

Kliniske retningslinier for behandling af voksne med Type 1 diabetes

Indhold

1. Indledning	3
2. Behandlingen	4
a. Organisering af behandlingen	4
b. Glykæmisk kontrol	6
i. Mål for BS	6
ii. Hyppighed af SMBG	6
iii. HbA1c	7
iv. CGM	7
c. Behandlingskomponenter	8
i. Insulin	8
ii. Kost	9
iii. Fysisk aktivitet	11
iv. Uddannelse	12
v. Psykosocial omsorg	13
3. Behandling af akutte komplikationer	14
a. Hypoglykæmi	14
b. Ketoacidose	15
4. Forebyggelse og behandling af komplikationer	16
a. Hjertekarsygdom	16
b. Nefropati	21
c. Øjensygdom - se øjengruppens rapport	22
d. Neuropati ⁴	22
e. Fødder	25
5. Andet	26
a. Behandling under hospitalsindlæggelse	26
b. Den plejkrævende/ældre patient	27

1. Indledning

Type 1 diabetes er en kronisk sygdom, som kræver både livslang medicinsk behandling og uddannelse af patienterne i egen behandling. Hermed kan risikoen reduceres for både akutte komplikationer og diabetiske senkomplikationer, og risikoen for faldende livskvalitet kan ligeledes minimeres. Tidligere er der i 1994 udgivet en redegørelse for diabetesbehandlingen i Danmark, med fokus på organiseringen¹. Således har der ikke tidligere foreligget deciderede danske retningslinier for den kliniske behandling af type 1 diabetes. Der er genereret megen evidens og erfaring omkring de optimale komponenter i behandlingen og hvordan de med fordel kan anvendes af det tværfaglige team, om end der stadig savnes evidens på enkelte områder. Den foreliggende viden er samlet her.

Det valgte - relativt beskedne - omfang af disse kliniske retningslinier er fastlagt af Sundhedsstyrelsens Diabetesstyregruppe, som har ønsket kortfattede behandlingsretningslinier rettet til diabetesbehandlere. Man har ikke ønsket nogen MTV rapport med evidensvurdering på området og ej heller en detaljeringsgrad med karakter af instruks.

Udarbejdelsen af retningslinierne er sket i perioden maj-december 2009.

Medlemmer af arbejdsgruppen:

Repræsentanter for DES (Dansk Endokrinologisk Selskab):

Kirsten Nørgaard, overlæge dr.med., Hvidovre Hospital
Peter Rossing, overlæge dr.med., Steno Diabetes Center
Henrik Ullits Andersen, overlæge dr.med., Steno Diabetes Center
Per Løgstrup Poulsen, overlæge dr.med., Århus Sygehus
Klavs Würgler Hansen, overlæge dr.med., Silkeborg Sygehus
Ulrik Pedersen-Bjergaard, overlæge dr.med., Hillerød Hospital

Repræsentant for Foreningen af Kliniske Diætister:

Birgit Schelde Jensen, klinisk diætist, Århus Sygehus

Repræsentant for Fagligt Selskab for Diabetessygeplejersker:

Gitte Ehlers, diabetessygeplejerske, Slagelse Sygehus

Repræsentanter for Landsforeningen af statsaut. fodterapeuter:

Anne Rasmussen, fodterapeut, Steno Diabetes Center
Anja Nicolaisen, fodterapeut, Bispebjerg Hospital

Repræsentant for Dansk Selskab for Almen Medicin

Thomas Drivsholm speciallæge i almen medicin, PhD. Forskningsenheden for almen praksis

Repræsentant for Diabetesforeningen

Malene Bagger, chef for Forskning og viden

2. Behandlingen

a. Organisering af behandlingen

Optimal behandling af type 1 diabetes må anses som en kompleks multimodal sundhedsydelse, som indebærer et tæt samspil mellem en række faggrupper, hvorfor den bør udføres i hospitalsregi, typisk i et diabetesambulatorium.

Nødvendige ressourcer

Økonomiske aspekter

Denne vejledning beskriver hvad forfatterne anser for god behandlingskvalitet. Der er ikke taget stilling til de økonomiske ressourcer det må kræve at implementere anbefalingerne. Det vurderes at denne diskussion hører hjemme i det politiske system.

I diabetesambulatoriet

Patienten bør modtage behandling fra et team omfattende speciallæge i medicinsk endokrinologi, diabetessygeplejerske, klinisk diætist og fodterapeut. Ideelt bør der være flere fra hver personalegruppe i teamet således at der kan opnås faglig sparring og udvikling. Der bør være en telefontid som sikrer patienterne reel mulighed for at opnå råd i forbindelse med akutte komplikationer eller hændelser.

Eksterne samarbejdspartnere

Der bør være mulighed for regelmæssigt at udføre HbA1c og andre relevante blod- og urinprøver på laboratorium. Der bør være etableret et formaliseret samarbejde med øjenklinik med henblik på regelmæssig fotoscreening og behandling af øjenkomplikationer. Ved udredning og behandling af øvrige senkomplikationer bør der være mulighed for henvisning til ortopædkirurg, karkirurg, kardiolog, nefrolog, neurolog, anæstesiolog (smerteklinik), samt psykolog/psykiater og socialrådgiver med speciel interesse i diabetes og andre relevante specialer.

Der bør udfærdiges lokale/regionale samarbejdsaftaler/sundhedsaftaler til sikring af at den sundhedsfaglige indsats bliver sammenhængende².

Særligt komplicerede tilfælde f.eks. svært regulerbar diabetes og insulinallergi kan henvises til kontrol på afdelinger med særlige kompetencer (regionscentre, insulinpumpecentre eller højt specialiserede centre).

Forløbsorganisering

Det anbefales, at alle patienter har en sundhedsfaglig kontaktperson, der sikrer koordinering af den sundhedsfaglige indsats, løbende vurderer personens helbred, følger systematisk op og bidrager til fastholdelse af behandlingsmål. Den sundhedsfaglige kontaktperson kan være behandlende speciallæge eller diabetessygeplejerske.

Ved første kontakt med patienter med type 1 diabetes skal der udføres objektiv undersøgelse og tages relevante blodprøver, inklusive HbA1c. Ved tvivl om diabetesklassifikationen kan der måles C-peptid og autoantistoffer. Der skal screenes for senkomplikationer (se afsnit 4) og ved behov henvises til relevante specialister. Patienten skal tilbydes livslang regelmæssig kontrol i diabetesambulatorium efter individuelt behov.

Opstartsforløb

Det er af største vigtighed, at patienten på diagnosetidspunktet gennemgår et struktureret patientuddannelsesprogram (se afsnit 2 iv) for at give viden og færdigheder til at træffe bevidste valg ud fra egne værdier og mål. Sammen med patienten udfærdiges en individuel behandlingsplan. Den skal tage hensyn til alder, skole- eller arbejdstid, spisevaner, fysisk aktivitet, social situation, personlige og kulturelle faktorer, komplikationer og andre sygdomme. Pårørende bør medtænkes i patientuddannelsen.

Kronisk forløb

Den regelmæssige opfølgning består af individuelt aftalte rutine besøg, samt en mere omfattende statuskonsultation.

Ved aftalte **rutine besøg** 2-4 gange årligt udføres følgende:

- Kontrol af risikofaktorer: HbA1c, BT og vægt. Ved mikroalbuminuri desuden urinundersøgelse for albumin.
- Vurdering af blodglukose behandlingen, inkl. vurdering af problemer med matchning af insulin, kost og motion.
 - Gennemgang af hjemme-blodglukosemålinger.
 - Registrering af insulintilfælde siden sidst, estimering af frekvens af insulinfølger
- Samtale om livsstilsfaktorer (kost, motion, tobak) og stillingtagen til evt. ændring.
- Samtale om egenomsorg, psykosociale aspekter, behov for yderligere patientuddannelse m.v.
- Samtale om den øvrige medicinske behandling. Stillingtagen til justering af behandling.
- Justering af en samlet behandlingsplan i samarbejde med patienten.

Årligt skal endvidere suppleres med:

- Fodundersøgelse
- Urinundersøgelse for albumin

Statuskonsultation skal udføres med 1 evt. 2 års interval

Samme ydelser som ved rutinebesøg og årlig konsultation (se ovenfor). Derudover:

- Stillingtagen til øjenscreening
- Vurdering af symptomer på diabetisk autonom og somatisk neuropati
- Detaljeret undersøgelse for diabetisk nefropati med p-kreatinin/eGFR bestemmelse
- Vurdering af symptomer og kliniske tegn på iskæmisk hjerte-, hjerne- og perifer karsygdom
- Måling af lipider
- Sikring af at patienten modtager relevante tilskud
- Opstilling af behandlingsmål
- Vurdering af patientens psykosociale tilstand
- Fastlæggelse af behandlingsplan

Kvalitetssikring af behandlingen

I alle afdelinger der behandler type 1 diabetes skal behandlingen være kvalitetssikret. Der skal foreligge et system for rapportering til NIP og for lokal diskussion og vurdering af egne kvalitetsdata med henblik forbedringer.

Af hensyn til anvendelighed af indberettede diagnoser til Landspatientregisteret er det vigtigt at diagnosekoderne anvendes ensartet. Det opleves især som et problem i relation til koderne for komplikationer. Det foreslås at E10.2 anvendes ved persisterende mikroalbuminuri eller makroalbuminuri, men det ville være hensigtsmæssigt at kunne skelne mellem mikroalbuminuri og makroalbuminuri. Tilsvarende foreslås det at anvende E10.3 ved alle former for retinopati herunder simplex retinopati, men også her ville det være relevant at kunne differentiere mellem simplex og proliferativ retinopati og makulopati. Endelig foreslås at kode både de enkelte komplikationer og E10.7 ved multiple komplikationer.

b. Glykæmisk kontrol

Når den glykæmiske kontrol skal vurderes er der tre målemetoder tilgængelige for sundhedspersonale og patienter med type 1 diabetes: Egen monitorering af blodglukose (SMBG), måling af HbA1c og kontinuert måling af vævsglukose (CGM).

i. Mål for BS

Behandlingsmålet vil for de fleste patienter med type 1 diabetes være at opnå et præprandielt blodglukose mellem 4 og 7 mmol/l og et postprandielt blodglukose under 10 mmol/l, uden alvorlige episoder med hypoglykæmi³. Mere eller mindre stramme behandlingsmål kan være relevant for den enkelte person. Behandlingsmålet kan individualiseres afhængig diabetesvarighed, alder, andre sygdomme, kardiovaskulær sygdom, mikrovaskulære komplikationer, hypoglykæmi unawareness og patientønske.

ii. Hyppighed af SMBG

SMBG gør det muligt for patienter med type 1 diabetes at vurdere deres individuelle respons på behandlingen og vurdere om behandlingsmålet er nået. SMBG er oftest afgørende for insulinjustering og når hypoglykæmi skal undgås. Antallet af målinger og tidspunktet for disse er afhængige af individuelle behov og mål.

På diagnosetidspunktet skal patienten informeres om formålet med SMBG.

Blodglukoseapparat skal demonstreres og det skal sikres at patienten kan udføre måling af blodglukose. Der skal søges relevante tilskud til hjælpemidler (teststrimler m.m.). I forbindelse med statuskonsultationer skal det sikres, at SMBG foregår korrekt.

For patienter med type 1 diabetes, der er i behandling med multiple insulin injektioner eller insulinpumpe anbefales måling af mindst 4 blodglukose dagligt. I specielle situationer (f.eks. hypoglykæmi, graviditet, optimering af kontrollen) kan der være behov for hyppigere målinger. For patienter, der behandles med to eller færre injektioner, kan færre målinger end 3 dagligt være tilstrækkeligt. BG-værdierne bør noteres i dagbog sammen med andre behandlingskomponenter (insulin doser, mad, fysisk aktivitet m.m.) og dagbøgerne bør medbringes til ambulatoriebesøg, da de er en forudsætning for konstruktiv samtale om rationel optimering af behandlingen.

I store komplikationsstudier som DCCT blev der primært udført præprandielle blodglukosemålinger⁴. Der anbefales derfor primært måling af præprandiel blodglukose. Jo tættere HbA1c kommer på de rekommanderede 7 % (53 mmol/mol)(se *HbA1c*), jo højere

grad bidrager de postprandielle BG værdier til den forhøjede HbA1c. Postprandielle BG-målinger 1-2 timer efter måltidet kan derfor anbefales, hvis præprandielle blodglukose er inden for behandlingsmålet, men HbA1c fortsat er for høj.

iii. HbA1c

HbA1c er den primære prædikator for fremkomst af komplikationer. HbA1c giver ingen oplysninger om glykæmiske udsving og er desuden afhængig af en række faktorer såsom erythrocytlevetid m.m. HbA1c skal derfor altid vurderes i sammenhæng med SMBG målinger. Mål for HbA1c aftales individuelt mellem behandler og patient. Nedenstående kan være vejledende i beslutningsprocessen.

Sænkning af HbA1c til under 7 % (53 mmol/mol) er vist at reducere fremkomsten af mikrovaskulære komplikationer og neuropati hos patienten. Sænkning af HbA1c til dette niveau hos patienter med nykonstateret type 1 diabetes reducerer også risikoen for makrovaskulære komplikationer.

Behandlingsmålet vil derfor for de fleste patienter med type 1 diabetes være at sænke HbA1c til < 7 % (53 mmol/mol). I visse tilfælde kan det være relevant at have en lavere eller højere HbA1c som behandlingsmål.

Undersøgelser tyder på en beskeden gavnlig effekt på fremkomst af mikrovaskulære komplikationer, hvis HbA1c reduceres yderligere under 7 % (53 mmol/mol). Hos patienter uden tegn på kardiovaskulær sygdom, med gode følingsvarsler, kort diabetesvarighed og ung alder kan man sænke behandlingsmålet yderligere, hvis det kan opnås uden betydelige hypoglykæmi.

Omvendt kan det være nødvendigt med mindre stramme behandlingsmål ved hyppige insulin tilfælde, kort forventet livslængde, udbredte mikro- og makrovaskulære komplikationer, svære konkurrerende sygdomme og hos patienter med langvarig type 1 diabetes, hvor behandlingsmålet er svært at opnå på trods af optimal egenomsorg og behandling.

Der er udviklet en ny og mere præcis standard for HbA1c (IFCC) hvor resultatet opgives i mmol/mol, i modsætning til % for den tidligere standardisering til DCCT metoden. I løbet af 2010 er det besluttet at HbA1c i Danmark skal opgives både som HbA1c (DCCT) og HbA1c (IFCC) samt eAG (estimeret gennemsnits plasmaglukose i kapillærblod opgivet i mmol/l).

iv. CGM

CGM måler kontinuerligt den interstitielle glukosekoncentration i subkutis. Interstitiel glukose korrelerer godt til plasmaglukose, men der er uligevægt ved hurtige ændringer i plasmaglukose, hvor ændringerne i interstitiel glukose slæber efter. Teknologisk skelnes mellem retrospektiv CGM, der primært kan bruges til at kortlægge diabetisk dysregulation, samt real-time CGM, der afspejler det aktuelle glykæmiske niveau, og som giver mulighed for alarmering ved højt eller lavt glukoseniveau og ultimativt kan kobles til en insulinpumpe. Teknikken gennemgår en hastig teknologisk udvikling og har et stort potentiale i forhold til behandling og monitorering af type 1 diabetes. Der er en lang række igangværende studier, som i de kommende år formentlig vil øge evidensniveauet for brugen af CGM i daglig klinisk praksis. CGM er genstand for en selvstændig rapport, der bliver udfærdiget af en arbejdsgruppe udpeget af Dansk Endokrinologisk Selskab.

Aktuelle status er, at CGM kan anvendes med flere formål for øje:

- *Kortvarig pædagogisk hjælp.* Hos alle patienter med type 1 diabetes uanset behandlingsformen kan CGM anvendes i en kortere periode (1-2 uger) under samtidig registrering af insulin, kost og motion. De kontinuerligt aflæste glukoseværdier kan give patient og behandler information om glykæmiske udsving og danne basis for ændring af insulinregime/dosering samt justering af adfærd/livsstil m.m. CGM er særlig velegnet til vurdering af natligt glukoseniveau.
- *Kontinuerlig hjælp til optimering af HbA1c.* Hos patienter i behandling med multiple insulin injektioner eller insulinpumpe er der solid evidens for, at real-time CGM kan bidrage med en sænkning af HbA1c på ca. 0,5 % i forhold til SMBG, uden at riskoen for hypoglykæmi øges. Effekten er dog betinget af en høj compliance (mere end 60 % af tiden) ^{5,6}.
- *Monitorering/alarm ved hypoglykæmi unawareness.* Real-time CGM – med alarmfunktion - kan erstatte de meget hyppige SMBG-målinger, som nogle patienter med hypoglykæmi unawareness udfører for at undgå insulinilfælde og –shock. Dette kan i nogle tilfælde reducere monitoreringsomkostningerne og formentlig også frekvensen af insulinilfælde/shock, om end evidensen for sidstnævnte endnu er utilstrækkelig, idet randomiserede studier savnes ⁷.

c. Behandlingskomponenter

i. Insulin

DCCT studiet fra 1993 viste overbevisende at intensive insulinregimer med enten 3-4 daglige injektioner af basal og bolusinsulin eller insulinpumpe var nøgleelementer for at opnå god metabolisk kontrol og dermed færre diabetiske senkomplikationer⁴. I DCCT studiet så man dog en meget høj forekomst af hypoglykæmi på de intensive insulinregimer.

For de fleste vil et basal-bolus regime med i alt 4-5 daglige injektioner være en sufficient behandling. Langtidsvirkende insulin bør gives i een eller to doser, som tilstræbes at dække patienternes basale insulinbehov. Således er den optimale situation, at den basale insulin bevirker et relativt konstant BG såfremt patienterne faster. Den hurtigvirkende komponent i regimet skal tjene som måltidsinsulin og til korrektion af BG værdier som er over eller under det ønskede præprandiale BG-mål.

Valgmulighederne:

- 1: Kombination af NPH + hurtigvirkende human insulin
- 2: Kombination af NPH + hurtigvirkende analoginsulin
- 3: Kombination af langtidsvirkende analoginsulin + hurtigvirkende human insulin
- 4: Kombination af langtidsvirkende + hurtigvirkende analoginsulin
- 5: Insulinpumpe med hurtigvirkende analoginsulin

Siden DCCT er både hurtigvirkende og langtidsvirkende insulinanaloger kommet på markedet og en reduceret forekomst af hypoglykæmi er beskrevet som en af fordelene ved de nye insulin. Natlig hypoglykæmi kan ofte reduceres ved anvendelse af de

langtidsvirkende analoger⁸. Muligheden for at undgå mellemmåltider er til stede ved anvendelse af de hurtigvirkende analoger til hovedmåltiderne. Vælges alternativt fortsat mellemmåltider vil det ofte være nødvendigt med flere bolusinjektioner end tre om dagen. Således vil analoginsuliner have en central plads i behandlingen af type 1 diabetes.

Der er ikke evidens for, at alle ovenstående muligheder skal vælges successivt. Således vil flere behandlingssteder vælge at starte en nyopdaget type 1 patient på valgmulighed 2 eller 3, ligesom man sagtens kan forestille sig at man efter manglende succes med mulighed 3 forsøger 2.

Det er afgørende at justering af insulinbehandlingen, forgår samtidig med en justering, vurdering og undervisning i patientens kostindtag.

I følge sundhedsstyrelsens retningslinier vil mulighed 5 (insulinpumpe) være indiceret hos patienter med HbA1c > 7.5 % (58 mmol/mol), dog hos kvinder med graviditetsønske HbA1c > 7 % (53 mmol/mol), som er i behandling med en af de øvrige kombinationer.

Det er ikke en forudsætning at alle ovenstående kombinationer er afprøvede, men i praksis vil det ofte forholde sig således. Årsagerne til den forhøjede HbA1c skal skyldes at en insulindosisøgning betyder mange uforudsigelige hypoglykæmier, at der er hypoglykæmi unawareness eller at blodglukose ikke kan kontrolleres over natten. Endvidere må den høje HbA1c ikke været forårsaget af manglende SMBG, nedsat compliance eller forståelsesproblemer. Andre særlige forhold, som stikkeangst hos børn, kan også indicere behandling med insulinpumpe, mens pumpe ikke må anvendes ved blindhed, alkohol misbrug eller andre faktorer der umuliggør sikker brug. Der er endvidere krav til de ambulatorier som forestår behandlingen med insulinpumpe⁹.

ii. Kost

Evidensbaserede kostanbefalinger ved type 1 diabetes

De officielle danske kostanbefalinger, der er udgivet af Diabetesforeningen, stammer fra 1992¹⁰. De er løbende blevet revideret og kan ses på Diabetesforeningens hjemmeside¹¹. De danske kostanbefalinger ligger tæt op af de amerikanske^{12,13} og europæiske anbefalinger¹⁴. De officielle danske anbefalinger følger stort set Nordic Nutrition Recommendations 2004¹⁵. Formålet med diætbehandlingen er, at den medvirker til at opnå de optimale behandlingsmål og dermed forebygge senkomplikationer, men ikke mindst at patienten oplever en glæde ved at spise.

Ifølge the American Diabetes Association (ADA) og International Diabetes Foundation (IDF) bør personer med prædiabetes/diabetes tilbydes klinisk diætbehandling af en autoriseret klinisk diætist med specialviden indenfor diabetes^{13,16}. Man anbefaler et initialt besøg efterfulgt af 2-3 opfølgingsbesøg indenfor de første 3-6 måneder. Herefter årlige opfølgninger. På grund af kompleksiteten i kostanbefalingerne og den medicinske behandling, udfordringen i at forandre kostvaner og betydningen af at tage hensyn til den enkeltes behov bør diætbehandling udføres af en klinisk diætist med specialviden indenfor diabetes.

Viden om kostens indflydelse på blodglukose og anvendelsen af denne i et vigtigt samspil med insulinbehandlingen er en vigtig komponent for optimal blodglukose kontrol hos patienter med type 1 diabetes.

Kulhydrater

- Kulhydratindtaget kan variere mellem 45-60E% ^{10,12,14}
- Frugt, grønsager, bælgfrugter og fuldkornsprodukter bør være en del af kostindtaget ^{11,14, 13}
- Både mængden og typen af kulhydrat har betydning for det postprandiale blodglukose ^{13, 14}

Kulhydratfordeling i relation til insulinbehandling

- For at opnå optimal glykæmisk kontrol anbefales det at tælle kulhydrater eller på anden måde anvende en metode, der sikrer patienten, at der er fokus på mængder og fordeling af kulhydrat ¹³.
- Personer i behandling med hurtigvirkende analoginsulin i pen eller pumpe bør dosere bolusinsulin efter kulhydratindtaget i hoved-og mellemmåltider ¹³
- Insulinbehandlingen skal tilpasses efter patientens måde at indtage og fordele kulhydrater på ^{13,14}.

Kostfibre/fuldkorn

- Kostfiberindtaget bør ideelt set være højere end 40 g/dag, hvilket er det samme der anbefales i baggrundsbefolkningen ^{13,14}. Der bør flere gange dagligt spises fuldkorn, fiberrige grønsager og frugt samt flere gange ugentligt spises bælgfrugter ^{13,14}

Glykæmisk indeks

- Levnedsmidler med højt indhold af kulhydrat og med lavt glykæmisk indeks er velegnede som kulhydratrige kostemner, forudsat at andre egenskaber ved levnedsmidlet er tilstrækkelige ¹⁴
- Betydningen af glykæmisk indeks og glykæmisk load i forhold til at tælle kulhydrater er uafklaret ¹³

Sakkarose

- Sukker (sakkarose) bør ikke overstige 10 E% ^{11,14}
- Sukker påvirker ikke BG mere end isokaloriske mængder stivelse ^{17,18,19}
- Sukkerholdige levnedsmidler bør dækkes af insulin ¹³

Protein

- Der er ikke evidens for at modificere et normalt proteinindtag (15-20 E%) hos type 1 diabetes patienter med normal nyre funktion ¹³
- Hos patienter med T1DM og etableret nefropati bør indtaget være omkring 0,8 g /kg normal vægt pr. dag ^{13,14}
- Langtidseffekten og mulighed for eventuelle komplikationer ved type 1 diabetes, af høj protein diæter (>20 E%) f. eks. med henblik på vægttab er ikke kendt og anbefales derfor ikke ¹³

Fedt

- Det totale fedtindtag bør ikke overstige 35 energiprocent ^{11,13,14}
- Mættet og trans-umættet fedt bør bidrage med under 10 energiprocent, evt. lavere (<7%), hvis LDL kolesterol er forhøjet ^{13,14}
- Enkeltumættet fedt kan udgøre 10-20 energiprocent, forudsat det totale fedtindtag ikke overstiger 35 energiprocent ^{13,14}
- Kolesterol indtaget bør ikke overstige 300 mg/dag og bør reduceres yderligere hvis LDL kolesterol er forhøjet ^{13,14}
- Fisk 2-3 gange om ugen samt indtag af n-3 fedt kan sikre tilstrækkeligt indtag af n-3 fedtsyrer ^{11,13,14}

Antioxidanter, vitaminer, mineraler og sporstoffer

- Der er ikke indikation for vitamintilskud
- Dagligt indtag af frugt og grønsager anbefales, da de er gode kilder til vitaminer og sporstoffer
- Saltindtaget bør begrænses til under 5-6 g/dag. Yderligere begrænsninger anbefales for personer med hypertension ^{11,13,14}

Alkohol

- Max. 1-2 genstande pr. dag ^{11,13,14}

Personer med type 1 diabetes skal være opmærksom på, at få nok kulhydrat sammen med alkohol. Stærkere alkohol kan blandes med drikke indeholdende kulhydrat fx appelsinjuice, hvis man ikke spiser noget kulhydratholdigt.

Personer i behandling med analoginsulin i pen eller pumpe kan også anbefales at reducere basalinsulin. Basalinsulinen kan reduceres, både mens der indtages alkohol og i det tidsrum, hvor leveren forbrænder alkohol. Hvor meget basalinsulinen skal reduceres vil bero på en individuel vurdering.

iii. Fysisk aktivitet

Alle – også de fleste patienter med type 1 diabetes - anbefales regelmæssig fysisk aktivitet mindst 210 min/uge. Baggrunden er, at det kan reducere de kardiovaskulære risikofaktorer og bevirker øgning i almindelig velbefindende ²⁰. Der er dog ingen undersøgelser der støtter, at HbA1c bedres, men menes dog heller ikke at forværres ved fysisk aktivitet.

Hos patienter med specifikke diabetiske følgesygdomme er visse typer af fysisk aktivitet dog kontraindiceret ³

- Proliferativ retinopati eller svær non-proliferativ retinopati; her kan aktivitet provokere blødning eller retina løsning.
- Perifer neuropati; her kan foreslås gang-træning af moderat intensitet uden risiko, men er der fodskader eller åbne sår, anbefales ikke-vægt bærende aktiviteter.
- Autonom neuropati; bør kardiovaskulært vurderes før øgning i vanlig aktivitetsniveau..

Patienter skal have detaljeret vejledning i, hvilken indflydelse den fysiske aktivitet har på BG og hvordan kost og insulin kan justeres for at undgå hypo- og hyperglykæmi under og efter fysisk aktivitet.

Den fysiske aktivitets indflydelse på BG afhænger af flere faktorer: BG ved start på aktivitet, intensiteten af aktiviteten, mad, seneste insulindosis og type insulin.

I de fleste tilfælde medfører fysisk aktivitet nedsættelse af BG, både øjeblikkeligt og afhængig af intensitet og varighed også op til 1½ døgn efterfølgende. Ved højt udgangs BG og høj intensitet i træningen kan BG dog stige yderligere pga. insulinmangel og der kan i værste fald udvikles ketoacidose ²¹.

For at undgå hypoglykæmi må patienterne prøve sig frem med hyppige målinger og føre træningsdagbog. Insulindosis skal ofte reduceres både før og efter træningen. Dosisreduktionen er afhængig af træningsintensiteten og varigheden og af om kostindtagelsen øges. Der er endvidere betydelige individuelle variationer.

Der kan opstilles nogle enkelte start-rekommandationer for insulindosis, gældende hvis kostindtaget ikke øges:

Ved basal-bolus med insulinpen:

- Reducer hurtigvirkende insulin til måltidet før med 30-50 % og til måltidet efter med 20-30 %
- Reducer den langtidsvirkende til sengetid på træningsdagen med 10-20 %

Ved insulinpumpe:

- Reducer eller stop basalraten under træningen.
- Reducer midlertidig basalrate til 60-80 % i 3-6 timer efterfølgende

iv. Uddannelse

Uddannelse af Type 1 patienter i egenbehandling er en hjørnesteen i behandlingen. Uddannelse i hvad diabetes er og hvad det kræver i hverdagen er vigtig og nødvendig. At opnå gode behandlingsresultater kræver, at den enkelte patient tager en aktiv rolle i sin behandling. Det er i hverdagene mange af de behandlingsmæssige valg skal træffes. At tage gode valg for sig selv kræver både motivation og viden.

Der er generelt enighed om, at der er størst effekt af undervisningen, hvis formen der anvendes bygger på at udvikle færdigheder og støtte patienterne til at tage beslutninger om deres måde at håndtere deres egen diabetes på. Principper der også omtales som "empowerment". Hvorvidt undervisningen giver bedre resultater, hvis den foregår individuelt eller i grupper er ikke fuldt afdækket. I både Tyskland og England har man opnået opsigtsvækkende resultater med gruppeundervisning for patienterne i at justere insulindosis i forhold til normal mad og fysisk aktivitet (DAFNE)^{22,23}. Princippet er hidtil ikke struktureret anvendt på danske patienter, men kan alligevel godt anbefales som et tiltag der indgår i undervisningen af type 1 diabetes patienten.

Patienterne skal straks ved diagnosen undervises, men desuden skal undervisningen ske kontinuerlig ved kompetente fagpersoner for at patienterne kan opretholde deres evne til egenbehandling og kan orienteres om nye behandlingstiltag.

Undervisningsindholdet og metoderne kan med fordel bygge på de standarder, som en tværfaglig gruppe af hospitals diabetesbehandlere i 2006 udarbejdede i regi af Sundhedsstyrelsens Diabetespulje (Nationale standarder for diabetesundervisningen i Danmark)²⁴. Her peges på følgende emner, som bør være indeholdt i undervisningen af type 1 diabetes:

1. Sygdommens natur
2. At leve med diabetes
3. Kost til type 1
4. Fysisk aktivitet
5. Metabolisk regulation
6. Insulinbehandling
7. Tilstødende sygdomme og stress
8. Fodpleje og -behandling
9. Diabetiske senkomplikationer
10. Graviditet
11. Sociale forhold
12. Rejser

Det skal påpeges at udvikling af valide dokumentations- og evalueringsværktøjer for diabetesundervisningen er ønskeligt.

v. Psykosocial omsorg

Diabetes er en kronisk sygdom, som stiller store krav til den enkelte patient om at deltage aktivt i behandlingen. Dette gælder ikke kun den medicinske del af behandlingen, men også i høj grad i forhold til de livsstilsinterventioner, der er nødvendige i dagligdagen for at opnå en optimal regulering og et godt liv med diabetes.

De psykosociale aspekter såsom angst for fremtiden, angst for senkomplikationer, angst for hypoglykæmi, ansvaret og de mange krav, der er forbundet med egenomsorg og compliance og ikke mindst andres reaktioner på sygdommen, har stor indflydelse på, om den enkelte lever godt og længe med sygdommen.

Undersøgelser har vist, at ca. halvdelen af de der har diabetes, oplever en betydelig forringelse af helbred og livskvalitet. DAWN undersøgelsen viste, at et flertal af mennesker med diabetes udtrykte betydelig bekymring for fremtiden, angst for lavt blodglukose, og en femtedel følte sig udrændt på grund af deres diabetes^{25, 26, 27, 28}.

Hyppigheden af dårlig psykisk trivsel målt ved hjælp af WHO-5 skemaet var dobbelt så højt hos patienter med diabetes i forhold til befolkningen som helhed.

Endvidere er der evidens for, at patienter med type 1 diabetes har en øget forekomst af psykiske lidelser herunder angst, depression og spiseforstyrrelser..

På den anden side fremhæver undersøgelser også, at de psykosociale faktorer har betydning for den enkeltes trivsel, hvor god egenomsorg der kan udøves og også den metabolisk kontrol.

Undersøgelserne understreger dermed nødvendigheden af, at forbedre den psykosociale omsorg.

Både IDF og ADA anbefaler ligeledes psykosociale aspekter som obligatoriske i diabetesbehandlingen og plejen^{29, 3}.

På den baggrund anbefales for type 1 diabetes i Danmark:

- At psykosocial belastning indgår i patientundervisningen (se side 13)
- At psykosociale behandlingsbehov og – mål skal regelmæssigt afdækkes og synliggøres, f.eks. ved statusbesøg (se side 5)
- At der i de enkelte afdelinger implementeres metoder til screening og afdækning af psykosociale problemer. Dette kan f.eks. være i form af spørgeskemaer. Følgende kan eventuelt anvendes:
 - "Problem Areas in Diabetes (PAID)" kan anvendes til afdækning og screening af de psykosociale aspekter i relation til at leve med diabetes^{30,31, 32}
 - "WHO-Fem Trivselsindeks" kan anvendes til afdækning af screening af psykosociale aspekter³³
- At der henvises til relevant behandling hos f.eks. psykolog eller psykiater ved afdækket behov.

3. Behandling af akutte komplikationer

a. Hypoglykæmi^{34,35}

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

De væsentligste risikofaktorer for insulintilfælde er tidligere insulintilfælde og nedsat varsling af hypoglykæmi, i svære tilfælde betegnet hypoglykæmi unawareness. Hypoglykæmi awareness svækkes hos mange med årene (irreversibelt), men kan også svækkes reversibelt ved udsættelse for hyppige hypoglykæmiske episoder.

Registrering af hypoglykæmi

Forekomsten af hypoglykæmi bør monitoreres hos alle patienter med type 1 diabetes:

- Antal insulintilfælde (siden sidst): vurderes ved hver rutinekontrol
- Aktuell frekvens af insulinfølger per uge: vurderes ved hver rutinekontrol
- Asymptomatisk hypoglykæmi: vurderes jævnligt ud fra SMBG data

Registrering af hypoglykæmi awareness

Hypoglykæmi awareness kan estimeres ved et simpelt, valideret screenings spørgsmål: "Kan du mærke, når dit blodsukker er lavt" med 4 svar muligheder: "altid" (=normal awareness), "oftest" (=nedsat awareness), "sjældent" eller "aldrig" (=unawareness). Awareness bør vurderes jævnligt, f.eks. ved årsstatus.

Håndtering af hypoglykæmi

Uacceptabel forekomst af hypoglykæmi bør give anledning til kritisk revurdering af alle aspekter af diabetesbehandlingen, og der bør være mulighed for forløb med specifikt fokus på hypoglykæmi.

- Er insulindoseringen hensigtsmæssig ?
- Er insulinregimet hensigtsmæssigt ?
- Er det glykæmiske mål hensigtsmæssigt ?
- Er patientens oplæring i egenbehandling i orden (injektionsteknik, injektionsinfiltrater) ?
- Er livsstilen hensigtsmæssig (måltidsmønster, motion, rusmidler, SMBG- og korrektionsadfærd m.m.) ?
- Nyopstået konkurrerende tilstand (malign sygdom, anoreksi, binyreinsufficiens m.m.) ?

Specifikke overvejelser:

1. Hvis awareness er reduceret pga. for stram glykæmisk kontrol, kan denne i en periode (få uger) relaxeres mhp. at genvinde varselssymptomerne
2. Udfør evt. diagnostisk kontinuerlig glukosemonitorering
3. Ved recidiverende insulintilfælde: intensiveret SMBG, mellemmåltider, glukagonpen.
4. Insulinpumpe kan reducere glukosevariabiliteten og dermed risiko for hypoglykæmi.
5. Kontinuerlig brug af glukosemonitor med alarmfunktion bør overvejes. Indtil videre savnes evidens på området. Se side 8

b. Ketoacidose

Introduktion

Diabetisk ketoacidose (DKA) er en akut, potentielt livstruende tilstand karakteriseret ved triaden: hyperglykæmi, ketose og metabolisk acidose. Den patofysiologiske baggrund er en kombination af insulinmangel og øgede niveauer af modregulatoriske hormoner (bl.a. glukagon, kortisol, og katekolaminer). Dette resulterer i øget glukoneogenese og glykogenolyse samt nedsat glukoseoptagelse i lever, muskler og fedt. Samme kombination af insulinmangel og øget niveau af modregulatoriske hormoner bevirker uhæmmet lipolyse og øget dannelse af ketonstofferne acetoacetat og β -hydroxy-butyrat. Den samlede

konsekvens af ovenstående er hyperglykæmi, osmotisk betinget polyuri og deraf følgende væske- og elektrolyttab samt metabolisk acidose.

Profylakse

Diabetespatienter bør være velinformerede om, at insulinbehandling aldrig må afbrydes, at blodglukose kan stige, selv om man ikke spiser eller har opkastninger samt være informeret om forholdsregler ved interkurrent sygdom. Emnet bør indgå både i den initiale og kontinuerlige uddannelse af patienter med type 1 diabetes.

Behandling

Der bør foreligge en instruks for behandling af ketoacidose i enhver medicinsk afdeling. Akut sygehuskontakt er altid påkrævet ved mistanke om DKA. Den initiale diagnostik og behandling startes ufortøvet. Behandlingen omfatter insulin samt korrektion af væske- og elektrolytdeficits.

I Danmark blev der i 2007 lavet en national undersøgelse af behandlingspraksis på de medicinske afdelinger³⁶. Der er betydelig variation i behandlingsrutiner ved DKA hos voksne i Danmark. Sammenholdt med hvad der refereres i litteraturen, er der i mange tilfælde kun sparsom evidens for de valgte rutiner. Der foreslås i den artikel udarbejdelse af nationale retningslinjer for behandling af DKA hos voksne. Vi har ikke fundet denne opgave velplaceret i arbejdsgruppen her, men støtter forslaget.

Vi har ligeledes valgt ikke at gå i detaljer med mulige regimer og komplikationer til DKA behandlingen.

Opsporing af udløsende faktorer

Opsporing af eventuelle udløsende faktorer er essentielt. Hyppige udløsende faktorer inkluderer infektioner, cerebro- og kardiovaskulære sygdomme. Blandt patienter med recidiverende DKA episoder er misbrug og psykosociale problemer ofte medvirkende til mangelfuld insulinindgift. Her skal en optimering af den pædagogiske indsats forsøges.

4. Forebyggelse og behandling af komplikationer

a. Hjertekarsygdom

Screeningsundersøgelse for ikke kendt hjertekarsygdom hos voksne³⁷

EKG (ved diagnose eller overgang til voksenambulatorium), herefter ved kardiale symptomer.

Ved statusundersøgelse:

- Spørges til kardiovaskulære symptomer (primært dyspnø og ubehag i brystet)
- Spørges til claudicatio symptomer og der gøres perifer puls palpation

Lipid reduktion og trombocythæmning^{3,37,38}

Generelt er der mangelfuld evidens for primær profylakse med statin og specielt med magnyl ved type 1 diabetes. Hos ynge patienter og patienter med diabetesvarighed < 10 år må dette bero på individuel vurdering og kendskab til øvrige kardiovaskulære

risikofaktorer (albuminuri, rygning, familiær kardiovaskulær risiko, hypertension, hyperlipidæmi og autonom neuropati).

Lipid reduktion

Fraktionerede lipider måles hvert andet år.

Indikation for statin behandling som supplement til diætetisk rådgivning:

- *Primær pro fylakse:*

Alder < 40 år: LDL kolesterol > 2,5 mmol/l eller flere kardiovaskulære risikofaktorer (nævnt ovenfor).

Alder > 40 år: mindst én kardiovaskulær risiko faktor. Statin behandling uanset udgangsniveau af LDL kolesterol.

Behandlingsmål er LDL kolesterol < 2,5 mmol/l

- *Sekundær pro fylakse:*

Statin behandling uanset udgangsniveau af LDL kolesterol.

Behandlingsmål er LDL < 2,0 mmol/l

Trombocyt hæmning

Indikation for magnyl 75 mg daglig (clopidrogel ved acetylsalicylsyre (ASA) intolerance) ved:

- *Primær profylakse, kan baseret på individuel vurdering overvejes ved:*

Alder < 50 år for mænd (< 60 år for kvinder) og multiple risikofaktorer.

Alder > 50 år for mænd (> 60 år for kvinder) og mindst én risikofaktor.

- *Sekundær pro fylakse:*

Hvis ASA ikke kan tåles anvendes i stedet clopidrogrel.

Dog vælges ASA i kombination med clopidrogel (12 mdr) efter koronar revaskularisering med stent og ASA i kombination med dipyridamol efter iskæmisk apoplexi uden atrieflimren.

Tobak

Råd om tobaksophør gentages årligt. Henvisning til rygestopinstruktør evt. kommunale tilbud.

Hypertension³⁹

Blodtryk måles ved hver konsultation. I betragtning af døgnblodtryks generelle prognostiske overlegenhed i forhold til klinik blodtryk er det nærliggende at foreslå døgnblodtryk introduceret som led i diabetesstatus, men da evidensen ikke er helt klar kan det ikke anbefales^{40,41}.

Hypertension ved type 1 diabetes kan som hovedregel betragtes som enten essentiel hypertension (ved normoalbuminuri) eller relateret til udvikling af diabetisk nyresygdom (ved mikro/makroalbuminuri).

Antihypertensiv behandling bør påbegyndes ved klinik blodtryk > 130/80 mmHg, hvilket også er målblodtrykket. Ved grænseværdier, eller meget svingende klinikblodtryk kan døgnblodtryk eller hjemmeblodtryk bidrage til vurdering af indikationen. Der henvises til Dansk Hypertensionsselskabs (DHS) rapport om diagnostisk blodtryksmåling⁴². Klinikblodtryk ligger meget tæt på dagtidsgennemsnittet når blodtrykket er nær det normale og DHS har for diabetes patienter anbefalet nedenstående grænser for døgnblodtryksparametre.

	Behandlingsmål ved diabetes (uden nefropati)
Klinik BT eller hjemme BT	< 130/80 mmHg
Dag BT	< 130/80 mmHg
Nat BT	< 115/65 mmHg
24h BT	<125/75 mmHg

Behandlingsmålet for patienter med diabetisk nefropati angives traditionelt lavt (klinikblodtryk < 125/75 mmHg). Med de nye lavere grænser for klinik blodtryk (< 130/80 mmHg) skrumper forskellen i målblodtryk og har mindre praktisk betydning. Den

antihypertensive og nyrebeskyttende behandling af patienter med nefropati vejledes desuden i væsentlig grad af effekten på albuminuri (se afsnit om nefropati). Maskeret hypertension (dvs normalt klinikblodtryk men forhøjet dagtidsblodtryk eller hjemmeblodtryk) er en reel hypertensiv tilstand, der i sagens natur kun kan diagnosticeres ved døgnblodtryk eller hjemmeblodtryksmåling.

Albuminuri

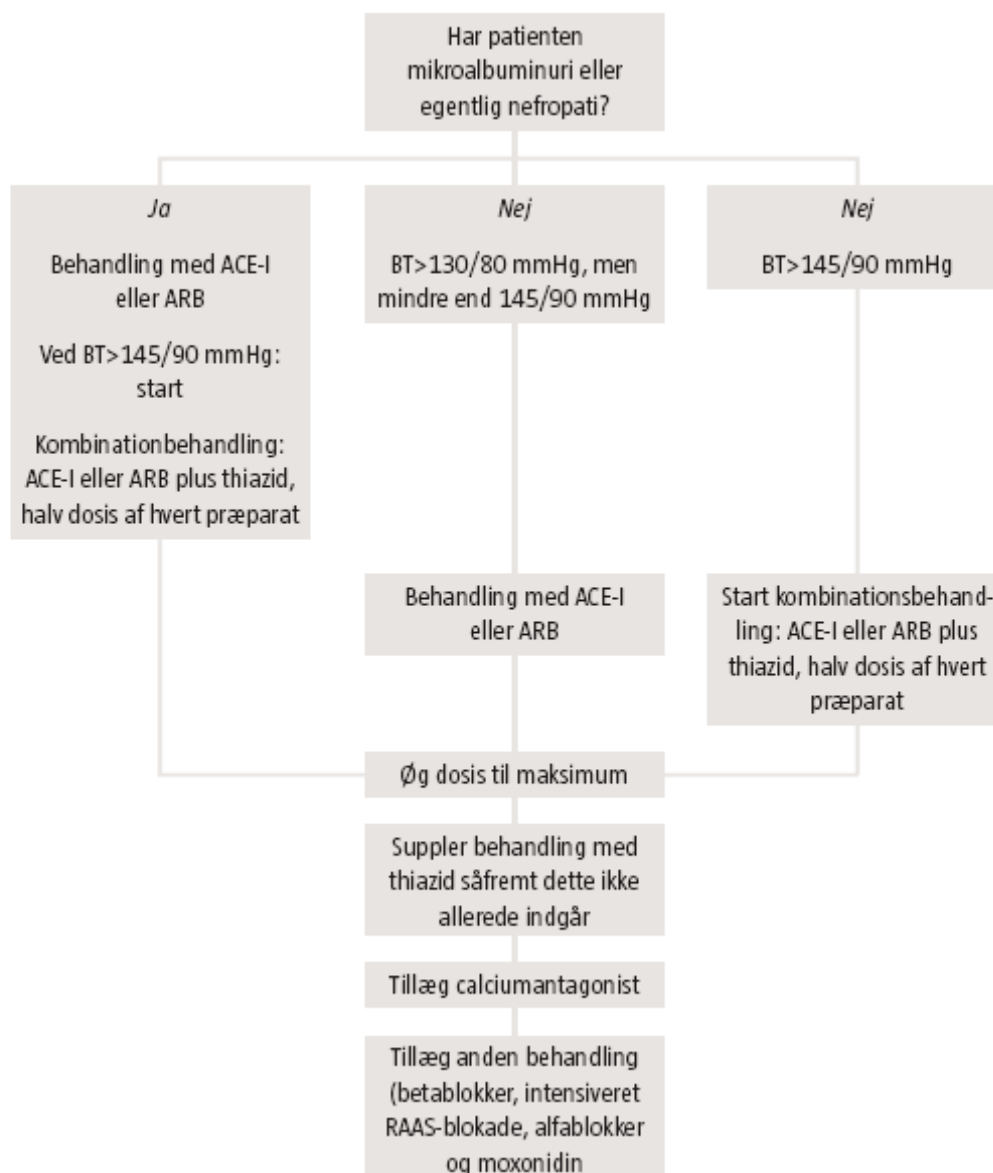
Præmatur hjertekarsygdom ved type 1 diabetes ses med meget stor overhyppighed ved diabetisk nefropati. Alle tiltag der reducerer hyppigheden af nefropati repræsenterer derfor kardiovaskulær forebyggelse (se afsnit om nefropati).

Reduktion i albuminuri under pågående antihypertensiv behandling afspejler såvel renal som kardiovaskulær beskyttelse^{42,43}. Manglende fald i urin-albuminudskillelse indikerer således behov for forstærket kardiovaskulær profylakse, herunder intensiveret antihypertensiv behandling, selv ved opnået blodtryksmål.

Behandlingstrategi

Forslag til behandlingsalgoritme- se figur 1. Alternativt kan for eksempel calcium blokkere anvendes i stedet for thiazid. Komorbiditet kan ændre den foreslåede rækkefølge af præparater.

Fig.1



Forsigtighedshensyn

Kontrol af p-kalium og p-kreatinin er vigtig ved RAAS-blokade, specielt ved nedsat nyrefunktion. Ved intensiv RAAS-blokade bør patienterne tilrådes pausering af behandlingen ved interkurrente sygdomme med risiko for dehydrering. Kombinationen mellem ACEi/ARB og kaliumbesparende diuretikum bør ikke bruges rutinemæssigt. NSAID-præparater er kontraindicerede. Hos patienter med nedsat evne til at registrere hypoglykæmi kan betablokkere (især ikke-kardioselektive betablokkere og betablokkere med alfa-blokerende effekt) øge risikoen for alvorlige insulintilfælde, fordi advarselssymptomerne på hypoglykæmi dæmpes. Patienten bør informeres herom. Ved graviditet er RAAS blokade kontraindiceret, og behandlingen er en specialistopgave.

b. Nefropati ⁴⁴

Diabetisk nefropati den hyppigste årsag til uræmi og i tidligere studier har cirka 1/3 af type 1 diabetespatienterne udviklet diabetisk nefropati med forhøjet blodtryk, stigende urin-albuminudskillelse og faldende nyrefunktion. Desuden ses en øget forekomst af andre senkomplikationer og hjertekar sygdom. Behandlingen af uræmi hos diabetes patienter er problematisk, kostbar og utilfredsstillende og tilstanden kompliceret med høj kardiovaskulær morbiditet, generende neuropati, blindhed og gangræn. Forebyggelse, screening og tidlig behandling er derfor afgørende.

Screening

Alle patienter bør undersøges årligt for urin-albumin (kvantitativt) og blodtryk. Det anbefales i en dansk konsensusrapport at der anvendes urin albumin/kreatinin ratio (ACR) på morgen urin. Sekundært urin albumin koncentration på spoturin.

Er urin ACR > 30 mg/g (eller urin albuminudskillelsen > 30 mg/24t eller > 20 µg/min i naturin), gentages undersøgelsen på grund af dag til dag variation. Er ACR >300 mg/g laves døgnurin opsamling. Er albuminudskillelsen > 30mg/g undersøges urinen for infektion og hæmaturi. P-kreatinin og elektrolytter bestemmes.

Når undersøgelsesresultatet foreligger klassificeres patienten som følger:

1. Urin ACR <30 mg/g: normoalbuminuri
2. Urin ACR 30-300 mg/g eller 30-300 mg/24t (i 2 af 3 konsekutive us) - diagnose: persisterende mikroalbuminuri.
3. Urin ACR >300 mg/g eller >300 mg/24t (2 af 3 konsekutive us) - diagnose: diabetisk nefropati (ved manglende retinopati, hæmaturi eller atypisk aggressivt forløb overvej en anden årsag til nefropatien)

Behandling

a. Er diagnosen **mikroalbuminuri** gælder følgende:

- Optimering af diabetesregulationen, målet er som i øvrigt: HbA_{1c} < 7% (53 mmol/mol) ved type 1 diabetes
- BT holdes < 130/80 mm Hg, brug primært ACE-hæmmere eller Angiotensin II receptor blokkere evt. suppleret med diuretika.
- På grund af forhøjet risiko for hjertekarsygdom anbefales statin og hjertemagnyl. Specifikke data for patienter med mikro- og makroalbuminuri er dog begrænsede.

b. Er diagnosen **diabetisk nefropati** gælder følgende:

• Undersøgelser

- Vurdering af nyrefunktion årligt (p-kreatinin og eGFR eller GFR - glomerulær filtrations rate). Er p-kreatinin > 200 µmol/l og/eller GFR under 40 ml/min/1.73m² bestemmes hæmoglobin, p-carbamid, s-albumin, s-calcium, s-fosfat og PTH 1 x årligt.
- Albumin udskillelsen vurderes i døgnurin som også kan undersøges for natrium og karbamid hvorved salt og protein indtag kan estimeres.

- **Behandling**

1) Renin Angiotensin Aldosteron System blokade (RAAS blokade): (også ved normalt blodtryk) Der startes med ACE-hæmmere eller ved intolerance med angiotensin II receptor blokker. Hos patienter med type 1 diabetes er effekten af ACE- hæmmer behandling på bevarelse af nyrefunktion bedst dokumenteret. Korttidsstudier tyder på at intensiv RAAS blokade (høje doser, kombination af ACEi og ARB eller ARB og Direkte Renin hæmmer (DRI), aldosteron blokade) kan reducere albuminurien hvilket er et godt prognostisk tegn for både nyre og hjertekomplikationer. Langtidsdata (>1 år) mangler dog, og det er vigtigt at monitorere kalium tæt ved intensiv RAS blokade. Ved forhøjet kalium eller p-kreatinin >150 µmol/l skal aldosteronblokade formentlig undgås.

2) Antihypertensiv behandling: se afsnit om hypertension. Det er ofte nødvendigt at supplere med diuretika og ved dårligt behandlingsresultat, overvejes salt - vand retention (perifere ødemer).

3) Kardiovaskulær profylakse: som for mikroalbuminuri.

4) Kostændringer: Kosten søges modificeret i samarbejde med diætist. Der tilstræbes en kost med lavt saltindhold (Na-udskillelse < 100 mmol/24t). Der stiles mod et indhold af protein i kosten på 0,8 g/kg legemsvægt per døgn. Vurderes ved at skønne over proteinindtaget beregnet ud fra dU-karbamid. Proteinindholdet skal primært erstattes med kulhydrat sekundært med fedt fortrinsvis som monoumættet fedt.

Henvisning til nefrologisk afdeling

Patienterne skal henvises mindst ½ år før eventuel dialysebehandling er påkrævet således at vurdering af mulighederne for transplantation og dialyse kan udføres og eventuelle dialyseadgange etableres. Desuden med henblik på præ-uræmi behandling inklusiv korrektion af anæmi, og forstyrrelser i D vitamin, kalk-fosfat stofskiftet. Henvisning skal overvejes ved p-kreatinin > 200 µmol/l. Ved dokumenteret lav faldhastighed af nyrefunktionen, normal hæmoglobin og calcium-fosfatbalance kan henvisningstidspunktet udskydes.

Der er indikation for **akut henvisning** til nefrologisk afdeling ved carbamid >35 mmol/l og/eller svær hyperkaliæmi, lungeødem eller uræmisk pericardit.

c. Øjensygdom - se øjengruppens rapport

d. Neuropati ⁴

Screening og behandling

Anbefalinger:

- Alle patienter skal screenes for distal symmetrisk polyneuropati (DPN) ved diagnose og derefter mindst en gang årligt ved hjælp af simple kliniske tests.
- Elektrofysiologiske undersøgelser er kun sjældent nødvendige
- Medicin til lindring af specifikke symptomer relateret til DPN og autonom neuropati anbefales, da de forbedrer livskvaliteten for patienterne.

Diabetiske neuropatier er heterogene med forskellige kliniske manifestationer. De kan være fokale eller diffuse. Hyppigst er kronisk sensorimotoriske DPN og autonom neuropati. Selvom DPN er en udelukkelsesdiagnose er avancerede undersøgelser sjældent nødvendige for at udelukke andre årsager.

Tidlig opsporing og behandling af neuropati er vigtig af flere grunde:

- 1) ikke-diabetisk neuropati kan være til stede hos patienter med diabetes og kan være tilgængelige for behandling,
- 2) Der findes en række af behandlingsmuligheder for symptomatisk diabetisk neuropati,
- 3) Op til 50% af DPN kan være asymptomatisk, men medfører at patienterne er i risiko for at skade deres fødder på grund af nedsat følesans.
- 4) Autonom neuropati kan ramme alle organsystemer i kroppen, og
- 5) hjerte-kar-autonom neuropati er associeret med betydelig sygelighed og dødelighed.

Specifik behandling af den underliggende nerveskade er ikke mulig, bortset fra forbedret glykæmisk kontrol, der kan forsinke progressionen af neuropati, men ikke normalisere nerveskaderne. Der findes effektiv symptomatisk behandling for nogle manifestationer af DPN og autonom neuropati.

Diagnose af neuropati

- Distal symmetrisk polyneuropati
Patienter med diabetes bør screenes årligt for DPN ved hjælp af test som f.eks vibrationssans (biotesiometer), sensibilitet med 10-g monofilament plantart på begge 1. tæer og alle metatarsalled, og vurdering af ankel reflekser. Kombinationer af mere end én test har > 87% sensitivitet til at opdage DPN. Tab af 10-g monofilament perception og reduceret vibrationssans indikerer øget risiko for fodsår.
- Diabetisk autonom neuropati
Hyppige kliniske manifestationer af diabetisk autonom neuropati omfatter hviletakykardi, ortostatisk hypotension, forstoppelse, gastroparese, erektil dysfunktion, sudomotorisk dysfunktion, nedsat neurovaskulær funktion og hypoglykæmisk "unawareness".

Kardiovaskulære autonom neuropati, er en risikofaktor for hjertekarsygdom og er den klinisk vigtigste form for diabetisk autonom neuropati. Kardiovaskulær autonom neuropati kan ses med hviletakykardi (hjerterefrekvens > 100), orthostatisk blodtryksfald (et fald i systolisk blodtryk > 20 mmHg, ved skift til stående stilling uden et passende hjerterefrekvens respons), eller andre forstyrrelser i autonome nervesystemets.

Gastrointestinale neuropatier (f.eks oesophageal enteropati, gastroparese, forstoppelse, diarré, fækal inkontinens) er hyppige, og enhver del af mave-tarmkanalen kan blive påvirket. Gastroparese bør mistænkes hos personer med uberegnelige glukosekontrol eller med øvre gastrointestinale symptomer uden andre identificerede årsager. Evaluering af ventrikeltømning kan ske for eksempel med dobbelt-isotop scintigrafi, men undersøgelsen korrelerer ofte dårligt med symptomer. Forstoppelse er det mest almindelige nedre gastrointestinale kanals symptom, men kan skifte med episoder med diarré.

Diabetisk autonom neuropati er også forbundet med uro-genitale forstyrrelser. Hos mænd, kan diabetisk autonom neuropati medvirke til at forårsage erektil dysfunktion og / eller retrograd ejakulation. Evaluering af blære dysfunktion bør udføres hos personer med diabetes der har gentagne urinvejsinfektioner, pyelonefritis, inkontinens, eller en forstørret blære.

Symptomatisk behandling

Diabetisk perifer neuropati

Det første trin i behandlingen af patienter med DPN bør være at sigte mod en stabil og optimal glykæmisk kontrol. Selv om effekten ikke er dokumenteret i kontrollerede forsøg, tyder flere observationelle studier på, at neuropatiske symptomer ikke blot forbedres med optimering af kontrol, men også med undgåelse af ekstreme blodglukoseudsving. Patienter med smertefulde DPN kan drage fordel af farmakologisk behandling af deres symptomer: mange medikamenter har effekter bekræftet i publicerede randomiserede kontrollerede forsøg.

Behandling af autonom neuropati

Gastroparese symptomer kan forbedres med kostændringer og prokinetiske midler, såsom metoclopramid eller erythromycin. Effekten er begrænset, nye tiltag som ghrelin og gastric pacing er under afprøvning.

Behandlinger for erektil dysfunktion omfatter primært phosphodiesterase 5-hæmmere, men kan eventuelt også bestå af intracavernøs eller intraurethral behandling med prostaglandiner, vakuum-enheder, eller penis proteser.

Type	Eksempel	Almindelige doser*
Tricykliske antidepressiva	Amitriptylin Nortriptylin Imipramin	10-75 mg ved sengetid 25-75 mg ved sengetid 25-75 mg ved sengetid
Antiepileptika	Gabapentin Pregabalin Carbamazepin	300-1200 mg x3 100 mg x 3 200-400 mg x3
Serotonin-noradrenalingenoptagshæmmer	Duloxetin	60-120 mg x 1

*Doserne titreres op, underhensyn til bivirkninger og kontraindikationer herunder, men ikke alene, hjerte-ledningsforstyrrelser og nedsat nyrefunktion.

e. Fødder

Organisering

Der er dokumentation for, at tværfaglige fodteam reducerer antallet af amputationer med mere end 50 %⁴⁵. Det kræver system og retningslinjer for uddannelse, screening, risikoreduktion, behandling og kvalitetskontrol.

Et tværfagligt fodteam består af: diabetolog, fodterapeut, sygeplejerske, kirurg (almen og/eller vaskulær og/eller ortopæd) og håndskomager/bandagist. Det kan endvidere være relevant med en fysioterapeut.

Forekomsten af fodsår ses hos ca. 4-10 % af den diabetiske population. Det er en stor byrde for både patienten og sundhedssystemet når man ser på udgifterne i forbindelse med behandlingen af diabetiske fodproblemer. En vigtig del af organiseringen er at fodterapeuten har et optimalt værksted og mulighed for at udlevere aflastningsfodtøj, så alle aflastningsprincipper kan følges.

Diabetesteamets opgave

- Årlig fodundersøgelse herunder fodpuls og følesanser, bør udføres af fodterapeuten eller en kompetent behandler fra diabetesteamet. Patienten bør henvises til fodterapi i primærsektoren mhp. forebyggende behandling.

Fodteamets opgaver

- Vejledning i egenomsorg. Kontrol af sko/indlæg hos pt. der er i højrisiko for fodproblemer.
- Tværfagligt samarbejde i tilfælde af fodkomplikationer efter "straks" princippet.
- Tidlig diagnose af atherosklerose og vaskulær intervention ved iskæmiske fodproblemer.
- Opfølgende behandling hos patienter med tidligere fodsår og amputationer.
- Registrering af amputationer, Charcot, fodsår og recidiv sår.

Risikofaktorer for udvikling af fodkomplikationer

- Neuropati: Sensorisk/motorisk og autonom.
- Tidligere sår og amputationer.
- Perifer atherosklerose.
- Traumer: Dårligt fodtøj, barfodsgang, fald el. uheld, samt fremmedlegemer i skoene.
- Ødem.
- Biomekanik: Ledstivhed, prominente knogler, foddeformiteter/Charcot og clavi/callositeter.
- Socio-økonomisk status: Lav social status/manglende ressourcer, dårlig adgang til behandling og non-compliance.
- Svagsynet og patienter med nedsat fysisk formåen.

Behandling

- Neuropatisk fodsår: Aflastning i terapisandaler el. cast (behandlingsstøvle), beskæring af randcallositet, revidering af såret, podning, sårbehandlingsplan, ort.kir. tilsyn, metabolisk kontrol og bestilling af hjemmesygeplejerske.

- Iskæmisk fodsår: Distal trykmåling. Ved tå-tryk under 30 mmHg skal pt. henvises til karkirurgisk afd. Aflastning i terapiesandaler el. cast, podning, sårbehandlingsplan, ort.kir. tilsyn, metabolisk kontrol og bestilling af hjemmesygepl.
- Charcot foden: Total aflastning (total contact cast), billeddiagnostik: røntgen (er ofte negativ), knogleskintigrafi evt. CT eller MR. Ort.kir. tilsyn. Der anbefales optimering af metabolisk kontrol, men der er ikke evidens for en gavnlige effekt. Tilstanden observeres ved måling af hudtemperatur bilat, hvis temperaturforhøjelsen er under 1½ °C må tilstanden regnes for "udbrændt". Behandling med bisfosfonater kan eventuelt forsøges, men evidens er ringe. Efterfølgende vurderes behov for specialsyet fodtøj.
- Infektion: Podning, Biopsi, ort.kir. tilsyn, revidering af sår, kontrol af: CRP og Tp. (feber kan af og til mangle hos patienter med diabetes) ved knoglekontakt obs ostits (RTG), aggressiv antibiotika behandling og optimering af metabolisk kontrol, aflastning i terapiesandaler el. cast, bestilling af hjemmesygeplejerske evt. indlæggelse.
- Ødem: Kompression og evt. diuretikum, man skal dog være opmærksom på perifert tryk.
- Kontrol af fabriksfremstillet fodtøj, håndsyet sko el. kapsel efter ordination er nødvendig for at forebygge recidiv!
- Forebyggende behandling i form af indlæg, håndsyet sko og fodbehandling bør foregå i primærsektoren.

Ved fodkomplikationer frarådes fysisk aktivitet, formentlig kan cykling være en mulighed, men evidens herfor savnes.

Telemedicin er patientvenlig og det kan i teorien forbedre samarbejdet mellem hjemmeplejen/egen læge og sårcenter/diabetesambulatoriet, hvis patienten ikke har mulighed for at komme til kontrol. Evidensen på dette område er ligeledes sparsom.

Aktuelt arbejdes der på en MTV om "Diabetiske fødder". Rapporten forventes færdig ultimo 2010.

5. Andet

a. Behandling under hospitalsindlæggelse

Sammenlignet med baggrundsbefolkningen er indlæggelser blandt patienter med type 1 diabetes af længere varighed, ligesom risikoen for komplikationer under indlæggelse og efterfølgende suboptimalt udkomme er større. I tilfælde hvor kirurgiske interventioner skal foretages, bør der på alle hospitaler finde en fællesinstruks omhandlende, hvorledes patienten med type 1 diabetes lokalt skal håndteres præ- peri- og postoperativt.

Korrekt håndtering af nedenstående faktorer kan medvirke til at optimere indlæggelsesforløb blandt patienter med type 1 diabetes.

Glykæmisk kontrol

- Relevant insulinjustering ved interkurrent sygdom. Insulinbehandling skal selvsagt ikke pauseres, men i mange tilfælde øges, bl.a. som følge af febrilia, immobilisering etc. Monitorering af ketonæmi/uri er vigtig.
- Hensigtsmæssig ernæring, herunder insulin og glukose administration i situationer med opkastninger eller manglende peroralt fødeindtag.
- Strategier for håndtering af insulin og glukose regimer under faste og anæstesi.
- Sondeernæring kan være hensigtsmæssig, og fordrer ofte øget insulindosering

Håndtering af diabetiske senkomplikationer

- Reduktion/pausering af antihypertensiv behandling, herunder specifikt RAAS blokade (risiko for hyperkaliæmi).
- Nyreinsufficiens, herunder bl.a. relevant reduktion i antibiotikadosering, tilbageholdenhed m NSAID m.v.
- Iskæmisk hjertesygdom, herunder opmærksomhed på ”stumme infarkter”
- Autonome komplikationer, f.eks. i form af ortostatisk hypotension eller gastroparese (risiko for svingende plasmaniveauer af immunosuppressiva ved nyretransplanterede).
- Fokus på ikke-erkendte senkomplikationer og sikring af hensigtsmæssige forløb, også efter udskrivelse, mhp opsporing og behandling heraf

Tæt samarbejde mellem behandlende afdeling, diabetescenter, anæstesiologisk afdeling og evt nefrologisk afdeling, herunder instrukser og mulighed for telefonisk kontakt og tilsyn, er betydningsfuldt.

b. Den plejkrævende/ældre patient

Den plejkrævende/ældre patient med betydelig komorbiditet kan frembyde en række problemer (tabel 1), der placerer den praktiserende læge i en central rolle med ansvaret for behandling af alvorlige komplikationer, der ikke tidligere i forløbet har været varetaget i primærsektoren. Adgang til telefonisk rådgivning fra diabetescenter, sårklinik og nefrologisk afd. er betydningsfuldt.

Tabel 1

- Demens og /eller fysiske handicaps med svækket evne til at :
 - i: administrere insulinindgift
 - ii: monitorere p-glukose eller ketonstoffer
 - iii: handle rationelt ved ændring i p-glucose eller tilstedeværelse af ketonuri/æmi

- Praktiske problemer (immobilisation, demens, behov for personledsagelse) vanskeliggør ambulant fremmøde i diabetescenter, på laboratorium og øjensscreeningsklinik.

- Svigtende eller meget varieret indtag af føde og væske.

- Tilstedeværelse af kroniske fodsår, hvor muligheder for revaskularisering er udtømte.

- Nyreinsufficiens evt. uden indikation for dialyse men med behov for monitorering af konservativ uræmi behandling

- Plejepersonale uden særlig viden om type 1 diabetes

Ved tab af intellektuelle ressourcer eller fysiske handicaps, der kompromitterer patientens egenomsorg må denne gradvist overtages af plejepersonale. Dette kræver takt idet tiltag vil kunne opfattes som formynderiske og medføre tab af selvværd. Insulinadministration må i tide forenkles dvs. skift fra evt. insulinpumpe behandling og ofte også fra multipel injektionsbehandling til to gangs terapi. Behandlingsmålet er frem for alt at undgå hypoglykæmi og symptomgivende hyperglykæmi. Selv med dette behandlingsmål kan insulinbehandling være vanskelig pga. ringe eller meget svingende føde indtag.

En restriktiv kostpolitik er ikke hensigtsmæssig, hvis det strider mod patientens ønske eller hvis livskvaliteten nedsættes betydeligt i forbindelse hermed. Det er vigtigt at plejepersonalet erkender at patienten har type 1 diabetes, at insulin ikke kan pauseres og informeres om situationer med behov for monitorering af ketonæmi/uri og forholdsregler hvis det skulle opstå. Glukagon hos patienten kan være påkrævet.

Pt. med meget ringe fødeindtag evt. grundet malign lidelse er meget vanskelige at insulinbehandle (stor risiko for ketoacidose ved insulinreduktion) uden sonde ernæring, der således kommer på tale hos type 1 patienter i situationer, hvor det ellers ikke ville være indiceret.

Forebyggelse af senkomplikationer er ikke et behandlingsmål hos patienter med betydelig komorbiditet, hvorfor fremmøde til øjenscreening og monitorering af albuminuri efter individuel vurdering kan undlades. Blodprøver må ofte tages bed-side (mobil laborant eller egen læge).

Kroniske fodsår uden revaskularingsmuligheder, kræver løbende tilsyn fra plejepersonale med rapporter til eget sårcenter (evt ved hjælp af telemedicin) og egen læge. Pt. er ofte i kronisk antibiotikabeh. I samråd med egen læge kan patienten henvises

akut til amputationsvurdering ved uforklarlig feber, tiltagende gangræn eller toksisk patient. Patientens ønske eller svær komorbiditet kan legitimere at der afstås fra sådan henvisning. Det er hensigtsmæssigt, hvis beslutning herom træffes i rolig fase.

Behandling med RAAS blokade herunder spironolakton må ofte reduceres eller ophøre pga. hyperkaliæmi og risiko for dehydrering ved interkurrent sygdom. Konservativ uræmi behandling indtil den terminale fase foretages i samråd med nefrologisk afdeling.

6. Referencer

- ¹ Diabetesbehandling I Danmark – fremtidig organisering. Sundhedsstyrelsen arbejdsgruppe vedrørende diabetesbehandlingen 1994
- ² Forløbsprogrammer for kronisk sygdom, del II: Forløbsprogram for diabetes, Sundhedsstyrelsen, version 1.0, 2008
- ³ Standards of Medical Care, American Diabetes Association, *Diabetes Care*, Vol. 32, suppl.1, S13-S61, 2009
- ⁴ DCCT research group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 329: 977-986, 1993
- ⁵ JDRF study group. Continuous glucose monitoring and Intensive treatment of Type 1 diabetes. *N Engl J Med* 359:1464-1476, 2008
- ⁶ JDRF study group. The effect of continuous glucose monitoring in well-controlled Type 1 diabetes. *Diabetes Care* 32:1378–1383, 2009
- ⁷ Worm D, Ringholm L, Mathiesen ER, Nørgaard K. Continuous glucose monitoring system with an alarm: a tool to reduce hypoglycemic episodes in pregnancy with diabetes. *Diabetes Care*. 2006; 12:2759-60
- ⁸ DeWitt FE, Hirsch IB. Outpatient insulin therapy in type 1 and type 2 diabetes mellitus: scientific review. *JAMA* 289: 2254-2264, 2003
- ⁹ Sundhedsstyrelsen. Retningslinier for behandling med insulinpumpe 2003
- ¹⁰ Pedersen O, Hermansen K, Palmvig B, Pedersen SE, Søndergaard K. Diætbehandling ved diabetes mellitus. Baggrund og rationale for rekommandationer i 1990'erne. *Ugeskr Læger* 1992;154 (14):910-916
- ¹¹ [www. diabetes.dk](http://www.diabetes.dk)
- ¹² Franz MJ et al. Evidence Based Nutrition Principles and Recommendations for the treatment and Prevention of Diabetes and Related Complications. *Diabetes Care* 2002;25:148-212
- ¹³ Nutrition Recommendations and Interventions for Diabetes. A position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2008;31 suppl.1:61-78
- ¹⁴ Mann JI et al. Evidence-based nutritional approaches to the treatment and prevention of diabetes mellitus. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2004;14:373-394

-
- ¹⁵ Nordic Council. Nordic Nutrition Recommendations 2004-Integrating nutrition and physical activity. ,4th ed.,Nord2004:13. København. Nordic Council of Ministers
- ¹⁶ Global Guideline for Type 2 Diabetes. Brussels .: International Diabetes Federation; 2005
- ¹⁷ Peters AL, Davidson MB, Eisenberg KE. Effect of Isocaloric Substitution of Chocolate Cake for Potato in Type 1 Diabetic Patients. *Diabetes Care* 1990; 13(8):888-891
- ¹⁸ Slama G, Haardt MJ, Jean-Joseph P, Costagliola D, Goicolea I, Bornet F, Elgrably F, Tchobroutsky G. 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
- ¹⁹ Peterson DB, Lambert J, Gerring S, Darling P, Carter RD, Jelfs R, Mann JI. Sucrose in the diet of diabetic patients-just another carbohydrate? *Diabetologia* 1986;29(4):216-220
- ²⁰ American Diabetes Association. Physical activity and diabetes. *Diabetes Care* 27 (suppl 1) 558-562, 2004
- ²¹ Berger M et al. Metabolic and hormonal effect of muscular exercise in juvenile diabetes. *Diabetologia* 13; 355-365,1977
- ²² Mühlhauser I, Bruckner I, Berger M, Cheta D, Jorgens V, Ionescu-Tirgoviste C et al. Evaluation of an intensified insulin treatment and teaching programme as routine management of Type 1 diabetes. The Bucharest-Düsseldorf study. *Diabetologia* 1987;30:681-90
- ²³ Training in flexible, intensive insulin management to enable dietary freedom in people with type 1 diabetes: dose adjustment for normal eating (DAFNE) randomised controlled trial. *BMJ* 2002;325:7367:746
- ²⁴ K. Nørgaard. Forslag til nationale standarder for diabetesundervisningen i Danmark. www.sst.dk
- ²⁵ Novo Nordisks DAWNs hjemmeside (2007a). *DAWN study background*. http://www.dawnstudy.com/documents/article_page/document/dawn_study.asp
- ²⁶ Skovlund Se. Peyrot M.DAWN Program a new approach to improving outcomes of diabetes care. *Diabetes spectrum* 2005 18. 136-142
- ²⁷ Funnell, M.M. (2006). The Diabetes Attitudes, Wishes, and Needs (DAWN) Study. *Clinical Diabetes*, 24, pp.154-155.
- ²⁸ Peyrot M. Rubin R R et al. Psychosocial problems and barriers to improved diabetes management: results of the Cross-National Diabetes Attitudes, Wishes and Needs (DAWN) Study. *Diabetes Medicine*, 22, 1379-1385, 2005. Diabetes UK.

-
- ²⁹ International Diabetes Federation, 2008 international curriculum for health professional education www.idf.org
- ³⁰ Welch GW, Jacobson AM, Polonsky WH. The Problem Areas in Diabetes Scale. An evaluation of its clinical utility. *Diabetes Care* 20: 760-766, 1997
- ³¹ Polonsky WH, Anderson BJ, Lohrer PA et al. Assessment of diabetes-related distress. *Diabetes Care* 18, 6: 754-760, 1995
- ³² Zoffmann V. Guided Self-Determination, a life skills approach developed in difficult Type 1 diabetes. PhD thesis. Faculty of Health Sciences, University of Aarhus. 2004
- ³³ DAWN: Diabetes Attitudes Wishes and Needs Interactive. Tools and strategies for patient-centred care. Novo Nordisk
- ³⁴ Workgroup on Hypoglycemia, American Diabetes Association. Defining and reporting hypoglycemia in diabetes: a report from the American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia. *Diabetes Care* 2005; 28:1245-1249.
- ³⁵ Pedersen-Bjergaard U, Pramming S, Thorsteinsson B. Recall of severe hypoglycemia and self-estimated state of awareness in type 1 diabetes. *Diabet Metab Res Rev* 2003; 19:232-240
- ³⁶ Henriksen OM, Prah J, Røder ME, Svendsen OL. Treatment of diabetic ketoacidosis in adults in Denmark- a national survey. *Diabetes Res Clin Pract* 2007;77:113-9
- ³⁷ Diabetes og hjertesygdom. Dansk Cardiologisk Selskab og Dansk endokrinologisk Selskab. DCS vejledning nr. 2 2008.
http://cardio.synkron.com/graphics/toimport/cardio/user_graphics/Dokumenter/rapporter_pdf/dm08.pdf
- ³⁸ Kliniske retningslinjer for forebyggelse af hjertekarsygdom i Danmark.
http://cardio.synkron.com/graphics/toimport/cardio/user_graphics/CVD_Forebyggelse_2004.pdf
- ³⁹ Poulsen PL, Hansen KW, Gaede P, Rossing P. Hypertension og diabetes. *Ugeskr Læger* 2009; 171: 2031-2009
- ⁴⁰ Bang L, Christensen, K L, Hansen, KW, Wiinberg N. Diagnostisk blodtryksmåling- på døgnbasis, hjemme og i konsultationen. 2008.
http://www.dahs.dk/fileadmin/BTmaaling_version-17.pdf
- ⁴¹ Hansen TW, Kikuya M, Thijs L, Bjorklund-Bodegard K, Kuznetsova T, Ohkubo T, Richart T, Torp-Pedersen C, Lind L, Jeppesen J, Ibsen H, Imai Y, Staessen JA: Prognostic superiority of daytime ambulatory over conventional blood pressure in four populations: a meta-analysis of 7,030 individuals. *J Hypertens* 25:1554-1564, 2007

⁴² de Zeeuw D, Remuzzi G, Parving H-H, KeaneWF, Zhang Z, Shahinfar S, Snapinn S, Cooper ME, Mitch WE, Brenner BM: Albuminuria, a therapeutic target for cardiovascular protection in type 2 diabetic patients with nephropathy. *Circulation* 110:921-927, 2004

⁴³ Ibsen H, Olsen MH, Wachtell K, Borch-Johnsen K, Lindholm LH, Mogensen CE, Dahlöf B, Snapinn SM, Wan Y, Lyle PA: Does albuminuria predict cardiovascular outcomes on treatment with losartan versus atenolol in patients with diabetes, hypertension, and left ventricular hypertrophy? The LIFE study. *Diabetes Care* 29:595-600, 2006

44

<http://www.dskb.dk/media/documents/Endelig%20rapport%20om%20nyrefunktionsvurdering.pdf> Metoder til vurdering af nyrefunktion og proteinuri, juni 2009

⁴⁵ International Consensus on the Diabetic Foot 2007