

rede, og som fastslog de enkelte forskeres pligter og rettigheder. Den kvindelige forsker, som ledte projektet, havde rettigheder til at skrive hovedpublikationen og førsteforfatterskab. At ansætte en barselsvikar til at skrive arbejdet og få det publiceret ville umiddelbart stride mod publikationsaftalen og Vancouver-reglerne og forringe den kvindelige adjunkts mulighed for at stifte familie og samtidig gøre forskerkarriere. Set i bakspejlet kunne vi nok have anvendt flere resurser på at fremskynde databearbejdelsen. Men man skal gøre sig det klart, at karriereforholdene på universitetet her adskiller sig afgørende fra det private erhvervsliv, hvor en vikar kunne indsættes uden problemer.

Burde vi være gået til medierne og have offentliggjort undersøgelsen, før den var publiceret?

Det mener politikerne. UVVU skriver om præmatur publikation: »Primær publikation i ikkevidenskabelige nyhedsmedier er meget sjældent sagligt velbegrundet. Hvis væsentlige interesser for samfundet eller personer i undtagelsestilfælde skulle nødvendiggøre afvigelse fra denne regel, bør det om muligt ske efter aftale med redaktionen af det tidsskrift, resultaterne er indsendt til eller planlægges indsendt til.«

De fleste vil huske den undersøgelse – offentliggjort på et pressemøde sidste år uden publicering i et videnskabeligt tidsskrift – som viste, at stoffet akrylamid i en lang række fødevarer kunne føre til kræft. Myndigheder og medier blev bestyrkede, da det viste sig, at akrylamid findes i pommes frites, chips, stegte kartofler, rugbrød og paneret fisk. Nu er alarmen afblæst af en ny publiceret undersøgelse (fra 2003 – som pudsigt nok bygger på en undersøgelse fra 1995).

Den videnskabelige erkendelsesproces er en evolution, ikke en revolution, og det er ekstremt sjældent, at en enkelt undersøgelse ændrer vores kostråd. Det er en vægtet sum af den publicerede litteratur, som danner basis for kostråd,

og redaktionen af Lancet, som åbenbart ikke kunne se vigtigheden af dette studie, ville næppe have støttet en præmatur offentliggørelse i medierne.

Sukkerets rolle i vægtreguleringen stod heller ikke klar. I 1996 stod vi også med resultaterne af et seks måneders, randomiseret, europæisk multicenterstudie med mere end 300 overvægtige personer, der viste, at det ikke var afgørende for vægten, om der var meget stivelse eller simple kulhydrater i kosten (1). Skulle et tiugers studie med 40 overvægtige personer (2) tillægges større vægt? Efter granskning af disse studier og den øvrige litteratur fandt vi holdepunkter for, at sukker i drikkevarer synes at have et større fedende potentiale end sukker i faste levnedsmidler, dette har vi da også meldt ud til offentligheden i de seneste tre år. Denne konklusion er i øvrigt den samme som i en netop offentliggjort WHO-rapport (3).

Den foreløbige afslutning er videnskabsministerens: »Jeg vil i den forbindelse understrege, at jeg ikke har kritiseret det konkrete forløb i 'sodavandsforsøget' men alene udtalt mig generelt om det tidsmæssige aspekt i forbindelse med offentliggørelse af sundhedsvidenskabelige forskning«.

Det er påfaldende at ingen, hverken politikere, presse eller andre kritikere, har vist interesse for en undersøgelse af sagen. Det var måske en sag for UVVU?

Litteratur

1. Saris WHM, Astrup A, Prentice AM et al. Randomized controlled trial of changes in dietary carbohydrate/fat ratio and simple vs. complex carbohydrates on body weight and blood lipids: the CARMEN study. *Int J Obes* 2000;24:1310-8.
2. Raben A, Vasilaras TH, Møller AC et al. Sucrose compared with artificial sweeteners: different effects on ad libitum food intake and body weight after 10 wk of supplementation in overweight subjects. *Am J Clin Nutr* 2002; 76:721-9.
3. Report of a joint FAO/WHO Expert Consultation: Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases. WHO Technical report Series 916. Geneva: World Health Organization, 2003.

Vejledning i diagnostik af type 2-diabetes

Udredning, diagnostik og glukosemåling

STATUSARTIKEL

*Knut Borch-Johnsen, Henning Beck-Nielsen,
Jens Sandahl Christiansen, Lene Heickendorff,
Ivan Brandslund, Jens O. Faber &
Niels de Fine Olivarius*

Type 2-diabetes er en folkesygdom i vækst, og der er i dag mere end 200.000 danskere med diabetes (>85% med type 2-diabetes), hvoraf 30-50% er udiagnosticerede. Disse personer løber en betydelig risiko for at få sendiabetiske komplikationer inden diagnosen stilles, og mellem 25% og 50% af alle type 2-diabetikere har komplikationer på diagnosetidspunktet.

Tidlig diagnose af type 2-diabetes øger mulighederne for

forebyggelse og tidlig behandling af komplikationerne, og personer med høj risiko for at få eller allerede have diabetes bør derfor kunne tilbydes en let og sikker afklaring af, om de har diabetes. Type 2-diabetes behandles i dag overvejende i almen praksis.

På denne baggrund er de ideale krav til den diagnostiske test for type 2-diabetes:

- Sikker og præcis diagnose (minimal risiko for misklassifikation)
- Hurtig diagnostik
- Patientvenlig diagnostik (færrest mulige gener og omkostninger for patienten (tid, penge, transporttid etc.))
- Simpel diagnostisk procedure (gennemførlighed, patientaccept og logistik).

Med henblik på udarbejdelse af anbefalinger vedrørende diagnostik af type 2-diabetes nedsatte Dansk Endokrinologisk Selskab (DES), Dansk Selskab for Klinisk Biokemi (DSKB) og Dansk selskab for almen medicin (DSAM) en arbejdsgruppe. Arbejdsgruppen skulle udarbejde retningslinjer baseret på rekommandationerne fra American Diabetes Association (ADA) og World Health Organisation (WHO). Arbejdsgruppens medlemmer har suppleret vurderingsgrundlaget med studier, der helt eller delvist er initieret af gruppens opgave (1-4).

Arbejdsgruppens anbefalinger

Hvem bør undersøges for type 2-diabetes

Arbejdsgruppen anbefaler en intensiveret indsats med henblik på opsporing af personer med ikkeerkendt diabetes, men anbefaler ikke generel screening. Intensiveret opsporing anbefales gennemført over for højriskogrunder og udført som beskrevet i **Fig. 1** og **Fig. 2** (5). Opsporing baseret på tilstedeværelse af blot én risikofaktor identificerer en relativt stor del af befolkningen som værende i risiko.

En dansk udarbejdet risikoscore afprøves for tiden i almen praksis i flere danske amter. Følges strategien i denne risikoscore vil 20-25% af befolkningen over 45 år identificeres som tilhørende højriskogruppen og vil derfor have behov for måling af ikkefastende blodglukose, mens 10% vil have behov for videre diagnostisk udredning (måling af faste-blod/plasmaglukose), og hos 3-5% vil en oral glukosebelastning være nødvendig.

Diagnostisk udredning

Hos patienter med kliniske symptomer på diabetes kan diagnosen stilles baseret på én fastende eller ikkefastende måling, der opfylder nedennævnte diagnostiske grænser for diabetes. Hos personer uden kliniske symptomer på diabetes (præsymptomatisk diagnostik) forudsætter diagnosen, at nedennævnte diagnostiske grænser for diabetes mellitus overskrides i mindst to prøver taget på forskellige dage.

Diagnostik i fastende tilstand

Faste venøst plasmaglukose (vP-glukose) ≥ 7 mmol/l målt mellem kl. 7.00 og kl. 10.30 efter minimum otte timers faste er diagnostisk for diabetes. Hos personer uden kliniske symptomer skal diagnosen bekræftes (jf. ovenfor).

Oral glukosebelastning

Blandt personer screenet for uerkendt diabetes vil hver tredje nyopdagede diabetiker have ikkediatetiske fasteværdier, men en diabetisk glukosebelastning (6). Denne gruppe af personer har en lige så stor eller større risiko for tidlig død og udvikling af hjerte-kredsløbs-sygdomme som personer med diabetiske fasteværdier. (7). Af disse har >80% fasteglukose højt i normalområdet.

Hos personer med faste vP-glukose fra 6,1 mmol/l til 6,9 mmol/l kombineret med tilstedeværelse af to eller flere risikofaktorer for type 2-diabetes bør oral glukosebelastning udføres. Dette vil efter beregningerne gælde for 3-5% af den danske befolkning.

Ved en oral glukosebelastning måles plasmaglukose fa-

Plasmaglukose, prøvetagning i almen praksis

- Veneprovnen skal tages fastende (min. otte timers faste) om morgenen mellem kl. 7.30 og kl. 10.30.
- Hos lægen skal prøven tages i heparin-fluoridglas. Centrifugering skal påbegyndes senest 10 min efter prøvetagningen. Plasma skal umiddelbart derefter afpipetteres og overføres til forsendelsesglas.
- På klinisk kemisk afdeling anvendes samme procedure.
- Hvis prøven umiddelbart sættes i isbad, kan prøven stå i 60 min, inden centrifugering påbegyndes.

stende og efter 120 min. En 120 minutters værdi $\geq 11,1$ mmol/l er diagnostisk for diabetes.

120 minutters værdi fra 7,8 til 11,0 mmol/l og faste vP-glukose $< 7,0$ mmol/l klassificerer individet som havende nedsat glukosetolerance. Dette er ikke en sygdom, men er en markør for øget risiko for udvikling af hjerte-kredsløbs-sygdom (1,5-2 gange øget risiko) og for senere udvikling af type 2-diabetes (3-5% risiko pr. år).

Glukosebelastning udføres på centrallaboratorium eller i

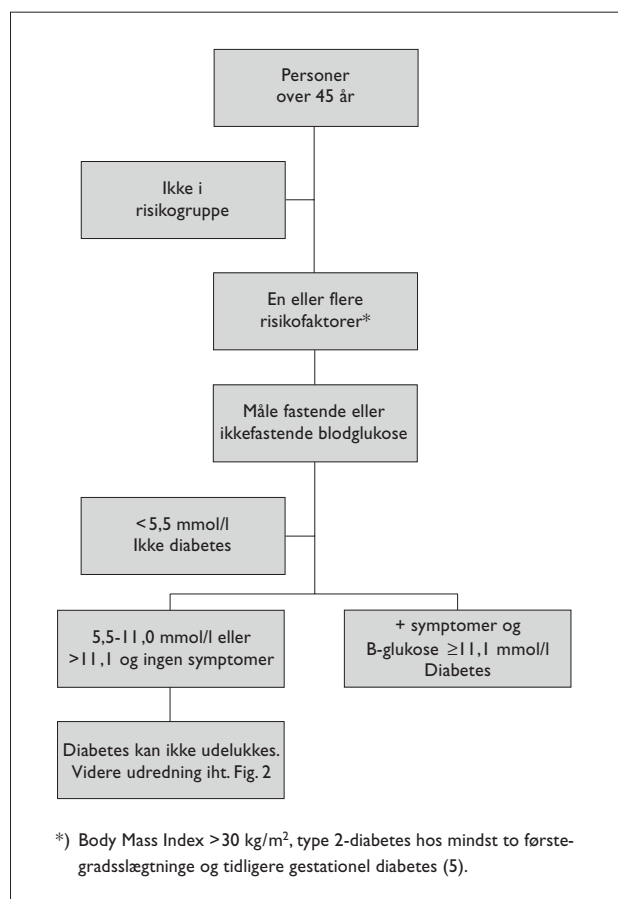


Fig. 1. Første fase i den diagnostiske procedure ved udredning for type 2-diabetes (baseret på måling af kapillært fuldblod).

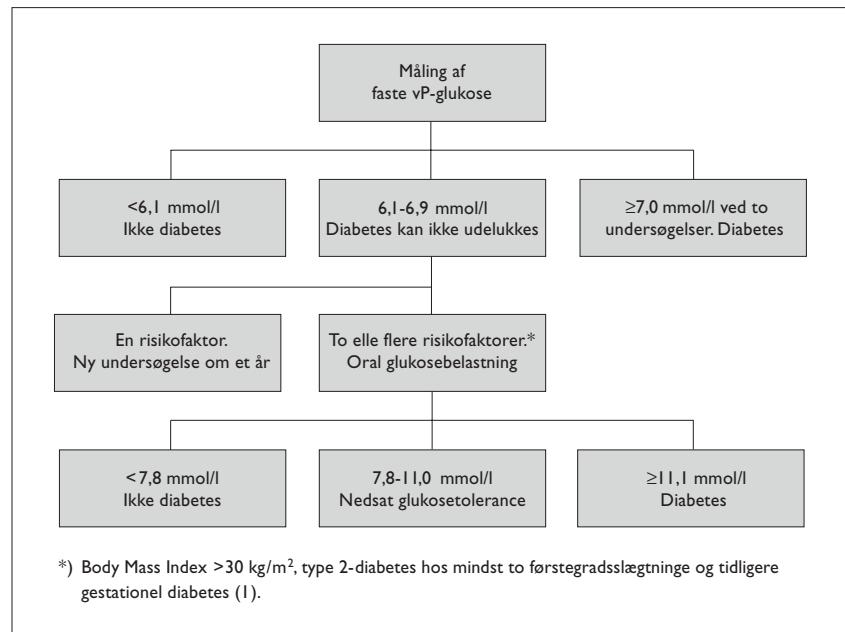


Fig. 2. Endelig diagnostisk udredning beskrevet baseret på venøst plasmaglukose (vP-glukose), idet værdier ved anvendelse af kapillært fuldblod afviger fra værdier ved glukose (se tekst), og da kapillært fuldblod kun kan anvendes, hvis særlige kvalitetskrav er opfyldt.

almen praksis. Ved udførelse i almen praksis skal der anvendes afmålte glukoseopløsninger. Hvor diagnostik baseret på glukosebelastning er nødvendig, skal diagnosen baseres på måling af vP-glukose.

Diagnostik – hvilken glukosemåling kan anvendes

American Diabetes Association (8) angiver kun diagnostiske kriterier baseret på plasmaglukose. World Health Organisation (9) angiver diagnostiske kriterier baseret på venøst plasma, venøst fuldblod samt kapillært fuldblod.

Venøst plasmaglukose

VP-glukose) måles på en klinisk biokemisk afdeling, hvor det er muligt at opfylde følgende krav til analytisk kvalitet for vP-glukose: bias <math><0,1 \text{ mmol/l}</math> og imprecision $\leq 2,5\%$. Måling af vP-glukose er velegnet i diagnostisk øjemed.

Prøvens håndtering er afgørende for, at man kan opnå et korrekt måleresultat, da blodets celler forbruger glukose efter prøvetagningen (0,1-1,0 mmol/l i første time uafhængigt af eventuel tilsætning af NaF). Prøven skal centrifugeres inden for 10 min, hvorefter plasma afpipetteres. Når det er afpipetteret, er plasmaet stabilt. Alternativt skal prøven omgående stilles i isvand og centrifugeres, og plasmaet skal afpipetteres inden for 60 min.

Kapillært fuldblod

Samtidig måling af glukose i plasma og kapillært fuldblod giver ikke identiske resultater. WHO har derfor fastlagt grænseværdien for diabetes i kapillært fuldblod til 6,1 mmol/l eller 0,9 mmol lavere end værdien for plasmaglukosemålinger. Nye danske undersøgelser tyder på, at denne værdi kan være sat for lavt (2-4), idet de finder, at en plasmaglukoseværdi på 7,0 mmol/l modsvarer en værdi i kapillært fuldblod på 6,4 til 6,5 mmol/l (højere end værdien 6,1, der er fastlagt af WHO). Det skal derfor bemærkes, at diagnostik baseret på fuldblod, hvor værdierne ligger tæt på

den diagnostiske værdi for diabetes, kan føre til misklassifikation af enkeltstående individer (falsk positive resultater).

Blodglukose (B-glukose) måles typisk på patientnært apparatur med hurtig svarafgivelse. De kvalitetskrav, der muliggør diagnostik, kan p.t. ikke honoreres med patientnært apparatur. Selv om måleusikkerheden kan reduceres gennem dobbeltbestemmelse, er det for øjeblikket ikke muligt at opnå en tilstrækkelig analysekvalitet, da et væsentligt problem er analyseapparaturets bias (kalibreringsusikkerheden).

Med dokumentation for bias og upræcision for det enkelte analyseudstyr er det muligt at fastlægge en øvre grænse for B-glukose, hvor diagnosen diabetes vil være sikker med anvendelse af det pågældende udstyr. Dette forudsætter, at analysen er underlagt regional eller national kvalitetskontrol, hvor udstyrets bias og upræcision løbende overvåges, og relevant handling iværksættes, når det er nødvendigt.

Kriterier for anvendelse af B-glukose i diagnostisk øjemed

Der kan anvendes en grænse på 7,5 mmol/l for fastende B-glukose målt med kvalitetssikret og kalibreret patientnært udstyr med dokumenteret maksimal afvigelse på <math><0,7 \text{ mmol/l}</math> i forhold til angivet *target*-værdi på ukendt prøvemateriale. Kan denne analysekvalitet opnås, vil alene målinger i området 6,1-7,5 mmol/l skulle bekræftes ved indsendelse af en plasmaprøve til et centrallaboratorium.

Venøst fuldblod

Grundet fald i glukosekoncentrationen ved henstand bør venøst fuldblod ikke anvendes til diagnostisk formål, idet det kan føre til falsk negative resultater.

Serum

Af samme grunde som ovenfor nævnt bør serum ikke anvendes til diagnostik af type 2-diabetes. I begge de sidst-

nævnte situationer bør prøven erstattes af venøst plasma (da der jo allerede er foretaget venepunktur).

Konklusion og sammenfatning

Tidlig opsporing af type 2-diabetes må anses for væsentligt for at sikre forebyggelse og tidlig behandling af sendiabetiske komplikationer. Opsporing bør ikke gennemføres som populationsbaseret screening, men bør begrænses til intensiveret opsporing blandt individer med en eller flere alvorlige risikofaktorer for at få DM.

Identifikation af individer med høj risiko finder primært sted i almen praksis, hvor primær udredning i form af måling af ikkefastende blodglukose også gennemføres.

Endelig diagnostik forudsætter en analysekvalitet, der kan opnås på klinisk biokemiske afdelinger, men som sjældent er til stede i almen praksis. Diagnostik bør primært baseres på vP-glukose i almen praksis, hvor den praktiserende læge centrifugerer og forsender prøverne som beskrevet. Diagnostik vha. patientnært udstyr i almen praksis baseret på måling af blodglukose forudsætter, at der er en tilstrækkelig god analysekvalitet dokumenteret ved ekstern kvalitetskontrol.

Da diagnostiske procedurer fremover primært bør gennemføres baseret på måling af plasmaglukose, og da sammenhængen mellem blodglukose og plasmaglukose er kompleks, anbefales det at overgå til P-glukose som kalibreringsgrundlag for patientnært udstyr. Udvalget ser i øvrigt ingen problemer i at anvende kapillært fuldblodglukose til monitorering af allerede diagnosticerede diabetespatienter. Dette gælder dog, indtil målinger baseret på kapillære plasmaværdier er tilgængelige.

Summary

**Knut Borch-Johnsen, Henning Beck-Nielsen,
Jens Sandahl Christiansen, Lene Heickendorff,
Ivan Brandslund, Jens O. Faber &
Niels de Fine Olivarius:
Guidelines on diagnosis of type 2 diabetes.**

Ugeskr Læger 2002;165:1558-61.

World wide the prevalence of type 2 diabetes is increasing and 30-50% of patients are undiagnosed. Early detection and intervention may decrease the risk of late diabetic complications, and thus clear guidelines for early detection and diagnosis of type 2 diabetes are needed. We recommend those individuals with either previous gestational diabetes; obesity (BMI >30 kg/m²) and/or two or more relatives with diabetes should be considered eligible for testing for diabetes. In order to make the diagnosis two diabetic glucose values on separate days are required. The diagnosis may be made using plasma glucose or capillary whole blood, but quality control measures are essential for glucose measurements in general practice as well as in departments of clinical biochemistry.

Antaget den 4. marts 2003.

Ved Dansk Endokrinologisk Selskab, Dansk Selskab for Klinisk Biokemi og Dansk selskab for almen medicin.

Steno Diabetes Center, Gentofte,

Odense Universitetshospital, Medicinsk Afdeling M,

Århus Universitetshospital, Århus Kommunehospital, Medicinsk Afdeling M,

Århus Universitetshospital, Århus Amtssygehus, Klinisk-biokemisk Afdeling, Vejle Sygehus, Klinisk-biokemisk Afdeling,

H:S Frederiksberg Hospital, Kardiologisk-endokrinologisk Klinik, og

Københavns Universitet, Central Forskningsenhed for Almen Praksis.

Litteratur

1. Stahl M, Jørgensen LGM, Hyltoft Petersen P et al. Optimization of preanalytical conditions and analysis of plasma glucose. *Scand J Clin Lab Invest* 2001;61:169-79.
2. Jørgensen LGM, Stahl M, Brandslund I et al. The plasma glucose reference interval in a low-risk population. *Scand J Clin Lab Invest* 2001;61:181-90.
3. Hyltoft Petersen H, Brandslund I, Jørgensen L et al. Evaluation of systematic and random factors in measurements of fasting plasma glucose as basis for analytical quality specifications for the diagnosis of diabetes. *Scand J Clin Lab Invest* 2001;61:191-204.
4. Stahl M, Brandslund I, Jørgensen LGM et al. Can capillary whole blood glucose and venous plasma glucose measurements be used interchangeably in diagnosis of diabetes mellitus? *Scand J Clin Lab Invest* 2002;62:159-66.
5. Beck-Nielsen H, Henriksen JE, Hermansen K et al. Type 2-diabetes og det metaboliske syndrom - diagnostik og behandling. *Ugeskr Læger* 2000;162 (suppl 6):1-36.
6. DECODE Study Group on behalf of the European Diabetes Epidemiology Study Group. Will new diagnostic criteria for diabetes mellitus change the phenotype of patients with diabetes? *BMJ* 1998;317:371-5.
7. DECODE-Study Group. Glucose tolerance and mortality. *Lancet* 1999;354: 617-21.
8. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997;20:1183-97.
9. World Health Organisation. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Report of a WHO consultation. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Genève: WHO, 1999.