treated men with diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr* 1979; 32(11):2312-2321.

283

Howard BV, Abbott WG, Swinburn BA. Evaluation of metabolic effects of substitution of complex carbohydrates for saturated fat in individuals with obesity and NIDDM. *Diabet Care* 1991; 14(9):786-795.

284

Kiehm TG, Anderson JW, Ward K. Beneficial effects of a high carbohydrate, high fiber diet on hyperglycemic diabetic men. *Am J Clin Nutr* 1976; 29(8):895-899.

285

Coulston AM, Hollenbeck CB, Swislocki AL, Chen YD, Reaven GM. Deleterious metabolic effects of high-carbohydrate, sucrose-containing diets in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Med* 1987; 82(2):213-220.

286

Coulston AM, Hollenbeck CB, Swislocki AL, Reaven GM. Persistence of hypertriglyceridemic effect of low-fat high-carbohydrate diets in NIDDM patients. *Diabet Care* 1989; 12(2):94-101.

287

Campbell LV, Marmot PE, Dyer JA, Borkman M, Storlien LH. The high-monounsaturated fat diet as a practical alternative for NIDDM. *Diabet Care* 1994; 17(3):177-182.

288

Miettinen TA, Puska P, Gylling H, Vanhanen H, Vartiainen E. Reduction of serum cholesterol with sitostanol-ester margarine in a mildly hypercholesterolemic population. *N Engl J Med* 1995; 333(20):1308-1312.

289

Hendriks HF, Weststrate JA, van Vliet T, Meijer GW. Spreads enriched with three different levels of vegetable oil sterols and the degree of cholesterol lowering in normocholesterolaemic and mildly hypercholesterolaemic subjects. *Eur J Clin Nutr* 1999; 53(4):319-327.

290

Blair SN, Capuzzi DM, Gottlieb SO, Nguyen T, Morgan JM, Cater NB. Incremental reduction of serum total cholesterol and low-density lipoprotein cholesterol with the addition of plant stanol ester-containing spread to statin therapy. *Am J Cardiol* 2000; 86(1):46-52.

291

Astrup AV, Ovesen LF, Stender S. Plantestanol til forebyggelse af hjerte-kar-sygdom. Krav om hårde endepunkter for bløde margariner. *Ugeskrift for Læger* 2001; 163(46):6437-6439.

292

Goldberg RB, Mellies MJ, Sacks FM, Moye LA, Howard BV, Howard WJ et al. Cardiovascular events and their reduction with pravastatin in diabetic and glucose-intolerant myocardial infarction survivors with average cholesterol levels: subgroup analyses in the cholesterol and recurrent events (CARE) trial. The Care Investigators. *Circulation* 1998; 98(23):2513-2519.

293

Elkeles RS, Diamond JR, Poulter C, Dhanjil S, Nicolaidis 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.

294

Pyorala K, Pedersen TR, Kjekshus J, Faergeman O, Olsson AG, Thorgeirsson G. Cholesterol lowering with simvastatin improves prognosis of diabetic patients with coronary heart disease. A subgroup analysis of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Diabet Care* 1997; 20(4):614-620.

295

Chait A, Brunzell JD. Chylomicronemia syndrome. *Adv Intern Med* 1992; 37:249-273.

296

Santamarina-Fojo S. The familial chylomicronemia syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998; 27(3):551-67, viii.

297

Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285(19):2486-2497.

298

Pomerleau J, Verdy M, Garrel DR, Nadeau MH. Effect of protein intake on glycaemic control and renal function in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1993; 36(9):829-834.

299

Hansen HP, Christensen PK, Tauber-Lassen E, Klausen A, Jensen BR, Parving HH. Low-protein diet and kidney function in insulin-dependent diabetic patients with diabetic nephropathy. *Kidney Int* 1999; 55(2):621-628.

300

Dullaart RP, Beusekamp BJ, Meijer S, van Doormaal JJ, Sluiter WJ. Long-term effects of protein-restricted diet on albuminuria and renal function in IDDM patients without clinical nephropathy and hypertension. *Diabet Care* 1993; 16(2):483-492.

301

Raal FJ, Kalk WJ, Lawson M, Esser JD, Buys R, Fourie L et al. Effect of moderate dietary protein restriction on the progression of overt diabetic nephropathy: a 6-mo prospective study. *Am J Clin Nutr* 1994; 60(4):579-585.

302

Ciavarella A, Di Mizio G, Stefoni S, Borgnino LC, Vannini P. Reduced albuminuria after dietary protein restriction in insulin-dependent diabetic patients with clinical nephropathy. *Diabet Care* 1987; 10(4):407-413.

303

Yki-Jarvinen H. Comparison of insulin regimens for patients with type 2 diabetes. *Curr Opin Endocrinol Diabetes* 2000; 7:175-183.

304

Albu J, Konnaarides C, Pi-Sunyer FX. Weight control: metabolic and cardiovascular effects. *Diabetes Rev* 1995; 3:335-347.

305

Olefsky JM, Kolterman OG, Scarlett JA. Insulin action and resistance in obesity and noninsulin-dependent type II diabetes mellitus. *Am J Physiol* 1982; 243(1):E15-E30.

306

Campbell PJ, Gerich JE. Impact of obesity on insulin action in volunteers with normal glucose tolerance: demonstration of a threshold for the adverse effect of obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70(4):1114-1118.

307

Campbell PJ, Carlson MG. Impact of obesity on insulin action in NIDDM. *Diabetes* 1993; 42(3):405-410.

308

Henry RR, Wiest-Kent TA, Scheaffer L, Kolterman OG, Olefsky JM. Metabolic consequences of very-low-calorie diet therapy in obese non-insulin-dependent diabetic and non-diabetic subjects. *Diabetes* 1986; 35(2):155-164.

309

Amatruda JM, Richeson JF, Welle SL, Brodows RG, Lockwood DH. The safety and efficacy of a controlled low-energy ('very-low-calorie') diet in the treatment of non-insulin-dependent diabetes and obesity. *Arch Intern Med* 1988; 148(4):873-877.

310

Henry RR, Scheaffer L, Olefsky JM. Glycemic effects of intensive caloric restriction and isocaloric refeeding in noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 61(5):917-925.

311

McGuire MT, Wing RR, Hill JO. The prevalence of weight loss maintenance among American adults. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1999; 23(12):1314-1319.

312

Weststrate JA. Fat and obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1995; 19 Suppl 5:S38-S43.

313

Tucker LA, Kano MJ. Dietary fat and body fat: a multivariate study of 205 adult females. *Am J Clin Nutr* 1992; 56(4):616-622.

314

Larsen JJ, Dela F, Madsbad S, Galbo H. The effect of intense exercise on postprandial glucose homeostasis in type II diabetic patients. *Diabetologia* 1999; 42(11):1282-1292.

315

Bouchard C, Deprés JP, Tremblay A. Exercise and obesity. *Obes Res* 1993; 1:133-147.

316

Pavlou KN, Krey S, Steffee WP. Exercise as an adjunct to weight loss and maintenance in moderately obese subjects. *Am J Clin Nutr* 1989; 49(5 Suppl):1115-1123.

317

Hadden DR, Blair AL, Wilson EA, Boyle DM, Atkinson AB, Kennedy AL et al. Natural history of diabetes presenting age 40-69 years: a prospective study of the influence of intensive dietary therapy. *Q J Med* 1986; 59(230):579-598.

318

Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; 346(6):393-403.

319

Wing RR, Venditti E, Jakicic JM, Polley BA, Lang W. Lifestyle intervention in overweight individuals with a family history of diabetes. *Diabet Care* 1998; 21(3):350-359.

320

Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001; 344(18):1343-1350.

321

UK Prospective Diabetes Study 7: response of fasting plasma glucose to diet therapy in newly presenting type II diabetic patients, UKPDS Group. *Metabolism* 1990; 39(9):905-912.

322

Turner RC, Cull CA, Frighi V, Holman RR. Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *JAMA* 1999; 281(21):2005-2012.

323

Blonk MC, Jacobs MA, Biesheuvel EH, Weeda-Mannak WL, Heine RJ. Influences on weight loss in type 2 diabetic patients: little long-term benefit from group behaviour therapy and exercise training. *Diabet Med* 1994; 11(5):449-457.

324

Franz MJ, Monk A, Barry B, McClain K, Weaver T, Cooper N et al. Effectiveness of medical nutrition therapy provided by dietitians in the management of non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized, controlled clinical trial. *J Am Diet Assoc* 1995; 95(9):1009-1017.

325

Kulkarni K, Castle G, Gregory R, Holmes A, Leontos C, Powers M et al. Nutrition Practice Guidelines for Type 1 Diabetes Mellitus positively affect dietitian practices and patient outcomes. The Diabetes Care and Education Dietetic Practice Group. *J Am Diet Assoc* 1998; 98(1):62-70.

326

Glasgow RE, Toobert DJ, Hampson SE, Brown JE, Lewinsohn PM, Donnelly J. Improving self-care among older patients with type II diabetes: the 'Sixty Something ...' Study. *Patient Educ Couns* 1992; 19(1):61-74.

327

Sadur CN, Moline N, Costa M, Michalik D, Mendlowitz D, Roller S et al. Diabetes management in a health maintenance organization. Efficacy of care management using cluster visits. *Diabet Care* 1999; 22(12):2011-2017.

328

Johnson EQ, Thomas M. Medical nutrition therapy by registered dietitians improves HbA1c levels. *Diabetes Suppl.2*, A21. 2001

329

Brown SA, Upchurch S, Anding R, Winter M, Ramirez G. Promoting weight loss in type II diabetes. *Diabet Care* 1996; 19(6):613-624.

330

Norris SL, Engelgau MM, Narayan KM. Effectiveness of self-management training in type 2 diabetes: a systematic review of randomized controlled trials. *Diabet Care* 2001; 24(3):561-587.

331

Olivarius Nd, Beck-Nielsen H, Andreasen AH, Hoerder M, Pedersen PA. Randomiseret kontrolleret undersøgelse af struktureret, individualiseret behandling af type 2-diabetes mellitus. *Ugeskrift for Læger* 2001; 163(44):6134.

332

Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003; 348(5):383-393.

333

Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003; 348(5):383-393.

334

Gaede P, Beck M, Vedel P, Pedersen O. Limited impact of lifestyle education in patients with Type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: results from a randomized intervention study. *Diabet Med* 2001; 18(2):104-108.

335

Methods for voluntary weight loss and control. NIH Technology Assessment Conference Panel. Consensus Development Conference, 30 March to 1 April 1992. *Ann Intern Med* 1993; 119(7 Pt 2):764-770.

336

Wadden TA. Treatment of obesity by moderate and severe caloric restriction. Results of clinical research trials. *Ann Intern Med* 1993; 119(7 Pt 2):688-693.

337

Wadden TA, Stunkard AJ, Brownell KD. Very low calorie diets: their efficacy, safety, and future. *Ann Intern Med* 1983; 99(5):675-684.

338

Very low-calorie diets. National Task Force on the Prevention and Treatment of Obesity, National Institutes of Health. *JAMA* 1993; 270(8):967-974.

339

Wadden TA, Stunkard AJ. Controlled trial of very low calorie diet, behavior therapy, and their combination in the treatment of obesity. *J Consult Clin Psychol* 1986; 54(4):482-488.

340

Wing RR, Marcus MD, Salata R, Epstein LH, Miasiewicz S, Blair EH. Effects of a very-low-calorie diet on long-term glycemic control in obese type 2 diabetic subjects. *Arch Intern Med* 1991; 151(7):1334-1340.

341

Wadden TA, Foster GD, Letizia KA. One-year behavioral treatment of obesity: comparison of moderate and severe caloric restriction and the effects of weight maintenance therapy. *J Consult Clin Psychol* 1994; 62(1):165-171.

342

Henry RR, Gumbiner B. Benefits and limitations of very-low-calorie diet therapy in obese NIDDM. *Diabet Care* 1991; 14(9):802-823.

343

Wing RR. Use of very-low-calorie diets in the treatment of obese persons with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Am Diet Assoc* 1995; 95(5):569-572.

344

Wing RR, Blair E, Marcus M, Epstein LH, Harvey J. Year-long weight loss treatment for obese patients with type II diabetes: does including an intermittent very-low-calorie diet improve outcome? *Am J Med* 1994; 97(4):354-362.

345

Nightengale ML, Sarr MG, Kelly KA, Jensen MD, Zinsmeister AR, Palumbo PJ. Prospective evaluation of vertical banded gastroplasty as the primary operation for morbid obesity. *Mayo Clin Proc* 1991; 66(8):773-782.

346

Pories WJ, MacDonald KG, Jr., Flickinger EG, Dohm GL, Sinha MK, Barakat HA et al. Is type II diabetes mellitus (NIDDM) a surgical disease? *Ann Surg* 1992; 215(6):633-642.

347

Dixon JB, O'Brien PE. Health outcomes of severely obese type 2 diabetic subjects 1 year after laparoscopic adjustable gastric banding. *Diabet Care* 2002; 25(2):358-363.

348

Long SD, O'Brien K, MacDonald KG, Jr., Leggett-Frazier N, Swanson MS, Pories WJ et al. Weight loss in severely obese subjects prevents the progression of impaired glucose tolerance to type II diabetes. A longitudinal interventional study. *Diabet Care* 1994; 17(5):372-375.

349

Narbro K, Agren G, Jonsson E, Naslund I, Sjostrom L, Peltonen M. Pharmaceutical costs in obese individuals: comparison with a randomly selected population sample and long-term changes after conventional and surgical treatment: the SOS intervention study. *Arch Intern Med* 2002; 162(18):2061-2069.

350

Sjostrom L. Personlig kommunikation, 2002

351

Sjostrom CD. Personlig kommunikation, 2002

352

Redmon JB, Raatz SK, Kwong CA, Swanson JE, Thomas W, Bantle JP. Pharmacologic induction of weight loss to treat type 2 diabetes. *Diabet Care* 1999; 22(6):896-903.

353

Pontioli AE, Pizzocri P, Librenti MC, Vedani P, Marchi M, Cucchi E et al. Laparoscopic adjustable gastric banding for the treatment of morbid (grade 3) obesity and its metabolic complications: a three-year study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(8):3555-3561.

354

NIH conference. Gastrointestinal surgery for severe obesity. Consensus Development Conference Panel. *Ann Intern Med* 1991; 115(12):956-961.

355

Kelley DE, Wing R, Buonocore C, Sturis J, Polonsky K, Fitzsimmons M. Relative effects of calorie restriction and weight loss in noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77(5):1287-1293.

356

Wing RR, Blair EH, Bononi P, Marcus MD, Watanabe R, Bergman RN. Caloric restriction per se is a significant factor in improvements in glycemic control and insulin sensitivity during weight loss in obese NIDDM patients. *Diabet Care* 1994; 17(1):30-36.

357

Sjostrom CD, Lissner L, Wedel H, Sjostrom L. Reduction in incidence of diabetes, hypertension and lipid disturbances after intentional weight loss induced by bariatric surgery: the SOS Intervention Study. *Obes Res* 1999; 7(5):477-484.

358

Pories WJ, Swanson MS, MacDonald KG, Long SB, Morris PG, Brown BM et al. Who would have thought it? An operation proves to be the most effective therapy for adult-onset diabetes mellitus. *Ann Surg* 1995; 222(3):339-350.

359

Wing RR, Epstein LH, Paternostro-Bayles M, Kriska A, Nowalk MP, Gooding W. Exercise in a behavioural weight control programme for obese patients with Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia* 1988; 31(12):902-909.

360

Wing RR, Epstein LH, Nowalk MP, Koeske R, Hagg S. Behavior change, weight loss, and physiological improvements in type II diabetic patients. *J Consult Clin Psychol* 1985; 53(1):111-122.

361

Kanders BS, Blackburn GL. Reducing primary risk factors by therapeutic weight loss. In: Wadden TA, Van Itallie TB, editors. *Treatment of the seriously obese patient*. New York: Guildford, 2002: 213-230.

362

Mancini M, Di Biase G, Contaldo F, Fischetti A, Grasso L, Mattioli PL. Medical complications of severe obesity: importance of treatment by very-low-calorie diets: intermediate and long-term effects. *Int J Obes* 1981; 5(3):341-352.

363

Wing RR, Shoemaker M, Marcus MD, McDermott M, Gooding W. Variables associated with weight loss and improvements in glycemic control in type II diabetic patients in behavioral weight control programs. *Int J Obes* 1990; 14(6):495-503.

364

Nagulesparan M, Savage PJ, Bennion LJ, Unger RH, Bennett PH. Diminished effect of caloric restriction on control of hyperglycemia with increasing known duration of type II diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1981; 53(3):560-568.

365

Williams KV, Mullen ML, Kelley DE, Wing RR. The effect of short periods of caloric restriction on weight loss and glycemic control in type 2 diabetes. *Diabet Care* 1998; 21(1):2-8.

366

Hollander PA, Elbein SC, Hirsch IB, Kelley D, McGill J, Taylor T et al. Role of orlistat in the treatment of obese patients with type 2 diabetes. A 1-year randomized double-blind study. *Diabet Care* 1998; 21(8):1288-1294.

367

Wing RR, Marcus MD, Epstein LH, Jawad A. A 'family-based' approach to the treatment of obese type II diabetic patients. *J Consult Clin Psychol* 1991; 59(1):156-162.

368

Khan S, Rupp J. The effect of exercise conditioning, diet, and drug therapy on glycosylated hemoglobin levels in type 2 (NIDDM) diabetics. *J Sports Med Phys Fitness* 1995; 35(4):281-288.

369

Davidson MH, Hauptman J, DiGirolamo M, Foreyt JP, Halsted CH, Heber D et al. Weight

control and risk factor reduction in obese subjects treated for 2 years with orlistat: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999; 281(3):235-242.

370

Guare JC, Wing RR, Grant A. Comparison of obese NIDDM and nondiabetic women: short- and long-term weight loss. *Obes Res* 1995; 3(4):329-335.

371

Faas A, Schellevis FG, Van Eijk JT. The efficacy of self-monitoring of blood glucose in NIDDM subjects. A criteria-based literature review. *Diabet Care* 1997; 20(9):1482-1486.

372

Halimi S. Benefits of blood glucose self-monitoring in the management of insulin-dependent (IDDM) and non-insulin-dependent diabetes (NIDDM). Analysis of the literature: mixed results. *Diabetes Metab* 1998; 24 Suppl 3:35-41.:35-41.

373

Coster S, Gulliford MC, Seed PT, Powrie JK, Swaminathan R. Self-monitoring in Type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Diabet Med* 2000; 17(11):755-761.

374

Coster S, Gulliford MC, Seed PT, Powrie JK, Swaminathan R. Monitoring blood glucose control in diabetes mellitus: a systematic review. *Health Technol Assess* 2000; 4(12):i-93.

375

Wing RR, Epstein LH, Nowalk MP, Scott N, Koeske R, Hagg S. Does self-monitoring of blood glucose levels improve dietary compliance for obese patients with type II diabetes?. *Am J Med* 1986; 81(5):830-836.

376

Estep AL, Tan MH, Mann K. Follow-up intervention: its effect on compliance behavior to a diabetes regimen. *Diabetes Educ* 1990; 16(4):291-295.

377

Fontbonne A, Billault B, Acosta M, Percheron C, Varenne P, Besse A et al. Is glucose self-monitoring beneficial in non-insulin-treated diabetic patients? Results of a randomized comparative trial. *Diabetes Metab* 1989; 15(5):255-260.

378

Allen BT, DeLong ER, Feussner JR. Impact of glucose self-monitoring on non-insulin-treated patients with type II diabetes mellitus. Randomized controlled trial comparing blood and urine testing. *Diabet Care* 1990; 13(10):1044-1050.

379

Miles P, Everett J, Murphy J, Kerr D. Comparison of blood or urine testing by patients with newly diagnosed non-insulin dependent diabetes: patient survey after randomised crossover trial. *BMJ* 1997; 315(7104):348-349.

380

Muchmore DB, Springer J, Miller M. Self-monitoring of blood glucose in overweight type 2 diabetic patients. *Acta Diabetol* 1994; 31(4):215-219.

381

Cohen M, Zimmet P. Self-monitoring of blood glucose levels in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Med J Aust* 1983; 2(8):377-380.

382

Klonoff DC, Schwartz DM. An economic analysis of interventions for diabetes. *Diabet Care* 2000; 23(3):390-404.

383

Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998; 352(9131):837-853.

384

Schiel R, Muller UA, Rauchfub J, Sprott H, Muller R. Blood-glucose self-monitoring in insulin treated type 2 diabetes mellitus a cross-sectional study with an intervention group. *Diabetes Metab* 1999; 25(4):334-340.

385

Karter AJ, Ackerson LM, Darbinian JA, D'Agostino RB, Jr., Ferrara A, Liu J et al. Self-monitoring of blood glucose levels and glycemic control: the Northern California Kaiser Permanente Diabetes registry. *Am J Med* 2001; 111(1):1-9.

386

Franciosi M, Pellegrini F, De Berardis G, Belfiglio M, Cavaliere D, Di Nardo B et al. The impact of blood glucose self-monitoring on metabolic control and quality of life in type 2 diabetic patients: an urgent need for better educational strategies. *Diabet Care* 2001; 24(11):1870-1877.

387

Boule NG, Haddad E, Kenny GP, Wells GA, Sigal RJ. Effects of exercise on glycemic control and body mass in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of controlled clinical trials. *JAMA* 2001; 286(10):1218-1227.

388

Bogardus C, Ravussin E, Robbins DC, Wolfe RR, Horton ES, Sims EA. Effects of physical training and diet therapy on carbohydrate metabolism in patients with glucose intolerance and non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes* 1984; 33(4):311-318.

389

Ligtenberg PC, Hoekstra JB, Bol E, Zonderland ML, Erkelens DW. Effects of physical training on metabolic control in elderly type 2 diabetes mellitus patients. *Clin Sci (Lond)* 1997; 93(2):127-135.

390

Yamanouchi K, Shinozaki T, Chikada K, Nishikawa T, Ito K, Shimizu S et al. Daily walking combined with diet therapy is a useful means for obese NIDDM patients not only to reduce body weight but also to improve insulin sensitivity. *Diabet Care* 1995; 18(6):775-778.

391

Mourier A, Gautier JF, De Kerviler E, Bigard AX, Villette JM, Garnier JP et al. Mobilization of visceral adipose tissue related to the improvement in insulin sensitivity in response to physical training in NIDDM. Effects of branched-chain amino acid supplements. *Diabet Care* 1997; 20(3):385-391.

392

Krotkiewski M, Lonnroth P, Mandroukas K, Wroblewski Z, Rebuffe-Scrive M, Holm G et al. The effects of physical training on insulin secretion and effectiveness and on glucose

metabolism in obesity and type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1985; 28(12):881-890.

393

Yeater RA, Ullrich IH, Maxwell LP, Goetsch VL. Coronary risk factors in type II diabetes: response to low-intensity aerobic exercise. *W V Med J* 1990; 86(7):287-290.

394

Vanninen E, Uusitupa M, Siitonen O, Laitinen J, Lansimies E. Habitual physical activity, aerobic capacity and metabolic control in patients with newly-diagnosed type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: effect of 1-year diet and exercise intervention. *Diabetologia* 1992; 35(4):340-346.

395

Raz I, Hauser E, Bursztyn M. Moderate exercise improves glucose metabolism in uncontrolled elderly patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Isr J Med Sci* 1994; 30(10):766-770.

396

Dunstan DW, Mori TA, Puddey IB, Beilin LJ, Burke V, Morton AR et al. The independent and combined effects of aerobic exercise and dietary fish intake on serum lipids and glycemic control in NIDDM. A randomized controlled study. *Diabet Care* 1997; 20(6):913-921.

397

Agurs-Collins TD, Kumanyika SK, Ten Have TR, Adams-Campbell LL. A randomized controlled trial of weight reduction and exercise for diabetes management in older African-American subjects. *Diabet Care* 1997; 20(10):1503-1511.

398

Lehmann R, Vokac A, Niedermann K, Agosti K, Spinus GA. Loss of abdominal fat and improvement of the cardiovascular risk profile by regular moderate exercise training in patients with NIDDM. *Diabetologia* 1995; 38(11):1313-1319.

399

Hornsby WG, Boggess KA, Lyons TJ, Barnwell WH, Lazarchick J, Colwell JA. Hemostatic alterations with exercise conditioning in NIDDM. *Diabet Care* 1990; 13(2):87-92.

400

Rigla M, Sanchez-Quesada JL, Ordonez-Llanos J, Prat T, Caixas A, Jorba O et al. Effect of physical exercise on lipoprotein(a) and low-density lipoprotein modifications in type 1 and type 2 diabetic patients. *Metabolism* 2000; 49(5):640-647.

401

Lehmann R, Engler H, Honegger R, Riesen W, Spinus GA. Alterations of lipolytic enzymes and high-density lipoprotein subfractions induced by physical activity in type 2 diabetes mellitus. *Eur J Clin Invest* 2001; 31(1):37-44.

402

Wing RR. Physical activity in the treatment of the adulthood overweight and obesity: current evidence and research issues. *Med Sci Sports Exerc* 1999; 31(11 Suppl):S547-S552.

403

Pronk NP, Wing RR. Physical activity and long-term maintenance of weight loss. *Obes Res* 1994; 2:587-599.

404

Haire-Joshu D, Glasgow RE, Tibbs TL. Smoking and diabetes. *Diabet Care* 1999; 22(11):1887-1898.

405

Rimm EB, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, Rosner B et al. Cigarette smoking and the risk of diabetes in women. *Am J Public Health* 1993; 83(2):211-214.

406

Rimm EB, Chan J, Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC. Prospective study of cigarette smoking, alcohol use, and the risk of diabetes in men. *BMJ* 1995; 310(6979):555-559.

407

Kawakami N, Takatsuka N, Shimizu H, Ishibashi H. Effects of smoking on the incidence of non-insulin-dependent diabetes mellitus. Replication and extension in a Japanese cohort of male employees. *Am J Epidemiol* 1997; 145(2):103-109.

408

Targher G, Alberiche M, Zenere MB, Bonadonna RC, Muggeo M, Bonora E. Cigarette smoking and insulin resistance in patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82(11):3619-3624.

409

Chan JM, Rimm EB, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC. Obesity, fat distribution, and weight gain as risk factors for clinical diabetes in men. *Diabet Care* 1994; 17(9):961-969.

410

Bott U, Jorgens V, Grusser M, Bender R, Muhlhauser I, Berger M. Predictors of glycaemic control in type 1 diabetic patients after participation in an intensified treatment and teaching programme. *Diabet Med* 1994; 11(4):362-371.

411

Uusitupa MI, Niskanen LK, Siitonen O, Voutilainen E, Pyorala K. Ten-year cardiovascular mortality in relation to risk factors and abnormalities in lipoprotein composition in type 2 (non-insulin-dependent) diabetic and non-diabetic subjects. *Diabetologia* 1993; 36(11):1175-1184.

412

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.

413

Giraud A, Fournier V, Yeu C, Logerot H, Manac'h D, Jolly D. Effectiveness and prognostic factors of success in 12 smoking cessation clinics in the hospitals of Assistance publique-Hopitaux de Paris. *Int J Qual Health Care* 1996; 8(3):291-296.

414

UK Prospective Diabetes Study (UKPDS). VIII. Study design, progress and performance. *Diabetologia* 1991; 34(12):877-890.

415

Yudkin JS. How can we best prolong life? Benefits of coronary risk factor reduction in non-diabetic and diabetic subjects. *BMJ* 1993; 306(6888):1313-1318.

416

Hanefeld M, Fischer S, Julius U, Schulze J, Schwanebeck U, Schmechel H et al. Risk factors for myocardial infarction and death in newly detected NIDDM: the Diabetes Intervention Study, 11-year follow-up. *Diabetologia* 1996; 39(12):1577-1583.

417

Dean JD, Matthews SB, Dolben J, Carolan G, Luzio S, Owens DR. Cholesterol rich apo B containing lipoproteins and smoking are independently associated with macrovascular disease in normotensive NIDDM patients. *Diabet Med* 1994; 11(8):740-747.

418

Meigs JB, Singer DE, Sullivan LM, Dukes KA, D'Agostino RB, Nathan DM et al. Metabolic control and prevalent cardiovascular disease in non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM): The NIDDM Patient Outcome Research Team. *Am J Med* 1997; 102(1):38-47.

419

Tuomilehto J, Rastenyte D, Jousilahti P, Sarti C, Vartiainen E. Diabetes mellitus as a risk factor for death from stroke. Prospective study of the middle-aged Finnish population. *Stroke* 1996; 27(2):210-25.

420

Chaturvedi N, Stevens L, Fuller JH. Which features of smoking determine mortality risk in former cigarette smokers with diabetes? The World Health Organization Multinational Study Group. *Diabet Care* 1997; 20(8):1266-1272.

421

Ritz E, Keller C, Bergis KH. Nephropathy of type II diabetes mellitus. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11 Suppl 9:38-44.:38-44.

422

Ikeda Y, Suehiro T, Takamatsu K, Yamashita H, Tamura T, Hashimoto K. Effect of smoking on the prevalence of albuminuria in Japanese men with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 1997; 36(1):57-61.

423

Klein R, Klein BE, Moss SE. Epidemiology of proliferative diabetic retinopathy. *Diabet Care* 1992; 15(12):1875-1891.

424

Couper JJ, Staples AJ, Cocciolone R, Nairn J, Badcock N, Henning P. Relationship of smoking and albuminuria in children with insulin-dependent diabetes. *Diabet Med* 1994; 11(7):666-669.

425

Corradi L, Zoppi A, Tettamanti F, Malamani G, Lazzari P, Fogari R. Association between smoking and micro-albuminuria in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus. *J Hypertens Suppl* 1993; 11 Suppl 5:S190-1.:S190-S191.

426

Tesfaye S, Stevens LK, Stephenson JM, Fuller JH, Plater M, Ionescu-Tirgoviste C et al. Prevalence of diabetic peripheral neuropathy and its relation to glycaemic control and potential risk factors: the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabetologia* 1996; 39(11):1377-1384.

427

Maser RE, Steenkiste AR, Dorman JS, Nielsen VK, Bass EB, Manjoo Q et al. Epidemiological correlates of diabetic neuropathy. Report from Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. *Diabetes* 1989; 38(11):1456-1461.

428

Mitchell BD, Hawthorne VM, Vinik AI. Cigarette smoking and neuropathy in diabetic patients. *Diabet Care* 1990; 13(4):434-437.

429

Sands ML, Shetterly SM, Franklin GM, Hamman RF. Incidence of distal symmetric (sensory) neuropathy in NIDDM. The San Luis Valley Diabetes Study. *Diabet Care* 1997; 20(3):322-329.

430

Sawicki PT, Didjurgeit U, Muhlhauser I, Berger M. Behaviour therapy versus doctor's anti-smoking advice in diabetic patients. *J Intern Med* 1993; 234(4):407-409.

431

Ardron M, MacFarlane IA, Robinson C, van Heyningen C, Calverley PM. Anti-smoking advice for young diabetic smokers: is it a waste of breath?. *Diabet Med* 1988; 5(7):667-670.

432

Canga N, De Irala J, Vara E, Duaso MJ, Ferrer A, Martinez-Gonzalez MA. Intervention study for smoking cessation in diabetic patients: a randomized controlled trial in both clinical and primary care settings. *Diabet Care* 2000; 23(10):1455-1460.

433

Fiore MC, Bailey W, Cohen S. Smoking cessation. Clinical Practice Guideline Number 18. Rockville, MD, U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Health Care Policy and Research. 2002

434

Fiore MC, Novotny TE, Pierce JP, Giovino GA, Hatziaandreu EJ, Newcomb PA et al. Methods used to quit smoking in the United States. Do cessation programs help? *JAMA* 1990; 263(20):2760-2765.

435

Cepeda-Benito A. Meta-analytical review of the efficacy of nicotine chewing gum in smoking treatment programs. *J Consult Clin Psychol* 1993; 61(5):822-830.

436

Tang JL, Law M, Wald N. How effective is nicotine replacement therapy in helping people to stop smoking? *BMJ* 1994; 308(6920):21-26.

437

Fiore MC, Smith SS, Jorenby DE, Baker TB. The effectiveness of the nicotine patch for smoking cessation. A meta-analysis. *JAMA* 1994; 271(24):1940-1947.

438

Silagy C, Mant D, Fowler G, Lodge M. Meta-analysis on efficacy of nicotine replacement therapies in smoking cessation. *Lancet* 1994; 343(8890):139-142.

439

Hurt RD, Sachs DP, Glover ED, Offord KP, Johnston JA, Dale LC et al. A comparison of

sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation. *N Engl J Med* 1997; 337(17):1195-1202.

440

Malarcher AM, Ford ES, Nelson DE, Chrismon JH, Mowery P, Merritt RK et al. Trends in cigarette smoking and physicians' advice to quit smoking among people with diabetes in the U.S. *Diabet Care* 1995; 18(5):694-697.

441

Orleans C. Treating nicotine dependence in medical settings: a stepped-care model. In: Orleans C, Slade J, editors. *Nicotine Addiction: Principles and Management*. New York: Oxford University Press, 2002: 145-161.

442

Orlandi MA. Promoting health and preventing disease in health care settings: an analysis of barriers. *Prev Med* 1987; 16(1):119-130.

443

Cummings SR, Rubin SM, Oster G. The cost-effectiveness of counseling smokers to quit. *JAMA* 1989; 261(1):75-79.

444

Cromwell J, Bartosch WJ, Fiore MC, Hasselblad V, Baker T. Cost-effectiveness of the clinical practice recommendations in the AHCPR guideline for smoking cessation. Agency for Health Care Policy and Research. *JAMA* 1997; 278(21):1759-1766.

445

Elixhauser A. The costs of smoking and the cost effectiveness of smoking-cessation programs. *J Public Health Policy* 1990; 11(2):218-237.

446

Glasgow RE, Hampson SE, Strycker LA, Ruggiero L. Personal-model beliefs and social-environmental barriers related to diabetes self-management. *Diabet Care* 1997; 20(4):556-561.

447

Williamson DF, Madans J, Anda RF, Kleinman JC, Giovino GA, Byers T. Smoking cessation and severity of weight gain in a national cohort. *N Engl J Med* 1991; 324(11):739-745.

448

Pomerleau CS. Co-factors for smoking and evolutionary psychobiology. *Addiction* 1997; 92(4):397-408.

449

Gavard JA, Lustman PJ, Clouse RE. Prevalence of depression in adults with diabetes. An epidemiological evaluation. *Diabet Care* 1993; 16(8):1167-1178.

450

Lustman PJ, Griffith LS, Gavard JA, Clouse RE. Depression in adults with diabetes. *Diabet Care* 1992; 15(11):1631-1639.

451

Haire-Joshu D, Heady S, Thomas L, Schechtman K, Fisher EB, Jr. Depressive symptomatology and smoking among persons with diabetes. *Res Nurs Health* 1994; 17(4):273-282.

452

Haire-Joshu D, Ziff S, Houston C. The feasibility of recruiting hospitalized patients with diabetes for a smoking cessation program. *Diabetes Educ* 1995; 21(3):214-218.

453

Brown SA, Garcia AA, Kouzekanani K, Hanis CL. Culturally competent diabetes self-management education for Mexican Americans: the Starr County border health initiative. *Diabet Care* 2002; 25(2):259-268.

454

Campbell EM, Redman S, Moffitt PS, Sanson-Fisher RW. The relative effectiveness of educational and behavioral instruction programs for patients with NIDDM: a randomized trial. *Diabetes Educ* 1996; 22(4):379-386.

455

Trento M, Passera P, Tomalino M, Bajardi M, Pomerio F, Allione A et al. Group visits improve metabolic control in type 2 diabetes: a 2-year follow-up. *Diabet Care* 2001; 24(6):995-1000.

456

Heller SR, Clarke P, Daly H, Davis I, McCulloch DK, Allison SP et al. Group education for obese patients with type 2 diabetes: greater success at less cost. *Diabet Med* 1988; 5(6):552-556.

457

Raz I, Soskolne V, Stein P. Influence of small-group education sessions on glucose homeostasis in NIDDM. *Diabet Care* 1988; 11(1):67-71.

458

Cooper H, Booth K, Gill G. A randomised controlled study of education for people with Type 2 diabetes. 2002

459

Kronsbein P, Jorgens V, Muhlhauser I, Scholz V, Venhaus A, Berger M. Evaluation of a structured treatment and teaching programme on non-insulin-dependent diabetes. *Lancet* 1988; 2(8625):1407-1411.

460

Domenech MI, Assad D, Mazzei ME, Kronsbein P, Gagliardino JJ. Evaluation of the effectiveness of an ambulatory teaching/treatment programme for non-insulin dependent (type 2) diabetic patients. *Acta Diabetol* 1995; 32(3):143-147.

461

Kaplan RM, Hartwell SL, Wilson DK, Wallace JP. Effects of diet and exercise interventions on control and quality of life in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Gen Intern Med* 1987; 2(4):220-228.

462

Uusitupa M, Laitinen J, Siitonen O, Vanninen E, Pyorala K. The maintenance of improved metabolic control after intensified diet therapy in recent type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 1993; 19(3):227-238.

463

Ridgeway NA, Harvill DR, Harvill LM, Falin TM, Forester GM, Gose OD. Improved control of type 2 diabetes mellitus: a practical education/behavior modification program in a primary care clinic. *South Med J* 1999; 92(7):667-672.

464

Wing RR, Epstein LH, Nowalk MP, Scott N. Self-regulation in the manner of Type II diabetes. *Behav Ther* 1988;(19):11-23.

465

Gilliland SS, Azen SP, Perez GE, Carter JS. Strong in body and spirit: lifestyle intervention for Native American adults with diabetes in New Mexico. *Diabet Care* 2002; 25(1):78-83.

466

Bloomgarden ZT, Karmally W, Metzger MJ, Brothers M, Nechemias C, Bookman J et al. Randomized, controlled trial of diabetic patient education: improved knowledge without improved metabolic status. *Diabet Care* 1987; 10(3):263-272.

467

Glasgow RE, La Chance PA, Toobert DJ, Brown J, Hampson SE, Riddle MC. Long-term effects and costs of brief behavioural dietary intervention for patients with diabetes delivered from the medical office. *Patient Educ Couns* 1997; 32(3):175-184.

468

Raji A, Gomes H, Beard JO, MacDonald P, Conlin PR. A randomized trial comparing intensive and passive education in patients with diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2002; 162(11):1301-1304.

469

Norris SL, Lau J, Smith SJ, Schmid CH, Engelgau MM. Self-management education for adults with type 2 diabetes: a meta-analysis of the effect on glycemic control. *Diabet Care* 2002; 25(7):1159-1171.

470

Corabian P Harstall. In: Alberta Heritage Foundation for Medical Research, 2001.

471

Brown SA. Meta-analysis of diabetes patient education research: variations in intervention effects across studies. *Res Nurs Health* 1992; 15(6):409-419.

472

Brown SA. Studies of educational interventions and outcomes in diabetic adults: a meta-analysis revisited. *Patient Educ Couns* 1990; 16(3):189-215.

473

Brown SA. Effects of educational interventions in diabetes care: a meta-analysis of findings. *Nurs Res* 1988; 37(4):223-230.

474

Padgett D, Mumford E, Hynes M, Carter R. Meta-analysis of the effects of educational and psychosocial interventions on management of diabetes mellitus. *J Clin Epidemiol* 1988; 41(10):1007-1030.

475

Moher D, Schulz KF, Altman DG. The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomised trials. *Lancet* 2001; 357(9263):1191-1194.

476

Malins JM, Stuart JM. Diabetic clinic in a general practice. *Br Med J* 1971; 4(780):161.

477

Hickman M, Drummond N, Grimshaw J. A taxonomy of shared care for chronic disease. *J Public Health Med* 1994; 16(4):447-454.

478

Greenhalgh PM. Shared care for diabetes. A systematic review. *Occas Pap R Coll Gen Pract* 1994;(67):i-35.

479

Integrated care for diabetes: clinical, psychosocial, and economic evaluation. Diabetes Integrated Care Evaluation Team. *BMJ* 1994; 308(6938):1208-1212.

480

Griffin S. Diabetes care in general practice: meta-analysis of randomised control trials. *BMJ* 1998; 317(7155):390-396.

481

Hayes TM, Harries J. Randomised controlled trial of routine hospital clinic care versus routine general practice care for type II diabetics. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1984; 289(6447):728-730.

482

Hoskins PL, Fowler PM, Constantino M, Forrest J, Yue DK, Turtle JR. Sharing the care of diabetic patients between hospital and general practitioners: does it work? *Diabet Med* 1993; 10(1):81-86.

483

Hurwitz B, Goodman C, Yudkin J. Prompting the clinical care of non-insulin dependent (type II) diabetic patients in an inner city area: one model of community care. *BMJ* 1993; 306(6878):624-630.

484

Porter AM. Organisation of diabetic care. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1982; 285(6348):1121.

485

Pritchard P, Hughes J. Shared Care – The Future Imperative? The Royal Society of Medicine Press 1995.

486

Dahler-Eriksen K, Nielsen JD, Lassen JF, Olesen F. Tværsektorielle behandlingsprogrammer – et eksempel på det samarbejdende sundhedsvæsen. En kommenteret oversigt. *Ugeskrift for Læger* 1998; 160(35):5021-5024.

487

Kristensen JK, Bro F, Lauritzen T. Kvalitetsvurdering af diabetesomsorgen i en større lægepraksis. Identifikation og biomedicinsk status. *Ugeskrift for Læger* 1999; 161(7):940-944.

488

Thorsteinsson B, Kirkegaard BC, Andersen OO. Kvalitetssikring i et diabetesambulatorium. *Ugeskrift for Læger* 1995; 157(31):4335-4339.

489

Diabetesbehandling i Fyns Amt – den fremtidige strategi, organisation og struktur. Odense: Fyns Amt, 1997

490

Vibe-Petersen J, Lohmann M, Frederiksen A, Holstein P, Perrild H, Jørgensen. Prevalence and risk factors for foot ulcers and amputations in a cohort of Danish patients with diabetes. Under udarbejdelse

491

Litzelman DK, Slemenda CW, Langefeld CD, Hays LM, Welch MA, Bild DE et al. Reduction of lower extremity clinical abnormalities in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. A randomized, controlled trial *Ann Intern Med* 1993; 119(1):36-41.

492

Malone JM, Snyder M, Anderson G, Bernhard VM, Holloway GA, Jr., Bunt TJ. Prevention of amputation by diabetic education. *Am J Surg* 1989; 158(6):520-523.

493

McCabe CJ, Stevenson RC, Dolan AM. Evaluation of a diabetic foot screening and protection programme. *Diabet Med* 1998; 15(1):80-84.

494

Dargis V, Pantelejeva O, Jonushaite A, Vileikyte L, Boulton AJ. Benefits of a multidisciplinary approach in the management of recurrent diabetic foot ulceration in Lithuania: a prospective study. *Diabet Care* 1999; 22(9):1428-1431.

495

Uccioli L, Faglia E, Monticone G, Favales F, Durola L, Aldeghi A et al. Manufactured shoes in the prevention of diabetic foot ulcers. *Diabet Care* 1995; 18(10):1376-1378.

496

Valk GD, Kriegsman DM, Assendelft WJ. Patient education for preventing diabetic foot ulceration. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;(4):CD001488.

497

Hutchinson A, McIntosh A, Feder G, Home PD, Young R. Clinical guidelines for type 2 diabetes. Prevention and management of foot problems. London, Royal Collage of General Practitioners. 2000

498

Hamalainen H, Ronnema T, Toikka T, Liukkonen I. Long-term effects of one year of intensified podiatric activities on foot-care knowledge and self-care habits in patients with diabetes. *Diabetes Educ* 1998; 24(6):734-740.

499

Ronnema T, Hamalainen H, Toikka T, Liukkonen I. Evaluation of the impact of podiatrist care in the primary prevention of foot problems in diabetic subjects. *Diabet Care* 1997; 20(12):1833-1837.

500

Barth R, Campbell LV, Allen S, Jupp JJ, Chisholm DJ. Intensive education improves knowledge, compliance, and foot problems in type 2 diabetes. *Diabet Med* 1991; 8(2):111-117.

501

Kruger S, Guthrie D. Foot care: knowledge retention and self-care practices. *Diabetes Educ* 1992; 18(6):487-490.

502

Rettig BA, Shrauger DG, Recker RR, Gallagher TF, Wiltse H. A randomized study of the effects of a home diabetes education program. *Diabet Care* 1986; 9(2):173-178.

503

Mazzuca SA, Moorman NH, Wheeler ML, Norton JA, Fineberg NS, Vinicor F et al. The diabetes education study: a controlled trial of the effects of diabetes patient education. *Diabet Care* 1986; 9(1):1-10.

504

The International Working Group on the Diabetic Foot. International Consensus on the Diabetic Foot. Schaper N, editor. Maastricht. 1999

505

Sowell RD, Mangel WB, Kilczewski CJ, Normington JM. Effect of podiatric medical care on rates of lower-extremity amputation in a Medicare population. *J Am Podiatr Med Assoc* 1999; 89(6):312-317.

506

Boulton AJ. Lowering the risk of neuropathy, foot ulcers and amputations. *Diabet Med* 1998; 15 Suppl 4:S57-9.:S57-S59.

507

Larsen K, Rasmussen A, Ørum F. 20 års samarbejde om forebyggende fodterapi til diabetespatienter i primærsektoren. Antaget til publikation i *Ugeskrift for Læger*.

508

Chantelau E, Kushner T, Spraul M. How effective is cushioned therapeutic footwear in protecting diabetic feet? A clinical study. *Diabet Med* 1990; 7(4):355-359.

509

Striesow F. Special manufactured shoes for prevention of recurrent ulcer in diabetic foot syndrome. *Med Klin* 1998; 93(12):695-700.

510

Colagiuri S, Marsden LL, Naidu V, Taylor L. The use of orthotic devices to correct plantar callus in people with diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 1995; 28(1):29-34.

511

Spencer S. Pressure relieving interventions for preventing and treating diabetic foot ulcers. The Cochrane Library. Cochrane Review. 2001

512

Griffin S, Kinmonth AL. Diabetes care: the effectiveness of systems for routine surveillance for people with diabetes. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD000541.

513

Edmonds M, Boulton A, Buckenham T, Every N, Foster A, Freeman D et al. Report of the Diabetic Foot and Amputation Group. *Diabet Med* 1996; 13(9 Suppl 4):S27-S42.

514

Holstein P, Ellitsgaard N, Olsen BB, Ellitsgaard V. Decreasing incidence of major amputations in people with diabetes. *Diabetologia* 2000; 43(7):844-847.

515

Larsson J, Apelqvist J, Agardh CD, Stenstrom A. Decreasing incidence of major amputa-

tion in diabetic patients: a consequence of a multidisciplinary foot care team approach?. *Diabet Med* 1995; 12(9):770-776.

516

Gottrup F, Holstein P, Jorgensen B, Lohmann M, Karlsmar T. A new concept of a multidisciplinary wound healing center and a national expert function of wound healing. *Arch Surg* 2001; 136(7):765-772.

517

Tennvall GR, Apelqvist J, Eneroth M. Costs of deep foot infections in patients with diabetes mellitus. *Pharmacoeconomics* 2000; 18(3):225-238.

518

Meenan RT, Stevens VJ, Hornbrook MC, La Chance PA, Glasgow RE, Hollis JF et al. Cost-effectiveness of a hospital-based smoking cessation intervention. *Med Care* 1998; 36(5):670-678.

519

Croghan IT, Offord KP, Evans RW, Schmidt S, Gomez-Dahl LC, Schroeder DR et al. Cost-effectiveness of treating nicotine dependence: the Mayo Clinic experience. *Mayo Clin Proc* 1997; 72(10):917-924.

520

Kristensen JK. Data fra projektet 'Monitorering af type 2 diabetes population i Århus Amt'. 2002

521

Kristensen JK. Identification of the Type 2 diabetes population in a Danish county and evaluation of the performed care in a five-year period. Aarhus University, 2000.

522

Rissanen A, Pekkarinen T, Heinanen T. Weight loss with sibutramine in obese patients with type 2 diabetes: a double-blind, placebo-controlled study. *Obes.Res.* 7, 93S. 1999

523

Serrano-Rios M, Melchionda N, Moreno-Carretero E. Role of sibutramine in the treatment of obese Type 2 diabetic patients receiving sulphonylurea therapy. *Diabet Med* 2002; 19(2):119-124.

524

Fujioka K, Seaton TB, Rowe E, Jelinek CA, Raskin P, Lebovitz HE et al. Weight loss with sibutramine improves glycaemic control and other metabolic parameters in obese patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab* 2000; 2(3):175-187.

525

Finer N, Bloom SR, Frost GS, Banks LM, Griffiths J. Sibutramine is effective for weight loss and diabetic control in obesity with type 2 diabetes: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Obes Metab* 2000; 2(2):105-112.

526

McNulty SJ, Ur E, Williams G. A randomized trial of sibutramine in the management of obese type 2 diabetic patients treated with metformin. *Diabet Care* 2003; 26(1):125-131.

527

Gokcel A, Karakose H, Ertorer EM, Tanaci N, Tutuncu NB, Guvener N. Effects of sibutra-

mine in obese female subjects with type 2 diabetes and poor blood glucose control. *Diabet Care* 2001; 24(11):1957-1960.

528

Wadden TA, Berkowitz RI, Sarwer DB, Prus-Wisniewski R, Steinberg C. Benefits of life-style modification in the pharmacologic treatment of obesity: a randomized trial. *Arch Intern Med* 2001; 161(2):218-227.

529

Lindgarde F. The effect of orlistat on body weight and coronary heart disease risk profile in obese patients: the Swedish Multimorbidity Study. *J Intern Med* 2000; 248(3):245-254.

530

Miles JM, Leiter L, Hollander P, Wadden T, Anderson JW, Doyle M et al. Effect of orlistat in overweight and obese patients with type 2 diabetes treated with metformin. *Diabet Care* 2002; 25(7):1123-1128.

531

Kelley DE, Bray GA, Pi-Sunyer FX, Klein S, Hill J, Miles J et al. Clinical efficacy of orlistat therapy in overweight and obese patients with insulin-treated type 2 diabetes: A 1-year randomized controlled trial. *Diabet Care* 2002; 25(6):1033-1041.

532

Davidson JA, Barnett A. Efficacy of Orlistat in Patients with Type 2 Diabetes with Baseline HbA1c level >8%. *Diabetes* 51[Suppl.2], A95. 2002

533

Sjostrom L, Rissanen A, Andersen T, Boldrin M, Golay A, Koppeschaar HP et al. Randomised placebo-controlled trial of orlistat for weight loss and prevention of weight regain in obese patients. European Multicentre Orlistat Study Group. *Lancet* 1998; 352(9123):167-172.

534

Hollander P, Ruof J. HbA1c reduction at week 12 predicts treatment outcome with Orlistat in patients with Type 2 diabetes who are overweight/obese. *Diabetologia* 45[Suppl.1], A220. 2002

535

UK Prospective Diabetes Study. IV. Characteristics of newly presenting type 2 diabetic patients: male preponderance and obesity at different ages. Multi-center Study. *Diabet Med* 1988;154-159.

536

van der Does FE, de Neeling JN, Snoek FJ, Kostense PJ, Grootenhuis PA, Bouter LM et al. Symptoms and well-being in relation to glycemic control in type II diabetes. *Diabet Care* 1996;204-210.

537

Klein R, Klein BE, Moss SE. Relation of glycemic control to diabetic microvascular complications in diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1996;90-96.

538

Niskanen L, Voutilainen R, Terasvirta M, Lehtinen J, Teppo AM, Groop L et al. A prospective study of clinical and metabolic associates of proteinuria in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med* 1993;543-549.

539

Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998;854-865.

540

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;103-117.

541

Stratton IM, Adler AI, Neil HA, 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. *BMJ* 2000;405-412.

542

Wright A, Burden AC, Paisey RB, Cull CA, Holman RR. U.K. Prospective Diabetes Study Group. Sulfonylurea inadequacy: efficacy of addition of insulin over 6 years in patients with type 2 diabetes in the U.K. Prospective Diabetes Study (UKPDS 57). *Diabet Care* 2002; 25:330-336.

543

McCormack J, Greenhalgh T. Seeing what you want to see in randomised controlled trials: versions and perversions of UKPDS data. United Kingdom prospective diabetes study. *BMJ* 2000;1720-1723.

544

Meigs JB, Nathan DM, Wilson PW, Cupples LA, Singer DE. Metabolic risk factors worsen continuously across the spectrum of nondiabetic glucose tolerance. The Framingham Offspring Study. *Ann Intern Med* 1998;524-533.

545

Laakso M. Glycemic control and the risk for coronary heart disease in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. The Finnish studies. *Ann Intern Med* 1996;127-130.

546

Knatterud GL, Klimt CR, Levin ME, Jacobson ME, Goldner MG. Effects of hypoglycemic agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes. VII. Mortality and selected nonfatal events with insulin treatment. *JAMA* 1978;37-42.

547

Adverse events and their association with treatment regimens in the diabetes control and complications trial. *Diabet Care* 1995;1415-1427.

548

1999 World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. Guidelines Subcommittee. *J Hypertens* 1999;151-183.

549

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;309-317.

550

Tarnow L, Rossing P, Gall MA, Nielsen FS, Parving HH. Prevalence of arterial hypertension in diabetic patients before and after the JNC-V. *Diabet Care* 1994;1247-1251.

551

Curb JD, Pressel SL, Cutler JA, Savage PJ, Applegate WB, Black H et al. Effect of diuretic-based antihypertensive treatment on cardiovascular disease risk in older diabetic patients with isolated systolic hypertension. Systolic Hypertension in the Elderly Program Cooperative Research Group. *JAMA* 1996;1886-1892.

552

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. Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. *N Engl J Med* 1999;677-684.

553

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;1755-1762.

554

Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ* 1998;703-713.

555

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.

556

Lindholm LH, Ibsen H, Dahlof 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.

557

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;597-603.

558

Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ* 1998; 317(7160):713-720.

559

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.

560

Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, Lanke J, Hedner T, Niklason A et al. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on

cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial. *Lancet* 1999; 353(9153):611-616.

561

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;888-892.

562

Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288(23):2981-2997.

563

Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1995;1301-1307.

564

Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA* 1998; 279(20):1615-1622.

565

Frick MH, Elo O, Haapa K, Heinonen OP, Heinsalmi P, Helo P et al. Helsinki Heart Study: primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *N Engl J Med* 1987; 317(20):1237-1245.

566

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. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. *N Engl J Med* 1999;410-418.

567

Lewis SJ, Moye LA, Sacks FM, Johnstone DE, Timmis G, Mitchell J et al. Effect of pravastatin on cardiovascular events in older patients with myocardial infarction and cholesterol levels in the average range. Results of the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) trial. *Ann Intern Med* 1998;681-689.

568

Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. *N Engl J Med* 1998;1349-1357.

569

Sacks FM, Tonkin AM, Shepherd J, Braunwald E, Cobbe S, Hawkins CM et al. Effect of pravastatin on coronary disease events in subgroups defined by coronary risk factors: the Prospective Pravastatin Pooling Project. *Circulation* 2000;1893-1900.

570

Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M. Mortality from coronary heart

disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998;229-234.

571

Evans JM, Wang J, Morris AD. Comparison of cardiovascular risk between patients with type 2 diabetes and those who had had a myocardial infarction: cross sectional and cohort studies. *BMJ* 2002; 324(7343):939-942.

572

Ravid M, Savin H, Jutrin I, Bental T, Katz B, Lishner M. Long-term stabilizing effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on plasma creatinine and on proteinuria in normotensive type II diabetic patients. *Ann Intern Med* 1993;577-581.

573

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;1413-1418.

574

Olivarius NF, Beck-Nielsen H, Andreasen AH, Horder M, Pedersen PA. Randomised controlled trial of structured personal care of type 2 diabetes mellitus. *BMJ* 2001;970-975.

575

Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *Lancet* 2000;253-259.

576

Estacio RO, Jeffers BW, Gifford N, Schrier RW. Effect of blood pressure control on diabetic microvascular complications in patients with hypertension and type 2 diabetes. *Diabet Care* 2000; 23 Suppl 2:B54-B64.

577

Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 1993;1456-1462.

578

Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;870-878.

579

Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;851-860.

580

Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001;861-869.

581

Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000;145-153.

582

Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;71-86.

583

Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study. Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group. *N Engl J Med* 1989;129-135.

584

Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;71-86.

585

Aspirin effects on mortality and morbidity in patients with diabetes mellitus. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report 14. ETDRS Investigators. *JAMA* 1992;1292-1300.

586

Malmberg K, McGuire DK. Diabetes and acute myocardial infarction: the role of insulin therapy. *Am Heart J* 1999;S381-S386.

587

Teo KK, Yusuf S, Pfeffer M, Torp-Pedersen C, Kober L, Hall A et al. Effects of long-term treatment with angiotensin-converting-enzyme inhibitors in the presence or absence of aspirin: a systematic review. *Lancet* 2002; 360(9339):1037-1043.

588

Oki JC. Dyslipidemias in patients with diabetes mellitus: classification and risks and benefits of therapy. *Pharmacotherapy* 1995;317-337.

589

Tonolo G, Melis MG, Formato M, Angius MF, Carboni A, Brizzi P et al. Additive effects of Simvastatin beyond its effects on LDL cholesterol in hypertensive type 2 diabetic patients. *Eur J Clin Invest* 2000;980-987.

590

Freeman DJ, Norrie J, Sattar N, Neely RD, Cobbe SM, Ford I et al. Pravastatin and the development of diabetes mellitus: evidence for a protective treatment effect in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation* 2001;357-362.

591

Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, Faire U et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359(9311):995-1003.

592

Lauritzen T, Mainz J, Lassen JF. From science to everyday clinical practice. Need for systematic evaluation of research findings. *Scand J Prim Health Care* 1999;6-10.

593

Gale EA. Lessons from the glitazones: a story of drug development. *Lancet* 2001;1870-1875.

594

Renders CM, Valk GD, Griffin S, Wagner EH, Eijk JT, Assendelft WJ. Interventions to

improve the management of diabetes mellitus in primary care, outpatient and community settings. *Cochrane Database Syst Rev* 2000.

595

Lauritzen T, Scott A. Barriers to insulin therapy in Type 2 diabetes: a qualitative focus group research among patients, GPs and diabetologists. *European Union of General Practitioners* 2001;36-40.

596

Kenny SJ, Smith PJ, Goldschmid MG, Newman JM, Herman WH. Survey of physician practice behaviors related to diabetes mellitus in the U.S. Physician adherence to consensus recommendations. *Diabet Care* 1993; 16(11):1507-1510.

597

Maunsbach M. Ideer og ideologier i patientpædagogik. *Månedsskrift for praktisk lægegerning* 1999; 77(9):1275-1282

598

Hiss RG. Barriers to care in non-insulin-dependent diabetes mellitus. The Michigan experience. *Ann Intern Med* 1996;146-148.

599

Freeman J, Loewe R. Barriers to communication about diabetes mellitus. Patients' and physicians' different view of the disease. *J Fam Pract* 2000; 49(6):507-512.

600

Guideline for Diabetes Care. A Desktop Guide to Type 2 diabetes Mellitus. European Diabetes policy Group. 1-35. Germany, International Diabetes Federation (European Region). 1999

601

DSAM's Diabetesgruppe. Ikke-insulinkrævende diabetes – NIDDM. DSAM's Diabetes-gruppe. 1998

602

Gaede P, Vedel P, Parving HH, Pedersen O. Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: the Steno type 2 randomised study. *Lancet* 1999;617-622.

603

Hanninen J, Takala J, Keinänen-Kiukaanniemi S. Quality of life in NIDDM patients assessed with the SF-20 questionnaire. *Diabetes Res Clin Pract* 1998;17-27.

604

Wandell PE, Brorsson B, Aberg H. Quality of life in diabetic patients registered with primary health care services in Sweden. *Scand J Prim Health Care* 1997;97-102.

605

Ratzmann KP. The psychological aspects of diabetics with the secondary failure of sulfonylurea therapy. *Dtsch Med Wochenschr* 1991;87-90.

606

Pibernik-Okanovic M, Szabo S, Metelko Z. Quality of life following a change in therapy for diabetes mellitus. *Pharmacoeconomics* 1998;201-207.

607

van der Does FE, de Neeling JN, Snoek FJ, Grootenhuis PA, Kostense PJ, Bouter LM et al. Randomized study of two different target levels of glycaemic control within the acceptable range in type 2 diabetes. Effects on well-being at 1 year. *Diabet Care* 1998;2085-2093.

608

Petterson T, Lee P, Hollis S, Young B, Newton P, Dornan T. Well-being and treatment satisfaction in older people with diabetes. *Diabet Care* 1998;930-935.

609

Goddijn PP, Bilo HJ, Feskens EJ, Groeniert KH, van der Zee KI, Meyboom-de Jong B. Longitudinal study on glycaemic control and quality of life in patients with Type 2 diabetes mellitus referred for intensified control. *Diabet Med* 1999;23-30.

610

Johansen J, Claudi T, Holtedahl K. Insulin treatment for poorly regulated diabetic patients in general practice. Better regulation and symptom relief? *Scand J Prim Health Care* 1999;244-249.

611

de Grauw WJ, van de Lisdonk EH, van Gerwen WH, van den Hoogen HJ, van Weel C. Insulin therapy in poorly controlled type 2 diabetic patients: does it affect quality of life? *Br J Gen Pract* 2001;527-532.

612

Davis TM, Clifford RM, Davis WA. Effect of insulin therapy on quality of life in Type 2 diabetes mellitus: The Fremantle Diabetes Study. *Diabetes Res Clin Pract* 2001;63-71.

613

Yki-Jarvinen H, Kauppila M, Kujansuu E, Lahti J, Marjanen T, Niskanen L et al. Comparison of insulin regimens in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1992;1426-1433.

614

Chow CC, Tsang LW, Sorensen JP, Cockram CS. Comparison of insulin with or without continuation of oral hypoglycaemic agents in the treatment of secondary failure in NIDDM patients. *Diabet Care* 1995;307-314.

615

Glasgow RE, McCaul KD, Schafer LC. Barriers to regimen adherence among persons with insulin-dependent diabetes. *J Behav Med* 1986;65-77.

616

Brown JB, Nichols GA, Glauber HS, Bakst A. Ten-year follow-up of antidiabetic drug use, nonadherence, and mortality in a defined population with type 2 diabetes mellitus. *Clin Ther* 1999;1045-1057.

617

Snoek FJ. Barriers to good glycaemic control: the patient's perspective. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000;S12-S20.

618

Tashkin DP. Multiple dose regimens. Impact on compliance. *Chest* 1995;176S-182S.

619

Cramer JA, Mattson RH, Prevey ML, Scheyer RD, Ouellette VL. How often is medication taken as prescribed? A novel assessment technique. *JAMA* 1989;3273-3277.

620

Paes AH, Bakker A, Soe-Agnie CJ. Impact of dosage frequency on patient compliance. *Diabet Care* 1997;1512-1517.

621

Albright TL, Parchman M, Burge SK. Predictors of self-care behavior in adults with type 2 diabetes: an RRNeST study. *Fam Med* 2001;354-360.

622

Rosenstock J. Management of type 2 diabetes mellitus in the elderly: special considerations. *Drugs Aging* 2001;31-44.

623

Trischitta V, Italia S, Mazzarino S, Buscema M, Rabuazzo AM, Sangiorgio L et al. Comparison of combined therapies in treatment of secondary failure to glyburide. *Diabet Care* 1992;539-542.

624

MICROMEDEX Healthcare Series. Thomson Healthcare 111[3/2002]. 2002

625

Gale EA. Thiazolidinedioner – nye antidiabetika. Hvorfor ved vi ikke, hvordan man skal anvende dem? *Ugeskrift for Læger* 2001, 163(50);7032-7035.

626

U.S. Food and Drug Administration. Bayer voluntarily withdraws baycol. FDA Talk Paper. 8-8-2001

627

Hays RD, Kravitz RL, Mazel RM, Sherbourne CD, DiMatteo MR, Rogers WH et al. The impact of patient adherence on health outcomes for patients with chronic disease in the Medical Outcomes Study. *J Behav Med* 1994;347-360.

628

Eisen SA, Miller DK, Woodward RS, Spitznagel E, Przybeck TR. The effect of prescribed daily dose frequency on patient medication compliance. *Arch Intern Med* 1990;1881-1884.

629

Kampmann J, Christensen H, Christophersen B. Polyfarmaci. *Praktisk Lægemedelinformation* 1998; 15(6).

630

Logan AG, Milne BJ, Achber C, Campbell WP, Haynes RB. Work-site treatment of hypertension by specially trained nurses. A controlled trial. *Lancet* 1979;1175-1178.

631

Horwitz RI, Viscoli CM, Berkman L, Donaldson RM, Horwitz SM, Murray CJ et al. Treatment adherence and risk of death after a myocardial infarction. *Lancet* 1990;542-545.

632

Mabeck CE, Kallerup H, Maunsbach M. Den motiverende samtale. Ålborg: Budolfi tryk, 1999.

633

Sundhedsministeriet. Takstsystem 2002 – Vejledning. København. 2001

634

Olivarius NF, Drivsholm T. Registerbaseret estimat af diabetesforekomst i Danmark. Central forskningsenhed for almen praksis. København. 2001

635

Olivarius NF. Personlig kommunikation, 2002

636

Gray A, Raikou M, McGuire A, Fenn P, Stevens R, Cull C et al. Cost effectiveness of an intensive blood glucose control policy in patients with type 2 diabetes: economic analysis alongside randomised controlled trial (UKPDS 41). United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. *BMJ* 2000 May 20 320;1373-1378.

637

Cost effectiveness analysis of improved blood pressure control in hypertensive patients with type 2 diabetes: UKPDS 40. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ* 1998;720-726.

638

Clarke P, Gray A, Adler A, Stevens R, Raikou M, Cull C et al. Cost-effectiveness analysis of intensive blood-glucose control with metformin in overweight patients with type II diabetes (UKPDS No. 51). *Diabetologia* 2001;298-304.

639

Palmer AJ, Sendi PP, Spinaz GA. Applying some UK Prospective Diabetes Study results to Switzerland: the cost-effectiveness of intensive glycaemic control with metformin versus conventional control in overweight patients with type-2 diabetes. *Schweiz Med Wochenschr* 2000;1034-1040.

640

Jonsson B, Cook JR, Pedersen TR. The cost-effectiveness of lipid lowering in patients with diabetes: results from the 4S trial. *Diabetologia* 1999;1293-1301.

641

Grover SA, Coupal L, Zowall H, Dorais M. Cost-effectiveness of treating hyperlipidemia in the presence of diabetes : who should be treated? *Circulation* 2000;722-727.

642

Focal photocoagulation treatment of diabetic macular edema. Relationship of treatment effect to fluorescein angiographic and other retinal characteristics at baseline: ETDRS report no. 19. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Arch ophthalmol* 1995; 113(9):1144-1155.

643

Photocoagulation treatment of proliferative diabetic retinopathy. Clinical application of Diabetic Retinopathy Study (DRS) findings, DRS Report Number 8. The Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology* 1981; 88(7):583-600.

644

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. *Diabetologia* 2001; 44(2):156-163.

645

Klein R, Klein BE, Moss SE. The Wisconsin epidemiological study of diabetic retinopathy: a review. *Diabetes Metab Rev* 1989; 5(7):559-570.

646

Klein R, Klein BE, Moss SE, Cruickshanks KJ. Relationship of hyperglycemia to the long-term incidence and progression of diabetic retinopathy. *Arch Intern Med* 1994; 154(19):2169-2178.

647

Chen MS, Kao CS, Fu CC, Chen CJ, Tai TY. Incidence and progression of diabetic retinopathy among non-insulin-dependent diabetic subjects: a 4-year follow-up. *Int J Epidemiol* 1995; 24(4):787-795.

648

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.

649

Kristinsson JK, Stefansson E, Jonasson F, Gislason I, Bjornsson S. Screening for eye disease in type 2 diabetes mellitus. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1994; 72(3):341-346.

650

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.

651

Davis MD. Diabetic retinopathy. A clinical overview. *Diabet Care* 1992; 15(12):1844-1874.

652

Hutchinson A, McIntosh A, Peters J, O'Keeffe C, Khunti K, Baker R et al. Effectiveness of screening and monitoring tests for diabetic retinopathy – a systematic review. *Diabet Med* 2000; 17(7):495-506.

653

Griffith SP, Freeman WL, Shaw CJ, Mitchell WH, Olden CR, Figs LD et al. Screening for diabetic retinopathy in a clinical setting: a comparison of direct ophthalmoscopy by primary care physicians with fundus photography. *J Fam Pract* 1993; 37(1):49-56.

654

Lee VS, Kingsley RM, Lee ET, Lu M, Russell D, Asal NR et al. The diagnosis of diabetic retinopathy. Ophthalmoscopy versus fundus photography. *Ophthalmology* 1993; 100(10):1504-1512.

655

Owens DR, Gibbins RL, Lewis PA, Wall S, Allen JC, Morton R. Screening for diabetic retinopathy by general practitioners: ophthalmoscopy or retinal photography as 35 mm colour transparencies? *Diabet Med* 1998; 15(2):170-175.

656

de Sonnaville JJ, van der Feltz van der Sloot, Ernst L, Wijkel D, Heine RJ. Retinopathy screening in type 2 diabetes: reliability of wide angle fundus photography. *Diabet Med* 1996; 13(5):482-486.

657

Reenders K, de Nobel E, van den HH, van Weel C. Screening for diabetic retinopathy by general practitioners. *Scand J Prim Health Care* 1992; 10(4):306-309.

658

Peters AL, Davidson MB, Ziel FH. Cost-effective screening for diabetic retinopathy using a nonmydriatic retinal camera in a prepaid health-care setting. *Diabet Care* 1993; 16(8):1193-1195.

659

Kalm H, Egertsen R, Blohme G. Non-stereo fundus photography as a screening procedure for diabetic retinopathy among patients with type II diabetes. Compared with 60D enhanced slit-lamp examination. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1989; 67(5):546-553.

660

Kinyoun JL, Martin DC, Fujimoto WY, Leonetti DL. Ophthalmoscopy versus fundus photographs for detecting and grading diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1992; 33(6):1888-1893.

661

Bursell SE, Cavallerano JD, Cavallerano AA, Clermont AC, Birkmire-Peters D, Aiello LP et al. Stereo nonmydriatic digital-video color retinal imaging compared with Early Treatment Diabetic Retinopathy Study seven standard field 35-mm stereo color photos for determining level of diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 2001; 108(3):572-585.

662

von Wendt G, Ronnholm P, Heikkila K, Summanen P. A comparison between one- and two-field 60 degree fundus photography when screening for diabetic retinopathy. *Acta Ophthalmol Scand* 2000; 78(1):14-20.

663

Pardhan S, Gilchrist J. Comparison of non-stereo polaroids and slides in detection of diabetic retinopathy. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1991; 69(5):586-590.

664

Liesenfeld B, Kohner E, Pihlmeier W, Kluthe S, Aldington S, Porta M et al. A telemedical approach to the screening of diabetic retinopathy: digital fundus photography. *Diabet Care* 2000; 23(3):345-348.

665

Vijan S, Hofer TP, Hayward RA. Cost-utility analysis of screening intervals for diabetic retinopathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2000; 283(7):889-896.

666

Vijan S. Cost-utility analysis of screening intervals for diabetic retinopathy in patients with type 2 diabetes mellitus. Hofer T P HRA, editor. York Univesity Centre for review and dissemination, CRD databases Document 135292. 2000

667

Hansson-Lundblad C, Agardh E, Agardh CD. Retinal examination intervals in diabetic patients on diet treatment only. *Acta Ophthalmol Scand* 1997; 75(3):244-248.

668

Facey K, Cummins E, Macpherson K, Morris A, Reavy L, Slattery J. Organisation of Services for diabetic retinopathy screening. Health Technology Assessment Report 1. Glasgow, Health Technology Board for Scotland. 2002

669

Parving HH, Gall MA, Skott P, Jorgensen HE, Lokkegaard H, Jorgensen F et al. Prevalence and causes of albuminuria in non-insulin-dependent diabetic patients. *Kidney Int* 1992; 41(4):758-762.

670

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. *Diabetologia* 1991; 34(9):655-661.

671

Schmitz A, Vaeth M. Microalbuminuria: a major risk factor in non-insulin-dependent diabetes. A 10-year follow-up study of 503 patients. *Diabet Med* 1988; 5(2):126-134.

672

The Danish Society of Nephrology. Danish National Registry Report on dialysis and transplantation in Denmark 1997. Copenhagen, Denmark.

673

Borch-Johnsen K. The prognosis of insulin-dependent diabetes mellitus. An epidemiological approach. *Dan Med Bull* 1989; 36(4):336-348.

674

Olivarius Nd, Andreasen AH, Keiding N, Mogensen CE. Epidemiology of renal involvement in newly-diagnosed middle-aged and elderly diabetic patients. Cross-sectional data from the population-based study 'Diabetes Care in General Practice', Denmark. *Diabetologia* 1993; 36:1007-1016.

675

Christensen PK, Rossing P, Nielsen FS, Parving HH. Natural course of kidney function in Type 2 diabetic patients with diabetic nephropathy. *Diabet Med* 1999; 16(5):388-394.

676

Gall MA, Nielsen FS, Smidt UM, Parving HH. The course of kidney function in type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients with diabetic nephropathy. *Diabetologia* 1993; 36(10):1071-1078.

677

Nielsen FS, Gaede P, Vedel P, Pedersen O, Parving HH. White coat hypertension in NIDDM patients with and without incipient diabetic nephropathy. *Diabet Care* 1997; 20:859-863.

678

Smulders YM, Slaats EH, Rakic M, Smulders FT, Stehouwer CD, Silverbusch J. Short-term variability and sampling distribution of various parameters of urinary albumin excretion in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Lab Clin Med* 1998; 132:39-46.

679

Warram JH, Krolewski AS. Use of albumin/creatinine ratio in patient care and clinical

studies. In: Mogensen CE, editor. The kidney and hypertension in diabetes mellitus. Boston, Dordrecht, London: Klüwer Academic Publisher, 1998.

680

Marshall SM. Screening for microalbuminuria. *DIABETIC MED* 1991; 8:706-711.

681

Lehtinen JM, Uusitupa M, Siitonen O, Pyorala K. Prevalence of neuropathy in newly diagnosed NIDDM and nondiabetic control subjects. *Diabetes* 1989; 38(10):1307-1313.

682

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.

683

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). *Diabetologia* 1998; 41(11):1263-1269.

684

Fedele D, Bortolotti A, Coscelli C, Santeusano F, Chatenoud L, Colli E et al. Erectile dysfunction in type 1 and type 2 diabetics in Italy. On behalf of Gruppo Italiano Studio Deficit Erettile nei Diabetici. *Int J Epidemiol* 2000; 29(3):524-531.

685

el Ruffaie OE, Bener A, Abuzeid MS, Ali TA. Sexual dysfunction among type II diabetic men: a controlled study. *J Psychosom Res* 1997; 43(6):605-612.

686

de Wytt CN, Jackson RV, Hockings GI, Joyner JM, Strakosch CR. Polyneuropathy in Australian outpatients with type II diabetes mellitus. *J Diabetes Complications* 1999; 13(2):74-78.

687

Rendell MS, Rajfer J, Wicker PA, Smith MD. Sildenafil for treatment of erectile dysfunction in men with diabetes: a randomized controlled trial. Sildenafil Diabetes Study Group. *JAMA* 1999; 281(5):421-426.

688

Perimenis P, Gyftopoulos K, Athanasopoulos A, Barbalias G. Diabetic impotence treated by intracavernosal injections: high treatment compliance and increasing dosage of vaso-active drugs. *Eur Urol* 2001; 40(4):398-402.

689

Spollett GR. Assessment and management of erectile dysfunction in men with diabetes. *Diabetes Educ* 1999; 25(1):65-73.

690

Rosen RC, Riley A, Wagner G, Osterloh IH, Kirkpatrick J, Mishra A. The international index of erectile function (IIEF): a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. *Urology* 1997; 49(6):822-830.

691

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.

692

Henriksson F, Agardh CD, Berne C, Bolinder J, Lonnqvist F, Stenstrom P et al. Direct medical costs for patients with type 2 diabetes in Sweden. *J Intern Med* 2000; 248(5):387-396.

693

Ragnarson-Tennvall G, Apelqvist J. Cost-effective management of diabetic foot ulcers. A review. *Pharmacoeconomics* 1997; 12(1):42-53.

694

Vibe-Petersen J, Lohmann M, Frederiksen A, Holstein P, Perrild H, Jørgensen. Prevalence and risk factors for foot ulcers and amputations in a cohort of Danish patients with diabetes. Under udarbejdelse.

695

Jensen LP, Schroeder TV, Lorentzen JE. In situ saphenous vein bypass surgery in diabetic patients. *Eur J Vasc Surg* 1992; 6(5):533-539.

696

Fabrin J, Larsen K, Holstein PE. Long-term follow-up in diabetic Charcot feet with spontaneous onset. *Diabet Care* 2000; 23(6):796-800.

697

Larsen K, Fabrin J, Holstein P. Incidence and management of foot ulcers in diabetic Charcot feet. *J wound care* 2001; 10(323):3-28.

698

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.

699

Holewski JJ, Moss KM, Stess RM, Graf PM, Grunfeld C. Prevalence of foot pathology and lower extremity complications in a diabetic outpatient clinic. *J Rehabil Res Dev* 1989; 26(3):35-44.

700

Walters DP, Gatling W, Mullee MA, Hill RD. The distribution and severity of diabetic foot disease: a community study with comparison to a non-diabetic group. *Diabet Med* 1992; 9(4):354-358.

701

Kumar S, Ashe HA, Parnell LN, Fernando DJ, Tsigos C, Young RJ et al. The prevalence of foot ulceration and its correlates in type 2 diabetic patients: a population-based study. *Diabet Med* 1994; 11(5):480-484.

702

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.

703

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.

704

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.

705

Abbott CA, Vileikyte L, Williamson S, Carrington AL, Boulton AJ. Multicenter study of the incidence of and predictive risk factors for diabetic neuropathic foot ulceration. *Diabet Care* 1998; 21(7):1071-1075.

706

Klenerman L, McCabe C, Cogley D, Crerand S, Laing P, White M. Screening for patients at risk of diabetic foot ulceration in a general diabetic outpatient clinic. *Diabet Med* 1996; 13(6):561-563.

707

Airaksinen KEJ. Silent coronary artery disease in diabetes – a feature of autonomic neuropathy or accelerated atherosclerosis? *Diabetologia* 2001; 44:259-266.

708

Blackburn H, Keys A, Simonson E, Rautaharju P, Punsar S. The electrocardiogram in population studies. A classification system. *Circulation* 1960; 21:1160-1174.

709

American Diabetes Association. Consensus development conference on the diagnosis of coronary heart disease in people with diabetes. *Diabet Care* 1998; 21:1551-1559.

710

Redberg RF, Greenland P, Fuster V, Pyorala K, Blair ST, Folsom AR et al. Prevention conference VI. Diabetes and cardiovascular disease. Writing group III: Risk assessment in persons with diabetes. *Circulation* 2002; 105:e144-e152.

711

Rutter MK, Wahid ST, McComb LM, Marshall SM. Significance of silent ischemia and microalbuminuria in predicting coronary events in asymptomatic patients with type 2 diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40:56-61.

712

Petersen CL, Jensen LT, Hesse B, Rabøl A, Rørdam L. Myocardiescintigrafi. Vejledende retningslinier udarbejdet af Dansk Selskab for Klinisk Fysiologi & Nuklearmedicin. *Ugeskrift for Læger* 1998; Klaringsrapport nr. 3.

713

Bigi R, Desideri A, Cortigiani L, Bax JJ, Celegon L, Fiorentini C. Stress echocardiography for risk stratification of diabetic patients with known or suspected coronary artery disease. *Diabet Care* 2001; 24:1602-1607.

714

O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, For the Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. *N Engl J Med* 1999; 340:14-22.

715

Folsom AR, Eckfeldt JH, Weitzman S, et al. Relation of carotid artery wall thickness to diabetes mellitus, fasting glucose and insulin, body size, and physical activity: Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Investigators. *Stroke* 1994; 25:66-73.

716

Belch JFF, Topol EJ, Agnelli G, Bertrand M, et al, for the Prevention of AtheroThrombotic Disease Network. Critical issues in peripheral artery disease detection and management. *Arch Intern Med* 2003; 163:884-892.

717

Niskanen L, Siitonen O, Suhonen M, et al. Medial artery calcification predicts cardiovascular mortality in patients with NIDDM. *Diabet Care* 1994; 17:1252-1256.

718

Callaghan D, Williams A. Living with diabetes: issues for nursing practice. *J Adv Nurs* 1994; 20(1):132-139.

719

Diabetesforeningens Rapport nr. 9, 2000: Diabetes og påvirkning af hverdag og livskvalitet. 2000

720

Glasgow RE, Ruggiero L, Eakin EG, Dryfoos J, Chobanian L. Quality of life and associated characteristics in a large national sample of adults with diabetes. *Diabet Care* 1997; 20(4):562-567.

721

Littlefield CH, Rodin GM, Murray MA, Craven JL. Influence of functional impairment and social support on depressive symptoms in persons with diabetes. *Health Psychol* 1990; 9(6):737-749.

722

Miyaoka Y, Miyaoka H, Motomiya T, Kitamura S, Asai M. Impact of sociodemographic and diabetes-related characteristics on depressive state among non-insulin-dependent diabetic patients. *Psychiatry Clin Neurosci* 1997; 51(4):203-206.

723

Dyer PH, Lloyd CE, Lancashire RJ, Bain SC, Barnett AH. Factors associated with clinic non-attendance in adults with type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med* 1998; 15(4):339-343.

724

Genev NM, Flack JR, Hoskins PL, Overland JE, Yue DK, Turtle JR. Diabetes education: whose priorities are met? *Diabet Med* 1992; 9(5):475-479.

725

Thompson J. Communicating with patients. Compliance. I: The Experience of Illness. In: Fitzpatrick R, Hinton J, Newmann S, Scambler G, Thompson J, editors. London & New York: Tavistock Publications, 1984: 87-131.

726

Schoenfeld ER, Greene JM, Wu SY, Leske MC. Patterns of adherence to diabetes vision care guidelines: baseline findings from the Diabetic Retinopathy Awareness Program. *Ophthalmology* 2001; 108(3):563-571.

727

Leung GM, Redelmeier DA, Szalai JP, Boyle E, Hilditch JR, Tobe SW. Microalbuminuria screening for patients having type 2 diabetes mellitus: who wants to participate? *Clin Invest Med* 2001; 24(1):37-43.

728

Balint J. There is a duty to treat noncompliant patients. *Semin Dial* 2001; 14(1):28-31.

729

David A. A 'hopeless' patient. *Am Fam Physician* 2001; 63(3):575-6, 579.

730

Murphy E, Kinmonth AL. No symptoms, no problem? Patients' understandings of non-insulin dependent diabetes. *Fam Pract* 1995; 12(2):184-192.

731

McCulloch DK. Comprehensive management of type 2 diabetes. *Hosp Pract (Off Ed)* 2000; 35(9):33-4, 47.

732

Lundman B, Norberg A. The significance of a sense of coherence for subjective health in persons with insulin-dependent diabetes. *J Adv Nurs* 1993; 18(3):381-386.

733

Melville A, Richardson R, McIntosh A, O'Keeffe C, Mason J, Peters J et al. Complications of diabetes: screening for retinopathy and management of foot ulcers. *Qual Health Care* 2000; 9(2):137-141.

734

Complications of diabetes: screening for retinopathy; management of foot ulcers. NHS Centre for Reviews and Dissemination. NHS Centre for Reviews and Dissemination (NHSCRD) 1999 (*Effective Health Care* 5(4)): 12. 2002

735

Drummond M. Consultant report to the national eye institute. National Eye Institute, Bethesda USA. 1987

736

Javitt. Cost-effectiveness of detecting and treating diabetic retinopathy. *Ann Intern Med* 1996; 124:164-169.

737

Brown GC, Sharma S, Brown MM, Kistler J. Utility values and age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 2000; 118:47-51.

738

Fristrup J. Beskæftigelse – En undersøgelse af blinde og svagtseendes tilknytning til arbejdsmarkedet i år 2000 samt en analyse af Institutet for blinde og svagtseendes indsats for arbejdsintegration og -fastholdelse i perioden 1984-1999. Dansk Blindesamfund. 2000

739

Datasammenskrivning af lov om offentlig sygesikring. 2002

- 740
Maschorek T, Sørensen MC. Omkostningsanalyse af diabetesbehandlingen: Del II: Resultater fra Odense Universitetshospital. 1998
- 741
Basiskrav og retningslinier for kliniske kvalitetsdatabaser, Notat af 31-05-2002. Amtsrådsforeningen, 2002.
- 742
Manson JE, Spelsberg A. Primary prevention of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Prev Med* 1994; 10(3):172-184.
- 743
Hu FB, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz G, Liu S, Solomon CG et al. Diet, lifestyle, and the risk of type 2 diabetes mellitus in women. *N Engl J Med* 2001; 345:790-797.
- 744
Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001; 344(18):1343-1350.
- 745
The Diabetes Prevention Program (DPP): description of lifestyle intervention. *Diabet Care* 2002; 25(12):2165-2171.
- 746
Hernan WH, Brandle M, Zhang P, Williamson DF, Matulik DK, Ratner RE et al. Costs associated with the primary prevention of type 2 diabetes mellitus in the diabetes prevention program. *Diabet Care* 2003; 26:36-47.
- 747
Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. *Lancet* 2002; 359(9323):2072-2077.
- 748
Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M et al. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial. *JAMA* 2003; 290:486-494.
- 749
Buchanan TA, Xiang AH, Peters RK, Kjos SL, Marroquin A, Goico J et al. Preservation of pancreatic beta-cell function and prevention of type 2 diabetes by pharmacological treatment of insulin resistance in high-risk hispanic women. *Diabetes* 2002; 51(9):2796-2803.
- 750
Heymsfield SB, Segal KR, Hauptman J, Lucas CP, Boldrin MN, Rissanen A et al. Effects of weight loss with orlistat on glucose tolerance and progression to type 2 diabetes in obese adults. *Arch Intern Med* 2000; 160(9):1321-1326.
- 751
Eden KB, Orleans CT, Mulrow CD, Pender NJ, Teutsch SM. Does counseling by clinicians improve physical activity? A summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2002; 137:208-213.

752

Jørgensen T. Personlig kommunikation, 2003

753

Diabetesbehandling i Fyns Amt – en evaluering af omlægning af diabetesbehandlingen.
Sygehus Fyn, Odense Universitetshospital, Fyns Amt. oktober 2000.