

# Dansk Diabetes Database

## Dokumentalistrapport



rkkp

regionernes kliniske kvalitetsudviklingsprogram

**Dansk Diabetes Database**

© RKKP 2021

Udarbejdet af:

Jacob Volmer Stidsen, læge, Ph.d, SDCO, Odense  
Universitetshospital

Udgiver:

Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram  
Olof Palmes Allé 15  
8200 Aarhus N

[www.rkkp.dk](http://www.rkkp.dk)

Versionsdato: 27. august 2021

Indholdet kan frit citeres med tydelig kildeangivelse

## Indholdsfortegnelse

Dansk Diabetes Database	1
Indikatorgruppen Dansk Diabetes Database 2021	5
Forord	6
Indikatorskema: standarder og indikatorer vedrørende diabetes	8
Indledning	11
Litteratursøgning	11
Evidensniveauer og styrke af anbefalinger	11
Evidens for indikatorerne i indikatorsættet	13
Glykæmisk regulering	13
Type 1-diabetes: Associationer mellem glykæmisk regulering og diabeteskomplikationer	13
Type 1-diabetes: Kausal sammenhæng mellem glykæmisk regulering og diabetes komplikationer	13
Type 2-diabetes: Associationer mellem glykæmisk regulering og diabeteskomplikationer	14
Type 2-diabetes: Kausal sammenhæng mellem glykæmisk regulering og diabetes komplikationer	15
Nedre grænse for glykæmisk kontrol og individuelle mål for HbA1c ved type 2-diabetes	17
Glykæmisk regulering – indikatorer i andre lande	19
Konklusion	19
Indikatorer	20
Hypertension	21
Hyppighed	21
Associationer mellem hypertension og morbiditet	21
Effekt af antihypertensiv behandling	22
Hvad er behandlingsmålet for antihypertensiv behandling?	22
Hvilken antihypertensiv behandling skal vælges?	23
Hvordan måles blodtrykket?	24
Hvor ofte skal blodtrykket måles?	24
Konklusion	25
Indikatorer	25
Lipider	26
Associationer mellem lipidniveauer og risikoen for kardiovaskulære tilfælde	26
Effekt af behandling	26
Terapeutisk mål for behandlingen af dyslipidæmi ved type 2-diabetes	27
Måling af lipidstatus	28
National behandlingsvejledning	28
Konklusion	29
Indikatorer	29
Tobak 30	
Hyppighed	30
Rygning og associationer med morbiditet	30
Rygeophørsinterventioner	30
Konklusion	31
Indikatorer	31
BMI over normalområdet	31
Konklusion	32
Indikatorer	32
Kardiovaskulær sygdom	33
Hyppighed type 2-diabetes	33
Hyppighed type 1-diabetes	34
Interventioner der reducerer incidensen af kardiovaskulær sygdom	34
Konklusion	36
Indikatorer	36

Nyrekompikationer: Albuminuri	37
Hyppighed	37
Association med klinisk betydende endepunkter	37
Interventioner der reducerer incidensen af albuminuri	37
Effekt af interventioner hos patienter med albuminuri	38
Hvordan og hvor ofte skal man undersøge for albuminuri?	39
Konklusion	39
Indikatorer	39
Nyrekompikationer: Nedsat estimeret glomerulær filtrationsrate (eGFR)	40
Hyppighed	40
Faktorer associeret med udvikling af eGFR<60	40
eGFR og associationer med diabeteskomplikationer	40
Interventioner, der forebygger renale komplikationer	41
Estimeret GFR	43
Konklusion	44
Indikatorer	44
Komplikationsscreening: Fodundersøgelse	45
Neuropati	45
Perifer arteriesygdom	45
Fodsår og amputationer	46
Screening	47
Konklusion	47
Indikatorer	48
Hypoglykæmi	49
Forebyggelse af hypoglykæmi	50
Konklusion	51
Indikatorer	51
Ketoacidose	52
Faktorer associeret til ketoacidose	52
Interventioner der påvirker incidensen af ketoacidose	52
Diagnosticering af ketoacidose	53
Konklusion	54
Indikatorer	54
Hospitalisering	55
Konklusion	55
Indikatorer	55
Psykiatrisk komorbiditet	56
Konklusion	56
Indikatorer	56
Referenceliste	57

# Indikatorgruppen Dansk Diabetes Database 2021

Peter Rossing, Forskningsleder SDCC	Region Hovedstaden, del af formandskab for DVDD
Jette Kolding Kristensen, Klinisk professor ved Center for Forskning og Uddannelse i Almen Medicin, Aalborg Universitet	Dansk Selskab for Almen Medicin, del af formandskab for DVDD
Jannet Svensson, overlæge, Børneafdelingen E, Herlev Hospital	Region Hovedstaden, formand for DanDiabKids
Nis Andersen, Speciallæge, ph.d.	Amagerbro Øjenklinik, formand for DiaBase
Jacob Volmer Stidsen, læge, SDCO	Region Syddanmark
Lasse Bjerg Hansen, klinisk specialist, SDCA	Region Midt
Marit Eika Jørgensen, professor SDCC	Region Hovedstaden
Elisabeth Svensson, epidemiolog RKKP	RKKP's Videncenter
Lisbeth Munksgaard Baggesen, datamanager RKKP	RKKP's Videncenter
Lisbet David Greve, kvalitetskonsulent, RKKP	RKKP's Videncenter

## **Dokumentalist**

Læge, Jacob Volmer Stidsen, læge, SDCO, Odense Universitetshospital

# Forord

Denne rapport er en systematiseret gennemgang af evidensen bag, og grundlaget for valg af standarder og indikatorer for diabetes i Dansk Diabetes Database (DDD). DDD er en videreførelse og udbygning af Dansk Voksen Diabetes Database (DVDD).

RKKP er optaget af, at der er 'gode indikatorsæt', herunder at databasernes målinger understøtter kvalitetsudvikling i et patientcentreret sundhedsvæsen, og bygger på den bedst mulige evidens samt er retvisende. Indikatorerne danner grundlag for, at indsamlede data transformeres til information og viden, der kan anvendes af sundhedsprofessionelle, styregrupper, ledelser samt patienter og borgere. I modsætning til f.eks. de lokale EPJ og BI systemer – giver DDD mulighed for en ensartet national monitorering af diabeteskvaliteten og i forlængelse heraf for benchmarking og læring på tværs af landet.

Styregruppen har ansvar for at definere og beslutte indikatorsæt og population i DDD, herunder for at definere centrale kvalitetskaraktistika i patientforløbet, samt de elementer som klinikerne finder afgørende for, at de kan karakterisere kvaliteten på området som høj og ensartet på tværs af landet. Patientrepræsentanter kan bidrage til, at der fokuseres på kvalitetselementer, der har særlig værdi for patienterne. Styregruppen bør sikre konsensus om indikatorerne, og foretage fortolkning ind i en klinisk kontekst samt etablere fagligt engagement i forhold til både måling og forbedring.

Med afsæt i drøftelserne af de centrale kvalitetsaspekter drøfter styregruppen, hvad de ønsker at opnå med kvalitetsudviklingen, herunder hvad det nationale mål for kvalitetsudviklingsindsatsen er. Sagt på en anden måde defineres standarden eller 'den gode kvalitet', som den ønskes leveret i hele landet.

I DDD kan der optræde indikatorer uden standarder men med tydelig angivelse af forbedringsretning. Standarden muliggør vurdering af og dialog om kvaliteten og kan fastsættes på forskellige måder. Standarden kan afspejle grænsen mellem det acceptable og uacceptable, et ambitiøst udviklingsmål eller et niveau derimellem. Niveaue fastsættes af styregruppen og er grundlæggende set en værdinorm. Nogle gange kan evidens informere standardfastsættelsen, andre gange vil ekspertkonsensus, værdier eller politiske målsætninger være styrende. RKKP tilstræber, at standarder er realistiske udviklingsmål, der udtrykker det niveau, man stræber efter at opnå.

Med DDD er målet at opnå tæt på 100% dækning af den totale diabetespopulation i Danmark ved hjælp af allerede eksisterende sundhedsregistre. Dermed mindskes registreringsbyrden for klinikerne, samtidig med at der fås et mere retvisende billede af kvaliteten i diabetesbehandlingen.

Sigtet med diabetesbehandlingen er, ud over symptomlindring, primært at forebygge invaliderende og potentielt dødelige komplikationer fra øjne, nyrer, nervebaner, fødder samt hjerte-kredsløb. Med DDD er ønsket at måle direkte på hvor mange der udvikler disse komplikationer, da kvaliteten i sidste ende skal måles på om vi formår at reducere udviklingen af disse komplikationer. Mange af komplikationerne kan opgøres ved hjælp af eksisterende registre. Dette er således et nyt fokus i DDD set i forhold til DVDD.

Vejen til at reducere diabetiske komplikationer vil fortsat være afhængig af optimal kontrol af de klassiske risikofaktorer som forhøjet blodsukker, blodtryk og kolesterol. Kvaliteten af behandlingen af disse risikofaktorer vil derfor fortsat være en hjørnesten i kvalitetsmonitoreringen. Der er i de senere år sket en rivende udvikling i behandlingsmuligheder der har effekter der ligger ud over de klassiske risikofaktorer.

Behandlingen med SGLT2-hæmmere og GLP1-analoger hos udvalgte risikogrupper er derfor inkluderet som nye kvalitetsmonitoreringspunkter. Desuden er BMI også inkluderet i monitoreringen i betragtning af BMI's store betydning for udvikling af diabetes, kontrollen af diabetesen og risikoen for udvikling af komplikationer. En stor del af procesindikatorerne vil kunne opgøres ved hjælp af eksisterende registre.

Som noget nyt i DDD er akutte komplikationer til diabetes eller diabetesbehandlingen, som keto-acidose og hypoglykæmi også medtaget i monitoreringen. Patienter med diabetes er også i større risiko for fx infektioner og derfor er antallet af medicinske indlæggelser også medtaget i monitoreringen.

Indikatorerne er delt i to kategorier, hvor den ene indbefatter indikatorer til løbende indberetning til ambulatorier og almen praksis, mens den anden kategori indbefatter indikatorer til årlig indberetning. Indikatorer i anden kategori vil oftest have en lav incidens, hvorfor løbende indberetning ikke vil give mening i forhold til den statistiske variation. Disse indikatorer vil ofte af samme årsag blive opgjørt på regionalt niveau og vil således illustrere den samlede og tværsektorielle kvalitet for den enkelte komplikation.

Evalueringen af screening for og udvikling af diabetisk øjenssygdom varetages i Diabase.

En forudsætning for inklusion af en given indikator er, at den har væsentlig klinisk betydning for *patienterne* eller at der foreligger videnskabelig evidens for, at den valgte indikator har direkte betydning for udviklingen af klinisk betydningsfulde komplikationer. Heri ligger også at der skal foreligge evidensbaserede muligheder for intervention der påvirker indikatoren, samtidig med at specifikke komplikationer reduceres.

Siden indikatorgruppen for dansk voksen diabetesdatabaser (DVDD) nedsættelse i 2004 er der årligt sket en opdatering af evidensgrundlaget for at sikre det bedst mulige grundlag for indikatorgruppens valg af standarder og indikatorer. Denne rapport bygger på dokumentalistrapporten for DVDD. Den gennemgik en større opdatering i 2018 og i forbindelse med oprettelsen af DDD er der foretaget en opdatering og tilpasning til indholdet og indikatorerne i DDD.

Arbejdsgruppen for DDD har været bredt sammensat fagligt og geografisk, og gruppens sammensætning fremgår af side 5.

Afslutningsvis vil arbejdsgruppen gerne takke for input til dette arbejde fra så vel afdelingerne og almen praksis, ligesom vi gerne vil takke samtlige gruppens medlemmer samt Regionernes Kliniske Kvalitetsprogram for et effektivt og konstruktivt samarbejde.

Indikatorgruppen, august 2021

## Indikatorskema: standarder og indikatorer vedrørende diabetes

Indikatorer og standarder til løbende afrapportering til ambulatorier og almen praksis for DDD

Indikatorområde	Indikator	Type	Standard
<b>Glykæmisk regulering</b>	Andelen af voksne med type 1 diabetes der har en HbA1c på $\leq 53$ mmol/mol.	Resultat	Ikke fastsat
	Andelen af voksne med type 2 diabetes, der har en HbA1c på $\leq 53$ mmol/mol.	Resultat	Ikke fastsat
	Andelen af voksne med type 1 diabetes der har en HbA1c på $\geq 70$ mmol/mol.	Resultat	Ikke fastsat
	Andelen af voksne med type 2 diabetes, der har en HbA1c på $\geq 70$ mmol/mol.	Resultat	Ikke fastsat
<b>Hypertension</b>	Andelen af voksne som har fået målt blodtryk 15 mdr. inden skæringsdato.	Proces	Mindst 95%
	Andelen af voksne med type 1 diabetes med blodtryk $\leq 140/90$ mmHg.	Resultat	Mindst 85%
	Andelen af voksne med type 2 diabetes med blodtryk $\leq 140/90$ mmHg.	Resultat	Mindst 80%
<b>Lipider</b>	Andelen af voksne over 30 år som har fået målt LDL-kolesterol 15 mdr. inden skæringsdato.	Proces	Mindst 95%
	Andelen af voksne med type 1 diabetes med LDL-kolesterol $\leq 2.5$ mmol/l.	Resultat	Ikke fastsat
	Andelen af voksne med type 2 diabetes med LDL-kolesterol $\leq 2.5$ mmol/l.	Resultat	Mindst 90%
<b>Behandlingsindikatorer</b>	Andelen af voksne med HbA1c $\geq 53$ mmol/mol som er sat i antidiabetisk behandling.	Proces	Mindst 95%
	Andelen af voksne med type 2 diabetes med kendt kardiovaskulær sygdom som er sat i organbeskyttende behandling med GLP1-analoger eller SGLT2 inhibitorer.	Proces	Ikke fastsat
	Andelen af voksne med type 2 diabetes med nyresygdomme længere end 3 mdr. (UACR $\geq 300$ mg/g og eGFR $\geq 30$ ml min/1.73 m <sup>2</sup> ) som er sat i behandling med GLP1-analoger eller SGLT2 inhibitorer.	Proces	Ikke fastsat
	Andelen af voksne med to målinger af UACR $\geq 30$ mg/g som er sat i ACE-hæmmer/ATII receptor-antagonist.	Proces	Ikke fastsat
<b>Den diabetiske fod</b>	Andelen af voksne som har fået foretaget fodundersøgelse 15 mdr. inden skæringsdato, og hvor resultatet af fodundersøgelsen er kendt.	Proces	Mindst 95%
<b>Mikrovaskulære komplikationer (nyre)</b>	Andelen af voksne som er blevet undersøgt for albuminuri 15 mdr. inden skæringsdato.	Resultat	Ikke fastsat
	Andelen af voksne som har fået målt eGFR 15 mdr. inden skæringsdato.	Proces	Ikke fastsat
<b>Rygning</b>	Andelen af voksne som er ikke-rygere.	Resultat	Ikke fastsat



Årlige opgørelser for Dansk Diabetes Database for voksne

Område	Årlige opgørelser	Type	Afrapportering
<b>Den diabetiske fod</b>	Andelen af voksne med 1. gangs amputation.	Resultat	Region
	Andelen af voksne med neuropati (vibrationssans > aldersspecifik grænseværdi eller abnorm monofilamenttest).	Resultat	Region/Amb
	Andelen af voksne med mærkbare fodpuls.	Resultat	Region/Amb
<b>LDL-kolesterol</b>	Andelen af højrisikopatienter som har LDL kolesterol <1,8 mmol/l.	Resultat	Region
	Andelen af voksne som har fået målt LDL-kolesterol 15. mdr. inden skæringsdato	Resultat	Region/Amb
<b>Mikrovaskulære komplikationer</b>	Andelen af voksne der udvikler UACR $\geq 300$ mg/g.	Resultat	Region
	Andelen af voksne der udvikler eGFR < 45 ml/min/1.73m <sup>2</sup> .	Resultat	Region
	Andelen af voksne der udvikler af terminalt nyresvigt (inkl. transplantation, dialyse), eGFR < 15 ml/min/1.73m <sup>2</sup> i mindst 3 mdr., algoritme fra nyreregister (CKD 5).	Resultat	Region
<b>Makrovaskulære komplikationer</b>	Andelen af voksne der udvikler kardiovaskulært event (1. gangs og tilbagevendende på nær hjertesvigt som alene opgøres på 1. event).	Resultat	Region
	Andelen af voksne der udvikler iskæmisk hjertesygdom (1. gangs og tilbagevendende).	Resultat	Region
	Andelen af voksne der udvikler cerebrovaskulære sygdom (1. gangs og tilbagevendende).	Resultat	Region
	Andelen af voksne der har 1. hospitalskontakt pga. hjertesvigt.	Resultat	Region
<b>Akutte komplikationer</b>	Andelen af voksne med type 1 diabetes der udvikler ketoacidose.	Resultat	Region/Amb
	Andelen af voksne med type 2 diabetes der udvikler ketoacidose.	Resultat	Region
	Antal hospitalskontakter pga. hypoglykæmi hos voksne med type 1 diabetes.	Resultat	Amb
	Antal hospitalskontakter pga. hypoglykæmi hos voksne med type 2 diabetes.	Resultat	Amb
	Antal af svære hypoglykæmitilfælde hos voksne med type 1 diabetes hvor	Resultat	Amb

	vedkommende er afhængig af hjælp fra andre 15 mdr. inden skæringsdato.		
	Antal af svære hypoglykæmitilfælde hos voksne med type 2 diabetes hvor vedkommende er afhængig af hjælp fra andre 15 mdr. inden skæringsdato.	Resultat	Amb
	Antal af akutte medicinske indlæggelser.	Resultat	Region
<b>BMI</b>	BMI fordeling <18,5; 18,5-24,9; 25-29,9; 30-34,9; 35-39,0;>40 hos voksne med type 1 diabetes.	Resultat	Region/Amb
	BMI fordeling <18,5; 18,5-24,9; 25-29,9; 30-34,9; 35-39,0;>40 hos voksne med type 2 diabetes.	Resultat	Region/Amb
<b>Komorbiditet</b>	Andelen af voksne med psykiatrisk komorbiditet – diagnosticeret efter diabetesdebut	Resultat	Region

# Indledning

## Litteratursøgning

Den anvendte litteratur er søgt i følgende databaser: Pubmed, Embase og Cochrane. Der har i litteratursøgningen været lagt vægt på systematiske reviews og meta-analyser jævnfør nedenstående evidensgradering og da indikatorerne antages at være gyldige for den samlede diabetespopulation. Reviews og meta-analyser er suppleret af specifikke enkeltstående studier, hvor dette er fundet relevant og hvor de foreliggende studier ikke har været homogene, specielt når det kommer til inklusionskriterier. Gennemgang og litteratur stammer herudover også fra de kliniske guidelines for diabetesbehandling fra henholdsvis National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)<sup>1,2</sup>, den amerikanske diabetes organisation (ADA)<sup>3</sup> og den internationale diabetesføderation IDF<sup>4</sup>. Herudover er den danske MTV-rapport (Type 2-diabetes. Medicinsk teknologivurdering af screening diagnostik og behandling)<sup>5</sup>, samt den Nationale kliniske behandlingsvejledning for Type 2-diabetes<sup>6</sup> brugt.

Der er søgt med følgende termer i forskellige kombinationer:

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

**Intervention:** diet, dietary habits, physical training, physical activity, exercise, self-management, patient education, foot care program, hypoglycaemic agents, antidiabetics, glucose lowering, glycemic control, hyperlipidemia, lipid lowering agents, LDL-lowering, cholesterol-lowering, statin, fibrates, metabolic diseases, antihypertensive agents, blood pressure lowering, blood pressure control, screening, early detection, mass screening high risk screening

**Effekt mål:** Glycaemic control, fasting blood glucose, HbA1c, blood pressure control, lipid profile, cholesterol, triglycerides. Angina pectoris, acute myocardial infarction, stroke, cardiovascular disease, ischemic heart disease, macrovascular and mortality. Late diabetic complication, microvascular, retinopathy, maculopathy, vision, blindness, nephropathy, kidney disease, renal, albuminuria, microalbuminuria, macroalbuminuria, proteinuria, neuropathy, diabetic foot, foot care behaviours, foot ulcer, amputation. Quality of life, patient satisfaction, physical activity.

## Evidensniveauer og styrke af anbefalinger

Evidensgradering af litteraturen er foretaget i overensstemmelse med graderingen i MTV rapporten. Evidensgraderingen er sket på grundlag af ”Levels of Evidence and Grades of Recommendation” udarbejdet af National Health Service Research and Development Programme. Graderingen vil kun blive brugt i relation til hårde endepunkter. Effekt på surrogatmarkører vil ikke være en del af evidensgraderingen.

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

#### **Hvem skal inkluderes?**

Alle patienter med diabetes skal indberettes til dansk diabetes database (DDD). Den voksne diabetes population udgøres af alle diabetespatienter på 18 år og ældre og denne rapport omhandler kun evidens for denne subpopulation.

# Evidens for indikatorerne i indikatorsættet

## Glykæmisk regulering

### Type 1-diabetes: Associationer mellem glykæmisk regulering og diabeteskomplikationer

Mortaliteten hos personer med type 1-diabetes stiger med stigende HbA1c (2a)<sup>7</sup> og koronar hjertesygdom ses primært hos personer med høj HbA1c.<sup>8</sup> På samme vis har kohortestudier vist, at progressionen af mikrovaskulære komplikationer som retinopati og nefropati er positivt korreleret til blodglukoseniveau målt som HbA1c (2a).<sup>9-11</sup> Forekomsten af neuropati er meget lav hos personer der har haft HbA1c < 7 gennem mere end 20 år og ligedan er der heller ikke observeret proliferativ retinopati eller macroalbuminuri hos personer med et vægtnormal HbA1c < 7.6% målt i en periode op til 20 år (3b).<sup>12,13</sup> Risikoen for amputation er også associeret med høj HbA1c.<sup>14</sup>

### Type 1-diabetes: Kausal sammenhæng mellem glykæmisk regulering og diabetes komplikationer

Flere meta-analyser er publiceret der har sammenlignet intensiv glykæmisk kontrol med standardbehandling hos patienter med type 1-diabetes.<sup>15-18</sup> Studierne medtaget i meta-analyserne er heterogene med hensyn til diabetesvarighed (range 0-23 år), Baseline HbA1c (range 8.3-15), HbA1c ved studieafslutning hos konventionelt behandlede (range 8.0-12.9) og intensivt behandlede (range 6.6-11.2). Effekten på mortaliteten af intensiv glykæmisk kontrol er bestemt med lav statistisk præcision og ingen sikker konklusion kan stilles.<sup>15-17</sup> Kun en meta-analyse vurderede kardiovaskulær mortalitet og den fandt en reduceret risiko for kardiovaskulær mortalitet (RR 0.49 [0.19-1.24]) hos patienter med intensiv glykæmisk kontrol, om end præcisionen af estimatet var non-signifikant.<sup>17</sup> Til gengæld fandt meta-analyserne konsistent en signifikant reduktion i risikoen for et samlet kardiovaskulært endepunkt hos patienter behandlet med intensiv glykæmisk kontrol, med estimater på 0.38 til 0.63 for risikoreduktionen.<sup>15-17</sup> I overensstemmelse hermed var risikoen for iskæmisk hjertesygdom (RR 0.41 [0.19-0.87]) og perifer atherosklerotisk sygdom (RR 0.39 [0.25-0.62]) også reduceret (1a).<sup>16</sup>

To meta-analyser har desuden vist, at intensiv glykæmisk kontrol reducerer forekomsten af mikrovaskulære komplikationer hos personer med type 1-diabetes sammenlignet med standard behandling (1a).<sup>17,18</sup> Hos patienter uden retinopati ved baseline reducerer intensiv kontrol risikoen for retinopati signifikant (RR 0.27 [0.18-0.42]).<sup>18</sup> Effekten på progression af allerede eksisterende retinopati var relateret til længden af follow-up, hvor studier med opfølgning på 2 eller flere år viste signifikant effekt af intensiv behandling RR 0.61 (0.49-0.76), mens studier med opfølgning under 2 år viste RR 2.32 (1.2-4.6). Skelnes der ikke mellem primær og sekundær intervention ses der samlet set en signifikant reduktion på udviklingen af retinopati (RR 0.62 [0.55-0.70]) (1a).<sup>17</sup>

Nefropati var heterogent defineret i meta-analysernes inkluderede studier, men overvejende defineret ved en grad af albuminuri. Effekten på hårde renale endepunkter er således mindre sikker. Hos patienter med kendt nefropati fandtes en signifikant reduktion af nefropati hos patienter uden kendt nefropati behandlet intensivt (RR 0.56 [0.46-0.68]). Der fandtes ikke signifikant effekt på progression af allerede eksisterende nefropati (RR 0.79 [0.37-1.70], 3 studier).<sup>18</sup> Analyser uden hensyntagen til om der var tale om primær eller sekundær intervention, fandt at intensiv kontrol reducerede forekomsten af nefropati (RR 0.37 [0.27-0.50]) (1a).<sup>17</sup>

Endelig reducerer intensiv kontrol også incidensen af neuropati hos patienter uden neuropati ved baseline (RR 0.35 [0.23-0.53]) (1a).<sup>18</sup> Dette fund er bekræftet af en anden meta-analyse.<sup>19</sup>

De nævnte meta-analyser er i høj grad domineret af Diabetes Control and Complication Trial (DCCT),<sup>20</sup> hvorfra langt de fleste events indgår. DCCT studiet inkluderede 1441 personer – 726 uden retinopati (primær forebyggelse) og 715 med retinopati (sekundær forebyggelse), og disse blev randomiseret til henholdsvis konventionel eller intensiv insulin behandling. HbA1c i interventionsgruppen var omtrent 7.0 %, mens den var omkring 9.0% i kontrolgruppen. Interventionen stod på i 6.5 år. I DCCT fandt man en reduktion i forekomsten af makrovaskulære komplikationer i den intensivt behandlede gruppe - disse forskelle var dog ikke signifikante (p=0.08) (1b).<sup>21</sup> Der sås ingen signifikant effekt på mortalitet. Risikoen for udvikling af retinopati i gruppen uden retinopati ved baseline blev reduceret med 76% (62, 85%) sammenlignet med den konventionelt behandlede gruppe, mens risikoen for proliferativ og svær nonproliferativ retinopati blev reduceret med 47% (14-67%) hos personer med kendt retinopati ved baseline. Ligeledes reduceres incidensen af neuropati og albumuri hos personer under intensiv kontrol.<sup>20</sup>

Epidemiologisk opfølgning af deltagerne fra DCCT studiet, kaldet EDIC har bekræftet de positive resultater. 17 års opfølgning i EDIC har vist en risikoreduktion på 42% (9-63%) for makrovaskulære komplikationer i den intensivt behandlede gruppe<sup>22</sup> og 27 års opfølgning fra starten af DCCT påviste ligeledes en reduceret mortalitet (HR 0.67 [0.46-0.99]) (2a).<sup>23</sup> Lignende billede er set for mikrovaskulære komplikationer, hvor op til 18 års epidemiologisk opfølgning af DCCT studiet bekræftede den reducerede incidens af retinopati, makulopati og fotokoagulation forbundet med intensiv glykæmisk regulation.<sup>24</sup> EDIC fandt ligeledes en risikoreduktion på 45% (26-59%) for udvikling af mikroalbuminuri, 61% (41,74%) for udvikling af makroalbuminuri og 44% (12-64%) for udvikling af eGFR<60 efter 18 års opfølgning.<sup>25</sup> 13 års opfølgning for neuropati viste desuden en signifikant reduktion i incidensen af neuropati hos patienter behandlet med intensiv glykæmisk kontrol.<sup>26</sup>

I den danske NBV er det generelle behandlingsmål  $\leq 53$  mmol/l, mens der ved komplicerede patienter (hyppige insulintilfælde, kort forventet livslængde, udbredte mikro- og makrovaskulære komplikationer, konkurrerende sygdomme og langvarig diabetes) kan stiles efter  $\leq 58$  mmol/l.<sup>6</sup>

### **Type 2-diabetes: Associationer mellem glykæmisk regulering og diabeteskomplikationer**

En meta-analyse af 26 prospektive studier viser en association imellem HbA1c og incidensen af kardiovaskulær sygdom hos patienter med type 2-diabetes. For hver 1% øgning i HbA1c fandtes HR på 1.15 (1.11-1.20) for mortalitet, 1.17 (1.12-1.23) for kardiovaskulær sygdom, 1.15 (1.10-1.20) for iskæmisk hjertesygdom, 1.11 (1.05-1.18) for hjertesvigt, 1.11 (1.06-1.17) for apopleksi, og 1.29 (1.18-1.40) for perifer iskæmisk sygdom.<sup>27</sup> Samme association er fundet for underekstremitetsamputationer hvor en stigning i HbA1c på 1%-point giver en øget risiko for amputation med OR 1.23 (1.17, 1.29)<sup>28</sup> og RR 1.26 (1.16, 1.36).<sup>29</sup> Meta-analyser af kohortestudier har specifikt undersøgt risici i forskellige HbA1c intervaller og det estimeres at der findes en J-formet sammenhæng mellem mortalitet og HbA1c med minimum mortalitet omkring 7.5%.<sup>30</sup> Data fra ADVANCE studiet indikerer også en J-formet sammenhæng med minimum omkring 7.0% for HbA1c.<sup>31</sup> Data fra "real world" populationer indikerer også lavest mortalitet hos patienter med HbA1c mellem 7.0-7.4% (2a).<sup>32</sup> Risikoen for koronar hjertesygdom er øget hos personer med diabetes og faste blodsukker under 7.0 mmol/l, sammenlignet med raske men risikoen er endnu højere når faste blodsukkeret hos diabetikere er over 7.0 mmol.<sup>33</sup> Hos personer uden kendt diabetes ses allerede en øget risiko for koronar hjertesygdom ved faste blodglukose mellem 5.6 og <6.1 mmol/l, sammenlignet med personer med værdier mellem 3.9 og <5.6 mmol/l.<sup>33</sup> HbA1c-niveaue er ligeledes associeret til udviklingen af kronisk nyresygdom generelt<sup>34</sup>, men også specifikt med risikoen for at udvikle eGFR<60 eller terminalt nyresvigt (2b).<sup>35</sup> Diabetisk retinopati er stærkt associeret

med glykæmisk kontrol i tværsnitsundersøgelser, hvor den aldersjusterede prævalens af diabetisk retinopati er 18% hos personer med HbA1c<7, mens den er 51% for personer med HbA1c>9 (3b).<sup>36</sup>

## Type 2-diabetes: Kausal sammenhæng mellem glykæmisk regulering og diabetes komplikationer

Den historiske udvikling i randomiserede studier designet til at teste om bedre glykæmisk regulering reducerer diabetes komplikationer, er vigtig for forståelsen af de nuværende retningslinier om glykæmisk kontrol. UKPDS var det første studie der overbevisende gav evidens for at bedre glykæmisk regulering reducerer forekomsten af komplikationer. UKPDS34 så på 1704 overvægtige nydiagnosticerede patienter med HbA1c ved baseline på 7.2 % der blev allokeret til konventionel behandling (diæt), metformin, insulin, chlorpropamide eller glibenclamide.<sup>37</sup> Efter 1 år var HbA1c i metformingruppen omkring 6.4, omkring 7.0 i den konventionelle gruppe, mens resten lå nogenlunde som metformingruppen. Over 10 år steg HbA1c i alle intensive grupper op omkring 8 mod 8.5 i den konventionelle gruppe. Metformingruppen havde signifikant lavere risiko for et samlet diabetes-relateret endepunkt (RR 0.68[0.53-0.87]), diabetes-relateret død (RR 0.58[0.37-0.91]), total mortalitet (RR 0.64[0.54-0.91]) og AMI (RR 0.61[0.41-0.89]) sammenlignet med konventionelt behandlede. Samtidig havde metformingruppen signifikant lavere risiko for et samlet diabetes-relateret endepunkt (p=0.0034), total mortalitet (p=0.021) og apopleksi (p=0.032) sammenlignet med de øvrige intensivt-behandlede grupper. De intensivt ikke-metformin behandlede patienter adskilte sig ikke signifikant fra den konventionelt behandlede gruppe, om end RR lå under 1.00 for mange endepunkter på nær apopleksi (1b).<sup>37</sup> UKPDS33 så på 3867 nydiagnosticerede patienter randomiseret til enten intensiv behandling (2729 patienter på insulin eller SU) eller konventionel behandling (1138 patienter). De overvægtige patienter i UKPDS34 fra den konventionelle gruppe og den intensive non-metformin gruppe er inkluderet i UKPDS33. HbA1c havde under en periode på 15 år været 7.0 i den intensive gruppe, mens den var 7.9 i den konventionelt behandlede gruppe. Dog dækkende over 6.2 vs 6.9 efter 1 år og 7.9 vs 8.5 efter 15 år. Den intensivt behandlede gruppe havde signifikant lavere risiko for et samlet diabetes-relateret endepunkt (RR 0.88[0.79-0.99]) og mikrovaskulære komplikationer (RR 0.75[0.60-0.93]). Mortaliteten var ikke signifikant ændret (RR 0.94[0.80-1.10]). Langt hovedparten af de øvrige endepunkter havde RR godt under 1.00 dog uden signifikans (1b).<sup>38</sup>

Næste skridt i udviklingen var at undersøge om en nær-normalisering af blodsukkeret også reducerer incidensen af diabetes-komplikationer sammenlignet med mindre stram kontrol. ACCORD,<sup>39</sup> ADVANCE<sup>40</sup> og VADT<sup>41</sup> studierne blev initieret for at besvare dette spørgsmål. Det omdiskuterede ACCORD studie af diabetespatienter med særdeles høj kardiovaskulær risiko viste reduktion af non-fatal AMI ved intensiv behandling til HbA1c på 6.4 vs. 7.5%, men på trods heraf var mortaliteten højere i den intensivt behandlede gruppe.<sup>39</sup> I ADVANCE studiet opnåedes en HbA1c på 6.4% i den intensivt behandlede gruppe, mens HbA1c i gruppen med standardbehandling var 7.0%. Intensiv behandling reducerede et samlet mikro- og makrovaskulært endepunkt signifikant, men isoleret var der ingen effekt på makrovaskulære komplikationer.<sup>40</sup> Lignende insignifikante resultater sås i VADT-studiet for makrovaskulære komplikationer.<sup>41</sup> For langt de fleste specifikke, men sekundære, kardiovaskulære endepunkter sås dog risikoestimer under 1.0.

I kølvandet på ACCORD-studiet blev intensiv glykæmisk kontrol evalueret i en lang række meta-analyser. Mindst 13 meta-analyser af randomiserede studier om intensiv glykæmisk behandling blev publiceret for at belyse den kardiovaskulære effekt.<sup>16,42-53</sup> I meta-analyserne indgår mellem 4 og 28 studier og enkelte meta-analyser medtog også studier hvor multiintervention var med.<sup>43,50</sup> Studierne der indgik i meta-analyserne favnede et bredt spektrum af interventionsmetoder (livsstilsintervention eller specifik farmakologisk

intervention) for at opnå intensiv glykæmisk kontrol, hvilket samlet gør det svært at skille den specifikke interventionsmetode fra forskellen i HbA1c. Studierne medtaget i meta-analyserne var heterogene med hensyn til HbA1c ved baseline (range 7.1-9.5), HbA1c under interventionen (HbA1c i interventionsgruppen range 6.4-7.7), DM-varighed (range 0-12), kardiovaskulær co-morbiditet (range 14-100%) og opfølgningstid (range 1.46-10år). Desuden blev der i flere af de udvalgte studier brugt rosiglitazone, som siden er blevet kædet sammen med øget risiko for AMI.<sup>54</sup> Meta-analysen for rosiglitazone er blevet kritiseret,<sup>55,56</sup> men analyser på individuelle data af FDA kom til samme resultat.<sup>57</sup> Resultaterne af meta-analyserne er derfor ikke nødvendigvis generaliserbare til alle subgrupper eller behandlingsmodaliteter.

Af 6 meta-analyser der så på et kombineret kardiovaskulært endepunkt viste 5 signifikant effekt (HR mellem 0.81 og 0.95) af intensiv behandling sammenlignet med standard behandling (1a).<sup>16,44,46,50,51</sup> I 10 ud af 13 meta-analyser fandt man en signifikant effekt på non-fatal myokardieinfarkt med HR mellem 0.83 og 0.92.<sup>44-52</sup> Ingen af de 13 meta-analyser fandt en reduktion af mortalitet eller kardiovaskulær mortalitet hos patienter behandlet med intensiv glykæmisk kontrol (RR omkring 1.00).<sup>16,42-53</sup> 12 ud af 13 meta-analyser fandt ingen signifikant effekt på risikoen for apopleksi.<sup>16,42-53</sup>

Risikoen for mikrovaskulære komplikationer (nefropati, retinopati og neuropati) hos patienter behandlet med intensiv glykæmisk kontrol sammenlignet med standard glykæmisk kontrol i randomiserede studier er blevet evalueret i 4 meta-analyser.<sup>43,48-50</sup> Definitionerne af de enkelte mikrovaskulære komplikationer varierer fra studie til studie inkluderet i meta-analyserne og kan vanskeliggøre tolkningen af meta-analyserne. Kun en enkelt meta-analyse har set på et kombineret mikrovaskulært endepunkt. Her fandtes en signifikant reduceret risiko med HR 0.88 (0.82-0.95) til fordel for intensiv behandling (1a).<sup>50</sup>

Intensiv glykæmisk kontrol reducerer risikoen for retinopati i alle meta-analyser, men præcisionen af estimerne varierer. Således fandt kun en meta-analyse en signifikant reduktion af risikoen for retinopati med på HR 0.79 (0.68-0.92)<sup>50</sup>, mens en anden meta-analyse kun fandt signifikans når analysen blev indskrænket til studier med opnået middel HbA1c på 7.0-7.9%.<sup>43</sup> De 2 øvrige meta-analyser fandt estimer i samme størrelsesorden, men uden signifikans.<sup>48,49</sup> En meta-analyse så på risikoen for progression af eksisterende retinopati og fandt en signifikant reduceret risiko hos patienter allokert til intensiv glykæmisk kontrol med HR 0.80 (0.71-0.91).<sup>49</sup> To meta-analyser, så endvidere på risikoen for at udvikle øjenkomplikationer med behov for laserbehandling og fandt HR på 0.91 (0.71-1.17)<sup>48</sup> og HR 0.77 (0.61-0.97)<sup>50</sup> til fordel for intensiv glykæmisk kontrol (1b). Således er den foreliggende evidens heterogen og analyserne påvirkelig af udvælgelse af studier og metodemæssige valg i meta-analyserne – om end det samlede billede er klart (1b).

Definitionen af nefropati i de meta-analyserede studier varierer, men inkluderer oftest både albuminuri og/eller nedsat eGFR i et bredt nefropati-endepunkt. Risikoen for et bredt nefropati-endepunkt hos patienter med intensiv glykæmisk kontrol var signifikant reduceret, om end præcisionen af estimerne varierede fra meta-analyse til meta-analyse med RR 0.75 [0.59-0.95]<sup>50</sup>, RR 0.69 (0.42-1.14),<sup>49</sup> og RR 0.43 [0.28-0.65],<sup>43</sup> hvor sidstnævnte analyse var indskrænket til studier med opnået HbA1c på 7.0-7.9%. En analyse indskrænket til patienter med kendt nefropati viste en signifikant reduktion i progressionen af nefropati.<sup>49</sup> Meta-analyser der isoleret så på mikroalbuminuri fandt samsstemmende en signifikant effekt af intensiv glykæmisk kontrol på risikoen for udviklingen af mikroalbuminuri.<sup>48,49</sup> Kun i en meta-analyse sås på risikoen for udvikling af nedsat nyrefunktion, defineret ved fordobling af kreatinin eller nyresvigt og her fandtes ingen effekt af intensiv behandling (RR 1.03 [0.98-1.08]) (1b).<sup>48</sup>

Effekten af intensiv glykæmisk kontrol sammenlignet med standardkontrol på udviklingen af perifer neuropati er usikker.<sup>19,43,48,49</sup> Risikoestimatet var omkring 1.0 i flere analyser og kun i en meta-analyse fandt man en signifikant reduktion af risikoen for perifer neuropati med HR 0.94 (0.89-0.99).<sup>49</sup> På den anden side var der signifikant bedre objektive nervefunktioner hos patienter behandlet med intensiv glykæmisk kontrol.<sup>19</sup>



Risikoen for underekstremitetsamputationer hos patienter behandlet med intensiv behandling er generelt bestemt med lav præcision men med risikoestimer betydeligt under 1.0,<sup>48-50</sup> men kun i en meta-analyse fandt man signifikans med HR på 0.65 (0.45-0.94).<sup>50</sup>

Flere post-trial opfølgninger er publiceret. I UKPDS fandt man reduceret mortalitet (RR 0.87 [0.79-0.96]), AMI (RR 0.85 [0.74-0.97]), diabetesrelateret død (RR 0.83 [0.73-0.96]) og mikrovaskulære komplikationer (RR 0.76 [0.64-0.89]) ved opfølgning 10 år efter afslutning af studiet for patienter behandlet intensivt med SU eller insulin<sup>58</sup>. For patienter behandlet intensivt med metformin var risikoen endnu mere markant nedsat med reduceret mortalitet (RR 0.73 [0.59-0.89]), AMI (RR 0.67 [0.51-0.89]) og diabetes-relateret død (RR 0.70 [0.53-0.92]), mens risikoen for mikrovaskulære komplikationer ikke var reduceret (RR 0.84 [0.60-1.17]).

9 års opfølgning i ACCORD fandt at kardiovaskulær død fortsat var signifikant forøget (RR 1.20 [1.03-1.40]) i den intensivt behandlede gruppe efter at interventionen var stoppet efter 3.7 år<sup>59</sup>. Dog fandt man markant reduceret progression i retinopati (OR 0.42 [0.28-0.63]) 8 år efter randomisering.<sup>60</sup>

I ADVANCE, hvor HbA1c i den intensivt behandlede gruppe lå på 6.5 (vs. 7.3), fandt man ingen effekt på kardiovaskulær sygdom (HR 1.00 [0.92-1.08]) eller mortalitet (HR 1.00 [0.92-1.08]) efter 6 års post-trial opfølgning<sup>61</sup>. Overordnet var der heller ikke en signifikant reduceret risiko for kliniske mikrovaskulære komplikationer (HR 0.92 [0.80-1.05]), om end end-stage renal disease (ESRD) i sig selv var signifikant reduceret (HR 0.54 [0.34-0.85]).<sup>61</sup>

I VADT fandt man at et komposit kardiovaskulært endepunkt var signifikant reduceret efter 5 års post-trial opfølgning (HR 0.83 [0.70-0.90]). Mortalitet (HR 1.05 [0.89-1.25]) var derimod ikke påvirket.<sup>62</sup> I VADT var HbA1c på 6.9 vs. 8.4%.

Ser man isoleret på kardiovaskulære events i perioden efter interventionen i studierne var afsluttet var risikoen den samme for patienter behandlet med intensiv glykæmisk kontrol sammenlignet med patienter behandlet med standard behandling.<sup>63</sup>

Udviklingen i glykæmisk behandling i post-ACCORD æraen er primært drevet af kardiovaskulære safety-studier, der har testet specifikke præparater frem for effekten af intensiv glykæmisk behandling. Som det er tilfældet med rosiglitazone kan deres effekter på relevante endepunkter være uafhængige af effekten på HbA1c. Sandsynligvis er den samlede effekt, en kombination af en reduktion i HbA1c og via andre effekter.<sup>64,65</sup> Derfor dækkes disse studier ikke under dette afsnit men under de relevante endepunkter.

## Nedre grænse for glykæmisk kontrol og individuelle mål for HbA1c ved type 2-diabetes

Der er god evidens for at intensiv glykæmisk kontrol reducerer incidensen af diabeteskomplikationer. Men ACCORD studiet italesatte at der også er en mulig risiko ved at stile efter en nær-normalisering af blodsukkeret.

En lang række post-hoc analyser fra ACCORD og andre studier har forsøgt at belyse hvilke faktorer hos patienterne der taler imod et lavt HbA1c-mål.

I ACCORD studiet stiledede man efter HbA1c på 6.0%, mens man i ADVANCE stiledede mod 6.5%, men ikke desto mindre var det opnåede HbA1c ens i de to grupper (6.4%). Post hoc analyser af ACCORD identificerede neuropati som en sikker modulerende faktor af effekten på mortalitet af intensiv behandling, mens høj HbA1c ved baseline og aspirin fandtes som mulige modulerende faktorer.<sup>66</sup> I tråd hermed var den positive effekt af intensiv behandling tydeligst hos patienter uden tidligere CVD og med HbA1c <8.0% ved baseline.<sup>39</sup> Behandling med insulin sås hyppigere i ACCORD studiet end i ADVANCE studiet,<sup>67</sup> men i ACCORD studiet var insulinbrug ikke associeret til øget mortalitet i den intensivt behandlede gruppe.<sup>66</sup>

Ligeledes var det opnåede HbA1c niveau under interventionen ikke associeret til øget mortalitet i ACCORD studiets intensivt behandlede gruppe, tværtimod var et højt opnået HbA1c-niveau associeret til øget

mortalitet i den intensivt behandlede gruppe.<sup>68</sup> I tillæg var mortaliteten også højere hos patienter hvor HbA1c ikke faldt eller ligefrem steg under de første år af studiet, om end dette mønster kun sås hos patienter i den intensivt behandlede gruppe<sup>68</sup> og kun hos personer over 65år.<sup>69</sup>

I ADVANCE fandt man ingen baseline karakteristika der var signifikant relateret til effekten på et kombineret makro- og mikrovaskulært endepunkt, om end effekten af intensiv behandling hos patienter med etableret CVD havde en trend mod 0-effekt.<sup>40</sup>

Risikoen for svær hypoglykæmi var øget med en faktor 3 hos patienter behandlet med intensiv glykæmisk kontrol, sammenlignet med patienter behandlet med standard behandling i ACCORD studiet.<sup>70</sup> Patienter med kendte tilfælde af hypoglykæmi havde en højere mortalitet, både i armen med intensiv behandling og i armen med standardbehandling, mens der relativt set var højere mortalitet i standardgruppen med kendte tilfælde af hypoglykæmi.<sup>71</sup> Et link mellem hypoglykæmi og mortalitet i ACCORD studiet er derfor ikke klar, selv om svær hypoglykæmi desuagtet skal undgås.

Enkelte meta-analyser har set på hvilke baseline faktorer der modulerer effekten af intensiv behandling. I meta-analysen af Manucci et al fandt man at høj BMI og lang diabetesvarighed signifikant reducerede den positive effekt af intensiv behandling på kardiovaskulær død, mens man ikke fandt nogen signifikante modulatorer af effekten af intensiv glykæmisk kontrol på kardiovaskulær sygdom.<sup>44</sup> I meta-analysen af Turnbull et al fandt man derimod at etableret kardiovaskulær sygdom modulerede effekten af intensiv behandling på kardiovaskulære events signifikant, således at der ikke var effekt af intensiv glykæmisk kontrol hos patienter med etableret CVD.<sup>46</sup> I meta-analysen af Hemmingsen et al fandt man at øget mortalitet af intensiv behandling var signifikant relateret til højere HbA1c ved baseline<sup>50</sup>.

De toneangivende studier i post-ACCORD æraen har ikke været treat-to-target studier, men sikkerhedsstudier specielt for SGLT2-hæmmere og GLP1-analoger. Disse har vist en kardiovaskulære risikoreduktion (se afsnittet om kardiovaskulær sygdom). Hvorvidt denne reduktion ses uanset HbA1c-niveauet er ikke specifikt undersøgt. Imidlertid tyder de foreliggende studier på at effekten også ses hos patienter med lavere niveauer af HbA1c. I REWIND-studiet, der testede dulaglutide mod placebo, fandt man at det primære kardiovaskulære endepunkt var homogent reduceret i subgrupperne over og under den mediane baseline HbA1c på 55.<sup>72</sup> Ligeledes er der for SGLT2-hæmmere vist reduktion af renale og kardiovaskulære endepunkter for højrisikopatienter uden diabetes – indikerende at den positive effekt også ses hos patienter med lav HbA1c.<sup>73,74</sup> Sammenlignet med SU og insulinbehandling er risikoen for hypoglykæmi markant lavere under behandling med SGLT2-hæmmere og GLP1-analoger (se afsnit om hypoglykæmi), hvilket også vil influere på HbA1c-målet der kan opnås uden negative virkninger.

Der findes ikke randomiserede studier der har testet overlegenheden af individuelle mål for HbA1c. Studiet ”diabetes care in general practice” initieret i 1988 brugte individuelle mål i en multifaceteret intervention der reducerede forekomsten af iskæmisk hjertesygdom. I midlertidig afstedkom den samlede intervention lavere HbA1c i interventionsgruppen (8.4 vs 9.0) og det vurderes at de individuelle mål i dette studie ikke kan sammenlignes med den kontekst individuelle mål defineres ud fra i 2021.<sup>75</sup>

Flere deskriptive studier har beskrevet karakteristika og målopfyldelse ved individuelt fastlagte HbA1c-mål. I et tysk studie fandt man at specielt tidligere hjertesvigt, perifer arteriesygdom, neuropati og høj baseline HbA1c, men ikke AMI var relateret til valg af højere HbA1c-mål. Målopfyldelsen var omkring 50% efter 6 måneder uanset om målet var stramt eller løst.<sup>76</sup> Et fransk studie inkluderende 747 patienter over 65 år og tildelte patienterne individuelle mål efter deres komorbiditet og fulgte dem i 3 år. 76.8% opnåede deres mål,

men man fandt ingen signifikant forskel i død, kardiovaskulære events eller hospitalisering mellem dem der opfyldte deres mål og dem der ikke gjorde.<sup>77</sup>

I konklusion er der således intet universelt HbA1c mål, men skal bero på en individuel vurdering ud fra diabetes-varighed, HbA1c, neuropati, etableret CVD og risiko for hypoglykæmi. I den nationale behandlingsvejledning angives individuelle behandlingsmål: HbA1c < 48 mmol/mol i de første år efter diagnosen. HbA1c < 53 mmol/mol senere i forløbet kan en stram kontrol blive tiltagende vanskelig, og der må sættes individuelle mål for behandlingen, hvor risikoen for hypoglykæmi og det realistisk opnåelige opvejes over for risikoen for mikrovaskulære komplikationer. HbA1c < 58 mmol/mol hos patienter med svingende glukose, tendens til hypoglykæmi, lang varighed af diabetes og makrovaskulære komplikationer, herunder iskæmisk hjertesygdom eller apoplexi, frarådes aggressiv medikamentel behandling af hyperglykæmien med flere lægemidler. HbA1c 58-75 mmol/mol hos patienter, hvor det primære behandlingsmål er symptomfrihed.<sup>6</sup>

### Glykæmisk regulering – indikatorer i andre lande

De svenske sundhedsmyndigheder har fastsat en standard på <20% af patienter med type 1-diabetes der må have HbA1c>70mmol/mol. For patienter med type 2-diabetes har man tilsvarende fastsat en standard på <10%<sup>78</sup>. Det svenske diabetesregister opgør desuden frekvensen af patienter med HbA1c<52mmol/mol, dog uden at have en standard herfor<sup>79</sup>. HbA1c var således <52mmol/mol hos 52.7% i primær-sektoren, hos 29.5% af patienter med type 2-diabetes i sekundærsektoren og hos 19.0% af patienter med type 1-diabetes i sekundærsektoren. For patienter med HbA1c>70mmol/mol er de tilsvarende tal 11.1%, 24.6% og 25.1%. Alle tal er fra 2015.

Den skotske diabetes survey angiver andelen af patienter med HbA1c<58 og HbA1c>75 mmol/mol, men har ikke fastsat standarder herfor.<sup>80</sup> Blandt patienter med type 1-diabetes havde 23.4% HbA1c<58 mmol/mol og 35.7% havde HbA1c>75mmol/mol i 2014. For type 2-diabetes var de tilsvarende tal 61.4% og 14.8%.

I England opereres der i den nationale diabetes audit med hvor mange der opfylder ”NICE target” på HbA1c≤58mmol/mol. Der er ikke fastsat en standard herfor. I 2014-15 opfyldte 29.9% af patienterne med type 1-diabetes målet mens 66.1% af patienterne med type 2-diabetes opfyldte målet.<sup>81</sup>

### Konklusion

Der er evidens for at intensiv glykæmisk kontrol reducerer forekomsten af AMI og et kombineret endepunkt af kardiovaskulær sygdom (1a). Effekten på mikrovaskulære komplikationer er klar hos type 1-diabetes patienter, mens effekten hos type 2-diabetes patienter er vist i veltilrettelagte randomiserede studier (1b). Mortalitet og kardiovaskulær mortalitet reduceres ved behandling med SGLT2-hæmmere og GLP1-analoger (1a), men hvor stor en del af effekten der kan tilskrives bedret glykæmisk kontrol er uklar. For ældre studier uden nyere præparater som SGLT2-hæmmere, GLP1-analoger og DDP4-hæmmere, hvor intensiveret glykæmisk kontrol primært er sket ved hjælp af SU, insulin og/eller glitazoner er der ikke fundet effekt af intensiv behandling på mortalitet og der er mulighed for at reduktion i Hba1c til 6.4 øger mortaliteten (1b). Som beskrevet i NBVen skal de fleste patienter stille efter HbA1c på 53 eller derunder og generelt er målet at meget få skal ligge over 75 mmol/mol. Målsætningerne som beskrevet i NBVen forventes dog revideret til 70 mmol/mol i stedet for 75mmol/mol i den pågående revision af NBVen hvorfor dette også introduceres i indikatorerne. NBVen angiver desuden et generelt HbA1c-mål for nydiagnosticerede på under 48mmol/l. Hos nogle patienter (med HbA1c<58)

skal være plads til eventuel afprøvning af livsstilsintervention før medicinsk behandling opstartes hvorfor behandlingsindikatoren opererer med iværksat behandling når HbA1c  $\geq 53$  mmol/mol. I tillæg anbefales også at behandlingen intensiveres, hvis HbA1c ved 2 konsekutive målinger er steget  $>5$  mmol/mol over det individuelt fastsatte behandlingsmål.

- Lav HbA1c som mål for god glykæmisk kontrol, reducerer risikoen for udvikling af mikrovaskulære komplikationer som retinopati, nefropati og neuropati hos personer med type 1- og type-2-diabetes (Evidensstyrke A).
- Lav HbA1c som mål for god glykæmisk kontrol, reducerer risikoen for udvikling af makrovaskulære komplikationer hos personer med type 1- og type 2-diabetes (Evidensstyrke A)
- Lav HbA1c som mål for god glykæmisk kontrol, reducerer mortaliteten hos personer med type 1- og type 2-diabetes (Evidensstyrke B)
- Et behandlingsmål for HbA1c til  $<53$  mmol/mol i de første år efter diagnosen reducerer mikro- og makrovaskulære komplikationer hos personer med nyopdaget type 2-diabetes. Det anbefales derfor at personer med HbA1c  $\geq 53$  mmol/mol får medicinsk antidiabetisk behandling (Evidensstyrke A).
- Hos personer i høj kardiovaskulær risiko og med lang diabetesvarighed kan behandling til HbA1c  $<48$  medføre øget mortalitet hos personer med type 2-diabetes (Evidensstyrke A)
- Generelt set er der endnu ikke evidens for specifikke HbA1c-mål, hverken på overordnet populationsniveau eller for specifikke subpopulationer (Evidensstyrke C).
- Behandlingsmålet for HbA1c skal individualiseres og risiko for og effekt af intensiv behandling på mikrovaskulær og makrovaskulær sygdom, mortalitet og hypoglykæmi afvejes (Evidensstyrke C)

## Indikatorer

På baggrund af ovennævnte har indikatorgruppen fastsat følgende indikatorer:

- Andelen af voksne med type 1 diabetes der har en HbA1c på  $\leq 53$  mmol/mol. Standard ej fastsat.
- Andelen af voksne med type 2 diabetes, der har en HbA1c på  $\leq 53$  mmol/mol. Standard ej fastsat.
- Andelen af voksne med type 1 diabetes der har en HbA1c på  $\geq 70$  mmol/mol. Standard ej fastsat.
- Andelen af voksne med type 2 diabetes, der har en HbA1c på  $\geq 70$  mmol/mol. Standard ej fastsat.
- Andelen af voksne med type 2 diabetes med HbA1c  $\geq 53$  mmol/mol som er sat i antidiabetisk behandling. Standard er mindst 95%

## Hypertension

Overordnet er det vigtigt at holde sig for øje at den akkumulerede viden om hypertension langt overvejende baserer sig på konsultationsblodtryk. Med den stigende fokus på mere valide metoder (se nedenfor) til måling af blodtrykket vil nedenstående konklusioner potentielt kunne ændres fremadrettet.

### Hypyghed

Hypertension er hyppigt forekommende hos personer med hhv. type 1- og type 2-diabetes. En systematisk gennemgang har fundet at prævalensen af hypertension hos personer med type 2-diabetes ligger mellem 29 og 95% i europa<sup>82</sup>, og på diagnostidspunktet har 50-77% af personerne med type 2-diabetes hypertension(2b).<sup>83-85</sup> Hypertension udvikles hos flertallet af personerne med type 2-diabetes.

I en kohorte af 27378 personer med type 1-diabetes med op til 26 års diabetes varighed, havde 8.1% hypertension, med stigende prævalens med stigende alder<sup>86</sup>. I DCCT studiet havde 1.0 % af personer med type 1-diabetes hypertension,<sup>87</sup> men over en periode på 18 år udviklede 39% af personerne i DCCT hypertension,<sup>88</sup> mens 60% modtog anti-hypertensiva efter 30 års opfølgning.<sup>89</sup>

### Associationer mellem hypertension og morbiditet

Individuelle data for 1 mio hypertensionspatienter viser en lineær sammenhæng mellem blodtryk og risikoen for fatal apopleksi, fatal iskæmisk hjertesygdom og død af andre vaskulære årsager ned til et blodtryk på 115/75. Analyser medinddragende diabetesstatus blev også foretaget og dette ændrede ikke på de fundne sammenhænge.<sup>90</sup> Lignende resultater er fundet i UKPDS for type 2-diabetes hvor lavere blodtryk var associeret med reduceret risiko for AMI (RR 11% [7-14%]) og diabetes-relateret død (RR 15% [12-18%]) per 10mmHg lavere systolisk blodtryk (2b).<sup>91</sup> Også i ”Hypertension in Diabetes Study Group (HDS)”<sup>92</sup> hvor 3648 personer med nyligt diagnosticeret type 2-diabetes blev fulgt i gennemsnitlig 4,6 år fandt man, at personer med hypertension (BT>160/90 mmHg) havde en øget forekomst af diabetes-relateret død, primært kardiovaskulær død (aldersjusteret OR 1.82 [1.28-2.59]). Andre studier har vist lignende resultater- også for type 1-diabetes.<sup>93</sup> Hypertension er tværsektionelt fundet at være associeret med perifer arteriesygdom.<sup>94</sup>

En meta-analyse af individuelle data fra tværsektionelle studier har fundet at hypertension er en risikofaktor for uspecifiseret retinopati, men også specifikt for proliferativ retinopati, samt diabetisk makulopati.<sup>36</sup> Meta-analysen stratificerede ikke analysen for diabetestype, men individuelle kohorte studier har vist lignende resultater for type 1-diabetes<sup>95,96</sup> og for incidensen af retinopati ved type 2-diabetes.<sup>97</sup> Hypertension som risikofaktor for retinopati er dog ikke fundet konsistent i alle studier omhandlende type 1-diabetes.<sup>98</sup> I to danske studier fandt man i det ene ingen sammenhæng mellem hypertension og proliferativ retinopati<sup>99</sup> mens man i et andet fandt diastolisk blodtryk som værende relateret til proliferativ retinopati.<sup>100</sup>

Der foreligger ingen meta-analyser af associationen mellem hypertension og nefropati, hverken for type 1-diabetes eller type 2-diabetes. Et review af Radcliffe et al fandt konsistent at systolisk blodtryk er en risikofaktor for ESRD og for fald i eGFR hos personer med type 2-diabetes.<sup>101</sup> I ADVANCE studiet fandt man at systolisk blodtryk var associeret med renale events (HR 1.12 [1.05-1.21]) per 10 mmHg og udvikling af albuminuri (HR 1.04 [1.02-1.06]) per 10 mmHg).<sup>102</sup> For personer med type 1-diabetes konkluderer reviewet af Radcliffe et al at studierne generelt er små og at det er usikkert at konkludere noget om associationen mellem hypertension og nefropati.<sup>101</sup> I EDIC/DCCT studiet fandt man at det systoliske blodtryk under follow-up var associeret med udvikling af makroalbuminuri (HR 1.71 [1.49-1.97]) per 10mmHg og reduktion af eGFR (HR 1.91 [1.65-2.21]) per 10mmHg). Lignende sås for diastolisk blodtryk (makroalbuminuri HR 2.03 [1.63-2.53] og reduktion i eGFR HR 2.17 [1.67-2.82]) per 10 mmHg).<sup>103</sup>

Hypertension er associeret med neuropati hos personer med type 1-diabetes.<sup>104,105</sup> Denne association har imidlertid ikke kunnet påvises hos personer med type 2-diabetes.<sup>106-113</sup>

## Effekt af antihypertensiv behandling

Effekten af antihypertensiv behandling på makrovaskulære og mikrovaskulære komplikationer hos personer med diabetes er undersøgt i to meta-analyser<sup>114,115</sup>. Meta-analysen af Emdin et al fandt at den relative risiko per 10 mmHg reduktion i systolisk blodtryk ved intensiv antihypertensiv behandling var 0.87 (0.78-0.96) for mortalitet, 0.89 (0.83-0.95) for kardiovaskulære sygdom, 0.88 (0.80-0.98) for iskæmisk hjertesygdom, 0.73 (0.64-0.83) for apopleksi, 0.86 (0.74-1.00) for hjertesvigt, 0.91 (0.74-1.12) for ESRD, 0.87 (0.76-0.99) for retinopati og 0.83 (0.79-0.87) for albuminuri. Brunstrøm og Carlberg fandt lignende resultater med RR 0.92 (0.87-0.96) for mortalitet, 0.92 (0.82-1.03) for kardiovaskulær mortalitet, 0.87 (0.81-0.94) for myokardieinfarkt, 0.87 (0.79-0.96) for apopleksi, 0.82 (0.75-0.89) for hjertesvigt, 0.88 (0.80-0.97) for ESRD, 0.95 (0.61-1.49) for amputationer og 0.79 (0.46-1.37) for blindhed (1a).<sup>115</sup> Der er således evidens for signifikant effekt af blodtryksreduktion på mortalitet, iskæmisk hjertesygdom og AMI, apopleksi, hjertesvigt, ESRD, albuminuri og retinopati, men ikke på kardiovaskulær mortalitet, amputationer eller blindhed. Neuropati blev ikke undersøgt i de nævnte meta-analyser, men en tidligere meta-analyse angiver at blodtryksreduktion ikke reducerede risikoen for neuropati signifikant og OR indikerede snarere en risikoøgning (3 studier, OR 1.26 [0.98-1.62]).<sup>116</sup> Den primære forskel mellem de to meta-analyser er at Brunstrøm inkluderede data fra yderligere 21 studier hvor data fra studierne diabetespopulationer ikke er publiceret tidligere.<sup>115</sup>

## Hvad er behandlingsmålet for antihypertensiv behandling?

Emdin et al. stratificerede i deres meta-analyse studier med systolisk blodtryk over ( $\geq$ ) og under 140 mmHg ved forsøgenes start. For studier med udgangsbloodtryk < 140 mmHg fandt man signifikant reduktion af apopleksi og albuminuri ved intensiv behandling. Der sås signifikant øget risiko for kardiovaskulær død ved intensiv behandling, når systolisk blodtryk var < 140 mmHg ved studiestart (HR 1.15 [1.00-1.32]). Metaregressionsanalyse viste lignende resultater med et skæringspunkt på 141 mmHg mellem positiv og negativ effekt af intensiv behandling på kardiovaskulær død. Der fandtes ingen signifikant effekt af intensiv behandling ved sBT < 140 mmHg på apopleksi. En lignende stratificering blev også udført for diastolisk blodtryk. Her fandtes ingen signifikant effekt på de nævnte endepunkter når diastolisk blodtryk var under 80 mmHg, ej heller øget risiko for kardiovaskulær død (HR 1.08 [0.82-1.41]). Metaregressionsanalyse fandt dog at risikoen for kardiovaskulær død ved intensiv behandling steg signifikant for hver 10 mmHg lavere diastolisk blodtryk, med et skæringspunkt på 78 mmHg mellem positiv og negativ effekt på kardiovaskulær død<sup>115</sup>. Ovenstående meta-analyse indeholder data for personer med både type 1-diabetes og type 2-diabetes, men langt hovedparten af studierne er udført blandt personer med type 2-diabetes. Kun 2 studier i meta-analysen er udført blandt personer med type 1-diabetes – og det blandt normotensive. Heraf og efter litteratursøgning må det konkluderes at evidensen for anti-hypertensiv behandling blandt personer med type 1-diabetes er ekstremt mangelfuld og beror på ekstrapolation fra resultater på hårde endepunkter blandt personer med type 2-diabetes og personer uden diabetes. Signifikant modifikation af risikoen for kardiovaskulær død hos personer med diabetes behandlet til BT under 130 sås også i en nyere meta-analyse. Denne interaktion sås ikke hos personer uden diabetes.<sup>117</sup>

De 3 meta-analyser specifikt indskrænket til personer med diabetes var dog analyseret på studieniveau. En meget nylig meta-analyse på person-niveau fra The Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration har kastet yderligere lys over hvilket behandlingsmål der skal behandles efter.<sup>118</sup> Meta-analysen fandt ingen effektmodifikation af baseline systolisk blodtryk på risikoen for en række kardiovaskulære endepunkter. Dette gjaldt også for personer med systolisk blodtryk < 120 mmHg. Ligeledes fandt de heller ingen effektmodifikation ved stratificering for etableret kardiovaskulær sygdom. Desuden sås større risikoreduktion jo større reduktion i systolisk blodtryk der opnåedes i studiet. Meta-analysen var ikke indskrænket til personer med diabetes, men en substantiel andel af personerne havde diabetes. I meta-analysen af Brunstrøm et al indgik 22439 patienter med systolisk blodtryk under 140, mens der i The Blood

Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration indgik over 90000 personer i subgruppen med systolisk blodtryk <140.

En række studier har specielt givet viden om målet for blodtryksreduktionen hos personer med diabetes. I HOT studiet randomiserede man personerne til at opnå diastolisk blodtryk på enten 90, 85 eller 80 mmHg. Udgangsbloodtrykket var 170/105 mmHg. Det systoliske blodtryk blev reduceret til 143.7/85.2, 141.4/83.2 og 139.7/81.1 mmHg i de 3 grupper. Blandt personerne med diabetes var der kun signifikant forskel mellem grupperne med <85 og <80 mmHg for kardiovaskulær mortalitet. Studiet bekræfter således den gavnlige effekt af at sænke det systoliske blodtryk til under 140 og det diastoliske blodtryk til under 83. ADVANCE-studiet hvor der fra et udgangsbloodtryk på 145/81 opnåedes blodtryk på 140/76 og 135/74 systolisk i de 2 grupper med en signifikant reduktion af et kombineret mikro- og makrovaskulært endepunkt samt reduceret kardiovaskulær mortalitet og mortalitet.<sup>119</sup> ACCORD studiet hvor der fra systolisk blodtryk på 139/76 opnåedes 119/64 og 134/70 mmHg i de to behandlingsgrupper var risikoen for det primære endepunkt HR 0.88 (0.73-1.06), mens HR for mortalitet og kardiovaskulær mortalitet var hhv. 1.07 (0.85-1.35) og 1.06 (0.74-1.52) for personer med intensiv blodtryksreduktion. Forekomsten af apopleksi var signifikant reduceret med et risikoestimat på 0.59 (0.39-0.89). Der var signifikant flere der ved studiets afslutning havde eGFR <30 i den intensivt behandlede gruppe (4.2% vs. 2.2%).<sup>120</sup>

Der er diskrepans mellem hvilke blodtryksmål der anbefales. ADA anbefaler et mål <140/90 mmHg for personer med lav kardiovaskulær risiko, mens der for personer med høj kardiovaskulær risiko anbefales <130/80 såfremt det kan opnås uden betydende bivirkninger.<sup>121</sup> NICE anbefaler et mål <140/90. European Society of hypertension anbefaler <130/80, men dog systolisk blodtryk 130-140 mmHg hos personer over 65år.<sup>122</sup> mens den gældende danske NBV anbefaler <130/80.<sup>123</sup> Den danske NBV lægger vægt på HOT, ADVANCE og ACCORD-studierne som beskrevet ovenfor.

### Hvilken antihypertensiv behandling skal vælges?

Effekten af den blodtryksnænkende behandling afhænger generelt ikke af hvilket antihypertensivt middel, der anvendes.<sup>124-126</sup> Disse resultater gælder personer uden nefropati.

En meta-analyse af 19 randomiserede studier har sammenlignet angiotensin-2-receptorblokkere (ARB) og ACE-hæmmere under et med andre anti-hypertensiva og fandt ingen forskel mellem de 2 behandlingsmodaliteter for mortalitet (RR 0.99 [0.93-1.05]), kardiovaskulær mortalitet (RR 1.02 [0.83-1.24]), apopleksi (RR 1.02 [0.83-1.24]), revaskularisering (RR 0.97 [0.77-1.22]), kardiovaskulære endepunkter (RR 0.97 [0.89-1.06]), AMI (RR 0.87 [0.64-1.18]), hjertesvigt (RR 0.90 [0.76-1.07]) eller ESRD (RR 0.99 [0.78-1.28])<sup>124</sup>. Direkte sammenligning med calciumantagonister fandt en reduceret risiko for hjertesvigt (RR 0.78 [0.70-0.88]) ved ARB/ACE-hæmmer behandling, mens der ikke fandtes signifikante forskelle for de øvrige endepunkter.<sup>124</sup>

En netværksmeta-analyse af 63 studier med 36.917 personer med diabetes bekræfter ovenstående meta-analyse. Man fandt ingen signifikante forskelle i mortaliteten mellem antihypertensive stofklasser i monoterapi eller mellem forskellige former for kombinationsterapi.<sup>126</sup> Meta-analysen fandt at ACE-hæmmer plus calciumkanalblokker (CKB) og ACE-hæmmer plus diuretika havde størst sandsynlighed for at være den bedste behandling til reduktion af mortaliteten med sandsynlighed på hhv. 73.9% og 12.5%. Dette indikerer sandsynligvis blot at større blodtryksreduktion øger risikoreduktionen. Meta-analysen så også på risikoen for udvikling af ESKD. Der fandtes ingen signifikante forskelle mellem de antihypertensive stofklasser i risikoen for udvikling af ESKD, men sandsynligheden var størst for at ACE-hæmmere eller ARBs er den bedste behandling med sandsynlighed på hhv. 29.6% og 26,6%. Til gengæld fandt man at ACE-hæmmerbehandling som den eneste stofklasse signifikant reducerede risikoen for fordobling af creatinin ved behandling sammenlignet med placebo (OR på 0.58 (0.32-0.90)) (1a). Tilsvarende var OR 0.76 (0.47-1.32) for ARBs. Der var ingen signifikante

forskelle i direkte sammenligning med andre anti-hypertensive stofklasser – om end pointestimatere var vel under 1, reflekterende lav præcision af estimaterne. Sandsynlighed for at ACE-hæmmere var det bedste behandlingsvalg ift. fordobling af kreatinin var 79.5% og 63.7% for at ARBs rangerer nr.2.<sup>126</sup> Kardiovaskulær mortalitet er på lignende vis blevet evalueret i en anden meta-analyse hvor kombinationsbehandling (ACE-hæmmere plus CKB) som eneste modalitet reducerede risikoen signifikant.<sup>125</sup>

Disse resultater ligger til grund for at man i de nyeste 2017 ADA Guidelines har slækket på indikationen for ARBs eller ACE-hæmmere som førstevalg hos personer uden nefropati hvor målet er at reducere kardiovaskulær sygdom.<sup>127</sup> Samlet set er evidensen for brug af ACE-hæmmere og ARB som førstevalg således ikke konsolideret og yderligere studier er nødvendige for at belyse problemstillingen. Overordnet set peger evidensen dog i retning af at brug af ACE-hæmmere og ARBs reducerer risikoen for renale komplikationer og at de sammenlignet med CKB reducerer risikoen for hjertesvigt. For personer med albuminuri henvises til afsnittet om albuminuri.

### Hvordan måles blodtrykket?

Blodtrykket måles ambulant siddende enten auskultatorisk eller ved brug af et automatisk blodtryksapparat. Dansk hypertensionsselskab anbefaler at konsultationsblodtryk kun bruges til screening for hypertension.<sup>128</sup> De fælles guidelines for type 2-diabetes 2017 anbefaler at diagnostik og behandling understøttes og suppleres med hjemmeblodtryk eller døgnblodtryk ved tvivl<sup>129</sup>. Hjemmeblodtryk og døgnblodtryk har på grund af et øget antal målinger en højere reproducerbarhed og præcision. Automatiserede målinger i et roligt rum uden sundhedspersonale, hjemmeblodtryk eller døgnblodtryksmålinger kan bruges til at verificere blodtryksniveauet hvis konsultationsblodtrykket er for højt. Automatiseret blodtryksmåling, hjemmeblodtryk eller døgnblodtryksmåling måler markant lavere en blodtryk end konsultationsblodtryk, med en forskel fra 7-14 mmHg afhængig af setting.<sup>130,131</sup> Det anbefales, at man anvender et valideret apparat ([www.bhsoc.org](http://www.bhsoc.org)). White coat hypertension er ikke forbundet med signifikant øget kardiovaskulær risiko, om end en let øget risiko ikke kan udelukkes.<sup>132</sup> Til gengæld er maskeret hypertension (forhøjet blodtryk hjemme men normalt i klinikken) forbundet med øget risiko og bør behandles.<sup>132</sup> I ikke-diabetes populationer er der nogen evidens for at hjemmeblodtryk<sup>133,134</sup> og døgnblodtryk<sup>132-135</sup> har større prognostisk værdi end konsultationsblodtryk med hensyn til at forudsige kardiovaskulær sygdom og target organ damage. Dette er også undersøgt i få studier inkluderende personer med diabetes, hvor et studie med type 2-diabetes har vist at døgnblodtryk er associeret med kardiovaskulære events udover konsultationsblodtryk<sup>136</sup>, mens døgnblodtryk fandtes associeret med albuminuri hvorimod konsultationsblodtrykket ikke var associeret hermed (både type 1-diabetes og type 2-diabetes).<sup>137</sup>

I SPRINT studiet, inkluderende ikke-diabetikere, og ACCORD studiet, inkluderende personer med diabetes, blev blodtrykket målt med automatiseret blodtryk uden andre personer til stede i rummet, til forskel fra konsultationsblodtryk i alle andre historiske randomiserede blodtryksstudier.<sup>120,138</sup> I disse studier var målet på <120 systolisk sammenlignet med 140 i kontrolgruppen og i SPRINT var intensivt behandlet blodtryk forbundet med lavere forekomst af det primære kardiovaskulære endepunkt, mens der i ACCORD ikke var nogen signifikant forskel mellem grupperne. I SPRINT blev der ligeledes screenet for ortostatisk hypotension for at minimere risikoen for negative effekter af den intensive behandling.

### Hvor ofte skal blodtrykket måles?

I de fleste guidelines anbefales det, at blodtrykket måles ved hvert rutinetjek, som ofte er hver 3. måned<sup>4,127</sup>(D).



### **Kan resultatet anvendes i Dansk Diabetes Database?**

Information om blodtryk og antihypertensiv behandling hos diabetikere kan umiddelbart anvendes i DDD. Ved fastlæggelse af en standard for blodtryksniveauet lægges der vægt på, at 1) et enkelt indrapporteret blodtryk ikke er tilstrækkeligt grundlag for at iværksætte anti-hypertensiv behandling, 2) at nogle ambulatorier/praksis ikke kan indberette hjemmeblodtryk eller døgnblodtryk til DDD, selvom beslutningen om blodtryks-sænkende behandling hviler på disse og selvom indikatoren for blodtryk er defineret ud fra det blodtryk der behandles efter, og 3) eventuelle bivirkninger til behandling betyder, at ikke alle personer med forhøjet blodtryk kan behandles (BT <140/85 mmHg er angivet som mål hos udvalgte personer i NBV). 4) Rapporteringssystemerne rapporterer ikke nødvendigvis det blodtryk som behandleren har baseret sit kliniske valg ud fra. På den baggrund er der valgt et indikatorblodtryksmål på 140/90 mmHg til forskel fra <130/80 i de danske guidelines.

### **Konklusion**

- Behandling af hypertension reducerer risikoen for både mikro- og makrovaskulære komplikationer hos personer med diabetes (Evidensstyrke A)
- Ved behandling af personer med systolisk blodtryk over 140 mmHg og/eller 80 mmHg reduceres risikoen for mikro- og makrovaskulære komplikationer hos personer med diabetes (evidensstyrke A)
- Ved behandling af personer med systolisk blodtryk under 140 mmHg reduceres risikoen for mikro- og makrovaskulære komplikationer sandsynligvis, men evidensen specifikt for personer med diabetes er mindre stærk (evidensstyrke B)
- Den særskilte evidens blandt personer med type 1-diabetes er meget mangelfuld og resultaterne ovenfor er drevet af studier blandt personer med type 2-diabetes og personer uden diabetes
- Regelmæssig blodtrykskontrol bør være en del af den daglige kliniske kontrol (Evidensstyrke D)
- Hjemmeblodtryksmåling eller døgnblodtryksmåling anbefales i tilfælde med white-coat hypertension eller borderline forhøjet blodtryk (Evidensstyrke C).

### **Indikatorer**

På baggrund af ovennævnte har indikatorgruppen fastsat følgende indikatorer:

- Andelen af voksne som har fået målt blodtryk 15 mdr. inden skæringsdato. Standard er sat til mindst 95%
- Andelen af voksne med type 1 diabetes med blodtryk  $\leq$  140/90 mmHg. Standard er sat til mindst 85%
- Andelen af voksne med type 2 diabetes med blodtryk  $\leq$  140/90 mmHg. Standard er sat til mindst 80%

Såvel konsultationsblodtryk som hjemmeblodtryk kan anvendes. Det blodtryk der rapporteres til DDD, skal være det blodtryk klinikerens har brugt i den kliniske beslutning om behandling eller ikke.

## Lipider

Den diabetiske dyslipidæmi er typisk karakteriseret ved forhøjet triglycerid og lavt HDL kolesterol, mens total- og LDL kolesterol kun er let forhøjet (2b).<sup>139-142</sup> På diagnose tidspunktet har 70% af personer med nydiagnosticeret type 2-diabetes et total kolesterol >5 mmol/l (2b).<sup>85</sup> I en dansk befolkningsundersøgelse, Inter99, fandt man, at 20% havde et HDL kolesterol <0.9 mmol/l hos mænd og <1.0 mmol/l hos kvinder, og samtidig havde 55% et triglycerid-niveau >1.7 mmol/l (2b).<sup>143</sup>

## Associationer mellem lipidniveauer og risikoen for kardiovaskulære tilfælde

LDL kolesterol er signifikant associeret med øget risiko for kardiovaskulære tilfælde og kardiovaskulær død i en kohorte af personer med type 2 diabetes (2a).<sup>144</sup> Lav HDL<sup>140</sup> og høj triglycerid<sup>142</sup> er ligeledes associeret med øget risiko for koronar hjertesygdom (2b). Total kolesterol og TG, men ikke LDL-C, er associeret med perifer arteriesygdom i tværsektionelle studier.<sup>94</sup>

## Effekt af behandling

### Livsstilsændringer

Vægttab og øget motion hos overvægtige type 2-diabetikere har vist sig at øge HDL-kolesterol og sænke triglycerid (1a),<sup>145-147</sup> (2b),<sup>148</sup> (3b)<sup>149</sup> og (1b).<sup>150,151</sup> På trods af disse resultater har det været svært at vise at intensiv livsstilsintervention reducerer forekomsten af CVD eller mortaliteten, på trods af den nævnte effekt på de kardiovaskulære risikofaktorer.<sup>152</sup> Imidlertid er hovedproblemet at livsstilsinterventionen er meget svær at bibeholde over tid (>1år).<sup>153,154</sup> Hos personer i Look ahead studiet, der formåede at øge deres aktivitetsniveau eller opnåede vægttab fandt man således, i modsætning til i hovedstudiet, en signifikant reduktion i kardiovaskulære tilfælde (2a).<sup>155</sup> Ligeledes har man hos personer med prædiabetes fundet at intensiv livsstilsintervention sammenlignet med standard intervention reducerer mikro- og makrovaskulære komplikationer, samt mortalitet, i et randomiseret design.<sup>156</sup> Livsstilsintervention anbefales som grundlæggende tiltag hos personer med diabetes,<sup>3</sup> og at de anbefalede kostråd følges med indtagelse af mindre mættet fedt.<sup>157</sup> Om indholdet af kolesterol i kosten er af betydning for udvikling af CVD er uafklaret og insufficient belyst.<sup>158</sup> Endvidere bør den glykæmiske kontrol optimeres, hvilket primært vil have en effekt på fald i triglycerid.<sup>159</sup>

### Farmakologisk behandling

Statin er den primære behandling af dyslipidæmi da effekten på kardiovaskulær sygdom er yderst veldokumenteret. 14 statin-studier omfattende individuelle data for 18.686 personer med diabetes i alderen 40-83 år (1466 med type 1-diabetes, 17220 med type 2-diabetes) er undersøgt i en meta-analyse (1a).<sup>160</sup> Konklusionen på denne meta-analyse er, at statinbehandling resulterer i en reduktion af total-dødelighed på 9%, en reduktion af den kardiovaskulære dødelighed på 13% og en reduktion i kardiovaskulære hændelser på 21% for hver reduktion i LDL-kolesterol på 1 mmol/l (1a). Det omfattende studie viste, at effekten var signifikant i alle subgrupper og således uafhængig af forudgående kardiovaskulære sygdom og risiko. Hos personer med type 1-diabetes var effekten sammenlignelig med type 2-diabetes, dog ikke signifikant, hvilket formentlig skyldes det lave antal personer med type 1-diabetes i de inkluderede studier. I studierne indgår stort set ingen personer <40 år uden kendt kardiovaskulær sygdom. En meta-analyse har desuden sammenlignet standard statindoser med intensive statindoser hos personer med diabetes med kendt kardiovaskulær sygdom og her fandt man en signifikant risikoreduktion (RR0.91 [0.84, 0.98]) af et kombineret kardiovaskulært endepunkt associeret med intensive doser.<sup>161</sup>

Behandling med statin reducerer også mortaliteten hos personer med perifer arteriesygdom.<sup>162</sup>

Behandling med fibrater hos personer med forhøjede triglycerider (>2.3 mmol/L) er undersøgt i flere studier inkluderende personer med type 2-diabetes og en meta-analyse konkluderer at fibrater reducerer forekomsten af iskæmisk hjertesygdom (IRR 0.84 [0.74-0.96]) (1a)<sup>163</sup>, mens der for AMI og apopleksi sås punktestimater godt under 1 om end præcisionen af estimaterne ikke var signifikant med IRR på hhv. 0.88 (0.69-1.12) og 0.87 (0.73-1.05). Fatal iskæmisk hjertesygdom var ikke nedsat hos personer behandlet med fibrat med IRR på 0.96 (0.77-1.20), men i analyser uden studier med ubalanceret brug af statiner fandtes IRR på 0.61 (0.41-0.91).<sup>163</sup> Derudover har man i FIELD-studiet en signifikant nedsat risiko for retinopati og amputationer i gruppen behandlet med fenofibrat (til trods for ubalanceret brug af statiner).<sup>164</sup> I ACCORD-studiet testede man kombinationen af fenofibrat og statin mod statin i monoterapi og fandt ingen effekt på et kombineret kardiovaskulært endepunkt. Subgruppe-analyser for ACCORD og FIELD fandt dog at der var sandsynlig effekt på det kardiovaskulære endepunkt for personer med lav HDL og høj triglycerid.<sup>165,166</sup> Fibrat kan således have anvendelse ved statinintolerance eller høje triglycerider på trods af statinbehandling.<sup>156</sup>

Kolesterolabsorptionshæmmere (ezetimibe) er ikke testet mod placebo mhp evaluering af kardiovaskulær effekt og andre hårde sikkerhedsendepunkter<sup>167</sup> (se publikationens fulde rapport).

Depot-niacin (nicotinsyre) er taget af markedet da HPS2-THRIVE studiet viste at tillæg af niacin til statin ikke havde signifikant effekt på kardiovaskulær sygdom og samtidig havde en uacceptabel bivirkningsprofil<sup>168</sup>

#### Farmakologisk kombinationsbehandling

Tillæg af ezetimibe til statin i moderate doser sammenlignet med statin i monoterapi er evalueret i højrisikopopulationer hvor langt størstedelen havde etableret kardiovaskulær sygdom og 25-30% havde diabetes<sup>169</sup>. Langt hovedparten af data hidrører fra IMPROVE-IT. Samlet set fandt man ingen effekt på mortalitet, mens der er moderat evidens for en reduktion af non-fatal AMI og lav evidensgrad for en reduktion af apopleksi. Kombinationsbehandling er ikke testet mod intensiv statinterapi.

### Terapeutisk mål for behandlingen af dyslipidæmi ved type 2-diabetes

Eftersom effekten af lipidsænkende behandling, primært medieres via fald i LDL-kolesterol, er LDL-kolesterol således den centrale markør for behandlingsbehov og behandlingsmål.

Der er 2 gennemgående forhold der beskriver evidensgrundlaget for hvilket LDL-C mål man skal gå efter. 1) Grupper for hvem der er direkte evidens for hvor langt man kan gå ned. 2) Grupper for hvem den uhyre store homogenitet i risikoreduktionen ved behandling af LDL-C er det overordnede princip bag rekkommendationen.<sup>170</sup> Der er høj grad af evidens for at behandling af personer uden etableret kardiovaskulær sygdom, med baseline LDL-C >2.5 mmol/l, ned til LDL-C omkring 1.8 mmol/l under behandling, reducerer incidensen af kardiovaskulær sygdom.<sup>160</sup>

Evidensen er sværere at tolke for patienter med lavere LDL-C end 2.5 mmol/l. En meta-analyse indskrænkede analysen til studier hvor baseline LDL-C var under 2.07 mmol/l og viste at intensiv behandling sammenlignet med mindre intensiv behandling signifikant reducerer et komposit kardiovaskulært endepunkt.<sup>171</sup> Analysen var ikke indskrænket til personer med diabetes, men diabetes modificerede ikke resultaterne i meta-analysen om end interaktionsundersøgelsen ikke var begrænset til subgruppen af studier med baseline LDL-C <2.07 mmol/l. Subgruppen bestod af et par store studier der inkluderede personer med etableret koronar hjertesygdom, samt pooled data fra en undergruppe af personer fra Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators hvor baseline LDL-C var <2.0 mmol/l. Status for etableret kardiovaskulær sygdom eller kardiovaskulær risikogruppe blev ikke rapporteret for subgruppen fra CCT. Således må det konkluderes at resultatet strengt taget kun kan tilskrives personer med etableret kardiovaskulær sygdom. En lignende meta-analyse fandt ligeledes signifikant effekt af intensiv sænkning af LDL-C i en population med median LDL-C 1.6 mmol/l ned til LDL-C på 0.5 mmol/l. Denne effekt sås uanset om der blev brugt statin eller non-statin til at opnå LDL-C sænkningen.<sup>172</sup> Der sås ingen

alvorlige bivirkninger ved den intensive LDL-C sænkning.<sup>172</sup> Indskrænker man meta-analyserne til kun at se på mortalitet eller kardiovaskulær mortalitet er der dog indikation på at der kun kan findes en risikoreduktion for disse endepunkter når baseline LDL-C er 2.5mmol/l eller større.<sup>173</sup>

Den meget høje invarians i risikoreduktionen per 1 mmol/l sænkning af LDL-C er illustreret ved at der ikke er fundet heterogenitet i effekten i forhold til om sænkningen sker ved hjælp af statiner, ezetimibe eller PCSK9 hæmmere.<sup>171</sup> Ligeledes er der heller ikke fundet heterogenitet af effekten i forhold til primær vs sekundær forebyggelse, diabetes vs non-diabetes, om der er tale om monoterapi vs kombinationsterapi, statin vs placebo, moderat statindosis vs høj statindosis eller i forhold til baseline LDL-C.<sup>171,174,175</sup>

Det kan således konkluderes at der solid evidens for at sænke LDL-C til <2.6 mmol/l (1a) hos alle. Der er solid evidens for at sænke LDL-C til under 1.4mmol/l for alle med kendt hjertekarsygdom (1a). Studierne der ligger til grund for anbefalingerne er dog ikke treat-to-target studier og grænserne kommer således fra middelværdierne hos den intensivt behandlede gruppe i studierne. Der er ikke fundet evidens for en nedre grænse for effekten af sænkning af LDL-C (1b). Den absolutte risikoreduktion er størst hos personer med høj kardiovaskulær risiko. Da der ikke er særskilt evidens for at den relative risikoreduktion er større for personer med høj vs lav CVD risiko er dette baggrunden for at anbefale et mål på <1.8mmol/l for personer med høj risiko for kardiovaskulær sygdom (albuminuri, hypertension, rygning og arvelig disposition). Antallet af personer under 40 år er begrænset i de omtalte meta-analyser og evidensen i denne gruppe er sparsom. Imidlertid vil livstidsrisikoen være høj i denne gruppe og en individuel vurdering omkring behandling må gøres i disse tilfælde.<sup>176</sup>

I den fælles behandlingsvejledning for type 2-diabetes anbefales behandlingsmål for LDL-C<2.6mmol/l hos personer over 40 år og <1.8mmol/l hos patienter med tidligere kardiovaskulær sygdom eller kardiovaskulære risikofaktorer.<sup>129</sup> Medicinrådet har defineret kriterier for brug af PCSK9 hæmmere hvilket vil betyde at der vil være personer som på højeste tolererede statindosis og/eller ezetimibe ikke vil nå deres mål, men heller ikke vil kunne behandles med PCSK9 hæmmer.

## Måling af lipidstatus

De fleste guidelines for lipidsænkende behandling ved type 2-diabetes anbefaler måling af lipidstatus hvert år<sup>1,4,123</sup> (D), dels mhp. monitorering af behandlingsmål, og dels fordi lipidstatus indgår som en central parameter i en samlet vurdering af en persons kardiovaskulære risikoprofil. Totalkolesterol og triglycerid måles ved standardiserede metoder i Danmark, mens LDL-kolesterol de fleste steder er en beregnet værdi (såfremt TG er normal). Et studie har vist at ikke-fastende LDL-kolesterol, som anvendes i de fleste diabetesambulatorier, er lavere end fastende LDL-kolesterol, som indgår i statinundersøgelserne.<sup>177</sup> Forskellen er størst hvis LDL-kolesterol er beregnet og ikke målt direkte. Der er således en teoretisk risiko for at behandlingsbehovet underestimeres. De store fordele forbundet med måling af ikke-fastende lipider opvejer dog disse problemer(D).

## National behandlingsvejledning

Den nationale behandlingsvejledning angiver: "Er der ikke klinisk hjertekarsygdom anbefales, at alle over 40 år med LDL-kolesterol >2,5 mmol/l tilbydes farmakologisk behandling. Behandlingsmålet er:

- LDL-kolesterol <2,6 mmol/l eller mindst 50%'s reduktion ved LDL 2,6-5,2 mmol/l.

Hos højrisikopersoner (moderat til svært forhøjet albuminuri eller flere risikofaktorer som hypertension, rygning og arvelig disposition) og personer med hjertekarsygdom bør kolesterolsænkende farmaka gives til alle og behandlingsmålet er:

- LDL-kolesterol <1,8 mmol/l eller mindst 50%'s reduktion ved LDL 1,8-3,5 mmol/l.”

NB Ven angiver ligeledes at man kan overveje at stile mod LDL-C <1.4 mmol/l hos personer med etableret kardiovaskulær sygdom.

### Konklusion

- Hos diabetikere >40 år med eller uden hjerte-kar-sygdom er statinbehandling associeret med nedsat kardiovaskulær sygelighed og dødelighed (Evidensgrad A).
- Ved dyslipidæmi anbefales livsstilsændringer i form af minimeret fedtindtag og øget motion, samt vægttab ved overvægt, da dette sænker lipiderne (Evidensgrad B)
- Behandling af baseline LDL-C <2.0 mmol/l hos personer med koronar hjertesygdom behandlet ned til LDL-C på 1.4 mmol/l reducerer risikoen for kardiovaskulær sygdom (Evidensgrad A)
- Der er ikke fundet nogen nedre grænse for baseline LDL-C, hvorunder yderligere sænkning ikke har effekt på kardiovaskulære tilfælde (Evidensgrad B)
- Den absolute effekt af sænkning af LDL-kolesterol er størst hos personer med høj kardiovaskulær risiko (Evidensgrad A)

### Indikatorer

På baggrund af ovennævnte har indikatorgruppen fastsat følgende indikatorer:

- Andelen af voksne over 30 år som har fået målt LDL-kolesterol 15 mdr. inden skæringsdato. Standard er sat til mindst 95%
- Andelen af voksne med type 1 diabetes med LDL-kolesterol  $\leq 2.5$  mmol/l. Standard er ikke fastlagt
- Andelen af voksne med type 2 diabetes med LDL-kolesterol  $\leq 2.5$  mmol/l. Standard er sat til mindst 90%

På baggrund af ovennævnte har indikatorgruppen fastsat følgende årlig opgørelser:

- Andelen af personer med høj risiko som har LDL kolesterol <1,8 mmol/l. Standard er ikke fastlagt.
- Andelen af voksne som har fået målt LDL-kolesterol 15 mdr. inden skæringsdato. Standard er ikke fastlagt.

## Tobak

### Hyppighed

Prævalensen af rygere i en række longitudinelle studier er rapporteret til at ligge mellem 4.1 og 46%. Studierne er for de flestes vedkommende fra efter 2000 og fra USA eller Europa.<sup>178</sup> I DD2-studiet er prævalensen af aktive rygere opgjort i 2012 til 25%, mens 37% var tidligere rygere.<sup>179</sup>

### Rygning og associationer med morbiditet

Rygning er i den generelle population blandt andet associeret til kronisk obstruktiv lungesygdom, pneumoni, astma, kardiovaskulær sygdom, en lang række cancers, osteoporose og type 2-diabetes.<sup>180</sup> Også sekundær og tertiær eksposition har negative konsekvenser for sundheden.<sup>181</sup> Det estimeres at 450 mio mennesker globalt vil dø af tobak mellem 2000 og 2050.<sup>182</sup>

I tværnsnittstudier af personer med diabetes er ikke-rygere fundet at have lavere HbA1c end rygere (-0.61% [-0.88%, -0.33%]). Der er ligeledes fundet højere HDL-C (0.12mM [0.08mM-0.12mM]) og lavere LDL-C (-0.11mM [-0.21mM, -0.01mM]), mens der ikke fandtes forskelle i diastolisk eller systolisk blodtryk.<sup>183</sup>

Rygning var i en meta-analyse af kohortestudier med 1 132 700 personer med diabetes associeret til øget mortalitet (RR 1.55 (1.46-1.64)) og øget kardiovaskulær mortalitet (RR 1.49 [1.29-1.71]). Ligeledes sås en klar association til øget risiko for kardiovaskulær sygdom (RR 1.44 [1.34-1.54]), iskæmisk hjertesygdom (RR 1.51 [1.41-1.62]) og apopleksi (RR 1.54 [1.41-1.69]) (2b).<sup>178</sup> Tidligere rygning var også forbundet med en let øget mortalitet (RR 1.19 [1.11-1.28]), men rygere havde en betydelig øget mortalitet set i forhold til tidligere rygere (RR 1.53 [1.43-1.63]) (2b). Lignende resultater sås i en mindre meta-analyse<sup>184</sup>

Meta-analysen differencerede også analyserne på diabetestype og mortaliteten var øget ved rygning både hos personer med type 1-diabetes (RR 1.77 [1.52-2.07]) og type 2-diabetes (RR 1.53 [1.44-1.63]). Antallet af studier inkluderende personer med type 1-diabetes er få, men billedet er det samme som for den samlede diabetespopulation for de øvrige endepunkter.<sup>178</sup> Der er desuden en dosis-respons sammenhæng for rygning og mortalitet (2b).<sup>185</sup>

Rygning er meget kraftig associeret til og er den vigtigste risikofaktor for perifer arteriesygdom.<sup>94</sup>

Retinopati er ikke sikkert associeret med rygning, da der både hos personer med type 1-diabetes og type 2-diabetes er kohortestudier der viser en sammenhæng,<sup>186,187</sup> mens andre studier ikke har fundet en sammenhæng<sup>95,99,188-190</sup> eller en invers sammenhæng.<sup>97</sup> Der synes at være en klar sammenhæng mellem kronisk nyreinsufficiens og rygning i studier inkluderende personer med type 2-diabetes (2b), mens sammenhængen er mere usikker for type 1-diabetes.<sup>101</sup> Rygning er med nogen sandsynlighed associeret med perifer neuropati hos personer med type 1-diabetes og type 2-diabetes.<sup>191</sup>

### Rygeophørsinterventioner

Farmakologisk hjælp til rygeophør er mere effektivt end placebo. Forskellige former for nikotinprodukter, bupropion og varenicline øger alle betydeligt chancen for rygeophør.<sup>192</sup> Effekten specifikt hos diabetikere af disse farmakologiske midler er dog dårligt belyst. Randomiserede studier der specifikt har set på forskellige rygeophørsinterventioner hos personer med diabetes er få, heterogene hvad interventionen og comparator angår og effekten er usikker.<sup>193</sup> Der er dog studier der har vist at intensiv rygeophørsintervention kan have effekt.<sup>194</sup>

Effekten af rygeophør på HbA1c er ikke gennemgribende belyst men der er en trend mod at HbA1c stiger i de første år efter ophør, hvorefter HbA1c falder til ikke-rygeres niveau efter 10 år<sup>183</sup>. HDL-kolesterol stiger hurtigt efter rygeophør.<sup>183</sup> I den generelle population stiger vægten i gennemsnit 4-5kg efter 1 års tobaksabstinens.<sup>195</sup>

Rygeophør reducerer den kardiovaskulær morbiditet allerede inden for 4 år efter rygeophør i prospektive kohortestudier og vægtøgning forbundet med rygeophøret ændrer ikke ved denne association (2a).<sup>196</sup> Analysen blev også indskrænket til personer med diabetes og der blev ikke fundet effekt-modifikation.<sup>196</sup> Modellering af kohortestudier i den generelle population estimerer at den øgede risiko for iskæmisk hjertesygdom ved rygning er halveret efter 4.4 års abstinens fra tobak (2a).<sup>197</sup>

Effekten af rygeophør eller reduktion i tobaksmængden på hårde endepunkter er ikke undersøgt i nævneværdig grad med RCTs. Lovgivning der forbyder tobaksrygning på offentlige steder er evalueret i mange non-randomiserede studier. Evaluering af disse studier har vist en reduktion i risikoen for AMI<sup>198</sup>, reduktion af risikoen for andre kardiovaskulære endepunkter og en reduktion af mortalitet af tobaksrelaterede sygdomme (2b).<sup>199</sup>

Som en del af livsstilsintervention ved diabetes anbefales rygeafvænning til alle rygere og henvisning til kommunale rygestoptilbud i NBVen

## Konklusion

- Rygning er fortsat hyppigt blandt personer med diabetes
- Rygning er associeret med betydelig øget mortalitet og morbiditet herunder specielt kardiovaskulær morbiditet (Evidensstyrke B)
- Rygning er associeret med kronisk nyreinsufficiens hos personer med type 2-diabetes (Evidensstyrke B)
- Rygeophør reducerer mortalitet og kardiovaskulær morbiditet (evidensstyrke B)

## Indikatorer

På baggrund af ovennævnte har indikatorgruppen fastsat følgende resultatindikator

- Andelen af voksne med diabetes som er ikke-rygere. Standard er ikke fastlagt.

## BMI over normalområdet

Personer med type 2 diabetes er generelt overvægtige: kun 11% har en BMI mellem 20 -24.9, 37% har BMI 25-29.9, mens 52 % har BMI $\geq$ 30<sup>200</sup> I den seneste rapport fra dansk voksen database 2019-2020 har omtrent 50% af personer med type 1-diabetes BMI over 25 (median 25.6kg/m<sup>2</sup>) og andelen med overvægt blandt personer med type 1 diabetes har internationalt set været stigende igennem de seneste årtier.<sup>201</sup> Andelen med overvægt og fedme er større hos personer med type 1 end i den generelle population.<sup>201</sup>

Overvægt og fedme er associeret med øget incidens af en lang række sygdomme, men specielt incidensen af type 2 diabetes er kraftigt associeret til øget BMI.<sup>202</sup> Høj BMI er associeret med højere risiko for koronar hjertesygdom og apopleksi.<sup>203 202,204</sup> Hos personer med type 2 diabetes er associationen mellem BMI og mortalitet og kardiovaskulær mortalitet mere kompleks.<sup>205-207</sup> I den generelle population er BMI $>$ 30 associeret

med nedsat eGFR og albuminuri.<sup>208</sup>, mens BMI>25 er associeret med diabetisk nyresygdom<sup>209</sup> og neuropati<sup>210</sup> hos personer med type 2-diabetes.

Interventioner der signifikant reducerer vægten (varigt, >1år) er alle beskrevet i øvrige afsnit, da de har effekter der ligger ud over effekten på kropsvægten. SGLT2-hæmmere og GLP1-analoger reducerer vægten signifikant.<sup>211-213</sup> Kalorierestriktion og øget fysisk aktivitet kan inducere vægttab, men vægttabet er svært at holde over tid.<sup>153</sup> Bariatrisk kirurgi forårsager dog langt større vægttab på op til 50% af udgangsvægten.<sup>214,215</sup>

Ved diabetes anbefales livsstilsintervention i NBVen, der blandt andet har som mål at reducere eventuel overvægt hos patienterne. Hos patienter med diabetes og BMI>35 kg/m<sup>2</sup> er bariatrisk ligeledes en anerkendt behandling af både diabeten og overvægten.

På individniveau kan uintenderet vægttab være tegn på anden svær sygdom, hvorfor vægttab altid skal vurderes i sin kontekst.

## Konklusion

- BMI er associeret med risikoen for udvikling af komplikationer (Evidensgrad A)

## Indikatorer

På baggrund af ovennævnte har indikatorgruppen fastsat følgende årlig opgørelser:

- Fordelingen af <18,5; 18,5-24,9; 25-29,9; 30-34,9; 35-39,0;>40 hos voksne med type 1-diabetes
- Fordelingen af <18,5; 18,5-24,9; 25-29,9; 30-34,9; 35-39,0;>40 hos voksne med type 2-diabetes



## Kardiovaskulær sygdom

### Hyppighed type 2-diabetes

Ved debut har 17.1% af personer med type 2-diabetes etableret kardiovaskulær sygdom.<sup>216</sup> For den samlede danske type 2-diabetes population var prævalensen af et bredt kardiovaskulært endepunkt opgjort til 38.0 % i 2017 og prævalensen er fundet let stigende årligt siden 2006 (34.8%).<sup>217</sup> I en dansk national kohorte af personer med nylig type 2 diabetes fandt man en 5 års kumulativ incidens af et kombineret kardiovaskulært endepunkt hos mænd på 5.1% til 10.6% i hhv. højeste og laveste indkomst kvartil.<sup>218</sup> Tilsvarende 5 års kumulativ incidens var hos kvinder på hhv. 3.9% og 7.6%. For den samlede danske type 2-diabetes population er incidensen af et bredt kardiovaskulært endepunkt opgjort til 3.4 pr 100 personår i 2017 og incidensen er fundet let faldende årligt siden 2006 (4.4 pr 100 personår).<sup>217</sup>

Specifikt var prævalensen af iskæmisk hjertesygdom i den samlede danske type 2-diabetes population 21.4% i 2017, mens incidensen blev opgjort til 1.3 pr 100 personår. Incidensen har været faldende siden 2006 hvor den var 2.2 pr 100 personår.<sup>217</sup>

Specifikt var prævalensen af cerebrovaskulær sygdom i den samlede danske type 2-diabetes population 12.4% i 2017, mens incidensen blev opgjort til 1.2 pr 100 personår. Incidensen har været let faldende siden 2006 hvor den var 1.6 pr 100 personår.<sup>217</sup>

Specifikt var prævalensen af hospitalisering for hjertesvigt i den samlede danske type 2-diabetes population 7.6% i 2017, mens incidensen blev opgjort til 1.0 pr 100 personår. Incidensen har været let faldende siden 2006 hvor den var 1.3 pr 100 personår.<sup>217</sup>

Specifikt var prævalensen af anden aterosklerotisk sygdom (primært aterosklerose i underekstremiteterne, men dissektion og aneurismer var også inkluderet) i den samlede danske type 2-diabetes population 7.1% i 2017, mens incidensen blev opgjort til 0.8 pr 100 personår. Incidensen har været let faldende siden 2006 hvor den var 1.0 pr 100 personår.<sup>217</sup>

## Hyppighed type 1-diabetes

For den samlede danske type 1-diabetes population var prævalensen af et bredt kardiovaskulært endepunkt opgjort til 16.9 % i 2017 og prævalensen blev fundet let faldende årligt siden 2006 (17.6%).<sup>217</sup> For den samlede danske type 1-diabetes population blev incidensen af et bredt kardiovaskulært endepunkt opgjort til 1.4 pr 100 personår i 2017 og incidensen blev fundet let faldende årligt siden 2006 (2.0 pr 100 personår).<sup>217</sup> For personer med type 1-diabetes og type 2-diabetes med samme alder sås dog samme incidens og prævalens.

Specifikt var prævalensen af iskæmisk hjertesygdom i den samlede danske type 1-diabetes population 9.0 % i 2017, mens incidensen blev opgjort til 0.7 pr 100 personår. Incidensen har været let faldende siden 2006 hvor den var 1.0 pr 100 personår.<sup>217</sup>

Specifikt var prævalensen af cerebrovaskulær sygdom i den samlede danske type 1-diabetes population 5.8 % i 2017, mens incidensen blev opgjort til 0.6 pr 100 personår. Incidensen har været let faldende siden 2006 hvor den var 0.8 pr 100 personår.<sup>217</sup>

Specifikt var prævalensen af hospitalisering for hjertesvigt i den samlede danske type 1-diabetes population 2.6 % i 2017, mens incidensen blev opgjort til 0.3 pr 100 personår. Incidensen har været let faldende siden 2006 hvor den var 0.6 pr 100 personår.<sup>217</sup>

Specifikt var prævalensen af anden aterosklerotisk sygdom (primært aterosklerose i underekstremiteterne, men dissektion og aneurismer var også inkluderet) i den samlede danske type 1-diabetes population 4.9% i 2017, mens incidensen blev opgjort til 0.5 pr 100 personår. Incidensen har været let faldende siden 2006 hvor den var 0.8 pr 100 personår.<sup>217</sup>

Hos personer med type 1 diabetes på Fyn er incidensraten for hhv. AMI og apopleksi opgjort til 4.5 og 5.2 pr. 1000 personår, om end disse rater er betydeligt afhængige af alder og diabetesvarighed for personerne.<sup>219</sup> Personer med type 1-diabetes har en øget mortalitet sammenlignet med baggrundsbefolkningen (RR 3.82 [3.41, 4.29])<sup>220,221</sup>. Fatal og non-fatal iskæmisk hjertesygdom, apopleksi og kardiovaskulær sygdom generelt er alle klart forøget både hos mænd og kvinder med type 1-diabetes sammenlignet med baggrundsbefolkningen, men mere udtalt hos kvinder<sup>222</sup>.

## Interventioner der reducerer incidensen af kardiovaskulær sygdom

Som det er beskrevet i de foregående afsnit reducerer intensiv glykæmisk kontrol, behandling af hypertension og dyslipidæmi, samt rygestop incidensen af kardiovaskulær sygdom. Der er imidlertid interventioner der, via flere af disse risikofaktorer, men måske også via andre mekanismer, reducerer risikoen for kardiovaskulær sygdom.

Siden ACCORD studiet har specielt de kardielle sikkerhedsstudier for SGLT2-hæmmere og GLP1-analoger domineret udviklingen inden for behandling af type 2 diabetes. Disse studier var ikke designet til at teste intensiv glykæmisk kontrol men blot om de nye præparater negativt påvirkede risikoen for kardiovaskulær sygdom i forhold til standardbehandling (non-inferiority). GLP-analogerne liraglutid,<sup>223</sup> semaglutid,<sup>224,225</sup> exenatid,<sup>226</sup> lixisenatid,<sup>227</sup> og dulaglutid<sup>72</sup> var i en meta-analyse af de kardielle sikkerhedsstudier forbundet med en reduceret risiko for død, kardiovaskulær død, myokardieinfarkt, cerebrovaskulært infarkt og hospitalisering for hjertesvigt.<sup>228</sup> En stor andel af personerne i disse studier havde etableret CVD<sup>72,223-227</sup> og enkelte subgruppeanalyser indikerede at effekten på det primære endepunkt kun sås hos personer med etableret kardiovaskulær sygdom.<sup>223</sup> Denne interaktion fandtes dog ikke i meta-analysen og REWIND studiet, hvor

majoriteten ikke havde etableret kardiovaskulær sygdom, reducerede dulaglutid også risikoen for kardiovaskulære events.<sup>72</sup> På den anden side havde personerne uden etableret kardiovaskulær sygdom en høj kardiovaskulær risiko. Derfor er evidensniveauet højest for patienter med etableret kardiovaskulær sygdom, mens den er mindre for personer med lav eller moderat risiko for kardiovaskulær sygdom. Imidlertid er denne mulige heterogenitet blevet yderligere udfordret af en omfattende netværksmeta-analyse af 764 RCTs, der testede effekten af glukosesænkende behandling på kardiovaskulære og renale endepunkter, udgivet i BMJ i marts 2021 af Palmer et al.<sup>229</sup> GLP1 analoger reducerede mortaliteten, den kardiovaskulære mortalitet, risikoen for myokardieinfarkt og cerebrovaskulært infarkt sammenlignet med placebo. Effekten på hjertesvigt var ikke signifikant i meta-analysen og risikoestimatet indikerede lille eller ingen effekt af GLP1-analoger, hvilket er i tråd med studier udført specifikt hos personer med hjertesvigt.<sup>230,231</sup> Meta-analysen af Palmer et al. analyserede effekten af blodsukkersænkende behandling i 5 undergrupper: 1) personer med 0-2 CVD risikofaktorer, 2) personer med >2 CVD risikofaktorer, 3) personer med etableret CVD, 4) patienter med kronisk nyreinsufficiens (eGFR 45-75 mL/min per 1.73 m<sup>2</sup> OG U-ACR >300 mg/g ELLER eGFR 15-45 mL/min per 1.73 m<sup>2</sup>); 5) patienter med etableret CVD og kronisk nyreinsufficiens. Der sås en signifikant reduktion af risikoen for de nævnte endepunkter i alle disse undergrupper og evidensniveauet blev vurderet som højt for alle undergrupperne, fraset hos personer med 0-2 CVD risikofaktorer, hvor niveauet var moderat. Den absolutte effekt var beskedent (men signifikant) i grupperne med lav og meget lav CVD risiko, mens den absolutte effekt steg massivt med stigende baseline CVD risiko.

De kardiovaskulære sikkerhedsstudier for SGLT2 hæmmere canagliflozin<sup>232</sup>, empagliflozin<sup>233</sup> og dapagliflozin<sup>234</sup> indikerede også at klassen reducerer kardiovaskulære komplikationer, om end også disse studier havde en overvægt at personer med etableret CVD.<sup>235</sup> Flere meta-analyser har konsolideret SGLT2 hæmmernes kardiovaskulære risikoreduktion.<sup>236,237</sup> Meta-analysen af Palmer SC et al.<sup>229</sup> fandt høj grad af evidens for at SGLT2-hæmmere reducerer mortaliteten, den kardiovaskulære mortalitet, risikoen for myokardieinfarkt og risikoen for hjertesvigt sammenlignet med placebo.<sup>229</sup> Kun i undergruppen med meget lav CVD risiko var evidensniveauet moderat, om end risikoen også her var signifikant reduceret. Der blev ikke fundet nogen effekt på cerebrovaskulært infarkt.<sup>229</sup> SGLT2-hæmmere har ligeledes signifikante positive effekter hos patienter med etableret hjertesvigt.<sup>73</sup> I Canvas studiet var der en øget risiko for amputationer hos patienter behandlet med canagliflozin.<sup>232</sup> Dette signal er ikke fundet i andre studier<sup>233,234</sup> – måske pga andre inklusionskriterier, men samlet set er der ikke tilstrækkeligt med data fra RCTs for dette endepunkt til at kunne lave en relevant meta-analyse.<sup>229</sup> Registerbaserede populationsstudier har vist at SGLT2 hæmmere (0.2% brugte canagliflozin) er associeret til højere forekomst af perifer arterie sygdom sammenlignet med GLP1-analoger.<sup>238</sup> SGLT2-hæmmere er ligeledes associeret til højere forekomst af diabetisk ketoacidose sammenlignet med GLP1-analoger.<sup>238</sup> SGLT2-hæmmere reducerer mortaliteten og risikoen for hjertesvigt signifikant mere end GLP1-analoger og omvendt reducerer GLP1-analoger risikoen for cerebrovaskulært infarkt signifikant mere end SGLT2-hæmmere.<sup>229</sup>

For personer med diabetes med etableret kardiovaskulær sygdom (sekundær prævention) reducerer behandling med acetylsalicylsyre incidensen af nye kardiovaskulære tilfælde.<sup>239</sup> Compass studiet har endvidere nyligt vist at sekundær profylakse med rivaroxaban og aspirin sammenlignet med aspirin reducerer forekomsten af et kardiovaskulært endepunkt bestående af apopleksi, AMI og kardiovaskulær død – med en relativ beskedent øgning i risikoen for større blødninger.<sup>240,241</sup> Primær forebyggelse af kardiovaskulær sygdom reducerer også incidensen af kardiovaskulære tilfælde, men øger samtidig risikoen tilsvarende for større blødningstilfælde.<sup>242</sup>

Bariatrisk kirurgi er associeret med en reduktion af mortaliteten,<sup>243,244</sup> kardiovaskulære tilfælde<sup>243-246</sup> og hjertesvigt.<sup>247,248</sup> I tillæg er der også rapporteret en association med reduceret incidens af atrieflimmer<sup>249</sup> og

cancer.<sup>243,244</sup> Analyser indskrænket til personer med diabetes er udført for kardiovaskulær morbiditet med tilsvarende resultat.<sup>250,251</sup> Der ses en høj remissionsrate for type 2 diabetes efter bariatrisk kirurgi.<sup>252</sup>

NBVen anbefaler at GLP-1 analog eller SGLT2-hæmmer vælges som 2.valg efter metformin hos personer med etableret hjertekarsygdom. Det angives ligeledes at ”dette betyder, at det ved tilstedeværelse af hjertesygdom kan overvejes at tillægge enten SGLT-2-hæmmer (arteriosclerotisk eller kongestiv hjertesygdom) eller GLP-1-RA (arteriosclerotisk hjertesygdom) til den antiglykæmiske behandling trods opnået behandlingsmål.”

## Konklusion

- God kontrol af HbA1c, blodtryk og LDL-kolesterol reducerer risikoen for kardiovaskulær sygdom (Evidensgrad A)
- Hos personer med overvægt kan reduktion i BMI reducere risikoen for kardiovaskulær sygdom (Evidensgrad B)
- Rygning er associeret til udvikling af kardiovaskulær sygdom (Evidensgrad B)
- Behandling med SGLT2-hæmmere eller GLP1-analoger reducerer risikoen for udvikling af kardiovaskulær sygdom hos personer med etableret kardiovaskulær sygdom og/eller nyresygdom (Evidensgrad A)
- Behandling med SGLT2-hæmmere reducerer risikoen for hospitalisering for hjertesvigt, specielt hos personer med etableret hjertesvigt (Evidensgrad A)

## Indikatorer

På baggrund af ovennævnte har indikatorgruppen fastsat følgende indikatorer

- Andelen af voksne med type 2 diabetes med kendt kardiovaskulær sygdom som er sat i organbeskyttende behandling med GLP1-analoger eller SGLT2 inhibitorer. Standard er ikke fastsat

På baggrund af ovennævnte har indikatorgruppen fastsat følgende årlige opgørelser:

- Andelen af voksne der har kardiovaskulære tilfælde (1. gangs eller tilbagevendende tilfælde på nær hjertesvigt som alene opgøres på 1. event). Standard er ikke fastsat
- Andelen af voksne der har 1. tilfælde eller tilbagevendende tilfælde af iskæmisk hjertesygdom. Standard er ikke fastsat
- Andelen af voksne der udvikler 1. tilfælde eller tilbagevendende tilfælde af cerebrovaskulært infarkt
- Andelen af voksne der har 1. hospitalskontakt pga. hjertesvigt. Standard er ikke fastsat.

## Nyrekompikationer: Albuminuri

### Hyppighed

Påvirkning af nyrene i form af mikro- eller makroalbuminuri er hyppigt forekommende hos personer med diabetes. Incidensen af mikroalbuminuri fandtes i et review fra 1.3% til 3.8% for type 1-diabetes, og fra 3.8% til 12.7% hos patienter med type 2-diabetes (eller mixed populationer).<sup>35</sup>

Prævalensen af mikro- eller makroalbuminuri er 40% blandt personer med type 2-diabetes(2b).<sup>84,253</sup> Hos personer med type 1-diabetes varierer prævalensen i forskellige studier. Efter 13 års diabetes varighed er prævalensen af mikroalbuminuri fundet til 10%.<sup>254</sup> Andre studier har efter 10 års varighed fundet prævalens på 29-39% alt efter debutalder<sup>255</sup> og andre igen har fundet en prævalens på 16%<sup>256</sup>. Efter 18.0 års follow-up i DCCT studiet er prævalensen fundet til 33.6% for mikroalbuminuri<sup>257</sup>.

Køn, diabetesvarighed og ringe glukosekontrol er relateret til udvikling af mikroalbuminuri hos personer med type 1-diabetes.<sup>254</sup> Et andet studie fandt at risikofaktorer for udvikling af mikroalbuminuri var mandligt køn, blodtryk, HbA1c og højde.<sup>257</sup>

### Association med klinisk betydende endepunkter

En meta-analyse inkluderende 128.505 personer med diabetes har fundet at albuminuri er associeret med total mortalitet og kardiovaskulær mortalitet hos personer med diabetes selv efter korrektion for andre kendte risikofaktorer.<sup>258</sup> Associationen er fundet for urin albumin-creatinin-ratio (U-ACR) fra 2.5 til 1000mg/g. Risikoen stiger i takt med højere U-ACR. Relationen mellem risikoen (HR) og U-ACR er ens for diabetikere og ikke-diabetikere når der tages udgangspunkt i personer med U-ACR på 5 i de 2 populationer særskilt.<sup>258</sup> Albuminuri er ligeledes associeret med udvikling af terminalt nyresvigt specielt ved U-ACR over 30g/mg.<sup>258</sup> En anden meta-analyse af kohortestudier så specifikt på risikoen ved mikro og makroalbuminuri og her fandtes risikoen for kardiovaskulær død på hhv. RR 1.76 (1.38-2.25) og RR 2.96 (2.44-3.60). Tilsvarende var risikoen for total mortalitet på hhv. RR 1.60, (1.42-1.81) og RR 2.64 (2.13-3.27), og for tab af nyrefunktion fandtes hhv. RR 3.21 (2.05-5.02) og RR 11.63 (5.68-23.83).<sup>259</sup> Udvikling af ESRD er også associeret med albuminuri i studier specifikt inkluderende henholdsvis personer med type 1- og type 2-diabetes(2b).<sup>101</sup> Sammenhængen mellem mortalitet og U-ACR er også vist specifikt i studier indskrænket til type 2-diabetes<sup>260</sup> og type 1-diabetes.<sup>261</sup>

### Interventioner der reducerer incidensen af albuminuri

Den tidligere refererede meta-analyse af Emdin et al fandt at albuminuri kan forebygges ved intensiv kontrol af hypertension med RR på 0.83 (0.79-0.87) per 10 mmHg reduktion i systolisk blodtryk. For studier med udgangsbloodtryk<140 mmHg fandt man også en signifikant reduktion af albuminuri ved intensiv behandling.<sup>114</sup> Meta-analysen inkluderede primært personer med type 2-diabetes, men medtog også personer med type 1-diabetes. Studier indskrænket til personer med type 2-diabetes har vist lignende resultater som meta-analysen. Fx viste UKPDS studiet ligeledes at blodtryksænkende behandling har en forebyggende effekt på udviklingen af mikroalbuminuri.<sup>262</sup> Evidensen isoleret for personer med type 1-diabetes er sparsom.

Albuminuri kan forebygges ved intensiv kontrol af hyperglykæmi. Meta-analyser for personer med type 1-diabetes viser at udviklingen af albuminuri reduceres ved intensiv glykæmisk kontrol, om end definitionerne på endepunktet var heterogent<sup>17,18</sup> (se afsnit om glykæmisk kontrol). Meta-analyserne er betydeligt afhængige af DCCT studiet hvor intensiv diabetesbehandling reducerede incidensen af mikroalbuminuri med 34%, og samtidig opnåede man en reduktion på 56% i udviklingen af makroalbuminuri<sup>263</sup>. Langtidsopfølgning (18år) bekræfter disse resultater.<sup>25</sup>

2 meta-analyser har set på udviklingen af mikroalbuminuri hos personer med type 2-diabetes og fundet signifikant reduktion af risikoen for udviklingen af mikroalbuminuri ved intensiv behandling af hyperglykæmi. RR var hhv. 0.90 (0.85-0.96)<sup>48</sup> og 0.78 (0.65-0.92)<sup>49</sup> (1a). Dette bekræfter resultaterne fra UKPDS blandt 3867

personer med type 2-diabetes, hvor den relative risiko for udvikling af mikroalbuminuri reduceredes med 24% efter 9 års intensiv glukose regulering.<sup>38</sup>

## Effekt af interventioner hos patienter med albuminuri

En netværksmetaanalyse fra 2015 af Palmer et al inkluderende 157 studier har undersøgt evidensen for behandling med ACE-hæmmere, ARBs og andre anti-hypertensiva hos personer med diabetisk nyrepåvirkning, defineret som personer havende albuminuri med eller uden påvirket eGFR.<sup>264</sup> Mortaliteten var ikke signifikant reduceret for antihypertensiva i mono- eller kombinationsterapi sammenlignet med placebo, men kombinationsterapi med ACE-hæmmer og CKB havde størst effekt på risikoen OR 0.36 (0.12-1.05).<sup>264</sup> Som for den lignende analyse for personer med hypertension indikerer det sandsynligvis at større blodtryksreduktion har større effekt, men samtidig indikerer den lave præcision af estimaterne også at det samlede evidensniveau ikke er højt. Derimod fandtes AMI signifikant reduceret hos personer behandlet med ARB sammenlignet med placebo (OR 0.70 [0.53-0.94]) (1a), mens der var OR på 0.80 (0.61-1.06) for ACE-hæmmere og OR 0.52 (0.05-5.63) for CCB.<sup>264</sup> Risikoen for apopleksi var ikke påvirket med OR tæt på 1 for alle antihypertensiva.<sup>264</sup>

Personer behandlet med ARBs havde signifikant reduceret risiko for ESRD sammenlignet med personer behandlet med placebo (OR 0.77 (0.65-0.92)) (1a), mens tilsvarende OR for ACE-hæmmere var 0.71 (0.51-1.01) og 1.04 (0.79-1.38) for CKB. Personer behandlet med ARB sammenlignet med CKB havde også signifikant lavere risiko for ESRD (OR 0.74 [0.56-0.98]) og den samme tendens sås for personer behandlet med ACE-hæmmere (OR 0.68 (0.44-1.05)) (1a).<sup>264</sup>

På lignende vis var risikoen for fordobling af creatinin reduceret for personer behandlet med ACE-hæmmere (OR 0.71 (0.55-0.93)) og for personer behandlet med ARBs (OR 0.75 (0.64-0.88)) sammenlignet med placebo, mens det ikke var tilfældet for CKB (OR 1.16 (0.91-1.49)) (1a). Sammenlignet med patienter behandlet med CKB var risikoen også reduceret for personer behandlet med ARBs og ACE-hæmmere (OR 0.64 (0.50-0.83) og 0.61 (0.43-0.88), hhv.) (1a).<sup>264</sup>

Personer behandlet med ARB havde desuden signifikant øget sandsynlighed for regression af mikroalbuminuri i forhold til patienter behandlet med CKB (OR 2.39 [1.27-4.53]) og personer behandlet med diuretika (OR 3.62 [1.28-10.2]). Tilsvarende resultater er set for personer behandlet med ACE-hæmmere (OR 1.60 [0.97-2.65]) og 2.41 [0.98-5.93] henholdsvis). Der synes således at være en overlegen effekt af ACE-hæmmere og ARB sammenlignet med CKB på renale endepunkter.

Også en Cochrane meta-analyse fra 2006<sup>265</sup> har undersøgt evidensen for behandling med ACE-hæmmere og ARBs hos patienter med diabetisk nyrepåvirkning (1a). Her fandtes lignende resultater som i den nyere meta-analyse. Cochrane meta-analysen udførte desuden subgruppeanalyser hvor de indskrænkede inklusionen til kun at omfatte studier med 1) maksimal dosis ACE-hæmmere og 2) ACE-hæmmer dosis under halvdelen af maksimal anbefalet dosis. Analysen af 5 (ud af 38) studier, der vurderede effekten af ACE-hæmmer-behandling i max tolereret dosis vs. placebo, viste en signifikant reduktion af mortaliteten hos personer behandlet med fuld dosis ACE-hæmmer sammenlignet med personer behandlet med placebo (RR 0.78 (0.61-0.98)). 4 Studier der brugte halv dosis eller lavere viste ingen forskel mellem personer behandlet med ACE-hæmmer i lav dosis og placebo (RR 1.18 [0.41-3.44]).

Cochrane meta-analysen fandt at risikoen for progression fra mikro- til makroalbuminuri var signifikant reduceret for personer behandlet med ACE-hæmmer sammenlignet med personer behandlet med placebo (RR 0.45 (0.29-0.69)), og samtidig øgedes regressionen fra mikro- til normoalbuminuri med en faktor 3.06 (1a).<sup>265</sup> I de fire studier, der evaluerede behandling med ARBs, fandt man at progressionen fra mikro- til makroalbuminuri reduceredes signifikant (RR 0.49 [0.32-0.75]) og regressionen fra makro- til mikroalbuminuri øgedes signifikant (RR 1.42 [1.05-1.93]) for patienter behandlet med ARB sammenlignet med personer behandlet med placebo (1a).<sup>265</sup>

Data eksklusivt for personer med type 1-diabetes viser at behandling med ACE-hæmmere og ARBs er associeret med reduceret albuminuri<sup>266,267</sup> også hos personer uden hypertension.<sup>268</sup> Fælles for studierne hos personerne med type 1-diabetes er at de er små og generelt ikke har hårde endepunkter som det primære endepunkt (se supplerende materiale<sup>264</sup>). En undtagelse herfra er dog Lewis et al der fandt nyrebeskyttende effekt af ACE-hæmmer behandling sammenlignet med placebo, herunder en signifikant reduktion i et kombineret endepunkt af død, dialyse og transplantation efter median follow-up på 3 år.<sup>266</sup> Studier udført specifikt for personer med type 2-diabetes har også vist en nyrebeskyttende effekt af behandling med RAS blokade.<sup>269,270</sup> I disse sås dog ingen signifikant effekt på død.

Den nationale behandlingsvejledning anbefaler ”1. valget af lægemiddel ved både hypertension og/eller nefropati bør være en ARB eller en ACE-hæmmer.”

### Hvordan og hvor ofte skal man undersøge for albuminuri?

I den seneste rapport fra Dansk Selskab for Klinisk Biokemi 2009 anbefales det, at urin-albuminudskillelsen bestemmes som urin-albumin/kreatinin ratio i morgenurinen. En tilfældig spoturin kan dog også anvendes men har større variabilitet<sup>271</sup>.

Der foreligger ingen evidens for hvor ofte, der skal screenes/kontrolleres for udvikling af mikro-makroalbuminuri. De fleste guidelines inkl. NBV anbefaler årlige screeninger.<sup>3,4,6</sup> En nylig cost-benefit analyse heraf støtter denne praksis.<sup>272</sup>

### Konklusion

- Mikro- og makroalbuminuri er hyppigt forekommende hos såvel personer med type 1- som type 2-diabetes (Evidensgrad B)
- Mikro- og makroalbuminuri er en stærk prædikator for udvikling af diabetisk nyresygdom og hjertekar sygdom hos personer med diabetes (Evidensgrad B)
- Intensiv behandling af blodsukker og blodtryk reducerer udviklingen af mikro- og makroalbuminuri (Evidensgrad A)
- Behandling med ACE-hæmmere og ARB nedsætter progressionen af diabetisk nyresygdom hos personer med diabetes. Evidensen er overvejende baseret på data fra personer med type 2-diabetes (Evidensstyrke A).

### Indikatorer

På baggrund af ovennævnte har indikatorgruppen fastsat følgende indikatorer:

- Andelen af voksne som er blevet undersøgt for albuminuri 15 mdr. inden skæringsdato. Standard er ikke fastsat.
- Andelen af voksne med to målinger af UACR  $\geq 30$  mg/g som er sat i ACE-hæmmer/ATII receptor-antagonist. Standard ikke fastsat.

På baggrund af ovennævnte har indikatorgruppen fastsat følgende årlige opgørelse:

- Andelen af voksne der udvikler UACR  $\geq 300$  mg/g. Standard er ikke fastsat.

## Nyrekomplikationer: Nedsat estimeret glomerulær filtrationsrate (eGFR)

### Hyppighed

Diabetisk nyresygdom er traditionelt karakteriseret ved forhøjet udskillelse af albumin i urinen, og ved mere udtalt sygdom ses et fald i nyrefunktion. Imidlertid har en ikke ubetydelig del (39-65%) af personer med diabetes med eGFR<60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> normal albuminudskillelse.<sup>273-276</sup> Specifikt blandt personer med type 1-diabetes fandt man i DCCT/EDIC at 20% af dem der progredierede til eGFR<60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> over en 19 års periode, ikke på noget tidspunkt havde haft albuminuri.<sup>277</sup> Der henvises i øvrigt til afsnittet om albuminuri ovenfor.

Prævalensen af CKD grad 3a eller højere blandt personer i den samlede type 1-diabetes population blev opgjort til 8.3% og for type 2-diabetes til 17.1% i 2017.<sup>217</sup> Prævalensen af CKD grad 3a eller højere blandt personer med type 2-diabetes i almen praksis er fundet til 24%<sup>278</sup> og 16.2%.<sup>274</sup> Det er normalt at nyrefunktionen aftager med cirka 1 ml/min/år fra 40 års alderen. Blandt +85 årige med diabetes er prævalensen af grad 3 CKD eller højere fundet til 66.3% hos mænd og 73.8% blandt kvinder – sammenlignet med hhv. 47.1% og 53.7% for +85 årige uden diabetes.<sup>279</sup>

Den årlige incidens af eGFR (estimeret glomerulær filtrationsrate) <60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> (CKD grad 3a eller højere) er i et systematisk review fundet til 2.2-4.3% for personer med type 2-diabetes og 2.1% for personer med type 1-diabetes.<sup>35</sup> I den samlede danske diabetes population blev incidensen i 2016 fundet til 1.4 og 5.5 pr 100 personår for hhv type 1 og type 2-diabetes.<sup>217</sup>

Prævalensen af nefropati (defineret som nedsat eGFR<60 og/eller albuminuri) hos personer med type 2-diabetes var i to studier hhv. 34.7%<sup>274</sup> og 38.5%.<sup>273</sup>

I den samlede danske diabetes population blev prævalensen af ESKD i 2017 fundet til 2.2 og 1.4% for hhv. type 1 og type 2-diabetes. Endvidere var incidensen hhv. 0.3 pr 100 personår for begge diabetestyper i 2016.<sup>217</sup> I andre arbejder er den årlige incidens af ESKD er fundet til mellem 0.04 og 1.8% uden nogen klar forskel mellem personer med type 1-diabetes og type 2-diabetes.<sup>35</sup> Diabetes var i 2014 den hyppigste enkeltstående årsag til terminal nyresygdom (ESKD) med prævalens på ~750 pr. million indbyggere i USA, mens incidensen var ~150 pr. million indbyggere med let faldende tendens siden 2006.<sup>280</sup> Den faldende incidens over tid sås også ved systematisk gennemgang af litteraturen.<sup>35</sup>

### Faktorer associeret med udvikling af eGFR<60

Risikofaktorer for incident eGFR<60 er alder, diabetesvarighed, høj HbA1c, hypertension, kardiovaskulær sygdom, albuminuri og lav baseline eGFR.<sup>35</sup> De samme risikofaktorer er fundet for ESRD.<sup>35</sup>

### eGFR og associationer med diabeteskomplikationer

En meta-analyse inkluderende 128.505 personer med diabetes har fundet at kronisk nyreinsufficiens er associeret med øget total mortalitet og kardiovaskulær mortalitet hos personer med diabetes selv efter korrektion for andre kendte risikofaktorer.<sup>258</sup> Risikoen var U-formet med lavest risiko for personer med eGFR mellem 75 og 90. I forhold til personer med eGFR 90-104 var mortaliteten signifikant højere for personer med eGFR 45-59 (HR 1.18 (1.07-1.30), med eGFR 30-44 (HR 1.65 (1.48-1.83), med eGFR 15-29 (HR 2.28 (1.91-2.72) og med eGFR<15 (HR 4.46 (3.26-6.19)).<sup>258</sup> For patienter med UACR<10 mg/g sås en lignende risiko som i hele diabetes populationen (tilsvarende estimater var HR 1.15 (1.01-1.30), HR 1.81(1.35-2.44), HR 2.69 (1.78-4.06) og HR 12.0 (3.02-47.6). En lignende sammenhæng sås for kardiovaskulær mortalitet. Der sås en additiv effekt af eGFR og albuminuri på mortalitetsrisikoen således så personer med makroalbuminuri og eGFR<15 havde markant øget risiko sammenlignet med personer med normoalbuminuri og normal eGFR (HR 14.5 (8.84-23.8)).<sup>258</sup> Den additive effekt af nyreinsufficiens og albuminuri er også fundet i en anden meta-analyse.<sup>259</sup>



## Interventioner, der forebygger renale komplikationer

Behandling af hypertension og hyperglykæmi reducerer forekomsten af nyre komplikationer som omtalt under afsnittene om hypertension og hyperglykæmi.

Som for kardiovaskulære komplikationer er der behandlinger som via effekt på hypertension og hyperglykæmi eller via andre mekanismer reducerer incidensen af nyre komplikationer. Meta-analysen af de kardiovaskulære sikkerhedsstudier for GLP1-analoger fandt at personer behandlet med GLP1-analoger havde en signifikant reduceret incidens af et komposit nyre endepunkt (drevet af en reduktion i U-ACR) sammenlignet med placebo.<sup>281</sup> Også netværksmeta-analysen af Palmer et al fandt at GLP1-analoger reducerede incidensen af nyresvigt signifikant sammenlignet med placebo. Nyresvigt var defineret som eGFR < 15 ml/min per 1.73 m<sup>2</sup>, transplantation eller start af kronisk dialyse. Som beskrevet ovenfor fandt meta-analysen at der var høj evidensgrad (GRADE) for denne effekt for personer med nyreinsufficiens og/eller etableret kardiovaskulær sygdom og hos personer med lav kardiovaskulær risiko. For personer med meget lav kardiovaskulær risiko (0-2 risikofaktorer) var evidensgraden moderat, men effektestimatet var fortsat signifikant. Meta-analysen fandt tilsvarende en signifikant reduktion i incidensen af nyresvigt hos patienter behandlet med SGLT2-hæmmere sammenlignet med placebo – også hos personer med meget lav kardiovaskulær risiko.

Meta-analysen af Palmer et al indikerer at der ikke er heterogenitet i den *relative* effekt af SGLT2 hæmmere for specifikke subgrupper.<sup>229</sup> Den dækker dog ikke specifikt subgrupper med forskellige grader af kronisk nyrepåvirkning (kombinationer af nedsat eGFR og albuminuri), om end den indikerer at der ikke er heterogenitet. Dette har haft stor bevågenhed, da det har haft betydning for hvilke grupper af personer man har anbefalet SGLT2-hæmmere til. Evidensen for en renoprotektiv effekt af SGLT2-hæmmere for specifikke subgrupper med nyreinsufficiens er primært derivedet fra få store RCTs. Derfor er inklusionskriterierne for disse studier af betydning (Tabel 1).

**Tabel 1**

RCT	Inklusionskriterier
CREDESCENCE	makroalbuminuri og eGFR > 30. <sup>282</sup>
CANVAS	eGFR > 30 og (etableret CVD (65%) eller CVD risikofaktorer). <sup>232</sup>
EMPA-REG	Etableret CVD og eGFR > 30. <sup>283</sup>
EMPEROR	Hjertesvigt og eGFR > 30. <sup>284</sup>
DECLARE-TIMI 58	eGFR > 60 og (etableret CVD (40.6%) eller CVD risikofaktorer). <sup>234</sup>
DAPA CKD	eGFR 25-75 mL/min per 1.73 m <sup>2</sup> og U-ACR 200-5000 mg/g. <sup>74</sup>
VERTIS-CV	Etableret CVD og eGFR > 30. <sup>285</sup>

Ingen studier har fundet heterogenitet i den relative effekt af SGLT2-hæmmere når det kommer til kardiovaskulære eller renale events i henhold til baseline eGFR<sup>74,232,283-289</sup>, albuminuri<sup>283-285,287-290</sup> eller KDIGO-

kategorier.<sup>285,291,292</sup> De udførte interaktionstests kan dog ikke udelukke muligheden af at der er undergrupper hvor der ikke er effekt. På den anden side fandt en meta-analyse af Neuen et al en signifikant reduktion i incidensen af nyresvigt hos patienter behandlet med SGLT2-hæmmere i alle albuminuri-subgrupper (U-ACR<30, U-ACR 30-300mg/g, U-ACR>300mg/g) og i alle subgrupper med nedsat eGFR (eGFR <45, eGFR 45–<60, eGFR 60–<90 or eGFR ≥90 mL/min per 1.73 m<sup>2</sup>).<sup>293</sup> Subgrupperne var ikke nødvendigvis præspecificeret i studierne analyseplan eller randomisering. Da albuminuri og nedsat eGFR er associeret kan det ikke udelukkes at inhomogenitet mht den anden variable driver subgrupperesultaterne. Mod dette taler dog at CREDENCE, der kun inkluderede personer med makroalbuminuri kun udgjorde 25% of patienterne med eGFR 45 til <60, og mindre end 10% af personerne med eGFR>60 i meta-analysen af Neuen B et al.<sup>293</sup> Kun i subgruppen inkluderende patienter med eGFR<45 udgjorde CREDENCE godt halvdelen af patienterne i meta-analysen, hvorfor associationen med nedsat risiko for nyresvigt i denne gruppe kan være udsat for confounding fra makroalbuminuri. Samlet set er den vigtigste konklusion af den samlede evidens at den absolutte effekt på kardiovaskulære og nyre endepunkter er størst hos personer med høj baseline risiko. Et populationsbaseret registerstudie i Danmark og Sverige har i tråd med de randomiserede studier fundet en betydelig reduceret risiko for nyre komplikationer hos personer behandlet med SGLT2-hæmmere sammenlignet med propensity score matchede patienter behandlet med DDP4-hæmmere. Den signifikante reduktion sås uanset stratifikation for etableret kardiovaskulær sygdom, eGFR>60 vs. eGFR<60 eller for graden af albuminuri.<sup>294</sup>

Meta-analysen af Palmer et al fandt ingen signifikante forskelle i incidensen af nyresvigt mellem patienter behandlet med SGLT2 hæmmere og personer behandlet med GLP1-analoger. Risikoestimatet var lavere for SGLT2 hæmmere (0.91 [0.69-1.20]) og en mindre forskel kan ikke helt udelukkes. En anden meta-analyse fandt en signifikant reduktion i risikoen for nyresvigt hos patienter behandlet med SGLT2-hæmmere sammenlignet med GLP1-analoger, men endepunktet i den analyse var mere bredt, også inkluderende udvikling af albuminuri og kardiovaskulær død.<sup>295</sup> Lille eller ingen forskel mellem SGLT2 hæmmere og GLP1-analoger på risikoen for nyresvigt sås også i et national registerstudier – men også her kan en mindre forskel heller ikke udelukkes.<sup>238</sup> Risikoen for akut nyresvigt er dog fundet lavere hos personer behandlet med SGLT2-hæmmere sammenlignet med GLP1-analoger i randomiserede studier.<sup>296</sup>

Der ses en række komplikationer til kronisk nyreinsufficiens herunder anæmi, metabolisk acidose og forstyrrelser i calcium-fosfat stofskiftet der alle stiger i prævalens som nyrefunktionen falder.<sup>297</sup> Korrektion af anæmi med jern (oralt eller iv) eller erythropoitin er dårligt belyst med RCTs i forhold til hårde endepunkter (herunder mortalitet og nyrefunktion) og livskvalitet.<sup>298</sup> Det samme gælder for korrektion af forstyrrelser i calciumfosfatstofskiftet fx med fosfatbindere eller d-vitamin.<sup>297</sup> Metabolisk acidose ved kronisk nyreinsufficiens kan behandles med natriumbicarbonat. Evidensen for denne behandling er ikke endeligt konklusiv da studierne er små.<sup>297</sup> Men de randomiserede studier der foreligger, har entydigt vist positive resultater. Således fandt en meta-analyse at behandling med natriumbicarbonat relativt set øger GFR med 3.2 (1.6, 4.7) mL/min/1.73m<sup>2</sup> i forhold til natriumchlorid, samt en betydelig risikoreduktion for dialyse (RR 0.21 (0.08-0.54)) (1a).<sup>299</sup> Disse resultater er ikke specifikke for personer med diabetes. Der haves ikke data på mortalitet eller andre hårde endepunkter. Derudover forventes der snarlig godkendelse af det nonsteroidale mineralocorticoid finerenone til behandling af CKD hos personer med type 2 diabetes. I et nyligt fase 3 studie hos 5734 personer med type 2 diabetes og CKD reducerede finerenone risikoen for progression af nefropati (40% fald i eGFR, kronisk nyresvigt eller nyredød, HR 0.82 (0.73-0.93); P = 0.001). og reducerede risikoen for et sekundært kardiovaskulært endepunkt (HR 0.86 (0.75-0.99); P = 0.03).

I den nationale behandlingsvejledning er anbefalingen: ”Har personen diabetisk nefropati foretrækkes en SGLT-2-hæmmer eller GLP1-analog” og endvidere ”Dette betyder, at der ved tilstedeværelse af nyresygdom kan overvejes at tillægge enten SGLT-2-hæmmer eller GLP-1-RA til den antihypertensive behandling trods opnået

behandlingsmål.” Og ” SGLT-2-hæmmer foretrækkes ved diabetisk nefropati med eGFR > 45 ml/min/1.73m2 og overvejes ved nefropati med eGFR 30-45 ml/min/1.73m2 pga. den nyre- og hjertebeskyttende effekt.”

### Estimeret GFR

Estimeret glomerulær filtrationsrate (eGFR) kan anvendes som surrogatmål for GFR. I en konsensusrapport fra 2015 udarbejdet af Dansk Selskab for Klinisk Biokemi og Dansk Nefrologisk Selskab anbefales risikostratificering af personer med diabetisk nefropati på baggrund af niveauer af eGFR og U-ACR<sup>300</sup>. Det er vist, at automatisk rapportering af eGFR sammen med P-kreatinin fremfor P-kreatinin alene øger detektionsraten af kronisk nyreinsufficiens.<sup>301,302</sup> Der findes dog ikke randomiserede kontrollerede undersøgelser, der viser, at dette nedsætter morbiditet eller mortalitet f.eks. i form af færre tilfælde af terminal nyreinsufficiens. Der anbefales screening for nyresygdom i højrisikopopulationer, herunder diabetes. Evidensen herfor er sparsom men cost-benefit analyser finder at screening i disse populationer er kosteffektiv.<sup>303</sup> Der findes ikke studier, der afdækker den optimale form eller frekvens af kontrol for kronisk nyresygdom.<sup>300</sup> Konsensus rapporten anbefaler minimum 1 årlig kontrol. Hyppigere ved lav eGFR og/eller albuminuri, da risikoen for progression er øget i disse grupper.<sup>300</sup> Gentagne målinger af GFR anvendes til at vurdere renoprotektiv behandling og til at forudsige tidspunkt for dialyse. En række lægemidler som anvendes i diabetesbehandling skal anvendes i reducerede doser eller er kontraindicerede ved moderat til svært nedsat nyrefunktion (GFR <60 ml/min)

Efter udvikling af den internationale referencemetode for P-Kreatinin i 2006 publicerede Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration i 2009 en ny formel: CKD-EPI<sub>krea</sub>-formlen, til estimering af GFR fra P-creatinin på basis af et poollet datasæt fra 10 studier med i alt 8254 deltagere<sup>300,304</sup>. Denne formel har nu afløst MDRD-formlen både nationalt<sup>300</sup> og internationalt<sup>297,305</sup>.

Kvinder:

P-Kreatinin ≤ 62 µmol/l:

$$eGFR = 144 \times (P\text{-Kreatinin}/(0,7 \times 88,4))^{-0,329} \times 0,993^{\text{alder}} (\times 1,159 \text{ hvis afroamerikaner})$$

P-Kreatinin > 62 µmol/l:

$$eGFR = 144 \times (P\text{-Kreatinin}/(0,7 \times 88,4))^{-1,209} \times 0,993^{\text{alder}} (\times 1,159 \text{ hvis afroamerikaner})$$

Mænd:

P-Kreatinin ≤ 80 µmol/l:

$$eGFR = 141 \times (P\text{-Kreatinin}/(0,9 \times 88,4))^{-0,411} \times 0,993^{\text{alder}} (\times 1,159 \text{ hvis afroamerikaner})$$

P-Kreatinin > 80 µmol/l:

$$eGFR = 141 \times (P\text{-Kreatinin}/(0,9 \times 88,4))^{-1,209} \times 0,993^{\text{alder}} (\times 1,159 \text{ hvis afroamerikaner})$$

(eGFR i ml/min/1.73m2, P-Kreatinin i µmol/l, alder i år, I dansk laboratoriestandard korrigeres der ikke for race når eGFR angives)

eGFR er et mere validt mål end p-kreatinin alene, og vurderes endvidere at være mere pålidelig end creatininclearance baseret på døgnurinopsamling, som i flere studier er vist forbundet med stor usikkerhed.<sup>306-308</sup> eGFR baseret på P-creatinin er dog et upålideligt estimat af GFR i sammenhænge, hvor p-kreatinin er nedsat eller øget på grund af forhold, der ikke vedrører nyrefunktionen, f.eks. ved: 1) særlig lav eller høj muskelmasse, herunder større amputationer 2) særligt lavt eller højt indtag af kød (eller kosttilskud med kreatin), 3) indtag af medikamina, der hæmmer den tubulære sekretion af kreatinin. Derfor anbefales at ”GFR estimerer baseret på P-

Cystatin C kan anvendes ved tilstande med en for alderen så nedsat muskelmasse, at et estimat baseret på P-Kreatinin i den konkrete situation skønnes for upålidelig<sup>300</sup>.

eGFR på baggrund af P-cystatin C giver et mindst lige så godt mål for GFR som P-creatinin<sup>309-311</sup> og i nogle tilfælde bedre.<sup>312</sup> P-cystatin påvirkes af højt og lavt stofskifte og behandling med glukokortikoider.<sup>300</sup>

I den nationale behandlingsvejledning<sup>6</sup> anbefales måling af eGFR 1 gang årligt som minimum.

## Konklusion

- eGFR er et validt mål for nyrefunktion hos personer med diabetes og kan anvendes til risikostratificering af personer med diabetisk nyresygdom (Evidensgrad A)
- eGFR er en risikofaktor for udvikling af terminal nyresygdom og kardiovaskulær sygdom (Evidensgrad A)
- Behandling af personer med nyreinsufficiens med SGLT2-hæmmer eller GLP1-analog reducerer risikoen for udvikling af nyresvigt (Evidensgrad A)

## Indikatorer

På baggrund af ovennævnte har indikatorgruppen fastsat følgende indikatorer:

- Andelen af voksne som har fået målt eGFR 15 mdr. inden skæringsdato. Standard er ikke fastsat.
- Andelen af voksne med type 2 diabetes med nyresygdomme længere end 3 mdr. (UACR  $\geq$  300 mg/g og eGFR  $\geq$  30 ml min/1.73 m<sup>2</sup>) som er sat i behandling med SGLT2 inhibitor eller GLP1-receptor agonister. Standard er ikke fastsat.

På baggrund af ovennævnte har indikatorgruppen fastsat følgende årlige opgørelser:

- Andelen af voksne der udvikler eGFR  $<$  45 ml/min/1.73m<sup>2</sup>. Standard er ikke fastsat.
- Andelen af voksne der udvikler terminal nyresvigt. Standard er ikke fastsat.

## Komplikationsscreening: Fodundersøgelse

Komplikationer i fødderne er hyppige hos diabetespatienter. Komplikationerne omfatter udvikling af fodsår med efterfølgende amputationer samt udvikling af foddeformiteter. Komplikationerne opstår som følge af perifer sensorisk neuropati, dårlig cirkulation, forandringer i bindevævet og øget infektionstendens.<sup>313</sup>

### Neuropati

Hos klinisk nydiagnosticerede personer med type 2 diabetes har 8% i en nordisk kontekst perifer neuropati,<sup>314</sup> og generelt har prævalensen været rapporteret mellem 6 og 13% (2b).<sup>315</sup> Personer med type 2-diabetes diagnosticeret ved OGGT screening har polyneuropati i 4-39% af tilfældene.<sup>315</sup> Definitionen af neuropati varierede dog betydeligt mellem studierne.<sup>315</sup> For den samlede diabetespopulation er der fundet en median prævalens af polyneuropati på 17% hos personer med type 1-diabetes og på 28% hos personer med type 2-diabetes.<sup>315</sup> Efter 10 års diabetesvarighed har 25-40% af personer med type 2-diabetes udviklet polyneuropati (2b).<sup>38,108,316</sup> Prævalensen blandt personer med type 1-diabetes og type 2-diabetes er ens efter korrektion for alder og diabetesvarighed.<sup>317</sup>

Risikofaktorer for polyneuropati er alder, diabetesvarighed, hyperglykæmi og hypertension.<sup>318</sup> Specielt hyperglykæmi har en stor rolle; blandt personer med type 1-diabetes fandtes der fx ingen klinisk neuropati hos velregulerede efter 24 år.<sup>12</sup>

Som beskrevet under afsnittet om glykæmisk regulering reducerer intensiv behandling af hyperglykæmi incidensen af neuropati hos personer med type 1-diabetes (1a), mens effekten hos personer med type 2-diabetes er usikker. RCTs har ikke kunnet bekræfte at blodtryksreduktion reducerer forekomsten af polyneuropati.<sup>116</sup>

Perifer neuropati kan desuden være en smertefuld tilstand der har stor betydning for personens livskvalitet.<sup>319</sup>

### Perifer arteriesygdom

Sammenlignet med personer uden diabetes har personer med diabetes en større risiko for at udvikle perifer arteriesygdom. Denne association ses hos personer uden koronar arteriesygdom (HR 1.7) og hos personer med etableret koronar arteriesygdom (HR op til 2.87).<sup>320</sup> Prævalensen af PAD, defineret ved AAI<0.9, blev i højindkomst lande som Danmark i 2010 opgjort til 5.28% og 5.41% for hhv. kvinder og mænd i alderen 45-49 år, mens de tilsvarende prævalenser var 18.38% og 18.83% for personer i alderen 85-89 år.<sup>94</sup>

Risikofaktorer for PAD er som beskrevet ovenfor hypertension, hyperglykæmi, dyslipidæmi og rygning. I tillæg er alder og nedsat nyrefunktion risikofaktorer.<sup>162,321</sup>

Nedsat AAI er ikke ensbetydende med at personen har symptomer som claudicatio intermittens.<sup>322</sup> Kun omkring 32% af personer med PAD har claudicatio intermittens.<sup>323</sup> Kun 20% af personerne med PAD oplever en forværring i deres symptombillede og under 5% får behov for amputation i prospektive studier.<sup>321</sup> Patienter der udvikler kritisk underekstremitetsiskæmi vil undergå revaskularisation, amputation (~30%), få konservativ behandling eller dø (20-25%) indenfor 1 år.<sup>321</sup>

PAD er associeret til anden kardiovaskulær sygdom og op til 70% dør af kardiovaskulære årsager.<sup>321</sup>

Som beskrevet i afsnittene om risikofaktorer reducerer intensiv glykæmisk kontrol sandsynligvis risikoen for amputationer og personer med PAD reducerer risikoen for kardiovaskulære tilfælde med statinbehandling.

Behandling med clopidogrel reducerer incidensen af et kardiovaskulært endepunkt bestående af kardiovaskulær død, AMI og apopleksi signifikant hos personer med PAD sammenlignet med placebo.<sup>324</sup> Kombinationsbehandling med clopidogrel og acetylsalicylsyre hos personer med PAD reducerer incidensen af amputationer sammenlignet med monoterapi med acetylsalicylsyre. Men samtidig øges incidensen af større blødningstilfælde, hvorfor behandlingen ikke generelt kan benyttes.<sup>324</sup>

Claudicatio intermittens bedres signifikant ved superviseret fysisk aktivitet.<sup>162</sup>

## Fodsår og amputationer

I Danmark estimeres det at 22.195 personer med diabetes behandles på sygehuset for fodsår pr. år.<sup>325</sup> Diabetisk fodsår er forholdsvis hyppig med en prævalens på 6.3% (5.4–7.3%) globalt set (samlet for personer med type 1- og type 2-diabetes) og på 5.1% (4.1–6.0%) i Europa.<sup>326</sup> Befolkningsbaserede opgørelser i England har fundet punkt-prævalens på hhv. 3.3%<sup>327</sup> og 1.7%<sup>328</sup> med en årlig incidens på 2.2%.<sup>328</sup> I en dansk kohorte af personer med diabetes fra indre København har man fundet, at 6.4% af diabetespopulationen har aktuelle fodsår og at 24% tidligere har haft fodsår.<sup>329</sup> I en kohorte af nydiagnosticerede personer med type 2-diabetes i almen praksis blev forekomsten af fodsår fundet til 2.8%, 2.9% og 5.0% efter hhv. 0, 6 og 14 års opfølgning.<sup>330</sup> I en dansk højrisikokohorte af personer med type 2-diabetes fandt man en noget højere fodsårsprævalens på 5, 13 og 25% hos personer med hhv. normo-, mikro- og makroalbuminuri.<sup>253</sup> Forekomsten er hyppigere hos personer med type 2-diabetes end hos personer med type 1-diabetes.<sup>326,329</sup>

Set isoleret for type 1 diabetes er incidensen af fodsår fundet til 5.8 per 1000 personår opgjort for ca 35% af region hovedstadens samlede type 1-diabetes population, dækkende over en faldende incidens der i 2002 var 8.1 og i 2014 på 2.6 per 100 personår.<sup>331</sup> Tilsvarende blev der hos personer med hospitalsbehandlet type 2-diabetes fundet en incidens på 11.3 per 1000 personår, dækkende over en faldende incidens der i 2002 var 17.0 og i 2014 på 8.7 per 100 personår.<sup>331</sup>

Prævalensen af amputationer er i England fundet til 1.3 og 1.4% i den generelle diabetespopulation<sup>327,328,332</sup>, mens forekomsten i en dansk diabeteskohorte var 4.7%.<sup>329</sup> Prævalensen i den samlede danske type 1-diabetes population var i 2017 på 1.1% og 1.8% for hhv. større og mindre amputationer.<sup>217</sup> Tilsvarende prævalenser i den samlede danske type 2-diabetes population var 0.6 og 0.9%.<sup>217</sup>

Incidensen af underekstremitetsamputationer varierer fra 46.1-9600 pr. 10<sup>5</sup> hos personer med diabetes,<sup>333,334</sup> hvor diabetespopulationen i de forskellige undersøgelser dog er meget heterogen. Danske populationsdata angiver en aldersstandardiseret amputationsrate på ~340 pr. 100.000 personer med diabetes i 1996 faldende til ~190 pr. 100.000 i 2011.<sup>335</sup> Incidensen i den samlede danske type 1-diabetes population var i 2016 på 0.2 og 0.2 pr 100 personår for hhv. større og mindre amputationer.<sup>217</sup> Tilsvarende incidenser i den samlede danske type 2-diabetes population var 0.2 og 0.2 per 100 personår.<sup>217</sup> Aldersjusteret er incidensen højere for personer med type 1-diabetes.

I en dansk kohorte i almen praksis fandt man en incidens på 400 pr. 100.000 diabetespatienter.<sup>330</sup>

Undersøgelser viser, at både neuropati og arteriosclerosis er en væsentlig risiko faktorer for udvikling af fodsår og for amputationer.<sup>313,328</sup> En canadisk registerbaseret undersøgelse fandt at 81.8% af alle der fik foretaget underekstremitetsamputation havde diabetes og 93.8% havde PAD.<sup>336</sup>

Amputationer kan forebygges ved god blodsukkerregulering (se afsnittet om glykæmisk kontrol). Raten for opheling af tå-sår er i en dansk kontekst vist at være stigende i perioden fra 2001-2011, sandsynligvis på baggrund af forbedringer i behandling og ressourcer i den behandlende fodsårsklinik.<sup>337</sup>

## Screening

Diabetiske fodsår og amputationer kan forebygges gennem regelmæssig fodundersøgelse. I England har man evalueret et fod-screenings program (1b).<sup>338</sup> 2000 personer med diabetes fra almen praksis blev tilfældigt allokeret til screeningsprogram eller kontrolgruppe (uændret standard behandling). Personer, som ved screening blev vurderet til at være i høj risiko for udvikling af fodsår, indgik i et tværfagligt forebyggelsesprogram. Efter 2 års follow-up var der foretaget amputationer på 7 personer i screeningsgruppen og 23 personer i kontrol gruppen. Dette var ikke signifikant for små amputationer (6 vs. 13), men signifikant for de større amputationer (1 vs. 12), hvilket angiveligt skyldes, at opfølgningstiden kun var 2 år (1b). I en international konsensusrapport fra 2015<sup>339</sup> anbefales det, at alle personer med diabetes får foretaget en fodundersøgelse mindst en gang om året. Denne fodundersøgelse bør indeholde følgende elementer:

1. Fodinspektion
2. Sensibilitetsundersøgelse
3. Pulspalpation.

Sensibiliteten kan vurderes ved forskellige undersøgelser som vibrationsundersøgelse vurderet ved biothesiometer<sup>340</sup>(2b) eller trykundersøgelse vurderet ved monofilamentmetoden<sup>341,342</sup> (3b). Et enkelt studie har sammenlignet henholdsvis biothesiometri og monofilamentmetoden (3b).<sup>342</sup>I dette tværsnitstudie inkluderede man 182 personer, som deltog i en national patientkonference. Man fandt, at sensitiviteten for at identificere personer med fodsår var 100% for monofilament metoden sammenlignet med 79% for biothesiometri, specificiteten var derimod højere for biothesiometeret (93%) end for monofilamentmetoden (78%). Da cut-point for metoderne er arbitrære, må man formode, at de to metoder er lige gode. Monofilamentmetoden anbefales i dag af mange fordi den er meget enkel og er den billigste metode af de to ovennævnte.<sup>5</sup>

Iflg. DSAMs vejledning og den nationale behandlingsvejledning bør fodundersøgelse foretages mindst én gang årligt ved statsautoriseret fodterapeut eller hos almen praksis, hvis personen har fravalgt fodterapeut.<sup>6,343</sup> Diagnosen neuropati kan stilles ved hjælp undersøgelse for vibrationsans<sup>340</sup> eller ved undersøgelse af sensibiliteten med monofilament<sup>342</sup>, som en del af den årlige statusundersøgelse.<sup>343</sup> Vaskulariseringen af foden vurderes vha. palpation af fodpuls svt. a. dorsalis pedis og/eller a. tibialis posterior. Denne undersøgelse anbefales som en del af årsstatusundersøgelsen.

## Konklusion

- Fodkomplikationer er forholdsvis hyppig i diabetes populationen (Evidensstyrke B)
- Screening og behandling af højrisikopersoner reducerer forekomsten af sår og amputationer (Evidensstyrke A)
- Ved screening forstås undersøgelser af fødderne ved inspektion, undersøgelse af sensibilitet og pulspalpation
- Screening skal udføres en gang årligt hos alle personer med diabetes (Evidensstyrke D)

## Indikatorer

På baggrund af ovennævnte har indikatorgruppen fastsat følgende indikatorer:

- Andelen af voksne som har fået foretaget fodundersøgelse 15 mdr. inden skæringsdato, og hvor resultatet af fodundersøgelsen er kendt. Standarden er sat mindst 95%

På baggrund af ovennævnte har indikatorgruppen fastsat følgende årlige opgørelser:

- Andelen af voksne med diabetes med neuropati (vibrationssans > aldersspecifik grænseværdi eller abnorm monofilamenttest). Standard er ikke fastsat.
- Andelen af voksne med mærkbare fodpulse. Standard er ikke fastsat.
- Andelen af voksne med 1. gangs amputation. Standard er ikke fastsat.



## Hypoglykæmi

Klinisk skelnes mellem asymptomatisk hypoglykæmi, som håndteres af personen selv og svær (eller alvorlig) hypoglykæmi, hvor personen er afhængig af hjælp fra andre for at genoprette blodsukkeret. En undergruppe af svær hypoglykæmi er hypoglykæmi der afstedkommer hospitalisering.

I en meta-analyse af observationelle studier af uselekterede personer med type 2-diabetes fandt man en prævalens af mild og svær hypoglykæmi på henholdsvis 45 og 6%. Tilsvarende var incidensen 19,03 og 0,80 episoder per personår<sup>344</sup>. For insulinbehandlede personer med type 2-diabetes var prævalensen for alle hypoglykæmitilfælde 46,5% og 8,9% for svære tilfælde (målt over 4 uger). Den tilsvarende incidens var hhv. 19,3 og 2.5 episoder per personår<sup>345</sup>. Incidensen af hypoglykæmi der afstedkommer hospitalisering i den samlede danske type 2-diabetes population var i 2016 på 0.5 per 100 personår.<sup>217</sup>

For personer med type 1-diabetes er prævalensen opgjort til 83.0% og 14.4% (over 4 uger) og tilsvarende incidens på 73.3 og 4.9 episoder per personår<sup>345</sup>. Incidensen af hypoglykæmi der afstedkommer hospitalisering hos personer med type 1-diabetes er i Danmark opgjort til 3.4 per 100 personår i perioden 2006 til 2011, dækkende over en faldende tendens fra 5.1 i 2006 til 2.8 per 100 personår i 2011.<sup>346</sup> Tilsvarende blev incidensen i 2016 opgjort til 2.3 pr 100 personår.<sup>217</sup>

Disponerende faktorer til hypoglykæmi hos personer med type 1-diabetes er tidligere hypoglykæmi, diabetesvarighed, høj alder, svækkelse af hypoglykæmivarslingssymptomer, nedsat nyrefunktion og intensiv glykæmisk kontrol. Hos personer med type 2-diabetes er disponerende faktorer tidligere hypoglykæmi, varighed af insulinbehandling, høj alder, svækkelse af hypoglykæmivarslingssymptomer, nedsat nyrefunktion, etableret kardiovaskulær sygdom, multimorbiditet og intensiv glykæmisk kontrol.<sup>70,347,348</sup> Andre faktorer der er fundet associeret til hypoglykæmi er alkohol, motion, uregelmæssige måltider og nedsat søvn.<sup>349</sup> Insulin mangel (C-peptid < 150 pmol/l) og auto-antistoffer disponerer også til hypoglykæmi.<sup>350</sup> Svær hypoglykæmi hos type 2 diabetikere er også associeret til insulinbehandling<sup>70,351</sup> og SU-præparater,<sup>349</sup> mens brug af GLP1-analoger, metformin, SGLT2-hæmmere og DDP4-hæmmere var associeret med lavere risiko (end gennemsnittet).<sup>348</sup>

Risikoen for svær hypoglykæmi var øget med en faktor 3 hos personer behandlet med intensiv glykæmisk kontrol, sammenlignet med personer behandlet med standard behandling i ACCORD studiet.<sup>70</sup> I DCCT-studiet hos personer med type 1-diabetes under intensiv glykæmisk kontrol var risikoen for svær hypoglykæmi øget i samme størrelsesorden.

Hypoglykæmi er i en meta-analyse af kohortestudier associeret til øget kardiovaskulær sygdom hos personer med type 2-diabetes (2a).<sup>352</sup> Associationen er også set hos personer med type 1-diabetes men er mere usikker.<sup>353-355</sup> Hypoglykæmi er også associeret til øget dødelighed<sup>356-358</sup> også efter korrektion for comorbiditet (2a).<sup>358</sup>

Hypoglykæmi er den væsentligste begrænsende faktor for opnåelse af optimal glykæmisk kontrol.<sup>359</sup> Asymptomatisk hypoglykæmi kan have betydning for svækkelse af varslingssymptomerne (hypoglykæmi awareness)<sup>349</sup>, mens insulinfølinger er generende for personerne og kan bidrage til glykæmisk instabilitet og kompliansproblemer.<sup>360</sup> Insulintilfælde kan medføre ulykker og i sjældne tilfælde døden<sup>361-365</sup> og er en væsentlig kilde til bekymring og efterfølges i nogle tilfælde af langvarig dysregulation.<sup>360</sup>

Hypoglykæmi awareness svækkes hos mange med årene (irreversibelt), men kan også svækkes reversibelt ved udsættelse for hyppige hypoglykæmiske episoder.<sup>349</sup> Uacceptabel forekomst af hypoglykæmi bør give anledning til kritisk revurdering af alle aspekter af diabetesbehandlingen, og der bør være mulighed for forløb med specifikt fokus på håndtering af hypoglykæmi.<sup>359,360</sup> Det erkendes at der er et problem med underrapportering af hypoglykæmi da det for personerne kan have konsekvenser for retten til at føre bil.<sup>366</sup>

## Forebyggelse af hypoglykæmi

Patientuddannelse er et basalt værktøj i forebyggelsen af hypoglykæmi, svær hypoglykæmi og tilbagevendende hypoglykæmi.<sup>367,368 369</sup> Behandling af personer med type 1-diabetes med insulinpumpe er evalueret i talrige meta-analyser af RCTs. De rapporterer samstemmende om reduceret HbA1c ved pumpeterapi sammenlignet med intensiveret konventionel insulinterapi.<sup>370-379</sup> Effekten på hypoglykæmi er mere usikker hvor der både rapporteres om signifikant reduktion af hypoglykæmi ved pumpeterapi<sup>374-376</sup> og ingen effekt.<sup>373,377</sup> Effekten af høj HbA1c ved initiering af studierne er evalueret i 2 af meta-analyserne og her fandt man signifikant bedre effekt af pumpeterapi på HbA1c når HbA1c var høj ved start af interventionen.<sup>372,374</sup> I en af meta-analyserne så man desuden også på studier hvor deltagerne havde en høj rate af hypoglykæmi forud for studiet.<sup>374</sup> Her sås en betydelig reduktion i raten af svær hypoglykæmi hos personer med insulinpumpe med en RR på 2.89 (1.45-5.76) i forhold til personer i konventionel insulinterapi.<sup>374</sup> Meta-analysen analyserede også før/efter studier og her var effekten endnu større på hypoglykæmi. Effekten var størst hos de personer der havde flest svære hypoglykæmitilfælde ved forsøgets start.<sup>374</sup> Det er ligeledes anført at meta-analyser af studier der benytter klinisk relevante inklusionskriterier (svær hypoglykæmitendens, høj HbA1c) viser betydeligt bedre effekt af insulinpumpeterapi end meta-analyser der ikke selekterer de medtagne studier ud fra klinisk relevante kriterier (1a).<sup>380</sup>

Ingen af meta-analyserne dækker den samme tidsperiode, men det ser ikke ud til at påvirke resultatet. Langt de fleste af meta-analyserne havde ingen restriktioner i forhold til hvilken type insulin der blev brugt i studierne. En meta-analyse så udelukkende på studier hvor hurtigtvirkende insulin-analoger blev brugt hos både insulinpumpebrugere og konventionelt behandlede. Den estimerede effekt på HbA1c med denne restriktion er ikke væsensforskellig fra den effekt der blev fundet i de øvrige meta-analyser (~ 0.3%-points reduktion).<sup>372</sup> Effekten af insulin-analoger er også blevet evalueret i en interaktionsanalyse uden nogen signifikant interaktion.<sup>375</sup>

CGM (continuous glucose monitoring), både konventionel og flash CGM, hos personer med type 1-diabetes reducerer forekomsten af hypoglykæmi og øger time-in-range, sammenlignet med traditionel glukose-måling.<sup>381</sup> Der ses samtidig en reduktion i HbA1c.<sup>381</sup> Ligeledes er det i et randomiseret design vist at real-time CGM med alarm reducerer HbA1c og svær hypoglykæmi signifikant mere end brug af flash CGM hos personer med type 1-diabetes.<sup>382</sup> Faktorer der påvirker effekten er manglende daglig brug (ses specielt hos yngre) og populationer hvor hypoglykæmiforekomsten er lav i forvejen. Hos personer med type 2-diabetes er evidensen for en reduktion af hypoglykæmi hos personer der bruger CGM mere variabel.<sup>381</sup> De fleste studier fandt ingen effekt af CGM på hypoglykæmiraten hos personer med type 2-diabetes, men den lave forekomst af hypoglykæmi ved baseline ser ud til at have en betydning. De fleste studier har dog fundet en reduktion i HbA1c med CGM sammenlignet med konventionel terapi.<sup>381</sup>

Fleksibel intensiv insulinterapi er vist at reducere HbA1c og reducere forekomsten af hypoglykæmi.<sup>383,384</sup> Det er uklart i hvilken grad sådanne tiltag har været en del af den konventionelle insulinterapi i studier der ligger til grund for evidensen om insulinpumpeterapi og CGM.

Behandling af personer med type 1-diabetes med glargin 100E, glargin 300E, degludec og detemir reducerer risikoen for hypoglykæmi, sammenlignet med humant isophaninsulin (NPH), samtidig med at HbA1c reduceres og vægten stiger mindre.<sup>385,386</sup>

Behandling af personer med type 2-diabetes med med glargine eller detemir er associeret med lavere risiko for hospitalisering for hypoglykæmi sammenlignet med NPH insulin – men ikke når der også gives hurtig-virkende insulin.<sup>387</sup> NPH er desuden fundet associeret med højere incidens af natlig hypoglykæmi og risiko for svær hypoglykæmi sammenlignet med alle insulin-analoger,<sup>388</sup> om end meta-analysen af RCTs også fandt at kvaliteten af evidensen er lav. Behandling af personer med type 2-diabetes med glargin 300E og degludec er associeret med lavere incidens af hypoglykæmi, generelt og natlig, samtidig med at den glykæmiske kontrol er sammenlignelig, når de sammenlignes med glargine 100E.<sup>389</sup> Der er ingen sikker forskel mellem glargin 300E og degludec.<sup>389</sup>

Tilgangen til forebyggelse af hypoglykæmi i den nationale behandlingsvejledning er multifaktoriel<sup>6</sup>

## Konklusion

- Hypoglykæmi rammer en stor andel af personer med type 1-diabetes og personer med type 2-diabetes behandlet med insulin og udgør i sig selv en sygdomsbyrde og er forbundet med øget mortalitet (Evidensgrad B)
- Risiko for insulintilfælde er den dominerende årsag til, at den ønskede glykæmiske kontrol ikke kan opnås hos mange personer med type 1-diabetes samt for en del personer med insulinbehandlet type 2-diabetes.
- Hypoglykæmi er associeret til øget risiko for kardiovaskulær sygdom (Evidensgrad B)

## Indikatorer

På baggrund af ovennævnte har indikatorgruppen fastsat følgende årlige opgørelser:

- Antal hospitalskontakter pga. hypoglykæmi hos voksne med type 1 diabetes. Standard er ikke fastsat.
- Antal hospitalskontakter pga. hypoglykæmi hos voksne med type 2 standard er ikke fastsat.
- Antal af svære hypoglykæmitilfælde hos voksne med type 1 diabetes hvor vedkommende er afhængig af hjælp fra andre 15 mdr. inden skæringsdato. Standard er ikke fastsat.
- Antal af svære hypoglykæmitilfælde hos voksne med type 2 diabetes hvor vedkommende er afhængig af hjælp fra andre 15 mdr. inden skæringsdato. Standard er ikke fastsat.

## Ketoacidose

Incidensen af ketoacidose er opgjort til 0-56 per 1000 personår blandt personer med type 1-diabetes i vestlige lande.<sup>390</sup> Incidensen i den samlede danske type 1-diabetes population var i 2016 på 3.5 pr 100 personår.<sup>217</sup> Andre publikationer fra Danmark har fundet den årlige incidens af ketoacidose i den generelle befolkning til 12.9 (12.6–13.3) per 100,000 personer.<sup>391</sup>

Incidensen i den samlede danske type 2-diabetes population var i 2016 på 0.2 pr 100 personår.<sup>217</sup> Andre publikationer fra Danmark har fundet en incidens på 1.34 per 1000 personår.<sup>392</sup>

### Faktorer associeret til ketoacidose

Faktorer der er associeret til ketoacidose hos voksne er høj HbA1c, lav socioøkonomisk status, psykiatriske diagnoser og insulinleveringsregime.<sup>390</sup> Behandling med insulinpumpe er associeret til lavere forekomst af ketoacidose under visse forudsætninger.<sup>393,394</sup> Et dansk registerstudie tyder på at størrelsen af diabetesafdelingen havde betydning for om pumpebehandling reducerede eller øgede forekomsten af ketoacidose.<sup>393</sup> Ikke randomiserede studier tyder på at brug af CGM kan reducere forekomsten af ketoacidose.<sup>395-397</sup> Tillæg af CGM hos brugere af insulinpumpe reducerer muligvis også forekomsten af ketoacidose, med forekomst af ketoacidose hos 5% et år forud for påsætning af CGM, mod en forekomst på 1% efter – forskellen var dog ikke signifikant.<sup>397</sup> Andre studier har også vist reduceret forekomst af ketoacidose hos brugere af CGM både for patienter i 4-gangs terapi og patienter med insulinpumpe.<sup>396</sup>

Hos personer med tilbagevendende indlæggelser med ketoacidose er dødeligheden forøget.<sup>398</sup> Dødeligheden under indlæggelse for ketoacidose over en 6 årig periode i England var meget lav og tæt på 0. Imidlertid var dødeligheden betydelig i den 6 årige studieperiode for personer der havde mindst 1 indlæggelse med ketoacidose. 29,6% af personer med >4 indlæggelser døde, mens 10,6% af patienter med 1 indlæggelse for ketoacidose døde. Medianalderen ved død var 45,9 år (IQR 30.8–58.0).<sup>399</sup>

Der er rapporteret om at SGLT2-hæmmere kan øge risikoen for ketoacidose og at denne kan være euglykæmisk hos personer med type 2-diabetes.<sup>400,401</sup> Flere kohortestudier har fundet en øget eller nærsignifikant øget risiko for ketoacidose ved brug af SGLT2-hæmmere.<sup>402-404</sup> De fleste tilfælde var dog associeret med andre faktorer: konstatering af LADA, større operationer eller anden sygdom.<sup>400</sup> For personer med type 2 diabetes fandt man indtil 2014 i Danmark kun 6 registrerede tilfælde af ketoacidose hos personer i kombinationsterapi med SGLT2-hæmmere og ingen hos personer i monoterapi. Der var ikke en signifikant øget risiko for ketoacidose hos brugere af SGLT2-hæmmere. Forbruget er dog siden steget betydeligt og ovenstående data udgør kun 3811 personårs opfølgning.<sup>392</sup> Risikoen for keto-acidose var forøget hos personer kombinationsbehandlet med orale anti-diabetika (HR= 1.3 (1.2-1.5)) og insulin (HR=6.0 (5.3-6.8)) sammenlignet med personer uden anden behandling.<sup>392</sup>

### Interventioner der påvirker incidensen af ketoacidose

Forebyggelse af ketoacidose hos voksne er sparsomt belyst. Der foreligger ikke undersøgelser af om patientmåling af blod-ketoner reducerer forekomsten af ketoacidose<sup>405</sup>, men en generel reduktion af hospitalsindlæggelser er set hos unge.<sup>406</sup> Meget få randomiserede studier med insulinpumper har set på forekomsten af ketoacidose og der kan ikke konkluderes noget ud fra disse.<sup>376</sup> Strukturert undervisning hos

voksne (DAFNE=The Dose Adjustment For Normal Eating) er vist at reducere forekomsten af ketoacidose i et ikke-randomiseret design.<sup>407-409</sup>

En meta-analyse af 72 randomiserede studier fandt ingen øget risiko for ketoacidose ved behandling med SGLT2-hæmmere.<sup>410</sup> Lignende resultater findes når meta-analysen indskrænkes til længerevarende større randomiserede studier.<sup>411,412</sup> Antallet af rapporterede ketoacidoser var lavt i de randomiserede studier der foreligger og konklusioner på baggrund af disse kan ikke gøres endegyldigt.

Der er foreligger flere studier om interventioner til forebyggelse af ketoacidose hos børn. Primær intervention/oplysning på populationsniveau til forebyggelse af ketoacidose i forbindelse med debut af type 1-diabetes har vist modstridende resultater.<sup>413-417</sup> Screening af børn i særlig høj risiko for diabetes er vist at reducere forekomsten af ketoacidose.<sup>418,419</sup> En flerstrengt strategi til forebyggelse af ketoacidose hos børn og unge med kendt type 1-diabetes er associeret med lavere incidens af ketoacidose.<sup>420-425</sup>

### Diagnosticering af ketoacidose

Diagnosen er ikke uniformt defineret. De engelske guidelines definerer ketoacidose ved 1) BS>11.0mmol/l eller kendt DM. 2) blodketoner>3.0mmol/l eller urinstik>2+keton. 3) pH<7.30 eller HCO<sub>3</sub><15.<sup>426</sup> Den amerikanske diabetes association definerer diagnosen ved 1) BS>13.9mmol/l. 2) pH<7.30 eller HCO<sub>3</sub>≤18. 3) Positiv keton i serum eller urin. 4) Anion gap (=Na-Cl-HCO<sub>3</sub>)>10mmol/l.<sup>427</sup>

Den danske NBV ligger sig tæt op af den engelske definition og lyder 1) BS>15 eller lavere ved kendt DM, 2) blodketoner>3.0mmol/l eller urinstik>2+keton. 3) pH<7.30 eller HCO<sub>3</sub><18 ([Diabetisk ketoacidose og hyperosmolær hyperglykæmi - Dansk Endokrinologisk Selskab \(endocrinology.dk\)](#)). Den danske definition åbner for muligheden af euglykæmisk ketoacidose, en tilstand der specielt kan ses ved brug af SGLT2-hæmmere. Diagnosen keto-acidose kan derfor være sværere at stille hos denne gruppe af patienter. Hvorledes afgrænsningen mod andre former for metaboliske acidoser skal foregå konkret berøres ikke i vejledningerne. Forhøjet anion gap<sup>428</sup> og mængden af ketoner er begge forsøg på at redegøre for årsagen til acidosen. I Danmark måles ikke chlorid rutinemæssigt og anion gap bestemmes ikke som rutine. Der kan ses forhøjet anion gap ved metabolisk acidoser som er forårsaget af laktat eller nyresvigt, og det ses ligeledes ved acidoser forårsaget af forgiftninger med salicylsyre, methanol, ethylene glycol og paraldehyd.<sup>427</sup> Ketoacidose kan også ses på alkoholisk basis – her vil blodsukkeret ofte være normalt/lavt. Laktatacidose kan ses samtidig med ketoacidose.<sup>429</sup>

### Ketonmålinger i blod kontra urin

Ved ketose produceres primært acetoacetate og 3-Hydroxybutyrate. Ved ketoacidose er forholdet mellem ketonprodukterne øget således så 3-Hydroxybutyrate er øges ift acetoacetate med en ratio på 1:1.3 under normale omstændigheder, der øges til 1:4.8 under keto-acidose.<sup>430</sup> Ketoner kan måles i urinen og i blodet. Vurdering af keton i urinen gøres semikvantitativt på urinstix ved en nitroprussid reaktion specifik for acetoacetat. Måling af blodketoner foregår ved analyse for 3-hydroxybutyrate.<sup>431</sup> Både blod- og urinketonundersøgelsen har god sensibilitet for diagnosen ketoacidose, mens specificiteten for urinstix testen er lavere, hvorfor den kan give falsk positive resultater.<sup>431-434</sup> Dette er i tråd med at blodketoner meget sjældent kommer over 3.0mmol/l under faste eller i hverdagen, mens urinstix med >2+ for keton ikke er ualmindeligt.<sup>435-437</sup> Der foreligger dog sparsomt med data omkring dette.

Måling af urinketoner har andre ulemper. Måling af acetoacetate i urinen, vil være et gennemsnit af acetoacetate i urinen i den periode urinen blev produceret. Således vil urinkoncentrationen af acetoacetate ikke afspejle den øjeblikkelig ketonstatus af patienten, men vil være et historisk billede. Ved svær nyresvigt/anuri vil diagnostik ikke være mulig. P-3-Hydroxybutyrate vil omdannes til acetoacetate når ketoacidosen behandles og dette vil

ligeledes give et forsinket billede af graden af ketose, hvis kun urin acetoacetate måles. Acetoacetate i urinen vil således falde senere end plasma 3-Hydroxybutyrate.<sup>433,438</sup>

Urinketon anbefales ikke til diagnostik af ketoacidose af The American Association for Clinical Chemistry og American Diabetes Association.<sup>439</sup>

## Konklusion

- Keto-acidose er en potentielt farlig tilstand (Evidensgrad C)
- Keto-acidose kan forebygges (Evidensgrad C)

## Indikatorer

På baggrund af ovennævnte har indikatorgruppen fastsat følgende årlige opgørelser:

- Andelen af voksne med type 1 diabetes der udvikler ketoacidose. Standard er ikke fastsat.
- Andelen af voksne med type 2 diabetes der udvikler ketoacidose. Standard er ikke fastsat.

## Hospitalisering

Personer med diabetes har overordnet en forhøjet risiko for at blive hospitaliseret sammenlignet med personer uden diabetes.<sup>440-447</sup> Den øgede risiko for hospitalisering gælder hospitalisering for endokrinologiske tilstande og klassiske diabeteskomplikationer<sup>444</sup>, men også hospitalisering for psykiatriske tilstande<sup>445</sup> og infektiøse tilstande.<sup>446,448</sup> Hos personer med type 1-diabetes forekommer hospitalisering i årene efter en fødsel mere hyppigt for alle sygdomskategorier.<sup>441</sup>

Risikoen for at blive indlagt med infektion er desuden associeret med høj HbA1c.<sup>449</sup> Høj HbA1c er generelt relateret til større risiko for hospitalisering.<sup>450</sup> Overordnet er risikoen for hospitalisering hos personer med diabetes associeret til at have etableret kardiovaskulær eller mikrovaskulær sygdom, men også anden komorbiditet som cancer og behandling med insulin eller SU-præparater.<sup>447</sup> Også andre faktorer som KOL, psykisk sygdom og høj BMI er fundet associeret med hospitalisering hos personer med diabetes.<sup>445</sup>

## Konklusion

- Den samlede sygdomsbyrde for personer med diabetes er høj (Evidensgrad B)

## Indikatorer

På baggrund af ovennævnte har indikatorgruppen fastsat følgende årlige opgørelser:

- Antal af akutte medicinske indlæggelser. Standard er ikke fastsat.

## Psykiatrisk komorbiditet

Mange former for psykiatrisk lidelser påvirker risikoen for at udvikle diabetes, samtidig med at diabetes kan påvirke risikoen for psykiatrisk sygdom. Den bidirektionale sammenhæng gør psykiatrisk komorbiditet svær at beskrive. For at skabe et fælles grundlag for både voksne og børn er det valgt at fokusere på angst, depression og spiseforstyrrelser opstået EFTER diabetesdiagnosen er stillet (uagtet om personen har andre psykiatriske diagnoser). Dermed ønskes at sætte fokus på den psykiske byrde som den kroniske diabetesdiagnose udgør med henblik på at nedbringe denne byrde igennem behandlingsindsatsen og derigennem reducere forekomsten af de nævnte tilstande. Sekundært ønskes et fokus på og opgørelse af den psykiske komorbiditet for derigennem at sætte fokus på behovet for behandling af eller henvisning til behandling af den psykiske komorbiditet, for i tillæg også at bedre diabetesbehandlingen.

Psykiatrisk komorbiditet som depression øger risikoen for at udvikle type 2-diabetes.<sup>451</sup> Omvendt er personer med diabetes i øget risiko for at udvikle depression.<sup>452,453</sup> Op til 30% med type 2 diabetes har episoder med depression. For personer med type 2 diabetes er høj hbA1c associeret til øget incidens af depression.<sup>454</sup> Hos personer med type 1-diabetes stiger HbA1c mere over tid hos personer med depression.<sup>455</sup> Diabetes komplikationer er ligeledes associeret til depression.<sup>456,457</sup> Behandling af depression har måske en positiv effekt både på depressive symptomer og graden af diabeteskontrol.<sup>458-461</sup> Angst er meget hyppig hos personer med diabetes.<sup>462</sup> Angst er associeret til øget risiko for efterfølgende type 2 diabetes<sup>462</sup>, mens udviklingen af angst hos personer med diabetes er underbelyst, men med en mulig temporal association.<sup>462-465</sup> Spiseforstyrrelser ses oftere hos personer med type 1 diabetes. Samtidig forekomst af type 1 diabetes og anorexia nervosa er associeret til en betydelig overdødelighed.<sup>466</sup>

## Konklusion

- Den samlede forekomst af psykiatrisk komorbiditet for personer med diabetes er høj (Evidensgrad B)

## Indikatorer

På baggrund af ovennævnte har indikatorgruppen fastsat følgende årlige opgørelser:

- Andelen af voksne med psykiatrisk komorbiditet – diagnosticeret efter diabetes debut inkluderes som resultatindikator. Standard er ikke fastsat.



# Referenceliste

1. Internal Clinical Guidelines T. National Institute for Health and Care Excellence: Clinical Guidelines. Type 2 Diabetes in Adults: Management. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK)

Copyright (c) 2015 National Institute for Health and Care Excellence.; 2015.

2. National Clinical Guideline C. National Institute for Health and Care Excellence: Clinical Guidelines. Type 1 Diabetes in Adults: Diagnosis and Management. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK)

Copyright (c) 2015 National Clinical Guideline Centre.; 2015.

3. American Diabetes A. Standards of Medical Care in Diabetes 2017. *Diabetes Care* 2017; **40(Suppl. 1)**.

4. Global guideline for type 2 diabetes. *Diabetes research and clinical practice* 2014; **104**(1): 1-52.

5. Type 2-diabetes. Medicinsk teknologivurdering af screening dobS, Center for Evaluering og Medicinsk Teknologivurdering.

6. De nationale algoritmer: Dansk Endokrinologisk Selskabs behandlingsvejledning: Behandling og kontrol af type 2 diabetes 2021. <https://endocrinology.dk/nbv/diabetes-melitus/> [serial online] 2021; 27-5-2021. . 2021.

7. Lind M, Svensson AM, Kosiborod M, et al. Glycemic control and excess mortality in type 1 diabetes. *The New England journal of medicine* 2014; **371**(21): 1972-82.

8. Matuleviciene-Anängen V, Rosengren A, Svensson AM, et al. Glycaemic control and excess risk of major coronary events in persons with type 1 diabetes. *Heart* 2017; **103**(21): 1687-95.

9. Klein R. Hyperglycemia and microvascular and macrovascular disease in diabetes. *Diabetes care* 1995; **18**(2): 258-68.

10. Lind M, Pivodic A, Svensson AM, Ólafsdóttir AF, Wedel H, Ludvigsson J. HbA(1c) level as a risk factor for retinopathy and nephropathy in children and adults with type 1 diabetes: Swedish population based cohort study. *Bmj* 2019; **366**: l4894.

11. Raile K, Galler A, Hofer S, et al. Diabetic nephropathy in 27,805 children, adolescents, and adults with type 1 diabetes: effect of diabetes duration, A1C, hypertension, dyslipidemia, diabetes onset, and sex. *Diabetes care* 2007; **30**(10): 2523-8.

12. Ziegler D, Behler M, Schroers-Teuber M, Roden M. Near-normoglycaemia and development of neuropathy: a 24-year prospective study from diagnosis of type 1 diabetes. *BMJ open* 2015; **5**(6): e006559.

13. Nordwall M, Abrahamsson M, Dhir M, Fredrikson M, Ludvigsson J, Arnqvist HJ. Impact of HbA1c, followed from onset of type 1 diabetes, on the development of severe retinopathy and nephropathy: the VISS Study (Vascular Diabetic Complications in Southeast Sweden). *Diabetes care* 2015; **38**(2): 308-15.

14. Ólafsdóttir AF, Svensson AM, Pivodic A, et al. Excess risk of lower extremity amputations in people with type 1 diabetes compared with the general population: amputations and type 1 diabetes. *BMJ open diabetes research & care* 2019; **7**(1): e000602.

15. Lawson ML, Gerstein HC, Tsui E, Zinman B. Effect of intensive therapy on early macrovascular disease in young individuals with type 1 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *Diabetes care* 1999; **22 Suppl 2**: B35-9.

16. Stettler C, Allemann S, Juni P, et al. Glycemic control and macrovascular disease in types 1 and 2 diabetes mellitus: Meta-analysis of randomized trials. *American heart journal* 2006; **152**(1): 27-38.
17. Kahler P, Grevstad B, Almdal T, et al. Targeting intensive versus conventional glycaemic control for type 1 diabetes mellitus: a systematic review with meta-analyses and trial sequential analyses of randomised clinical trials. *BMJ open* 2014; **4**(8): e004806.
18. Fullerton B, Jeitler K, Seitz M, Horvath K, Berghold A, Siebenhofer A. Intensive glucose control versus conventional glucose control for type 1 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; (2): Cd009122.
19. Callaghan BC, Little AA, Feldman EL, Hughes RA. Enhanced glucose control for preventing and treating diabetic neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; (6): Cd007543.
20. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *The New England journal of medicine* 1993; **329**(14): 977-86.
21. Effect of intensive diabetes management on macrovascular events and risk factors in the Diabetes Control and Complications Trial. *The American journal of cardiology* 1995; **75**(14): 894-903.
22. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *The New England journal of medicine* 2005; **353**(25): 2643-53.
23. Orchard TJ, Nathan DM, Zinman B, et al. Association between 7 years of intensive treatment of type 1 diabetes and long-term mortality. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2015; **313**(1): 45-53.
24. Lachin JM, White NH, Hainsworth DP, Sun W, Cleary PA, Nathan DM. Effect of intensive diabetes therapy on the progression of diabetic retinopathy in patients with type 1 diabetes: 18 years of follow-up in the DCCT/EDIC. *Diabetes* 2015; **64**(2): 631-42.
25. Effect of intensive diabetes treatment on albuminuria in type 1 diabetes: long-term follow-up of the Diabetes Control and Complications Trial and Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications study. *The lancet Diabetes & endocrinology* 2014; **2**(10): 793-800.
26. Albers JW, Herman WH, Pop-Busui R, et al. Effect of prior intensive insulin treatment during the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) on peripheral neuropathy in type 1 diabetes during the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Study. *Diabetes care* 2010; **33**(5): 1090-6.
27. Zhang Y, Hu G, Yuan Z, Chen L. Glycosylated hemoglobin in relationship to cardiovascular outcomes and death in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *PloS one* 2012; **7**(8): e42551.
28. Zhou ZY, Liu YK, Chen HL, Yang HL, Liu F. HbA1c and Lower Extremity Amputation Risk in Patients With Diabetes: A Meta-Analysis. *The international journal of lower extremity wounds* 2015; **14**(2): 168-77.
29. Adler AI, Erqou S, Lima TA, Robinson AH. Association between glycated haemoglobin and the risk of lower extremity amputation in patients with diabetes mellitus-review and meta-analysis. *Diabetologia* 2010; **53**(5): 840-9.
30. Arnold LW, Wang Z. The HbA1c and all-cause mortality relationship in patients with type 2 diabetes is J-shaped: a meta-analysis of observational studies. *The review of diabetic studies : RDS* 2014; **11**(2): 138-52.
31. Zoungas S, Chalmers J, Ninomiya T, et al. Association of HbA1c levels with vascular complications and death in patients with type 2 diabetes: evidence of glycaemic thresholds. *Diabetologia* 2012; **55**(3): 636-43.
32. Nichols GA, Joshua-Gotlib S, Parasuraman S. Glycemic control and risk of cardiovascular disease hospitalization and all-cause mortality. *Journal of the American College of Cardiology* 2013; **62**(2): 121-7.

33. Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet* 2010; **375**(9733): 2215-22.
34. Jiang W, Wang J, Shen X, et al. Establishment and Validation of a Risk Prediction Model for Early Diabetic Kidney Disease Based on a Systematic Review and Meta-Analysis of 20 Cohorts. *Diabetes care* 2020; **43**(4): 925-33.
35. Koye DN, Shaw JE, Reid CM, Atkins RC, Reutens AT, Magliano DJ. Incidence of chronic kidney disease among people with diabetes: a systematic review of observational studies. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association* 2017.
36. Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R, et al. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes care* 2012; **35**(3): 556-64.
37. 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; **352**(9131): 854-65.
38. 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): 837-53.
39. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *The New England journal of medicine* 2008; **358**(24): 2545-59.
40. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *The New England journal of medicine* 2008; **358**(24): 2560-72.
41. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *The New England journal of medicine* 2009; **360**(2): 129-39.
42. Coutinho M, Gerstein HC, Wang Y, Yusuf S. The relationship between glucose and incident cardiovascular events. A metaregression analysis of published data from 20 studies of 95,783 individuals followed for 12.4 years. *Diabetes care* 1999; **22**(2): 233-40.
43. Ma J, Yang W, Fang N, Zhu W, Wei M. The association between intensive glycemic control and vascular complications in type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases* 2009; **19**(9): 596-603.
44. Mannucci E, Monami M, Lamanna C, Gori F, Marchionni N. Prevention of cardiovascular disease through glycemic control in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases : NMCD* 2009; **19**(9): 604-12.
45. Ray KK, Seshasai SR, Wijesuriya S, et al. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2009; **373**(9677): 1765-72.
46. Turnbull FM, Abraira C, Anderson RJ, et al. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009; **52**(11): 2288-98.
47. Marso SP, Kennedy KF, House JA, McGuire DK. The effect of intensive glucose control on all-cause and cardiovascular mortality, myocardial infarction and stroke in persons with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes & vascular disease research : official journal of the International Society of Diabetes and Vascular Disease* 2010; **7**(2): 119-30.
48. Boussageon R, Bejan-Angoulvant T, Saadatian-Elahi M, et al. Effect of intensive glucose lowering treatment on all cause mortality, cardiovascular death, and microvascular events in type 2 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2011; **343**: d4169.
49. Buehler AM, Cavalcanti AB, Berwanger O, et al. Effect of tight blood glucose control versus conventional control in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review with meta-analysis of randomized controlled trials. *Cardiovascular therapeutics* 2013; **31**(3): 147-60.

50. Hemmingsen B, Lund SS, Gluud C, et al. Targeting intensive glycaemic control versus targeting conventional glycaemic control for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; (11): Cd008143.
51. Udell JA, Cavender MA, Bhatt DL, Chatterjee S, Farkouh ME, Scirica BM. Glucose-lowering drugs or strategies and cardiovascular outcomes in patients with or at risk for type 2 diabetes: a meta-analysis of randomised controlled trials. *The lancet Diabetes & endocrinology* 2015; **3**(5): 356-66.
52. Seidu S, Achana FA, Gray LJ, Davies MJ, Khunti K. Effects of glucose-lowering and multifactorial interventions on cardiovascular and mortality outcomes: a meta-analysis of randomized control trials. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association* 2016; **33**(3): 280-9.
53. Selvin E, Bolen S, Yeh HC, et al. Cardiovascular outcomes in trials of oral diabetes medications: a systematic review. *Archives of internal medicine* 2008; **168**(19): 2070-80.
54. Nissen SE, Wolski K. Rosiglitazone revisited: an updated meta-analysis of risk for myocardial infarction and cardiovascular mortality. *Archives of internal medicine* 2010; **170**(14): 1191-201.
55. Claggett B, Wei LJ. Analytical issues regarding rosiglitazone meta-analysis. *Archives of internal medicine* 2011; **171**(2): 179-80; author reply 80.
56. Mannucci E, Monami M, Di Bari M, et al. Cardiac safety profile of rosiglitazone: A comprehensive meta-analysis of randomized clinical trials. *International journal of cardiology* 2010; **143**(2): 135-40.
57. Administration FaD. FDA Briefing Document Advisory Committee Meeting for NDA 21071 Avandia (rosiglitazone maleate) tablet, July 13 and 14, 2010.
58. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *The New England journal of medicine* 2008; **359**(15): 1577-89.
59. Nine-Year Effects of 3.7 Years of Intensive Glycemic Control on Cardiovascular Outcomes. *Diabetes care* 2016; **39**(5): 701-8.
60. Persistent Effects of Intensive Glycemic Control on Retinopathy in Type 2 Diabetes in the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) Follow-On Study. *Diabetes care* 2016; **39**(7): 1089-100.
61. Zoungas S, Chalmers J, Neal B, et al. Follow-up of blood-pressure lowering and glucose control in type 2 diabetes. *The New England journal of medicine* 2014; **371**(15): 1392-406.
62. Hayward RA, Reaven PD, Wiitala WL, et al. Follow-up of glycaemic control and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *The New England journal of medicine* 2015; **372**(23): 2197-206.
63. Prattichizzo F, de Candia P, De Nigris V, Nicolucci A, Ceriello A. Legacy effect of intensive glucose control on major adverse cardiovascular outcome: Systematic review and meta-analyses of trials according to different scenarios. *Metabolism: clinical and experimental* 2020; **110**: 154308.
64. Mann JFE, Buse JB, Idorn T, et al. Potential kidney protection with liraglutide and semaglutide - exploratory mediation analysis. *Diabetes, obesity & metabolism* 2021.
65. Inzucchi SE, Kosiborod M, Fitchett D, et al. Improvement in Cardiovascular Outcomes With Empagliflozin Is Independent of Glycemic Control. *Circulation* 2018; **138**(17): 1904-7.
66. Calles-Escandon J, Lovato LC, Simons-Morton DG, et al. Effect of intensive compared with standard glycemia treatment strategies on mortality by baseline subgroup characteristics: the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial. *Diabetes care* 2010; **33**(4): 721-7.
67. Dluhy RG, McMahon GT. Intensive glycemic control in the ACCORD and ADVANCE trials. *The New England journal of medicine* 2008; **358**(24): 2630-3.
68. Riddle MC, Ambrosius WT, Brillon DJ, et al. Epidemiologic relationships between A1C and all-cause mortality during a median 3.4-year follow-up of glycemic treatment in the ACCORD trial. *Diabetes care* 2010; **33**(5): 983-90.
69. Miller ME, Williamson JD, Gerstein HC, et al. Effects of randomization to intensive glucose control on adverse events, cardiovascular disease, and mortality in older versus younger adults in the ACCORD Trial. *Diabetes care* 2014; **37**(3): 634-43.

70. Miller ME, Bonds DE, Gerstein HC, et al. The effects of baseline characteristics, glycaemia treatment approach, and glycated haemoglobin concentration on the risk of severe hypoglycaemia: post hoc epidemiological analysis of the ACCORD study. *BMJ* 2010; **340**: b5444.
71. Bonds DE, Miller ME, Bergenstal RM, et al. The association between symptomatic, severe hypoglycaemia and mortality in type 2 diabetes: retrospective epidemiological analysis of the ACCORD study. *Bmj* 2010; **340**: b4909.
72. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2019; **394**(10193): 121-30.
73. Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, et al. SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials. *Lancet* 2020; **396**(10254): 819-29.
74. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *The New England journal of medicine* 2020; **383**(15): 1436-46.
75. Hansen LJ, Siersma V, Beck-Nielsen H, de Fine Olivarius N. Structured personal care of type 2 diabetes: a 19 year follow-up of the study Diabetes Care in General Practice (DCGP). *Diabetologia* 2013; **56**(6): 1243-53.
76. Schmieder RE, Gitt AK, Koch C, Bramlage P, Ouarrak T, Tschöpe D. Achievement of individualized treatment targets in patients with comorbid type-2 diabetes and hypertension: 6 months results of the DIALOGUE registry. *BMC endocrine disorders* 2015; **15**: 23.
77. Bucher S, Panjo H, Al-Salameh A, et al. Relationship between achieved personalized glycaemic targets and monitoring of clinical events in elderly diabetic patients. *Diabetes & metabolism* 2016.
78. Nationella riktlinjer – Utvärdering 2015 – Diabetesvård – Rekommendationer, bedömningar och sammanfattning: Socialstyrelsen, 2015.
79. Nationella Diabetesregistret. Årsrapport. 2014 års resultat.
80. Group SDSM. Scottish Diabetes Survey 2014.
81. Centre HaSCI. National Diabetes Audit 2013-2014 and 2014-2015, Report 1: Care Processes and Treatment Targets, Version 1.0. 2016.
82. Colosia AD, Palencia R, Khan S. Prevalence of hypertension and obesity in patients with type 2 diabetes mellitus in observational studies: a systematic literature review. *Diabetes, metabolic syndrome and obesity : targets and therapy* 2013; **6**: 327-38.
83. Claudi T, Midthjell K, Holmen J, Fougner K, Kruger O, Wiseth R. Cardiovascular disease and risk factors in persons with type 2 diabetes diagnosed in a large population screening: the Nord-Trøndelag Diabetes Study, Norway. *Journal of internal medicine* 2000; **248**(6): 492-500.
84. Olivarius Nde F, 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**(10): 1007-16.
85. Spijkerman AM, Adriaanse MC, Dekker JM, et al. Diabetic patients detected by population-based stepwise screening already have a diabetic cardiovascular risk profile. *Diabetes care* 2002; **25**(10): 1784-9.
86. Schwab KO, Doerfer J, Hecker W, et al. Spectrum and prevalence of atherogenic risk factors in 27,358 children, adolescents, and young adults with type 1 diabetes: cross-sectional data from the German diabetes documentation and quality management system (DPV). *Diabetes care* 2006; **29**(2): 218-25.
87. Redondo MJ, Foster NC, Libman IM, et al. Prevalence of cardiovascular risk factors in youth with type 1 diabetes and elevated body mass index. *Acta diabetologica* 2016; **53**(2): 271-7.
88. Costacou T, Orchard TJ. Differential effect of glycemia on the incidence of hypertension by sex: the epidemiology of diabetes complications study. *Diabetes care* 2013; **36**(1): 77-83.

89. Coprogression of Cardiovascular Risk Factors in Type 1 Diabetes During 30 Years of Follow-up in the DCCT/EDIC Study. *Diabetes care* 2016; **39**(9): 1621-30.
90. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; **360**(9349): 1903-13.
91. Adler AI, Stratton IM, Neil HA, 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): 412-9.
92. Hypertension in Diabetes Study (HDS): II. Increased risk of cardiovascular complications in hypertensive type 2 diabetic patients. *Journal of hypertension* 1993; **11**(3): 319-25.
93. Fuller JH, Stevens LK, Wang SL. Risk factors for cardiovascular mortality and morbidity: the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes. *Diabetologia* 2001; **44 Suppl 2**: S54-64.
94. Fowkes FG, Rudan D, Rudan I, et al. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis. *Lancet* 2013; **382**(9901): 1329-40.
95. Klein R, Knudtson MD, Lee KE, Gangnon R, Klein BE. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy: XXII the twenty-five-year progression of retinopathy in persons with type 1 diabetes. *Ophthalmology* 2008; **115**(11): 1859-68.
96. Klein R, Knudtson MD, Lee KE, Gangnon R, Klein BE. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy XXIII: the twenty-five-year incidence of macular edema in persons with type 1 diabetes. *Ophthalmology* 2009; **116**(3): 497-503.
97. Stratton IM, Kohner EM, Aldington SJ, 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): 156-63.
98. Wong TY, Mitchell P. The eye in hypertension. *Lancet* 2007; **369**(9559): 425-35.
99. Grauslund J, Green A, Sjolie AK. Prevalence and 25 year incidence of proliferative retinopathy among Danish type 1 diabetic patients. *Diabetologia* 2009; **52**(9): 1829-35.
100. Broe R, Rasmussen ML, Frydkjaer-Olsen U, et al. The 16-year incidence, progression and regression of diabetic retinopathy in a young population-based Danish cohort with type 1 diabetes mellitus: The Danish cohort of pediatric diabetes 1987 (DCPD1987). *Acta diabetologica* 2014; **51**(3): 413-20.
101. Radcliffe NJ, Seah JM, Clarke M, MacIsaac RJ, Jerums G, Ekinci EI. Clinical predictive factors in diabetic kidney disease progression. *Journal of diabetes investigation* 2017; **8**(1): 6-18.
102. Jardine MJ, Hata J, Woodward M, et al. Prediction of kidney-related outcomes in patients with type 2 diabetes. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2012; **60**(5): 770-8.
103. de Boer IH, Rue TC, Cleary PA, et al. Long-term renal outcomes of patients with type 1 diabetes mellitus and microalbuminuria: an analysis of the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications cohort. *Archives of internal medicine* 2011; **171**(5): 412-20.
104. Forrest KY, Maser RE, Pambianco G, Becker DJ, Orchard TJ. Hypertension as a risk factor for diabetic neuropathy: a prospective study. *Diabetes* 1997; **46**(4): 665-70.
105. Tesfaye S, Chaturvedi N, Eaton SEM, et al. Vascular Risk Factors and Diabetic Neuropathy. *New England Journal of Medicine* 2005; **352**(4): 341-50.
106. Adler AI, Boyko EJ, Ahroni JH, Stensel V, Forsberg RC, Smith DG. Risk factors for diabetic peripheral sensory neuropathy. Results of the Seattle Prospective Diabetic Foot Study. *Diabetes care* 1997; **20**(7): 1162-7.
107. Franklin GM, Shetterly SM, Cohen JA, Baxter J, Hamman RF. Risk factors for distal symmetric neuropathy in NIDDM. The San Luis Valley Diabetes Study. *Diabetes care* 1994; **17**(10): 1172-7.

108. 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. *The New England journal of medicine* 1995; **333**(2): 89-94.
109. Savage S, Estacio RO, Jeffers B, Schrier RW. Urinary albumin excretion as a predictor of diabetic retinopathy, neuropathy, and cardiovascular disease in NIDDM. *Diabetes care* 1996; **19**(11): 1243-8.
110. Lu B, Yang Z, Wang M, et al. High prevalence of diabetic neuropathy in population-based patients diagnosed with type 2 diabetes in the Shanghai downtown. *Diabetes research and clinical practice* 2010; **88**(3): 289-94.
111. Kostev K, Jockwig A, Hallwachs A, Rathmann W. Prevalence and risk factors of neuropathy in newly diagnosed type 2 diabetes in primary care practices: a retrospective database analysis in Germany and U.K. *Primary care diabetes* 2014; **8**(3): 250-5.
112. Salvotelli L, Stoico V, Perrone F, et al. Prevalence of neuropathy in type 2 diabetic patients and its association with other diabetes complications: The Verona Diabetic Foot Screening Program. *Journal of diabetes and its complications* 2015; **29**(8): 1066-70.
113. Li L, Chen J, Wang J, Cai D. Prevalence and risk factors of diabetic peripheral neuropathy in Type 2 diabetes mellitus patients with overweight/obese in Guangdong province, China. *Primary care diabetes* 2015; **9**(3): 191-5.
114. Emdin CA, Rahimi K, Neal B, Callender T, Perkovic V, Patel A. Blood pressure lowering in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2015; **313**(6): 603-15.
115. Brunstrom M, Carlberg B. Effect of antihypertensive treatment at different blood pressure levels in patients with diabetes mellitus: systematic review and meta-analyses. *Bmj* 2016; **352**: i717.
116. Bangalore S, Kumar S, Lobach I, Messerli FH. Blood Pressure Targets in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus/Impaired Fasting Glucose / Clinical Perspective. *Circulation* 2011; **123**(24): 2799-810.
117. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood-pressure-lowering treatment on outcome incidence in hypertension: 10 - Should blood pressure management differ in hypertensive patients with and without diabetes mellitus? Overview and meta-analyses of randomized trials. *Journal of hypertension* 2017; **35**(5): 922-44.
118. Pharmacological blood pressure lowering for primary and secondary prevention of cardiovascular disease across different levels of blood pressure: an individual participant-level data meta-analysis. *Lancet* 2021; **397**(10285): 1625-36.
119. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; **370**(9590): 829-40.
120. Cushman WC, Evans GW, Byington RP, et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *The New England journal of medicine* 2010; **362**(17): 1575-85.
121. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes care* 2019; **42**(Suppl 1): S103-s23.
122. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European heart journal* 2018; **39**(33): 3021-104.
123. De nationale algoritmer: Dansk Endokrinologisk Selskabs behandlingsvejledning: Behandling og kontrol af type 2 diabetes 2011. <http://www.endocrinology.dk> [serial online] 2012; 27-1-2012. .
124. Bangalore S, Fakheri R, Toklu B, Messerli FH. Diabetes mellitus as a compelling indication for use of renin angiotensin system blockers: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Bmj* 2016; **352**: i438.
125. Remonti LR, Dias S, Leitao CB, et al. Classes of antihypertensive agents and mortality in hypertensive patients with type 2 diabetes-Network meta-analysis of randomized trials. *Journal of diabetes and its complications* 2016; **30**(6): 1192-200.

126. Wu HY, Huang JW, Lin HJ, et al. Comparative effectiveness of renin-angiotensin system blockers and other antihypertensive drugs in patients with diabetes: systematic review and bayesian network meta-analysis. *Bmj* 2013; **347**: f6008.
127. American Diabetes A. Cardiovascular disease and risk management. Sec. 9. In Standards of Medical Care in Diabetes 2017. *Diabetes Care* 2017; **40(Suppl. 1)**: S75-S87.
128. Kent Lodberg Christensen TWH, Niels Wiinberg, Lia E. Bang. Hypertensionsdiagnostik 2013 – opdatering fra Dansk Hypertensionsselskab.
129. medicin Desodsfa. Guidelines for type 2 diabetes 2017. Farmakologisk behandling af type 2 diabetes, 2017.
130. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *Blood pressure* 2014; **23**(1): 3-16.
131. Roerecke M, Kaczorowski J, Myers MG. Comparing Automated Office Blood Pressure Readings With Other Methods of Blood Pressure Measurement for Identifying Patients With Possible Hypertension: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA internal medicine* 2019; **179**(3): 351-62.
132. Hansen TW, Kikuya M, Thijs L, et al. Prognostic superiority of daytime ambulatory over conventional blood pressure in four populations: a meta-analysis of 7,030 individuals. *Journal of hypertension* 2007; **25**(8): 1554-64.
133. Bliziotis IA, Destounis A, Stergiou GS. Home versus ambulatory and office blood pressure in predicting target organ damage in hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Journal of hypertension* 2012; **30**(7): 1289-99.
134. Ward AM, Takahashi O, Stevens R, Heneghan C. Home measurement of blood pressure and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Journal of hypertension* 2012; **30**(3): 449-56.
135. Mancia G, Facchetti R, Bombelli M, Grassi G, Sega R. Long-term risk of mortality associated with selective and combined elevation in office, home, and ambulatory blood pressure. *Hypertension* 2006; **47**(5): 846-53.
136. Eguchi K, Pickering TG, Hoshida S, et al. Ambulatory blood pressure is a better marker than clinic blood pressure in predicting cardiovascular events in patients with/without type 2 diabetes. *American journal of hypertension* 2008; **21**(4): 443-50.
137. Bauduceau B, Genes N, Chamontin B, et al. Ambulatory blood pressure and urinary albumin excretion in diabetic (non-insulin-dependent and insulin-dependent) hypertensive patients: relationships at baseline and after treatment by the angiotensin converting enzyme inhibitor trandolapril. *American journal of hypertension* 1998; **11**(9): 1065-73.
138. Wright JT, Jr., Williamson JD, Whelton PK, et al. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *The New England journal of medicine* 2015; **373**(22): 2103-16.
139. Jensen T, Borch-Johnsen K, Kofoed-Enevoldsen A, Deckert T. Coronary heart disease in young type 1 (insulin-dependent) diabetic patients with and without diabetic nephropathy: incidence and risk factors. *Diabetologia* 1987; **30**(3): 144-8.
140. Laakso M, Lehto S, Penttila I, Pyorala K. Lipids and lipoproteins predicting coronary heart disease mortality and morbidity in patients with non-insulin-dependent diabetes. *Circulation* 1993; **88**(4 Pt 1): 1421-30.
141. Laakso M, Pyorala K, Sarlund H, Voutilainen E. Lipid and lipoprotein abnormalities associated with coronary heart disease in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Arteriosclerosis* 1986; **6**(6): 679-84.



142. Fontbonne A, Eschwege E, Cambien F, et al. Hypertriglyceridaemia as a risk factor of coronary heart disease mortality in subjects with impaired glucose tolerance or diabetes. Results from the 11-year follow-up of the Paris Prospective Study. *Diabetologia* 1989; **32**(5): 300-4.
143. C. G. Screening for Type 2 Diabetes. Dia-Risk. 2004. Steno Diabetes Center. Ph.D afhandling.
144. Wang Y, Lammi-Keefe CJ, Hou L, Hu G. Impact of low-density lipoprotein cholesterol on cardiovascular outcomes in people with type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Diabetes research and clinical practice* 2013; **102**(1): 65-75.
145. Diabetes mellitus and exercise. *Diabetes care* 2000; **23 Suppl 1**: S50-4.
146. Maggio CA, Pi-Sunyer FX. The prevention and treatment of obesity. Application to type 2 diabetes. *Diabetes care* 1997; **20**(11): 1744-66.
147. Albright A, Franz M, Hornsby G, et al. American College of Sports Medicine position stand. Exercise and type 2 diabetes. *Medicine and science in sports and exercise* 2000; **32**(7): 1345-60.
148. Hu FB, Stampfer MJ, Solomon C, et al. Physical activity and risk for cardiovascular events in diabetic women. *Annals of internal medicine* 2001; **134**(2): 96-105.
149. Markovic TP, Campbell LV, Balasubramanian S, et al. Beneficial effect on average lipid levels from energy restriction and fat loss in obese individuals with or without type 2 diabetes. *Diabetes care* 1998; **21**(5): 695-700.
150. Ronnema T, Mattila K, Lehtonen A, Kallio V. A controlled randomized study on the effect of long-term physical exercise on the metabolic control in type 2 diabetic patients. *Acta medica Scandinavica* 1986; **220**(3): 219-24.
151. Wing RR. Long-term effects of a lifestyle intervention on weight and cardiovascular risk factors in individuals with type 2 diabetes mellitus: four-year results of the Look AHEAD trial. *Archives of internal medicine* 2010; **170**(17): 1566-75.
152. Wing RR, Bolin P, Brancati FL, et al. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *The New England journal of medicine* 2013; **369**(2): 145-54.
153. Magkos F, Hjorth MF, Astrup A. Diet and exercise in the prevention and treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nature reviews Endocrinology* 2020; **16**(10): 545-55.
154. van Wyk HJ, Davis RE, Davies JS. A critical review of low-carbohydrate diets in people with Type 2 diabetes. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association* 2016; **33**(2): 148-57.
155. Gregg EW, Jakicic JM, Blackburn G, et al. Association of the magnitude of weight loss and changes in physical fitness with long-term cardiovascular disease outcomes in overweight or obese people with type 2 diabetes: a post-hoc analysis of the Look AHEAD randomised clinical trial. *The lancet Diabetes & endocrinology* 2016; **4**(11): 913-21.
156. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *European heart journal* 2020; **41**(2): 255-323.
157. Fødevareministeriet M-o, Fødevarestyrelsen. De officielle kostråd, 2015.
158. Berger S, Raman G. Dietary cholesterol and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. 2015; **102**(2): 276-94.
159. Schofield JD, Liu Y, Rao-Balakrishna P, Malik RA, Soran H. Diabetes Dyslipidemia. *Diabetes therapy : research, treatment and education of diabetes and related disorders* 2016; **7**(2): 203-19.
160. Cholesterol Treatment Trialists C, Kearney PM, Blackwell L, et al. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 2008; **371**(9607): 117-25.
161. de Vries FM, Kolthof J, Postma MJ, Denig P, Hak E. Efficacy of standard and intensive statin treatment for the secondary prevention of cardiovascular and cerebrovascular events in diabetes patients: a meta-analysis. *PloS one* 2014; **9**(11): e111247.
162. Morley RL, Sharma A, Horsch AD, Hinchliffe RJ. Peripheral artery disease. *Bmj* 2018; **360**: j5842.

163. Saha SA, Arora RR. Fibrates in the prevention of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus--a pooled meta-analysis of randomized placebo-controlled clinical trials. *International journal of cardiology* 2010; **141**(2): 157-66.
164. Keech A, Simes RJ, Barter P, et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet* 2005; **366**(9500): 1849-61.
165. Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *The New England journal of medicine* 2010; **362**(17): 1563-74.
166. Scott R, O'Brien R, Fulcher G, et al. Effects of fenofibrate treatment on cardiovascular disease risk in 9,795 individuals with type 2 diabetes and various components of the metabolic syndrome: the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study. *Diabetes care* 2009; **32**(3): 493-8.
167. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults. *A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines* 2014; **129**(25 suppl 2): S1-S45.
168. Group TH-TC. Effects of Extended-Release Niacin with Laropiprant in High-Risk Patients. *New England Journal of Medicine* 2014; **371**(3): 203-12.
169. Fei Y, Guyatt GH, Alexander PE, et al. Addition of Ezetimibe to statins for patients at high cardiovascular risk: Systematic review of patient-important outcomes. *Journal of evaluation in clinical practice* 2017.
170. Packard C, Chapman MJ, Sibartie M, Laufs U, Masana L. Intensive low-density lipoprotein cholesterol lowering in cardiovascular disease prevention: opportunities and challenges. *Heart* 2021.
171. Wang N, Fulcher J, Abeyuriya N, et al. Intensive LDL cholesterol-lowering treatment beyond current recommendations for the prevention of major vascular events: a systematic review and meta-analysis of randomised trials including 327 037 participants. *The lancet Diabetes & endocrinology* 2020; **8**(1): 36-49.
172. Sabatine MS, Wiviott SD, Im K, Murphy SA, Giugliano RP. Efficacy and Safety of Further Lowering of Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Patients Starting With Very Low Levels: A Meta-analysis. *JAMA cardiology* 2018; **3**(9): 823-8.
173. Navarese EP, Robinson JG, Kowalewski M, et al. Association Between Baseline LDL-C Level and Total and Cardiovascular Mortality After LDL-C Lowering: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2018; **319**(15): 1566-79.
174. Cholesterol Treatment Trialists C, Baigent C, Blackwell L, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010; **376**(9753): 1670-81.
175. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *The New England journal of medicine* 2018; **379**(22): 2097-107.
176. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *European heart journal* 2020; **41**(1): 111-88.
177. Lund SS, Petersen M, Frandsen M, et al. Agreement between fasting and postprandial LDL cholesterol measured with 3 methods in patients with type 2 diabetes mellitus. *Clinical chemistry* 2011; **57**(2): 298-308.
178. Pan A, Wang Y, Talaei M, Hu FB. Relation of Smoking With Total Mortality and Cardiovascular Events Among Patients With Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis and Systematic Review. *Circulation* 2015; **132**(19): 1795-804.

179. Thomsen RW, Nielsen JS, Ulrichsen SP, Pedersen L, Hansen AM, Nilsson T. The Danish Centre for Strategic Research in Type 2 Diabetes (DD2) study: Collection of baseline data from the first 580 patients. *Clinical epidemiology* 2012; **4**: 43-8.
180. Fagerstrom K. The epidemiology of smoking: health consequences and benefits of cessation. *Drugs* 2002; **62 Suppl 2**: 1-9.
181. Maritz GS, Mutemwa M. Tobacco smoking: patterns, health consequences for adults, and the long-term health of the offspring. *Global journal of health science* 2012; **4**(4): 62-75.
182. Jha P. Avoidable global cancer deaths and total deaths from smoking. *Nature reviews Cancer* 2009; **9**(9): 655-64.
183. Kar D, Gillies C, Zaccardi F, et al. Relationship of cardiometabolic parameters in non-smokers, current smokers, and quitters in diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovascular diabetology* 2016; **15**(1): 158.
184. Qin R, Chen T, Lou Q, Yu D. Excess risk of mortality and cardiovascular events associated with smoking among patients with diabetes: meta-analysis of observational prospective studies. *International journal of cardiology* 2013; **167**(2): 342-50.
185. Al-Delaimy WK, Manson JE, Solomon CG, et al. Smoking and risk of coronary heart disease among women with type 2 diabetes mellitus. *Archives of internal medicine* 2002; **162**(3): 273-9.
186. Hammes HP, Welp R, Kempe HP, Wagner C, Siegel E, Holl RW. Risk Factors for Retinopathy and DME in Type 2 Diabetes-Results from the German/Austrian DPV Database. *PloS one* 2015; **10**(7): e0132492.
187. Hammes HP, Kerner W, Hofer S, Kordonouri O, Raile K, Holl RW. Diabetic retinopathy in type 1 diabetes-a contemporary analysis of 8,784 patients. *Diabetologia* 2011; **54**(8): 1977-84.
188. Tapp RJ, Shaw JE, Harper CA, et al. The prevalence of and factors associated with diabetic retinopathy in the Australian population. *Diabetes care* 2003; **26**(6): 1731-7.
189. 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. *Journal of diabetes and its complications* 2001; **15**(1): 24-33.
190. de Fine Olivarius N, Nielsen NV, Andreassen AH. Diabetic retinopathy in newly diagnosed middle-aged and elderly diabetic patients. Prevalence and interrelationship with microalbuminuria and triglycerides. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv fur klinische und experimentelle Ophthalmologie* 2001; **239**(9): 664-72.
191. Clair C, Cohen MJ, Eichler F, Selby KJ, Rigotti NA. The Effect of Cigarette Smoking on Diabetic Peripheral Neuropathy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of general internal medicine* 2015; **30**(8): 1193-203.
192. Cahill K, Stevens S, Perera R, Lancaster T. Pharmacological interventions for smoking cessation: an overview and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; (5): Cd009329.
193. Nagrebetsky A, Brettell R, Roberts N, Farmer A. Smoking cessation in adults with diabetes: a systematic review and meta-analysis of data from randomised controlled trials. *BMJ open* 2014; **4**(3): e004107.
194. Tonstad S. Cigarette smoking, smoking cessation, and diabetes. *Diabetes research and clinical practice* 2009; **85**(1): 4-13.
195. Aubin HJ, Farley A, Lycett D, Lahmek P, Aveyard P. Weight gain in smokers after quitting cigarettes: meta-analysis. *Bmj* 2012; **345**: e4439.
196. Clair C, Rigotti NA, Porneala B, et al. Association of smoking cessation and weight change with cardiovascular disease among adults with and without diabetes. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2013; **309**(10): 1014-21.

197. Lee PN, Fry JS, Hamling JS. Using the negative exponential distribution to quantitatively review the evidence on how rapidly the excess risk of ischaemic heart disease declines following quitting smoking. *Regulatory toxicology and pharmacology : RTP* 2012; **64**(1): 51-67.
198. Lin H, Wang H, Wu W, Lang L, Wang Q, Tian L. The effects of smoke-free legislation on acute myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *BMC public health* 2013; **13**: 529.
199. Frazer K, Callinan JE, McHugh J, et al. Legislative smoking bans for reducing harms from secondhand smoke exposure, smoking prevalence and tobacco consumption. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; **2**: Cd005992.
200. Christensen DH, Nicolaisen SK, Berencsi K, et al. Danish Centre for Strategic Research in Type 2 Diabetes (DD2) project cohort of newly diagnosed patients with type 2 diabetes: a cohort profile. *BMJ open* 2018; **8**(4): e017273.
201. Corbin KD, Driscoll KA, Pratley RE, Smith SR, Maahs DM, Mayer-Davis EJ. Obesity in Type 1 Diabetes: Pathophysiology, Clinical Impact, and Mechanisms. *Endocrine reviews* 2018; **39**(5): 629-63.
202. Guh DP, Zhang W, Bansback N, Amarsi Z, Birmingham CL, Anis AH. The incidence of co-morbidities related to obesity and overweight: a systematic review and meta-analysis. *BMC public health* 2009; **9**: 88.
203. Mongraw-Chaffin ML, Peters SAE, Huxley RR, Woodward M. The sex-specific association between BMI and coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis of 95 cohorts with 1.2 million participants. *The lancet Diabetes & endocrinology* 2015; **3**(6): 437-49.
204. Lu Y, Hajifathalian K, Ezzati M, Woodward M, Rimm EB, Danaei G. Metabolic mediators of the effects of body-mass index, overweight, and obesity on coronary heart disease and stroke: a pooled analysis of 97 prospective cohorts with 1.8 million participants. *Lancet* 2014; **383**(9921): 970-83.
205. Costanzo P, Cleland JG, Pellicori P, et al. The obesity paradox in type 2 diabetes mellitus: relationship of body mass index to prognosis: a cohort study. *Annals of internal medicine* 2015; **162**(9): 610-8.
206. Liu XM, Liu YJ, Zhan J, He QQ. Overweight, obesity and risk of all-cause and cardiovascular mortality in patients with type 2 diabetes mellitus: a dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *European journal of epidemiology* 2015; **30**(1): 35-45.
207. Kwon Y, Kim HJ, Park S, Park YG, Cho KH. Body Mass Index-Related Mortality in Patients with Type 2 Diabetes and Heterogeneity in Obesity Paradox Studies: A Dose-Response Meta-Analysis. *PloS one* 2017; **12**(1): e0168247.
208. Garofalo C, Borrelli S, Minutolo R, Chiodini P, De Nicola L, Conte G. A systematic review and meta-analysis suggests obesity predicts onset of chronic kidney disease in the general population. *Kidney international* 2017; **91**(5): 1224-35.
209. Man REK, Gan ATL, Fenwick EK, et al. The Relationship between Generalized and Abdominal Obesity with Diabetic Kidney Disease in Type 2 Diabetes: A Multiethnic Asian Study and Meta-Analysis. *Nutrients* 2018; **10**(11).
210. Christensen DH, Knudsen ST, Gylfadottir SS, et al. Metabolic Factors, Lifestyle Habits, and Possible Polyneuropathy in Early Type 2 Diabetes: A Nationwide Study of 5,249 Patients in the Danish Centre for Strategic Research in Type 2 Diabetes (DD2) Cohort. *Diabetes care* 2020; **43**(6): 1266-75.
211. Sorli C, Harashima SI, Tsoukas GM, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide monotherapy versus placebo in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 1): a double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group, multinational, multicentre phase 3a trial. *The lancet Diabetes & endocrinology* 2017; **5**(4): 251-60.
212. Zinman B, Bhowsekar V, Busch R, et al. Semaglutide once weekly as add-on to SGLT-2 inhibitor therapy in type 2 diabetes (SUSTAIN 9): a randomised, placebo-controlled trial. *The lancet Diabetes & endocrinology* 2019; **7**(5): 356-67.

213. Lingvay I, Capehorn MS, Catarig AM, et al. Efficacy of Once-Weekly Semaglutide vs Empagliflozin Added to Metformin in Type 2 Diabetes: Patient-Level Meta-analysis. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2020; **105**(12): e4593-604.
214. Buchwald H, Estok R, Fahrbach K, et al. Weight and type 2 diabetes after bariatric surgery: systematic review and meta-analysis. *The American journal of medicine* 2009; **122**(3): 248-56.e5.
215. O'Brien PE, Hindle A, Brennan L, et al. Long-Term Outcomes After Bariatric Surgery: a Systematic Review and Meta-analysis of Weight Loss at 10 or More Years for All Bariatric Procedures and a Single-Centre Review of 20-Year Outcomes After Adjustable Gastric Banding. *Obesity surgery* 2019; **29**(1): 3-14.
216. Gedebjerg A, Almdal TP, Berencsi K, et al. Prevalence of micro- and macrovascular diabetes complications at time of type 2 diabetes diagnosis and associated clinical characteristics: A cross-sectional baseline study of 6958 patients in the Danish DD2 cohort. *Journal of diabetes and its complications* 2018; **32**(1): 34-40.
217. Marit Eika Jørgensen HAaBC. Diabetes demography, cardiometabolic risk factors, and acute- and chronic diabetes complications in a nationwide diabetes registry in Denmark.

A retrospective nationwide cohort study to investigate diabetes related complications and mortality rates over time., 2020.

218. Falkentoft AC, Zareini B, Andersen J, et al. Socioeconomic position and first-time major cardiovascular event in patients with type 2 diabetes: a Danish nationwide cohort study. *European journal of preventive cardiology* 2021.
219. Adelborg K, Szentkúti P, Henriksen JE, et al. Cohort profile: the Funen Diabetes Database-a population-based cohort of patients with diabetes in Denmark. *BMJ open* 2020; **10**(4): e035492.
220. Lung TW, Hayes AJ, Herman WH, Si L, Palmer AJ, Clarke PM. A meta-analysis of the relative risk of mortality for type 1 diabetes patients compared to the general population: exploring temporal changes in relative mortality. *PloS one* 2014; **9**(11): e113635.
221. Jorgensen ME, Almdal TP, Carstensen B. Time trends in mortality rates in type 1 diabetes from 2002 to 2011. *Diabetologia* 2013; **56**(11): 2401-4.
222. Huxley RR, Peters SA, Mishra GD, Woodward M. Risk of all-cause mortality and vascular events in women versus men with type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *The lancet Diabetes & endocrinology* 2015; **3**(3): 198-206.
223. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *The New England journal of medicine* 2016; **375**(4): 311-22.
224. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *The New England journal of medicine* 2016.
225. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, et al. Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *The New England journal of medicine* 2019; **381**(9): 841-51.
226. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, et al. Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *The New England journal of medicine* 2017; **377**(13): 1228-39.
227. Pfeiffer MA, Claggett B, Diaz R, et al. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. *The New England journal of medicine* 2015; **373**(23): 2247-57.
228. Kristensen SL, Rørth R, Jhund PS, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *The lancet Diabetes & endocrinology* 2019; **7**(10): 776-85.
229. Palmer SC, Tendal B, Mustafa RA, et al. Sodium-glucose cotransporter protein-2 (SGLT-2) inhibitors and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists for type 2 diabetes: systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *Bmj* 2021; **372**: m4573.

230. Margulies KB, Hernandez AF, Redfield MM, et al. Effects of Liraglutide on Clinical Stability Among Patients With Advanced Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: A Randomized Clinical Trial. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2016; **316**(5): 500-8.
231. Jorsal A, Kistorp C, Holmager P, et al. Effect of liraglutide, a glucagon-like peptide-1 analogue, on left ventricular function in stable chronic heart failure patients with and without diabetes (LIVE)-a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *European journal of heart failure* 2017; **19**(1): 69-77.
232. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *The New England journal of medicine* 2017; **377**(7): 644-57.
233. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *The New England journal of medicine* 2015.
234. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *The New England journal of medicine* 2019; **380**(4): 347-57.
235. Wu JH, Foote C, Blomster J, et al. Effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on cardiovascular events, death, and major safety outcomes in adults with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *The lancet Diabetes & endocrinology* 2016.
236. Toyama T, Neuen BL, Jun M, Ohkuma T, Neal B. Effect of SGLT2 inhibitors on cardiovascular, renal and safety outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. 2019.
237. Giugliano D, Longo M, Caruso P, Maiorino MI, Bellastella G, Esposito K. SGLT-2 inhibitors for prevention of cardiorenal outcomes in type 2 diabetes: an updated meta-analysis. *Diabetes, obesity & metabolism* 2021.
238. Lugner M, Sattar N, Miftaraj M, et al. Cardiorenal and other diabetes related outcomes with SGLT-2 inhibitors compared to GLP-1 receptor agonists in type 2 diabetes: nationwide observational study. *Cardiovascular diabetology* 2021; **20**(1): 67.
239. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy--I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. Antiplatelet Trialists' Collaboration. *Bmj* 1994; **308**(6921): 81-106.
240. Steffel J, Eikelboom JW, Anand SS, Shestakovska O, Yusuf S, Fox KAA. The COMPASS Trial: Net Clinical Benefit of Low-Dose Rivaroxaban Plus Aspirin as Compared With Aspirin in Patients With Chronic Vascular Disease. *Circulation* 2020; **142**(1): 40-8.
241. Bhatt DL, Eikelboom JW, Connolly SJ, et al. Role of Combination Antiplatelet and Anticoagulation Therapy in Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease: Insights From the COMPASS Trial. *Circulation* 2020; **141**(23): 1841-54.
242. Bowman L, Mafham M, Wallendszus K, et al. Effects of Aspirin for Primary Prevention in Persons with Diabetes Mellitus. *The New England journal of medicine* 2018; **379**(16): 1529-39.
243. Cardoso L, Rodrigues D, Gomes L, Carrilho F. Short- and long-term mortality after bariatric surgery: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes, obesity & metabolism* 2017; **19**(9): 1223-32.
244. Zhou X, Yu J, Li L, et al. Effects of Bariatric Surgery on Mortality, Cardiovascular Events, and Cancer Outcomes in Obese Patients: Systematic Review and Meta-analysis. *Obesity surgery* 2016; **26**(11): 2590-601.
245. Sjöström L, Peltonen M, Jacobson P, et al. Bariatric surgery and long-term cardiovascular events. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2012; **307**(1): 56-65.
246. Ryder JR, Xu P, Inge TH, et al. Thirty-Year Risk of Cardiovascular Disease Events in Adolescents with Severe Obesity. *Obesity (Silver Spring)* 2020; **28**(3): 616-23.
247. Jamaly S, Carlsson L, Peltonen M, Jacobson P, Karason K. Surgical obesity treatment and the risk of heart failure. *European heart journal* 2019; **40**(26): 2131-8.

248. Sundström J, Bruze G, Ottosson J, Marcus C, Näslund I, Neovius M. Weight Loss and Heart Failure: A Nationwide Study of Gastric Bypass Surgery Versus Intensive Lifestyle Treatment. *Circulation* 2017; **135**(17): 1577-85.
249. Jamaly S, Carlsson L, Peltonen M, Jacobson P, Sjöström L, Karason K. Bariatric Surgery and the Risk of New-Onset Atrial Fibrillation in Swedish Obese Subjects. *Journal of the American College of Cardiology* 2016; **68**(23): 2497-504.
250. Yan G, Wang J, Zhang J, Gao K, Zhao Q, Xu X. Long-term outcomes of macrovascular diseases and metabolic indicators of bariatric surgery for severe obesity type 2 diabetes patients with a meta-analysis. *PloS one* 2019; **14**(12): e0224828.
251. Johnson BL, Blackhurst DW, Latham BB, et al. Bariatric surgery is associated with a reduction in major macrovascular and microvascular complications in moderately to severely obese patients with type 2 diabetes mellitus. *Journal of the American College of Surgeons* 2013; **216**(4): 545-56; discussion 56-8.
252. Sjöholm K, Pajunen P, Jacobson P, et al. Incidence and remission of type 2 diabetes in relation to degree of obesity at baseline and 2 year weight change: the Swedish Obese Subjects (SOS) study. *Diabetologia* 2015; **58**(7): 1448-53.
253. Gall MA, Rossing P, Skott P, 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): 655-61.
254. Holl RW, Grabert M, Thon A, Heinze E. Urinary excretion of albumin in adolescents with type 1 diabetes: persistent versus intermittent microalbuminuria and relationship to duration of diabetes, sex, and metabolic control. *Diabetes care* 1999; **22**(9): 1555-60.
255. Schultz CJ, Konopelska-Bahu T, Dalton RN, et al. Microalbuminuria prevalence varies with age, sex, and puberty in children with type 1 diabetes followed from diagnosis in a longitudinal study. Oxford Regional Prospective Study Group. *Diabetes care* 1999; **22**(3): 495-502.
256. Gallego PH, Bulsara MK, Frazer F, Lafferty AR, Davis EA, Jones TW. Prevalence and risk factors for microalbuminuria in a population-based sample of children and adolescents with T1DM in Western Australia. *Pediatric diabetes* 2006; **7**(3): 165-72.
257. Hovind P, Tarnow L, Rossing P, et al. Predictors for the development of microalbuminuria and macroalbuminuria in patients with type 1 diabetes: inception cohort study. *Bmj* 2004; **328**(7448): 1105.
258. Fox CS, Matsushita K, Woodward M, et al. Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without diabetes: a meta-analysis. *Lancet* 2012; **380**(9854): 1662-73.
259. Toyama T, Furuichi K, Ninomiya T, et al. The impacts of albuminuria and low eGFR on the risk of cardiovascular death, all-cause mortality, and renal events in diabetic patients: meta-analysis. *PloS one* 2013; **8**(8): e71810.
260. Dinneen SF, Gerstein HC. The association of microalbuminuria and mortality in non-insulin-dependent diabetes mellitus. A systematic overview of the literature. *Archives of internal medicine* 1997; **157**(13): 1413-8.
261. de Boer IH, Gao X, Cleary PA, et al. Albuminuria Changes and Cardiovascular and Renal Outcomes in Type 1 Diabetes: The DCCT/EDIC Study. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 2016; **11**(11): 1969-77.
262. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ* 1998; **317**(7160): 703-13.
263. Effect of intensive therapy on the development and progression of diabetic nephropathy in the Diabetes Control and Complications Trial. The Diabetes Control and Complications (DCCT) Research Group. *Kidney international* 1995; **47**(6): 1703-20.

264. Palmer SC, Mavridis D, Navarese E, et al. Comparative efficacy and safety of blood pressure-lowering agents in adults with diabetes and kidney disease: a network meta-analysis. *Lancet* 2015; **385**(9982): 2047-56.
265. Strippoli GF, Bonifati C, Craig M, Navaneethan SD, Craig JC. Angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists for preventing the progression of diabetic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (4): Cd006257.
266. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *The New England journal of medicine* 1993; **329**(20): 1456-62.
267. Hirst JA, Taylor KS, Stevens RJ, et al. The impact of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors on Type 1 and Type 2 diabetic patients with and without early diabetic nephropathy. *Kidney international* 2012; **81**(7): 674-83.
268. Should all patients with type 1 diabetes mellitus and microalbuminuria receive angiotensin-converting enzyme inhibitors? A meta-analysis of individual patient data. *Annals of internal medicine* 2001; **134**(5): 370-9.
269. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *The New England journal of medicine* 2001; **345**(12): 851-60.
270. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *The New England journal of medicine* 2001; **345**(12): 861-9.
271. DNS DSfKB. Metoder til vurdering af nyrefunktion og proteinuri.
272. Farmer AJ, Stevens R, Hirst J, et al. Optimal strategies for identifying kidney disease in diabetes: properties of screening tests, progression of renal dysfunction and impact of treatment - systematic review and modelling of progression and cost-effectiveness. *Health Technol Assess* 2014; **18**(14): 1-128.
273. Mottl AK, Kwon KS, Mauer M, Mayer-Davis EJ, Hogan SL, Kshirsagar AV. Normoalbuminuric diabetic kidney disease in the U.S. population. *Journal of diabetes and its complications* 2013; **27**(2): 123-7.
274. Metsarinne K, Broijersen A, Kantola I, et al. High prevalence of chronic kidney disease in Finnish patients with type 2 diabetes treated in primary care. *Primary care diabetes* 2015; **9**(1): 31-8.
275. MacIsaac RJ, Tsalamandris C, Panagiotopoulos S, Smith TJ, McNeil KJ, Jerums G. Nonalbuminuric renal insufficiency in type 2 diabetes. *Diabetes care* 2004; **27**(1): 195-200.
276. Krolewski AS. Progressive renal decline: the new paradigm of diabetic nephropathy in type 1 diabetes. *Diabetes care* 2015; **38**(6): 954-62.
277. Molitch ME, Steffes M, Sun W, et al. Development and progression of renal insufficiency with and without albuminuria in adults with type 1 diabetes in the diabetes control and complications trial and the epidemiology of diabetes interventions and complications study. *Diabetes care* 2010; **33**(7): 1536-43.
278. Goderis G, Van Pottelbergh G, Truyers C, et al. Long-term evolution of renal function in patients with type 2 diabetes mellitus: a registry-based retrospective cohort study. *BMJ open* 2013; **3**(12): e004029.
279. van Blijderveen JC, Straus SM, Zietse R, Stricker BH, Sturkenboom MC, Verhamme KM. A population-based study on the prevalence and incidence of chronic kidney disease in the Netherlands. *International urology and nephrology* 2014; **46**(3): 583-92.
280. United States Renal Data System. 2016 USRDS annual data report: Epidemiology of kidney disease in the United States. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2016.



281. Kristensen SL, Rorth R, Jhund PS, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *The lancet Diabetes & endocrinology* 2019; **7**(10): 776-85.
282. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *The New England journal of medicine* 2019; **380**(24): 2295-306.
283. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine* 2015: 150917085022006.
284. Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, et al. Cardiac and Kidney Benefits of Empagliflozin in Heart Failure Across the Spectrum of Kidney Function: Insights From EMPEROR-Reduced. *Circulation* 2021; **143**(4): 310-21.
285. Cherney DZI, Charbonnel B, Cosentino F, et al. Effects of ertugliflozin on kidney composite outcomes, renal function and albuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus: an analysis from the randomised VERTIS CV trial. *Diabetologia* 2021.
286. Jardine MJ, Zhou Z, Mahaffey KW, et al. Renal, Cardiovascular, and Safety Outcomes of Canagliflozin by Baseline Kidney Function: A Secondary Analysis of the CREDENCE Randomized Trial. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2020; **31**(5): 1128-39.
287. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, et al. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *The New England journal of medicine* 2016; **375**(4): 323-34.
288. Wanner C, Lachin JM, Inzucchi SE, et al. Empagliflozin and Clinical Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus, Established Cardiovascular Disease, and Chronic Kidney Disease. *Circulation* 2018; **137**(2): 119-29.
289. Mosenzon O, Wiviott SD, Cahn A, et al. Effects of dapagliflozin on development and progression of kidney disease in patients with type 2 diabetes: an analysis from the DECLARE-TIMI 58 randomised trial. *The lancet Diabetes & endocrinology* 2019; **7**(8): 606-17.
290. Jardine M, Zhou Z, Lambers Heerspink HJ, et al. Kidney, Cardiovascular, and Safety Outcomes of Canagliflozin according to Baseline Albuminuria: A CREDENCE Secondary Analysis. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 2021; **16**(3): 384-95.
291. Levin A, Perkovic V, Wheeler DC, et al. Empagliflozin and Cardiovascular and Kidney Outcomes across KDIGO Risk Categories: Post Hoc Analysis of a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multinational Trial. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 2020; **15**(10): 1433-44.
292. Neuen BL, Ohkuma T, Neal B, et al. Relative and Absolute Risk Reductions in Cardiovascular and Kidney Outcomes With Canagliflozin Across KDIGO Risk Categories: Findings From the CANVAS Program. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2021; **77**(1): 23-34.e1.
293. Neuen BL, Young T, Heerspink HJL, et al. SGLT2 inhibitors for the prevention of kidney failure in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *The lancet Diabetes & endocrinology* 2019.
294. Pasternak B, Wintzell V, Melbye M, et al. Use of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors and risk of serious renal events: Scandinavian cohort study. *Bmj* 2020; **369**: m1186.
295. Yamada T, Wakabayashi M, Bhalla A, et al. Cardiovascular and renal outcomes with SGLT-2 inhibitors versus GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease: a systematic review and network meta-analysis. *Cardiovascular diabetology* 2021; **20**(1): 14.
296. Zhao M, Sun S, Huang Z, Wang T, Tang H. Network Meta-Analysis of Novel Glucose-Lowering Drugs on Risk of Acute Kidney Injury. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 2020; **16**(1): 70-8.
297. Group. KDIGOKCW. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney inter, Suppl* 2013; **3**: 1-150.

298. Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. . *Kidney inter, Suppl* 2012; **2**: 279–335.
299. Susantitaphong P, Sewaralthahab K, Balk EM, Jaber BL, Madias NE. Short- and long-term effects of alkali therapy in chronic kidney disease: a systematic review. *American journal of nephrology* 2012; **35**(6): 540-7.
300. Dansk Nefrologisk Selskab DPS, Dansk Selskab for Klinisk Biokemi. Kronisk nyresygdom: Analysemetoder og klinisk evaluering.
- Rekommandationer for vurdering af glomerulær filtrationsrate og albuminuri, 2015.
301. Akbari A, Grimshaw J, Stacey D, et al. Change in appropriate referrals to nephrologists after the introduction of automatic reporting of the estimated glomerular filtration rate. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne* 2012; **184**(5): E269-76.
302. Richards N, Harris K, Whitfield M, et al. The impact of population-based identification of chronic kidney disease using estimated glomerular filtration rate (eGFR) reporting. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2008; **23**(2): 556-61.
303. Centre NCG. Chronic kidney disease (partial update). Early identification and management of chronic kidney disease in adults in primary and secondary care.
304. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Annals of internal medicine* 2009; **150**(9): 604-12.
305. Stevens LA, Schmid CH, Greene T, et al. Comparative performance of the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) and the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study equations for estimating GFR levels above 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2010; **56**(3): 486-95.
306. Payne RB. Creatinine clearance: a redundant clinical investigation. *Annals of clinical biochemistry* 1986; **23 ( Pt 3)**: 243-50.
307. Ricos C, Jimenez CV, Hernandez A, et al. Biological variation in urine samples used for analyte measurements. *Clinical chemistry* 1994; **40**(3): 472-7.
308. Walser M. Assessing renal function from creatinine measurements in adults with chronic renal failure. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 1998; **32**(1): 23-31.
309. Eriksen BO, Mathisen UD, Melsom T, et al. The role of cystatin C in improving GFR estimation in the general population. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2012; **59**(1): 32-40.
310. Inker LA, Schmid CH, Tighiouart H, et al. Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C. *The New England journal of medicine* 2012; **367**(1): 20-9.
311. Stevens LA, Coresh J, Schmid CH, et al. Estimating GFR using serum cystatin C alone and in combination with serum creatinine: a pooled analysis of 3,418 individuals with CKD. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2008; **51**(3): 395-406.
312. Schaeffner ES, Ebert N, Delanaye P, et al. Two novel equations to estimate kidney function in persons aged 70 years or older. *Annals of internal medicine* 2012; **157**(7): 471-81.
313. Adler AI, Boyko EJ, Ahroni JH, Smith DG. Lower-extremity amputation in diabetes. The independent effects of peripheral vascular disease, sensory neuropathy, and foot ulcers. *Diabetes care* 1999; **22**(7): 1029-35.
314. Lehtinen JM, Uusitupa M, Siitonen O, Pyorala K. Prevalence of neuropathy in newly diagnosed NIDDM and nondiabetic control subjects. *Diabetes* 1989; **38**(10): 1307-13.
315. Ziegler D, Papanas N, Vinik AI, Shaw JE. Epidemiology of polyneuropathy in diabetes and prediabetes. *Handbook of clinical neurology* 2014; **126**: 3-22.

316. 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): 1263-9.
317. Young MJ, Boulton AJ, MacLeod AF, Williams DR, Sonksen PH. A multicentre study of the prevalence of diabetic peripheral neuropathy in the United Kingdom hospital clinic population. *Diabetologia* 1993; **36**(2): 150-4.
318. Papanas N, Ziegler D. Risk Factors and Comorbidities in Diabetic Neuropathy: An Update 2015. *The review of diabetic studies : RDS* 2015; **12**(1-2): 48-62.
319. Peltier A, Goutman SA, Callaghan BC. Painful diabetic neuropathy. *Bmj* 2014; **348**: g1799.
320. Kamil S, Sehested TSG, Carlson N, et al. Diabetes and risk of peripheral artery disease in patients undergoing first-time coronary angiography between 2000 and 2012 - a nationwide study. *BMC cardiovascular disorders* 2019; **19**(1): 234.
321. Fowkes FG, Aboyans V, Fowkes FJ, McDermott MM, Sampson UK, Criqui MH. Peripheral artery disease: epidemiology and global perspectives. *Nature reviews Cardiology* 2017; **14**(3): 156-70.
322. Wang JC, Criqui MH, Denenberg JO, McDermott MM, Golomb BA, Fronck A. Exertional leg pain in patients with and without peripheral arterial disease. *Circulation* 2005; **112**(22): 3501-8.
323. McDermott MM, Greenland P, Liu K, et al. Leg symptoms in peripheral arterial disease: associated clinical characteristics and functional impairment. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2001; **286**(13): 1599-606.
324. Katsanos K, Spiliopoulos S, Saha P, et al. Comparative Efficacy and Safety of Different Antiplatelet Agents for Prevention of Major Cardiovascular Events and Leg Amputations in Patients with Peripheral Arterial Disease: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *PLoS one* 2015; **10**(8): e0135692.
325. Sundhedsstyrelsen S. Diabetiske fodsår – en medicinsk teknologivurdering. In: København: Sundhedsstyrelsen S, 2011, editor.; 2011.
326. Zhang P, Lu J, Jing Y, Tang S, Zhu D, Bi Y. Global epidemiology of diabetic foot ulceration: a systematic review and meta-analysis dagger. *Annals of medicine* 2017; **49**(2): 106-16.
327. 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. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association* 1992; **9**(4): 354-8.
328. Abbott CA, Carrington AL, Ashe H, et al. The North-West Diabetes Foot Care Study: incidence of, and risk factors for, new diabetic foot ulceration in a community-based patient cohort. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association* 2002; **19**(5): 377-84.
329. Vibe-Petersen J LM, Frederiksen A, Holstein P, Perrild H, Jørgensen. . Prevalence and risk factors for foot ulcers and amputations in a cohort of Danish patients with diabetes.
330. Bruun C, Siersma V, Guassora AD, Holstein P, de Fine Olivarius N. Amputations and foot ulcers in patients newly diagnosed with type 2 diabetes mellitus and observed for 19 years. The role of age, gender and co-morbidity. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association* 2013; **30**(8): 964-72.
331. Rasmussen A, Almdal T, Anker Nielsen A, et al. Decreasing incidence of foot ulcer among patients with type 1 and type 2 diabetes in the period 2001-2014. *Diabetes research and clinical practice* 2017; **130**: 221-8.
332. Kumar S, Ashe HA, Parnell LN, et al. The prevalence of foot ulceration and its correlates in type 2 diabetic patients: a population-based study. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association* 1994; **11**(5): 480-4.
333. Moxey PW, Gogalniceanu P, Hinchliffe RJ, et al. Lower extremity amputations--a review of global variability in incidence. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association* 2011; **28**(10): 1144-53.

334. Larsson J, Apelqvist J. Towards less amputations in diabetic patients. Incidence, causes, cost, treatment, and prevention--a review. *Acta orthopaedica Scandinavica* 1995; **66**(2): 181-92.
335. Rasmussen BS, Yderstraede KB, Carstensen B, Skov O, Beck-Nielsen H. Substantial reduction in the number of amputations among patients with diabetes: a cohort study over 16 years. *Diabetologia* 2016; **59**(1): 121-9.
336. Hussain MA, Al-Omran M, Salata K, et al. Population-based secular trends in lower-extremity amputation for diabetes and peripheral artery disease. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne* 2019; **191**(35): E955-e61.
337. Almdal T, Nielsen AA, Nielsen KE, et al. Increased healing in diabetic toe ulcers in a multidisciplinary foot clinic-An observational cohort study. *Diabetes research and clinical practice* 2015; **110**(3): 315-21.
338. McCabe CJ, Stevenson RC, Dolan AM. Evaluation of a diabetic foot screening and protection programme. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association* 1998; **15**(1): 80-4.
339. Schaper NC, Van Netten JJ, Apelqvist J, Lipsky BA, Bakker K. Prevention and management of foot problems in diabetes: A Summary Guidance for Daily Practice 2015, based on the IWGDF guidance documents. *Diabetes research and clinical practice* 2017; **124**: 84-92.
340. Young MJ, Breddy JL, Veves A, Boulton AJ. The prediction of diabetic neuropathic foot ulceration using vibration perception thresholds. A prospective study. *Diabetes care* 1994; **17**(6): 557-60.
341. 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. *Diabetes care* 1992; **15**(10): 1386-9.
342. 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 research and clinical practice* 1991; **13**(1-2): 63-7.
343. (DSAM) DSfAM. Type 2-diabetes – opfølgning og behandling. 2019; (3. udgave, 1. oplag ).
344. Edridge CL, Dunkley AJ, Bodicoat DH, et al. Prevalence and Incidence of Hypoglycaemia in 532,542 People with Type 2 Diabetes on Oral Therapies and Insulin: A Systematic Review and Meta-Analysis of Population Based Studies. *PloS one* 2015; **10**(6): e0126427.
345. Khunti K, Alsifri S, Aronson R, et al. Rates and predictors of hypoglycaemia in 27 585 people from 24 countries with insulin-treated type 1 and type 2 diabetes: the global HAT study. *Diabetes, obesity & metabolism* 2016; **18**(9): 907-15.
346. Ishtiak-Ahmed K, Carstensen B, Pedersen-Bjergaard U, Jørgensen ME. Incidence Trends and Predictors of Hospitalization for Hypoglycemia in 17,230 Adult Patients With Type 1 Diabetes: A Danish Register Linkage Cohort Study. *Diabetes care* 2017; **40**(2): 226-32.
347. Frier BM. Hypoglycaemia in diabetes mellitus: epidemiology and clinical implications. *Nature reviews Endocrinology* 2014; **10**(12): 711-22.
348. Misra-Hebert AD, Pantalone KM, Ji X, et al. Patient Characteristics Associated With Severe Hypoglycemia in a Type 2 Diabetes Cohort in a Large, Integrated Health Care System From 2006 to 2015. *Diabetes care* 2018; **41**(6): 1164-71.
349. Choudhary P, Amiel SA. Hypoglycaemia: current management and controversies. *Postgraduate medical journal* 2011; **87**(1026): 298-306.
350. Chow LS, Chen H, Miller ME, Marcovina SM, Seaquist ER. Biomarkers related to severe hypoglycaemia and lack of good glycaemic control in ACCORD. *Diabetologia* 2015; **58**(6): 1160-6.
351. Bonds DE, Miller ME, Dudl J, et al. Severe hypoglycemia symptoms, antecedent behaviors, immediate consequences and association with glycemia medication usage: Secondary analysis of the ACCORD clinical trial data. *BMC endocrine disorders* 2012; **12**: 5.
352. Goto A, Arah OA, Goto M, Terauchi Y, Noda M. Severe hypoglycaemia and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis with bias analysis. *Bmj* 2013; **347**: f4533.

353. Gimenez M, Conget I. Comment on: Gruden et al. Severe hypoglycemia and cardiovascular disease incidence in type 1 diabetes: the EURODIAB prospective complications study. *Diabetes Care* 2012;35:1598-1604. *Diabetes care* 2012; **35**(12): e88; author reply e9.
354. Gruden G, Barutta F, Chaturvedi N, et al. Severe hypoglycemia and cardiovascular disease incidence in type 1 diabetes: the EURODIAB Prospective Complications Study. *Diabetes care* 2012; **35**(7): 1598-604.
355. Gimenez M, Lopez JJ, Castell C, Conget I. Hypoglycaemia and cardiovascular disease in Type 1 Diabetes. Results from the Catalan National Public Health registry on insulin pump therapy. *Diabetes research and clinical practice* 2012; **96**(2): e23-5.
356. Zoungas S, Patel A, Chalmers J, et al. Severe hypoglycemia and risks of vascular events and death. *The New England journal of medicine* 2010; **363**(15): 1410-8.
357. Cryer PE. Severe hypoglycemia predicts mortality in diabetes. *Diabetes care* 2012; **35**(9): 1814-6.
358. McCoy RG, Van Houten HK, Ziegenfuss JY, Shah ND, Wermers RA, Smith SA. Increased mortality of patients with diabetes reporting severe hypoglycemia. *Diabetes care* 2012; **35**(9): 1897-901.
359. Cryer PE. Glycemic goals in diabetes: trade-off between glycemic control and iatrogenic hypoglycemia. *Diabetes* 2014; **63**(7): 2188-95.
360. Frier BM. How hypoglycaemia can affect the life of a person with diabetes. *Diabetes/metabolism research and reviews* 2008; **24**(2): 87-92.
361. Deckert T, Poulsen JE, Larsen M. Prognosis of diabetics with diabetes onset before the age of thirty-one. I. Survival, causes of death, and complications. *Diabetologia* 1978; **14**(6): 363-70.
362. Tunbridge WM. Factors contributing to deaths of diabetics under fifty years of age. On behalf of the Medical Services Study Group and British Diabetic Association. *Lancet* 1981; **2**(8246): 569-72.
363. Skriverhaug T, Bangstad HJ, Stene LC, Sandvik L, Hanssen KF, Joner G. Long-term mortality in a nationwide cohort of childhood-onset type 1 diabetic patients in Norway. *Diabetologia* 2006; **49**(2): 298-305.
364. Patterson CC, Dahlquist G, Harjutsalo V, et al. Early mortality in EURODIAB population-based cohorts of type 1 diabetes diagnosed in childhood since 1989. *Diabetologia* 2007; **50**(12): 2439-42.
365. Tanenberg RJ, Newton CA, Drake AJ. Confirmation of hypoglycemia in the "dead-in-bed" syndrome, as captured by a retrospective continuous glucose monitoring system. *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists* 2010; **16**(2): 244-8.
366. Pedersen-Bjergaard U, Faerch L, Allingbjerg ML, Agesen R, Thorsteinsson B. The influence of new European Union driver's license legislation on reporting of severe hypoglycemia by patients with type 1 diabetes. *Diabetes care* 2015; **38**(1): 29-33.
367. Yong YM, Shin KM, Lee KM, et al. Intensive individualized reinforcement education is important for the prevention of hypoglycemia in patients with type 2 diabetes. *Diabetes & metabolism journal* 2015; **39**(2): 154-63.
368. Minimizing Hypoglycemia in Diabetes. *Diabetes care* 2015; **38**(8): 1583-91.
369. Ibrahim M, Baker J, Cahn A, et al. Hypoglycaemia and its management in primary care setting. *Diabetes/metabolism research and reviews* 2020; **36**(8): e3332.
370. Pickup J, Mattock M, Kerry S. Glycaemic control with continuous subcutaneous insulin infusion compared with intensive insulin injections in patients with type 1 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *Bmj* 2002; **324**(7339): 705.
371. Weissberg-Benchell J, Antisdel-Lomaglio J, Seshadri R. Insulin pump therapy: a meta-analysis. *Diabetes care* 2003; **26**(4): 1079-87.
372. Retnakaran R, Hochman J, DeVries JH, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections: the impact of baseline A1c. *Diabetes care* 2004; **27**(11): 2590-6.

373. Jeitler K, Horvath K, Berghold A, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily insulin injections in patients with diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Diabetologia* 2008; **51**(6): 941-51.
374. Pickup JC, Sutton AJ. Severe hypoglycaemia and glycaemic control in Type 1 diabetes: meta-analysis of multiple daily insulin injections compared with continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association* 2008; **25**(7): 765-74.
375. Fatourechhi MM, Kudva YC, Murad MH, Elamin MB, Tabini CC, Montori VM. Clinical review: Hypoglycemia with intensive insulin therapy: a systematic review and meta-analyses of randomized trials of continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2009; **94**(3): 729-40.
376. Misso ML, Egberts KJ, Page M, O'Connor D, Shaw J. Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) versus multiple insulin injections for type 1 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (1): Cd005103.
377. Yeh HC, Brown TT, Maruthur N, et al. Comparative effectiveness and safety of methods of insulin delivery and glucose monitoring for diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Annals of internal medicine* 2012; **157**(5): 336-47.
378. Yeoh E, Choudhary P, Nwokolo M, Ayis S, Amiel SA. Interventions That Restore Awareness of Hypoglycemia in Adults With Type 1 Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis. *Diabetes care* 2015; **38**(8): 1592-609.
379. Benkhadra K, Alahdab F, Tamhane SU, McCoy RG, Prokop LJ, Murad MH. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections in individuals with type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine* 2017; **55**(1): 77-84.
380. Pickup JC. The evidence base for diabetes technology: appropriate and inappropriate meta-analysis. *Journal of diabetes science and technology* 2013; **7**(6): 1567-74.
381. Lin R, Brown F, James S, Jones J, Ekinici E. Continuous glucose monitoring: A review of the evidence in type 1 and 2 diabetes mellitus. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association* 2021; **38**(5): e14528.
382. Visser MM, Charleer S, Fieuws S, et al. Comparing real-time and intermittently scanned continuous glucose monitoring in adults with type 1 diabetes (ALERTT1): a 6-month, prospective, multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2021; **397**(10291): 2275-83.
383. Samann A, Muhlhauser I, Bender R, Kloos C, Muller UA. Glycaemic control and severe hypoglycaemia following training in flexible, intensive insulin therapy to enable dietary freedom in people with type 1 diabetes: a prospective implementation study. *Diabetologia* 2005; **48**(10): 1965-70.
384. Gunn D, Mansell P. Glycaemic control and weight 7 years after Dose Adjustment For Normal Eating (DAFNE) structured education in Type 1 diabetes. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association* 2012; **29**(6): 807-12.
385. Tricco AC, Ashoor HM, Antony J, et al. Comparative Efficacy and Safety of Ultra-Long-Acting, Long-Acting, Intermediate-Acting, and Biosimilar Insulins for Type 1 Diabetes Mellitus: a Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Journal of general internal medicine* 2021.
386. Laranjeira FO, de Andrade KRC, Figueiredo A, Silva EN, Pereira MG. Long-acting insulin analogues for type 1 diabetes: An overview of systematic reviews and meta-analysis of randomized controlled trials. *PloS one* 2018; **13**(4): e0194801.
387. Bradley MC, Chillarige Y, Lee H, et al. Severe Hypoglycemia Risk With Long-Acting Insulin Analogs vs Neutral Protamine Hagedorn Insulin. *JAMA internal medicine* 2021; **181**(5): 598-607.
388. Madenidou AV, Paschos P, Karagiannis T, et al. Comparative Benefits and Harms of Basal Insulin Analogues for Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Annals of internal medicine* 2018; **169**(3): 165-74.

389. Cheng A, Bailey TS, Mauricio D, Roussel R. Insulin glargine 300 U/mL and insulin degludec: A review of the current evidence comparing these two second-generation basal insulin analogues. *Diabetes/metabolism research and reviews* 2020: e3329.
390. Fazeli Farsani S, Brodovicz K, Soleymanlou N, Marquard J, Wissinger E, Maiese BA. Incidence and prevalence of diabetic ketoacidosis (DKA) among adults with type 1 diabetes mellitus (T1D): a systematic literature review. *BMJ open* 2017; **7**(7): e016587.
391. Henriksen OM, Roder ME, Prah J, Svendsen OL. Diabetic ketoacidosis in Denmark Incidence and mortality estimated from public health registries. *Diabetes research and clinical practice* 2007; **76**(1): 51-6.
392. Jensen ML, Persson F, Andersen GS. Incidence of Ketoacidosis in the Danish Type 2 Diabetes Population Before and After Introduction of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors-A Nationwide, Retrospective Cohort Study, 1995-2014. 2017; **40**(5): e57-e8.
393. Hoshina S, Andersen GS, Jorgensen ME, Ridderstrale M, Vistisen D, Andersen HU. Treatment Modality-Dependent Risk of Diabetic Ketoacidosis in Patients with Type 1 Diabetes: Danish Adult Diabetes Database Study. *Diabetes technology & therapeutics* 2018; **20**(3): 229-34.
394. Karges B, Schwandt A, Heidtmann B, et al. Association of Insulin Pump Therapy vs Insulin Injection Therapy With Severe Hypoglycemia, Ketoacidosis, and Glycemic Control Among Children, Adolescents, and Young Adults With Type 1 Diabetes. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2017; **318**(14): 1358-66.
395. Wong JC, Foster NC, Maahs DM, et al. Real-time continuous glucose monitoring among participants in the T1D Exchange clinic registry. *Diabetes care* 2014; **37**(10): 2702-9.
396. Parkin CG, Graham C, Smolskis J. Continuous Glucose Monitoring Use in Type 1 Diabetes: Longitudinal Analysis Demonstrates Meaningful Improvements in HbA1c and Reductions in Health Care Utilization. *Journal of diabetes science and technology* 2017; **11**(3): 522-8.
397. Charleer S, Mathieu C, Nobels F, et al. Effect of Continuous Glucose Monitoring on Glycemic Control, Acute Admissions, and Quality of Life: A Real-World Study. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2018; **103**(3): 1224-32.
398. Mays JA, Jackson KL, Derby TA, et al. An Evaluation of Recurrent Diabetic Ketoacidosis, Fragmentation of Care, and Mortality Across Chicago, Illinois. *Diabetes care* 2016; **39**(10): 1671-6.
399. Gibb FW, Teoh WL, Graham J, Lockman KA. Risk of death following admission to a UK hospital with diabetic ketoacidosis. *Diabetologia* 2016; **59**(10): 2082-7.
400. Burke KR, Schumacher CA, Harpe SE. SGLT2 Inhibitors: A Systematic Review of Diabetic Ketoacidosis and Related Risk Factors in the Primary Literature. *Pharmacotherapy* 2017; **37**(2): 187-94.
401. Blau JE, Tella SH. Ketoacidosis associated with SGLT2 inhibitor treatment: Analysis of FAERS data. 2017; **33**(8).
402. Wang Y, Desai M, Ryan PB, et al. Incidence of diabetic ketoacidosis among patients with type 2 diabetes mellitus treated with SGLT2 inhibitors and other antihyperglycemic agents. *Diabetes research and clinical practice* 2017; **128**: 83-90.
403. Ueda P, Svanstrom H, Melbye M, et al. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors and risk of serious adverse events: nationwide register based cohort study. *Bmj* 2018; **363**: k4365.
404. Fralick M, Schneeweiss S, Patorno E. Risk of Diabetic Ketoacidosis after Initiation of an SGLT2 Inhibitor. *The New England journal of medicine* 2017; **376**(23): 2300-2.
405. Klocker AA, Phelan H, Twigg SM, Craig ME. Blood beta-hydroxybutyrate vs. urine acetoacetate testing for the prevention and management of ketoacidosis in Type 1 diabetes: a systematic review. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association* 2013; **30**(7): 818-24.
406. Laffel LM, Wentzell K, Loughlin C, Tovar A, Moltz K, Brink S. Sick day management using blood 3-hydroxybutyrate (3-OHB) compared with urine ketone monitoring reduces hospital visits in young

- people with T1DM: a randomized clinical trial. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association* 2006; **23**(3): 278-84.
407. Samann A, Muhlhauser I, Bender R, Hunger-Dathe W, Kloos C, Muller UA. Flexible intensive insulin therapy in adults with type 1 diabetes and high risk for severe hypoglycemia and diabetic ketoacidosis. *Diabetes care* 2006; **29**(10): 2196-9.
408. Elliott J, Jacques RM, Kruger J, et al. Substantial reductions in the number of diabetic ketoacidosis and severe hypoglycaemia episodes requiring emergency treatment lead to reduced costs after structured education in adults with Type 1 diabetes. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association* 2014; **31**(7): 847-53.
409. Hopkinson HE, Jacques RM, Gardner KJ, Amiel SA, Mansell P. Twice- rather than once-daily basal insulin is associated with better glycaemic control in Type 1 diabetes mellitus 12 months after skills-based structured education in insulin self-management. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association* 2015; **32**(8): 1071-6.
410. Monami M, Nreu B, Zannoni S, Lualdi C, Mannucci E. Effects of SGLT-2 inhibitors on diabetic ketoacidosis: A meta-analysis of randomised controlled trials. *Diabetes research and clinical practice* 2017; **130**: 53-60.
411. Radholm K, Wu JH, Wong MG, et al. Effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on cardiovascular disease, death and safety outcomes in type 2 diabetes - A systematic review. *Diabetes research and clinical practice* 2018; **140**: 118-28.
412. Vest LS, Korashy FM, Zhang Z, et al. Metformin use in the first year after kidney transplant, correlates, and associated outcomes in diabetic transplant recipients: A retrospective analysis of integrated registry and pharmacy claims data. 2018; **32**(8): e13302.
413. Vanelli M, Chiari G, Ghizzoni L, Costi G, Giacalone T, Chiarelli F. Effectiveness of a prevention program for diabetic ketoacidosis in children. An 8-year study in schools and private practices. *Diabetes care* 1999; **22**(1): 7-9.
414. King BR, Howard NJ, Verge CF, et al. A diabetes awareness campaign prevents diabetic ketoacidosis in children at their initial presentation with type 1 diabetes. *Pediatric diabetes* 2012; **13**(8): 647-51.
415. Lansdown AJ, Barton J, Warner J, et al. Prevalence of ketoacidosis at diagnosis of childhood onset Type 1 diabetes in Wales from 1991 to 2009 and effect of a publicity campaign. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association* 2012; **29**(12): 1506-9.
416. Fritsch M, Schober E, Rami-Merhar B, Hofer S, Frohlich-Reiterer E, Waldhoer T. Diabetic ketoacidosis at diagnosis in Austrian children: a population-based analysis, 1989-2011. *The Journal of pediatrics* 2013; **163**(5): 1484-8.e1.
417. Derraik JGB, Cutfield WS. A brief campaign to prevent diabetic ketoacidosis in children newly diagnosed with type 1 diabetes mellitus: The NO-DKA Study. 2018; **19**(7): 1257-62.
418. Barker JM, Goehrig SH, Barriga K, et al. Clinical characteristics of children diagnosed with type 1 diabetes through intensive screening and follow-up. *Diabetes care* 2004; **27**(6): 1399-404.
419. Elding Larsson H, Vehik K, Bell R, et al. Reduced prevalence of diabetic ketoacidosis at diagnosis of type 1 diabetes in young children participating in longitudinal follow-up. *Diabetes care* 2011; **34**(11): 2347-52.
420. Golden MP, Herrold AJ, Orr DP. An approach to prevention of recurrent diabetic ketoacidosis in the pediatric population. *The Journal of pediatrics* 1985; **107**(2): 195-200.
421. Hoffman WH, O'Neill P, Khoury C, Bernstein SS. Service and education for the insulin-dependent child. *Diabetes care* 1978; **1**(5): 285-8.
422. Drozda DJ, Dawson VA, Long DJ, Freson LS, Sperling MA. Assessment of the effect of a comprehensive diabetes management program on hospital admission rates of children with diabetes mellitus. *The Diabetes educator* 1990; **16**(5): 389-93.



423. Holmes-Walker DJ, Llewellyn AC, Farrell K. A transition care programme which improves diabetes control and reduces hospital admission rates in young adults with Type 1 diabetes aged 15-25 years. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association* 2007; **24**(7): 764-9.
424. Deeb A, Yousef H, Abdelrahman L, et al. Implementation of a Diabetes Educator Care Model to Reduce Paediatric Admission for Diabetic Ketoacidosis. *Journal of diabetes research* 2016; **2016**: 3917806.
425. Ellis D, Naar-King S, Templin T, et al. Multisystemic therapy for adolescents with poorly controlled type 1 diabetes: reduced diabetic ketoacidosis admissions and related costs over 24 months. *Diabetes care* 2008; **31**(9): 1746-7.
426. Savage MW, Dhatariya KK, Kilvert A, et al. Joint British Diabetes Societies guideline for the management of diabetic ketoacidosis. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association* 2011; **28**(5): 508-15.
427. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM, Fisher JN. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. *Diabetes care* 2009; **32**(7): 1335-43.
428. Kamel KS, Halperin ML. Acid-base problems in diabetic ketoacidosis. *The New England journal of medicine* 2015; **372**(6): 546-54.
429. Cox K, Cocchi MN, Saliccioli JD, Carney E, Howell M, Donnino MW. Prevalence and significance of lactic acidosis in diabetic ketoacidosis. *Journal of critical care* 2012; **27**(2): 132-7.
430. Stephens JM, Sulway MJ, Watkins PJ. Relationship of blood acetoacetate and 3-hydroxybutyrate in diabetes. *Diabetes* 1971; **20**(7): 485-9.
431. Arora S, Menchine M. The role of point-of-care beta-hydroxybutyrate testing in the diagnosis of diabetic ketoacidosis: a review. *Hospital practice* 2012; **40**(2): 73-8.
432. Brooke J, Stiell M, Ojo O. Evaluation of the Accuracy of Capillary Hydroxybutyrate Measurement Compared with Other Measurements in the Diagnosis of Diabetic Ketoacidosis: A Systematic Review. *International journal of environmental research and public health* 2016; **13**(9).
433. Dhatariya K. Blood Ketones: Measurement, Interpretation, Limitations, and Utility in the Management of Diabetic Ketoacidosis. *The review of diabetic studies : RDS* 2016; **13**(4): 217-25.
434. Voulgari C, Tentolouris N. The performance of a glucose-ketone meter in the diagnosis of diabetic ketoacidosis in patients with type 2 diabetes in the emergency room. *Diabetes technology & therapeutics* 2010; **12**(7): 529-35.
435. Burstal RJ, Reilly JR, Burstal B. Fasting or starving? Measurement of blood ketone levels in 100 fasted elective and emergency adult surgical patients at an Australian tertiary hospital. *Anaesthesia and intensive care* 2018; **46**(5): 463-7.
436. Watkins PJ, Fitzgerald MG, Malins JM. Interrelationships of blood sugar and ketones in insulin-treated diabetics. *British medical journal* 1969; **4**(5684): 648-51.
437. Watkins PJ, FitzGerald MG. An evaluation of Ketostix strips. *Diabetes* 1968; **17**(6): 398-401.
438. Misra S, Oliver NS. Utility of ketone measurement in the prevention, diagnosis and management of diabetic ketoacidosis. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association* 2015; **32**(1): 14-23.
439. Sacks DB, Arnold M, Bakris GL, et al. Executive summary: guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. *Clinical chemistry* 2011; **57**(6): 793-8.
440. Sajjad MA, Holloway KL, de Abreu LLF, et al. Comparison of incidence, rate and length of all-cause hospital admissions between adults with normoglycaemia, impaired fasting glucose and diabetes: a retrospective cohort study in Geelong, Australia. *BMJ open* 2018; **8**(3): e020346.
441. Knorr S, Juul S, Bytøft B, et al. Impact of type 1 diabetes on maternal long-term risk of hospitalisation and mortality: a nationwide combined clinical and register-based cohort study (The EPICOM study). *Diabetologia* 2018; **61**(5): 1071-80.

442. Comino EJ, Harris MF, Islam MD, et al. Impact of diabetes on hospital admission and length of stay among a general population aged 45 year or more: a record linkage study. *BMC health services research* 2015; **15**: 12.
443. Aro S, Kangas T, Reunanen A, Salinto M, Koivisto V. Hospital use among diabetic patients and the general population. *Diabetes care* 1994; **17**(11): 1320-9.
444. Donnan PT, Leese GP, Morris AD. Hospitalizations for people with type 1 and type 2 diabetes compared with the nondiabetic population of Tayside, Scotland: a retrospective cohort study of resource use. *Diabetes care* 2000; **23**(12): 1774-9.
445. Bo S, Ciccone G, Grassi G, et al. Patients with type 2 diabetes had higher rates of hospitalization than the general population. *Journal of clinical epidemiology* 2004; **57**(11): 1196-201.
446. De Berardis G, D'Ettorre A, Graziano G, et al. The burden of hospitalization related to diabetes mellitus: a population-based study. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases : NMCD* 2012; **22**(7): 605-12.
447. Khalid JM, Raluy-Callado M, Curtis BH, Boye KS, Maguire A, Reaney M. Rates and risk of hospitalisation among patients with type 2 diabetes: retrospective cohort study using the UK General Practice Research Database linked to English Hospital Episode Statistics. *International journal of clinical practice* 2014; **68**(1): 40-8.
448. Shah BR, Hux JE. Quantifying the risk of infectious diseases for people with diabetes. *Diabetes care* 2003; **26**(2): 510-3.
449. Mor A, Dekkers OM, Nielsen JS, Beck-Nielsen H, Sorensen HT, Thomsen RW. Impact of Glycemic Control on Risk of Infections in Patients With Type 2 Diabetes: A Population-Based Cohort Study. *American journal of epidemiology* 2017; **186**(2): 227-36.
450. Rooney MR, Tang O, Echouffo Tcheugui JB, et al. American Diabetes Association Framework for Glycemic Control in Older Adults: Implications for Risk of Hospitalization and Mortality. *Diabetes care* 2021.
451. Lindekilde N, Rutters F, Erik Henriksen J, et al. Psychiatric disorders as risk factors for type 2 diabetes: an umbrella review of systematic reviews with and without meta-analyses. *Diabetes research and clinical practice* 2021: 108855.
452. Cleal B, Panton UH, Willaing I, Holt RI. Diabetes and depression in Denmark 1996-2010: national data stratified by occupational status and annual income. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association* 2017; **34**(1): 108-14.
453. Khaledi M, Haghghatdoost F, Feizi A, Aminorroaya A. The prevalence of comorbid depression in patients with type 2 diabetes: an updated systematic review and meta-analysis on huge number of observational studies. *Acta diabetologica* 2019; **56**(6): 631-50.
454. Geraets AFJ, Köhler S, Muzambi R, et al. The association of hyperglycaemia and insulin resistance with incident depressive symptoms over 4 years of follow-up: The Maastricht Study. *Diabetologia* 2020; **63**(11): 2315-28.
455. Trief PM, Foster NC, Chaytor N, et al. Longitudinal Changes in Depression Symptoms and Glycemia in Adults With Type 1 Diabetes. *Diabetes care* 2019; **42**(7): 1194-201.
456. de Groot M, Anderson R, Freedland KE, Clouse RE, Lustman PJ. Association of depression and diabetes complications: a meta-analysis. *Psychosomatic medicine* 2001; **63**(4): 619-30.
457. Ishizawa K, Babazono T, Horiba Y, et al. The relationship between depressive symptoms and diabetic complications in elderly patients with diabetes: Analysis using the Diabetes Study from the Center of Tokyo Women's Medical University (DIACET). *Journal of diabetes and its complications* 2016; **30**(4): 597-602.
458. Ali MK, Chwastiak L, Poonthai S, et al. Effect of a Collaborative Care Model on Depressive Symptoms and Glycated Hemoglobin, Blood Pressure, and Serum Cholesterol Among Patients With

Depression and Diabetes in India: The INDEPENDENT Randomized Clinical Trial. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2020; **324**(7): 651-62.

459. Schmitt A, Reimer A, Ehrmann D, Kulzer B, Haak T, Hermanns N. Reduction of depressive symptoms predicts improved glycaemic control: Secondary results from the DIAMOS study. *Journal of diabetes and its complications* 2017; **31**(11): 1608-13.

460. Khapre M, Kant R, Sharma D, Sharma A. Antidepressant Use and Glycemic Control in Diabetic Population: A Meta-analysis. *Indian journal of endocrinology and metabolism* 2020; **24**(4): 295-300.

461. Huang Y, Wei X, Wu T, Chen R, Guo A. Collaborative care for patients with depression and diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *BMC psychiatry* 2013; **13**: 260.

462. Hasan SS, Clavarino AM, Dingle K, Mamun AA, Kairuz T. Diabetes Mellitus and the Risk of Depressive and Anxiety Disorders in Australian Women: A Longitudinal Study. *J Womens Health (Larchmt)* 2015; **24**(11): 889-98.

463. Smith KJ, Deschênes SS, Schmitz N. Investigating the longitudinal association between diabetes and anxiety: a systematic review and meta-analysis. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association* 2018; **35**(6): 677-93.

464. Cooper MN, Lin A, Alvares GA, de Klerk NH, Jones TW, Davis EA. Psychiatric disorders during early adulthood in those with childhood onset type 1 diabetes: Rates and clinical risk factors from population-based follow-up. *Pediatric diabetes* 2017; **18**(7): 599-606.

465. Huang CJ, Wang SY, Lee MH, Chiu HC. Prevalence and incidence of mental illness in diabetes: a national population-based cohort study. *Diabetes research and clinical practice* 2011; **93**(1): 106-14.

466. Nielsen S, Emborg C, Mølbak AG. Mortality in concurrent type 1 diabetes and anorexia nervosa. *Diabetes care* 2002; **25**(2): 309-12.