

Diagnos och behandlingsmål vid diabetes typ 2

Mikael Lilja, med dr, distriktsläkare, institutionen för folkhälsa och klinisk medicin, FoU-enheten, Umeå universitet, Östersund
 ● mikael.lilja@regionjh.se

Margareta Hellgren, med dr, distriktsläkare, institutionen för medicin, enheten för allmänmedicin, Göteborgs universitet

Stefan Jansson, med dr, distriktsläkare, institutionen för medicinska vetenskaper, Universitetssjukvårdens forskningscentrum, Örebro universitet

Enligt beräkningar från Internationella diabetesfederationen 2015 var den globala förekomsten av diabetes 415 miljoner i åldersgruppen 20–79 år, motsvarande 9,1 procent av den vuxna befolkningen. Cirka 90 procent av dessa hade typ 2-diabetes. Antalet personer med diabetes förutspås öka till 642 miljoner år 2040, varav mer än 40 procent i Kina och Indien [1]. Studier från Sverige de tre senaste årtiondena har visat på en modest eller obefintlig prevalensökning, och studier från olika delar av landet och i varierande åldersgrupper har funnit en diabetesprevalens på 3–6 procent [2–8]. Såväl i Sverige som internationellt beräknas att varannan till var tredje vuxen med diabetes är odiagnostiserad.

Vid typ 2-diabetes får patienten vanligtvis symtom på hyperglykemi sent i förloppet. Vården har därför en viktig uppgift att identifiera personer med störd glukosmetabolism för att sätta in livsstils- och eventuell farmakologisk behandling, helst innan en diabeteskomplikation uppstått. De diagnostiska gränserna för diabetes för fasteplasmaglukos, plasmaglukos efter 2 timmar vid ett oralt glukostoleranstest (OGTT) liksom för HbA_{1c} har lagts där frekvensen av diabetesretinopati märkbart ökar [9]. Förhöjda glukosnivåer omedelbart nedanför diabetesgränsen mätt som nedsatt glukostolerans (impaired glucose tolerance, IGT), förhöjt



Foto: Shutterstock/IBL

Vården har en viktig uppgift att identifiera personer med störd glukosmetabolism för att sätta in livsstils- och eventuell farmakologisk behandling, helst innan en diabeteskomplikation uppstått.

»Antalet personer med diabetes förutspås öka till 642 miljoner år 2040 ...«

HUVUDBUDSKAP

- Diagnoskriterierna för diabetes är satta utifrån när mikrovaskulära komplikationer ökar märkbart, men makrovaskulära komplikationer ökar redan vid lägre glukosnivåer.
- De olika diagnosmetoderna ersätter inte varandra utan kompletterar varandra.
- För samtliga diagnosmetoder finns laboriemässiga begränsningar.
- Basen i behandling är livsstilsintervention som vid behov kompletteras med blodtrycks- och lipidbehandling.
- I normalfallet ges tidigt efter diagnos glukossänkande behandling, företrädesvis med metformin. Ett lämpligt behandlingsmål är HbA_{1c} 42–52 mmol/mol, i den lägre delen av intervallet för yngre patienter.
- Vid långvarig diabetes och hos sköra patienter bör HbA_{1c}-målet vara högre.

fastglukos (impaired fasting glucose, IFG) eller mätt med HbA_{1c} kallades tidigare »prediabetes«. Detta är ett oegentligt begrepp då alla inte utvecklar diabetes; däremot är risken för makrovaskulära komplikationer, inklusive död, förhöjd redan vid dessa glukosnivåer, framför allt vid IGT [9,10]. I en metaanalys beräknades att 4–6 procent av patienter med isolerad IGT och 6–9 procent av patienter med isolerad IFG årligen progresserade till diabetes. Vid kombinerad IFG och IGT ökar motsvarande siffror till 15–19 procent [11]. Vid ett förhöjt HbA_{1c} (42–48 mmol/mol) ses liknande årlig progression till diabetes på 7 procent [12]. Livslängd beräknar en expertpanel från American Diabetes Association att 70 procent av individer med »prediabetes« utvecklar diabetes, men en kinesisk studie har beskrivit en kumulativ risk på över 90 procent över en tjugofemårsperiod [13].

Diagnoskriterier

Det är viktigt att varje läkare är väl förtrogen med diagnoskriterierna då en diabetesdiagnos har livslång konsekvens för patienten och vården. En studie från Västerbotten visade att diagnosen var satt i enlighet med WHO-kriterierna i 95 procent av fallen [14], medan en europeisk studie från fem länder visade överensstämmelse i 82 procent av fallen [15].

Från 1980 och framåt har WHO stått för de internationellt överenskomna diagnoskriterierna för diabetes mellitus. De nu gällande är från 1999 [10] med ett tillägg 2011 inkluderande HbA_{1c} [9].

Diagnosen kan ställas med fastglukosprov eller med plasmaglukosvärdet 2 timmar efter oralt intag av 75 g glukos (OGTT) liksom med HbA_{1c}. Om inga sym-

tom föreligger ska diagnosen konfirmeras med ytterligare ett prov vid ett annat tillfälle. Om HbA_{1c} och något av glukoskriterierna (fastande eller 2 timmar efter OGTT) utfaller positivt samtidigt räcker ett provtillfälle. Dessutom räcker ett enstaka slumpmässigt taget plasmaglukosprov för diagnos om patienten har symtom på hyperglykemi. I Tabell 1 redovisas diagnostiska gränsvärden för diabetes, IFG, IGT samt intermediär hyperglykemi mätt med HbA_{1c}. Observera att lägre gränser gäller för diagnos av graviditetsdiabetes, liksom delvis andra provtagningsintervall (fastande $\geq 5,1$ mmol/l, 1 timme efter OGTT $\geq 10,0$ mmol/l och 2 timmar efter OGTT $\geq 8,5$ mmol/l), samt att dessa värden baseras på venös provtagning [16]. HbA_{1c} ska inte användas för diagnostik hos barn eller unga < 20 år, vid misstänkt typ-1 diabetes, vid graviditet eller hos nyförlösta eller vid misstanke om kort diabetesduration (< 2 månader) [17].

Samstämmigheten mellan de olika diagnostiska metoderna är begränsad. Som exempel uppfyllde 28 procent av nydiagnostiserade individer med typ 2-diabetes diagnoskriterierna för både fasteglukos och 2-timmarsvärdet efter OGTT [18], och motsvarande siffror för HbA_{1c} och fasteglukos var 47 procent i en annan studie [19]. Ingen av diagnosmetoderna för diabetes identifierar samtliga personer med ökad hjärt-kärlrisk på grund av störd glukosmetabolism. De diagnostiska metoderna ersätter därför inte varandra utan identifierar delvis olika grupper med förhöjd, men ibland något olika, kardiometabol risk [10, 18, 20]. Generellt sett nås störst chans att identifiera personer med diabetes med ett OGTT [19, 21].

Provtagningsöverväganden

Det finns självklara WHO-krav på att de metoder som används för diagnostik överensstämmer med internationell referens [10]. Detta fordrar kontinuerlig extern kvalitetssäkring av använda analysinstrument. Användning av såväl fasteglukos som OGTT och HbA_{1c} har fördelar men även specifika metodologiska problem. Som exempel kan nämnas att fasteprov kräver minst 8 timmars fasta [22] samt att stress och akut sjukdom, fysisk aktivitet och kostintag påverkar glukosmätningar men inte HbA_{1c} [18]. Variabiliteten vid glukosprovtagning, speciellt vid OGTT, är tämligen stor till skillnad från vid HbA_{1c} som är stabilt vid upprepat provtagning. I en dansk screeningundersökning upprepades en glukosbelastning efter 2 veckor och då sågs en variation av fasteglukos på cirka ± 1 mmol/l och av 2-timmarsvärdet på cirka ± 3 mmol/l, och endast hos 76 procent kunde en diabetesdiagnos upprepas [23]. Vid dysglykemi som helhet (mätt som förekomst av antingen IGT eller diabetes) är variabiliteten inte så stor. I 93 procent av fallen bekräftades den onormala glukosomsättningen vid ett upprepat OGTT [24].

Födointag och fysisk aktivitet påverkar glukosmätningar, inte bara i direkt anslutning till måltid eller aktiviteten. Ett lågt kolhydratintag dagen före ett OGTT medför att den postprandiala glukosnivån påtagligt höjs [25]. Därför rekommenderar WHO att kolhydratintaget ska vara minst 150 g/dag under minst tre dagar före ett OGTT. Den fysiska aktiviteten ska vara den vanliga för patienten under samma tid, och dessutom ska aktuell medicinering och eventuell in-

TABELL 1. Diagnostiska gränsvärden för diabetes mellitus, IFG, IGT och intermediär hyperglykemi mätt med HbA_{1c} enligt WHO [9, 10].

	Plasmaglukos mmol/l		HbA _{1c} mmol/mol
	Venöst	Kapillärt	
Diabetes mellitus			
Fastande	$\geq 7,0$	$\geq 7,0$	
Oralt glukostoleranstest (OGTT)	$\geq 11,1$	$\geq 12,2$	
HbA _{1c}			≥ 48
Slumpmässigt glukos och hyperglykemiska symtom			
	$\geq 11,1$	$\geq 12,2$	
Nedsatt glukostolerans (IGT)¹			
Oralt glukostoleranstest (OGTT)	$\geq 7,8$ och < 11,1	$\geq 8,9$ och < 12,2	
Förhöjt fasteglukos (IFG)¹			
Fastande	$\geq 6,1$ och < 7,0	$\geq 6,1$ och < 7,0	
Intermediär hyperglykemi¹			
HbA _{1c}			≥ 42 och < 48

¹Diagnos förutsätter att diabetes ej föreligger

FAKTA 1. Tillstånd som kan påverka HbA_{1c} [17, 26] och glukosprov [18, 22-25].

HbA_{1c} – ÄNDRAD ERYTHROCYT-OMSÄTTNING

- Hemoglobinopati
- Anemi
- Behandling av anemi
- Njursvikt (kronisk)
- Leversvikt (kronisk)
- Splenomegali/splenektomi
- Reumatoid artrit
- Vissa läkemedel, till exempel anti-retrovirala vid hiv

HbA_{1c} – PÅVERKAD GLYKOSYLERING

- Njursvikt (kronisk)
- Uttalad alkoholism

HbA_{1c} – PÅVERKAD LABBANALYS

- Hemoglobinopati
- Mycket höga triglyceridnivåer

FASTEGLUKOS

- Mindre än 8 timmars fasta
- Stress
- Akut sjukdom
- Fysisk aktivitet

GLUKOS 2-TIMMARSVÄRDE EFTER ORALT GLUKOSTOLERANSTEST

- Stress
- Akut sjukdom
- Fysisk aktivitet
- Lågt kolhydratintag dagarna innan
- Provtagning utanför »fönstret« ± 5 min

fektion värderas. Då glukosnivån i blodet normalt sjunker kontinuerligt 2 timmar efter glukosintaget måste provtagningen ske inom ± 5 minuter för att inte ett felvärde ska registreras [10].

HbA_{1c}-nivån speglar den genomsnittliga glukosnivån under erythrocytens överlevnad, vilken normalt är drygt 100 dagar. Vid en kort överlevnad för erythrocyten eller vid stor andel nybildade erythrocyter blir HbA_{1c} lågt, och det motsatta ses vid förlängd erythrocytöverlevnad. Hemoglobinopati kan både påverka erythrocytöverlevnaden och analysen av HbA_{1c}, och merparten av hemoglobinet måste vara HbA för att få ett korrekt analysresultat. Även vissa andra sjukdomar/medicineringar kan påverka uppmätt HbA_{1c}-nivå [26]. För sammanfattning se Fakta 1.

Screening

I Socialstyrelsens nationella riktlinjer från 2017 anges att det är motiverat med riktad screening av personer som har ökad risk för att utveckla typ 2-diabetes

TABELL 2. Förslag på behandlingsmål vid diabetes mellitus typ 2.

	HbA _{1c}	Lipider ¹	Blodtryck (mm Hg)	Fysisk aktivitet + rökning	Midjemått/vikt
Nydiagnostiserad (< 10 år) – utan komplicerande sjukdomar – lång förväntad överlevnad – utan läkemedel med hypoglykemisk risk	42–48 mmol/mol	Måttlig risk 2–8 procent Ändrade levnadsvanor eller simvastatin 20–40 mg alt atorvastatin 10–20 mg	<140/85, men för unga/vid förväntad lång livslängd <130/80	Minska stillasittande Konditionshöjande aktivitet >150 min/vecka Minst 2–3 styrketräningsspass/vecka Rökstopp	Kvinnor: < 80 cm Män: < 94 cm Gå ner minst 5 procent i vikt
Nydiagnostiserad (< 10 år) – med komplicerande sjukdomar – med läkemedel med hypoglykemisk risk	<52 mmol/mol	Hög risk 8–20 procent simvastatin 20–40 mg alt atorvastatin 10–20 mg	<140/85 Vid nefropati: <130/80	Anpassad aktivitet enligt ovan Rökstopp	Kvinnor: < 80 cm Män: < 94 cm Gå ner minst 5 procent i vikt
Lång duration och/eller problem med att uppnå lägre värden på grund av biverkningar eller hypoglykemisk risk	53–69 mmol/mol	Mycket hög risk Över 20 procent atorvastatin 40–80 mg alt rosuvastatin 20–40 mg	<140/85 Vid nefropati: <130/80	Anpassad aktivitet enligt ovan Rökstopp	Kvinnor: < 88 cm Män: < 102 cm Gå ner minst 5 procent i vikt
Sköra patienter med kort förväntad överlevnad	Inget HbA _{1c} -mål: Undvika symtom på hypo-/hyperglykemi	Inte ändamålsenligt	<150/90 Observans på hypotoni	Minska stillasittande Promenader för välbefinnande	Inte ändamålsenligt Observans på undernäring

¹Målet för behandling av lipider baseras på Nationella diabetesregistrets riskmotor (www.ndr.nu/#/risk) för kardiovaskulär risk över 5 års tid. Statindos baseras på kalkylerad risk. LDL rekommenderas inte som mål utan som ett underlag för dialog med patienten om behandlingsfölsamhet [27].

[27]. I avsaknad av god evidens brukar med »ökad risk« nämnas förekomst av typ 2-diabetes bland första- eller andragradssläktingar eller förekomst av tillstånd som brukar associeras med insulinresistens, såsom övervikt/fetma, bukfetma, hypertoni, dyslipidemi och polycystiskt ovariesyndrom. Förekomsten av diabetes är högre bland icke-européer, och den ökade diabetesförekomsten ses dessutom vid ett lägre BMI, något som också påverkar indikationen för riktad screening [28]. För sjukvården är det dessutom viktigt att regelbundet följa upp glukosnivåer bland personer med tidigare graviditetsdiabetes, IFG, IGT eller förhöjt HbA_{1c} samt bland patienter som behandlas med läkemedel

»Vilka värden som ska eftersträvas avgörs av den enskilda patientens riskprofil med hänsyn tagen till bland annat samsjuklighet, sjukdomsduration och förväntad livslängd.«

som potentiellt är glukoshöjande, till exempel kortison, eller kraftigt viktökande, som vissa psykofarmaka.

Behandlingsmål

Under det senaste decenniet har riktlinjerna fokuserat på individualiserade behandlingsmål. Vilka värden som ska eftersträvas avgörs av den enskilda patientens riskprofil med hänsyn tagen till bland annat samsjuklighet, sjukdomsduration och förväntad livslängd. Behandlingen bör vara individanpassad och ha

en multifaktoriell inriktning. Ett förslag på lämpliga behandlingsmål ges i Tabell 2. För glukosbehandling är målet att minska risken för hjärt-kärlsjukdom och mikrovaskulära komplikationer samt att öka livskvaliteten. Många studier har entydigt visat att risken för mikrovaskulära komplikationer reduceras av glukossänkande behandling och att framför allt ett HbA_{1c} över cirka 62 mmol/mol är förenat med ökad risk [29, 30].

När det gäller makrovaskulära komplikationer har det fram till nyligen bara funnits en studie, UKPDS (United Kingdom prospective diabetes study), som visat att intensivare glukossänkande behandling (under median 10 år) medför minskad risk för hjärt-kärlsjukdom 17 år efter diagnos jämfört med en mindre intensiv behandling. Deltagande patienter var överviktiga med nydiagnostiserad diabetes där metforminbehandling påbörjades strax efter diagnos [31, 32]. Dessutom har pioglitazon visat en skyddande effekt för det sammansatta, men sekundära, effektmåttet död, hjärtinfarkt och stroke [33]. Studier där man givit mycket intensiv glukossänkande behandling till patienter med lång diabetesduration och dålig glukoskontroll har kommit att påverka våra behandlingsriktlinjer. I dessa studier sågs ingen positiv effekt [29, 34] eller till och med fler makrovaskulära händelser [35] av intensivbehandling jämfört med standardbehandling. Vid subanalyser sågs att negativa händelser i första hand uppträdde hos patienter med tidigare känd hjärt-kärlsjukdom (eller njursjukdom). Hos patienter utan tidigare känd hjärt-kärlsjukdom sågs däremot en minskning av hjärt-kärlhändelser [35, 36].

Våra behandlingsriktlinjer har som följd av dessa studier kunnat sammanfattas med att vi bör ge intensiv glukossänkande behandling, företrädesvis med metformin, vid diagnos eller tidigt i sjukdomsförloppet. Vid långvarig diabetes och existerande komplikationer bör behandlingsmålen vara mindre intensiva.

De senaste två åren har tre studier av tilläggsbe-

handling med antingen empagliflozin, liraglutid eller kanagliflozin till diabetespatienter med tidigare känd hjärt-kärlsjuklighet publicerats. Studierna visar minskad risk för nya hjärt-kärlhändelser, även vid mångårig diabetes och dålig diabeteskontroll [37-39]. Dessa studier har 2017 förändrat Socialstyrelsens prioritering av läkemedelsbehandlingen för patienter med dessa komplikationer till prioritetsgrupp 3 [27].

IFG, IGT och intermediär hyperglykemi mätt med HbA_{1c}. Basen i behandlingen vid dessa tillstånd är att ge livsstilsråd framför allt beträffande rökning, fysisk aktivitet och kost. Dessutom skattas patientens allmänna risk för hjärt-kärlsjukdom, och vid behov initieras blodtrycks- och lipidsänkande behandling. Dessa åtgärder är även basen vid konstaterad diabetes. Bäst vetenskapligt stöd för hjärt-kärlskyddande riskminskning av intervention finns vid IGT [40-42]. Ju högre patientens glukos- och HbA_{1c}-värden är, desto större är risken att patienten även utvecklar diabetes, och det är därför rimligt att följa upp utvecklingen av patientens glukosmetabolism och livsstil, förslagsvis efter 6 månader och därefter med regelbundna intervall [17].

Nydiagnostiserad typ 2-diabetes. De första 5-10 åren efter diagnos bör ambitionen vara att uppnå ett HbA_{1c} kring eller strax över normalnivån för friska. Det exakta målet kan inte fastställas utifrån tillgänglig evidens, men de flesta experter är ense om nivåer kring 42-52 mmol/mol. Värden i den lägre delen av intervallet (42-48 mmol/mol) bör eftersträvas hos patienter med lång förväntad överlevnad (förslagsvis yngre än 55 år), vid avsaknad av andra komplikationer eller samsjuklighet samt hos patienter som behandlas med läkemedel utan risk för hypoglykemi. Dessa rekommendationer baseras på UKPDS-data men även på det faktum att typ 2-diabetes med kort duration ofta är relativt enkel att behandla med livsstilsåtgärder och en begränsad mängd farmaka.

Typ 2-diabetes med längre duration. Även vid längre diabetesduration anpassas behandlingsmålen efter patientens förväntade överlevnad, samsjuklighet samt eventuell hypoglykemirisk. Bra stöd för behandlings-

mål saknas, men det är värt att komma ihåg att risken för mikrovaskulära komplikationer ökar vid HbA_{1c} över cirka 62 mmol/mol [29, 30]. Intensiv behandling för att förbättra ett dåligt HbA_{1c} och nå nära normala HbA_{1c}-nivåer hos patienter med lång diabetesduration kan ej rekommenderas. I synnerhet gäller detta om patienten har hjärt-kärl- och/eller njurkomplikationer [35, 36].

Typ 2-diabetes vid hög ålder och samsjuklighet. Vid hög ålder med samsjuklighet, hypoglykemi-problematik eller vid kort förväntad överlevnad är det klokt och ofta nödvändigt att ha ett mindre intensivt behandlingsmål för HbA_{1c}. HbA_{1c} > 70 mmol/mol ökar dock risken för hyperglykemisymtom med påverkan på patientens livskvalitet, varför högre nivåer om möjligt bör undvikas. HbA_{1c} > 70 mmol/mol indikerar också att patienten sannolikt har höga medelglukosvärden (> 10 mmol/l) med risk för glukosuri. Vid glukosvärden \geq 15 mmol/l befinner sig patienten ofta i ett katabolt tillstånd, vilket bör undvikas. Patientens egen ambitionsnivå och inställning samt kognitiva möjlighet att följa behandlingen är av stor vikt. I vissa fall är det svårt att uppnå värden < 70 mmol/mol trots flera åtgärder, och man får då inrikta sig på att ha en behandlingsstrategi som minskar risken för hypoglykemi och ytterligare viktuppgång. Hos sköra patienter bör behandlingen inte i första hand inriktas på ett enskilt HbA_{1c}-mål utan på att man undviker både hyper- och hypoglykemi. I praktiken innebär det ofta HbA_{1c}-värdet kring 70 mmol/mol. ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Mikael Lilja och Stefan Jansson har erhållit föreläsararvode från AstraZeneca, Lilly och Novo Nordisk.

Citera som: Läkartidningen. 2018;115:EYWX

SUMMARY

Diagnosis and treatment goals in diabetes type 2

The article presents diagnostic criteria for diabetes and treatment goals for diabetes type 2.

REFERENSER

- IDF Diabetes Atlas. 7th ed. Brussels: International Diabetes Federation; 2015.
- Eliasson M, Lindahl B, Lundberg V, et al. No increase in the prevalence of known diabetes between 1986 and 1999 in subjects 25-64 years of age in northern Sweden. *Diabet Med.* 2002;19(10):874-80.
- Eliasson M, Boström G. Chapter 5.2: Major public health problems - diabetes. *Scand J Public Health Suppl.* 2006;67:59-68.
- Berger B, Stenström G, Sundkvist G. Incidence, prevalence, and mortality of diabetes in a large population. A report from the Skaraborg Diabetes Registry. *Diabetes Care.* 1999;22(5):773-8.
- Ringborg A, Lindgren P, Martinell M, et al. Prevalence and incidence of Type 2 diabetes and its complications 1996-2003 - estimates from a Swedish population-based study. *Diabet Med.* 2008;25(10):1178-86.
- Wiréhn AB, Karlsson HM, Carstensen JM. Estimating disease prevalence using a population-based administrative healthcare database. *Scand J Public Health.* 2007;35(4):424-31.
- Lilja M, Eliasson M, Eriksson M, et al. A rightward shift of the distribution of fasting and post-load glucose in northern Sweden between 1990 and 2009 and its predictors. Data from the Northern Sweden MONICA study. *Diabet Med.* 2013;30(9):1054-62.
- Jansson SP, Fall K, Brus O, et al. Prevalence and incidence of diabetes mellitus: a nationwide population-based pharmaco-epidemiological study in Sweden. *Diabet Med.* 2015;32(10):1319-28.
- Use of glycated haemoglobin (HbA1c) in the diagnosis of diabetes mellitus. Abbreviated report of a WHO consultation. WHO/NMH/CHP/CPM/11.1. Geneva: World Health Organization; 2011.
- Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva: World Health Organization; 1999. WHO/NCD/NCS/99.2.
- Gerstein HC, Santaguida P, Raina P, et al. Annual incidence and relative risk of diabetes in people with various categories of dysglycemia: a systematic overview and meta-analysis of prospective studies. *Diabetes Res Clin Pract.* 2007;78(3):305-12.
- Heianza Y, Hara S, Arase Y, et al. HbA1c 5.7-6.4% and impaired fasting plasma glucose for diagnosis of prediabetes and risk of progression to diabetes in Japan (TOPICS 3): a longitudinal cohort study. *Lancet.* 2011;378(9786):147-55.
- Li G, Zhang P, Wang J, et al. The long-term effect of lifestyle interventions to prevent diabetes in the China Da Qing Diabetes Prevention Study: a 20-year follow-up study. *Lancet.* 2008;371(9626):1783-9.
- Rolandsson O, Norberg M, Nyström L, et al. How to diagnose and classify diabetes in primary health care: Lessons learned from the Diabetes Register in Northern Sweden (DiabNorth). *Scand J Prim Health Care.* 2012;30(2):81-7.
- Deckers JG, Schellevis FG, Fleming DM. WHO diagnostic criteria as a validation tool for the diagnosis of diabetes mellitus: a study in five European countries. *Eur J Gen Pract.* 2006;12(3):108-13.
- Socialstyrelsen. Nationella gränsvärden för graviditetsdiabetes [pressmeddelande]. 17 mar 2015. <http://www.socialstyrelsen.se/nyheter/2015mars/nationellagransvardeforgraviditetsdiabetes>
- Lilja M, Jansson S, Alvarsson M, et al. HbA_{1c} som kompletterande metod för diagnostik av diabetes mellitus införsv i Sverige 2014. *Läkartidningen.* 2013;110:CLDX.
- International Expert Committee. International expert committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care.* 2009;32(7):1327-34.
- Selvin E, Steffes MW, Gregg E, et al. Performance of A1C for the classification and prediction of diabetes. *Diabetes Care.* 2011;34(1):84-9.
- Will new diagnostic criteria for diabetes mellitus change phenotype of patients with diabetes? Reanalysis of European epidemiological data. DECODE Study Group on behalf of the European Diabetes Epidemiology Study Group. *BMJ.* 1998;317(7155):371-5.
- Gyberg V, De Bacquer D, Kotseva K, et al. EUROASPIRE IV investigators. Screening for dysglycaemia in patients with coronary artery disease as reflected by fasting glucose, oral glucose tolerance test, and HbA1c: a report from EUROASPIRE IV - a survey from the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2015;36(19):1171-7.
- Sacks DB, Arnold M, Bakris GL, et al. Executive summary: guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. *Clin Chem.* 2011;57(6):793-8.
- Rasmussen SS, Glümer C, Sandbaek A, et al. Short-term reproducibility of impaired fasting glycaemia, impaired glucose tolerance and diabetes The ADDITION study, DK. *Diabetes Res Clin Pract.* 2008;80(1):146-52.
- Wallander M, Malmberg K, Norhammar A, et al. 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;31(1):36-8.
- Kaneko T, Wang PY, Tawata M, et al. Low carbohydrate intake before oral glucose-tolerance tests. *Lancet.* 1998;352(9124):289.
- Gallagher EJ, Le Roith D, Bloomgarden Z. Review of hemoglobin A(1c) in the management of diabetes. *J Diabetes.* 2009;1(1):9-17.
- Nationella riktlinjer för diabetesvård. Stöd för styrning och ledning. Stockholm: Socialstyrelsen; 2017. Artikelnr 2017-5-31.
- American Diabetes Association. Screening for diabetes. *Diabetes Care.* 2002;25(Suppl 1):21-4.
- Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group; Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358(24):2545-59.
- ADVANCE Collaborative Group; Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358(24):2560-72.
- Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet.* 1998;352(9131):854-65.
- Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;359(15):1577-89.
- Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, et al. PROactive Investigators. 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;366(9493):1279-89.
- Duckworth W, Abirra C, Moritz T, et al; VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J med.* 2009;360(2):129-39.
- Hayward RA, Reaven PD, Emanuele NV, et al; VADT Investigators. Follow-up of glycemic control and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373(10):978.
- Papademetriou V, Lovato L, Doumas M, et al; ACCORD Study Group. Chronic kidney disease and intensive glycemic control increase cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes. *Kidney Int.* 2015;87(3):649-59.
- Fitchett D, Zinman B, Wanner C, et al; EMPA-REG OUTCOME Trial Investigators. Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the EMPA-REG OUTCOME trial. *Eur Heart J.* 2016;37(19):1526-34.
- Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al; LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375(4):311-22.
- Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al; CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377(7):644-57.
- Gong Q, Zhang P, Wang J, et al. Changes in mortality in people with IGT before and after the onset of diabetes during the 23-year follow-up of the Da Qing Diabetes Prevention Study. *Diabetes Care.* 2016;39(9):1550-5.
- Bonora E, Tuomilehto J. The pros and cons of diagnosing diabetes with A1C. *Diabetes Care.* 2011;34(Suppl 2):S184-90.
- Shahim B, De Bacquer D, De Backer G, et al. The prognostic value of fasting plasma glucose, two-hour postload glucose, and HbA1c in patients with coronary artery disease: a report from a EUROASPIRE IV: a survey from the European Society of Cardiology. *Diabetes Care.* 2017;40(9):1233-40.