



Dansk Cardiologisk Selskab  
og Dansk Endokrinologisk Selskab [www.cardio.dk](http://www.cardio.dk)

## **Diabetes og Hjertesygdom**

**DCS vejledning**  
**2008 . Nr. 2**

## **Diabetes og hjertesygdom**

DCS vejledning 2008 . Nr.2

Udgivet august 2008 af :

Dansk Cardiologisk Selskab & Dansk Endokrinologisk Selskab

Dansk Cardiologisk Selskab

Hauser Plads 10

1127 København K

dcs@dadlnet.dk

Copyright ©: Dansk Cardiologisk Selskab

Indholdet af denne vejledning må anvendes, herunder kopieres i forsknings, undervisnings, planlægnings- og informationsøjemed. Dette forudsætter, at Dansk Cardiologisk Selskab & Dansk Endokrinologisk Selskab nævnes som kilde, samt at der ikke i forbindelse med brugen tages afgifter eller gebyrer. Anden mangfoldiggørelse, herunder specielt anvendelse af vejledningens tekst og data i markedsføringsøjemed samt kopiering eller elektronisk mangfoldiggørelse, kræver forudgående skriftlig tilladelse fra selskaberne.

ISBN: 978-87-92010-07-0

Layout: Birger Gregers mDD, Frederiksberg

Tryk: AKA-PRINT A/S

### Dansk Cardiologisk Selskab

*Per Hildebrandt* (formand)  
*Mette Marie Madsen* (sekretær)  
*Kenneth Egstrup*  
*Hans Erik Bøtker*  
*Ida Gustafsson*  
*Anne Merete Soja*

### Dansk Endokrinologisk Selskab

*Ole Snorgaard* (formand)  
*Søren Tang Knudsen* (sekretær)  
*Sten Madsbad*  
*Peter Rossing*  
*Klavs Würgler Hansen*  
*Jan Erik Henriksen*  
*Caroline M. Nervil Kistorp*

ACE-I: Angiotensin converting enzyme inhibitors  
AKS: Akut koronar syndrom  
AMI: Akut myokardieinfarkt  
ARR: Absolut risikoreduktion  
ARB: Angiotensin-II-receptorblokker  
ASA: Acetylsalicylsyre  
BNP: B-type natriuretisk peptid  
CABG: Coronary artery by-pass grafting  
CRT: Cardiac resynchronisation therapy  
DM: Diabetes mellitus  
DPP-4: Dipeptidyl-peptidase 4  
EKG: Elektrokardiogram  
GLP-1: Glukagonlignende peptid 1  
HbA1c: Hæmoglobin A1c  
HI: Hjerteinsufficiens  
IFG: Impaired fasting glucose (Forhøjet fasteglukose)  
IGT: Impaired glucose tolerance (Nedsat glukosetolerance)  
IHS: Iskæmisk hjertesygdom  
KAG: Koronararteriografi  
LVEF: Left ventricular ejection fraction  
(Venstre ventrikels uddrivningsfraktion)  
NIP: Nationalt indikatorprojekt  
NSTEMI: Non-ST-segment elevations-myokardieinfarkt  
NT-proBNP: N-terminal proBNP  
NTG: Nitroglycerin  
NNT: Number needed to treat  
OGTT: Oral glukosetolerance test  
P: Plasma  
PCI: Percutaneous coronary intervention  
RAS: Renin-angiotensin-systemet  
RRR: Relativ risikoreduktion  
S: Serum  
SPECT: Single photon emission computed tomography  
STEMI: ST-segment elevations-myokardieinfarkt  
T1DM: Type 1 diabetes mellitus  
T2DM: Type 2 diabetes mellitus  
UAP: Ustabil angina pectoris

# Indholdsfortegnelse

DANSK CARDIOLOGISK SELSKAB

& DANSK ENDOKRINOLOGISK SELSKAB konkluderer 5

RESUMÉ 6

Kapitel 1:

EPIDEMIOLOGI 8

Kapitel 2:

UNDERSØGELSE FOR DYSGLYKÆMI VED

ISKÆMISK HJERTESYGDOM OG HJERTEINSUFFICIENS. 9

Diagnostiske kriterier for diabetes mellitus 9

Undersøgelse for dysglykæmi 9

Iskæmisk hjertesygdom 9

Hjerteinsufficiens 10

Anbefaling 10

Kapitel 3:

PRÆDIABETES 12

Prædiabetes og udvikling af diabetes 12

Prædiabetes og kardiovaskulær sygdom 12

Forebyggelse af progression

til diabetes ved prædiabetes / behandling 12

Opfølgning af personer med prædiabetes 12

Kapitel 4:

DIAGNOSTIK OG UDREDNING FOR ISKÆMISK

HJERTESYGDOM OG HJERTEINSUFFICIENS VED DIABETES 13

Forekomst og betydning af iskæmisk hjertesygdom og hjerteinsufficiens hos diabetespatienter 13

Skal alle diabetespatienter screenes for iskæmisk hjertesygdom og hjerteinsufficiens? 13

Diagnostiske metoder til udredning af iskæmisk hjertesygdom og hjerteinsufficiens hos diabetespatienter 13

Anbefaling vedrørende udredningsstrategi for iskæmisk hjertesygdom og hjerteinsufficiens hos patienter med diabetes mellitus 14

Kapitel 5:

MODIFIKATION AF RISIKOFAKTORER 15

Livsstilsintervention 15

*Effekten af livsstilsintervention 15*

*Anbefaling vedr. rehabilitering: 15*

Hypertension og diabetes 15

*Nefroprotektiv behandling er kardiovaskulær forebyggelse 15*

*Strategi ved antihypertensiv behandling af diabetespatienter 16*

*Blodtryksmål 16*

*Antihypertensiva og nyopstået diabetes 16*

Behandling af dyslipidæmien ved diabetes 17

*Behandling af dyslipidæmien ved type 2 diabetes 17*

*Behandling af dyslipidæmien ved type 1 diabetes 17*

Antitrombotisk behandling af patienter med diabetes mellitus 19

Kapitel 6:

GLYKÆMISK BEHANDLING AF

TYPE 2 DIABETES VED ISKÆMISK HJERTESYGDOM 20

Metformin 20

Sulfonylurinstoffer 20

Insulin 20

Glitazoner 21

DPP-4 hæmmere og GLP-1 analoger 22

Behandling af hyperglykæmi i praksis 22

Glykæmisk behandling af patienter med diabetes mellitus og hjerteinsufficiens 22

*Metformin 22*

*Sulfonylurinstoffer 22*

*Insulin 22*

*Glitazoner 22*

*DPP4-antagonister og GLP-1 analoger 23*

Kapitel 7:

BEHANDLING AF STABIL ISKÆMISK

HJERTESYGDOM VED DIABETES 24

Medicinsk behandling 24

*Acetylsalicylsyre og clopidogrel 24*

*ACE-hæmmere 24*

*Betablokkere 24*

*Statiner 24*

*Antihypertensiva 24*

Revaskulariserende behandling 24

Kapitel 8:

BEHANDLING AF AKUT KORONART

SYNDROM VED DIABETES 26

Medicinsk behandling 26

Adjuverende blodfortyndende behandling ved AKS 26

Revaskulariserende behandling ved UAP og NSTEMI 26

Revaskulariserende behandling ved STEMI 26

Glykæmisk kontrol ved akut koronart syndrom 27

Rehabilitering af diabetespatienter med IHS 28

Kapitel 9:

BEHANDLING AF HJERTEINSUFFICIENS VED DIABETES 29

Hjerteinsufficiensbehandling 29

*ACE-hæmmere/angiotensin-II-receptor-antagonister 29*

*Beta-blokker-behandling 29*

*Diuretika 29*

*Øvrig behandling 29*

Non-systolisk hjerteinsufficiens 29

Kapitel 10:

ORGANISATION 30

REFERENCELISTE 32

# **Dansk Cardiologisk Selskab & Dansk Endokrinologisk Selskab konkluderer om vejledningen vedrørende:**

## **Diabetes og Hjertesygdom**

- Diabetes har en høj og stigende forekomst, og det skønnes, at der aktuelt er 230.000 patienter med type 2 diabetes (T2DM) i Danmark. Hertil kommer et antal endnu udiagnosticerede tilfælde.
- Patienter med diabetes antages at have en dødelighed, der er ca. dobbelt så høj som baggrundsbefolkningen, primært på grund af tidlig hjertekarsygdom.
- Diabetes er hyppig ved kronisk iskæmisk hjertesygdom, akut koronart syndrom og hjertesvigt, idet op mod 50 % har enten kendt diabetes, eller diabetes opdaget i forbindelse med indlæggelse for hjertesygdommen.
- Den væsentligste behandling af patienter med diabetes, såvel med som uden erkendt kardiovaskulær sygdom, er modifikation af risikofaktorerne. Rapporten giver mål for behandling og vejledninger vedrørende livsstilsændringer, aggressiv blodtryksbehandling samt reduktion af LDL-kolesterol, behandling mod blodpropper og rehabilitering.

## **Dansk Cardiologisk Selskab & Dansk Endokrinologisk Selskab foreslår på baggrund af vejledningen konkret at:**

- Der hos patienter med stabil iskæmisk hjertesygdom og hjerteinsufficiens anbefales årlig screening for diabetes med 2 konsekutive fasteplasmaglukoseværdier. Hvis glukose er 6,1-6,9 mmol/l, gennemføres oral glukose belastning.
- Alle patienter med akut iskæmisk hjertesygdom skal have målt glukose ved ankomst samt fasteplasmaglukose og HbA1c næste morgen. Alle uden kendt eller klar nyopdaget diabetes udredes yderligere med oral glukose belastning under indlæggelsen eller efter 3 måneder.
- Hos alle patienter med diabetes mellitus foretages mindst årligt rådgivning om livsstil og bestemmelse af lipider, urin-albumin og fodstatus. HbA1c og blodtryk måles mindst 3-4 gange årligt.
- Hos alle patienter med type 2 diabetes og voksne patienter med type 1 diabetes anbefales EKG på diagnosetidspunktet og ved kardiovaskulære symptomer. Årlig udspørges om kardiovaskulære symptomer. Ved mistanke om hjerteinsufficiens bør dette primært vurderes med ekkoscanning af hjertet, evt. suppleret med måling af BNP / NT-proBNP.
- Diabetespatienter må betragtes som en højrisikogruppe, hvor der er stor gevinst ved behandling. Intensiv behandling af risikofaktorer er essentiel både for patienter med kendt kardiovaskulær sygdom og patienter uden. Således:
  - Blodtryksmålet ved diabetes er < 130/80 mmHg (< 125/75 ved nyresygdom). ACE-I eller ARB er førstevalgspræparater ved behandling af blodtrykket.
  - Ved type 2 diabetes uden kendt hjertekarsygdom er behandlingsmålet et total-kolesterol < 4,5 mmol/l og LDL-kolesterol < 2,5 mmol/l eller lavere. Hos højrisiko- diabetespatienter og diabetespatienter med symptomgivende hjertekarsygdom er behandlingsmålet LDL-kolesterol < 2,0 mmol/l.
  - Behandling med acetylsalisylsyrepræparater i doser af 75 mg/dag bør som sekundær profylakse gives til diabetespatienter med hjertekarsygdom og som primær profylakse hos diabetespatienter med risikofaktorer for iskæmisk hjertesygdom.
  - Alle nye diabetespatienter skal tilbydes specifikt uddannelses- og træningsprogram for patienter med diabetes samordnet med et hjerterehabileringsprogram.
- Ved mistanke om iskæmisk hjertesygdom eller hjerteinsufficiens henvises diabetespatienten til kardiolog eller hjerteafdeling.
- Type 1 diabetes patienter samt komplicerede og/eller dårligt regulerede type 2 patienter tilbydes kontrol i diabetesambulatorium baseret på lokale aftaler om opgavefordeling.
- Opfølgning af diabetes foregår generelt i almen praksis eller ved endokrinolog, vejledt af HbA1c-niveauet.
- Patienter med risiko for udvikling af diabetes bedømt ved nedsat glukosetolerance og/eller øget faste plasma glukose screenes årligt for udvikling af diabetes og bør tilbydes livsstilsintervention i primærsektoren og opfølgning af øvrige risikofaktorer.

*Hans Erik Bøtker*  
Formand  
Dansk Cardiologisk Selskab

*Per Hildebrandt*  
Formand skrivegruppen DCS

*Kim Brixen*  
Formand  
Dansk Endokrinologisk Selskab

*Ole Snorgaard*  
Formand skrivegruppen DES

# Resumé

Diabetes har en høj og stigende prævalens, og det skønnes at der aktuelt er 230.000 patienter med type 2 diabetes (T2DM) i Danmark. Derudover findes et stort antal hidtil udiagnosticerede patienter med T2DM, samt personer med prædiabetes. Patienter med diabetes antages aktuelt at have en dødelighed, der er ca. dobbelt så høj som baggrundsbefolkningen, primært på grund af tidlig hjertekarsygdom.

Diagnosen stilles med fastende plasmaglukose, og hvis denne er i grænseområdet suppleret med oral glukose tolerance test (OGTT).

Mange patienter med iskæmisk hjertesygdom og hjerteinsufficiens har uerkendt diabetes. Rapporten gennemgår de metodologiske problemer ved screening for diabetes hos disse patienter.

Mange patienter med diabetes har iskæmisk hjertesygdom eller hjerteinsufficiens, ofte uerkendt, eventuelt pga. atypiske symptomer. Udredningsprogram i disse situationer gennemgås i rapporten.

Den væsentligste behandling af patienter med diabetes, såvel med som uden erkendt kardiovaskulær sygdom, er modifikation af risikofaktorerne. Rapporten diskuterer livsstilsændringer, aggressiv antihypertensiv behandling samt reduktion af LDL kolesterol, antitrombotisk behandling og rehabilitering.

Det er fortsat ikke afklaret, hvilken effekt en reduktion af blodglukoseniveauet har på risikoen for fremkomst og udvikling af makrovaskulære komplikationer, herunder iskæmisk hjertesygdom. Den aktuelle konsensus gennemgås og diskuteres i rapporten.

Ved såvel stabil iskæmisk hjertesygdom som ved akut koronart syndrom (AKS) og hjertesvigt har diabetespatienten en væsentligt øget risiko men også en øget gevinst ved intensiv farmakologisk behandling. Det er derfor meget vigtigt, at den medicinske behandling er optimal og aggressiv. Den invasive behandling følger vanlige retningslinier. Den manglende evidens for intensiv glykæmisk behandling ved AKS diskuteres, og der gives forslag til behandling.

I det sidste kapitel diskuteres organisationen og samarbejdet mellem de forskellige aktører, der i fremtiden bør medvirke i udredning og behandling af såvel diabetes ved iskæmisk hjertesygdom og hjerteinsufficiens som af hjertesygdomme ved diabetes.

## Diagnostik af diabetes

- Diabetes er hyppig ved kronisk iskæmisk hjertesygdom, akut koronart syndrom og hjertesvigt, idet ca. 50 % har enten kendt eller hidtil uerkendt diabetes når vurdering med OGTT anvendes.
- Ved stabil iskæmisk hjertesygdom og hjerteinsufficiens anbefales årlig screening for diabetes med 2 konsekutive fasteplasmaglukoseværdier. Hvis plasmaglukose er 6,1-6,9 mmol/l, gennemføres oral glukose belastning (OGTT).
- Alle patienter med akut iskæmisk hjertesygdom skal have målt plasmaglukose ved ankomst samt fasteplasmaglukose og HbA1c næste morgen. Alle uden kendt eller klar nyopdaget diabetes udredes yderligere med OGTT under indlæggelsen eller efter 3 måneder.

## Diagnostik af kardiell sygdom

- Hos alle patienter med diabetes mellitus foretages mindst årligt rådgivning om livsstil og bestemmelse af lipider, urin-albumin og fodstatus. HbA1c og blodtryk måles mindst 3-4 gange årligt.
- Hos alle patienter med type 2 diabetes og voksne patienter med type 1 diabetes anbefales EKG på diagnosetidspunktet og ved kardiovaskulære symptomer samt årlig udspørgen med henblik på kardiovaskulære symptomer (primært dyspnø og ubehag i brystet). Ved mistanke om hjerteinsufficiens bør dette primært vurderes med ekkokardiografi, men kan evt. udelukkes med måling af BNP / NT-proBNP.
- Ved kardiovaskulære symptomer henvises til hjerteafdeling med henblik på nærmere undersøgelse, der kan omfatte følgende: Ekkokardiografi, myokardiescintigrafi (SPECT), koronar CT-angiografi, koronararteriografi.

## Behandling

- Diabetespatienter må betragtes som en højrisikogruppe men med en stor gevinst ved behandling. Intensiv behandling af risikofaktorer er essentielt både af patienter med erkendt kardiovaskulær sygdom og patienter uden.
- Blodtryksmålet ved diabetes er  $< 130/80$  mmHg ( $< 125/75$  ved mikroalbuminuri og nefropati). ACE-I eller ARB er førstevalgspræparater.
- Ved type 2 diabetes uden kendt hjertekarsygdom er behandlingsmålene total-kolesterol  $< 4,5$  mmol/l og LDL-kolesterol  $< 2,5$  mmol/l eller lavere. Hos højrisikopatienter og patienter med symptomgivende hjertekarsygdom er behandlingsmålet LDL-kolesterol  $< 2,0$  mmol/l.
- Behandling med ASA i doser af 75 mg/dag bør tilbydes diabetespatienter med hjertekarsygdom og som primær profylakse hos diabetespatienter med øvrige risikofaktorer for IHS.
- Det er ikke afklaret, hvilken effekt en reduktion af blodglukoseniveau har på risikoen for makrovaskulære komplikationer. Det anbefales at behandling skal indledes ved HbA1c  $\geq 7\%$ , generelt med metformin, uden at afvente effekt af livsstilsintervention. Generelt tilstræbes et HbA1c  $< 6,5\%$ .
- Invasiv behandling ved såvel stabil iskæmisk hjertesygdom som ved akut koronart syndrom følger de generelle retningslinier. På grund af en større risiko for restenose er der ved diabetes generelt indikation for medicinafgivende stents ved PCI. Adjuverende behandling med glycoprotein IIb/IIIa-hæmmere i forbindelse med elektiv PCI-procedure anbefales anvendt rutinemæssigt.
- Ved AKS er den medicinske behandling som hos patienter uden diabetes, men mere aggressiv. Ved NSTEMI anbefales tidlig invasiv udredning og behandling ved diabetes.
- Patienter med AKS og med betydelig forhøjet blodglukose ( $>10$  mmol/l) bør i den akutte fase behandles med insulin for at opnå kontrol af glukoseniveauet. AKS patienter med diabetes, som er cirkulatorisk påvirkede eller som forventes at skulle udredes med subakut KAG, bør have metformin seponeret.

- Diabetesbehandlingen bør koordineres med rehabiliteringen og tilrettelægges således, at alle fysisk aktive diabetespatienter er fortrolige med at måle deres blodglukose og undervises i forebyggelse og behandling af hypoglykæmi.
- Behandling af hjerteinsufficiens følger generelt retningslinierne for patienter uden diabetes, men visse antidiabetika giver risiko for væskeretention og er dermed mindre hensigtsmæssige (eller direkte kontraindicerede).

### Organisation

- Ved mistanke om iskæmisk hjertesygdom eller hjerteinsufficiens henvises diabetespatienten til kardiolog eller hjerteafdeling. Type 1 diabetes patienter samt komplicerede og/eller dysregulerede type 2 patienter tilbydes kontrol i diabetesambulatorium baseret på lokale aftaler om opgavefordeling.
- Opfølgning af diabetes foregår i almen praksis eller ved endokrinolog vejledt af HbA1c-niveauet.
- Alle nye diabetespatienter skal tilbydes specifikt uddannelses- og træningsprogram for patienter med diabetes samordnet med hjerterehabiliteringen.
- Patienter med nedsat glukosetolerance (IGT) og/eller øget faste plasma glukose (IFG) screenes årligt for udvikling af diabetes og bør tilbydes livsstilsintervention i primærsektoren og opfølgning af øvrige risikofaktorer.

# Kapitel 1: Epidemiologi

Prævalensen af diabetes mellitus (DM) er stigende i Danmark<sup>1</sup> såvel som i resten af verden. Det gælder især type 2 diabetes (T2DM), hvor stigningen dels er associeret til den stigende prævalens af fedme<sup>2</sup>, og dels kan skyldes et fald i den observerede overdødelighed<sup>3</sup>. Antallet af diagnosticerede danske T2DM patienter stiger med 7-8 % om året og anslås at være steget fra ca. 120.000 i 1997 til 230.000 i løbet af 2007<sup>1</sup>. På trods af en generel anbefaling om en øget screeningsindsats<sup>4</sup> skønnes det, at der fortsat findes et næsten tilsvarende antal udiagnosticerede diabetespatienter samt et større antal personer med såkaldt prædiabetes, det vil sige med nedsat glukosetolerance (IGT) og/eller forhøjet fasteglukose (IFG)<sup>5</sup>. Prævalensen af DM er stigende med alderen, i Danmark fra under 1 % hos de 30-årige til ca. 16 % blandt de 60-årige<sup>5</sup>. Andelen af uerkendt diabetes er omvendt højest i de yngre grupper og hos mænd<sup>5</sup>.

IGT og IFG ses oftest sammen med andre elementer i det metaboliske syndrom og er associeret med en højere risiko for kardiovaskulær mortalitet<sup>6</sup>. Ved manifest T2DM er mortaliteten i tidligere studier rapporteret til at være øget med en faktor 2-4<sup>7,8</sup>. Imidlertid viser nye danske data fra Det Nationale Diabetesregister, at overdødeligheden er langsomt faldende blandt patienter med DM i Danmark<sup>1</sup>. Patienter med diabetes skønnes aktuelt at have en dødelighed af alle årsager, der er ca. dobbelt så høj som baggrundsbeholdningen. Den primære årsag til diabetespatienters dårlige prognose er udvikling af tidlig hjertekarsygdom. I et nyt landsdækkende dansk registerstudie havde diabetespatienter i medikamentel antidiabetisk behandling en øget relativ risiko på ca. 80 % for kardiovaskulær død, hvilket var i samme størrelsesorden som patienter med kendt iskæmisk hjertesygdom. Risikoen for at udvikle akut myokardieinfarkt (AMI) var ligeledes betydelig og øget med 85 % sammenlignet med personer uden kendt DM<sup>9</sup>.

Forekomsten og mortaliteten af iskæmisk hjertesygdom er generelt faldende i den vestlige verden, men andelen af hjertekarsygdom, der er associeret med diabetes, har været stigende i løbet af de sidste 40-50 år<sup>10</sup>. Baggrunden herfor er formentlig, at prævalensen af diabetes generelt er stigende, samt at diabetespatienter fortsat har en betydelig øget risiko for kardiovaskulær sygdom.

Den høje risiko for hjertekarsygdom hos patienter med T2DM er relateret til deres ophobede antal af risikofaktorer. Adipositas er en medvirkende faktor til T2DM og er til stede hos mere end 80 %. Derudover har 60-80 % hypertension og en tilsvarende andel dyslipidæmi. Ringe fysisk aktivitet og genetisk disposition øger både risikoen for udvikling af diabetes og for tidlig hjertekarsygdom. Betydningen af hyperglykæmien for den kardiovaskulære risiko ved T2DM er omdiskuteret. Epidemiologiske studier har rapporteret, at risikoen stiger med stigende blodglukose inden udviklet diabetes, og i de fleste studier finder man, at 2-timers blodglukose er en bedre kardiovaskulær risikomarkør end fastblodglukose<sup>6,11</sup>. Derimod er der ikke solid evidens for, at en reduktion af blodglukose ved T2DM selvstændigt reducerer risikoen for hjertekarsygdom og død. I en stor igangværende undersøgelse (ACCORD) er der endda rejst mistanke om, at forsøg på en normalisering af glukoseniveauet er ledsaget af øget mortalitet sammenlignet med en nær-normalisering af blodglukose hos perso-

ner med erkendt eller høj risiko for iskæmisk hjertesygdom<sup>12</sup>. Omvendt taler UKPDS-undersøgelsen for en effekt på risikoen for AMI ved at sænke HbA1c fra 8 % til 7 %<sup>13</sup>, og Steno 2 studiet viser, at intensiv multifaktoriel intervention overfor alle kendte kardiovaskulære risikofaktorer, inklusiv en intensiv kontrol af blodglukose, halverer risikoen for kardiovaskulære hændelser og død<sup>14</sup>.

Prævalensen af hjertekarsygdom blandt patienter med DM afhænger primært af deres alder og af sygdomsvarighed. I et dansk studie af type 2 DM baseret på selvrapporterede oplysninger og symptomer fandtes, at prævalensen af makrovaskulære komplikationer var ca. 25 % på diagnosetidspunktet<sup>15</sup>. I et tilsvarende studie af patienter med type 1 DM fandtes en prævalens af hjertekarsygdom på op mod 25 % i alderen 45-59 år<sup>16</sup>. Diabetespatientens høje risiko for udvikling af hjertekarsygdom afspejles i, at ca. hver femte patient, der er indlagt på en kardiologisk afdeling, har kendt DM<sup>17</sup>. Nyere europæiske diabetescreeningsstudier af patienter med stabil iskæmisk hjertesygdom og med akut koronart syndrom (AKS) viser, at op mod 20-25 % kan have ikke-diagnosticeret DM, og omkring 30 % prædiabetes i form af IGT<sup>18</sup>.

Sammenfattende kan det konkluderes, at prævalensen af især type 2 diabetes er stigende, og at diabetespatienter fortsat har en betydelig øget kardiovaskulær risiko. Selvom overdødeligheden er faldende, mener arbejdsgruppen, at behandlingen og dermed prognosen fortsat kan forbedres for patienter med både diabetes og hjertesygdom. I de følgende kapitler vil rapporten adressere de forskellige elementer i problemstillingen og anwise, hvor og hvordan behandlingen kan forbedres.



## Kapitel 2:

# Undersøgelse for dysglykæmi ved iskæmisk hjertesygdom og hjerteinsufficiens

## Diagnostiske kriterier for diabetes mellitus

Diagnosen diabetes mellitus kan stilles på følgende måder<sup>19-21</sup>

1. Påvisning af (fastende eller ikke fastende) venøs plasmaglukose  $\geq$  11,1 mmol/l og klassiske symptomer (polyuri, polydipsi, uforklaret vægttab eller gentagne infektioner)<sup>22-24</sup>.
2. Påvisning af faste venøs plasmaglukose  $\geq$  7,0 mmol/l eller 2-timers venøs plasmaglukose  $\geq$  11,1 mmol/l efter peroral glukosebelastning (OGTT). Hvis der ikke er symptomer på diabetes skal diagnosen bekræftes ved ny måling.

Både faste P-glukosebestemmelse og OGTT kræver, at patienten hverken har spist, drukket (andet end vand) eller røget i de sidste 8 timer, og kosten skal have været normal de tre forudgående dage. Veneprovnen skal centrifugeres og afpipetteres senest efter 10 min. (med mindre prøven sættes i isbad, hvorved centrifugering kan udsættes en time)<sup>25</sup>. Grundet større måleusikkerhed er glukose målt på kapillær blod (og angivet som plasmaværdi) uegnet til diagnostik<sup>23</sup>.

Tabel 1

	Venøs plasma-glukose (mmol/l)
<b>Faste</b>	
Ikke diabetes	< 6,1
Diabetes	$\geq$ 7,0
Impaired fasting glucose (IFG) (hvis der også er udført glukosebelastning, skal 2-timers værdi være < 7,8)	$\geq$ 6,1 og < 6,9
<b>2-timers peroral glukosebelastning (OGTT)</b>	
Diabetes	$\geq$ 11,1
Ikke diabetes	< 7,8
Nedsat glukosetolerance (IGT) (Hvis faste p-glucose er målt, skal værdien være < 7,0 mmol/l)	$\geq$ 7,8 og < 11,1

Personer med fasteplasmaglukosевærdier i intervallet 6,1-6,9 mmol/l har muligvis DM, og der bør efterfølgende udføres OGTT. Hvis 2-timers værdien er < 7,8 mmol/l, har personen ikke DM, men forhøjet fasteglukose (»impaired fasting glucose« (IFG)). Hvis 2-timers værdien ligger i intervallet 7,8-11 mmol/l, har personen nedsat glukosetolerance (»impaired glucose tolerance« IGT), og værdier over 11 mmol/l er forenelig med DM.

## Undersøgelse for dysglykæmi

Diabetes mellitus er forbundet med en forøget risiko for udvikling af kardiovaskulær sygdom, specielt iskæmisk hjertesygdom og hjerteinsufficiens<sup>26</sup>, ligesom diabetes hos en patient med iskæmisk hjertesygdom i væsentlig grad forværrer prognosen. Dette gælder ikke kun for patienter med kendt diabetes, men også for patienter med diabetisk glukosemetabolisme og normalt hæmoglobin A1c (HbA1c) i forbindelse med akut koronart syndrom<sup>27</sup>.

Nye europæiske guidelines<sup>28</sup> anbefaler, at man diagnosticerer

denne 'dysglykæmi' hos patienter med iskæmisk hjertesygdom, dels ved henblik på risikofaktificering, dels for at kunne tilbyde en mere intensiv intervention overfor risikofaktorerne. Anvendes de generelle retningslinier for diagnostik af diabetes (se ovenfor) primært baseret på faste plasma glukose identificerer man kun i ringe grad en prognostisk betydningsfuld dysglykæmi ved akut koronart syndrom (AKS)<sup>29,30</sup>, idet en oral glukosetolerance test (OGTT) er nødvendig<sup>31</sup>. I det følgende diskuteres grundlaget for dette samt fordele og ulemper ved en eventuel ændring af den diagnostiske strategi af diabetes ved iskæmisk hjertesygdom og hjerteinsufficiens.

## Iskæmisk hjertesygdom

Kendt diabetes er hyppigt forekommende ved akut koronart syndrom. I en svensk registerundersøgelse har man fundet en forekomst på 21 % med diabetes<sup>32</sup>, og et tilsvarende tal er fundet i European Heart Survey<sup>18</sup>. I et mindre dansk studie med akut myokardieinfarkt havde 20 % kendt diabetes ved indlæggelsen<sup>33</sup>.

Ved anvendelse af OGTT hos patienter med akut myokardieinfarkt og anvendelse af WHO kriterier, er forekomsten af uerkendt dysglykæmi høj, således har 20-25 % 2-timers glukose værdier  $\geq$  11,1 mmol/l, og nedsat glukosetolerans (IGT) findes hos ca. 30 %<sup>18,33,34</sup>.

Ved sammenligning af diagnostik med fasteglukose alene (ADA-kriterier) og OGTT (WHO-kriterier) i European Heart Survey<sup>31</sup> fandt man, at 41 % af patienterne ville blive misklassificeret ved anvendelse af kun fasteplasmaglukose. Alle med fasteglukose  $\geq$  7 mmol/l, 32 % med IFG og 10 % med normalt fasteglukose < 6,1 mmol/l havde diabetiske 2-timers værdier. Selv ved fasteglukose < 5,6 mmol/l havde 8 % diabetisk OGTT. Da IGT ved anvendelse af fasteplasmaglukose alene i sagens natur også forbliver udiagnosticeret, vil anbefalingen være at anvende OGTT til vurdering af dysglykæmi ved AKS. Den tilsvarende prævalens i en alders- og kønsmatched rask population er væsentligt lavere<sup>27,35</sup>.

Ved stabilt koronart syndrom eller i stabil fase efter akut myokardieinfarkt er forekomsten af diabetes uændret høj, og ved anvendelse af OGTT er der fundet værdier for nyopdaget diabetes på 14-25 % og for IGT på 37-40 %<sup>18,27</sup>. En sammenligning af diagnostiske strategier er ikke belyst specifikt for disse patientgrupper.

Et-års mortaliteten for patienter med nydiagnosticeret diabetes efter AKS er væsentlig højere end for patienter uden diabetes men ikke så høj som for patienter med kendt diabetes, og efter 1 år var der ingen signifikant overdødelighed hos patienterne med IGT<sup>36</sup>.

For at indføre en omfattende ny screeningsstrategi forlanger man sædvanligvis videnskabelig dokumentation for, at proceduren kan bedre prognosen ved efterfølgende evidensbaseret behandling, men den viden savnes for screeningsproceduren med OGTT udført få dage efter AKS.

Generelt vil patienter med diabetes (også nydiagnosticeret) dog blive regnet for højrisikopatienter og derfor f.eks. få anbefalet livslang behandling med ACE-hæmmer i modsætning til lav-risiko patienter<sup>37</sup>, se kapitel 7 og 8. Ulempen ved diabetescreening med OGTT i forbindelse med AKS f.eks. på 3.-4. dagen er den ringe reproducerbar-

hed af dysglykæmien (delvist stressbetinget?) efter 3 og 12 måneder på 50-60 %<sup>38</sup>. Inden man går videre med patientuddannelse m.m. af den nydiagnosticerede diabetespatient, bør diagnosen således endelig bekræftes ved en ny OGTT. Det ville derfor være logisk at vente med OGTT til f.eks. 3 måneder efter AKS og efterfølgende intensivere den medikamentelle behandling. Man kunne så nøjes med diagnostik baseret på fasteplasmaglukose på 3.- 4. dagen efter AKS.

## Hjerteinsufficiens

I en række hjerteinsufficiensstudier er forekomsten af diabetes opgjort til mellem 20 og 30 %<sup>27,31</sup> (kap. 9). Derimod er forekomsten af uerkendt diabetes eller hyperglykæmi kun beskrevet i få studier. I et dansk studie med anvendelse af fasteglukose fandt man en forekomst på 11 % med fasteplasmaglukose  $\geq 6,1$  mmol/l, og med dobbelt bestemmelse af fasteplasmaglukose fandt man en forekomst af uerkendt diabetes på 5 %<sup>39</sup>. Der findes ingen systematiske data vedrørende forekomst af diabetes diagnosticeret ved OGTT hos en uselekeret gruppe af hjerteinsufficienspatienter.

## Anbefaling

Da en betydelig del af patienter med iskæmisk hjertesygdom har prognostisk betydningsfuld dysglykæmi, anbefales en mere rutinemæssig og systematisk diagnostik med brug af oral glukose belastning (OGTT).

Anvendelse af OGTT hos en stor gruppe hjertepatienter vil være ressourcekrævende, og det anbefales i første omgang systematisk til patienter med akut koronar syndrom, mens patienter med stabil iskæmisk hjertesygdom og hjerteinsufficiens bør screenes årligt for ændringer i glukosemetabolismen, primært med fasteplasmaglukose og sekundært med OGTT, hvis fasteværdien er 6,1-6,9 mmol/l.

Arbejdsgruppen mener ikke, at nytten af systematisk screening af AKS-patienter med OGTT er endelig afklaret, og den foreliggende evidens peger ikke på, hvornår en eventuel screening bedst foretages. En forudsætning for en potentiel forbedring af prognosen for diabetespatienten er imidlertid, at systematisk screening foretages, og et skridt er nået, hvis dette gennemføres. Så længe vi mangler viden om den bedste og gennemførlige metode, opfordrer arbejdsgruppen til, at forskellige screeningsstrategier protokolleres og implementeres systematisk med henblik på senere opgørelse og national konsensus. Plasmaglukose i venøst blod bør i alle tilfælde anvendes både fastende og som 2-timersværdi ved OGTT.

Arbejdsgruppens mener, at mest taler for at anvende fasteplasmaglukose på 2 konsekutive dage kombineret med HbA1c over et niveau, hvor den diagnostiske sensitivitet er tilstrækkelig høj, som foreløbig diagnostik i den akutte fase og vente ca. 3 måneder med endelig diabetesdiagnostik ved hjælp af OGTT (Figur 1).

Alternativt gennemføres OGTT i forbindelse med indlæggelsen for AKS, f.eks. fra 3. dagen.

I så fald bør diabetesdiagnosen i en række tilfælde endelig bekræftes med ny OGTT efter f.eks. 3 måneder. Det gælder til-

fælde, hvor fasteplasmaglukose er  $\geq 7,0$  mmol/l eller 2-timers plasmaglukose ved OGTT er  $\geq 11,1$  mmol/l, men hvor HbA1c er  $\leq 6,5$  %. Er HbA1c derimod  $> 6,5$  %, er sandsynligheden for korrekt diagnose efter arbejdsgruppens mening så stor, at yderligere udredning ikke er nødvendig.

### Boks 1

**Ved stabil iskæmisk hjertesygdom og hjerteinsufficiens** anbefales årlig screening for diabetes.

- Screeningen udføres med 2 konsekutive fasteplasmaglukoseværdier. Hvis glukose er 6,1-6,9 mmol/l, gennemføres oral glukose belastning (OGTT).

**Ved akut iskæmisk hjertesygdom** skal alle patienter have målt glukose ved ankomst samt fasteplasmaglukose og HbA1c næste morgen. Alle uden kendt eller kendt eller ny opdaget åbenlys diabetes, udredes yderligere med følgende algoritme:

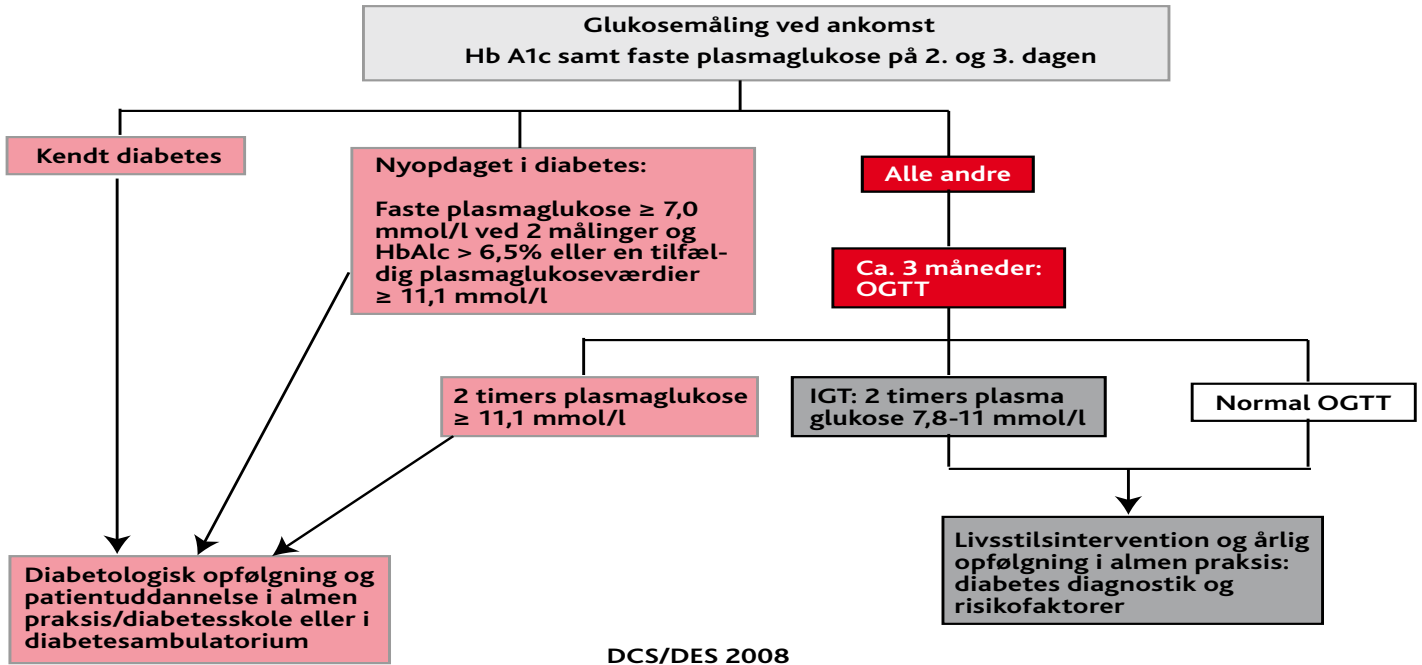
- Fasteplasmaglukose gentages på 2. og 3. dagen. Patienter med fasteplasmaglukose  $\geq 7,0$  mmol/l og HbA1c  $> 6,5$  % eller en tilfældig plasmaglukoseværdi  $\geq 11,1$  mmol/l (kapillærglukose omregnet til plasmaværdi  $\geq 12,2$  mmol/l) har diabetes og udredes ikke yderligere.
  - Alle andre: OGTT efter 3 måneder.

#### Alternativt anvendes følgende algoritme:

- Ved forhøjet faste plasmaglukose ( $\geq 7,0$  mmol/l) gentages prøven på 2. eller 3. dagen. Er 2. faste prøve tillige  $\geq 7,0$  mmol/l og HbA1c  $> 6,5$  %, eller måles en tilfældig plasmaglukoseværdi  $\geq 11,1$  mmol/l (kapillærglukose omregnet til plasmaværdi  $\geq 12,2$  mmol/l) og er der relevante symptomer, har patienten diabetes og udredes ikke yderligere.
- Alle andre: OGTT fra 3. dagen.
- Ved diabetiske fasteplasmaglukoseværdier eller diabetisk 2-timersværdi ved OGTT, men HbA1c  $\leq 6,5$  % gentages OGTT efter 3 måneder.

Ved diagnostik (faste- og 2-timersværdier efter OGTT) bør plasma fra venblod analyseres i klinisk kemisk afdeling eller ved hjælp af valideret apparatur.

Figur 1. Undersøgelse for ændringer i glukosemetabolismen ved akut koronart syndrom. OGTT efter 3 måneder



# Kapitel 3: Prædiabetes

## Prædiabetes og udvikling af diabetes

Såvel IFG som IGT (IFG: Impaired fasting glucose (Forhøjet fasteglukose)) og (IGT: Impaired glucose tolerance (Nedsat glukosetolerance)) identificerer en prædiabetisk tilstand. Hyppigheden heraf tiltager med alderen. IGT ses hos ca. 17 % af 60 årige danskere<sup>40</sup>. På populationsbasis vil ca. 2-5 % af personer med IGT udvikle DM hvert år<sup>41,42</sup>. I risikopopulationer primært bestående af overvægtige personer vil 6-11 % udvikle DM per år, hvis der ikke foretages nogen intervention<sup>43-45</sup>. Ved screening af en population med høj risiko for udvikling af DM (baseret på et risikoscore-system), vil ca. 18 % fra såvel gruppen med forhøjet fasteglukose som gruppen med nedsat glukosetolerance have udviklet diabetes efter et år<sup>46</sup>.

## Prædiabetes og kardiovaskulær sygdom

Personer med prædiabetes har øget hyppighed af kardiovaskulær sygdom. I »The Nurses Health Study« var hyppigheden af AMI og apoplexi ca. tre gange større for personer, der fik påvist DM mere end 10 år senere end den kardiovaskulære hændelse, sammenlignet med personer uden DM i hele observationsperioden<sup>47</sup>. I DECODE undersøgelsen havde patienter med IGT en risiko for fatal kardiovaskulær sygdom midt mellem risikoen for nykonstatet DM (ved screening) og for personer med normal glukosetolerance, hvorimod IFG ikke prædikerede kardiovaskulære hændelser<sup>48</sup>.

## Forebyggelse af progression til diabetes ved prædiabetes / behandling

Prædiabetes medfører som anført en øget risiko for udvikling af type 2 diabetes. Livsstilsfaktorer i form af uheldsmæssig kost og manglende fysisk aktivitet samt overvægt er her af stor betydning, og kliniske studier har dokumenteret, at både livsstilsintervention og farmakologisk behandling (metformin, acarbose og rosiglitazon) kan bremse eller forsinke udviklingen af diabetes, primært hos personer med nedsat glukose tolerance.

I »The Finnish Diabetes Prevention Study« fandt man således en 58 % reduceret risiko for udvikling af diabetes ved randomisering til intensiv kost- og motionsvejledning med det mål at reducere vægten mindst 5 %, reducere kostens fedtindhold til < 30 % af energiindtaget, øge fiberindtaget til 15 g/1000 kcal og motionere mindst 30 minutter per dag<sup>49</sup>. Tilsvarende viste både det svenske Malmö-studie og det kinesiske Da Qing-studie effekt af ændringer i kost og motion på udviklingen af diabetes.

I »Diabetes Prevention Programme« fandt man også, at livsstilsintervention kunne reducere risikoen for udvikling af diabetes med 58 % hos personer med nedsat glukosetolerance sammenlignet med placebo. Behandling med metformin 850 mg x 2 daglig reducerede også udviklingen af diabetes men i mindre grad<sup>50</sup>. Således kunne ét tilfælde af diabetes forebygges ved behandling i 3 år af 7 personer med livsstilsintervention eller af 14 personer med metformin. Effekten af metformin forsvandt ved seponering af behandlingen.

STOP-NIDDM-studiet viste en 25 % reduktion i udviklingen af

diabetes over 3,3 år hos personer med nedsat glukose tolerance ved behandling med  $\alpha$ -glucosidase-hæmmeren acarbose. En opfølgning viste nedsat forekomst af akutte kardiovaskulære events, selvom antallet af events var beskedent<sup>51</sup>.

DREAM-studiet undersøgte i et faktorielt design effekten af RAS-blokade med ACE-hæmmeren ramipril versus placebo og effekten af PPAR- $\gamma$ -agonisten rosiglitazon versus placebo på udviklingen af diabetes hos personer med nedsat glukosetolerance og/eller forhøjet fasteglukose. Efter 3 år var der ingen signifikant effekt af behandling med ramipril (hazard ratio 0,91 95 %, konfidensinterval 0,81-1,03)<sup>52</sup>. Til gengæld kunne rosiglitazon reducere risikoen for diabetes med 62 % trods vægtøgning på 2,2 kg mere end i placebo gruppen. Der fandtes en lille men signifikant øget risiko for udvikling af hjerteinsufficiens (0,5 % versus 0,1 %,  $p < 0,01$ )<sup>53</sup>.

Samlet er der således god dokumentation for, at udviklingen fra prædiabetes til diabetes kan bremses med livsstilsintervention eller farmakologisk med metformin, acarbose og rosiglitazon. Der er aktuelt ingen dokumentation for, at dette medfører en reduktion i forekomsten af hjertekarsygdom. Generelt anbefales derfor livsstilsintervention med regelmæssig motion og vægttab ved overvægt og prædiabetes.

## Opfølgning af personer med prædiabetes

Da der er tale om en tilstand med betydelig øget risiko for udvikling af såvel DM som kardiovaskulær sygdom, har opfølgning til formål at:

- 1) diagnosticere evt. udvikling til manifest diabetes
- 2) monitorere øvrige kardiovaskulære risikofaktorer

mhp. at kunne iværksætte relevant behandling. Det anbefales, at der hvert år foretages OGTT, blodtryksmåling, bestemmelse af fraktionerede lipider samt samtale vedr. livstil (motion, tobak), og at den samlede kardiovaskulære risikoprofil vurderes f.eks. ved hjælp af SCORE-systemet, der angiver 10-års risiko for fatale kardiovaskulære hændelser<sup>54</sup>. Muligvis vil der med tiden præsenteres operationelle score-systemer, der også inddrager glukosemåling hos ikke-diabetiske personer<sup>55</sup>.

## Kapitel 4:

# Diagnostik og udredning for iskæmisk hjertesygdom og hjerteinsufficiens ved diabetes

## Forekomst og betydning af iskæmisk hjertesygdom og hjerteinsufficiens hos diabetespatienter

Som beskrevet i kapitel 1 er incidensen af iskæmisk hjertesygdom øget ved type 2 diabetes, hvilket er den primære årsag til diabetespatienters reducerede livslængde<sup>8, 56-58</sup>. Ved type 1 diabetes stiger incidensen af iskæmisk hjertesygdom med diabetesvarighed og markant ved samtidig forekomst af diabetisk nefropati<sup>59, 60</sup>. De seneste årtiers fald i dødelighed af hjertekarsygdom i den vestlige verden er ikke slået igennem for diabetespatienter<sup>61, 62</sup>. En mulig medvirkende årsag hertil er den relativ hyppige forekomst af asymptomatisk iskæmisk hjertesygdom på op mod 25 % blandt diabetespatienter<sup>63, 64</sup>. Flere studier viser, at prognosen for asymptomatiske diabetespatienter er næsten ligeså alvorlig som for patienter med symptomatisk iskæmisk hjertesygdom<sup>63, 65</sup>. Således må iskæmisk hjertesygdom hos diabetespatienter betragtes som et væsentligt problem, både hvad angår sundhedsøkonomiske og menneskelige omkostninger, og det synes derfor rationelt at overveje screening af alle diabetespatienter for iskæmisk hjertesygdom.

Prævalensen af kendt *hjerteinsufficiens* er forøget hos patienter med diabetes, og hjerteinsufficiens opstår oftest tidligere i livet<sup>66</sup>. Prognosen for diabetespatienter med hjerteinsufficiens er dårligere end for patienter uden diabetes, samtidig med at den absolutte behandlingseffekt er bedre<sup>67, 68</sup>. Flere studier har fundet, at også prævalensen af asymptomatisk venstre ventrikel dysfunktion er høj. Det drejer sig især om flere mindre undersøgelser, hvor der er påvist en forekomst af isoleret diastolisk dysfunktion på 23-63 %<sup>69-71</sup>. Den prognostiske betydning af dette er ikke velundersøgt, og der findes ej heller en behandlingsmæssig konsekvens. Forekomsten af nedsat venstre ventrikel *systolisk* funktion blandt asymptomatiske diabetespatienter er uklar grundet meget heterogene studiepopulationer i studierne. I et større studie på asymptomatiske diabetespatienter uden kendt iskæmisk hjertesygdom men med en høj forekomst af risikofaktorer herunder perifer atherosklerose havde 16,7 % havde venstre ventrikel systolisk dysfunktion, hvilket hovedsagelig var betinget af stum iskæmi (undersøgt ved SPECT). Reduceret LVEF var uafhængigt associeret med øget mortalitet hos disse patienter<sup>72</sup>. I DIAD-studiet, hvor forekomsten af perifer atherosklerose var væsentlig lavere, og hvor EKG-forandringer var et eksklusionskriterium, fandtes en forekomst af asymptomatisk LV dysfunktion på kun 3,1 %<sup>64</sup>.

## Skal alle diabetespatienter screenes for iskæmisk hjertesygdom og hjerteinsufficiens?

Screening kræver, at den tidlige diagnostik kan medføre iværksættelse af en behandling, der er vist at forbedre prognosen. Der foreligger ikke på nuværende tidspunkt studier, der viser, at prognosen for diabetespatienter kan forbedres ved systematisk screening for iskæmisk hjertesygdom. Formodningen om, at revaskularisering med PCI hos asymptomatiske diabetespatienter med større iskæmiske områder medfører en bedre prognose end den, man kan opnå ved optimal me-

dicinsk behandling, er ikke bekræftet<sup>73</sup>, men randomiserede studier, som også inddrager en eventuel gevinst ved CABG, pågår<sup>74, 75</sup>.

Screening forudsætter endvidere, at der eksisterer en screeningsmetode, som er valid, reproducerbar, omkostningseffektiv og acceptabel for patienten. Som beskrevet nedenfor opfylder de forskellige diagnostiske metoder ikke alle disse forudsætninger samtidig. Systematisk screening af alle diabetespatienter for iskæmisk hjertesygdom med en udvalgt screeningstest kan derfor ikke anbefales på nuværende tidspunkt. Derimod bør vurdering af kardiovaskulære risikofaktorer (lipidstatus, blodtryk, urin-albumin-ekskretion, motion, rygning) samt grundig udspørgen til symptomer på iskæmisk hjertesygdom og perifer atherosklerose være en del af den kliniske kontrol hos endokrinologen eller den praktiserende læge mindst én gang årligt. Resultatet af disse undersøgelser danner grundlaget for beslutning om henvisning til kardiologisk vurdering med henblik på yderligere diagnostiske tests og behandling. Generelt bør alle patienter med symptomer på iskæmisk hjertesygdom henvises til kardiologisk vurdering. Symptomerne hos patienter med diabetes er ofte mere ukarakteristiske end hos patienter uden diabetes, og dyspnø som anginaækvivalent er formodentlig hyppigere hos diabetespatienter<sup>65</sup>. Konsekvensen heraf er, at diabetespatienter skal udredes med sensitive og specifikke diagnostiske metoder ved mistanke om symptomer, som kan være forårsaget af iskæmisk hjertesygdom. Tilstedeværelse af mikroalbuminuri eller perifer atherosklerose er associeret med generel atherosklerose og skærper derfor indikationen for henvisning til kardiologisk vurdering<sup>76-78</sup>.

De natriuretiske peptider BNP og NT-proBNP kan bruges ved screening af patienter med og uden diabetes, der har symptomer på hjerteinsufficiens mhp. at udelukke hjerteinsufficiens som årsag til symptomerne<sup>69, 79</sup>. Der er ikke valideringsstudier af hjerteinsufficiensscreening på asymptomatiske patienter med diabetes vha. BNP, men mindre studier synes lovende<sup>69</sup>. Diagnosticering af systolisk hjerteinsufficiens kan have en behandlingsmæssig konsekvens, idet den medicinske behandling ofte også vil inkludere betablokkere, som mange diabetespatienter ikke behandles med i forvejen. Præ-test sandsynligheden for hjerteinsufficiens ved diabetes synes at være så høj, at screening meget vel kan blive aktuel i fremtiden.

## Diagnostiske metoder til udredning af iskæmisk hjertesygdom og hjerteinsufficiens hos diabetespatienter

*Hvile-EKG*: Universelt tilgængelig, let og billig metode, men både sensitivitet og specificitet er utilstrækkelig<sup>80</sup>. Kun et sikkert positivt resultat i form af tegn på tidligere infarkt er anvendeligt. Konsekvensen er farmakologisk behandling af risikofaktorer, som imidlertid bør være iværksat alene som følge af diagnosen type 2 diabetes, mens der ikke i Europa – modsat USA – er konsensus om videre diagnostik med henblik på specifik invasiv behandling. På grund af den manglende konsekvens af undersøgelsesresultatet anbefales hvile-EKG kun på diagnosetidspunktet og herefter afhængigt af symptomer.

*Arbejds-EKG*: Testens værdi ved generel screening af T2DM-pa-

tienter uden hjertesymptomer er ukendt, men metoden er generelt forbundet med lav diagnostisk sensitivitet og specificitet, mens metoden har acceptabel prognostisk værdi<sup>81</sup>. Metoden er i Danmark den hyppigst anvendte diagnostiske test ved undersøgelse for iskæmisk hjertesygdom hos diabetespatienter, men en mere sensitiv og specifik diagnostisk metode anbefales anvendt ved reel mistanke om iskæmisk hjertesygdom.

**Myokardiescintigrafi (SPECT):** Myokardiescintigrafiens værdi som screeningsmetode ved diabetes er ukendt. Metoden har høj sensitivitet og specificitet ved diagnostik af iskæmisk hjertesygdom hos patienter med og uden diabetes. Den kan anvendes som diagnostisk modalitet hos diabetespatienter med intermediær risiko for iskæmisk hjertesygdom og således primært ved atypiske symptomer. Såfremt der findes reversible eller irreversible perfusionsdefekter, iværksættes medicinsk behandling med betablokker, og patienten henvises til koronararteriografi mhp. risikostratificering.

**Dobutamin-stress-ekkokardiografi:** Stress-ekkokardiografi kan afsløre lokaliseret hypokinesi. Undersøgelsen anvendes kun få steder i Danmark. Der foreligger en enkelt undersøgelse af diabetespatienter, som tyder på, at stress-ekko som supplement til arbejdstest øger specificiteten ved identifikation af højrisikopatienter<sup>82</sup>, men metoden vil sjældent være påkrævet ved udredning af iskæmisk hjertesygdom og diabetes.

**Koronar CT-angiografi:** Der foreligger kun få undersøgelser af patienter med type 2 diabetes, og indtil nu er undersøgelsens diagnostiske værdi ikke kendt. Metoden forventes at få en betydende plads hos patienter med atypiske symptomer, da den kan kvantitere plaquebyrde og måske prædikere kardiovaskulære events<sup>73</sup>.

**MR-angiografi:** Der foreligger kun få undersøgelser af patienter med type 2 diabetes, og endnu er undersøgelsens værdi til diagnostik ikke kendt.

**Koronararteriografi:** Sikrer diagnosen, risikostratificering og mulighed for revaskularisering. Anbefales som første valg ved symptombegrundet mistanke om iskæmisk hjertesygdom.

**Ekkokardiografi:** Er hjørnestenen i diagnostik af hjerteinsufficiens, såvel for vurdering af strukturelle som funktionelle forhold (systolisk og diastolisk funktion samt klapforhold).

**Andre billeddiagnostiske modaliteter (isotopventrikulografi og MR-scanning):** Kan anvendes i stedet for ekkokardiografi i specielle tilfælde, specielt ved vanskelige ultralydsforhold.

**Natriuretiske peptider:** Specielt BNP og dets splitprodukt NT-proBNP har vist sig værdifulde til udelukkelse af hjerteinsufficiens hos symptomatiske patienter. Der er i alle undersøgelser fundet en meget høj sensitivitet og en specificitet på ca. 50 %<sup>79</sup>.

## Anbefaling vedrørende udredningsstrategi for iskæmisk hjertesygdom og hjerteinsufficiens hos patienter med diabetes mellitus

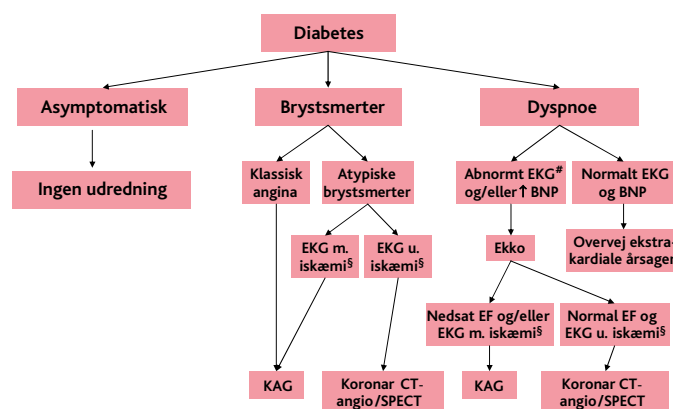
Alle diabetespatienter skal have gennemført en årlig status bestående af HbA1c, blodtryk, lipider, urin-albumin og fodstatus (inklusive

vurdering af perifer arteriel insufficiens). Desuden anbefales screening for symptomer på hjertesygdom hos alle med T2DM og voksne T1DM-patienter. Det drejer sig om dyspnø, brystmerter og/eller uspecifikke anstrengelsesudløste symptomer.

Ved symptomer og/eller tegn, som giver mistanke om iskæmisk hjertesygdom eller hjerteinsufficiens, henvises patienten til hjerteafdeling. Hvis mistanken primært vedrører hjerteinsufficiens, og adgangen til ekkokardiografi ikke er let tilgængelig, kan i stedet initialt vurderes med BNP / NT-proBNP, og kun patienter med en forhøjet værdi henvises. Diabetesstatus og medicinstatus oplyses, og der medsendes et nyt EKG. Se figur og organisationsafsnit for nærmere beskrivelse af opfølgning efter udredning og behandling i hjerteafdeling. Ved ukaraktéristiske symptomer anvendes primært en non-invasiv diagnostisk modalitet (SPECT eller koronar CT-angiografi) med henblik på diagnosen. Ved klassiske symptomer foretages invasiv udredning med koronararteriografi suppleret med ekkokardiografi.

For diabetespatienter uden symptomer på eller tegn til hjertesygdom, er der foreløbig ingen evidens for regelmæssig screening med hvile-EKG eller andre invasive og non-invasive undersøgelsesmetoder<sup>73</sup>.

Figur 2. Udredning for iskæmisk hjertesygdom og hjerteinsufficiens hos diabetespatienter



§ Iskæmi Q-takker eller ST/T-taks abnormiteter, ny-udviklet venstresidigt grenblok

# F.eks. iskæmi, hypertrofi, atrieflimren

### Boks 2

#### Hos alle patienter med diabetes mellitus foretages mindst årligt:

- Rådgivning om livsstil
- Bestemmelse af HbA1c, blodtryk, lipider, urin-albumin, fodstatus

#### Hos alle patienter med type 2 diabetes og voksne patienter med type 1 diabetes anbefales herudover:

- EKG på diagnostetidspunktet og ved kardiovaskulære symptomer
- Årlig udspørgen med henblik på kardiovaskulære symptomer (primært dyspnø og ubehag i brystet)
- Ved mistanke om hjerteinsufficiens kan dette evt. udelukkes ved BNP / NT-proBNP-screening

#### Ved kardiovaskulære symptomer henvises til hjerteafdeling med henblik på nærmere undersøgelse, der kan omfatte følgende:

- Ekkokardiografi
- Myokardiescintigrafi (SPECT)
- Koronar CT-angiografi

# Kapitel 5: Modifikation af risikofaktorer

## Livsstilsintervention

Livsstilsintervention omfatter rygestop, kostændring, motion og sygdomsspecifik patientuddannelse.

Interventionen kan enten være usystematisk i form af råd og ad hoc undervisning i forbindelse med behandlerkontakten, eller kan være systematisk i form af rygestopkursus, diætbehandling via diætist, fysioterapeutstyrede motionsprogrammer og diabetespecifikke uddannelsesprogrammer med formidling af viden og færdigheder individuelt samt i grupper i mere eller mindre veldefinerede voksenpædagogiske rammer.

### Effekten af livsstilsintervention

Ved prædiabetes er det veldokumenteret fra en nylig metaanalyse<sup>83</sup>, at systematisk kostændring med vægttab og/eller motionsprogram halverer risiko for udviklingen af diabetes (se i øvrigt kapitel 3). Ved T2DM (og T1DM) bør kosten ændres til en mere »hjerterigtig« kost med et lavt indhold af mættet fedt, kød og sukker, og et højt indhold af frugt, grønt, groft brød og fisk. Hos den overvægtige type 2 diabetespatient forbedrer diætbehandling med få kilograms vægttab og motion den glykæmiske regulation og triglycerider<sup>84,85</sup>. Effekten er mindre udtalt på LDL, HDL og blodtryk. Effekten af vægttab er mest udtalt de første år efter diagnosen, og i UKPDS medførte et vægttab på 5 kg et fald i HbA1c på 1,7 % point de første 3 måneder efter diagnosen. Motion 3-5 gange om ugen af 30-60 minutters varighed kan forbedre HbA1c med omkring 0,6 % point, men har kun ringe eller ingen effekt på vægt, blodtryk og lipider. Behandling med livsstilsintervention vil ofte kræve hyppige ambulante kontroller og bør være livslang, hvis den skal være effektiv. Der er ikke evidens for effekt af livstilsintervention alene på komplikationer og mortalitet.

Man skal dog være opmærksom på, at basis for alle farmakologiske interventioner har været råd om eller program for en non-farmakologiske behandling. Der er fra udenlandske studier evidens for en effekt af gruppebaseret systematisk patientuddannelse på den glykæmiske regulation samt på patienternes viden og mestringssevne af sygdommen<sup>86,87</sup>, og effekten af undervisning vurderes i øjeblikket under danske forhold.

Der er enighed om, at patienter med diabetes ved debut og siden efter behov skal tilbydes alle elementer i livsstilsintervention.

Diabetesambulatorier med fuldt udbyggede diabetesteams tilbyder som hovedregel alle disse elementer (ikke alle tilbyder gruppeundervisning), og det samme gør de få skoler for T2DM, som er tilgængelige for patienter fra almen praksis uden om diabetesklinikkerne<sup>88</sup>.

Alle patienter med T1DM bør henvises til og følges i diabetesambulatorium med henblik på systematisk undervisning, behandling og opfølgning.

Er almen praksis tovholder for patientforløbet ved T2DM, er det de fleste steder fortsat op til den enkelte læge og patient at sammensætte et passende program baseret på de tilgængelige tilbud i hospitalssektor og kommunalt. I forbindelse med organisering af den fremtidige behandling af patienter med kroniske sygdomme er der imidlertid bestræbelser på at forbedre og systematisere den fremtidige indsats, når patienten følges i almen praksis. Ifølge Sundhedsaf-

talerne og Sundhedsstyrelsen skal der regionalt etableres tværsektorielle patientforløb for T2DM.

Bortset fra den sygdomsspecifikke patientuddannelse er der et sammenfald mellem disse tilbud og rehabiliteringstilbuddet i hospitalssektoren for AKS-patienter. En koordinering af indsatsen i forløbet for patienten med nyopdaget diabetes er derfor nærliggende, men det vil kræve, at 2 forskellige organisationer integreres (se kapitel 10). Rehabilitering er individuelt tilrettelagt, og diabetesbehandlingen er både individuel (medicinsk behandling, viden, færdigheder og diætbehandling) og gruppebaseret (patientuddannelse, diæt- og motionshold m.m.).

Vi har kun begrænset viden om effekten af rehabilitering specifikt hos diabetespatienter (jf. kapitel 8), og vi har ingen viden om effekten af gruppebaseret patientuddannelse hos diabetespatienter med nylig AKS.

### Anbefaling vedr. rehabilitering:

- Patienter med AKS og diabetes bør tilbydes kardiell rehabilitering i hospitalssektoren.
- Patienter med nykonstateret diabetes og AKS bør tillige tilbydes en diabetespecifik patientuddannelse i hospitalssektoren eller i diabeteskole som supplement til opfølgningen i diabetesambulatorium eller almen praksis.
- Patientuddannelsen og rehabiliteringen skal omfatte diætbehandling, motion, rygestop samt fokus på de psykologiske og livsstilmæssige aspekter i både at have fået hjertekarsygdom og diabetes.
- Denne indsats vil kræve en lokal koordinering af hjerterehabiliteringen og uddannelsesprogrammet for den nykonstaterede diabetespatient.

## Hypertension og diabetes

Hypertension er hyppig ved diabetes<sup>89</sup>. Blandt T2DM patienter (n=10.333) indrapporteret til NIP diabetes (2006/2007) var medianværdien for systolisk BT 137 mmHg, og 25 % havde systolisk BT > 150 mmHg.

Ved T1DM ses den øgede hyppighed af hypertension hos personer med forhøjet albuminudskillelse i urinen<sup>90</sup>. Blodtryksforhøjelsen kan spores i mikroalbuminuristadiet og er næsten obligatorisk tilstede ved diabetisk nefropati. Ved T2DM er der primært tale om isoleteret systolisk hypertension allerede ved diabetesdebut, og der er her mindre tydelig sammenhæng mellem mikroalbuminuri og blodtryksforhøjelse<sup>91</sup>. Progression af hypertension og karstivhed ved T2DM medfører stigende systolisk-, faldende diastolisk- og dermed stigende pulstryk<sup>92</sup>.

DM er i særlig grad en trykfølsom tilstand, og blodtryksreduktion er en af de væsentligste modificerbare kardiovaskulære risikofaktorer. Dette er dokumenteret i overvejende T2DM subpopulationer af store interventionsundersøgelser<sup>93-98</sup> og i rene T2DM populationer<sup>99-101</sup>.

### Nefroprotektiv behandling er kardiovaskulær forebyggelse

Mikroalbuminuri er en risikomarkør for både kardiovaskulær sygdom

og mortalitet. Specielt ugunstig er kombinationer af mikroalbuminuri, højt BT, og dårlig glykæmisk kontrol<sup>102, 103</sup>. Diabetisk nefropati er forbundet med meget stor risiko for kardiovaskulære komplikationer<sup>76, 104-106</sup> og ethvert tiltag, der hæmmer udvikling af mikroalbuminuri, må derfor betragtes som kardiovaskulær profylakse.

Ved T1DM og mikroalbuminuri er det veldokumentet, at behandling med ACE-I mindsker risikoen for udvikling af nefropati og øger hyppigheden af remission (genetablering af normoalbuminuri)<sup>107, 108</sup>. Ved T2DM kan ARB mindske udvikling til mikroalbuminuri<sup>109</sup> samt progression til nefropati<sup>110-113</sup>. For både T1DM og T2DM patienter med nefropati kan nyrefunktionstab reduceres markant ved aggressiv antihypertensiv behandling omfattende blokade af renin-angiotensin-systemet<sup>109, 110, 114-116</sup>. Der ses samtidig en reduktion af kardiovaskulære episoder.

I nefroprotektivt øjemed er det vigtigt, at der anvendes maximale doser af ACE-I eller ARB<sup>117</sup>. Reduktion af albuminuri på baggrund af antihypertensiv behandling forudsiger såvel renal som kardiovaskulær beskyttelse<sup>118-120</sup>. Manglende fald i urin-albuminudskillelse indikerer således behov for intensiveret antihypertensiv behandling uanset blodtrykket. RAS-blokaden kan intensiveres ved doser af ARB og ACE-I, der er supramaksimale i forhold til den antihypertensive effekt, ligesom kombinationen af ARB og ACE-I eller tillæg af spironolaktone virker lovende. Den optimale strategi for intensiveret RAS-blokade er endnu ikke fastlagt, ligesom placeringen af renin-antagonister er usikker.

### Strategi ved antihypertensiv behandling af diabetes patienter

ACE-I eller ARB bør indgå i behandlingen. Dette skyldes den nyrebekyttende effekt, der er delvis uafhængig af blodtryksreduktionen, samt den særlig gunstige effekt af ARB ved hypertension, diabetes og venstre ventrikulær hypertrofi<sup>98</sup>. Det er derimod vanskeligt at adskille de påståede organoprotektive egenskaber ved blokade af RAS fra effekt af blodtryksreduktion per se i HOPE-undersøgelsen<sup>97</sup>. De fleste DM-patienter med hypertension har behov for tre eller flere antihypertensive præparater<sup>121</sup>, og kombinationspræparater anbefales. Kontrol af p-kalium er vigtig ved RAS-blokade, specielt ved nedsat nyrefunktion. Ved intensiv RAS-blokade bør patienterne tilrådes pausering af behandlingen ved interkurrente sygdomme med risiko for dehydrering. NSAID-præparater er kontraindicerede. Hos patienter med nedsat evne til at registrere hypoglykæmi kan betablokkere (især ikke-kardioselektive) øge risikoen for alvorlige insulinifælde, fordi advarsels-symptomerne dæmpes. Patienten bør informeres herom.

Hvis BT > 145 mmHg systolisk hos den ubehandlede DM-patient kan der påbegyndes direkte med kombinationspræparat i halv dosis. Betablokkere anbefales generelt ved iskæmisk hjertesygdom eller hjerteinsufficiens.

### Blodtryksmål

Blodtryksmålet for antihypertensiv behandling ved diabetes er klinik-BT < 130/80 mmHg (< 125/75 ved nefropati)<sup>121-123</sup>. Ved grænseforhøjede BT og ved mistanke om konsultationshypertension kan behandlingsindikationen (for patienter uden kardiovaskulær sygdom og uden

albuminuri) vurderes ved døgn- eller hjemmeblodtryksmåling. Der henvises til Dansk Hypertensionsselskabs rapport<sup>124</sup>.

Der er nu solid dokumentation for, at døgnblodtryksmåling er klinik-BT overlegen som prognostisk markør<sup>124-126</sup>. På denne baggrund er der øget fokus på en hidtil upåagtet patientgruppe med normalt klinik-BT og forhøjet døgn-BT (maskeret hypertension)<sup>127</sup>. Maskeret hypertension er forbundet med øget kardiovaskulær sygdom og er derfor en behandlingskrævende tilstand<sup>125</sup>. Patienter med kardiovaskulær sygdom men normalt klinik-BT bør have udført døgn- eller hjemmeblodtryksmåling.

De fleste (men ikke alle) undersøgelser viser, at højt nat-BT og manglende fald i BT om natten i særlig grad er associeret til dårlig prognose<sup>124, 126, 128</sup> også ved T2DM<sup>129, 130</sup>. Der er for nylig fremkommet forslag til grænseværdier for dag-, nat- og 24-timers-BT baseret på kardiovaskulær risiko bedømt ved 10 års opfølgning af over 7000 patienter, der antyder, at det optimale nat-BT er betydeligt lavere end hidtil antaget<sup>129</sup>. Det er dog stadig uvist, hvorvidt nat-BT som behandlingsmål frembyder fordele frem for dagtids- eller 24-timers-BT<sup>126, 128</sup>.

### Antihypertensiva og nyopstået diabetes

Patienter med hypertension har forøget risiko for senere at udvikle DM også uden start på antihypertensiv behandling<sup>131</sup>. Højt fastebloodglukose er ikke overraskende en prognostisk markør<sup>132</sup>. Kun få veldefinerede undersøgelser kan udtale sig om antihypertensivas indflydelse på hyppigheden af nyudviklet DM. I VALUE-undersøgelsen var der færre, der udviklede DM i den ARB/diuretikum-baserede behandlingsgruppe (3,2 % per år) end i den calcium antagonist/diuretikum-baserede gruppe (4,1 % per år)<sup>133</sup>. Patienter med nyudviklet DM havde en risiko for kardiovaskulær sygdom, der lå midt mellem risikoen for patienter, der havde DM fra undersøgelsens start, og patienter der ikke udviklede DM<sup>134</sup>. Betablokkere og thiazid (især høj dosis) øger risikoen for DM<sup>98, 135-137</sup>. Ingen af disse præparater er derfor første valg hos personer med IGT, men diuretikum er meget ofte et nødvendigt supplement for at nå behandlingsmålet. Den metaboliske profil er formentlig mindre ugunstig for den kombinerede (ikke-kardioselektive) alfa-beta-blokker (carvedilol) end for traditionelle betablokkere<sup>138, 139</sup>. ACE-I kan ikke hindre udvikling af DM hos patienter med IGT<sup>140</sup>.

Tabel 2

	Albumin/creatinin ratio på morgenurin	
	mg/mmol	mg/g
Normal	< 2,5	< 30
Mikroalbuminuri	2,5-25	30-300
Makroalbuminuri	> 25	> 300

Tabel 3

Behandlingsmål ved diabetes (uden nefropati)	
Klinikblodtryk / hjemmeblodtryk	< 130/80 mmHg
Dagblodtryk	< 130/80 mmHg
Natblodtryk	< 115/65 mmHg
24-timers blodtryk	< 125/75 mmHg



**Tabel 4**

Døgnblodtryksdefinitioner ved diabetes	Klinik-blodtryk	Dagtid-/hjemme-blodtryk
Konsultationshypertension (white coat hypertension)	> 130/80 mmHg	< 130/80 mmHg
Maskeret hypertension	< 130/80 mmHg	> 130/80 mmHg

**Boks 3**

Anbefalinger vedr. antihypertensiv behandling ved diabetes
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Blodtryksmålet ved diabetes er &lt; 130/80 mmHg (&lt; 125/75 ved nefropati)</li> <li>• ACE-I eller ARB er førstevalgspræparater</li> <li>• De fleste patienter har behov for tre eller flere antihypertensive præparater</li> <li>• Kombinationspræparater anbefales; også ved start af antihypertensiv behandling</li> <li>• Mikroalbuminuri (ACE-i / ARB kombineret med thiazid / Ca<sup>++</sup> - antagonist) er en kardiovaskulær risikomarkør både ved diabetes og ikke-diabetes.</li> <li>• Reduktion af albuminuri ved antihypertensiv behandling er et selvstændigt behandlingsmål, der er forbundet med bedre kardiovaskulær prognose</li> <li>• ACE-I eller ARB er indiceret ved mikro-/makro-albuminuri uanset BT</li> </ul>

## Behandling af dyslipidæmien ved diabetes

Dyslipidæmien ved type 1 og type 2 diabetes er forskellige, hvorfor de diskuteres hver for sig.

### Behandling af dyslipidæmien ved type 2 diabetes

Den »diabetiske dyslipidæmi« ved type 2 diabetes er karakteriseret ved for høje triglycerider, lav HDL kolesterol og for mange »små-tætte« LDL-partikler. Sidstnævnte måler vi ikke i den daglige klinik, men når triglyceriderne er over 1,7 mmol/l har personen for mange »små-tætte« LDL partikler, der er meget aterogene. Type 2 diabetespatienten har ikke specielt forhøjet LDL-kolesterol eller totalcholesterol.

#### Baggrund for behandlingstrategien

Behandlingen er primært farmakologisk og består i behandling med et statin. Evidensen bygger på post-hoc analyser af randomiserede studier, oftest som sekundær forebyggelse (Figur 2 og Tabel 8). I »the Scandinavian Simvastatin Survival Study« (4S) blev den totale mortalitet reduceret med 43 %, den kardiovaskulære mortalitet 36 % og de kardiovaskulære hændelser med 55 %<sup>141</sup>. I »the Cholesterol and Recurrent Events trial« var reduktionen i koronare hændelser 25 %<sup>142, 143</sup>. I »the Long-Term Intervention With Pravastatin in Ischemic disease« (LIPID) var reduktionen i ikke fatalt AMI og koronar mortalitet 19 %<sup>144, 145</sup>. I »Heart Protection Study« (HPS), der var et studie udført i almen praksis i England, fandtes, at større kardiovaskulære hændelser (AMI og revaskulariseringer) blev reduceret med 25 % for hver 0,96 mmol/l LDL-kolesterol blev reduceret<sup>146</sup>. Resultaterne viste også, at uanset alder, udgangs-LDL-kolesterolniveau og forekomst af hjertekarsygdom var den relative gevinst den samme<sup>146</sup>. I »the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study« (CARDS) medførte

en reduktion i LDL-kolesterol på 1,2 mmol/l, svarende til 31 %, over en 4-årsperiode en 37 % reduktion i kardiovaskulære hændelser, 36 % reduktion i akut koronart syndrom, 48 % reduktion i apopleksia cerebri, og 27 % reduktion i mortalitet<sup>147</sup>. Allerede efter 18 måneders behandling fandtes en signifikant reduktion i kardiovaskulære hændelser, og efter 24 måneders behandling var reduktionen i apopleksia cerebri også signifikant<sup>147</sup>.

I 2 studier, hvor aggressiv versus mindre aggressiv statinbehandling blev sammenlignet i patienter med diabetes, var konklusionen, at jo lavere LDL-kolesterol der opnås, desto større er reduktionen i kardiovaskulære hændelser<sup>148, 149</sup>. Således fandtes i PROVE-IT efter 24 måneders behandling (LDL-kolesterol: 2,5 versus 1,6 mmol/l) 18 % reduktion i kardiovaskulære hændelser, og i TNT var antallet af kardiovaskulære hændelser reduceret med 25 % og apopleksia med 31 % efter 4,5 års behandling (LDL-kolesterol: 2,6 versus 2,0 mmol/l)<sup>148, 149</sup>. Resultaterne fra disse studier tyder på, at en reduktion af LDL-kolesterol til 2,0 mmol/l eller derunder medfører en stabilisering eller regression af størrelsen af det atherosklerotiske plaque.

En nylig meta-analyse af 14 studier inkluderende 17.220 patienter med type 2 diabetes underbyggede betydningen af statinbehandling for reduktion af kardiovaskulære hændelser<sup>150</sup>. Efter 4,3 års opfølgning medførte 1 mmol/l reduktion af LDL-kolesterol 13 % reduktion i kardiovaskulær mortalitet, 22 % reduktion i AKS eller død, 25 % reduktion i koronar revaskulering og 21 % reduktion i apopleksia cerebri<sup>150</sup>.

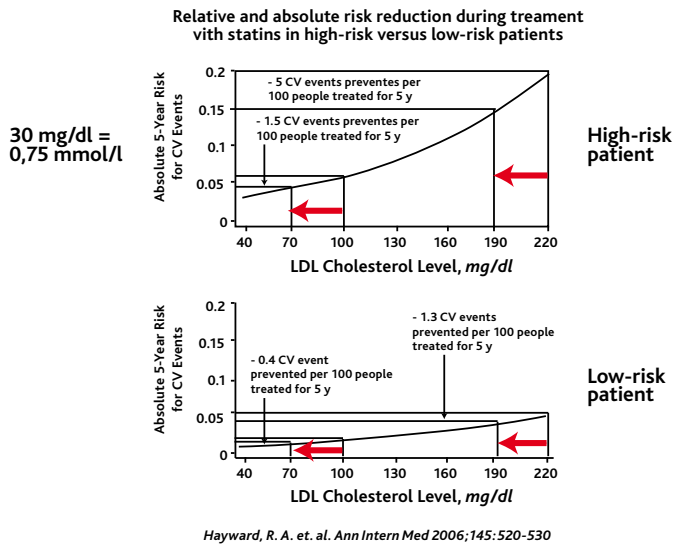
Sammenhængen mellem risikoen for en kardiovaskulær hændelse og s-LDL-kolesterol er ikke retliniet men logaritmisk. Det betyder, at den absolutte gevinst ved at sænke LDL-kolesterol afhænger af s-LDL-kolesterolniveau, og om det drejer sig om en højrisiko- eller en lavrisikopatient.

Interventionsstudier med statiner har vist, at den relative risiko reduktion (RRR) for en kardiovaskulære hændelser, ved f.eks. at sænke LDL-kolesterol med 0,75 mmol/l i 5 år, er den samme uanset, om det er en mand, en kvinde, en højrisikopatient med hypertension, dyslipidæmi og type 2 diabetes eller en lavrisikopatient.

I eksemplet i figur 2 er RRR sat til 25 % over en 5 årig periode, når LDL-kolesterol reduceres med 30 mg/dl (0,75 mmol/l). Hos højrisikopatienten, der har et kolesteroltal på 220 mg/dl (5,5 mmol/l), vil antallet af kardiovaskulære hændelser reduceres med 5 per 100 patienter (5 %), når LDL-kolesterol reduceres med 30 mg/dl (0,75 mmol/l) i 5 år. Det svarer til at »number needed to treat« (NNT) er 20 personer i 5 år (100/5 = 20 personer). Hos den samme person vil en reduktion i LDL-kolesterol fra 100 mg/dl (2,5 mmol/l) til 70 mg/dl (1,8 mmol/l) stadig medføre en RRR på 25 %, men vil på grund af kurvens form kun medføre en reduktion på 1,5 kardiovaskulære hændelser per 100 patienter, der behandles i 5 år (ARR = 1,5 % og NNT = 67 patienter i 5 år).

Hos lavrisikopatienten er sammenhængen mellem risikoen for at få en kardiovaskulær hændelse og s-LDL-kolesterol stadig logaritmisk, men kurven er mindre stejl. En sænkning på 30 mg/dl i LDL-kolesterol vil stadig medføre en RRR på 25 %, hvilket i det høje koncentrationsområde reducerer antallet af hændelser med 1,3 per 100 patienter, der behandles i 5 år (ARR = 1,3 %, NNT = 77 patienter i

Figur 2. Figuren er taget fra Hayward RA et al<sup>151</sup>. (40 mg/dl = 1,0 mmol/l).



5 år). I det lave koncentrationsområde vil en reduktion på 30 mg/dl medføre en reduktionen i kardiovaskulære hændelser på kun 0,4 per 100 patienter, der behandles i 5 år (ARR = 0,4 % og NNT = 250 patienter i 5 år).

Disse betragtninger er baggrunden for de nye rekommanderede terapeutiske mål for behandling af LDL-kolesterol hos personer med type 1 og type 2 diabetes med og uden hjertekarsygdom.

En persons samlede risiko for en kardiovaskulær hændelse øges f.eks. ved forekomst af forhøjet LDL- og lav HDL-kolesterol i kombination med forhøjede triglycerider, hypertension, rygning, mikroalbuminuri og dårlig glykæmisk kontrol. Ud fra en »cost/benefit« analyse kan det hos højrisikopatienter godt betale sig at behandle LDL-kolesterol ned under 1,8 mmol/l, mens gevinsten hos lavrisikopatienter er langt mindre og diskutabel. Tabel 5 viser relativ risikoreduktion, absolut risikoreduktion og »number needed to treat« i udvalgte statinstudier.

Tabel 5. Statin-studier og type 2 diabetes mellitus

Studie	Varighed (år)	Antal DM-patienter	Kardiovaskulære hændelser		Relativ risikoreduktion (%)	Absolut risikoreduktion (%)	NNT per opfølgningstid
			Placebo (%)	Aktive (%)			
<b>Sekundær intervention</b>							
4S	5,4	202	45,4	22,9	55	22,5	4
CARE	5,0	586	20,4	17,7	13	2,7	37
LIPID	6,1	782	23,4	19,2	19	3,8	26
HPS	4,8	5963	12,6	9,6	27	3,2	31
<b>Primær intervention</b>							
CARDS	3,9	2838	9,0	5,8	37	3,2	31

NNT: »Number needed to treat« per opfølgningstid, der i gennemsnit var 5–6 år.

Bemærk at kardiovaskulære hændelser ikke er defineret ens i studierne, hvilket gør det vanskeligt at sammenligne NNT mellem studierne.

*Fibraternes plads i behandlingen af dyslipidæmien ved type 2 diabetes*  
 Fibraternes plads i behandlingen er den diabetiske dyslipidæmi er omdiskuteret. I »Helsinki Heart Study« (135 type 2 diabetes patienter) fandtes i gemfibrozil gruppen en reduktion (68 %) i kardiovaskulære hændelser hos personer uden hjertekarsygdom sammenlignet med placebogruppen. Denne forskel var dog ikke signifikant på grund af få hændelser<sup>152</sup>. I »the Veterans Affairs High-density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study« (VA-HIT), der var et sekundær interventionsstudie, hvor de blev benyttet gemfibrozil, var reduktionen i kardiovaskulære hændelser 24 % hos diabetespatienterne efter 5 år<sup>153, 154</sup>. Apopleksia cerebri blev reduceret med 24 % og kardiovaskulær mortalitet med 41 %<sup>153, 154</sup>. På grund af ovennævnte resultater var der store forventninger til »the Fenofibrat Intervention and Event Lowering in Diabetes« (FIELD), der havde inkluderet 9795 type 2 patienter uden hjertesygdom<sup>155</sup>. Studiet strakte sig over 5 år og 200 mg fenofibrat daglig versus placebo blev benyttet. I fenofibrat gruppen fandtes en 11 % reduktion i kardiovaskulære hændelser, der ikke var signifikant, og en 24 % reduktion i antallet af non-fatale myokardiinfarkt. Der fandtes overraskende en større kardiovaskulær og total mortalitet i fenofibrat gruppen<sup>155</sup>. Studiet har medført at fenofibrater i dag ikke anses for at have nogen plads i behandlingen af den diabetiske dyslipidæmi. Der bør benyttes statiner, og fokuseres på reduktion af LDL kolesterol. Hos patienter hvor der skønnes at være indikation for behandling med et fibrat bør benyttes gemfibrozil.

#### Behandling med fiskeolie ved type 2 diabetes

Behandling med fiskeolie hos patienter med tidligere myokardiinfarkt er fundet at reducere kardiovaskulær mortalitet med ca. 20 %, formentlig via en reduktion i dødelige arrytmier<sup>156</sup>. En nylig meta-analyse har understreget, at behandling med fiskeolie ikke reducerer forekomsten af hjertekarsygdom hos patienter uden iskæmisk hjertesygdom. Derfor kan fiskeolie ikke anbefales generelt til diabetespatienten.

#### Terapeutisk mål for behandlingen af dyslipidæmien ved type 2 diabetes

De kliniske retningslinier for behandling af dyslipidæmien fokuserer på LDL, eller når LDL kolesterol ikke kan beregnes på totalkolesterol. Der er i diverse guidelines ingen konsensus om LDL-grænser for intervention. To faktorer er væsentlige for vurdering af LDL-grænser, dels at jo lavere udgangs-LDL, jo lavere absolut risikoreduktion for en given procentuel LDL-reduktion, dels at gevinsten er størst hos højrisikopatienter. Arbejdsgruppen foreslår, at det terapeutiske mål ved type 2 diabetes uden kendt kardiovaskulær sygdom er henholdsvis < 4,5 mmol/l for totalkolesterol og < 2,5 mmol/l for LDL-kolesterol. En del patienter uden kendt kardiovaskulær sygdom vil pga andre risikofaktorer (f.eks. mikroalbuminuri<sup>14</sup> eller svær familær disposition) være i en højrisikogruppe. Hos disse samt hos patienter med type 2 diabetes og kendt kardiovaskulær sygdom foreslår arbejdsgruppen et mål for LDL kolesterol på < 2,0 mmol/l.

Triglycerider bør være under 1,7 mmol/l og HDL kolesterol over 1,1 mmol/l for mænd og 1,2 mmol/l for kvinder, men er ikke etableret som direkte terapeutiske mål.

### Praktisk behandlingstrategi

Hovedparten af type 2 diabetespatienterne vil aldrig opnå behandlingsmålene alene ved kostomlægning, og derfor er farmakologisk behandling nødvendigt hos stort set alle type 2 diabetespatienter. Det anbefales at starte med simvastatin 40 mg ved sengetid. Hvis målet ikke nås, kan skiftes til 40-80 mg atorvastatin eller 20-40 mg rosuvastatin. Effekten af en kombination af simvastatin evt. kombineret med ezetemibe på hjertekarsygdom er aktuelt uafklaret<sup>157</sup>. Hos patienter der ikke tåler behandling med et statin kan ezetemibe eller gemfibrozil benyttes.

### Behandling af dyslipidæmien ved type 1 diabetes

Type 1 patienten har en lipidprofil der ligner baggrundsbefolkningen, hvorfor det primært er LDL-kolesterol der skal fokuseres på. Type 1 diabetespatienten under 40 år og uden tegn på hjerte eller nyresygdom (herunder mikroalbuminuri) bør risikovurderes med henblik på udvikling af hjertekarsygdom efter de almindelige retningslinier, f.eks. ved brug af SCORE systemet. Ved høj 10 års risiko for hjertekarsygdom (= en 10 års risiko for at dø af hjertekarsygdom  $\geq$  5 %) er der indikation for statinbehandling. Hos type 1 patienter over 40 år anbefales statin behandling til følgende grupper: Familiær disposition til hjertekarsygdom, HbA1c > 9,0 %, hypertension, mikro- eller makroalbuminuri, proliferativ øjensygdom, triglycerider over 1,7 mmol/l eller HDL-kolesterol < 1,2 mmol/l for kvinder og < 1,0 mmol/l for mænd. I disse højrisikogrupper kan anbefales statinbehandling hos patienter med et LDL-kolesterol > 2,5 mmol/L. Retningslinierne for behandlingen af dyslipidæmien ved type 1 diabetes er ikke så evidensbaseret som retningslinierne for type 2 diabetes<sup>150, 158</sup>.

#### Boks 4

##### Anbefalinger vedr. lipidsænkende behandling ved diabetes

- Lipoproteiner måles en gang årligt
- Livsstilbehandling i form af fedtfattig kost, vægttab og motion reducerer kun sjældent LDL kolesterol tilstrækkeligt til at det terapeutiske mål nås.
- Ved type 2 diabetes uden kendt hjertekarsygdom er behandlingsmålene total-kolesterol < 4,5 mmol/l og LDL-kolesterol < 2,5 mmol/l eller lavere.
- Hos højrisikopatienter og patienter med symptomgivende hjertekarsygdom er målet et LDL kolesterol på < 2,0 mmol/l
- Førstevalgspræparat er et statin.
- Stort set alle type 2 diabetes patienter bør behandles med et statin

Ved type 1 diabetes foretages en individuel risikostratificering som beskrevet ovenfor, med henblik på om der er indikation for behandling med et statin.

## Antitrombotisk behandling af patienter med diabetes mellitus

Patienter med såvel T1DM som T2DM har øget trombocytaktivering og reduceret fibrinolyse<sup>159, 160</sup>. I det følgende beskrives arbejdsgruppens anbefalinger om anvendelsen af ASA som primær profylaktisk behandling af diabetespatienter mens anvendelsen i sekundær profylaktisk øjemed beskrives særskilt i afsnit 8.

På baggrund af flere randomiserede undersøgelser<sup>96, 161-164</sup> og ved erkendelsen af en ikke ubetydelig grad af subklinisk iskæmisk hjertesygdom hos diabetespatienter<sup>56, 165</sup>, anbefales det fra europæisk kardiologisk side, at diabetespatienter med høj risiko for IHS bør behandles med ASA i doser af 75 mg/dag<sup>166</sup>. Det er endnu ikke helt afklaret hvilke risikofaktorer, der skal være til stede, før ASA har en primær profylaktisk effekt. Behandlingen skal således baseres på en individuel risikovurdering og ske under hensynstagen til den øgede risiko for især gastrointestinale gener, der omtrent fordobles ved langtidsbehandling med lav-dosis ASA<sup>167</sup>. Risikoen for blødningskomplikationer forbliver dog den samme mens den absolutte gevinst af ASA synes at øges med antallet af kardiovaskulære risikofaktorer<sup>168</sup>. Gevinsten ved behandling med ASA hviler hovedsagelig på en lavere kardiovaskulær morbiditet hos mænd<sup>161, 169</sup> og på en lavere forekomst af iskæmisk apoplexi hos kvinder<sup>164, 169</sup>. Kun 8 % af de 18.790 patienter, der indgik i HOT-studiet, havde DM, og størstedelen var uden kendt IHS. Efter knap 4 års behandling sås i hele populationen en relativ risikoreduktion for alvorlige kardiovaskulære hændelser og for AMI på henholdsvis 15 % og 36 %. Subgruppeanalyser af patienterne med DM er ikke publiceret men effekten angives at være af samme størrelsesorden som for hele populationen<sup>96</sup>. I Physicians' Health Study deltog 533 patienter med DM. Der foreligger ingen oplysninger om forekomsten af kendt IHS ved inklusionen men efter 5 års opfølgning fandtes en relativ risikoreduktion for AMI på 61 %<sup>161</sup>. Det ældre ETDRS-studie er den største randomiserede undersøgelse, som har belyst den primært forebyggende effekt af ASA ved behandling af diabetespatienter. Studiets primære formål var at afklare, om ASA-behandling gav anledning til blødninger i retina<sup>162</sup>. Der indgik 3711 patienter med såvel T1DM og T2DM som blev randomiseret til henholdsvis 625 mg ASA eller placebo. De ASA-behandlede diabetespatienter opnåede en relativ risikoreduktion på 17 % for AMI. En meta-analyse på baggrund af 4500 diabetespatienter har kunnet påvise en relativ risikoreduktion på 7 % for alvorlige vaskulære hændelser<sup>170</sup>. Tungtvejende i denne analyse er ETDRS-studiet<sup>162</sup>. De seneste rekommandationer fra den amerikanske diabetesforening (ADA) anbefaler lav-dosis ASA-behandling (75-162 mg/dag) som primær profylakse til alle diabetespatienter over 40 år eller til patienter som besidder øvrige risikofaktorer for IHS såsom arteriel hypertension, rygning, dyslipidæmi eller albuminuri<sup>171</sup>. Baggrunden for denne rekommandation er, at diabetespatientens årlige risiko for kardiovaskulære hændelser estimeres til at overstige 1,5 %<sup>171</sup>.

Ved ASA-intolerans er clopidogrel i doser på 75 mg/dag et alternativ. Ændring af den antitrombotiske behandling til clopidogrel kan ligeledes overvejes i svære tilfælde af symptomatisk perifer arteriel sygdom<sup>172</sup>. Acetylsalicylat kombineret med clopidogrel indebærer som primær profylaktisk behandling ingen fordele, der overgår den øgede blødningsrisiko<sup>173</sup>.

#### Boks 5

Behandling med ASA i doser af 75 mg/dag som primær profylakse bør tilbydes diabetespatienter med øvrige risikofaktorer for IHS. Clopidogrel kan anvendes i tilfælde af ASA-intolerans.

## Kapitel 6:

# Glykæmisk behandling af type 2 diabetes ved iskæmisk hjertesygdom

Formålet med behandling af hyperglykæmi ved diabetes mellitus (DM) er at bringe blodglukose så tæt på normale værdier som muligt med en acceptabel risiko for hypoglykæmi. Det er særdeles veldokumenteret, at reduktion af HbA1c ved intensiv behandling af hyperglykæmi reducerer risikoen for at udvikle mikrovaskulære senkomplikationer som retinopati, nefropati og neuropati hos patienter med type 1 DM og type 2 DM<sup>174, 175</sup>. Det er imidlertid fortsat ikke afklaret, hvilken effekt reduktion af blodglukose har på risikoen for udvikling af makrovaskulære komplikationer, herunder iskæmisk hjertesygdom<sup>13, 176, 177</sup>. Flere igangværende interventionsstudier med fokus på risikoen for kardiovaskulær sygdom både hos lavrisiko type 2 patienter samt blandt patienter med etableret hjertekarsygdom (ACCORD, ADVANCE, ORIGIN, RECORD) forventes at medvirke til afklaring af dette. I den ene af de igangværende undersøgelser hos type 2 diabetespatienter (ACCORD) er der ved præliminær analyse rejst mistanke om, at forsøg på en normalisering af glukoseniveauet er ledsaget af øget mortalitet sammenlignet med en nærmormalisering hos type 2 diabetespatienter med erkendt iskæmisk hjertekarsygdom eller i høj risiko for at udvikle hjertekarsygdom<sup>2</sup>.

I de nyeste fælles guidelines fra American Diabetes Association (ADA) og fra European Association for the Study of Diabetes (EASD) er det anbefalet, at man starter farmakologisk behandling tidligt fra diagnostidspunktet med metformin og ikke afventer effekt af livsstilsintervention, da man sjældent opnår tilstrækkelig glykæmisk regulation ved ændret livsstil alene (fig. 2)<sup>178</sup>. Det er bl.a. på europæisk plan anbefalet, at man generelt bør tilstræbe et HbA1c < 6,5 % (EASD og ESC guidelines)<sup>28</sup> og at intensivering af behandlingen overvejes ved HbA1c ≥ 7,0 %.

Der foreligger ikke solid evidens for at anbefale en klasse af farmaka for at opnå en reduktion af mikrovaskulære komplikationer ud over effekten af reduktionen af blodglukose. Derimod har såvel UKPDS og meta-analyser vist, at metformin beskytter mod makrovaskulære komplikationer hos overvægtige type 2 diabetespatienter. Flere nye antidiabetika, herunder glitazoner, DPP4-antagonister og GLP-1 analoger er nu tilgængelige, hvilket giver klinikerne nye og flere muligheder for kombinationsbehandling. I det følgende vil de hyppigst anvendte lægemidler til behandling af hyperglykæmi blive diskuteret i relation til patienter med kardiovaskulær sygdom.

## Metformin

Metformin sænker blodglukose ved primært at reducere den hepatiske glukoseproduktion. Metformin-monoterapi kan forventes at sænke HbA1c med 1-2 %, giver ikke hypoglykæmi og er vægtneutral eller medfører et beskedent vægttab. I UKPDS-studiet fandtes, at metforminbehandling havde en gavnlig effekt på udvikling af hjertekarsygdom i gruppen af overvægtige type 2 diabetespatienter<sup>13</sup>. Denne subgruppe-analyse har efterfølgende været omdiskuteret, men det er blevet generelt accepteret, at metformin har en positiv effekt på risikoen for kardiovaskulær sygdom<sup>4, 179</sup>. Metformin er derfor på baggrund af den eksisterende litteratur anbefalet som førstevalgspræparat (fig. 2) til type 2 diabetespatienter allerede fra diagnostidspunktet.

Metformin er et sikkert præparat, hvis det kun benyttes til personer med normal s-kreatinin. Kontraindikationerne til metforminbehandling skyldes primært frygt for udvikling af laktatacidose. I en nyere stor meta-analyse fandtes ingen tilfælde af laktatacidose i løbet af i alt 47.000 patient års behandling med metformin, selvom ca. halvdelen af disse patienter havde s-kreatinin over 115 mikromol/l<sup>180</sup>. Forekomsten af laktatacidose er ikke fundet, at være øget blandt patienter i metformin behandling sammenlignet med anden farmakologisk behandling<sup>181</sup>. Evidensen for, at metformin inducerer laktatacidose stammer fra case reports fra patienter med underliggende svær sygdom, hvor det ikke har været muligt at etablere en kausal sammenhæng mellem metformin og udvikling af laktatacidose<sup>182, 183</sup>. Med baggrund i ovenstående er det aktuelt internationalt debatteret, ved hvilket s-kreatinin-niveau metformin-behandling bør afbrydes<sup>180, 182-184</sup>. Ved påvirket nyrefunktion med s-kreatinin 25 % over øvre referencerværdi anses metformin-behandling fortsat at være kontraindiceret<sup>182, 185</sup>. Metformin kan ikke anbefales til patienter indlagt med AKS, bl.a. pga. muligheden for koronararteriografi. Selv om det er omdiskuteret, anbefales det fortsat at holde pause med metformin 3 dage før røntgenundersøgelser, hvor der benyttes kontrast. Normalt startes med 500 mg x 2 dagligt, der øges med 500 mg dagligt om ugen til maksimal dosis (1000 mg x 2 dagligt), der indtages til måltider.

## Sulfonylurinstoffer

Sulfonylurinstoffer (SU) sænker blodglukose ved at stimulere insulinsekretionen fra pankreas. Effekten på blodglukose er stort set tilsvarende den for metformin, og en reduktion i HbA1c på ca. 1.5 % kan forventes. De vigtigste bivirkninger til SU er hypoglykæmi og vægtøgning. Risikoen for hypoglykæmi anslås dog at være mindre ved de nye lægemidler med kortere halveringstid.

I et flertal af observationelle studier fandtes, at behandling med Sulfonylurinstoffer sammenlignet med metformin medfører øget risiko for kardiovaskulær mortalitet<sup>186, 187, 188</sup>. En potentiel patofysiologisk mekanisme bag disse observationer menes at være SUs direkte effekt på ATP-følsomme kalium-kanaler i myokardiet og endotelcellen. Den prognostiske betydning af SU-behandling er undersøgt prospektivt i UKPDS studiet, der ikke viste øget dødelighed eller kardiovaskulære hændelser sammenlignet med insulin<sup>174</sup>. Der foreligger derfor aktuelt ikke evidens for at fraråde SU-behandling til type 2 diabetespatienter med iskæmisk hjertesygdom.

## Insulin

Insulinbehandling anvendes i tiltagende omfang ved type 2 DM, og er ofte indiceret for at opnå tilstrækkelig glykæmisk regulation. Insulin er velegnet til intensiv behandling af hyperglykæmi og kan reducere HbA1c til næsten normale værdier. Bivirkninger er vægtøgning og hypoglykæmi, hvoraf sidstnævnte dog forekommer sjældnere end ved type 1 DM. Det er ofte nødvendigt at anvende noget større insulin-doser til patienter med type 2 DM (ca. 1 IU/kg) for at opnå tilfredsstillende glykæmisk regulation.

Der findes ikke dokumentation for, at vægtøgningen ved insulinbehandling er associeret med øget kardiovaskulær risiko. Den foreliggende viden om insulinbehandling til type 2 diabetespatienter med kendt iskæmisk hjertesygdom stammer primært fra observationsstudier eller post-hoc analyser af randomiserede undersøgelser, og resultaterne har ikke været konsistente<sup>189</sup>. I et flertal af disse studier samt i netop publicerede observationelle data fra »the Euro Heart Survey on Diabetes and the Heart study« fandt man, at insulinbehandling var associeret med øget dødelighed<sup>190</sup>. Manglende justering for potentielle confoundere gør det imidlertid vanskeligt at tolke disse data, og indikationsbias kan være en medvirkende forklaring, idet det primært er diabetespatienter med fremskreden metabolisk sygdom, der behandles med insulin.

Der foreligger således ikke dokumentation for, at insulin bør frarådes til type 2 DM patienter med stabil iskæmisk hjertesygdom. Insulinbehandling i høje doser medfører øget saltretention og dermed væskeretention. Observation for ødemer anbefales derfor ved behandling af patienter med hjertesygdom.

## Glitazoner

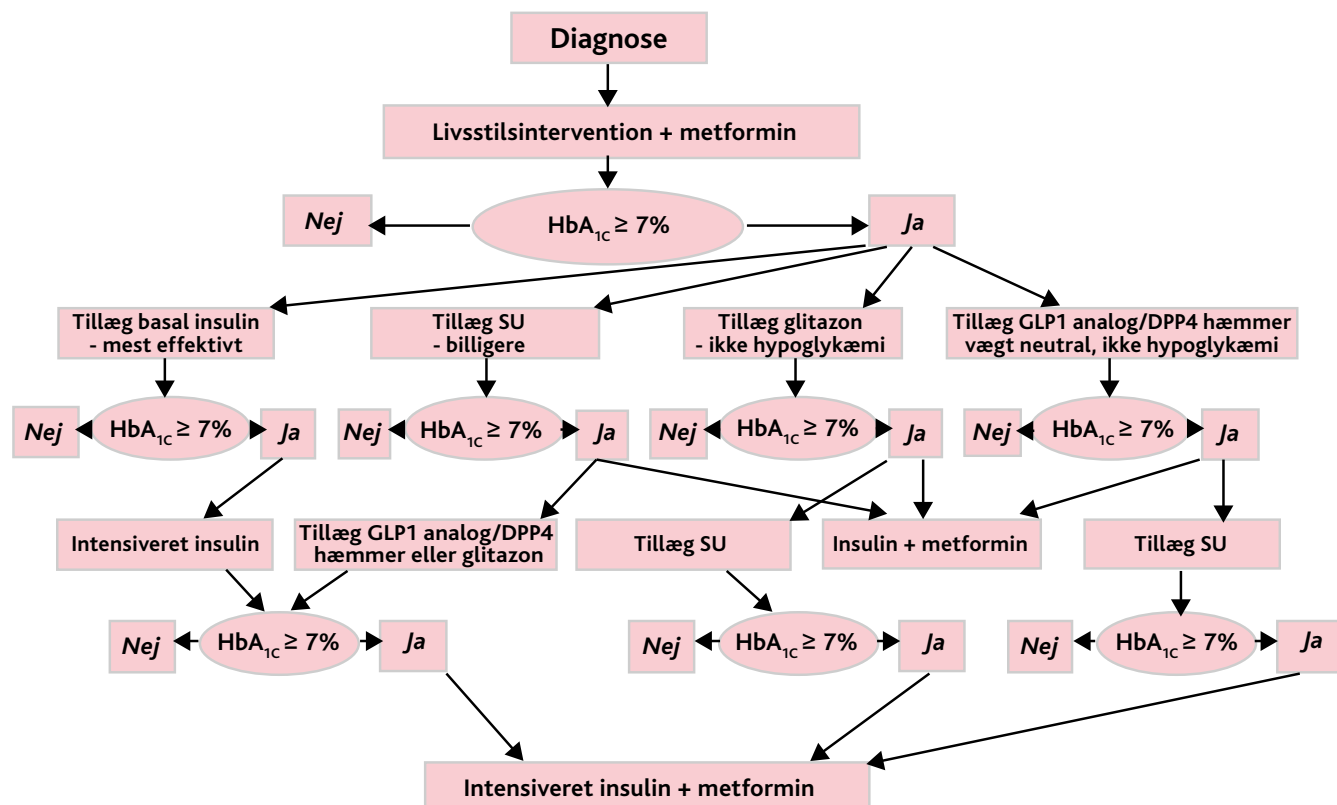
Glitazonernes effekt på blodglukose er dels indirekte via en reduktion

af frie fede syrer, dels direkte ved at øge glukoseoptagelsen i perifer skeletmuskulatur. Der har været stor interesse omkring glitazoner, da de reducerer insulinresistensen, der er patognomonisk ved type 2 DM, og som menes at være en medvirkende faktor for type 2 diabetespatienters høje risiko for kardiovaskulær sygdom. Bivirkninger til glitazoner er primært en vægtøgning på ca. 2-4 kg. En del af dette er væskeretention, og både rosiglitazon (Avandia) og pioglitazon medfører en ca. fordoblet risiko for hjerteinsufficiens<sup>191</sup>. I et randomiseret studie hos patienter med hjerteinsufficiens havde behandling med rosiglitazon ikke negativ effekt på hjertets funktion vurderet ved ekkokardiografi, men trods dette fandtes øget forekomst af ødemer i behandlingsgruppen<sup>192</sup>. Glitazoner er kontraindiceret til patienter med kendt hjerteinsufficiens i Danmark.

PROactive-studiet, som undersøgte effekten af pioglitazon hos højrisikopatienter, gav en vis støtte til forventningen om, at glitazonerne kunne have en positiv effekt på risiko for kardiovaskulære hændelser, men studiet var ikke konklusivt, idet der udelukkende fandtes effekt på det kombinerede sekundære endepunkt (Mortalitet + AMI + Apopleksi)<sup>176</sup>.

I nyligt publicerede meta-analyser er der rejst mistanke om, at rosiglitazon men formentlig ikke pioglitazon kan medføre en øget risiko for AMI<sup>193-196</sup>. Med baggrund i disse analyser, har man fra ja-

Figur 3 (revideret ud fra: Guidelines Diabetes Care 2006 og Diabetologia 2008).



nuar 2008 revideret ADA og EASD fælles guidelines til at indeholde en generel advarsel om, at rosiglitazon er mistænkt for at kunne øge forekomst af AMI<sup>197</sup>. Fra den europæiske lægemiddelkomite EMEA er de sidste nye anbefalinger at, rosiglitazon frarådes til patienter med stabil iskæmisk hjertesygdom, og anses for at være kontraindiceret til patienter med AKS<sup>198</sup>.

## DPP-4 hæmmere og GLP-1 analoger

Glukagon lignende peptid (GLP-1) analoger (Exenatide, Liraglutide), de såkaldte inkretin mimetika, stimulerer den glukoseafhængige insulinsekretion og nedsætter glukagonsekretionen, samtidig med at ventrikeltømningen forsinkes. GLP-1 analogerne er også appetitregulerende og medfører et vægttab på 2-4 kg i gennemsnit. Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) antagonist (Sitagliptin og Vildagliptin) sænker blodglukose ved at hæmme nedbrydningen af endogent GLP-1, der øges med en faktor 2-3. Herved forstærkes effekten af den endogent frisatte GLP-1. Ved behandling med GLP-1 analoger kan en reduktion i HbA1c på ca. 1 % - 1½ forventes, lidt mindre for DPP-4 antagonist (0,7 - 1,0 %) <sup>199, 200</sup>. Bivirkninger til GLP-1 analoger er hovedsagelig gastrointestinale (kvalme og opkastninger), og ca. 5 % kan forventes at opgive behandlingen på baggrund af disse. DPP-4 antagonist har ikke samme gastrointestinale bivirkninger, og anses for at være vægtneutralt<sup>200</sup>.

Der foreligger ingen viden om effekten af behandling med GLP-1 analoger og DPP-4 hæmmere til type 2 diabetespatienter med høj risiko for kardiovaskulær sygdom, eller om de beskytter mod hjertesygdom. I mindre studier har behandling med GLP-1 bedret endotelfunktionen og LVEF efter eksperimentelt AMI. GLP-1 analoger og DPP-4 antagonist giver ikke hypoglykæmi og medfører næppe risiko for væskeretention. Dermed kan disse præparater blive en klinisk gevinst for patienter med iskæmisk hjertesygdom. Med forbehold for manglende studier af langtidseffekten og dermed manglende evidens kan DPP-4 hæmmere og GLP-1 analoger anvendes efter algoritmen (figur 2) til type 2 patienter med iskæmisk hjertesygdom.

## Behandling af hyperglykæmi i praksis

Fra diagnosetidspunktet bør intervention med livsstil og metformin indledes. Ved høj HbA1c > 8.5 % på diagnosetidspunkt bør kombinationsbehandling overvejes. Efter ca. 3 mdr. evalueres behandlingen og hvis HbA1c er > 7 % bør supplerende medicinsk behandling overvejes efter algoritmen (fig. 2). Type 2 diabetes er en progredierende sygdom, hvilket i praksis betyder at hovedparten af patienterne efter 10 års diabetesvarighed behøver insulinbehandling for at regulere blodglukose tilfredsstillende.

## Glykæmisk behandling af patienter med diabetes mellitus og hjerteinsufficiens

Det er blandt andet i UKPDS studiet vist at forekomsten af hjerteinsufficiens hos diabetespatienter øges ved højere HbA1c. Vi har dog

ingen viden om effekten af reduktion af HbA1c, men går generelt ud fra at man bør stille mod et HbA1c på højst 7 %, som hos andre diabetes patienter. Hvordan man skal opnå glykæmisk kontrol hos patienter med T2DM og hjerteinsufficiens er et område med tiltagende klinisk betydning. Flere aspekter bør overvejes ved behandling af hyperglykæmi til patienter med diabetes og samtidig hjerteinsufficiens.

### Metformin

Metformin er traditionelt anset for at været kontraindiceret hos patienter med hjerteinsufficiens. Nyere studier viser dog, at op mod 10-20 % af patienter med T2DM og hjerteinsufficiens er i behandling med metformin, samt at risikoen for udvikling af laktacidose er minimal<sup>182, 201</sup>. Den prognostiske betydning af metformin behandling er undersøgt i to store observations studier der samstemmende fandt, at metformin er associeret med bedre overlevelse og reduceret antal indlæggelser for hjerteinsufficiens sammenlignet med behandling med sulfonylurinstoffer og insulin<sup>186, 188</sup>. Disse studier har medført, at FDA for nylig har fjernet hjerteinsufficiens kontraindikationen for metformin. Behandling med metformin til patienter med hjerteinsufficiens kan med den eksisterende viden anbefales, under tæt kontrol af nyrefunktion (som beskrevet ovenfor). Metformin kan fortsat ikke anbefales til patienter med akut hjerteinsufficiens.

### Sulfonylurinstoffer

Behandling med sulfonylurinstoffer er udbredt blandt patienter med hjerteinsufficiens. Risiko for hypoglykæmi og vægtøgning skal overvejes ved anvendelse af sulfonylurinstoffer til diabetespatienter med hjerteinsufficiens. Der henvises i øvrigt til ovenstående afsnit.

### Insulin

Der findes ikke selvstændige interventionsstudier af insulin behandling til type 2 patienter med hjerteinsufficiens. I flere retrospektive observationsstudier fandtes, at insulin behandling er associeret med øget risiko for mortalitet<sup>187, 189</sup>, men resultaterne har ikke været konsistente. Der foreligger således ikke aktuelt viden der betyder, at insulin frarådes til patienter med hjerteinsufficiens. Insulin behandling i høje doser medfører øget saltretention og dermed væskeretention, observation for ødemer anbefales derfor ved behandling af patienter med hjerteinsufficiens.

### Glitazoner

Behandling med glitazoner til patienter med hjerteinsufficiens er aktuelt kontraindiceret i Danmark. I et randomiseret studie havde behandling med rosiglitazon ikke negativ effekt på hjertets funktion vurderet ved ekkokardiografi, men trods dette fandtes øget forekomst af ødemer i behandlingsgruppen<sup>192</sup>. Observationelle studier viser ligeledes samstemmende, at behandling med glitazoner er associeret med en øget forekomst af perifere ødemer, samt øget risiko for indlæggelse under diagnosen forværring af hjerteinsufficiens<sup>189, 192</sup>. Behandling med glitazoner til T2DM med hjerteinsufficiens kan således med den foreliggende viden ikke anbefales.

#### **DPP4- antagonister og GLP-1 analoger**

Der foreligger stort set ingen viden om behandling med GLP-1 analoger eller DPP-4 hæmmere til diabetespatienter med samtidig hjerteinsufficiens. Set i relation til potentielle problemer med stort set alle andre antidiabetika til denne patientgruppe kan behandling med DPP-4 antagonister og GLP-1 analoger blive en klinisk gevinst. Det er interessant, at der er fundet GLP-1 receptorer i hjertet. I et enkelt mindre non-randomiseret humant studie viste behandling med GLP-1 analog forbedret systolisk funktion af venstre ventrikel hos diabetespatienter med kendt hjerteinsufficiens<sup>202</sup>. Den aktuelle litteratur peger således på, at GLP-1 analoger og DPP-4 hæmmere kan anbefales til patienter med hjerteinsufficiens efter ovenstående algoritme.

## Kapitel 7:

# Behandling af stabil iskæmisk hjertesygdom ved diabetes

### Medicinsk behandling

Forekomsten af diabetes, kendt og uerkendt, blandt patienter, som udredes og følges for iskæmisk hjertesygdom, er ca. 50 %<sup>18</sup>, og prognosen er dårlig<sup>203</sup>. Med den øgede risiko følger også en væsentlig større absolut behandlingsgevinst, hvorfor en aggressiv behandling af disse patienter er væsentlig. Behandlingen rettes primært mod risikofaktorerne og følger generelt principperne skitseret i kapitel 5.

#### Acetylsalicylsyre og clopidogrel

Acetylsalicylsyre (ASA) bør gives forebyggende livslangt til alle med iskæmisk hjertesygdom, såvel med som hos patienter uden diabetes<sup>170</sup>. Det er ikke dokumenteret, at diabetespatienter kræver anden dosering end patienter uden diabetes. Hvis der er bivirkninger eller intolerans overfor ASA, gives clopidogrel. Sidstnævnte er i en post-hoc analyse på CAPRIE-studiet fundet at være lidt bedre end ASA til diabetespatienter med kardiovaskulær sygdom i form af nyligt AMI, nylig apoplexi eller symptomgivende perifer atherosklerose (relativ risikoreduktion af kardiovaskulære endepunkter 12,5 %)<sup>204</sup>. Der synes derimod ikke at være yderligere effekt af kombinationsbehandling med ASA og clopidogrel hos patienter med stabil iskæmisk hjertesygdom<sup>205</sup>.

#### ACE-hæmmere

ACE-hæmmer (ACE-I) anbefales livslangt til patienter med LVEF  $\leq$  0,45 og/eller klinisk hjerteinsufficiens. De fleste nyere undersøgelser har påvist en reduktion i mortalitet og morbiditet hos patienter med verificeret atherosklerotisk sygdom men uden hjerteinsufficiens eller nedsat LVEF<sup>97, 206</sup>. Den absolutte gevinst er dog størst hos højrisikopatienter. På baggrund af dette anbefaler de europæiske guidelines<sup>28</sup> ACE-I-behandling til højrisiko patienter med flere samtidige risikofaktorer som diabetes, hypertension og perifer karsygdom. Ud fra dette er ACE-I-behandling indiceret til alle patienter med iskæmisk hjertesygdom og diabetes. Evidensen er imidlertid ikke solid (subgruppeanalyser), og studier af diabetespopulationer savnes. Dog vil diabetespatienten i forvejen få ACE-I som antihypertensivum. Ved ACE-I-intolerans kan angiotensin-II-receptor-antagonister anvendes istedet.

#### Betablokkere

Der er konsensus og god evidens for, at betablokkere bør gives til alle patienter med overstået AMI, med mindre der er kontraindikationer til betablokade<sup>207</sup>. Hos patienter med lav risiko kan behandlingen begrænses til 2 år. Med den øgede risiko hos diabetespatienter vil det være logisk at fortsætte betablokaden hos disse livslangt, med mindre der er væsentlige bivirkninger, men der foreligger ikke evidens specielt for denne gruppe.

#### Statiner

Statin-behandling som sekundær profylakse er ikke undersøgt specifikt for diabetespatienter, men subgruppeanalyser viser generelt samme relative effekt hos patienter med og uden diabetes<sup>141, 208</sup>. Dette gælder også de seneste studier af intensiv lipidsænkende behandling<sup>149, 209</sup>. Det anbefales derfor, at alle patienter med diabetes og

iskæmisk hjertesygdom behandles med statin uanset LDL niveau, og der stiles mod en LDL-målværdi  $\leq$  1,8 mmol/l.

#### Antihypertensiva

Blodtrykket bør være kontrolleret til en målværdi  $<$  130/80 mmHg ved anvendelse af antihypertensiva og livsstilsintervention. Der henvises til kapitel 5 om behandling af risikofaktorer. ACE-hæmmere og/eller angiotensin-II receptor-antagonister samt betablokkere bør generelt være grundstenen i denne behandling jævnfør indikationerne for disse to præparatgrupper nævnt tidligere.

Eftersom det er veldokumenteret, at diabetespatienter med iskæmisk hjertesygdom kan karakteriseres som højrisikopatienter, og at den medicinske behandling medfører stor absolut reduktion i kardiovaskulær morbiditet og mortalitet, bør behandlingen generelt være mere aggressiv hos patienter med diabetes end uden, hvilket imidlertid ikke synes at være tilfældet<sup>210</sup>. En ihærdig indsats for at optimere behandlingen hos denne patientgruppe er påkrævet.

### Revaskulariserende behandling

Revaskulariserende behandling af stabil iskæmisk hjertesygdom hos diabetespatienter har til formål at reducere symptomer og forbedre patientens prognose. Revaskulariserende behandling er indiceret hos patienter med fortsatte symptomer trods relevant medicinsk behandling og/eller hos patienter, hvor revaskularisering af en patologisk koronar anatomi forventes at kunne forbedre prognosen. Revaskulariserende behandling kan foretages med PCI eller CABG. Den eksisterende viden om effekten heraf versus medicinsk behandling og om PCI versus CABG hos diabetespatienter er opnået ved post-hoc subgruppeanalyser samt gennem registerundersøgelser. Den symptomatiske effekt af revaskulariserende behandling og den prognostiske gevinst, som opnås hos patienter med hovedstamme- og trekarsygdom, specielt hvis venstre ventrikels funktion samtidig er nedsat, er den samme hos patienter med og uden diabetes. Uanset behandlingsvalg er prognosen efter revaskularisering hos diabetespatienter med iskæmisk hjertesygdom fortsat ikke på højde med ikke-diabetespatienter<sup>211-220</sup> på grund af øget risiko for per- og postoperative komplikationer, øget tendens til restenose og stenttrombose samt accelereret sygdomsprogression med øget forekomst af myokardieinfarkt og behov for fornyet revaskularisering. For diabetespatienter med trekarsygdom er der på grund af den prognostiske effekt overvejende evidens for valg af CABG som den foretrukne revaskulariserende behandlingsmodalitet, såfremt patienten kan tilbydes mindst én arteriel graft<sup>218-227</sup>, men rekommandationen udfordres i nye undersøgelser<sup>228</sup>. I andre situationer må de to behandlingsformer anses for ligeværdige med hensyn til effektivitet, og her vil PCI som den mindst indgribende og belastende behandlingsform være foretrukket. Forskellen i effektivitet består i et øget behov for efterfølgende fornyet revaskulariserende behandling efter PCI sammenlignet med CABG, mens der ikke er forskel i mortalitet eller forekomst af AMI<sup>222-224</sup>. Forekomst af restenose samt behov for fornyet revaskularisering efter PCI kan reduceres ved brug af medicinafgivende stents, hvorfor disse anbefales



anvendt rutinemæssigt til diabetespatienter<sup>229, 230</sup>. Kirurgiske højrisikopatienter, defineret som patienter med en eller flere risikofaktorer ud over diabetes mellitus, med angina pectoris og flerkarsygdom opnår ved PCI symptomatiske og prognostiske gevinster, som ikke adskiller sig fra CABG, hvorfor PCI anbefales til sådanne patienter<sup>231</sup>. Adjuverende behandling med glycoprotein IIb/IIIa-hæmmere i forbindelse med elektiv PCI-procedure har vist sig at reducere mortaliteten og anbefales anvendt rutinemæssigt<sup>232</sup>.

#### Boks 6

**Medicinsk behandling til alle diabetespatienter med iskæmisk hjertesygdom omfatter:**

- 75 mg acetylsalicylsyre (alternativt 75 mg clopidogrel) livslangt
- ACE-hæmmer (alternativt angiotensin-II receptor antagonist) livslangt
- Betablokker livslangt efter AMI
- Statin livslangt (LDL målværdi < 2,0 mmol/l)

**Revaskulariserende behandling anbefales:**

1. Hos patienter med fortsatte symptomer trods relevant medicinsk behandling mhp. symptomlindring
  2. Hos patienter, hvor revaskularisering af en patologisk koronaranatomi forventes at kunne forbedre prognosen
- Revaskularisering vha. CABG eller PCI beror på individuel vurdering (koronaranatomi, operationsrisici m.m.)
  - Ved PCI anbefales brug af medicinafgivende stents efterfulgt af 12 måneders behandling med 75 mg clopidogrel
  - Brug af glycoprotein IIb/IIIa-hæmmere anbefales i forbindelse med PCI-proceduren

## Kapitel 8:

# Behandling af akut koronart syndrom ved diabetes

Blandt patienter indlagt med akut koronart syndrom er prævalensen af kendt diabetes omkring 20 %<sup>32, 165, 233, 234</sup> med en forekomst af uerkendt diabetes og nedsat glukosetolerance i samme størrelsesorden<sup>27, 235</sup>. Diabetes er en uafhængig risikofaktor for morbiditet og mortalitet efter akut koronart syndrom. Et-års mortaliteten for diabetespatienter er høj, 15-30 % i uselektede populationer, og den justerede relative mortalitetsrate sammenlignet med patienter uden diabetes er omkring 1,5 – højere for kvinder end mænd<sup>32, 67, 165</sup>. Ved akut myokardieinfarkt er nydiagnosticerede diabetespatienter<sup>236</sup> og patienter uden kendt diabetes men præsenterende sig med forhøjet hæmoglobin A1c<sup>237</sup> fundet at have øget mortalitetsrate i samme grad som patienter med kendt diabetes. Omhyggelig anvendelse af evidensbaseret medicinsk og koronar interventionel behandling kan forbedre prognosen for disse patienter, men flere studier har påvist, at diabetespatienter ikke er lige så velbehandlede som patienter uden diabetes<sup>32, 67, 234</sup>.

## Medicinsk behandling

Der findes aktuelt ikke studier, der specifikt har undersøgt effekten af medicinsk og koronar interventionel behandling hos diabetespatienter med akut koronart syndrom. Men generelt er det ved post-hoc subgruppeanalyser fundet, at den relative behandlingseffekt er mindst lige så stor hos diabetespatienten.

Ved akut koronart syndrom skal i den akutte fase opstartes *acetylsalicylsyre, clopidogrel, lavmolekylært heparin/ufraktioneret heparin, nitroglycerin, morfika, furosemid og ilt* i henhold til eksisterende guidelines og i samme dosering som til patienter uden diabetes (se senere)<sup>37</sup>.

*Betablokkere* reducerer mortaliteten og reinfarkt efter akut myokardieinfarkt, og indledning af behandlingen i den akutte fase bør overvejes hos alle<sup>207</sup>. Hos højrisikopatienter, hvilket diabetespatienter generelt kan karakteriseres som, bør betablokaden om muligt fortsætte livslangt, ifald der ikke er kontraindikationer.

Såfremt patienten ikke allerede er i *statinbehandling*, kan denne med fordel startes tidligt under indlæggelsen.

*ACE-hæmmer*-behandling anbefales generelt livslangt til alle patienter med diabetes efter akut koronart syndrom<sup>37, 97, 206</sup>. Ved nedsat systolisk funktion af venstre ventrikel (LVEF ≤ 45 %) eller kliniske tegn på hjerteinsufficiens kan det anbefales at opstarte ACE-hæmmerbehandling forsigtigt indenfor de første 1-6 døgn<sup>238, 239</sup>.

## Adjuverende blodfortyndende behandling ved AKS

Diabetes mellitus er forbundet med en større morbiditet og mortalitet i forbindelse med akut STEMI og i forbindelse med planlagt PCI.

De rekommandationer, der for nyligt er fastlagt i rapporten fra Dansk Cardiologisk Selskab vedr. blodfortyndende behandling, gælder også for patienter med diabetes<sup>240</sup>. De samme kontraindikationer for den blodfortyndende behandling er ligeledes til stede, og det er i denne forbindelse vigtigt at vide, at diabetestilstanden og evt. diabetiske komplikationer, herunder proliferativ retinopati, ikke i sig selv er

en kontraindikation for den blodfortyndende behandling. Tværtimod er der pga. den større absolutte risiko hos diabetespatienten også en større absolut risikoreduktion ved behandling og dermed oftest et mindre number needed to treat (NNT) end hos patienter uden diabetes.

### Boks 7

#### Anbefalinger for blodfortyndende behandling ved akut STEMI med PCI

##### Før invasiv intervention:

- ASA 300 mg akut, kombineres med
- Clopidogrel 600 mg akut
- Ufraktioneret heparin 10.000 IE iv, hvis der er planlagt PCI

##### Under PCI

- Ufraktioneret heparin 60-100 enh/kg som infusion

##### Efter PCI

- ASA 75 mg x 1 daglig livslang
- Clopidogrel 75mg x 1 daglig i 1 år

Blodfortyndende behandling med Abciximab (ReoPro®) er sammenlignet med placebo i diabetespatienter, og er i flere undersøgelser fundet effektiv<sup>232, 241, 242</sup>, mens andre studier ikke har kunnet finde signifikante effekter<sup>243-245</sup>. Behandling med Fondaparinux (Arixtra®) i diabetespatienter evalueres aktuelt, og dennes plads i behandlingen af diabetespatienter kan derfor ikke fastslås med sikkerhed.

## Revaskulariserende behandling ved UAP og NSTEMI

Der foreligger ingen randomiserede studier af diabetespatienter til afklaring af, om der bør vælges en tidlig invasiv strategi ved UAP/NSTEMI. På basis af subgruppeanalyser af hhv. 6 og 12 måneders resultater fra TACTICS-TIMI-18<sup>246</sup> og FRISC-2<sup>247, 248</sup> studierne anbefales tidlig invasiv undersøgelse og behandling, idet begge studier viste ca. 25 % reduktion i død og non-fatal MI hos diabetespatienter randomiseret til invasiv udredning og behandling sammenlignet med konservativ behandling. Registerundersøgelser peger i samme retning<sup>249</sup>. Dog har 5 års follow-up fra FRISC-2 studiet ikke kunnet dokumentere overlegen effekt af invasiv frem for konservativ strategi i diabetesgruppen<sup>250</sup>. Indtil anden evidens måtte foreligge, anbefales det fortsat at vælge tidlig invasiv udredning og behandling hos diabetespatienter med UAP eller NSTEMI.

## Revaskulariserende behandling ved STEMI

Adskillige større randomiserede studier inkluderende både patienter med og uden diabetes med STEMI har vist, at primær PCI er trombolyse overlegen mht. reduktion af forekomsten af kardiovaskulære komplikationer<sup>251-253</sup>. Der foreligger ingen prospektive, randomiserede studier på diabetespatienter men kun post-hoc subgruppeanalyser og overvejende kun på korttidsresultater (30 dage)<sup>253, 254</sup>. Disse peger alle i retning af, at primær invasiv strategi nedsætter risikoen for død,

reinfarkt og apopleksi i forhold til trombolyse, og at effekten er større hos højrisikopatienter, herunder diabetespatienter, end hos patienter uden høj risiko.

Mht. langtidsresultaterne af invasiv behandling er der kun sparsomme data. I en ikke-randomiseret, retrospektiv undersøgelse fandt man, at risikoen for død og reinfarkt efter 1 år var lavere blandt diabetespatienter behandlet med primær invasiv terapi frem for trombolyse<sup>255</sup>. Et enkelt studie har opgjort 3-årsresultaterne for diabetespatienter inkluderet i DANAMI-2 studiet<sup>256</sup>. Her fandt man, at diabetespatienter randomiseret til primær invasiv behandling havde øget forekomst af reinfarkter efter 3 år i forhold til trombolysede diabetespatienter. Da dette studie er enkeltstående og i kontrast til flere studier på korttidsdata, der favoriserer invasiv behandling, anbefales primær PCI til diabetespatienter med akut STEMI, indtil anden evidens måtte foreligge. CABG til behandling af diabetespatienter med STEMI anbefales kun, såfremt patienten ikke kan sufficient revaskulariseres med PCI pga. den koronare anatomi, eller såfremt PCI-proceduren mislykkes.

## Glykæmisk kontrol ved akut koronart syndrom

For patienter med kendt diabetes og i endnu højere grad for patienter uden kendt diabetes er hyperglykæmi på indlæggelsestidspunktet for AKS en markant prognostisk markør for kort- og langtidsoverlevelse<sup>257-259</sup>. Imidlertid er dokumentationen for effekt af antiglykæmisk behandling ved AKS ikke helt overbevisende.

I det første DIGAMI-studie fandt man en 30 % mortalitetsreduktion efter 1 år, når AMI-patienter med diabetes (kendt eller nydiagnosticeret) og med ankomst blodglukose  $\geq 11$  mmol/l fik intensiv insulinbehandling startende med en insulin-glukose-infusion indenfor 24 timer efter AMI'et<sup>260</sup>. Effekten var størst hos patienter, som ikke i forvejen var i insulinbehandling. Den statistiske styrke i DIGAMI 1 var ikke tilstrækkelig til at undersøge, om den gavnlige effekt var forårsaget af den akutte insulin-glukose-infusion, den fortsatte insulinbaserede glykæmiske kontrol eller begge dele, hvorfor DIGAMI 2 studiet blev udført. I dette studie sammenlignes forskellige behandlingsstrategier for metabolisk kontrol blandt 1253 AKS patienter med kendt T2DM eller med ankomst blodglukose  $\geq 11$  mmol/l: Akut opstartet insulinterapi efterfulgt af langtidsbehandling forbedrede ikke overlevelsen sammenlignet med en konventionel metabolisk behandlingsstrategi, som opnåede samme niveau for glykæmisk kontrol<sup>259</sup>. En post-hoc analyse på DIGAMI 2 studiet viste ingen mortalitetsforskel mellem patienter behandlet med insulin, metformin eller sulfonylurinstoffer, men insulinbehandling var associeret med en højere forekomst af myokardieinfarkt og apoplexi, mens metformin var associeret med en lavere forekomst af disse endepunkter<sup>261</sup>. Sulfonylurinstofbehandling har været frarådet til patienter med iskæmisk hjertesygdom grundet en mulig ugunstig effekt på iskæmisk myokardial prækonditionering<sup>37, 262</sup>, men der er ikke påvist en klinisk betydning i hverken DIGAMI 2 studiet eller andre studier<sup>263</sup>.

Udover DIGAMI-studierne foreligger et mindre studie (HI-5 studiet) af intensiv insulinbehandling til hyperglykæmiske patienter med AMI, som ikke viste effekt på overlevelsen, men dog effekt på forekomsten af hjerteinsufficiens under indlæggelse og reinfarkt indenfor 3 måneder<sup>264</sup>. En tidligere meta-analyse af glukose-insulin-kalium (GIK) infusion til AMI-patienter, hovedsagelig uden kendt diabetes, viste en 28 % mortalitetsreduktion<sup>265</sup>. Men i CREATE-ECLA-studiet (godt 20.000 patienter, 18 % DM) fandtes hverken effekt på 30-dagesmortalitet eller -morbidity hos patienter med STEMI, der blev behandlet med GIK-infusion uafhængigt af ankomstblodglukose<sup>266</sup>. Hos kritisk syge medicinske intensivpatienter blev morbiditet, men ikke mortalitet, reduceret ved intensiv glukosekontrol vha. insulin (blodglukose mål 4,5-6,1), men der var samtidig en øget risiko for hypoglykæmi<sup>267</sup>. Da der hverken i DIGAMI 2, HI-5 eller CREATE-ECLA-studiet blev opnået en signifikant bedre glykæmisk kontrol i interventionsgruppen end i kontrolgruppen, kan det konkluderes, at akut intervention med GI-infusion ved AKS ikke har effekt i sig selv, såfremt der ikke samtidig opnås god glykæmisk kontrol.

Som følge af utilstrækkelig viden på nuværende tidspunkt er det ikke muligt at give anbefalinger, der er alene er evidensbase-rede. Følgende anbefalinger, som er baseret på ovenstående studier foruden de nyeste europæiske<sup>28</sup> og amerikanske<sup>268</sup> guidelines på området, må derfor betragtes som vejledende: AKS-patienter med betydelig hyperglykæmi (plasma glukose  $> 10$  mmol/l (med eller uden kendt T2DM) bør uden unødigt forsinkelse påbegynde behandling med insulin (kontinuerlig glukose-insulin-infusion eller multiple insulin-doser subkutant) mhp. at opnå tilnærmelsesvis normoglykæmi (plasma glukose 5-8 mmol/l). Omhyggelig blodglukosemonitorering skal sikres for at undgå hypoglykæmi. Dette gælder også alle T1DM patienter. Hos øvrige T2DM patienter, hvor blodglukose ikke er betydeligt forhøjet, kan glykæmisk kontrol opnås med peroral antidiabetisk behandling. Dog bør glitazoner seponeres, da disse præparater er kontraindicerede ved hjerteinsufficiens, og da rosiglitazon er under mistanke for at øge risikoen for iskæmiske events (se kap 6). Desuden bør metformin seponeres hos patienter, som er circulatorisk ustabile med deraf følgende risiko for akut hjerteinsufficiens og nyreinsufficiens. Ligeledes bør AKS patienter med diabetes, som forventes at skulle udredes med subakut KAG, have metforminbehandling seponeret, da det aktuelt rekommanderes, at metformin seponeres 3 dage før kontrastindgift.

For principper og organisation af den glykæmiske kontrol efter udskrivelse for AKS henvises til kap 6 og kap. 10.

### Boks 8

#### Anbefaling vedr. glykæmisk kontrol ved AKS

- Patienter med AKS og med betydelig forhøjet blodglukose ( $>10$  mmol/l) bør i den akutte fase behandles med insulin mhp. at opnå tilnærmelsesvis normoglykæmi.
- AKS patienter med diabetes, som er circulatorisk påvirkede eller som forventes at skulle udredes med subakut KAG, bør have metformin seponeret.

## Rehabilitering af diabetespatienter med IHS

Effekten af hjerterehabilitering er veldokumenteret<sup>269, 270</sup> om end den hos diabetespatienter kun findes sparsomt belyst i mindre studier<sup>271-274</sup>. Behandlingen og opfølgningen af de klassiske kardiovaskulære risikofaktorer adskiller sig ikke fra de i kap. 5 og 7 anførte behandlingsmål for blodtryk, lipidprofil og antitrombotisk behandling.

Taget sygdommens kompleksitet i betragtning, kræver et hospitalbaseret hjerterehabiliteringsforløb hos en diabetespatient et særligt individuelt screenings-, monitorerings- og uddannelsesprogram. Grundlæggende for ethvert forløb er en individuel vurdering af patientens sygdomsindsigt, egenomsorgsniveau, psykosociale (inklusive evt. angst og depressionsgrad) og arbejdsmæssige situation. Behovet for og arten af diætvejledning, rygestopkonsultationer og træningsbehov skal ligeledes klarlægges<sup>274</sup>. I samråd med patienten aftales realistiske behandlingsmål, og efterfølgende konsultationer skal sikre opnåelsen af disse, ligesom et evt. justeringsbehov jævnligt skal vurderes. Man skal løbende gøre sig bevidst, på hvilket motivationsniveau patienten befinder sig<sup>275</sup> og vide, at der er en overhyppighed af depression hos diabetespatienter i efterforløbet af et AMI<sup>276</sup>. Patienter med DM og IHS frasiger sig ligeledes oftere eller tilbydes i mindre grad et hjerterehabiliteringsforløb<sup>277</sup>.

Forud for et træningsforløb skal det klarlægges, hvorvidt patienten er delvist eller fuldt revaskulariseret, ligesom tilstedeværende iskæmi eller overledningsforstyrrelser i hvile-EKG skal vurderes. Som udgangspunkt bør der foreligge en arbejdstest til evaluering af patientens kardiovaskulære respons på træning med henblik på evt. abnormt hypertensivt eller hypotensivt respons<sup>278</sup>. Hvis patienten har

hjertereinsufficiens, skal træningsniveauet og -intensiteten tilrettelægges herefter<sup>279</sup>. Det er vigtigt, at diabetesbehandlingen koordineres med rehabiliteringen og tilrettelægges således, at alle fysisk aktive diabetespatienter er fortrolige med at måle deres blodglukose, og at de undervises i forebyggelse og behandling af hypoglykæmi<sup>277</sup>.

### Boks 9

#### Anbefalinger vedr. behandling af AKS hos patienter med diabetes

*Medicinsk behandling omfatter akut opstart af:*

- Nitroglycerin, morfika, ilt
- Acetylsalicylsyre, som fortsættes livslangt
- Clopidogrel, som fortsættes 9-12 måneder efter NSTEMI samt UAP med iskæmiske EKG-forandringer, 12 måneder efter PCI.
- Lavmolekylært heparin (UAP/NSTEMI) eller ufraktioneret heparin (STEMI, hvor der planlægges primær PCI)
- Betablokker, såfremt der ikke er kontraindikationer; fortsættes livslangt

*Derudover anbefales:*

- Statin, som startes tidligt under indlæggelsen og fortsættes livslangt
- ACE-hæmmer (alternativt angiotensin-II receptor antagonist) livslangt. Ved nedsat LVEF eller klinisk hjertereinsufficiens forsigtig opstart under indlæggelsen

*Revaskularisering:*

- Ved UAP og NSTEMI anbefales tidlig invasiv udredning og behandling
- Ved STEMI anbefales primær PCI

*Rehabilitering:*

- Patienter med diabetes skal tilbydes et individuelt tilrettelagt rehabiliteringsforløb med særlig fokus på de vanskeligheder, der er forbundet med at skulle håndtere to kroniske tilstande.
- Den fysiske træning skal tilrettelægges under hensyntagen til den glykæmiske kontrol.

## Kapitel 9:

# Behandling af hjerteinsufficiens ved diabetes

Hjerteinsufficiens er hyppig ved diabetes, formentlig dobbelt så hyppigt som hos personer uden diabetes, og optræder samtidig i en yngre alder. Mortalitet og morbiditet vurderet ved indlæggelser for hjerteinsufficiens er også øget sammenlignet med personer uden diabetes<sup>68, 239</sup>. Samtidig er forekomsten af diabetes hos patienter med hjerteinsufficiens høj, idet ca 25 % har kendt diabetes, og mange har formentlig uerkendt diabetes eller prædiabetes.

Det er derfor af stor betydning at udrede patienten med diabetes for hjerteinsufficiens (se kapitel 4) og patienten med hjerteinsufficiens for diabetes. Det er vigtigt at behandle korrekt, såvel den egentlige hjerteinsufficiensbehandling som den antihyperglykæmiske behandling.

## Hjerteinsufficiensbehandling

Der foreligger ingen specifikke studier, som belyser behandling af hjerteinsufficiens i en population udelukkende bestående af patienter med diabetes. Da diabetes er hyppigt forekommende ved hjerteinsufficiens, foreligger der information om behandlingseffekt hos hjerteinsufficiens patienter med diabetes, og generelt er behandlingseffekten mindst lige så stor blandt patienter med diabetes som uden. Med den større absolutte risiko er den absolutte risikoreduktion naturligvis større hos patienten med diabetes, dvs. der er en større gevinst ved en given behandling. Behandlingen er traditionelt baseret på ACE-hæmmere/angiotensin-II-receptor-antagonister, beta-blokkere og diuretika.

### ACE-hæmmere/angiotensin-II-receptor-antagonister

ACE-hæmmere er velindicerede hos patienter med asymptomatisk og symptomatisk hjerteinsufficiens med reduceret LVEF. ACE-hæmmere er vist at reducere morbiditet og mortalitet hos patienter med hjerteinsufficiens og diabetes<sup>239, 280</sup>.

Anvendelse af angiotensin-II-receptor-antagonister er mindre vel dokumenteret, men anbefales anvendt hos de patienter, som ikke tåler ACE-hæmmere. ACE-hæmmere og angiotensin-II-receptor-antagonister med dokumenteret klinisk effekt er angivet i Hjerteinsufficiens DCS-vejledning 2007<sup>281</sup>.

Generelt anbefales kombinationsbehandling med ACE-hæmmere og angiotensin-II-receptor-antagonister ikke, men kan dog forsøges ved vedvarende symptomer trods ellers optimal behandling

### Beta-blokker-behandling

Behandling med beta-blokkere er indiceret ved symptomer og reduceret LVEF, såfremt patienten er klinisk stabil. Hvis patienten bliver symptomfri anbefales fortsat betablokker behandling. Der er evidens for, at beta-blokker-behandling med carvedilol, metoprolol og bisoprolol reducerer morbiditet og mortalitet hos patienter med hjerteinsufficiens og diabetes<sup>68, 282, 283</sup>. Der henvises til kapitel 5 mhp. forskel på disse betablokkere, hvad angår maskering af hypoglykæmi og eventuelle metaboliske effekter. Relevant dosering af beta-blokker er angivet i Hjerteinsufficiens DCS-vejledning 2007<sup>281</sup>.

### Diuretika

Loop-diuretika kan gives som symptomatisk behandling ved væskeoverskud. Thiazid-diuretika bør kun anvendes i lave doser på grund af deres negative indvirkning på glukosemetabolismen.

Ved svær hjerteinsufficiens (NYHA 3-4) kan aldosteron-antagonisten spironolacton tillægges behandlingen<sup>284, 285</sup>. Eplerenon har vist mortalitetsreduktion hos AMI-patienter med LVEF < 40 % og enten diabetes mellitus eller kliniske symptomer på hjerteinsufficiens<sup>285</sup>.

Anvendelse af aldosteron-antagonister hos patienter med diabetes mellitus bør indbefatte omhyggelig kontrol af nyrefunktion og s-kalium, da diabetespatienter ofte har nefropati.

### Øvrig behandling

Non-farmakologisk behandling adskiller sig ikke fra behandlingen af patienter uden diabetes og omfatter undervisning, fysisk træning og stillingtagen til mekanisk intervention<sup>281</sup>. Denne kan omfatte implantation af automatisk defibrillator (ICD enhed), biventrikulær pacemaker (kardiell resynkroniseringsterapi, CRT) og evt. revaskularisering med PCI eller CABG.

## Non-systolisk hjerteinsufficiens

Dansk Cardiologisk Selskabs konsensusrapport »Hjerteinsufficiens« definerer non-systolisk hjerteinsufficiens som klinisk tegn på hjerteinsufficiens, ekkokardiografisk normal LVEF samt normal størrelse af venstre ventrikel og ekkokardiografiske fund tydende på diastolisk dysfunktion<sup>281</sup>. Patienter med non-systolisk hjerteinsufficiens er ofte ældre, kvinder og hypertenikere. Diabetes mellitus forekommer hyppigt. Den tilgrundliggende årsag bør om muligt behandles, men i øvrigt er den farmakologiske behandling ved non-systolisk hjerteinsufficiens for det meste empirisk.

### Boks 10

- Diabetes er en hyppig komorbiditet hos patienter med hjerteinsufficiens (skønsmæssigt 40 %)
- Samtidig diabetes forværrer prognosen ved hjerteinsufficiens
- Behandling af hjerteinsufficiens følger generelt retningslinierne for patienter uden diabetes
- Mange antidiabetika giver risiko for væskeretention og er dermed mindre hensigtsmæssige (eller direkte kontraindicerede som glitazonerne) ved hjerteinsufficiens
- Vedr. behandling af hyperglykæmi henvises til kapitel 6 inkl. algoritmen

# Kapitel 10: Organisation

Formålet med denne rapport er at forbedre kvaliteten i diagnostikken og behandlingen af patienter med diabetes/prædiabetes og iskæmisk hjertesygdom eller hjerteinsufficiens.

En implementering af rapportens anbefalinger således, at de er tilgængelige for alle relevante patienter, vil kræve en øget behandlingsmæssig indsats, organisatoriske justeringer og et intensiveret samarbejde mellem kardiologer, endokrinologer og praktiserende læger. Det er vigtigt, at disse ændringer er i samklang med Sundhedsstyrelsen anbefalinger til fremtidens patientforløb for den kronisk syge patient, og at de kan integreres i de regionale tværsektorielle forløbsprogrammer for diabetes- og hjertepatienter, som er under opbygning.

I den sammenhæng har arbejdsgruppen følgende organisatoriske anbefalinger:

## Udredning for iskæmisk hjertesygdom og/eller hjerteinsufficiens ved diabetes

### Henvisning til kardiologisk afdeling:

Ved mistanke om iskæmisk hjertesygdom eller hjerteinsufficiens henvises diabetespatienten til kardiolog eller hjerteafdeling.

Diabetesdata, relevante blodprøvesvar og medicinstatus oplyses, og der medsendes om muligt et friskt EKG.

### Opfølgning efter udredning og kardiologisk behandling:

- Kardiologisk opfølgning (kardiologisk afdeling, diabetesambulatorium, speciallægepraksis eller almen praksis), mhp. optimering af den fortsatte kardiologiske behandling. Ved hjerteinsufficiens evt. opfølgning i hjerteinsufficienssklinikker.
- Evt. individuel tilrettelagt rehabiliteringsforløb med genoptræning i hospitalssektor
- Evt. justering af antidiabetisk medicin ved HbA1c > 7,5 %
- Evt. intensiveret behandling af risikofaktorer og/eller hjerteinsufficiens
- Fortsat endokrinologisk opfølgning i diabetesambulatorium eller almen praksis: Type 1 diabetes patienter samt komplicerede og/eller dysregulerede type 2 patienter tilbydes kontrol i diabetesambulatorium baseret på lokale aftaler om opgavefordeling.

## Kronisk iskæmisk hjertesygdom og/eller hjerteinsufficiens – udredning for diabetes

Hos patienter med kronisk iskæmisk hjertesygdom og/eller hjerteinsufficiens skal den praktiserende læge eller kardiologen være opmærksom på symptomerne på diabetes og screene patienten ved mistanke.

Ellers bør der screenes for diabetes årligt.

Patienten screenes med 2 på hinanden følgende målinger af fasteplasmaglukose og evt. efterfølgende OGTT i henhold til gældende retningslinier.

Ved diagnostik (faste- og 2-timersværdier efter OGTT) bør plasma fra veneblod analyseres i klinisk kemisk afdeling eller ved hjælp af valideret apparatur.

Patienter med nydiagnosticeret diabetes eller IGT/IFG håndteres som skitseret nedenfor.

## AKS – udredning for diabetes

- Alle patienter med AKS uden kendt diabetes bør undersøges for dette i henhold til boks 1 i kapitel 2.
- Alle patienter tilbydes hjerterehabilitering

### Opfølgning af ændringer i glukosestofskiftet:

#### Kendt diabetes:

Ved HbA1c 7,5-8,5 % fremskyndes diabeteskontrol hos vanlige behandlere (inden for 1 måned) med henblik på justering af diabetesbehandlingen.

Ved HbA1c > 8,5 % justeres diabetesbehandlingen vejledt af endokrinologisk tilsyn. Afhængig af lokale forhold kan patienten udskrives til dagforløb i diabetesambulatorium til opfølgning af undervisning og instruktion samt optimering af den medikamentelle behandling samtidig med hjerterehabiliteringen. Ved sædvanlig kontrol i almen praksis afgør kardiologen – evt. i samråd med den praktiserende læge og/eller endokrinolog – om patienten indtil videre skal kontrolleres i diabetesambulatorium.

#### Ny-diagnosticeret diabetes:

- Ved HbA1c < 6,5 - 7,4 % sker den diabetologiske opfølgning i almen praksis, og som hovedregel startes medikamentel behandling med metformin umiddelbart, med mindre der foreligger kontraindikationer eller en lokal aftale om anden procedure.
- Ved HbA1c 7,5-8,5 % tages stilling til foreløbig medikamentel behandling evt. vejledt af endokrinologisk tilsyn.
- Ved HbA1c 8,5-10 % skal patienten ses af endokrinolog inden udskrivelsen med henblik på medikamentel behandling og plan for opfølgning i endokrinologisk regi.
- Ved mistanke om type 1 eller svær hyperglykæmi (HbA1c > 10 %) med stort vægttab og/eller dehydrering ved ankomsten henvises/overflyttes patienten til endokrinologisk afdeling eller daghospital/ambulatorium.

Alle nye diabetespatienter skal tilbydes:

*Program for den nykonstaterede T2DM-patient* indeholdende følgende elementer:

- Sygdomsspecifik diabetesuddannelse med undervisning i diabetesviden, egenkontrol, risikofaktorer, effekt af og evt. bivirkninger ved antidiabetika, praktiske færdigheder.
- Diabetesstatus med screening for komplikationer.
- Fodstatus og rådgivning om fodterapi.
- Diætbehandling.
- Fysisk aktivitet: Rådgivning i forbindelse med hjerterehabiliteringen og plan for fremtidig fysisk aktivitet.
- Rygning: Rådgivning og tilbud om afvænningsforløb
- Risikostratificering og endelig medicinsk behandlingsplan samt fastsættelse af fremtidig kontrolsted.

Dette program skal samordnes med hjerterehabiliteringen og skal kunne tilbydes i:

- Diabetesambulatorium/daghospital kombineret med diabetesskole i hospitalsregi.
- Almen praksis i samarbejde med diabetesskole, evt. med diætbehandling og rygeafvænning i kommunal regi. Den praktiserende læge skal som ansvarlige for diabetesbehandlingen vejlede og følge patienten diabetesmæssigt i forbindelse med genoptræningen.

#### **Nedsat glukosetolerance (IGT) og/eller øget faste plasma glukose (IFG):**

Ændringerne i glukosestofskiftet hos disse patienter følges som hovedregel op i almen praksis. På grund af den store risiko for udvikling af type 2 diabetes og en solid evidens for en halvering af denne risiko ved intensiv diætbehandling og motionsprogram bør almen praksis varetage følgende opgaver:

- Årlig screening for diabetes med OGTT ved tidligere påvist IGT og efter vanlig algoritme (primært fasteplasmaglukose) ved tidligere påvist IFG.
- Systematisk opfølgning af de øvrige risikofaktorer og behandling af disse.
- Efter endt hjerterehabilitering tilbydes henvisning til diætbehandling og motionsprogram i kommunalt regi. Foreligger sådanne tilbud ikke i patientens hjemkommune skal alternative løsninger anvises i anden kommune eller i hospitalssektoren.

#### **Opgavefordeling og informationsudveksling:**

Baseret på forslagene i denne rapport bør der regionalt formuleres et forløbsprogram for patienter med både diabetes og hjertesygdom

med fastlæggelse af retningslinier for fordelingen af opgaverne mellem almen praksis, kardiologer og endokrinologer. Ifølge Sundhedsaftalerne mellem regioner og kommuner skal der regionalt etableres tværsektorielle patientforløb for de store grupper af kronisk syge, og sådanne programmer er allerede under udarbejdelse for type 2 diabetes.

De konkrete aftaler bør indgås lokalt mellem hospitaler, almen praksis og kommuner, således at alle relevante patienter sikres opfølgning og behandling.

Bortset fra den sygdomsspecifikke patientuddannelse er der et sammenfald mellem rehabiliteringstilbuddene generelt for diabetes og for AKS-patienter. En koordinering af indsatsen i forløbet især for patienter med nyopdaget diabetes er derfor nærliggende, men det vil kræve at 2 forskellige organisationer integreres tværsektorielt. Hjerterehabilitering er individuelt tilrettelagt, og diabetesbehandlingen er både individuel (medicinsk behandling, viden, færdigheder og diætbehandling) og gruppebaseret (patientuddannelse, diæt- og motionshold m.m).

Ideelt set burde informationer om diagnoser, hjerte- og diabetesstatus, risikofaktorer, medikamentel behandling, diætbehandling, patientuddannelse, hjerterehabilitering samt aktuelle behandlingsplaner være elektronisk tilgængelige for de lægelig ansvarlige for den kardiologiske og diabetologiske behandling. Indtil en sådan dataplatform foreligger, bør disse informationer dels registreres og dels formidles videre til de øvrige, f.eks. i en struktureret epikrise. Denne informationsudveksling bør ligeledes aftales regionalt.

## Referenceliste

1. Det Nationale Diabetesregister 2005. *Nye tal fra Sundhedsstyrelsen*. 2006:24. København: Sundhedsstyrelsen; 2006.
2. Bendixen H, Holst C, Sorensen TI, Raben A, Bartels EM, Astrup A. Major increase in prevalence of overweight and obesity between 1987 and 2001 among Danish adults. *Obes Res* 2004 September;12(9):1464-72.
3. Stovring H, Andersen M, Beck-Nielsen H, Green A, Vach W. [Rising prevalence and decreasing mortality of diabetes in the county of Funen]. *Ugeskr Laeger* 2004 May 10;166(20):1905-7.
4. Sundhedsstyrelsen CfEoMT. Type 2-diabetes. Medicinsk teknologivurdering af screening, diagnostik og behandling. Medicinsk teknologivurdering. 2003. Report No.: 5(1).
5. Glumer C, Jorgensen T, Borch-Johnsen K. Prevalences of diabetes and impaired glucose regulation in a Danish population: the Inter99 study. *Diabetes Care* 2003 August;26(8):2335-40.
6. Glucose tolerance and cardiovascular mortality: comparison of fasting and 2-hour diagnostic criteria. *Arch Intern Med* 2001 February 12;161(3):397-405.
7. Coutinho M, Gerstein HC, Wang Y, Yusuf S. The relationship between glucose and incident cardiovascular events. A meta-regression analysis of published data from 20 studies of 95,783 individuals followed for 12.4 years. *Diabetes Care* 1999 February;22(2):233-40.
8. Hu G, Jousilahti P, Qiao Q, Katoh S, Tuomilehto J. Sex differences in cardiovascular and total mortality among diabetic and non-diabetic individuals with or without history of myocardial infarction. *Diabetologia* 2005 May;48(5):856-61.
9. Schramm TK, Gislason GH, Kober L et al. Diabetes Patients Requiring Glucose-Lowering Therapy and Nondiabetics With a Prior Myocardial Infarction Carry the Same Cardiovascular Risk. A Population Study of 3.3 Million People. *Circulation* 2008 April;117(15):1945-54.
10. Fox CS, Coady S, Sorlie PD et al. Increasing cardiovascular disease burden due to diabetes mellitus: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2007 March 27;115(12):1544-50.
11. Qiao Q, Pyorala K, Pyorala M et al. Two-hour glucose is a better risk predictor for incident coronary heart disease and cardiovascular mortality than fasting glucose. *Eur Heart J* 2002 August;23(16):1267-75.
12. The National Heart LaBInotNloH. For Safety, NHLBI Changes Intensive Blood Sugar Treatment Strategy in Clinical Trial of Diabetes and Cardiovascular Disease. 2-6-0008. Ref Type: Internet Communication
13. 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 September 12;352(9131):854-65.
14. Goede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008 February 7;358(6):580-91.
15. Drivsholm T, de Fine ON, Nielsen AB, Siersma V. Symptoms, signs and complications in newly diagnosed type 2 diabetic patients, and their relationship to glycaemia, blood pressure and weight. *Diabetologia* 2005 February;48(2):210-4.
16. Koivisto VA, Stevens LK, Mattock M et al. Cardiovascular disease and its risk factors in IDDM in Europe. EURODIAB IDDM Complications Study Group. *Diabetes Care* 1996 July;19(7):689-97.
17. Hasdai D, Behar S, Wallentin L et al. A prospective survey of the characteristics, treatments and outcomes of patients with acute coronary syndromes in Europe and the Mediterranean basin; the Euro Heart Survey of Acute Coronary Syndromes (Euro Heart Survey ACS). *Eur Heart J* 2002 August;23(15):1190-201.
18. Bartnik M, Ryden L, Ferrari R et al. The prevalence of abnormal glucose regulation in patients with coronary artery disease across Europe. The Euro Heart Survey on diabetes and the heart. *Eur Heart J* 2004 November;25(21):1880-90.
19. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998 July;15(7):539-53.
20. Borch-Johnsen K, Beck-Nielsen H, Christiansen JS et al. [Guidelines on diagnosis of type 2 diabetes. Investigation, diagnosis and glucose measurement]. *Ugeskr laeger* 2003 April 7;165(15):1558-61.
21. World Health Organization. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia. Report of a who/idf consultation. 2006. Geneva, World Health Organization. Ref Type: Generic
22. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998 July;15(7):539-53.
23. Borch-Johnsen Keal. Indstilling udarbejdet af arbejdsgruppe vedrørende opsporing og diagnostik af type 2 diabetes. [http://www.sst.dk/upload/planlaegning\\_og\\_behandling/planer\\_indsatser/diabetes/opsporingafpersonermedtype2diabetes.pdf](http://www.sst.dk/upload/planlaegning_og_behandling/planer_indsatser/diabetes/opsporingafpersonermedtype2diabetes.pdf); 2004.
24. Drivsholm T, de Fine ON, Nielsen AB, Siersma V. Symptoms, signs and complications in newly diagnosed type 2 diabetic patients, and their relationship to glycaemia, blood pressure and weight. *Diabetologia* 2005 February;48(2):210-4.
25. Borch-Johnsen K, Beck-Nielsen H, Christiansen JS et al. [Guidelines on diagnosis of type 2 diabetes. Investigation, diagnosis and glucose measurement]. *Ugeskr laeger* 2003 April 7;165(15):1558-61.
26. Laakso M. Hyperglycemia and cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Diabetes* 1999 May;48(5):937-42.
27. Norhammar A, Tenerz A, Nilsson G et al. Glucose metabolism in patients with acute myocardial infarction and no previous diagnosis of diabetes mellitus: a prospective study. *Lancet* 2002 June 22;359(9324):2140-4.
28. Ryden L, Standl E, Bartnik M et al. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2007 January;28(1):88-136.
29. Norhammar AM, Ryden L, Malmberg K. Admission plasma glucose. Independent risk factor for long-term prognosis after myocardial infarction even in nondiabetic patients. *Diabetes Care* 1999 November;22(11):1827-31.
30. Malmberg K, Norhammar A, Wedel H, Ryden L. Glycometabolic state at admission: important risk marker of mortality in conventionally treated patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction: long-term results from the Diabetes and Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction (DIGAMI) study. *Circulation* 1999 May 25;99(20):2626-32.
31. Bartnik M, Ryden L, Malmberg K et al. Oral glucose tolerance test is needed for appropriate classification of glucose regulation in patients with coronary artery disease: a report from the Euro Heart Survey on Diabetes and the Heart. *Heart* 2007 January;93(1):72-7.
32. Norhammar A, Malmberg K, Ryden L, Tornvall P, Stenestrand U, Wallentin L. Under utilisation of evidence-based treatment partially explains for the unfavourable prognosis in diabetic patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2003 May;24(9):838-44.
33. Egstrup M, Henriksen FL, Høfsten DE, Hangaard J, Egstrup K. Forekomst og prognostisk betydning af patologisk glykosemetabolisme ved AMI. *Ugeskr f Læger*.2008 March;170(11): 940-2.
34. Norhammar A, Tenerz A, Nilsson G et al. Glucose metabolism in patients with acute myocardial infarction and no previous diagnosis of diabetes mellitus: a prospective study. *Lancet* 2002 June 22;359(9324):2140-4.
35. Bartnik M, Malmberg K, Hamsten A et al. Abnormal glucose tolerance - a common risk factor in patients with acute myocardial infarction in comparison with population-based controls. *J Intern Med* 2004 October;256(4):288-97.
36. Lenzen M, Ryden L, Ohrvik J et al. Diabetes known or newly detected, but not impaired glucose regulation, has a negative influence on 1-year outcome in patients with coronary artery disease: a report from the Euro Heart Survey on diabetes and the heart. *Eur Heart J* 2006 December 2;27(24):2969-74.
37. Dansk Cardiologisk Selskab. Akut koronar syndrom – retningslinjer for diagnostik og behandling. [www.cardio.dk](http://www.cardio.dk); 2004 Jan 12.
38. Wallander M, Malmberg K, Norhammar A, Ryden L, Tenerz A. Oral Glucose Tolerance Test: A Reliable Tool for Early Detection of Glucose Abnormalities in Patients With Acute Myocardial Infarction in Clinical Practice: A report on repeated oral glucose tolerance tests from the GAMI Study. *Diabetes Care* 2008 January 1;31(1):36-8.
39. Kistorp C, Galatius S, Gustafsson F, Faber J, Corell P, Hildebrandt P. Prevalence and characteristics of diabetic patients in a chronic heart failure population. *Int J Cardiol* 2005 April 20;100(2):281-7.
40. Glumer C, Jorgensen T, Borch-Johnsen K. Prevalences of diabetes and impaired glucose regulation in a Danish population: the Inter99 study. *Diabetes Care* 2003 August;26(8):2335-40.



41. Eriksson KF, Lindgarde F. No excess 12-year mortality in men with impaired glucose tolerance who participated in the Malmo Preventive Trial with diet and exercise. *Diabetologia* 1998 September;41(9): 1010-6.
42. Wareham NJ, Byrne CD, Williams R, Day NE, Hales CN. Fasting proinsulin concentrations predict the development of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1999 February;22(2):262-70.
43. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001 May 3;344(18):1343-50.
44. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002 February 7;346(6):393-403.
45. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. *Lancet* 2002 June 15;359(9323):2072-7.
46. Rasmussen SS, Glumer C, Sandbaek A, Lauritzen T, Borch-Johnsen K. Progression from impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance to diabetes in a high-risk screening programme in general practice: the ADDITION Study, Denmark. *Diabetologia* 2007 February;50(2):293-7.
47. Hu FB, Stampfer MJ, Haffner SM, Solomon CG, Willett WC, Manson JE. Elevated risk of cardiovascular disease prior to clinical diagnosis of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002 July;25(7):1129-34.
48. The DECODE-study group on behalf of the European Diabetes Epidemiology Group. Glucose Tolerance and Cardiovascular Mortality. Comparison of Fasting and 2-Hour diagnostic Criteria. *Arch Intern Med* 2001;161:397-404.
49. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001 May 3;344(18):1343-50.
50. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002 February 7;346(6):393-403.
51. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. *Lancet* 2002 June 15;359(9323):2072-7.
52. Bosch J, Yusuf S, Gerstein HC et al. Effect of ramipril on the incidence of diabetes. *N Engl J Med* 2006 October 12;355(15):1551-62.
53. Gerstein HC, Yusuf S, Bosch J et al. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006 September 23;368(9541):1096-105.
54. Thomsen Tea. Kliniske retningslinier for forebyggelse af kardiovaskulær sygdom i Danmark. [http://cardio.inforce.dk/graphics/toimport/cardio/user\\_graphics/CVD\\_Forebyggelse\\_2004.pdf](http://cardio.inforce.dk/graphics/toimport/cardio/user_graphics/CVD_Forebyggelse_2004.pdf); 2004.
55. The DECODE Study Group and on behalf of the European Diabetes Epidemiology Group. Prediction of the risk of cardiovascular mortality using a score that includes glucose as a risk factor. The DECODE Study. *Diabetologia* 2004;47:2118-28.
56. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M. Mortality from Coronary Heart Disease in Subjects with Type 2 Diabetes and in Non-diabetic Subjects with and without Prior Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 1998 July 23;339(4):229-34.
57. Gu K, Cowie CC, Harris MI. Mortality in adults with and without diabetes in a national cohort of the U.S. population, 1971-1993. *Diabetes Care* 1998 July 1;21(7):1138-45.
58. Lee WL, Cheung AM, Cape D, Zinman B. Impact of diabetes on coronary artery disease in women and men: a meta-analysis of prospective studies. *Diabetes Care* 2000 July;23(7):962-8.
59. Tuomilehto J, Borch-Johnsen K, Molarius A et al. Incidence of cardiovascular disease in Type 1 (insulin-dependent) diabetic subjects with and without diabetic nephropathy in Finland. *Diabetologia* 1998 July;41(7):784-90.
60. Kim WY, Astrup AS, Stuber M et al. Subclinical coronary and aortic atherosclerosis detected by magnetic resonance imaging in type 1 diabetes with and without diabetic nephropathy. *Circulation* 2007 January 16;115(2):228-35.
61. Gu K, Cowie CC, Harris MI. Diabetes and decline in heart disease mortality in US adults. *JAMA* 1999 April 14;281(14):1291-7.
62. Schramm TK, Gislason GH, Rasmussen S et al. Cardiovascular morbidity and mortality in diabetes patients receiving glucose reducing treatment: a population-based study of 3.3 million. *Diabetes*. 2007. American Diabetes Association. Abstract number 0692-Pt
63. Nesto RW, Phillips RT, Kett KG et al. Angina and exertional myocardial ischemia in diabetic and nondiabetic patients: assessment by exercise thallium scintigraphy. *Ann Intern Med* 1988 February;108(2):170-5.
64. Wackers FJ, Young LH, Inzucchi SE et al. Detection of silent myocardial ischemia in asymptomatic diabetic subjects: the DIAD study. *Diabetes Care* 2004 August;27(8):1954-61.
65. Zellweger MJ, Hachamovitch R, Kang X et al. Prognostic relevance of symptoms versus objective evidence of coronary artery disease in diabetic patients. *Eur Heart J* 2004 April;25(7):543-50.
66. Nichols GA, Gullion CM, Koro CE, Ephross SA, Brown JB. The incidence of congestive heart failure in type 2 diabetes: an update. *Diabetes Care* 2004 August;27(8):1879-84.
67. Gustafsson I, Hildebrandt P, Seibaek M et al. Long-term prognosis of diabetic patients with myocardial infarction: relation to antidiabetic treatment regimen. The TRACE Study Group. *Eur Heart J* 2000 December;21(23):1937-43.
68. Deedwania PC, Giles TD, Klibaner M et al. Efficacy, safety and tolerability of metoprolol CR/XL in patients with diabetes and chronic heart failure: experiences from MERIT-HF. *Am Heart J* 2005 January;149(1):159-67.
69. Epshteyn V, Morrison K, Krishnaswamy P et al. Utility of B-type natriuretic peptide (BNP) as a screen for left ventricular dysfunction in patients with diabetes. *Diabetes Care* 2003 July;26(7):2081-7.
70. Poirier P, Bogaty P, Garneau C, Marois L, Dumesnil JG. Diastolic dysfunction in normotensive men with well-controlled type 2 diabetes: importance of maneuvers in echocardiographic screening for preclinical diabetic cardiomyopathy. *Diabetes Care* 2001 January;24(1):5-10.
71. Boyer JK, Thanigaraj S, Schechtman KB, Perez JE. Prevalence of ventricular diastolic dysfunction in asymptomatic, normotensive patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2004 April 1;93(7):870-5.
72. Chareonthitawee P, Sorajja P, Rajagopalan N et al. Prevalence and prognosis of left ventricular systolic dysfunction in asymptomatic diabetic patients without known coronary artery disease referred for stress single-photon emission computed tomography and assessment of left ventricular function. *Am Heart J* 2007 September;154(3):567-74.
73. Bax JJ, Young LH, Frye RL, Bonow RO, Steinberg HO, Barrett EJ. Screening for coronary artery disease in patients with diabetes. *Diabetes Care* 2007 October;30(10):2729-36.
74. Sobel BE, Frye R, Detre KM. Burgeoning dilemmas in the management of diabetes and cardiovascular disease: rationale for the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI 2D) Trial. *Circulation* 2003 February 4;107(4):636-42.
75. Kapur A, Malik IS, Bagger JP et al. The Coronary Artery Revascularisation in Diabetes (CARDia) trial: background, aims, and design. *Am Heart J* 2005 January;149(1):13-9.
76. Gall MA, Borch-Johnsen K, Hougaard P, Nielsen FS, Parving HH. Albuminuria and poor glycemic control predict mortality in NIDDM. *Diabetes* 1995 November;44(11):1303-9.
77. Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management. *JAMA* 2002 May 15;287(19):2570-81.
78. Hooi JD, Stoffers HE, Kester AD, van RJ, Knottnerus JA. Peripheral arterial occlusive disease: prognostic value of signs, symptoms, and the ankle-brachial pressure index. *Med Decis Making* 2002 March;22(2):99-107.
79. Hildebrandt P, Collinson PO. Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide testing to assist the diagnostic evaluation of heart failure in symptomatic primary care patients. *Am J Cardiol* 2008 February 4;101(3A):25-8.
80. Bagheri R, Schutta M, Cumarantunge RG et al. Value of electrocardiographic and ankle-brachial index abnormalities for prediction of coronary atherosclerosis in asymptomatic subjects with type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2007 April 1;99(7):951-5.
81. Rutter MK, Wahid ST, McComb JM, Marshall SM. Significance of silent ischemia and microalbuminuria in predicting coronary events in asymptomatic patients with type 2 diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2002 July 3;40(1):56-61.
82. Sozzi FB, Elhendy A, Rizzello V et al. Prognostic significance of myocardial ischemia during dobutamine stress echocardiography in asymptomatic patients with diabetes mellitus and no prior history of coronary events. *Am J Cardiol* 2007 May 1;99(9):1193-5.
83. Gillies CL, Abrams KR, Lambert PC et al. Pharmacological and lifestyle interventions to prevent or delay type 2 diabetes in people with impaired glucose tolerance: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2007 February 10;334(7588):299.

84. Mann JI, De L, I, Hermansen K et al. Evidence-based nutritional approaches to the treatment and prevention of diabetes mellitus. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2004 December;14(6):373-94.
85. Thomas DE, Elliott EJ, Naughton GA. Exercise for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;3:CD002968.
86. Deakin T, McShane CE, Cade JE, Williams RD. Group based training for self-management strategies in people with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(2):CD003417.
87. Molsted S, Tribler J, Snorgaard O. [The effect of group-based training for patients with type 2 diabetes. A survey of a Cochrane review]. *Ugeskr Laeger* 2007 October 8;169(41):3479-82.
88. Muusmann Research & Consulting. Kortlægning og evaluering af diabeteskoler i Danmark. Sundhedsstyrelsen; 2006.
89. Tarnow L, Rossing P, Gall MA, Nielsen FS, Parving HH. Prevalence of arterial hypertension in diabetic patients before and after the JNC-V. *Diabetes Care* 1994 November;17(11):1247-51.
90. Norgaard K, Feldt-Rasmussen B, Borch-Johnsen K, Saelan H, Deckert T. Prevalence of hypertension in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1990 July;33(7):407-10.
91. Olivarius NF, Andreassen 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 October;36(10):1007-16.
92. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003 January 30;348(5):383-93.
93. Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L et al. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial. *Lancet* 1999 February 20;353(9153):611-6.
94. Tuomilehto J, Rastenyte D, Birkenhager WH et al. Effects of calcium-channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. *N Engl J Med* 1999 March 4;340(9):677-84.
95. Curb JD, Pressel SL, Cutler JA et al. Effect of diuretic-based antihypertensive treatment on cardiovascular disease risk in older diabetic patients with isolated systolic hypertension. Systolic Hypertension in the Elderly Program Cooperative Research Group. *JAMA* 1996 December 18;276(23):1886-92.
96. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet* 1998 June 13;351(9118):1755-62.
97. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *Lancet* 2000 January 22;355(9200):253-9.
98. Lindholm LH, Ibsen H, Dahlöf B et al. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002 March 23;359(9311):1004-10.
99. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ* 1998 September 12;317(7160):703-13.
100. Schrier RW, Estacio RO, Mehler PS, Hiatt WR. Appropriate blood pressure control in hypertensive and normotensive type 2 diabetes mellitus: a summary of the ABCD trial. *Nat Clin Pract Nephrol* 2007 August;3(8):428-38.
101. 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 September 8;370(9590):829-40.
102. Mogensen CE, Poulsen PL. Microalbuminuria, glycemic control, and blood pressure predicting outcome in diabetes type 1 and type 2. *Kidney Int Suppl* 2004 November;(92):S40-S41.
103. Stratton IM, Cull CA, Adler AI, Matthews DR, Neil HA, Holman RR. Additive effects of glycaemia and blood pressure exposure on risk of complications in type 2 diabetes: a prospective observational study (UKPDS 75). *Diabetologia* 2006 August;49(8):1761-9.
104. Borch-Johnsen K, Kreiner S. Proteinuria: value as predictor of cardiovascular mortality in insulin dependent diabetes mellitus. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1987 June 27;294(6588):1651-4.
105. 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 March;30(3):144-8.
106. 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 September;34(9):655-61.
107. Mogensen CE. Microalbuminuria, blood pressure and diabetic renal disease: origin and development of ideas. *Diabetologia* 1999 March;42(3):263-85.
108. Parving HH. Renoprotection in diabetes: genetic and non-genetic risk factors and treatment. *Diabetologia* 1998 July;41(7):745-59.
109. Ruggenenti P, Fassi A, Ilieva AP et al. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2004 November 4;351(19):1941-51.
110. Ravid M, Savin H, Jutrin I, Bental T, Katz B, Lishner M. Long-term stabilizing effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on plasma creatinine and on proteinuria in normotensive type II diabetic patients. *Ann Intern Med* 1993 April 15;118(8):577-81.
111. Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001 September 20;345(12):870-8.
112. Schrier RW, Estacio RO, Esler A, Mehler P. Effects of aggressive blood pressure control in normotensive type 2 diabetic patients on albuminuria, retinopathy and strokes. *Kidney Int* 2002 March;61(3):1086-97.
113. Viberti G, Wheelton NM. Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus: a blood pressure-independent effect. *Circulation* 2002 August 6;106(6):672-8.
114. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 1993 November 11;329(20):1456-62.
115. Brenner BM, Cooper ME, de ZD et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001 September 20;345(12):861-9.
116. 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. *N Engl J Med* 2001 September 20;345(12):851-60.
117. Mogensen CE, Cooper ME. Diabetic renal disease: from recent studies to improved clinical practice. *Diabet Med* 2004 January;21(1):4-17.
118. de ZD, Remuzzi G, Parving HH et al. Proteinuria, a target for renoprotection in patients with type 2 diabetic nephropathy: lessons from RENAAL. *Kidney Int* 2004 June;65(6):2309-20.
119. de ZD, Remuzzi G, Parving HH et al. Albuminuria, a therapeutic target for cardiovascular protection in type 2 diabetic patients with nephropathy. *Circulation* 2004 August 24;110(8):921-7.
120. Ibsen H, Olsen MH, Wachtell K et al. Does albuminuria predict cardiovascular outcomes on treatment with losartan versus atenolol in patients with diabetes, hypertension, and left ventricular hypertrophy? The LIFE study. *Diabetes Care* 2006 March;29(3):595-600.
121. Bakris GL, Williams M, Dworkin L et al. Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: a consensus approach. National Kidney Foundation Hypertension and Diabetes Executive Committees Working Group. *Am J Kidney Dis* 2000 September;36(3):646-61.
122. Mancia G, De BG, Dominiczak A et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007 June;25(6):1105-87.
123. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes--2007. *Diabetes Care* 2007 January 1;30(suppl\_1):S4-41.
124. Bang LE, Christensen KL, Hansen KW, Skov K, Wiinberg N. Diagnostisk blodtryksmåling - på døgnbasis, hjemme og i konsultationen. Dansk Hypertensionsselskab; 2006.
125. 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. *J Hypertens* 2007 August;25(8):1554-64.

126. Fagard RH, Celis H, Thijs L et al. Daytime and nighttime blood pressure as predictors of death and cause-specific cardiovascular events in hypertension. *Hypertension* 2008 January;51(1):55-61.
127. Verberk WJ, Thien T, de Leeuw PW. Masked hypertension, a review of the literature. *Blood Press Monit* 2007 August;12(4):267-73.
128. Boggia J, Li Y, Thijs L et al. Prognostic accuracy of day versus night ambulatory blood pressure: a cohort study. *Lancet* 2007 October 6;370(9594):1219-29.
129. Kikuya M, Hansen TW, Thijs L et al. Diagnostic thresholds for ambulatory blood pressure monitoring based on 10-year cardiovascular risk. *Circulation* 2007 April 24;115(16):2145-52.
130. Nakano S, Fukuda M, Hotta F et al. Reversed circadian blood pressure rhythm is associated with occurrences of both fatal and nonfatal vascular events in NIDDM subjects. *Diabetes* 1998 September; 47(9):1501-6.
131. Gress TW, Nieto FJ, Shahar E, Wofford MR, Brancati FL. Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus. Atherosclerosis Risk in Communities Study. *N Engl J Med* 2000 March 30;342(13):905-12.
132. Lindholm LH, Ibsen H, Borch-Johnsen K et al. Risk of new-onset diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study. *J Hypertens* 2002 September;20(9):1879-86.
133. Kjeldsen SE, Julius S, Mancia G et al. Effects of valsartan compared to amlodipine on preventing type 2 diabetes in high-risk hypertensive patients: the VALUE trial. *J Hypertens* 2006 July;24(7):1405-12.
134. Aksnes TA, Kjeldsen SE, Rostrup M, Omvik P, Hua TA, Julius S. Impact of new-onset diabetes mellitus on cardiac outcomes in the Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation (VALUE) trial population. *Hypertension* 2007 September;50(3):467-73.
135. Lindholm LH, Persson M, Alaupovic P, Carlberg B, Svensson A, Samuelsen O. Metabolic outcome during 1 year in newly detected hypertensives: results of the Antihypertensive Treatment and Lipid Profile in a North of Sweden Efficacy Evaluation (ALPINE study). *J Hypertens* 2003 August;21(8):1563-74.
136. Dahlof B, Sever PS, Poulter NR et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005 September 10;366(9489):895-906.
137. Sarafidis PA, Bakris GL. Antihypertensive therapy and the risk of new-onset diabetes. *Diabetes Care* 2006 May;29(5):1167-9.
138. Bakris GL, Fonseca V, Katholi RE et al. Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004 November 10;292(18):2227-36.
139. Messerli FH, Grossman E. beta-Blockers in hypertension: is carvedilol different? *Am J Cardiol* 2004 May 6;93(9A):7B-12B.
140. Bosch J, Yusuf S, Gerstein HC et al. Effect of ramipril on the incidence of diabetes. *N Engl J Med* 2006 October 12;355(15):1551-62.
141. Pyorala K, Pedersen TR, Kjekshus J, Faergeman O, Olsson AG, Thorgeirsson G. Cholesterol lowering with simvastatin improves prognosis of diabetic patients with coronary heart disease. A subgroup analysis of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Diabetes Care* 1997 April;20(4):614-20.
142. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med* 1996 October 3;335(14):1001-9.
143. Goldberg RB, Mellies MJ, Sacks FM et al. Cardiovascular events and their reduction with pravastatin in diabetic and glucose-intolerant myocardial infarction survivors with average cholesterol levels: subgroup analyses in the cholesterol and recurrent events (CARE) trial. The Care Investigators. *Circulation* 1998 December 8;98(23):2513-9.
144. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. *N Engl J Med* 1998 November 5;339(19):1349-57.
145. Sacks FM, Tonkin AM, Shepherd J et al. Effect of pravastatin on coronary disease events in subgroups defined by coronary risk factors: the Prospective Pravastatin Pooling Project. *Circulation* 2000 October 17;102(16):1893-900.
146. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002 July 6;360(9326):7-22.
147. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004 August 21;364(9435):685-96.
148. Shepherd J, Barter P, Carmena R et al. Effect of lowering LDL cholesterol substantially below currently recommended levels in patients with coronary heart disease and diabetes: the Treating to New Targets (TNT) study. *Diabetes Care* 2006 June;29(6):1220-6.
149. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004 April 8;350(15):1495-504.
150. Kearney PM, Blackwell L, Collins R et al. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 2008 January 12;371(9607):117-25.
151. Hayward RA, Hofer TP, Vijan S. Narrative Review: Lack of Evidence for Recommended Low-Density Lipoprotein Treatment Targets: A Solvable Problem. *Annals of Internal Medicine* 2006 October 3;145(7):520-W187.
152. Koskinen P, Manttari M, Manninen V, Huttunen JK, Heinonen OP, Frick MH. Coronary heart disease incidence in NIDDM patients in the Helsinki Heart Study. *Diabetes Care* 1992 July;15(7):820-5.
153. Rubins HB, Robins SJ, Collins D et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. *N Engl J Med* 1999 August 5;341(6):410-8.
154. Rubins HB, Robins SJ, Collins D et al. Diabetes, plasma insulin, and cardiovascular disease: subgroup analysis from the Department of Veterans Affairs high-density lipoprotein intervention trial (VA-HIT). *Arch Intern Med* 2002 December 9;162(22):2597-604.
155. 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 November 26;366(9500):1849-61.
156. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico. *Lancet* 1999 August 7;354(9177):447-55.
157. Kastelein JJP, Akdim F, Stroes ESG et al. Simvastatin with or without Ezetimibe in Familial Hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2008 April 3;358(14):1431-43.
158. McKnight JA. Assessing vascular risk in people with Type 1 diabetes. *Diabet Med* 2007 June;24(6):575-8.
159. Hayden JM, Reaven PD. Cardiovascular disease in diabetes mellitus type 2: a potential role for novel cardiovascular risk factors. *Curr Opin Lipidol* 2000 October;11(5):519-28.
160. Colwell JA, Nesto RW. The platelet in diabetes: focus on prevention of ischemic events. *Diabetes Care* 2003 July;26(7):2181-8.
161. Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study. Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group. *N Engl J Med* 1989 July 20;321(3):129-35.
162. Aspirin effects on mortality and morbidity in patients with diabetes mellitus. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report 14. ETDRS Investigators. *JAMA* 1992 September 9;268(10):1292-300.
163. de GG. Low-dose aspirin and vitamin E in people at cardiovascular risk: a randomised trial in general practice. Collaborative Group of the Primary Prevention Project. *Lancet* 2001 January 13;357(9250):89-95.
164. Ridker PM, Cook NR, Lee IM et al. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2005 March 31;352(13):1293-304.
165. Malmberg K, Yusuf S, Gerstein HC et al. Impact of diabetes on long-term prognosis in patients with unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction: results of the OASIS (Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes) Registry. *Circulation* 2000 August 29;102(9):1014-9.
166. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: full text. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007 September;14 Suppl 2:S1-113.

167. Sanmuganathan PS, Ghahramani P, Jackson PR, Wallis EJ, Ramsay LE. Aspirin for primary prevention of coronary heart disease: safety and absolute benefit related to coronary risk derived from meta-analysis of randomised trials. *Heart* 2001 March;85(3):265-71.
168. Patrono C, Garcia Rodriguez LA, Landolfi R, Baigent C. Low-dose aspirin for the prevention of atherothrombosis. *N Engl J Med* 2005 December 1;353(22):2373-83.
169. Berger JS, Roncaglioni MC, Avanzini F, Pangrazzi I, Tognoni G, Brown DL. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events in women and men: a sex-specific meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2006 January 18;295(3):306-13.
170. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002 January 12;324(7329):71-86.
171. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes--2008. *Diabetes Care* 2008 January 1;31(Supplement\_1):S12-S54.
172. Bhatt DL, Marso SP, Hirsch AT, Ringleb PA, Hacke W, Topol EJ. Amplified benefit of clopidogrel versus aspirin in patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2002 September 15;90(6):625-8.
173. Wang TH, Bhatt DL, Fox KA et al. An analysis of mortality rates with dual-antiplatelet therapy in the primary prevention population of the CHARISMA trial. *Eur Heart J* 2007 September;28(18):2200-7.
174. 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 September 12;352(9131):837-53.
175. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The Effect of Intensive Treatment of Diabetes on the Development and Progression of Long-Term Complications in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 1993 September 30;329(14):977-86.
176. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROActive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005 October 8;366(9493):1279-89.
177. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA et al. Glycemic Durability of Rosiglitazone, Metformin, or Glyburide Monotherapy. *N Engl J Med* 2006 December 7;355(23):2427-43.
178. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2006 August;29(8):1963-72.
179. McCormack J, Greenhalgh T. Seeing what you want to see in randomised controlled trials: versions and perversions of UKPDS data. *BMJ* 2000 June 24;320(7251):1720-3.
180. Salpeter S, Greyber E, Pasternak G, Salpeter E. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(1):CD002967.
181. Bolen S, Feldman L, Vassy J et al. Systematic review: comparative effectiveness and safety of oral medications for type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2007 September 18;147(6):386-99.
182. Tahrani AA, Varughese GI, Scarpello JH, Hanna FW. Metformin, heart failure, and lactic acidosis: is metformin absolutely contraindicated? *BMJ* 2007 September 8;335(7618):508-12.
183. Stades AM, Heikens JT, Erkelens DW, Holleman F, Hoekstra JB. Metformin and lactic acidosis: cause or coincidence? A review of case reports. *J Intern Med* 2004 February;255(2):179-87.
184. Rachmani R, Slavachevski I, Levi Z, Zadok B, Kedar Y, Ravid M. Metformin in patients with type 2 diabetes mellitus: reconsideration of traditional contraindications. *Eur J Intern Med* 2002 October;13(7):428.
185. Jones GC, Macklin JP, Alexander WD. Contraindications to the use of metformin. *BMJ* 2003 January 4;326(7379):4-5.
186. Eurich DT, Majumdar SR, McAlister FA, Tsuyuki RT, Johnson JA. Improved clinical outcomes associated with metformin in patients with diabetes and heart failure. *Diabetes Care* 2005 October;28(10):2345-51.
187. Simpson SH, Majumdar SR, Tsuyuki RT, Eurich DT, Johnson JA. Dose-response relation between sulphonylurea drugs and mortality in type 2 diabetes mellitus: a population-based cohort study. *CMAJ* 2006 January 17;174(2):169-74.
188. Masoudi FA, Inzucchi SE, Wang Y, Havranek EP, Foody JM, Krumholz HM. Thiazolidinediones, metformin, and outcomes in older patients with diabetes and heart failure: an observational study. *Circulation* 2005 February 8;111(5):583-90.
189. Eurich DT, McAlister FA, Blackburn DF et al. Benefits and harms of anti-diabetic agents in patients with diabetes and heart failure: systematic review. *BMJ* 2007 September 8;335(7618):497.
190. Anselmino M, Ohrvik J, Malmberg K, Standl E, Ryden L. Glucose lowering treatment in patients with coronary artery disease is prognostically important not only in established but also in newly detected diabetes mellitus: a report from the Euro Heart Survey on Diabetes and the Heart. *Eur Heart J* 2008 January;29(2):177-84.
191. Lago RM, Singh PP, Nesto RW. Congestive heart failure and cardiovascular death in patients with prediabetes and type 2 diabetes given thiazolidinediones: a meta-analysis of randomised clinical trials. *Lancet* 2007 September 29;370(9593):1129-36.
192. Dargie HJ, Hildebrandt PR, Riegger GAJ et al. A Randomized, Placebo-Controlled Trial Assessing the Effects of Rosiglitazone on Echocardiographic Function and Cardiac Status in Type 2 Diabetic Patients With New York Heart Association Functional Class I or II Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology* 2007 April 24;49(16):1696-704.
193. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2007 June 14;356(24):2457-71.
194. Lipscombe LL, Gomes T, Levesque LE, Hux JE, Juurlink DN, Alter DA. Thiazolidinediones and cardiovascular outcomes in older patients with diabetes. *JAMA* 2007 December 12;298(22):2634-43.
195. Singh S, Loke YK, Furberg CD. Long-term risk of cardiovascular events with rosiglitazone: a meta-analysis. *JAMA* 2007 September 12;298(10):1189-95.
196. U.S. Food and Drug Administration FDA. U.S. Food and Drug Administration FDA Briefing Document. <http://care.diabetesjournals.org/cgi/reprint/31/11/173.pdf> 2007 October 25.
197. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes mellitus: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: Update regarding the thiazolidinediones. *Diabetologia* 2008 January;51(1):8-11.
198. European Medicines Agency. EMEA recommends new warnings and contraindications for rosiglitazone. <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/press/pr/4223208en.pdf> 2008 January 24.
199. Madsbad S, Schmitz O, Ranstam J, Jakobsen G, Matthews DR. Improved glycemic control with no weight increase in patients with type 2 diabetes after once-daily treatment with the long-acting glucagon-like peptide 1 analog liraglutide (NN2211): a 12-week, double-blind, randomized, controlled trial. *Diabetes Care* 2004 June;27(6):1335-42.
200. Amori RE, Lau J, Pittas AG. Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2007 July 11;298(2):194-206.
201. Masoudi FA, Wang Y, Inzucchi SE et al. Metformin and Thiazolidinedione Use in Medicare Patients With Heart Failure. *JAMA* 2003 July 2;290(1):81-5.
202. Sokos GG, Nikolaidis LA, Mankad A, Elahi D, Shannon RP. Glucagon-Like Peptide-1 Infusion Improves Left Ventricular Ejection Fraction and Functional Status in Patients With Chronic Heart Failure. *Journal of Cardiac Failure* 2006 December;12(9):694-9.
203. Bartnik M, Malmberg K, Norhammar A, Tenerz A, Ohrvik J, Ryden L. Newly detected abnormal glucose tolerance: an important predictor of long-term outcome after myocardial infarction. *Eur Heart J* 2004 November;25(22):1990-7.
204. Hirsh J, Bhatt DL. Comparative benefits of clopidogrel and aspirin in high-risk patient populations: lessons from the CAPRIE and CURE studies. *Arch Intern Med* 2004 October 25;164(19):2106-10.
205. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006 April 20;354(16):1706-17.
206. Daly CA, Fox KM, Remme WJ, Bertrand ME, Ferrari R, Simoons ML. The effect of perindopril on cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the EUROPA study: results from the PERSUADE substudy. *Eur Heart J* 2005 July;26(14):1369-78.
207. Freemantle N, Cleland J, Young P, Mason J, Harrison J. beta Blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *BMJ* 1999 June 26;318(7200):1730-7.
208. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003 June 14;361(9374):2005-16.
209. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005 April 7;352(14):1425-35.

210. Anselmino M, Bartnik M, Malmberg K, Ryden L. Management of coronary artery disease in patients with and without diabetes mellitus. Acute management reasonable but secondary prevention unacceptably poor: a report from the Euro Heart Survey on Diabetes and the Heart. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007 February;14(1):28-36.
211. Barsness GW, Peterson ED, Ohman EM et al. Relationship between diabetes mellitus and long-term survival after coronary bypass and angioplasty. *Circulation* 1997 October 21;96(8):2551-6.
212. Carson JL, Scholz PM, Chen AY, Peterson ED, Gold J, Schneider SH. Diabetes mellitus increases short-term mortality and morbidity in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *J Am Coll Cardiol* 2002 August 7;40(3):418-23.
213. Thourani VH, Weintraub WS, Stein B et al. Influence of diabetes mellitus on early and late outcome after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 1999 April;67(4):1045-52.
214. Stein B, Weintraub WS, Gebhart SP et al. Influence of diabetes mellitus on early and late outcome after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation* 1995 February 15;91(4):979-89.
215. Van BE, Ketelers R, Bauters C et al. Patency of percutaneous transluminal coronary angioplasty sites at 6-month angiographic follow-up: A key determinant of survival in diabetics after coronary balloon angioplasty. *Circulation* 2001 March 6;103(9):1218-24.
216. Kip KE, Faxon DP, Detre KM, Yeh W, Kelsey SF, Currier JW. Coronary angioplasty in diabetic patients. The National Heart, Lung, and Blood Institute Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty Registry. *Circulation* 1996 October 15;94(8):1818-25.
217. Laskey WK, Selzer F, Vlachos HA et al. Comparison of in-hospital and one-year outcomes in patients with and without diabetes mellitus undergoing percutaneous catheter intervention (from the National Heart, Lung, and Blood Institute Dynamic Registry). *Am J Cardiol* 2002 November 15;90(10):1062-7.
218. Mehran R, Dangas GD, Kobayashi Y et al. Short- and long-term results after multivessel stenting in diabetic patients. *J Am Coll Cardiol* 2004 April 21;43(8):1348-54.
219. Seven-year outcome in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) by treatment and diabetic status. *J Am Coll Cardiol* 2000 April;35(5):1122-9.
220. Influence of diabetes on 5-year mortality and morbidity in a randomized trial comparing CABG and PTCA in patients with multivessel disease: the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI). *Circulation* 1997 September 16;96(6):1761-9.
221. Comparison of coronary bypass surgery with angioplasty in patients with multivessel disease. The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) Investigators. *N Engl J Med* 1996 July 25;335(4):217-25.
222. Kurbaan AS, Bowker TJ, Ilsley CD, Sigwart U, Rickards AF. Difference in the mortality of the CABRI diabetic and nondiabetic populations and its relation to coronary artery disease and the revascularization mode. *Am J Cardiol* 2001 April 15;87(8):947-50.
223. Zhao XQ, Brown BG, Stewart DK et al. Effectiveness of revascularization in the Emory angioplasty versus surgery trial. A randomized comparison of coronary angioplasty with bypass surgery. *Circulation* 1996 June 1;93(11):1954-62.
224. Henderson RA, Pocock SJ, Sharp SJ et al. Long-term results of RITA-1 trial: clinical and cost comparisons of coronary angioplasty and coronary-artery bypass grafting. Randomised Intervention Treatment of Angina. *Lancet* 1998 October 31;352(9138):1419-25.
225. Rodriguez A, Bernardi V, Navia J et al. Argentine Randomized Study: Coronary Angioplasty with Stenting versus Coronary Bypass Surgery in patients with Multiple-Vessel Disease (ERACI II): 30-day and one-year follow-up results. ERACI II Investigators. *J Am Coll Cardiol* 2001 January;37(1):51-8.
226. Coronary artery bypass surgery versus percutaneous coronary intervention with stent implantation in patients with multivessel coronary artery disease (the Stent or Surgery trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002 September 28;360(9338):965-70.
227. Niles NW, McGrath PD, Malenka D et al. Survival of patients with diabetes and multivessel coronary artery disease after surgical or percutaneous coronary revascularization: results of a large regional prospective study. Northern New England Cardiovascular Disease Study Group. *J Am Coll Cardiol* 2001 March 15;37(4):1008-15.
228. Bravata DM, Gienger AL, McDonald KM et al. Systematic review: the comparative effectiveness of percutaneous coronary interventions and coronary artery bypass graft surgery. *Ann Intern Med* 2007 November 20;147(10):703-16.
229. Sabate M, Jimenez-Quevedo P, Angiolillo DJ et al. Randomized comparison of sirolimus-eluting stent versus standard stent for percutaneous coronary revascularization in diabetic patients: the diabetes and sirolimus-eluting stent (DIABETES) trial. *Circulation* 2005 October 4;112(14):2175-83.
230. Abizaid A, Costa MA, Blanchard D et al. Sirolimus-eluting stents inhibit neointimal hyperplasia in diabetic patients. Insights from the RAVEL Trial. *Eur Heart J* 2004 January;25(2):107-12.
231. Sedlis SP, Morrison DA, Lorin JD et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary bypass graft surgery for diabetic patients with unstable angina and risk factors for adverse outcomes with bypass: outcome of diabetic patients in the AWESOME randomized trial and registry. *J Am Coll Cardiol* 2002 November 6;40(9):1555-66.
232. Bhatt DL, Marso SP, Lincoff AM, Wolski KE, Ellis SG, Topol EJ. Abciximab reduces mortality in diabetics following percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2000 March 15;35(4):922-8.
233. Hasdai D, Behar S, Boyko V, Battler A. Treatment modalities of diabetes mellitus and outcomes of acute coronary syndromes. *Coron Artery Dis* 2004 May;15(3):129-35.
234. Franklin K, Goldberg RJ, Spencer F et al. Implications of diabetes in patients with acute coronary syndromes. The Global Registry of Acute Coronary Events. *Arch Intern Med* 2004 July 12;164(13):1457-63.
235. Petursson P, Herlitz J, Caidahl K et al. Association between glycometabolic status in the acute phase and 21/2 years after an acute coronary syndrome. *Scand Cardiovasc J* 2006 June;40(3):145-51.
236. Aguilard, Solomon SD, Kober L et al. Newly diagnosed and previously known diabetes mellitus and 1-year outcomes of acute myocardial infarction: the VALsartan In Acute myocardial infarction (VALIANT) trial. *Circulation* 2004 September 21;110(12):1572-8.
237. Gustafsson I, Kistorp CN, James MK, Faber JO, Dickstein K, Hildebrandt PR. Unrecognized glycometabolic disturbance as measured by hemoglobin A1c is associated with a poor outcome after acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2007 September;154(3):470-6.
238. Indications for ACE inhibitors in the early treatment of acute myocardial infarction: systematic overview of individual data from 100,000 patients in randomized trials. ACE Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. *Circulation* 1998 June 9;97(22):2202-12.
239. Gustafsson I, Torp-Pedersen C, Kober L, Gustafsson F, Hildebrandt P. Effect of the angiotensin-converting enzyme inhibitortrandolapril on mortality and morbidity in diabetic patients with left ventricular dysfunction after acute myocardial infarction. Trace Study Group. *J Am Coll Cardiol* 1999 July;34(1):83-9.
240. Dansk Cardiologisk Selskab. Antitrombotisk behandling ved kardiologisk-lære sygdomme »Trombokardiologi«. www.cardio.dk; 2007 Apr 1.
241. Berry C, Tardif JC, Bourassa MG. Coronary heart disease in patients with diabetes: part II: recent advances in coronary revascularization. *J Am Coll Cardiol* 2007 February 13;49(6):643-56.
242. Lopez-Minguez JR, Nogales JM, Gonzalez R et al. Abciximab offers greater benefits to insulin-dependent diabetic patients undergoing coronary stent implantation. *Cardiovasc Revasc Med* 2007 July;8(3):175-82.
243. Chen WH, Kaul U, Leung SK et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of abciximab for prevention of in-stent restenosis in diabetic patients after coronary stenting: results of the ASIAD (Abciximab in Stenting Inhibits restenosis Among Diabetics) Trial. *J Invasive Cardiol* 2005 October;17(10):534-8.
244. Stuckey TD, Stone GW, Cox DA et al. Impact of stenting and abciximab in patients with diabetes mellitus undergoing primary angioplasty in acute myocardial infarction (the CADILLAC trial). *Am J Cardiol* 2005 January 1;95(1):1-7.
245. Mehilli J, Kastrati A, Schühlen H et al. Randomized Clinical Trial of Abciximab in Diabetic Patients Undergoing Elective Percutaneous Coronary Interventions After Treatment With a High Loading Dose of Clopidogrel. *Circulation* 2004 December;110(24):3627-35.
246. Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA et al. Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. *N Engl J Med* 2001 June 21;344(25):1879-87.
247. Wallentin L, Lagerqvist B, Husted S, Kontny F, Stahl E, Swahn E. Outcome at 1 year after an invasive compared with a non-invasive strategy in unstable coronary-artery disease: the FRISC II invasive randomised trial. FRISC II Investigators. Fast Revascularisation during Instability in Coronary artery disease. *Lancet* 2000 July 1;356(9223):9-16.

248. Norhammar A, Malmberg K, Diderholm E et al. Diabetes mellitus: the major risk factor in unstable coronary artery disease even after consideration of the extent of coronary artery disease and benefits of revascularization. *J Am Coll Cardiol* 2004 February 18;43(4):585-91.
249. Bhatt DL, Roe MT, Peterson ED et al. Utilization of early invasive management strategies for high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: results from the CRUSADE Quality Improvement Initiative. *JAMA* 2004 November 3;292(17):2096-104.
250. Lagerqvist B, Husted S, Kontny F, Stahle E, Swahn E, Wallentin L. 5-year outcomes in the FRISC-II randomised trial of an invasive versus a non-invasive strategy in non-ST-elevation acute coronary syndrome: a follow-up study. *Lancet* 2006 September 16;368(9540):998-1004.
251. Andersen HR, Nielsen TT, Rasmussen K et al. A comparison of coronary angioplasty with fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003 August 21;349(8):733-42.
252. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet* 2003 January 4;361(9351):13-20.
253. Grines C, Patel A, Zijlstra F, Weaver WD, Granger C, Simes RJ. Primary coronary angioplasty compared with intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: six-month follow up and analysis of individual patient data from randomized trials. *Am Heart J* 2003 January;145(1):47-57.
254. Hasdai D, Granger CB, Srivatsa SS et al. Diabetes mellitus and outcome after primary coronary angioplasty for acute myocardial infarction: lessons from the GUSTO-IIb Angioplasty Substudy. Global Use of Strategies to Open Occluded Arteries in Acute Coronary Syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2000 May;35(6):1502-12.
255. Hsu LF, Mak KH, Lau KW et al. Clinical outcomes of patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction treated with primary angioplasty or fibrinolysis. *Heart* 2002 September;88(3):260-5.
256. Madsen MM, Busk M, Sondergaard HM et al. Does diabetes mellitus abolish the beneficial effect of primary coronary angioplasty on long-term risk of reinfarction after acute ST-segment elevation myocardial infarction compared with fibrinolysis? (A DANAMI-2 substudy). *Am J Cardiol* 2005 December 1;96(11):1469-75.
257. Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Gerstein HC. Stress hyperglycaemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: a systematic overview. *Lancet* 2000 March 4;355(9206):773-8.
258. Kosiborod M, Rathore SS, Inzucchi SE et al. Admission glucose and mortality in elderly patients hospitalized with acute myocardial infarction: implications for patients with and without recognized diabetes. *Circulation* 2005 June 14;111(23):3078-86.
259. Malmberg K, Ryden L, Wedel H et al. Intense metabolic control by means of insulin in patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction (DIGAMI 2): effects on mortality and morbidity. *Eur Heart J* 2005 April;26(7):650-61.
260. Malmberg K. Prospective randomised study of intensive insulin treatment on long term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. DIGAMI (Diabetes Mellitus, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction) Study Group. *BMJ* 1997 May 24;314(7093):1512-5.
261. Mellbin LG, Malmberg K, Norhammar A, Wedel H, Ryden L. The impact of glucose lowering treatment on long-term prognosis in patients with type 2 diabetes and myocardial infarction: a report from the DIGAMI 2 trial. *Eur Heart J* 2008 January;29(2):166-76.
262. Thisted H, Johnsen SP, Rungby J. Sulfonylureas and the risk of myocardial infarction. *Metabolism* 2006 May;55(Supplement 1):S16-S19.
263. Johnsen SP, Monster TB, Olsen ML et al. Risk and short-term prognosis of myocardial infarction among users of antidiabetic drugs. *Am J Ther* 2006 March;13(2):134-40.
264. Cheung NW, Wong VW, McLean M. The Hyperglycemia: Intensive Insulin Infusion in Infarction (HI-5) study: a randomized controlled trial of insulin infusion therapy for myocardial infarction. *Diabetes Care* 2006 April;29(4):765-70.
265. Fath-Ordoubadi F, Beatt KJ. Glucose-insulin-potassium therapy for treatment of acute myocardial infarction: an overview of randomized placebo-controlled trials. *Circulation* 1997 August 19;96(4):1152-6.
266. Mehta SR, Yusuf S, Diaz R et al. Effect of glucose-insulin-potassium infusion on mortality in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the CREATE-ECLA randomized controlled trial. *JAMA* 2005 January 26;293(4):437-46.
267. Van den BG, Wilmer A, Hermans G et al. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med* 2006 February 2;354(5):449-61.
268. Deedwania P, Kosiborod M, Barrett E et al. Hyperglycemia and Acute Coronary Syndrome. A Scientific Statement From the American Heart Association Diabetes Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation* 2008 March;117(12):1610-19.
269. Taylor RS, Brown A, Ebrahim S et al. Exercise-based rehabilitation for patients with coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med* 2004 May 15;116(10):682-92.
270. Jolliffe JA, Rees K, Taylor RS, Thompson D, Oldridge N, Ebrahim S. Exercise-based rehabilitation for coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;(1):CD001800.
271. Hindman L, Falko JM, LaLonde M, Snow R, Caulin-Glaser T. Clinical profile and outcomes of diabetic and nondiabetic patients in cardiac rehabilitation. *Am Heart J* 2005 November;150(5):1046-51.
272. Verges B, Patois-Verges B, Cohen M, Lucas B, Galland-Jos C, Casillas JM. Effects of cardiac rehabilitation on exercise capacity in Type 2 diabetic patients with coronary artery disease. *Diabet Med* 2004 August;21(8):889-95.
273. Soja AM, Zwisler AD, Frederiksen M et al. Use of intensified comprehensive cardiac rehabilitation to improve risk factor control in patients with type 2 diabetes mellitus or impaired glucose tolerance--the randomized DANish Study of impaired glucose metabolism in the settings of cardiac rehabilitation (DANSUK) study. *Am Heart J* 2007 April;153(4):621-8.
274. Frederiksen M, Kriegsbaum P. Tilrettelæggelse af det individuelle forløb. In: Zwisler ADO, Schou L, Vind-Sørensen L, editors. *Hjerterehabilitering. Rationale, arbejdsmetode og erfaringer fra Bispebjerg Hospital*. København, Bispebjerg Hospital: Statens Institut for Sygdomsforebyggelse; 2003. p. 49-68.
275. Prochaka J, Congdon K. Behavioral change – Getting started and being successful. In: Wenger N, Smith L, Sivarajan Freolicher E, editors. *Cardiac rehabilitation. A guide to practice in the 21st century*. New York, Basel: Marcell Dekker, Inc.; 1999.
276. Milani RV, Lavie CJ. Behavioral differences and effects of cardiac rehabilitation in diabetic patients following cardiac events. *Am J Med* 1996 May;100(5):517-23.
277. Yu CM, Lau CP, Cheung BM et al. Clinical predictors of morbidity and mortality in patients with myocardial infarction or revascularization who underwent cardiac rehabilitation, and importance of diabetes mellitus and exercise capacity. *Am J Cardiol* 2000 February 1;85(3):344-9.
278. Campaigne BN, Lampman RM. *Exercise in the clinical management of diabetes. The clinical application of exercise in type 2 diabetes*. 1994. p. 169-83.
279. Recommendations for exercise testing in chronic heart failure patients. *Eur Heart J* 2001 January;22(1):37-45.
280. Flather MD, Yusuf S, Kober L et al. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. *Lancet* 2000 May 6;355(9215):1575-81.
281. Dansk Cardiologisk Selskab. *Hjerteinsufficiens*. 2007.
282. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999 January 2;353(9146):9-13.
283. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG et al. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *The Lancet* 2003 July 5;362(9377):7-13.
284. Pitt B, Zannad F, Remme WJ et al. The Effect of Spironolactone on Morbidity and Mortality in Patients with Severe Heart Failure. *N Engl J Med* 1999 September 2;341(10):709-17.
285. Pitt B, Remme W, Zannad F et al. Eplerenone, a Selective Aldosterone Blocker, in Patients with Left Ventricular Dysfunction after Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2003 April 3;348(14):1309-21.

Trykning og distribution af denne vejledning er sponsoreret af :

HJERTEFORENINGEN 

| **diabetes**  
foreningen

