

Diabetes mellitus

Christian Berne, Institutionen för medicinska vetenskaper, Akademiska sjukhuset, Uppsala
Tomas Fritz, Sickla Hälsocenter, Nacka

Inledning

Randomiserade studier har styrkt betydelsen av god glukoskontroll både vid typ 1- och typ 2-diabetes för att förhindra främst mikrovaskulära komplikationer (1). Även hjärt-kärlsjukdomar förhindras om än i mindre grad (2). Nyligen har stora randomiserade studier som inkluderat personer med typ 2-diabetes och hög risk för hjärtkärlsjukdomar visat att SGLT-2-hämmare (natrium-glukos-kotransportör 2-hämmare) (empagloflozin och kanagliflozin) och GLP-1-agonister (glucagon-like polypeptide 1-agonister) (liraglutid och semaglutid) minskar risken för återinsjuknade och död i hjärt-kärlsjukdom (3, 4, 5, 6, 7, 8). Vid typ 2-diabetes har den multifaktoriella riskfaktorbehandlingen starkt stöd (9, 10). Strikt blodtryckskontroll och behandling med statiner förebygger njurskador. Blodtrycksbehandling som enda behandling förebygger hjärt-kärlsjuklighet och död (11, 12, 13, 14). Sammantaget talar detta för att vid diabetes förhindras eller fördröjs både mikro- och makrovaskulära komplikationer av intensifierad behandling något som tillsammans med förändring till hälsosammare levnadsvanor är högt prioriterat i de Nationella riktlinjerna för diabetesvård.

Nationella riktlinjer

Nationella riktlinjer för diabetesvård, som uppdaterades 2017 och fortlöpande är föremål för översyn, sammanfattar aktuella behandlingsmål och prioriteringar för diabetesvården (15). För att understryka patientens centrala position i vården förespråkas individualisering av behandling och mål. Målnivåer för vissa viktiga mått för utfall och behandlingskontroll ger landsting och regioner tydliga och mätbara mål som kan användas för styrning och ledning samt vid uppföljning och utvärdering

Nationella diabetesregistret

Nationella diabetesregistret (NDR) är ett kvalitetsregister för diabetesvården i Sverige och år 2016 fanns sammanlagt 410 528 patienter registrerade. Här kan deltagande medicinkliniker, barnkliniker (i SWEDIABKIDS) och primärvårdsenheter registrera data direkt online. Registerdata blir därigenom minst årligen uppdaterade. Varje registrerande enhet kan enkelt jämföra sina resultat över tid och med riksgenomsnittet med den så kallade ”Knappen”. De kvalitetsindikatorer som Socialstyrelsen valt för att utvärdera de nya riktlinjerna bygger i stor utsträckning på NDR. Man bör vara medveten om att felkällor alltid finns vid jämförelser mellan olika vårdenheter, landsting och regioner med olika åldersfördelning eller socioekonomisk miljö. NDR har visat sig vara ett värdefullt instrument för lokal och nationell kvalitetsuppföljning, se NDRs årsrapport

för 2016. En sammanfattning av registerdata som avspeglar förändringar över tid är ett mycket bra underlag för en individuell vårdplanering tillsammans med patienten. Patienten kan på egen hand följa sina registeruppgifter genom att logga in på NDR med mobilt BankID.

Klassifikation

Diabetes mellitus är ett tillstånd med kronisk hyperglykemi. Övervikt eller fetma förekommer hos > 80 % av patienter med typ 2-diabetes, medan viktfordelningen vid insjuknandet i typ 1-diabetes inte avviker nämnvärt från normalbefolkningen.

Typ 1-diabetes

Vid typ 1-diabetes föreligger en autoimmun destruktion av de insulinbildande betacellerna. Följden blir att insulinproduktionen upphör tills bara obetydliga rester kvarstår. I barn- och ungdomsåren förekommer nästan enbart typ 1-diabetes. Insjuknandet är högst i åldrarna 5–14 år. För val av korrekt behandling från sjukdomsdebuten är det viktigt att poängtera att en inte obetydlig andel av typ 1-diabetes debuterar hos vuxna i alla åldrar.

Insjuknandet hos unga är ofta akut med 2–3 veckors polyuri, törst, trötthet, viktnedgång och ackommodationsstörningar. Efter debuten och inledd behandling inträder inte sällan en längre eller kortare remission med lägre insulinbehov.

Hos vuxna kan debuten ske mer gradvis, över månader. Viss betacellsfunktion kan vara bevarad under lång tid, ibland livslångt. En typ av autoimmun diabetes (LADA = latent autoimmune diabetes in adults) utvecklas under längre tid. Drygt 10 % av nyinsjuknade med diabetes klassificerades som LADA, se ANDIS-studien.

Antikroppar mot betacellantigenen glutaminsyradekarboxylas (GAD), proteintyrosinfosfat (IA-2) och zinc transporter 8 (ZnT8) förekommer vid debut hos 60–80 % av patienterna. Kliniskt viktigt är sambandet mellan typ 1-diabetes och andra autoimmuna sjukdomar som hypo- och hypertyreos, Hashimoto tyreoidit, celiaki, atrofisk gastrit med pernicios anemi samt, ovanligare, Addisons sjukdom och hypofysit.

Det föreligger en betydande risk för utveckling av retinopati, nefropati och neuropati. Det finns ett tydligt samband mellan P-glukos (HbA1c) och diabetesduration och progressionen av dessa komplikationer som beror på mikroangiopati. Så gott som samtliga patienter med typ 1-diabetes får någon form av retinopati, medan < 5 % drabbas av svårare njurskador som kräver aktiv uremivård.

Utvecklingen av ateroskleros (makroangiopati) sker snabbare vid typ 1-diabetes. Insjuknande och dödlighet i koronarsjukdom, stroke och perifer kärlsjukdom är 2–3 gånger högre, och ökar kraftigt vid nefropati.

Typ 2-diabetes

Vid typ 2-diabetes förekommer ofta en markant nedsatt insulinkänslighet (insulinresistens) i kombination med gradvis avtagande betacellsfunktion med fördröjt och otillräckligt insulinsvar på stimuli. Insulinresistensen yttrar sig främst som minskat glukosupptag i skelettmuskulatur och ökad glukosproduktion från levern. Både hyperglykemi och förhöjda nivåer av fria fettsyror misstänks ligga bakom den progredierande förlusten av insulinsekretion vid typ 2-diabetes. Typ 2-diabetes är en polygen sjukdom och hittills har man funnit ett drygt 150-tal riskgener, var och en med låg risk och många kopplade till betacellernas funktion.

Det metabola syndromet som omfattar bukfetma, hypertoni, nedsatt glukostolerans och dyslipidemi (låga HDL-kolesterolnivåer och förhöjda triglyceridnivåer samt aterogent förändrade små täta LDL-partiklar) ökar risken för hjärt-kärlsjukdom och diabetes. En stor majoritet av patienter med typ 2-diabetes bär också på samma påverkbara riskfaktorer som metabolt syndrom.

Rökning bidrar till försämrad insulinkänslighet och ökar även på andra sätt den kardiovaskulära översjukligheten. Cirka två tredjedelar av alla med typ 2-diabetes, oavsett kön, avlider i någon form av hjärt-kärlsjukdom.

Befolkningsstudier har visat att diabetes och metabolt syndrom har samband med flera olika cancerformer som pankreas-cancer, levercancer, kolorektal cancer, endometrie-cancer och bröstcancer, medan risken för prostatacancer är lägre vid diabetes.

Mikrovaskulära komplikationer uppträder också hos patienter med typ 2-diabetes. Vanligast är retino- och makulopati, som redan vid tidpunkten för diabetesdiagnosen finns hos drygt 12 %. Allvarlig nefropati är mindre vanlig än vid typ 1-diabetes, men mikroalbuminuri finns hos många patienter med typ 2-diabetes och är ofta uttryck för en kärlskada på grund av ateroskleros. Hos äldre är perifer neuropati en vanlig komplikation.

En mindre andel av patienterna med typ 2-diabetes är normalviktiga och uppvisar andra karakteristika än de överviktiga. Insulinsekretionen är mer nedsatt och perifer insulinresistens är mindre uttalad men kan förekomma. Insulinbehandling kan behövas redan efter kort diabetesduration. Ett flertal av dessa patienter har autoantikroppar som talar för typ 1-diabetes eller LADA. Behandling med sulfonureider bör då undvikas eftersom man funnit att den egna insulinproduktionen då minskar fortare.

De metabola störningarna vid typ 2-diabetes tilltar ofta med ökande diabetesduration. Detta medför att patienter, som primärt kunnat klara sig med metformin och förändrade levnadsvanor, behöver flera läkemedel eller insulinbehandling. Idag behandlas > 50 % av patienter med typ 2-diabetes, som haft sin diabetes över 15 år, med insulin vanligtast i kombination med andra läkemedel, främst metformin.

Andra diabetesformer

Andra diabetesformer utgör < 5 % av all diabetes. Den vanligaste formen av sekundär diabetes är pankreatogen diabetes, oftast orsakad av alkoholinducerad pankreatit. Steroiddiabetes, som inte heller är ovanlig, kännetecknas i början av glukosstegring på eftermiddagar och kvällar, medan fasteglukos är normalt. Steroiddiabetes kan betraktas som typ 2-diabetes utlöst av steroidbehandlingen. En rad endokrina sjukdomar som leder till överproduktion av blodglukoshöjande hormoner, liksom en del sällsynta genetiska tillstånd, är associerade med diabetes eller nedsatt glukostolerans.

Nyligen har även i Sverige förekommit fall av ketos-benägen typ 2 diabetes som beskrivits från Centralafrika och hos afro-amerikaner. Denna diabetesform kan debutera med ketoacidosis men är i längden inte insulinberoende(16). En speciell form av monogen diabetes, med autosomal ärftlighet och debut före 20 års ålder, kallas för MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young). Idag är 11 MODY-varianter beskrivna men huvuddelen utgörs av MODY 1–3. MODY utgör endast 0,1 % av nyupptäkt vuxendiabetes (ANDIS). Handläggning beskrivs i det Nationella Vårdprogrammet för diabetes hos barn och ungdomar som utarbetas och fastställs av Svenska Barnläkarförbundets delförening för endokrinologi och diabetes.

Graviditetsdiabetes

Under graviditet ökar normalt insulinresistensen. Vissa kvinnor kan inte kompensera för detta med ökad insulinproduktion och får så kallad graviditetsdiabetes (GDM). Det är diabetes eller vanligen nedsatt glukostolerans som debuterar eller upptäcks under graviditeten. Post partum förbättras oftast glukos-

stoleransen. Kvinnor som haft graviditetsdiabetes löper en 7–8 gånger ökad risk att utveckla i första hand typ 2-diabetes. Kvinnor med invandrarbakgrund från Asien, Mellanöstern och Afrika löper flera gånger högre risk för graviditetsdiabetes än dem med skandinaviskt ursprung.

Graviditetsdiabetes behandlas primärt med förändringar av levnadsvanor. Insulin kan ibland behövas vid otillfredsställande P-glukosnivåer, trots adekvat kostterapi och är den dominerande terapitraditionen i svensk sjukvård. Dokumentationen för metformin vid graviditetsdiabetes har stärkts och metformin kan också användas som initial behandling om förändrade levnadsvanor inte räcker. Den ökade risken för diabetes och övervikt gör att de Nationella riktlinjerna högprioriterar glukosscreening och livsstilsförändringar för kvinnor som haft GDM. Se vidare kapitlet Sjukdomar och läkemedel under graviditet och amning, avsnittet Diabetes.

Epidemiologi

Prevalensen av diabetes mellitus varierar betydligt mellan olika länder och är i Sverige cirka 5 %. Med oral glukosbelastning finner man ytterligare cirka 3 % med oupptäckt diabetes. Prevalensen har varit långsamt stigande under en rad av år och varierar från 3–5 % i olika delar av landet, lägre i större städer

och högre på landsbygden och i norra delen av landet. I åldrar > 80 år når prevalensen upp mot 20 %. Kvinnor och män drabbas ungefär lika av diabetes även om både insjuknande och prevalens kan variera beroende på ålder. Medelåldern vid insjuknandet är lägre för män än för kvinnor. Typ-2 diabetes utgör 90 % av all diabetes. Bakom ökningen av typ 2-diabetes ligger ökad överlevnad för personer med diabetes, invandring från högriskländer samt allmän ökning av livslängden.

Incidensen av typ 1-diabetes i Sverige visar en stigande trend ända sedan registrering började i slutet av 70-talet. En förskjutning av insjuknandeåldern till de yngsta barnen har planat av och nu insjuknar flest i intervallet 10–14 år. I åldersgruppen 0–14 år insjuknar årligen (år 2015) cirka 49 barn/100 000 och i hela befolkningen är incidensen cirka 14 nya fall/100 000.

Sverige har, tillsammans med Finland och Sardinien, världens högsta nyinsjuknandetal för typ 1-diabetes. Prevalensen för typ 1-diabetes uppgår i alla åldrar till cirka 0,5 %.

Tabell 1. Diagnostiska värdena för nedsatt glukostolerans och diabetes mellitus (WHO:s expertgrupp 2006)

	Glukoskoncentration i plasma (mmol/l)	
	Venöst	Kapillärt
Diabetes mellitus		
Fastande eller 2 timmar efter glukosbelastning	≥ 7,0 ≥ 11,1	≥ 7,0 ≥ 12,2
Nedsatt glukostolerans		
Fastande och 2 timmar efter glukosbelastning	< 7,0 ≥ 7,8 och < 11,1	< 7,0 ≥ 8,9 och < 12,2

a. WHO har föreslagit att diabetes ska kunna diagnostiseras vid $HbA_{1c} \geq 48$ mmol/mol, men påpekar också att $HbA_{1c} < 48$ mmol/mol inte utesluter diabetes enligt ovanstående kriterier (WHO 2011). Konsensus uppnåddes i Sverige 2013 mellan ledande professionella organisationer att tillämpa HbA_{1c} -kriterier för diabetes som en komplettering till glukoskriterierna (17).

Diagnostik

Diabetesdiagnosen baseras på förhöjda P-glukosvärden i fasta eller 2 timmar efter peroral glukosbelastning, se Tabell 1. Minst två förhöjda värden, tagna vid olika tidpunkter, krävs för diagnos. Vid symtom och samtidigt ”icke-fastande” P-glukosvärde $\geq 11,1$ mmol/l kan diagnos också ställas.

Diagnos i vuxen ålder medför ett differentialdiagnostiskt övervägande mellan typ-1- och typ 2-diabetes. Läkarens handlande bör styras av kliniska karakteristika, graden av metabolisk rubbning och patientens ålder.

De differentialdiagnostiska problemen uppstår vanligen om patienten är äldre än 25 år. Över denna ålder dominerar typ 2-diabetes, även om typ 1 inte är ovanligt. Vid lägre ålder förekommer så gott som enbart typ 1-diabetes. Totalt 117 barn och ungdomar med typ 2-diabetes eller MODY (18) rapporterades till barndiabetesregistret 2016. För typ 1-diabetes talar normal/låg kroppsvikt, kraftig viktnedgång, påtagliga diabetessymtom och ketonuri. Ärflighet, övervikt/bukfötma, ringa symtom, hypertoni eller lipidrubbing (se ovan, metabola syndromet) talar

för typ 2-diabetes men kan även föreligga vid typ 1-diabetes/LADA hos vuxna. Analys av autoantikroppar har ett värde för val av behandling genom att tidigt identifiera personer med typ 1-diabetes och LADA och bör utföras på vida indikationer. Se avsnittet Typ 1-diabetes.

För diagnosen graviditetsdiabetes anger beslutsstöd från 2015 följande venösa P-glukosnivåer som rekommendation för att erbjuda råd om kost och motion och vid behov läkemedelsbehandling: Ett av följande värden räcker för diagnos. Fastande $\geq 5,1$ mmol/l, 1 timme efter 75 g glukosbelastning $\geq 10,0$ mmol/l, 2 timmar efter 75 g glukosbelastning $\geq 8,5$ mmol/l.

Screening (opportunistisk) för typ 2-diabetes rekommenderas för personer med riskfaktorer (bukfetma, hypertoni, dyslipidemi eller hjärt-kärlsjukdom, behandling med glukokortikoider, nära släktingar med typ 2-diabetes samt hos kvinnor som har haft graviditetsdiabetes). I dessa riskgrupper är det prediktiva värdet av screening rimligt högt. Ytterligare en riskgrupp för typ 2-diabetes är utomnordiska invandrare. Screening utförs enklast med hjälp av icke-fastande glukosbestämning 1 gång/år. Är ett sådant värde $\geq 7,4$ mmol/L är diagnosmöjligheterna fp-glukos, glukosbelastning eller hemoglobin A_{1c} (HbA_{1c}).

Terapi

Behandlingsmål

Det övergripande målet för behandling av diabetes är att med bibehållen hög livskvalitet förhindra akuta och långsiktiga komplikationer.

Till akuta komplikationer räknas främst ketoacidosis vid typ 1-diabetes och hyperglykemiskt, hyperosmolärt syndrom och laktacidosis (se metforminbehandling) vid typ 2-diabetes, liksom behandlingskomplikationen svår hypoglykemi. Långsiktiga komplikationer är en följd av mikro- och makroangiopati. Frihet från diabetessymtom, som polyuri, törst, trötthet och akkommodationsstörningar, som talar för högt P-glukos och allvarligt påverkar livskvaliteten är självklart ett primärt mål. Patientutbildning i egenvård har en central roll i diabetesvården. Avsikten är att förse patienten med kunskap och trygghet i en många gånger komplicerad behandlingssituation. Patienten ska ges instrumenten för att ta kontroll över sin livssituation och sin sjukdom. För de flesta personer med diabetes behövs en förändring av levnadsvanor för att en optimal glukoskontroll överhuvudtaget ska kunna uppnås. Gruppundervisning under ledning av personer med pedagogisk utbildning har god effekt på glukoskontrollen (19). Diabetessjukdomens kroniska karaktär gör att man kan ställa upp mål på kort, intermediär och lång sikt. De flesta av nedan nämnda mål kan följas i NDR (med hjälp av ”Knappen”) eller i Socialstyrelsens patientregister.

- Långsiktiga mål är att reducera uppkomsten av blindhet, terminal nefropati, fotsår, amputationer och

kardiovaskulär sjuklighet samt att åstadkomma ett normalt utfall av en graviditet.

- Intermediära mål kan vara att förhindra eller bromsa progressen av organförändringar som retinopati, neuropati i fötterna och mikroalbuminuri, som kan utvecklas till allvarligare skador och påverka patientens liv och hälsa.
- Målen på kort sikt styr patient, läkare och diabetessjuksköterska i det dagliga arbetet och kan utgöra ett stöd i den individuella vårdplaneringen. Frånvaro av hypoglykemier samt acceptabelt P-glukos vid egenmätning, HbA_{1c}, lipider, blodtryck samt rökstopp är grundstenar.

Vid typ 1-diabetes föreligger linjära relationer vid sjunkande HbA_{1c} till minskad mikroangiopatiutveckling men till priset av ökad hypoglykemirisk (20). Mål för glukoskontroll ska alltid individualiseras utifrån patientens perspektiv och kan därför variera. Mycket god glukoskontroll kan krävas i vissa skeden, medan symtomlindring kan vara huvudmålet i andra. Under remissionsfasen av typ 1-diabetes och vid nyupptäckt typ 2-diabetes kan och bör P-glukos nära normaliseras. Graviditet kräver nära normalisering av HbA_{1c} för att öka chansen till gynnsamt utfall. Också vid planering av graviditet bör glukoskontrollen optimeras så långt det går utan att hypoglykemirisken blir för stor för att minska risken för missbildningar. Tillväxtfasen under tonåren karakteriseras av en GH-medierad insulinresistens. En perfekt glukoskontroll kan då vara svår att uppnå och sätts målen för strikta är risken för misslyckande och besvikelse stor, något som kan få långsiktiga negativa konsekvenser. Vid typ 2-diabetes ökar risken för både mikro- och makrovaskulära komplikationer med stigande P-glukos. Behandlingsstudier har visat minskning av mikroangiopati vid en förbättrad glukoskontroll.

Med stor sannolikhet föreligger även ett samband mellan makroangiopati och uppnådd glukoskontroll vid typ 2-diabetes (21). Nyligen har behandling med GLP-1 receptor agonister och SGLT-2-hämmare visats minska risken för hjärt-kärlsjukdom, se nedan. Risken för hjärt-kärlsjukdom vid typ 2-diabetes bestäms i hög grad också av andra faktorer som dyslipidemi, högt blodtryck och rökning. Vid typ 2-diabetes bör målen formuleras med hänsyn tagna till ålder, förväntad återstående livslängd och samsjuklighet, till exempel hjärt-kärlsjukdom eller andra diabeteskomplikationer samt risk för hypoglykemi. Åren efter debut, eller efter individuell bedömning, kan man sträva efter ett normaliserat HbA_{1c}. Glukoskontroll är ett av flera viktiga mål och hypoglykemirisken måste alltid beaktas vid behandling med insulin och sulfonureider särskilt vid samtidig hjärt-kärlsjukdom (22, 23, 24). Oberoende av behandlingsform tycks HbA_{1c} oftast stiga över tiden. Den stabila långsiktiga glukosnivå som kan uppnås vid typ 1-diabetes är svår att uppnå vid behandling av typ 2-diabetes. Orsaken är en progressiv förlust av insulinproduktionen, vilket sannolikt förklarar den upp-

trappning av behandlingen som krävs med tiden hos de flesta patienter med typ 2-diabetes. Stor vikt bör läggas vid att påverka riskfaktorer för hjärt-kärlsjukdom, till exempel övervikt, fetma, högt blodtryck, kolesterol och rökning, samt utföra en individuell riskskattning med avseende på hjärt-kärlsjukdom se kapitlet Hypertoni, Tabell 1, kapitlet Blodfettsubbningar, avsnittet Blodfettsubbning som riskfaktor och kapitlet Tobaksberoende, avsnittet Strategier för minskat tobaksbruk. Därigenom får behandlingen en stark inriktning på multifaktoriell riskintervention (25). I nyare internationella riktlinjer liksom i de Nationella riktlinjerna för diabetesvård har målet för blodtryck satts till < 140/85 mmHg (26) på grunda av brist på evidens för en strikt inriktning på en generell lägre nivå. Undantag är unga patienter, vid hjärtkärlsjukdom och vid nefropati då målet < 130/80 mm Hg rekommenderas (27, 28).

Målstyrningen för LDL-kolesterol < 2,5 mmol/L har nu ersatts av en behandlingsalgoritm för statiner som styrs av graden av risk för hjärt-kärlsjukdom, som för personer med diabetes kan värderas med en riskmotor byggd på data från Nationella diabetesregistret. Se även Läkemedelsverkets behandlingsrekommendation: Att förebygga aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom med läkemedel, 2014.

Diabetesprevention

Vid nedsatt glukostolerans (IGT) föreligger en ökad risk för utveckling av manifest typ 2-diabetes senare i livet. Mellan 5 och 10 % av personer med IGT får diabetes varje år. Även vid normal glukostolerans kan det föreligga en ökad diabetesrisk. Det gäller vid hereditet för typ 2-diabetes, för personer med det metabola syndromet och hos personer med ursprung i länder där alltför drabbas av typ 2-diabetes.

Randomiserade studier visar att förändringar av levnadsvanor, som kost och fysisk aktivitet, minskar risken hos personer med IGT eller andra riskfaktorer att insjukna i diabetes (29, 30, 31). Även farmakologisk diabetesprofylax har visat sig effektiv vid IGT (32). Ännu saknas dock säker evidens för att tidigare intervention efter screening påverkar hjärt-kärlsjuklighet. Individer med påvisad IGT bör upplysas om att viktnedgång (vid övervikt/fetma) och regelbunden fysisk aktivitet minskar risken för typ 2-diabetes. Stöd till förändrade levnadsvanor bör ges ovan nämnda riskgrupper.

IGT utgör i sig inte en indikation för diabetesprofylax med läkemedel med undantag för läkemedel mot fetma, bland vilka orlistat visats kunna förebygga diabetes (32).

Faktaruta 1. Beskrivning av olika kosten

Medelhavskosten

Även om matkulturen i länderna kring Medelhavet skiljer sig åt finns det mycket som förenar köken, till exempel rikligt med frukt, baljväxter och grönt samt fisk och sparsamt med rött kött. Intaget av enkelomättade fetter från olivolja och nötter är stort. Alkohol konsumeras ofta regelbundet. Kosten innehåller bland annat mindre socker, bröd, flingor, rotfrukter och ris än traditionell diabeteskost.

Måttlig lågkolhydratkost

Kosten utgörs av kött, fisk, skaldjur, ägg, grönsaker, baljväxter och vegetabiliska proteiner samt fett från olivolja och smör. Kosten innehåller bland annat mindre socker, bröd, flingor, potatis, rotfrukter och ris än traditionell diabeteskost.

Traditionell diabeteskost

Traditionell diabeteskost utgår från de nordiska näringsrekommendationerna (2012) som är de kostråd som riktas till den friska befolkningen. Dessa betonar dagligt intag av 500 gram frukt och grönsaker, fisk två till tre gånger i veckan, flytande margarin eller olja till matlagningen, fullkornsvarianter av bröd, flingor, gryn, pasta och ris, mestadels nyckelhålsmärkta livsmedel och måttlig alkoholkonsumtion.

Traditionell diabeteskost med lågt glykemiskt index (GI)

Traditionell diabeteskost med lågt glykemiskt index innehåller rikligt med bönor, linser, pasta, klubbfrött ris, korngryn och bulgur. Brödet innehåller hela korn och lösliga fibrer. Inslaget av grönsaker och frukt med lågt glykemiskt index (äpple, apelsin och päron) är stort. I övrigt är kosten densamma som traditionell diabeteskost.

Kosten vid diabetes

Basen för all diabetesbehandling är kosten. Många personer med typ 2-diabetes och övervikt/fetma har matvanor som bidragit till viktuppgången. Socioekonomiska faktorer spelar stor roll för individens matvanor, liksom arbete och stress. Det är därför en grannliga uppgift att förmedla kostråd utan att det uppfattas som moraliserande eller kränkande. Personens autonomi måste respekteras när förändringar i levnadsvanor ska rekommenderas. Oftast är det klokt att ta små steg i taget. Bland nya svenskar förekommer också kostmönster och livsmedel från andra kulturer. Därför behövs oftast kunniga dietister för att ge kostråd. Eftersom en kost man följt i hela sitt liv kan vara en trygghet i en ny miljö är det viktigt att respektera de medförda kostmönstren och rekommendera så små förändringar som möjligt utifrån dessa. Grundkomponenterna i våra invandrades kosten är ofta hälsosamma men kan behöva modifieras, inte minst energimässigt.

Socialstyrelsen har tagit fram en broschyr, Kost vid diabetes (33), baserad på en systematisk litteraturöversikt från SBU 2010 av det vetenskapliga underlaget för kostrekommendationer vid diabetes (34). Ännu en SBU-rapport, Mat vid fetma, befäster till stora delar resultaten av den förra eftersom många personer med diabetes och fetma ingår i bägge studierna (19).

Det finns vetenskapligt stöd för att olika kosten kan vara bra vid diabetes genom att ha en positiv inverkan på HbA_{1c}, främja viktminskning samt förbättra blodlipider. Energiinskränkning är en viktig komponent för framgång i de allra flesta fall. En stor randomiserad, kontrollerad studie från Spanien har visat att hjärt-kärlsjuklighet och död minskar av medelhavskosten med särskilt högt innehåll av olivolja eller nötter (35). Det vetenskapliga underlaget öppnar upp för mer individualiserade kostråd som tar sin utgångspunkt i patientens egna önskemål samtidigt som det ger alternativ om ett kostmönster inte fungerar. Följande fyra kosten framhålls i Socialstyrelsens broschyr Kost vid diabetes, som kan laddas ned från Socialstyrelsens webbplats, se även Faktaruta 1.

Alla kosten bygger på att man komponerar kosten av enskilda livsmedel. Patienten bör uppmuntras att välja lämpliga livsmedel som han/hon själv föredrar, vilket bidrar till följsamheten. Det finns i SBU-rapporten vetenskapligt stöd för att vissa livsmedelsgrupper och drycker kan vara bra vid diabetes. Dessa är frukt och grönt, baljväxter, fisk, fullkorn, nötter och jordnötter och kaffe. Det finns även stöd för måttligt intag av alkohol när det gäller hjärt-kärlsjukdom även om det fortfarande råder skilda uppfattningar om hur de vetenskapliga resultaten ska tolkas. Förutom begränsad användning av lightdrycker tillför specialtillverkade diabeteslivsmedel inget av värde. Kosten bör komponeras av det vanliga utbudet av livsmedel. Livsmedel som innehåller gelbildande fibrer har lågt glykemiskt index (GI) och alltså gynnsam effekt på glukosstegringen efter måltid (frukt, bönor, linser). Livsmedel med högt innehåll av omega-3-fettsyror, till exempel fet fisk, kan rekommenderas. Med kosttillskott av omega-3-fettsyror har emellertid, trots omfattande metaanalyser, hittills ingen effekt på risk för hjärt-kärlsjukdom kunnat påvisas. Nuvarande rekommendation för mättat fett är < 10 % av energiintaget. Fleromättat och enkelomättat fett rekommenderas i stället. Enkelomättat fett finns ibland annat oliv- och rapsolja. När kolhydratinnehållet i de bäst studerade kosterna minskar har fettandelen ökat genom högre intag av omättat fett.

Tallriksmodellen är ett bra hjälpmedel för att åskådliggöra fördelningen mellan livsmedel som är rika på kolhydrater, fett och proteiner i olika kosten. Genom att dela in tallriken i sektorer för kött, grönsaker, rotfrukter och pasta kan man enkelt, utan vägning eller kaloriberäkning, komponera en bra måltid med varierande fördelning av kolhydrater, fett och proteiner. Livsmedelsverket har nyligen lanserat en ny variant av rekommendationer baserade på tallriksmodellen som tar hänsyn till graden av fysisk aktivitet. Vid lägre grad av fysisk aktivitet re-

kommenderas en lägre andel av pasta, ris och potatis i utbyte mot andra rotfrukter, bönor och linser etc. Det finns förutom på Livsmedelsverkets hemsida ett stort utbud av informationskrifter och böcker om kosten, vilka kan vara till stöd för den muntliga rådgivningen.

För normalviktiga behövs inga ändringar i energiintag. Där kan istället fokus vara på att undvika livsmedel som ger snabba stegringar av P-glukos och bidrar till svårreglerade svängningar av P-glukosnivån. Vid övervikt/fetma bör energi reducerad kost eftersträvas. En regelbunden måltidsordning med flera mindre måltider ger goda förutsättningar för bra glukoskontroll. För insulinbehandlade patienter är relationen mellan matintag och insulin dos viktig för att undvika både hypoglykemi och kraftig hyperglykemi efter måltid. Ett inslag av gelbildande fibrer i kvällsmålet kan minska risken för nattlig hypoglykemi. Moderna insulinregimer medger flexibilitet och utrymme för individuella önskemål när det gäller tidpunkten för måltider. Vid behandling med insulinpump, men även då insulin ges med penna, har kolhydraträkning blivit allt vanligare och kan rekommenderas. Baserad på insulinbehov och kolhydratmängden i olika livsmedel kan insulin dosen vid måltid beräknas med stöd av illustrerade broschyrer eller appar som laddas i telefonen. Apparna kan också finnas i insulinpumpen. Begränsning av koksaltintaget (< 6 g/dag) är av visst dokumenterat värde vid hypertoni och för att minska risken för diabetesnefropati, se kapitlet Hypertoni, avsnittet Icke-farmakologisk hypertoni behandling.

Alkoholintag kan ske enligt samma förutsättningar som hos personer utan diabetes, det vill säga med måttfullhet. Energiinnehållet i alkoholhaltiga drycker bör beaktas, liksom den ökade risken för hypoglykemi betingad av att etanol hämmar leverns glukosproduktion.

Debatten är intensiv angående strikt lågkolhydratkost (LCHF eller Atkinkost) för viktminskning och behandling vid typ 2-diabetes. Utfallet vad avser HbA_{1c} och vikt skiljer sig bara marginellt från de ovan rekommenderade kostmönstren över längre tid än 6 månader. Man har inte funnit evidens för ”farlighet” i hittills gjorda systematiska litteraturgenomgångar av randomiserade kontrollerade studier (36, 37, 38). I observationsstudier av kostmönster i olika populationer har lågkolhydratkost kombinerat med animaliskt fett varit förenade med högre kardiovaskulär sjuklighet och död jämfört med om fett har vegetabiliskt ursprung (39, 40). Vissa personer kan få kraftiga stegringar av LDL-kolesterol, som därför bör följas hos patienter som intar strikt lågkolhydratkost. Se Faktaruta 2 för energifördelningen i olika kosten.

Faktaruta 2. Energifördelningen (angivet i energiprocent, E%) i fem av de kosten som diskuteras i kapitlet

E% anger hur mycket av kostens totala energi (MJ) som kommer från protein, kolhydrat och fett.

- Medelhavskost: protein: 15 E%, kolhydrater 45–50 E%, fett 35–40 E%.
- Måttlig lågkolhydratkost: protein > 20 E%, kolhydrater 30–40 E% och fett 40 E%.
- Traditionell diabeteskost: protein 15–20 E%, kolhydrater 50–60 E% och fett 25–35 E%.
- Traditionell diabeteskost med lågt GI: protein 15–20 E%, kolhydrater 50–60 E% och fett 25–30 E%.
- Strikt lågkolhydratkost: protein < 30 E%, kolhydrater 10–20 E% och fett > 50 E%.

Fysisk aktivitet

Fysisk aktivitet har positiva effekter både vid typ 1- och typ 2-diabetes och för att förebygga diabetes. Cellernas insulinkänslighet och syreupptagning ökar liksom HDL-kolesterol. LDL-kolesterol, triglycerider och blodtryck minskar. Sist, men inte minst, bör livskvalitetsaspekten av en god fysisk kondition framhåvas.

Vid typ 1-diabetes har studier kunnat visa ett mindre behov av insulin, medan HbA_{1c} inte påverkats i någon nämnvärd utsträckning. Vid typ 2-diabetes, inte minst vid övervikt, hjälper motion till att sänka P-glukos och minska vikten. Olika typer av motion har dokumenterat värde för att sänka HbA_{1c} (41). Fysisk aktivitet kan innebära en risk för hypoglykemi, främst vid typ 1-diabetes men även vid typ 2-diabetes behandlad med insulin eller sulfonureider. För att förhindra hypoglykemi vid fysisk träning hos insulinbehandlade patienter kan det krävas reduktion av insulindoser och extra kolhydrattillskott både före och efter ett träningspass.

Vid bristande glukoskontroll kan motion leda till stigande P-glukos och ketonkropps bildning. Vid diabetes som debuterat i vuxen ålder tycks detta fenomen vara mest uttalat hos normalviktiga personer med insulinbrist. P-glukos är då ofta kraftigt stegrat, cirka 20 mmol/l, och patienten märker vanligen akuta obehag vid fysisk ansträngning. Vid typ 2-diabetes med övervikt har lågintensiv motion oftast en sänkande effekt också vid P-glukosnivåer omkring 15–20 mmol/l. Personer med typ 2-diabetes bör alltid uppmuntras till regelbunden fysisk aktivitet om de inte har akuta diabetesymtom på grund av uttalad hyperglykemi.

Ökad perifer känslighet för insulin kan kvarstå upp till ett dygn efter ett hårt träningspass. Grundbulten i rådgivningen är patientens egen glukosmätning, som tillsammans med motionens intensitet och duration styr handlandet visavi insulinbehandling och kolhydratintag. Fysisk träning bör undvikas vid högt P-glukos, feber eller ketonuri.

Otränade patienter bör öka dosen av motion gradvis. Bedömning av hjärt-kärlstatus bör göras inför ordination av ökad fysisk träning. Motion bör på alla sätt uppmuntras och utgör, rätt doserad, ett viktigt led i behandlingen av all diabetes.

Fysisk aktivitet på recept (FAR) är en pedagogisk modell som många tillämpar med framgång. Stegräknare är av värde och kan stimulera många att uppfylla egna satta mål för promenader eller jogging. För information om fysisk träning hänvisas till FYSS (Fysisk aktivitet i sjukdomsprevention och sjukdomsbehandling) som innehåller uppdaterade rekommendationer om lämpliga träningsformer vid både typ 1- och typ 2-diabetes (nedladdningsbara pdf-filer).

Behandling av typ 2-diabetes

Förändring av levnadsvanor är grunden för behandling av typ 2-diabetes. Vanligen krävs att patienten inleder en viktreduktion vid övervikt och fetma genom minskat energiintag samt daglig fysisk aktivitet. Vid övervikt och fetma bör en viktredgång på minst 5 % eftersträvas för att väsentligt påverka metaboliska riskfaktorer och blodtryck. Målsättning för glukoskontroll varierar beroende på en rad faktorer som sammanfattas i Terapirekommendation 2. Behandlingsscheman vid insulinbehandling av typ 2-diabetes.

Rökstopp har positiv inverkan på många riskfaktorer inklusive insulinresistens och kardiovaskulär risk. Socialstyrelsens Nationella riktlinjer för prevention och behandling vid ohälsosamma levnadsvanor innehåller rekommendationer om olika metoder för stöd till rökstopp. Läkemedelsbehandling med metformin, om inga kontraindikationer föreligger, ska i första hand påbörjas tillsammans med förändrade levnadsvanor (kostråd och energireduktion, ökad fysisk aktivitet och i praktiken viktredgång hos flertalet), se även Faktaruta 4.

Faktaruta 3. Målvärden för glukoskontroll

Patient	HbA1c-mål (mmol/mol) Medel-P-glukos (mmol/l) Rekommendationsklass/ evidensnivå	Kommentar
Nydiagnostiserad (de första 5–10 åren) Optimal kontroll för att minimera risken för komplikationer.	42–52 7–8,4 Klass I/B	Värden i det nedre intervallet (42–48 mmol/mol) bör eftersträvas hos patienter med: <ul style="list-style-type: none"> • lång förväntad överlevnad (50–55 år eller yngre vid diagnos) • avsaknad av manifest hjärt-kärlsjukdom • avsaknad av andra komplicerande faktorer/samsjuklighet • behandling med läkemedel utan hypoglykemisk risk
Längre, känd diabetesduration (> 10 år) och/eller Problem att uppnå lägre målvärden på grund av biverkningar eller hypoglykemier.	53–69 8,5–10,9 Klass I/A	Värden i det övre intervallet är rimliga hos personer med: <ul style="list-style-type: none"> • biologisk ålder över 80 år • allvarlig hypoglykemi-problematik • manifest hjärt-kärlsjukdom <p>För mer information, se bakgrundsdokument <i>Behandlingsmål och behandlingsstrategier med fokus på glukoskontroll och viktproblematik</i></p>
Sköra patienter	HbA1c-mål bör inte användas Klass I/C	Vid svår kronisk sjukdom, hög ålder eller kort, förväntad överlevnad bör behandlingen inriktas på att undvika symtom på hyper- respektive hypoglykemi och malnutrition.

Rekommendationsklass/evidensgrad avser förslaget HbA1c-intervall för respektive patientgrupp och är baserat på en sammantagen bedömning av effekten på mikro- och makrovaskulär sjukdom. Det saknas evidens för mer exakta målvärden i olika grupper.

Länk till HbA1c-konverterare (omvandlare mellan de olika standarder som finns för HbA1c i världen)

Behandlingsmål och behandlingsstrategier med fokus på glukoskontroll och viktproblematik, Läkemedelsverket 2017

Nationella riktlinjer för diabetesvård, Socialstyrelsen 2017

Dokumentation av kliniska effekter av diabetesläkemedel

Vid typ 2-diabetes med övervikt har det visats att metformin minskar dödlighet och kardiovaskulär sjuklighet och är jämförbar med annan behandling med avseende på gynnsam effekt på mikrovaskulära komplikationer (42). Intensivbehandling med insulin och sulfonureiderna (SU) glibenklamid och gliklazid (inte registrerat i Sverige) har dokumenterats minska risken för mikrovaskulära diabeteskomplikationer (22, 43). För andra SU och meglitinider saknas motsvarande dokumentation (44). Där- emot är effekterna jämförbara vad avser sänkningen av HbA_{1c} som blir 8–20 mmol/mol lägre jämfört med placebo. För övriga äldre diabetesläkemedel saknas dokumentation av långsiktigt gynnsamma effekter på diabeteskomplikationer. De stora studier som genomfördes i början av 2000-talet har utvärderat intensivbehandling med fokus på glukosmål, varvid patienterna oftast behandlats med kombinationer av flera diabetesläkemedel. Stora randomiserade studier av patienter med typ 2-diabetes och känd hjärtkärlsjukdom har visat att kanagliflozin, empagliflozin, liraglutid och semiglutid minskat risken för hjärtkärlsjukdom och njurskada.(3, 4, 5, 6, 7, 8). I Tabell 2 visas en sammanställning av viktiga egenskaper hos läkemedel vid typ 2-diabetes till stöd för individualiserad behandling. Tabell 3 visar viktiga punkter för val av läkemedel till speciella patientgrupper.

Tabell 2. Dokumenterad effekt och egenskaper för glukossänkande läkemedel

Läkemedelsgrupp	HbA1c	Viktförändring	Risk för hypoglykemi	Användning vid nedsatt njurfunktion (GFR < 30 ml/min)	Visad riskreduktion för kardiovaskulär sjukdom (CVD) och/eller mortalitet
Metformin	↓↓	→		Nej	CVD, mortalitet
SU	↓↓	↑	↑	Nej	
Meglitinider (repaglinid)	↓↓	↑	↑	Försiktighet	
Akarbos	↓	→		Nej	
Glitazoner (pioglitazon)	↓↓	↑		Försiktighet	CVD* (dock ökad risk för hjärtsvikt)
DPP-4-hämmare	↓(↓)	→		Ja	
GLP-1-RA	↓↓	↓		Nej	CVD, mortalitet (liraglutid)
SGLT-2-hämmare	↓↓	↓		Nej	CVD, mortalitet** (empagliflozin, kanagliflozin)
Insulin	↓↓↓	↑	↑↑	Ja	

*I PROACTIVE-studien var icke-dödlig hjärtinfarkt, stroke och totalmortalitet sekundära utfallsmått (HR 0,84; 95 % KI 0,72–0,98; p = 0,027)

** Vid hög kardiovaskulär risk har empagliflozin visats ge lägre risk för kardiovaskulär död och totalmortalitet samt kunna ha njurskyddande effekt.

Kanagliflozin har hos patienter med hög kardiovaskulär risk visats minska risken för det sammansatta utfallsmåttet död i kardiovaskulär sjukdom, icke-dödlig stroke och icke-dödlig hjärtinfarkt samt kunna ha skyddande effekt på njurarna

Tabell 3. Patientgrupper/situationer där särskilda övervägande bör göras vid val av glukossänkande läkemedel

Metformin är förstahandsval och utgör basbehandling om inte kontraindikation föreligger, till exempel gravt nedsatt njurfunktion eller katabola tillstånd.

Typ 2-diabetes och samtidigt:	Lämpligt läkemedelsval som tillägg eller alternativ till metformin	Läkemedel som kan övervägas som tillägg eller alternativ till metformin	Tveksamt/olämpligt läkemedelsval	Kommentar
Symtomgivande hyperglykemi	Insulin	-	-	Omprövas när stabil, god glykemisk kontroll uppnåtts.
Manifest kardiovaskulär sjukdom	Empagliflozin Kanagliflozin Liraglutid	Pioglitazon DPP-4-hämmare Insulin		Empagliflozin, kanagliflozin, liraglutid och pioglitazon har i studier visat kardiovaskulär fördel över placebo. För pioglitazon dock i ett sekundärt effektmått, varför resultatet ska tolkas med försiktighet. Observera att pioglitazon är kontraindicerat vid hjärtsvikt. DPP-4-hämmare och GLP-1-receptoragonisten lixisenatid är kardiovaskulärt neutrala.
Hjärtsvikt	Empagliflozin Kanagliflozin	Samtliga läkemedelsgrupper, med undantag för pioglitazon och saxagliptin.	Pioglitazon Saxagliptin	Diuretisk effekt gemensam för klassen SGLT-2-hämmare. Vid behandling med SGLT-2-hämmare, försiktighet hos patient med risk för fotgangrän.
Bristande insulinproduktion med ogynnsam viktneigång och höga P-glukosvärden	Insulin		Övriga	Överväg annan diagnos (typ 1, pankreasinsufficiens av annat skäl). Kontroll av stimulerad C-peptid kan ge vägledning. Vid katabola tillstånd bör insulin användas som basbehandling.
Uttalad fetma	GLP-1-RA SGLT-2-hämmare Akarbos	DPP-4-hämmare	Insulin SU Meglitinider Pioglitazon	
Oproportionellt höga doser insulin i förhållande till BMI	Pioglitazon	DPP-4-hämmare GLP-1-RA		Pioglitazon lämpligt för patienter med insulinresistens utan fetma om inga kontraindikationer finns för detta preparat.
När särskild hänsyn behöver tas till risk för hypoglykemi	Samtliga utom insulin, SU och meglitinider		Insulin SU Meglitinider	
Nedsatt njurfunktion (GFR < 60 ml/min) Observera att metformin är kontraindicerat vid GFR < 30 ml/min	DPP-4-hämmare Insulin	Meglitinider (repaglinid) Pioglitazon	Övriga	Försiktighet med pioglitazon vid gravt nedsatt njurfunktion pga. risk för vätskeretention och hjärtsvikt.
Steroidbehandling i dos som påverkar blodsockret	Insulin			Används vid symtomgivande hyperglykemi när dosökning av ordinerad glukossänkare är otillräcklig.

Samtidig behandling med antipsykotiska läkemedel	Läkemedel med viktreducerande eller viktneutrala egenskaper, se Tabell 2		SU	Antipsykotiska läkemedel ensamt, i synnerhet om det är kombinerat med ohälsosamma levnadsvanor, kan medföra en ogynnsam metabol situation. Viktneutrala eller viktreducerande läkemedel är att föredra. Veckoberedning av GLP-1-RA kan ge ökad följsamhet till behandling.
--	--	--	----	--

Typ av preparat och verkningsmekanismer

Metformin

Metformin sänker P-glukosnivån främst genom minskad glukosnybildning i levern och förbättrat glukosupptag i muskula- turen. Effekter via tarmslemhinnan och direkt verkan på tarm- floran har på senare tid framkastats som potentiella mekanis- mer bakom såväl verkningar som biverkningar, för vidare läs- ning se Läkemedelsverkets bakgrundsdokumentaion om met- formin. Metforminbehandling medför i regel ingen viktökning. Läkemedlet ger inte hypoglykemi i monoterapi.

Metformin absorberas snabbt och når maximal plasmakoncent- ration efter ett par timmar. Den biologiska tillgängligheten är 50–60 %. Medlet metaboliseras inte och är inte protein- bundet. Halveringstiden i plasma är vid normal njurfunktion 1,5–4,5 timmar. Vid kronisk eller akut nedsatt njurfunktion finns risk för ackumulation. Durationen av den P-glukossän- kande effekten är relativt kort, ca 6 timmar. HbA_{1c} sjunker 10–15 mmol/mol i placebokontrollerade studier.

Metformin är förstahandsmedel vid typ 2-diabetes. Dokumen- tation finns för effekt på HbA_{1c}, däremot är kardiovaskulär prevention enbart dokumenterad vid högre BMI. I uppfölj- ningsstudier har visats att även en låg dos metformin (500 mg) kan minska kardiovaskulär sjuklighet, vilket kan motivera fort- satt behandling med låg dos hos patienter som får mag-tarmbi- verkningar vid terapeutiska doser. Kohortstudier har visat lägre cancerdödlighet vid behandling med metformin. Behandlingen inleds med 500 mg metformin två gånger dagligen till huvud- måltiderna. Efter 1–2 veckor kan dosen höjas till 850-1 000 mg 2 gånger/dag. Rekommendationen gäller vid absolut GFR > 60 ml/min (för definition och användning av absolut GFR, se ka- pitlet Skattning av njurfunktion, avsnittet Absolut och relativ GFR. Ofta försvarar gastrointestinala besvär ytterligare doshöj- ning. Dygnsdoser > 2 000 mg ger oftast endast marginell ytter- ligare sänkning av P-glukos, varför alternativ kombinationsbe- handling är att föredra. Metformin kan kombineras med övri- ga diabetesläkemedel inklusive insulin. För att förenkla för pa- tienten finns fasta kombinationer med metformin och flertalet perorala diabetesläkemedel.

Kontraindikationer mot metformin är nedsatt njurfunktion med risk för ackumulation av läkemedlet, svår hjärt-kärlsjukdom, lungsjukdom med risk för hypoxi samt hög ålder. Man bör ställa krav på att patienten är välinformerad och kan upphöra med metformin på egen hand eller i samråd med sjukvården vid akuta situationer (se nedan) som ökar risken för njurfunk- tionspåverkan och ackumulation av läkemedlet. I praktiken in- nebär detta också försiktighet vid förskrivning till äldre.

Metformin kan användas med försiktighet och uppmärksamhet mot minskande njurfunktion även vid absolut GFR i området > 30-59 ml/min där dygnsdosen måste reduceras till 2000 mg (absolut GFR 45-59 ml/min) respektive 1000 mg (30-44 ml/ min). Kontraindikation är GFR < 30 ml/min. Risksituationer som kan medföra ackumulation och kräva dosreduktion eller tillfällig utsättning av metformin är akut sjukdom, som hög fe- ber eller gastroenterit, tillstånd där intorkning och akut sjun- kande njurfunktion utgör en risk. Patienter med metformin bör konsultera läkare eller diabetesjuksköterska vid akut sjukdom för ställningstagande till eventuellt avbrott i behandlingen eller eventuellt byte till annat alternativ.

Det har visat sig att laktacidosis oftast utvecklas hos patienter med normal njurfunktion om de hamnar i en risksituation som ger intorkning eller annan akut försämring av njurfunktionen. Samtidig behandling med NSAID, ACE-hämmare/ARB och SGLT2-hämmare kan innebära att risken ökar.

Tidigare har rekommenderats utsättande av metformin vid röntgenundersökning med jodhaltiga kontrastmedel (till exem- pel vid urografi, angiografi), eftersom dessa kan orsaka över- gående minskning av GFR. Dessa riktlinjer har nu ändrats så att metformin behöver utsättas först vid absolut GFR < 45 ml/ min, där risken för kontrastmedelinducerad njurskada anses öka (45), eller om ytterligare icke-renala riskfaktorer utom di- abetes föreligger. Metforminbehandlingen bör återupptas först 48 timmar efter kontraströntgen och efter att njurfunktionen kontrollerats och befunnits vara normal.

Metformins vanligaste biverkningar är gastrointestinala som förekommer hos cirka 20 % av användarna. Anorexi, illamå- ende, besk metallsmak, diffusa bukobehag, kräkningar och di- arré är inte ovanliga. Dessa biverkningar är dosrelaterade och

kan reduceras om dosökning sker långsamt samt om metformin intas i anslutning till måltid. Nedsatt absorption av kobalamin samt sänkta P-kobalamin och B-folatvärden har påvisats, sällan med makrocytär anemi som följd men risk för myelopati och neuropati måste beaktas. Man bör vara uppmärksam på denna ovanliga biverkning och genomföra en utredning vid kliniska tecken på bristtillstånd och/eller tillstånd med sänkt kobalaminabsorption, som exempelvis atrofisk gastrit, celiaki och Crohns sjukdom.

Under 2000-talet har användningen av metformin mer än 5-dubblats i Sverige. Antalet rapporter om laktacidosis till Giftinformationscentralen har också ökat kraftigt. Internationella sammanställningar av laktacidosis i samband med metformin visar på en dödlighet på mellan 10 och 45 %. Ofta förelåg sådana tillstånd (hög ålder, njur- eller hjärtsvikt, leversjukdom, intorkning eller högt alkoholintag) som allmänt uppfattas utgöra klara kontraindikationer.

Sulfonureider (SU)

SU ökar insulinfrisättningen genom att stimulera receptorer på betacellerna och stänga kaliumkanalerna. SU liksom repaglinid stimulerar insulinfrisättningen även vid lågt P-glukos. Hypoglykemi och viktuppgång är viktiga biverkningar. De vanligaste sulfonureiderna absorberas och metaboliseras snabbt. Metaboliterna är som regel in- eller lågaktiva med undantag av glibenklamid. Halveringstiden i plasma är för glipizid och glibenklamid 2–4 timmar och något längre för glimepirid, 5–8 timmar. Durationen av den P-glukossänkande effekten är ca 24 timmar för såväl glimepirid som glipizid och glibenklamid. SU, kan vara ett alternativ som monoterapi när metformin inte tolereras. Annars används SU oftast i kombination med metformin eller insulin. De viktigaste metabola biverkningarna av SU är hypoglykemi och viktuppgång, som kan förstärkas om SU kombineras med insulin, en kombination som därför kan ifrågasättas eftersom flera andra alternativ finns. Glimepirid och glipizid bör väljas i första hand eftersom hypoglykemiriskerna är störst för glibenklamid. För glimepirid, glipizid bör behandlingen inledas med lägsta tablettstyrkan 1 mg respektive 2,5 mg. Läkemedlen intas cirka 30 minuter före (frukost) måltiden för att maximal effekt ska uppnås. Effekten av insatt behandling bör initialt följas med P-glukosmätningar vid olika tider på dagen (före måltid och 1,5–2 timmar efter måltid). Vid behov ökas dosen med 1 mg respektive 2,5 mg var till varannan vecka, allt efter behandlingssvaret. Doser > 4 mg glimepirid, 10 mg glipizid eller 7 mg glibenklamid ger ingen större P-glukossänkning varför byte av läkemedel eller kombinationsterapi bör övervägas. Engångsdos på morgonen rekommenderas framför tvådosregim. Kontraindikationer mot SU-preparat är graviditet samt överkänslighet mot sulfonamider. En kliniskt betydelsefull interaktion kan ske med acetylsalicylsyra, som i höga doser verkar P-glukossänkande. Livshotande hypoglykemi kan uppträda vid behandling med SU-preparat. Orsakerna är framför allt för hög dosering i förhållande till

sjukdomens svårighetsgrad, eller bristande födointag. Oftast är det äldre patienter som med sin reducerade njurfunktion kan drabbas av svår hypoglykemi. Hypoglykemin kan fortgå i flera dygn, då den beror på ackumulering av läkemedel som måste metaboliseras innan hypoglykemiriskerna avtar. Den kliniska bilden kan erinra om den vid stroke/TIA. Patienterna ska behandlas och noga övervakas inneliggande på sjukhus. Betydande risk för hypoglykemi föreligger också vid nedsatt leverfunktion. Många gamla med nära normalt HbA_{1c}, som behandlas med SU, kan utan större risk avsluta behandlingen helt eller vid behov byta till annat läkemedel. Alkohol ökar risken för hypoglykemi vid behandling med alla SU-preparat, liksom vid insulinbehandling. Bland övriga biverkningar kan nämnas illamående, kräkningar och hudallergiska manifestationer (exantem, fotosensibilitet och urtikaria). Total biverkningsfrekvens är 2–3 %.

Repaglinid

Repaglinid stimulerar insulinfrisättningen liksom SU, genom att stänga beta-cellens kaliumkanaler, depolarisera cellerna och öka kalciuminflödet, vilket leder till insulinfrisättning, även vid låga eller normala P-glukosvärden. I jämförande studier är den glukossänkande effekten av dessa läkemedel jämförbar med effekten av SU (23). Repaglinid har kort verkningstid och intas till måltiderna 1–4 gånger dagligen för att då förstärka insulinfrisättningen. En fördel är ökad flexibilitet för patienten och mindre risk för hypoglykemier på grund av kortare halveringstid än SU. Hypoglykemi kan dock förekomma vilket innebär försiktighet vid behandling hos äldre. Liksom vid SU ökar risken för viktuppgång. Repaglinid kan användas vid nedsatt njurfunktion.

Alfa-glukosidashämmare

Akarbos inhiberar tunntarmsmukosans alfa-glukosidaser som katalyserar nedbrytningen av sammansatta sockerarter till absorberbara monosackarider. Akarbosintag före måltid resulterar i ett långsammare och minskat glukosupptag och lägre risk för hyperglykemi efter måltid. Akarbos absorberas endast i några procent och halveringstiden i plasma är 4–10 timmar. Vid nedsatt njur- eller leverfunktion behövs som regel ingen dosreduktion av akarbos. Toxiciteten är låg. Den glukossänkande effekten av akarbos, vid kliniskt användbara doser, är lägre än för SU och metformin, och motsvarar 3–5 mmol/mol HbA_{1c}. Akarbos är ett andrahandsalternativ som kan användas som tillägg till metformin eller vid metforminbiverkningar hos patienter med lindrig P-glukosstegring. I praktiken är förskrivningen låg på grund av gastrointestinala biverkningar (se nedan). Akarbos kan vid behov kombineras med SU, metformin och insulin. Alfa-glukosidashämmare ökar mängden av icke-absorberbara kolhydrater i kolon, där bakterier hydrolyserar dessa under samtidig gasbildning. Hos 20–30 % av patienterna uppträder meteorism, flatulens och ibland även osmotiskt be-

tingad diarré. Dessa tarmbesvär kan minimeras genom långsam dosökning från 50 mg x 1 till 100 mg x 3. Få patienter kan förväntas acceptera maximal dos (200 mg 3 gånger/dag). Akarboz har i sällsynta fall orsakat måttlig, men reversibel, aminotransferasstegring.

Pioglitazon

Pioglitazon är en PPAR γ (peroxisome proliferator activated receptor)-agonist, som förbättrar glukostolerans och insulinkänslighet. Leverförfettning har rapporterats minska. Pioglitazon är godkänt som monoterapi (särskilt vid övervikt), i kombination med metformin och/eller SU samt i kombination med insulin. Den hypoglykemiska effekten vid monoterapi är jämförbar med SU/metformin. Kombinationsbehandling med SU eller metformin visar en additiv P-glukossänkande effekt med en minskning av HbA_{1c} i storleksordningen 8–14 mmol/mol (46, 47). Hos patienter som sviktar på behandling med SU eller metformin är byte till monoterapi med glitazoner otillräckligt för att sänka P-glukos. I en stor sekundärpreventiv studie har pioglitazon (48) givit en modest reduktion av kardiovaskulära effektmått. Biverkningsbilden vid behandling med glitazoner ger anledning till försiktighet. En metaanalys har visat en tvåfaldig ökning av risken för hjärtsvikt (49), vilket innebär att aktuell eller tidigare hjärtsvikt (NYHA I–IV) är kontraindikationer. Vätskeretention och viktuppgång, som kan bli kraftig, är en följd av PPAR γ -agonisternas effekt på njurar och fettvävnad. Hemodilution kan ge en viss sänkning av B-Hb och hematokrit. Flera studier har rapporterat en ökad frakturrisik och nyligen även minskad bentäthet. EMA har utfärdat en varning för en något ökad risk för blåscancer, varför blåscancer eller tidigare blåscancer är kontraindikationer. Det innebär en rekommendation om ytterligare skärpning av indikationerna för dess användning. Fortfarande rekommenderas mätning av S-ALAT före terapi och därefter regelbundet beroende på kliniskt behov, och leverskada är kontraindikation. För utvalda grupper har pioglitazon fortfarande ett möjligt andrahandsalternativ men biverkningsbilden är ett problem.

GLP-1-receptoragonister

GLP-1 (glucagon-like polypeptide 1), frisätts från L-celler i tunntarm och kolon och förstärker det glukosstimulerade insulinsvaret vid måltid. Förutom att öka insulinfrisättningen hämmar GLP-1 glukagonfrisättningen, ökar mättnadskänslan, minskar aptiten och bromsar ventrikeltömningen. GLP-1 bryts ned mycket snabbt, halveringstid 1–2 minuter, av enzymet DPP-4 (dipeptidylpeptidas), varför injektionsterapi med humant GLP-1 inte är praktiskt möjlig. Därför har två behandlingsalternativ utvecklats. Det ena är de DPP-4-resistenta GLP-1-receptoragonisterna (GLP-1-RA) exenatid, dulaglutid, liraglutid, lixisenatid och semaglutid en EMA-godkänd liraglutidanalogs, som kan ges en gång per vecka. Exenatid är en peptid, som ges subkutant 2 gånger/dygn och vars aminosyrasekvens till 60 % liknar GLP-1 och har dess effekter på insulinfrisättningen och vikt. Exenatid finns även som depåbe-

redning som ges 1 gång/vecka och som bygger på att exenatid bundits till nedbrytningbara laktid-/glykolidpolymerer, i likhet med somastatinanalogen oktreotid-LAR, se vidare kapitlet Kortikosteroider och hypofyshormoner, avsnittet Akromegali. Effekterna på HbA_{1c} är bättre än vid injektioner av exenatid 2 gånger/dag. Liraglutid har 97 % homologi med humant GLP-1 och en halveringstid som medger dosering 1 gång/dygn. Förlängd verkan för liraglutid åstadkoms med samma princip som för insulin detemir, nämligen koppling till en fettsyra som binder till cirkulerande albumin. Dulaglutid är en GLP-1-analog som är kopplad till Fc-fragmentet från humant IgG och ges med en veckas intervall. Lixisenatid är ytterligare en GLP-1-analog, som tas 1 gång/dag i samband med en måltid. I jämförande studier är HbA_{1c}-sänkningen liknande den som för exenatid och liraglutid. Glukosstegring efter måltid är mindre, sannolikt på grund av en starkare hämning av ventrikeltömningen. Långsammare ventrikeltömning som kännetecknar alla GLP-1-RA bidrar till en flackare glukoskurva efter måltid, men orsakar också biverkningar som illamående och kräkning. Bromsning av ventrikeltömningen gör att dessa preparat inte är lämpliga vid autonom neuropati i mag-tarmkanalen. Sitagliptin, vildagliptin, linagliptin och saxagliptin ges i tablettform och hämmar DPP-4 så att effekten av endogent GLP-1 förlängs. I systematiska översikter av DPP-4-hämmare (50, 51, 52) var huvudfyndet att HbA_{1c} jämfört med placebo sjönk 6–7 mmol/mol, vilket är något mindre än effekten av metformin. GLP-RA ger både förbättrad glukoskontroll och viktreduktion på ca 3 kg och för vissa patienter betydligt mer, medan DPP-4-hämmarna är viktneutrala. Vid direkt jämförelse är HbA_{1c}-sänkningen något större med GLP-1-RA jämfört med DPP-4-hämmare. GLP-1-RA har gastrointestinala biverkningar, främst illamående och kräkningar, som tenderar att mildras med tiden. Risken för hypoglykemi är ringa för såväl GLP-RA som DPP-4-hämmare eftersom GLP-1 upphör att stimulera insulinfrisättningen vid normala P-glukosnivåer. För både GLP-RA och DPP-4-hämmare finns en spontanrapportering om fall av pankreatit vilket bör uppmärksammas särskilt om patienten rapporterar misstänkta symtom. I djurstudier av GLP-1-analoger finns signaler om tyreoidcancer, särskilt den sällsynta medullära formen. Regulatoriska myndigheter följer nu aktivt dessa risker med preparaten. Godkända indikationer för de olika inkretinläkemedlen varierar men de är i huvudsak godkända för kombinationsterapi med metformin, SU och glitazoner. Även trippelkombinationer med metformin och SU eller glitazonpreparat är godkänd indikation för vissa. Inkretinbehandling är ett dyrare alternativ till befintlig terapi, där erfarenheterna är allt större vilket bland annat medfört att kardiovaskulär säkerhet och fördelar är väl dokumenterade i stora studier.

SGLT2-hämmare – inhibitor av natrium–glukos-kotransportör 2 (SGLT2)

S-GLT2-hämmare ökar glukosutsöndringen i urinen genom att hämma glukosreabsorptionen i proximala tubuli. Läkemedlet angriper inte någon grundläggande patogenetisk defekt vid diabetes utan minskar blodglukos och vikt genom att dränera det energitillskott som glukos bidrar med, genom att åstadkomma en relativt kraftig glukosuri. Glukosreabsorptionen i njurarna regleras av natrium-glukos-kotransportör 2 (SGLT2) som svarar för mer än 90 % av glukosreabsorptionen. SGLT1 står för resten av glukosreabsorptionen i distala delen av tubuli och är för övrigt den glukotransportör som är starkast uttryckt i tarmens mukosa. SGLT2 drivs energimässigt av Na-K-ATPas. Idag är tre glifloziner godkända i Sverige, dapagliflozin, empagliflozin och kanagliflozin. I kliniska studier förbättrar glifloziner glukoskontrollen i monoterapi och i kombination med de flesta glukossänkande läkemedel inklusive insulin, och är godkänt som monoterapi vid kontraindikation för metformin och i övrigt i kombination med andra diabetesläkemedel. Den glukossänkande effekten är jämförbar med glipizid och metformin. En viss effekt på vikt och systoliskt blodtryck framkommer i en systematisk litteraturoversikt (53). För äldre > 75 år är dokumentationen otillräcklig. Vid intorkning, hypotension och elektrolytrubbningar kan den polyuriska effekten utgöra en säkerhetsrisk. Effekten uteblir vid sänkt njurfunktion (absolut GFR < 60 ml/min).

Insulin

Typ 1-diabetes

I barnåren och adolescensen är med få undantag all diabetes insulinkrävande. Diabetesvård hos unga sköts av eller i nära samråd med barnläkare. Nationellt vårdprogram utarbetas och fastställs av Svenska Barnläkarföreningens delförening för endokrinologi och diabetes och är nyligen uppdaterat, 2017. Akuta tillstånd hos barn med diabetes ska alltid hanteras vid barnklinik eller i nära samråd om transportvägarna är långa. Patienter med typ 1-diabetes ska från insjuknandet behandlas med insulin. I remissionsfasen kan enstaka patienter bli insulinfria. Mycket talar för att en snabb och kraftfull normalisering av P-glukos vid debuten kan förlänga remissionsfasen, se vidare Terapirekommendation 1 "Behandlings-scheman vid insulinbehandling av typ 1-diabetes".

Typ 2-diabetes

Vid uttalade diabetessymtom och höga och symptomgivande P-glukosvärden (> 15-20 mmol/l) är insulinbehandling indicerad vid debuten av typ 2-diabetes. Snabb återhämtning av välbefinnandet och förbättrad funktion av betacellerna sker med insulinbehandlingen. Indikationen för tidigt insulininsättande vid misstänkt typ 2-diabetes stärks om patienten inte är överviktig eller om fastande och stimulerat C-peptidvärde visar < 0,3

fastande respektive < 0,7 nmol/l efter frukoststimulering. När typ 2-diabetes debuterar som hyperglykemiskt hyperosmolärt syndrom (HHS) krävs insulin i akutskedet, men oftast inte permanent, se vidare Terapirekommendation 2 "Behandlingsscheman vid insulinbehandling av typ 2-diabetes".

Underhållsbehandling

Typ 1-diabetes

Grundprincipen för modern insulinbehandling bygger på snabbverkande insulinanalog till måltid i kombination med basinsulin som är långverkande insulinanalog eller i undantagsfall medellångverkande humaninsulin. Idag ges mindre än 98 % av kortverkande måltidsinsulin i form av insulinanaloger och bara undantagsvis används kortverkande humaninsulin. Alternativ till multipla insulininjektioner är behandling med insulinpump som används av 23 % vuxna och 61 % av barn och ungdomar, 2016. Bland vuxna kvinnor har drygt var fjärde insulinpump och bland unga vuxna i åldrarna 18-21 år har drygt var tredje insulinpump. Vanligen ges insulinregimen med snabbverkande insulin före frukost, lunch och middag, och de långverkande insulinanalogerna glargin och detemir till natten (21.00–23.00), eller vid middagsmålet. Den långverkande insulinanalogen glargin har dokumentation även när det gäller för injektion före frukost. Ibland kan antalet doser snabbverkande insulin behöva ökas när intervallet mellan måltiderna är långt eller måltidsinsulindoserna är små. Många patienter väljer injektioner av snabbverkande insulin även före mellanmålen på eftermiddagen eller kvällen. Snabbverkande insulinanaloger, insulin lispro, insulin aspart och insulin glulisin, har ett direkt anslag (0–15 minuter) (54). Patienter med ventrikeltömningsproblem har rapporterat hypoglykemi under pågående måltid. Vid en sådan tidig postprandiell hypoglykemi bör den snabbverkande insulinanalogen ges efter måltid.

Insulinregimer med snabbverkande insulinanaloger före måltid kräver en täckning av basinsulin som medför att dess andel blir mer än hälften av totaldosen insulin. Ofta räcker inte dosering av medellångverkande NPH-insulin eller insulin detemir enbart till natten, utan det krävs en basdos även på morgonen och/eller till lunchen för att eliminera risken att blodets insulinhalt blir för låg mellan måltiderna under dagen. Ett alternativ är att öka antalet doser av den snabbverkande insulinanalogen, exempelvis före mellanmålen på förmiddag och eftermiddag eller att använda en mera långverkande insulinanalog, vilket idag är mycket vanligt vid typ 1-diabetes. För att få snabb absorption ges snabbverkande insulin i det subkutana fettet på buken – långverkande insulinsorter ges oftast glutealt eller i låret men kan även de ges i bukfettet. Vanligen är insulindosen 0,5–0,7 E/kg kroppsvikt/dygn. Doser > 1 E/kg kroppsvikt talar

för insulinresistens. I praktiken finns inga fasta regler för insulindoseringen utan egenmätning av P-glukos och individens levnadsmönster och behov avgör. Vanligen utgörs över hälften av dygnsdosen av basinsulin. Oftast krävs den högsta dosen snabbverkande insulin till frukost och den lägsta till lunch.

Terapirekommendation 1. Behandlingscheman vid insulinbehandling av typ 1-diabetes

	Tillstånd	Insulinsort	Administrationsformer
Vid debut	Ketoacidosis	Snabbverkande humaninsulin	Intravenös infusion
	Hyperglykemi utan ketoacidosis	Snabbverkande insulinanalog (måltidsinsulin) + basinsulin	Multipla subkutana injektioner
Underhållsbehandling	Grundprincip vid typ 1-diabetes	Snabbverkande insulinanalog (måltidsinsulin) + basinsulin	Snabbverkande insulinanalog + insulin glargin 100 e/ml eller 300 E/ml, detemir eller degludek
Tillfällig behandling	Hyperglykemi +/- ketonemi. Akuta tillstånd (feber, infektion, hjärtinfarkt)	Snabbverkande insulinanalog (måltidsinsulin) + basinsulin	Öka dosen vid ordinarie dostillfällen Intravenös infusion vid behov

Behandling med insulinpump

Typ 1-diabetes behandlas i ökande utsträckning med insulinpump. Det kräver en välutbildad och motiverad patient, som på ett systematiskt sätt mäter P-glukos eller kontinuerligt med ”Flash Glucose Monitoring (FGM) eller ”Continuous Glucose Monitoring (CGM) och vid höga värden testar blod för ketoner.

Pumpen avger insulin med en inställbar basal hastighet som kan varieras under dygnet. Drygt halva insulindosen brukar behövas som basal insulininfusion, medan resten ges före måltider eller vid hyperglykemi. Många gånger uppnås stabilare P-glukosnivåer och färre hypoglykemier med pump. Därför har

de Nationella riktlinjerna gett relativt hög prioritet till att använda insulinpump till patienter med svängande blodglukos och frekventa hypoglykemier. HbA_{1c} har visats bli något lägre än vid intermittenta injektioner. Eftersom insulindepån i underhuden är mycket liten är säkerhetsmarginalerna små mot hyperglykemi och ketos, vilket kräver uppmärksamhet från patientens sida. Frekvent glukostestning, samt vid hyperglykemi och akut sjukdom, testning av ketoner i blod eller urin, kan eliminera risken för ketoacidosis. God hygien och regelbundna byten (varannan till var 3:e dag) av stickställen kan eliminera risken för lokala infektioner, som ökar vid kvarliggande infusionskateter. Snabbverkande insulinanaloger används i insulinpumpar. Pumpar, katetrar och batterier är kostnadsfria.

Terapirekommendation 2. Behandlingsscheman vid insulinbehandling av typ 2-diabetes

Initial behandling	
Vid mild till måttlig hyperglykemi	<ul style="list-style-type: none"> • Kost, motion, viktreduktion vid övervikt/fetma • Metformin så länge kontraindikationer och biverkningar inte uppkommer • I så fall kan alla andra läkemedelsklasser användas i monoterapi. Val av läkemedelsgrupp beror på patientens individuella förutsättningar och eventuell samsjuklighet, se Tabeller 2 och 3. • Sätt upp ett individualiserat målvärde för HbA1c och vikt
Vid kraftig hyperglykemi (> 20 mmol/l)	<ul style="list-style-type: none"> • Kortverkande insulinanalog till måltider och NPH-insulin till natten • Alternativt tvåfas insulin för frukost och kvällsmål (17-18-tiden)
Vid hyperglykemiskt hyperosmolärt syndrom	<ul style="list-style-type: none"> • Intravenös infusion av kortverkande humaninsulin, behandling av vätskebalansrubbnig och elektrolytförluster
Underhållsbehandling	<ul style="list-style-type: none"> • Om målvärdet (HbA1c) inte uppnåtts efter 3 (- 6) månader, görs en genomgång om ytterligare förändring av levnadsvanor är realistisk. Om inte detta bedöms genomförbart väljs tillägg ett läkemedel från en annan läkemedelsgrupp med hänsyn till patientens individuella förutsättningar och eventuell samsjuklighet, se Tabeller 2-3. • De flesta diabetesläkemedel är utprovade för kombinationsbehandling med metformin och med varandra, se respektive produktresumé.
Särskilda hänsyn vid kombinationsbehandling	<ul style="list-style-type: none"> • Om två läkemedelsgrupper verkar via samma mekanism kombinationsbehandling olämplig. Det gäller DPP-4-hämmare och GLP-1-receptoragonister (GLP-1-RA) och sulfonureider (SU) och repaglinid. • SU och medellångverkande insulin/långverkande insulinanalog kan undantagsvis kombineras, men den ökade risken för hypoglykemi och viktuppgång bör beaktas och dosreduktion eller utsättande av SU bör övervägas.
Särskilda hänsyn hos olika patientgrupper	<ul style="list-style-type: none"> • Risk för överbehandling måste beaktas, särskilt hos äldre och kroppsligt sköra patienter. Akut svår hypoglykemi och upprepade lätta hypoglykemier kan hota liv och hälsa hos patienter med insulin eller SU/repaglinid. • Den normalt sjunkande njurfunktionen hos äldre påverkar både effekt och risker med ett flertal diabetesläkemedel, som kan behöva sättas ut eller dosen minskas. Det gäller i första hand metformin, SU, insulin och SGLT-2 hämmare men även övriga läkemedel elimination påverkas, se Tabell 2. "Dokumenterad effekt och egenskaper för glukossänkande läkemedel". • Andra patienter där särskild hänsyn kan behöva tas gällande val av läkemedel är till exempel de med övervikt och fetma, manifest kardiovaskulär sjukdom samt de med svår psykiatrisk eller neurologisk sjukdom.

Faktaruta 4. Faktorer att begrunda innan insulinbehandling sätts in vid typ 2-diabetes

- Hur följs rekommendationerna vad avser kost, motion och läkemedelsbehandling?
- Har patienten insulinbrist? Finns anledning att göra C-peptidbestämning?
- Finns autoantikroppar som talar för typ 1-diabetes?
- Pankreatogen diabetes (kronisk pankreatit, pankreascancer)
- Föreligger faktorer som leder till ökad insulinresistens?
 - akut eller kronisk infektion
 - stress
 - obehandlad dyslipidemi
 - annan endokrin sjukdom
 - läkemedel med diabetogen verkan

Typ 2-diabetes

Indikation för insulinbehandling vid typ 2-diabetes föreligger främst när målen för glukoskontroll inte uppfylls med förändrade levnadsvanor och läkemedelsbehandling, se Faktaruta 3.

Insulinbehandling kan anses som relativt kontraindicerad vid alkoholmissbruk och svåra psykosociala problem. Vid uttalad fetma (BMI > 35 kg/m²) kan insulin prövas, men behandlingssvårigheterna är stora oavsett terapi för dessa patienter. GLP-1-RA med sin viktreducerande förmåga kan här vara ett alternativ.

Om insulinbehandling på kraftigt överviktiga diabetespatienter inte har förbättrat glukoskontrollen inom ett halvår, bör man återgå till tidigare terapi och intensifiera behandlingen av övervikten eller byta till GLP-1-RA. Vid fetma > 40 kg/m², och i vissa fall även vid lägre värden, kan viktreducerande kirurgi vara aktuell eftersom effekten på diabetes och andra riskfaktorer är mycket gynnsam. Se kapitlet Övervikt och fetma, avsnittet Kirurgisk behandling.

Innan insulinbehandling inleds bör man överväga om det finns faktorer som kan förklara terapivikten och om de är åtgärdbara på annat sätt än med insulin, se Faktaruta 4. När insulinbehandling sätts in vid typ 2-diabetes bör såväl läkare som patient ta god tid på sig. Det är lämpligt att patienten stimuleras

till egenmätning av P-glukos under några veckor innan insulinbehandlingen påbörjas. Pågående SU-behandling bör i första hand sättas ut eftersom risken för hypoglykemi och viktuppgång kan förstärkas av kombinationen. Metformin bör behållas. De flesta blodglukossänkande läkemedel är idag godkända för kombinationsbehandling med insulin (se respektive produktresumé).

Insulininställningen kan påbörjas med medellångverkande insulin, 0,1–0,2 E/kg kroppsvikt på kvällen, nära sänggåendet. Ökning med 2–4 E åt gången kan sedan ske med ledning av det fastande P-glukosvärdet. Dosökning 1–2 gånger i veckan kan styras av patientens egenmätning, som redovisas (per telefon, mail eller vid besök) till diabetessjuksköterska eller läkare. Insulindosen ökas tills stabila fasteglukosvärden på 5–8 mmol/L uppnås. Uppnått målvärde för HbA_{1c} styr på längre sikt.

En lägre frekvens av främst nattliga hypoglykemier vid användning av insulin glargin och insulin detemir vid typ 2-diabetes är främst dokumenterad vid lågt HbA_{1c}. Frekventa hypoglykemier särskilt nattetid kan motivera användning av långverkande insulinanalog (55). Patienter med kraftig glukosstegring efter måltid, främst efter frukost kan ordinerats tvåfasinsulin. I dessa situationer ges en morgondos före frukosten och en dos före middagen eller ibland före ett sent kvällsmellanmål. Oftast används insulinkombinationer med 25–30 % snabbverkande och 70–75 % medellångverkande insulin. Fördelningen mellan morgon- och kvälldos brukar hamna på omkring 60:40.

Andra insulinregimer förekommer också. Tillägg av enbart snabbverkande insulin i samband med dagens måltider, främst lunch, blir av och till nödvändigt. I stället för att inleda insulinbehandlingen med medellångverkande insulin kvällstid, som i det första exemplet, kan endos före frukost prövas. Studier har inte övertygande visat att någon modell är överlägsen förutom att kombinationen med metformin ger lägre viktökning än övriga insulinregimer. Här finns utrymme för lyhördhet gentemot patientens behov och önskemål.

Insulinbehandling vid terapivikt vid typ 2-diabetes initieras i första hand i öppen vård alternativt i dagvård och genomförs idag i huvudsak inom primärvården. Förutsättningarna för ett gott resultat är att det inom vårdenheten finns läkare med intresse och kunskap inom diabetesområdet samt utbildad diabetessjuksköterska. Tillgängligheten av kunnig personal är väsentlig vid insulininställning och patienten måste lätt kunna nå diabetessjuksköterska eller läkare för att få svar på frågor.

Diabetes hos barn och ungdom

Att tänka extra på vad gäller barn och ungdomar med typ 1-diabetes, se Tabell 4.

Tabell 4. Att tänka extra på vad gäller barn och ungdomar med typ 1-diabetes*

Generellt	<ul style="list-style-type: none"> Barn och ungdomar är ständigt i utveckling: fysiskt, psykiskt, socialt och emotionellt. Det påverkar bland annat deras inställning till sin sjukdom, deras ansvarstagande för sin sjukdom, föräldrarnas roll och insulindosens storlek. Vid akut sjukdom förändras dessutom alla dessa faktorer. Akut sjukdom, fysisk och psykisk stress samt puberteten ökar insulinbehovet. Sträva efter normalt blodglukos! Ge extra insulindoser vid behov. Viktigt att poängtera att de aldrig ska vara utan insulin. Basinsulinet ska täcka hela dygnet och måltidsinsulin behövs vid alla stora måltider och de flesta mellanmål (oberoende av tidpunkten). Lite drygt 62 % barn och ungdomar har insulinpump (Swediabkids årsrapport 2017). Hypoglykemier behandlas med druvsocker, inte mjölk och smörgås.
Akut	<ul style="list-style-type: none"> Tänk alltid diabetes som orsak när du träffar ett dåligt barn. Ta U-/P-glukos frikostigt. Diabetesdebut är alltid akut och patienten ska omedelbart till barnklinik. Kräkningar och buksmärter vid känd diabetes är alltid ketoacidosis tills motsatsen är bevisad. Många ungdomar med diabetes utför egenmätning av P-beta-hydroxybutyrat. Utnyttja denna möjlighet vid P-glukos > 15 mmol/l.

*Hans Edenwall, BVC-enheten Karlskrona

Diabetes hos äldre

Vid diabetes i hög ålder måste man ställa sig frågan vilka hälsovinster en behandling kan ge. Epidemiologiska studier talar för samma relation mellan komplikationer och glukoskontroll, blodtryck och kolesterol hos äldre som hos yngre, men få behandlingsstudier har inkluderat människor över 75 år. Behandling av systolisk hypertoni och statinbehandling har ett starkt stöd i randomiserade studier, medan effekten av glukossänkning inte är dokumenterad. Hos äldre patienter (> 80 år) är

det kliniska omhändertagandet inte sällan dominerat av aterosklerotiska sjukdomar och andra åldersdegenerativa sjukdomar framför riskfaktorintervention. Flera faktorer kan hos äldre personer bidra till ändrade förutsättningar för att upprätthålla en till ålder och eventuell samsjuklighet anpassad glukoskontroll. Lägre fysisk aktivitet och minskat födointag kan leda till såväl underbehandling som överbehandling. Alltför lågt P-glukos kan utgöra ett problem på äldreboenden, särskilt vid de

mens. Förvirring kan bero på hypoglykemi, men misstolkas som ett led i demenssjukdomen. Behandling med SU-läkemedel innebär en ökad risk för långdragen svår hypoglykemi hos äldre personer. Detta bör beaktas i valet av diabetesbehandling såväl i eget boende som i särskilda boendeformer.

Målsättningen för diabetesbehandlingen hos äldre diabetespatienter bör i första hand syfta till frihet från symtom på hyper- eller hypoglykemi. Strävan mot ett lågt HbA_{1c} måste värderas gentemot möjliga vinster som bättre överlevnad och prevention av komplikationer, vilka sannolikt är små eller obefintliga. Efter bedömning av möjliga behandlingsvinster kan målsättningen för HbA_{1c} sättas till < 70 mmol/mol när symtomlindring är det viktigaste målet. Motsvarande plasmaglukosmål är 9 mmol/l i fasta och 13 mmol/l efter måltid. Hyperglykemi har negativa effekter på kognitiv funktion och ADL-funktion hos äldre, vilket bör beaktas när man sätter upp glukosmålen. Hyperglykemi kan göra den äldre trött, initiativlös och inaktiv. Det kan motivera ett behandlingsförsök även hos gamla.

Äldre har ofta högre njurtröskel för glukos, vilket innebär ett visst skydd mot vätskebalansrubbingar vid högt P-glukos. Å andra sidan avtar glukoseliminationen genom njurarna vilket kan bidra till kraftig hyperglykemi och risk för allvarliga hyperosmolära tillstånd. Ibland minskar födointaget och vikten hos mycket gamla, varför SU och insulin måste dosminskas eller behandlingarna helt avbrytas för att undvika hypoglykemi. Lägre glomerulär filtration kan kräva att dosen metformin sänks eller att behandlingen avbryts. Lägre njurfunktion innebär också att behovet av insulin och SU minskar. Insulinbehandling och egenmätning av glukos klaras utmärkt av många äldre, även om vissa kan behöva hjälp från närstående eller hemsjukvård. Det som hos yngre kallas egenvård kan äldre människor ha svårt att klara själva, varför begreppet assisterad egenvård har lanserats. Risker för fotsår och amputation till följd av neuropati och perifer kärlsjukdom ökar kraftigt hos äldre, varför undersökning av fotstatus för att identifiera behov av preventiv fotvård är särskilt viktigt. Synnedsättning och nedsatt rörlighet medför inte sällan att såväl undersökning av fötter och fotvård kräver assistans. Tidig upptäckt av synhotande näthinneförändringar genom screening är viktig hos äldre, eftersom en i tid insatt behandling kan förhindra en synnedsättning som påverkar livskvalitet och behovet av omsorg.

Faktaruta 5. Behandling av hypoglykemi

- Vaken patient rekommenderas 2 dl mjölk och en smörgås, 3 sockerbitar, 1 dl juice eller lättlösliga druvsockertabletter.
- Ej vaken patient bör av ambulans- eller sjukvårdspersonal få glukos (300 mg/ml) intravenöst i volymen 30–50 ml eller mer, tills P-glukos normaliserats eller patienten vaknat. Det är önskvärt att ambulanspersonal ger detta omedelbart när en patient påträffats och diagnosen bedömts vara klar.
- Alternativt kan 0,5–1 mg glukagon injiceras subkutant på lårets framsida eller intramuskulärt. Detta kan utföras av ej tränad sjukvårdspersonal och är även avsett för patientens närstående, som bör ha fått goda instruktioner i förfarandet.

Akuta komplikationer

Hypoglykemi

Ett viktigt mål för patienten är att undvika hypoglykemi. Frekventa hypoglykemier sänker livskvaliteten. Upprepade och djupa hypoglykemier kan ge permanenta hjärnskador och även leda till dödsfall på grund av hjärtarytmi eller trafikolycka. Långvarig diabetes och alltför pressade glukosvärden leder till svårigheter för patienten att i tid uppfatta varningstecken på en hotande hypoglykemi. Genom egenmätning av P-glukos och försök att identifiera andra än de klassiska hypoglykemisymtomen, kan förmågan förbättras att i tid motverka hypoglykemiattacker. Med dagens ambitiösa glukosmål är det svårt, men inte omöjligt, att bryta det kända sambandet mellan god glukoskontroll och frekventa hypoglykemier. För patienter med frekventa svåra hypoglykemier som kräver assistans av utomstående kan en kontinuerlig glukosensor med larmfunktion vara motiverad. Information för att förebygga hypoglykemi bör ur trafiksäkerhetssynpunkt åtfölja utfärdandet av körkortstyg vid diabetes. Man bör alltid försöka fastställa orsaken till svår hypoglykemi, i synnerhet vid upprepning. Regimförändringar kan krävas. Hormonella eller andra medicinska rubbingar kan ligga bakom, till exempel hypotyreos, binjurebarks- eller hypofysinsufficiens, celiaki och njursvikt. Läkemedel kan någon gång ha del i uppkomsten av hypoglykemi (acetylsalicylsyra, ACE-hämmare, angiotensinreceptorblockerare, betablockerare). För behandling av hypoglykemi, se Faktaruta 5. Hypoglykemi hos barn, se Tabell 4, samt kapitlet Akutmedicin på vårdcentral och andra vårdenheter, avsnittet Hypoglykemi.

Ketoacidosis

Ketoacidosis orsakas av en extrem brist på insulinverkan – främst insulinbrist i kombination med insulinresistens framkallad av hormoner som påskyndar leverns glukosproduktion och lipolysen. Tillståndet drabbar främst personer med typ 1-diabetes och i liten utsträckning vid typ 2-diabetes. Det har också rapporterats som en biverkning till behandling med SGLT-2-hämmare. Egenmätning av P-glukos, kompletterad med egenmätning av P-beta-hydroxybutyrat när risken för ketoacidosis bedöms ökad, bör ingå i preventionen av ketoacidosis vid typ 1-diabetes. Vid tillstånd med feber, gastroenterit eller

annan akut sjukdom bör egenmätning för ketoner utföras, som stöd för ökning av insulin dosen. Samma regel gäller för sjukvårdspersonal för inläggande patienter. Speciellt vid utdraget sjukdomsförlopp kan svår acidosis föreligga, trots måttlig P-glukosstegring. Ketoacidosis är idag ovanligt, vilket kan fördröja diagnostik och behandling. Mätning av P-glukos, alltid kompletterad med mätning av ketoner i plasma eller urin, bör därför vara rutin vid omhändertagande av akut sjuka patienter med typ 1-diabetes.

Hos barn är det inte helt ovanligt att diabetesjukdomen debuterar med ketoacidosis som kräver intensivvård. Förutom de klassiska debutsymptomen kan symtom som kräkningar och buksmärtor vara de dominerande. I frånvaro av diarréer och feber bör ketoacidosis vara en differentialdiagnos vid de senare symtomen och man bör då fråga efter symtom som törst, vikt-nedgång och tunga blöjor/stora urinmängder. Barn med ketoacidosis eller misstänkt sådan bör akut remitteras till klinik med barndiabetolog för behandling. Man ger inte laddningsdos av insulin utan startar med vätsketerapi och insulininfusion (0,1 E/kg kroppsvikt/timme för barn > 5 år och hälften för de som är yngre). Mer information om behandling av barn med hyperglykemi utan och med ketoacidosis finns på Svenska Barnläkarföreningens delförenings för endokrinologi och diabetes webbplats.

Efter korrekt diagnos hos vuxna baserad på P-glukos, ketoner och artärgasanalys, bör behandling omedelbart inledas. Det är viktigt att omgående få stopp på ketonbildningen genom att ge insulin, ersätta en ofta mycket betydande brist på vätska och elektrolyter samt att diagnostisera utlösande faktorer.

Vårdenheter, som primärt tar hand om akuta diabetestillstånd, bör ha behandlingsriktlinjer som omgående kan tillämpas. När diagnosen är klar ges 12 E snabbverkande insulin intravenöst, som laddningsdos. Sedan ges antingen kontinuerlig infusion av insulin, ca 6 E/timme, eller intermittenta intramuskulära injektioner (6–8 E), initialt varje timme, senare varannan timme beroende på P-glukosnivå och acidosisgrad. Isoton (9 mg/ml) natriumkloridlösning eller Ringer-acetat är basen för vätskesubstitutionen och bör tillföras med hög takt. Vätskebrist på 6–8 L kan förekomma. Vätskebristen står i proportion till tiden under vilken ketoacidosen utvecklats och aktuella bidragande vätskeförluster (polyuri, feber, hyperventilation, kräkningar, diarré). Infusionshastigheten bör styras av en bedömning av dessa faktorer. Hög ålder och hjärtsvikt kan kräva försiktighet vid uppvätskning. Om andnings- eller cirkulationskollaps hotar, till följd av djup acidosis (pH < 7,0), kan acidosisbehandling med Tribonat® eller natriumvätekarbonat vara motiverad. Denna behandling bör dock endast ges som partiell kompensation under de första 30–60 minuterna. Den viktigaste acidosisbekämpningen sker med insulintillförsel och volymsubstitution. Vid P-glukos ≤ 15 mmol/l ges glukosinfusion (50 mg/ml) för

att förhindra hypoglykemi och alltför snabba osmotiska förändringar, som i sällsynta fall kan ge cerebralt ödem. Detta är ovanligt hos vuxna, men ett allvarligt hot hos små barn vid ketoacidosis. Ofta föreligger stora kaliumförluster som, liksom vätskebrist, hör samman med hur ketoacidosen utvecklats. Kaliumförluster på 300–600 mmol kan förekomma. Lätt hyperkalemi kan förekomma på grund av acidosis och njurfunktionsnedsättning. Kaliumsubstitution bör snarast startas när P-kalium är ≤ 5 mmol/L. I början ges 20–40 mmol/timme, senare i något långsammare takt. Peroral kaliumsubstitution ges när patienten börjat försörja sig själv.

Hyperglykemiskt, hyperosmolärt syndrom (HHS)

HHS drabbar vanligen äldre patienter med typ 2-diabetes och kännetecknas av högt P-glukos (> 30 mmol/L) och hyperosmolalitet med ofta högt P-natrium och betydande hemokoncentration. Tillståndet kräver intensivövervakning och kan kompleras av akuta kardiovaskulära tillstånd. Behandlingen består av uppvätskning i kombination med ibland ganska blygsamma insulin doser och styrs av samma principer som vid ketoacidosisbehandling.

Insulinbehandling vid operation

För att skapa bästa förutsättningar för sårhäkning, låg infektionsrisk och för att undvika hypoglykemi, är P-glukosvärden på 9–13 mmol/l ett lämpligt mål före, under och omedelbart efter en operation. Plasmaglukos bör mätas med 1–4 timmars intervall, beroende på operationens storlek och patientens diabetes. Vid typ 1-diabetes gäller frekventa kontroller, vid typ 2-diabetes glesare intervall.

Sulfonureider kan sättas ut på operationsdagens morgon och postoperativt ersättas med tillfällig insulinbehandling eller återinsättas. Metformin bör inte ges i anslutning till större operationer. Vid större ingrepp kan insulininfusion vara att föredra, antingen blandat med glukos och kalium (GIK), eller som separata infusioner av glukos (50–100 mg/ml) och insulin. GIK-lösning är 500 ml glukoslösning (100 mg/ml) + 16 E insulin + 10 mmol kaliumklorid (56).

Egenmätning

Egenmätning av P-glukos är en förutsättning för att på ett säkert sätt uppnå god glukoskontroll med minskad risk för hypoglykemier. Vid typ 1-diabetes har studier visat ett positivt samband mellan egenmätning av blodglukos och lägre HbA_{1c}. Samtidigt kan egenmätning betraktas som en förutsättning för intensivbehandling. Hos barn förändras insulinbehovet fortlöpande, särskilt under puberteten. Barns fysiska aktivitet varierar mer, liksom matintaget, vilket ökar risken för hypoglykemi och styrker egenmätning av detta skäl. Närmare 80 % av barn och ungdomar använder idag kontinuerlig glukosmätning eller

FGM (Flash Glucose Monitoring). Vid typ 2-diabetes som inte behandlas med insulin är effekterna av egenmätning av glukos mindre och enbart dokumenterade upp till ett år men kan ibland motivera mera regelbunden egenmätning särskilt vid insulinbehandling (57, 58).

Regelbunden glukosmätning och tolkning av P-glukosvärden kan skapa ökad säkerhet och motivation hos patienten. Det pågår en snabb utveckling när det gäller tankning av data och analys av glukoskurvor på mottagningen liksom databearbetning i sensorn eller mobiltelefonen. Potentialen är stor i att denna utveckling underlättar för patienten och kan skapa större trygghet i den egna kontrollen av glukosfluktuationerna.

Äldre patienter kan oftast lätt lära sig att behärska P-glukosmätning, som ersatt uringlukostester. Äldre och handikappade inom omsorg och äldreomsorg bör få hjälp med att genomföra regelbunden blodglukosmätning vid behov.

Egenmätning av ketonuri (vid typ 1-diabetes) kan nyttjas vid akut sjukdom, feber, högt P-glukos eller dåligt allmäntillstånd. Vissa patientkategorier, som pumpbehandlade, ketosbenägna och barn med diabetes, bör ha tillgång till de betydligt dyrare testerna för ketoner (beta-hydroxibutyrat) i blod. De hjälpmedel som finns för egenmätning av P-glukos har som regel god kvalitet överlag, och lokal förskrivningstradition eller upphandling bör vara vägledande vid förskrivningen.

Glukosmätare är i praktiken kostnadsfria. Testremsorna ingår i läkemedelsförmånen eller är upphandlade i landstingen och utfärdas av läkare eller diabetessjuksköterska. Glukostester innebär höga kostnader, vilket ställer krav på att kostnadseffektiviteten beaktas vid ordination av glukostestning. Testresultaten bör ”användas” och inte vara ett passivt registrerande av data, se Tabell 5.

Kontinuerlig subkutan glukosmätning

Bärbara system för subkutan glukosmätning har fått ökad användning, särskilt vid typ 1-diabetes. En glukosensor är trådlöst kopplad till en monitor för avläsning i insulinpump, i en separat avläsningsenhet med minnesfunktion eller till en app i mobilen för att under längre tid följa och diagnostisera glukosfluktuationer som inte fångats med patientens egenmätningar. Glukosnivån i subcutis reagerar dock något trögare än P-glukos vid både stigande och sjunkande värden. Nya sensorer kan larma för snabbt sjunkande eller stigande glukos så att man kan korrigera med extra insulin vid stigande trend eller inta kolhydrater innan farligt låg glukosnivå uppnått. Sensorn kan användas i 6–7 dygn innan byte. Systemen är kostsamma men är motiverade vid hypoglykemi-problematik och oförklarliga svängningar i glukoskontrollen eller när extra strikt glukoskontroll är nödvändig som under graviditet. Via monitor i pump eller en separat mätenhet liksom efter överföring till dator kan glukosvariationer mätas och analyseras och ge stöd för förändringar i levnadssätt eller insulin doser både vid behandling med multipla insulininjektioner och insulinpump. En ny sensor utan larmfunktion lagrar glukosvärden via en sensor som vanligen sätts på överarmen är FGM (Flash Glucose Monitoring). Metoden har fått snabb spridning främst vid typ 1-diabetes men även vid insulinbehandlad typ 2-diabetes. Genom en knapptryckning kan patienten när som helst få fram aktuellt glukosvärde. Mätaren visar trender som indikerar stigande eller sjukande P-glukos men varnar inte med ljudsignal. Bör kontrolleras flera gånger dagligen mot P-glukos särskilt vid låga och höga värden. Kräver att man kontrollerar glukosvärde upp emot 10 gånger dagligen för att väsentligen kunna påverka glukoskontrollen.

Tabell 5. Riktlinjer för glukostestning

Patienter med typ 1-diabetes	
Patienter med insulinpump	Minst morgon och kväll samt i situationer med ändrad livsföring. Helst 4-7 gånger dagligen eller FGM. Varannan vecka glukosprofil med upprepade mätningar under ett dygn.
Behandling med måltids-/basinsulin	Glukosprofiler som vid pumpbehandling samt extra mätningar vid behov.
Nyupptäckt diabetes	4-7 mätningar/dygn före och efter måltid. Stort behov av lärande och att tryggt kunna experimentera med nya levnadsvanor.
Graviditet och planering av graviditet	4-7 gånger/dygn före och efter måltid under hela graviditeten för optimal glukoskontroll. Kontinuerlig subkutan glukosmätning eller FGM tillämpas idag hos majoriteten
Idrott	Testning före och efter fysisk aktivitet för anpassning av insulin dos och kolhydratintag. Vid långvarig fysisk aktivitet utförs testning varje timme för att styra tillförsel av extra kolhydrater.
Barn	P-glukos morgon och kväll för alla barn. Återkommande glukosprofiler för att ändra grundinställningen av insulin. Därutöver föreligger stort behov av extrabestämningar vid ändringar i livsföring. 2-6 mätningar/dygn. Majoriteten av alla barn har idag sensorstyrda insulinpumpar.
Vid problem med labil diabetes, nedsatt förmåga att känna varningstecken på hypoglykemi, frekventa hypoglykemier hos barn, vuxna och under graviditet	FGM eller kontinuerlig subkutan glukosmätning som varnar vid sjunkande P-glukos.
Patienter med typ 2-diabetes	
Kost- och läkemedelsbehandling	Glukoskontroll utgör grunden för val av bästa behandling. Vid debut av typ 2-diabetes ger kontroller möjlighet för patienten att förstå hur kost och motion påverkar glukosnivån. Risken för hypoglykemi är låg, varför systematisk egenmätning av blodglukos inte rekommenderas i de Nationella riktlinjerna. Däremot kan egenmätning vid ej insulinbehandlad typ 2-diabetes ske vid speciella situationer såsom vid förändringar i behandlingen, akut svängande blodglukosvärden eller i pedagogiskt syfte.
Insulinbehandling eller insulin- och tablettbehandling i kombination	Behandlingen innebär risk för hypoglykemi och därmed ett behov av regelbunden egenmätning 3-6 gånger/dygn eller FGM. Även behov av extrakontroller vid nedan nämnda situationer.
Situationer med behov av tätare glukosmätningar	Tillstötande sjukdom, framför allt infektioner Resor, särskilt över tidszoner Ökad fysisk aktivitet Ändrade arbetstider/skiftarbete Alkoholintag Framförande av motorfordon

Laboratoriekontroll

En strävan bör vara att patienten regelbundet registrerar P-glukosmätningar och hypoglykemier. HbA_{1c}, som återspeglar glukoskontroll under de senaste 6-8 veckorna, bör mätas vid varje besök men vid behov även mellan besök hos diabetessjuksköterska eller läkare. En tillfällig ökning av P-glukos höjer HbA_{1c} snabbare än den tid det tar för återgång till den habituella nivån. All analys av HbA_{1c}, även patientnära metoder, bör vara föremål för kvalitetssäkring inom EQUALIS. Mätning av HbA_{1c} baseras på en IFCC-standard och uttrycks i mmol/mol (HbA_{1c}/HbA). För de patienter som fortfarande är ovana vid att inte uttrycka HbA_{1c} i procent eller nyutbildad vårdpersonal som har svårt att tolka äldre HbA_{1c}-värden i gamla journa-

ler finns konverteringstabeller och information på EQUALIS webbplats. Vid typ 1-diabetes rekommenderas HbA_{1c}-bestämning 3-4 gånger/år och vid typ 2-diabetes 2 gånger/år. Fasteplasmaglukos korrelerar oftast relativt väl med HbA_{1c} vid typ 2-diabetes.

Insulintyper

Fysikalisk-kemiska egenskaper, duration, blandbarhet och hållbarhet

I de snabbverkande insulinanalogerna insulin lispro, insulin aspart och insulin glulisin har följande förändringar gjorts jämfört med humaninsulin. För insulin lispro har ordningsföljden mellan två aminosyror kastats om, i insulin aspart har prolin bytts mot asparaginsyra i position B28 och i insulin glulisin har Asn har ersatts av Lys i position 3 och Lys ersatts av Glu i position 29 i insulinets B-kedja. Dessa åtgärder medför snabba-

re absorption och därigenom snabbare, men kortvarigare biologisk effekt. Farmakodynamiskt har dessa tre snabbverkande analoger likartade effekter, se Tabell 5. Nyligen har insulin aspart kommit i en ny beredning, FiAsp med tillsats av nikotinamid, vilket resulterar i ett något snabbare anslag och kortare effektduration.

Humaninsulin framställs biosyntetiskt med rekombinant DNA-teknik. Utveckling av insulinbindande antikroppar kan förekomma, men detta har sällan någon klinisk betydelse. Humaninsulinernas andel av förbrukningen i Sverige är sjunkande och insulinanalogerna utgör idag cirka 80 %.

Snabbverkande insulin är en klar lösning med neutralt pH som tillhandahålls i flaskor, i förfyllda ampuller till insulinpennor för flergångsbruk eller i engångspennor av plast. Snabbverkande insulin är ett akut- eller måltidsinsulin och kan ges intravenöst, intramuskulärt eller subkutant.

Medellångverkande insulin är en suspension av kristaller, i vilka insulin bildar komplex med protamin (NPH). Det innebär att en flaska eller ampull måste vändas ett antal gånger före injektion och blandas med en plastkula för att insulinkoncentrationen ska bli jämn. Insulinsuspensioner kan endast injiceras subkutant. Medellångverkande insulin av NPH-typ finns i samma typer av förpackningar som snabbverkande insulin. Alla tillverkare har inte ett fullt sortiment av pennor och ampuller för humaninsuliner varför val av injektionshjälpmedel kan innebära byte av tillverkare.

Insulin glargin är en långverkande insulinanalog med en duration upp till 24 timmar. Med substitution av en och tillägg av två aminosyror höjs insulinets isoelektriska punkt så att det faller ut vid kroppens pH, för att sedan långsamt och utan tydliga koncentrationstoppar absorberas i blodet. Jämförande studier mot NPH-insulin har visat något lägre fasteglukosvärden och lägre frekvens av hypoglykemier under natten och samma eller marginellt lägre HbA_{1c}. En viss reduktion av insulindosen rekommenderas vid byte från medellångverkande humaninsulin. Den individuella variationen är betydande när det gäller behovet av dosändring vid byte till insulin glargin. Steady state-nivån uppnås efter 2–4 dygn vid dosering 1 gång/dygn.

Insulin detemir har förlängd verkan genom att en fettsyra koppats till insulinmolekylen. Fettsyradelen binds till albumin, som långsamt släpper insulinmolekylen fri. Insulin detemir har längre verkan än NPH, men kortare än insulin glargin. Biotillgängligheten är 60 % varför doserna måste anpassas därefter.

Insulin degludek är det senaste tillskottet av långverkande insulinanaloger. Tre olika former av insulin degludek har godkänts 2012 av EMA, dels i form av två styrkor, 100 E/ml (600 nmol/ml) och 200 E/ml (1 200 nmol/ml), dels som ett tvåfasinsulin som består av snabbverkande insulin aspart och insulin deglu-

dek (100 E/ml) och nu även i kombinationsberedning med liraglutid (100 E/ml och 3,6 mg/ml). I insulin degludek har aminosyran treonin (B30) i änden av insulinets B-kedja tagits bort och där har i stället kopplats en 16 kolatomer lång fettsyra, via glutaminsyra till lysin (B29). På plats i underhuds fett bildas lösliga och stabila multihexamerer, från vilka monomert insulin lösgörs och resorberas i långsam takt. Halveringstiden för insulin degludek, 25 timmar, är dubbelt så lång som för insulin glargin. Durationen är cirka 42 timmar. En stabil nivå uppnås efter cirka 3 dygn. Variabiliteten i den glukossänkande effekten är betydligt mindre än för insulin glargin. I de flesta behandlingsstudier som publicerats har insulin degludek jämförts med insulin glargin givet till natten. Vid både typ 1- och typ 2-diabetes är resultaten väsentligen samma vad gäller HbA_{1c} och glukosnivåer. Däremot är generellt risken för uppmätbara symptomgivande hypoglykemier lägre för insulin degludek. Insulintyper och deras effektduration presenteras i Tabell 6.

Kombinationer av snabbverkande insulinsorter och NPH (tvåfasinsulin) finns för patienter, främst vid typ 2-diabetes, hos vilka kraven på frekvent justering av dosen är mindre. Idag används nästan enbart preparat där både den snabbverkande delen och den medellångverkande delen (NPH-principen) är insulinanaloger. Av insulininnehållet utgörs 25–50 % av snabbverkande insulin. Snabbverkande humaninsulin börjar verka efter ca 30 minuter, når maximal effekt efter 1–3 timmar och verkar under 5–8 timmar. Effekten av snabbverkande insulinanaloger börjar 0–30 minuter efter injektion, når maximal effekt efter 0,5–1,2 timmar och har en duration på 2–5 timmar. NPH-insulin börjar verka efter 1–2 timmar, når maximum efter 4–12 timmar och kan verka upp till 24 timmar.

I produktresuméerna/Fass är inte informationen om verkningsduration samordnad, men i praktiken kan man räkna med att insulin av samma typ har samma effekt och duration, oberoende av tillverkare, se Tabell 5. De vida intervallen som anges beror dels på insulinets dosberoende kinetik, dels på en betydande dag-till-dagvariation i insulinabsorptionen. Insulin är mycket hållbart, men bör inte exponeras för starkt solljus och värme eller temperaturer under 0 °C, då effekten kan avta. Försök har visat att insulinlösningar och suspensioner är stabila i 30 månader i kylskåpstemperatur. Cirka 10 % nedgång i aktivitet noterades efter ca 1,5 år i rumstemperatur. Patienterna bör rekommenderas att förvara insulinförrådet i kylskåp. Den penna eller insulinflaska man för tillfället använder kan dock förvaras i rumstemperatur. De som använder insulinflaskor (10 ml) exempelvis till insulinpump bör inte använda dessa längre än 4 veckor, på grund av risken för bakteriekontamination vid upprepade stick genom gummimembranen. I praktiken inträffar ytterst sällan infektioner vid injektionsstället. Undantaget är vid kvarliggande nål, som vid behandling med insulinpump. Då motiverar bland annat infektionsrisken byte av nål och injektionsställe varannan till var tredje dag.

Tabell 6. Insulintyper och deras effektduration*

Basinsulin	Produktnamn	Duration
Humaninsulin NPH (medellångverkande)	Insuman Basal Humulin NPH Insulatard	12–18 timmar*
Insulin degludek (långverkande insulinanalog)	Tresiba	> 24 timmar
Insulin detemir (långverkande insulinanalog)	Levemir	12–20 timmar**
Insulin glargin 100 E/ml (långverkande insulinanalog)	Lantus Abasaglar Lusduna	Upp till 24 timmar
Insulin glargin 300 E/ml (långverkande insulinanalog)	Toujeo	> 24 timmar
Snabbverkande insulin	Duration (maxeffekt)	
Humaninsulin	Actrapid Humulin Regular Insuman Rapid	4–6 timmar (1,5–2,5 timmar)
Måltidsinsulin*** (snabbverkande insulinanalog)		
Insulin aspart	Fiasp#, NovoRapid	2–4 timmar (0,5–1,0 timmar)
Insulin glulisin	Apidra	2–4 timmar (0,5–1,0 timmar)
Insulin lispro	Humalog	2–4 timmar (0,5–1,0 timmar)

Lokala reaktioner

Lokal insulinöverkänslighet kan ibland förekomma, övergående i samband med start av insulinbehandling. Insulinallergi av IgE-typ och med urtikaria är mycket ovanligt. Lipohypertrofi, det vill säga fettkuddar till följd av insulinets stimulerande effekt på fettvävstillväxt, är ett vanligt problem. Det kan undvikas om injektionsställena varieras. Långsammare insulinabsorption i fettkuddarna fördröjer effekten av snabbverkande insulin. Lipohypotrofi är mycket ovanligt idag eftersom bara högrenat insulin används.

Injektionsteknik

Vanligen injiceras snabbverkande insulin i underhudsfettet på buken och basinsulin högt glutealt eller på låret. Man utnyttjar den snabbare absorptions hastigheten i buken för att få insulinets verkan att sammanfalla med glukosstegringen efter måltid. De vanligaste kanyllängderna för vuxna är 6–8 mm.

Vid injektion i buk och lår bör alltid ett hudveck lyftas upp, eftersom många (speciellt yngre män) har ett så tunt underhudsfettlager att insulinet lätt hamnar intramuskulärt. Intramuskulär injektion ger snabbare insulinabsorption med risk för hypoglykemi och alltför kort duration. Vid injektion i ”stussens” övre del kan injektionen ges vinkelrätt mot huden eftersom underhudsfettets tjocklek är tillräckligt för att inte riskera intramuskulär injektion.

Hjälpmiddel för injektioner och egenmätning

Insulinpennor, kanyler och sprutor för engångsbruk är kostnadsfria hjälpmedel. Det gäller även vissa desinfektionsmaterial. För glukosmätning i finger eller på armen är tvätt med tvål och vatten tillfyllest. Praxis är att få patienter använder desinfektion av injektionsstället. Detta har inte höjt risken för lokala infektioner, som i praktiken är i det närmaste obefintlig med undantag av behandling med insulinpump där det ibland kan förekomma och desinfektion av infusionsstället rekommenderas. Synskadade kan oftast använda idag förekommande insulinpennor. Glukosmätare med ”röst”, som anger glukosvärdet, kan efter ansökan erhållas som handikaphjälpmiddel. Kvarliggande Insuflon® nål, som byts regelbundet är för vissa patienter, till exempel vid stickrädsla, en värdefull hjälp som är kostnadsfri.

Faktaruta 6. Uppföljning

- Kontrollintervall enligt lokala vårdprogram/individuellt behov, minst årligen
- Levnadsvanor – fysisk aktivitet, matvanor, rökning och viktutveckling
- Individuell probleminventering, hypoglykemier, behandlingsplan
- Livskvalitet, information, råd och motivation
- Glukoskontroll (HbA_{1c}) och egenmätning av glukos
- Ögonbottenundersökning med 2/3 årsintervall (typ-1/typ-2) eller oftare vid behov
- Kontroll av mikro-/makroalbuminuri, P-kreatinin eller cystatin C och P-lipider årligen
- Blodtryck och fotundersökning (monofilament) vid varje besök, minst årligen
- Symtom eller tecken på kardiovaskulär sjukdom (EKG när indicerat)

Diabeteskontroller

De regelbundna läkar- eller diabetessjuksköterskekontrollerna vid diabetes ska omfatta en individuell rådgivning och utbildning i egenvård, anpassad till patientens behov, förutsättningar och erfarenheter, se också Faktaruta 6. En stor del av diabetesutbildningen kan med fördel hållas i grupper om 6–8 deltagare. Diabetesskola vid typ 1-diabetes har en lång tradition.

Inom primärvården finns liknande verksamhet för personer med typ 2-diabetes. Det är angeläget att i första hand utforma en sådan strukturerad undervisning för personer med nyupptäckt typ 2-diabetes. Undervisningen bör omfatta ett flertal undervisningsstillfällen där basal kunskap om diabetes och dess behandling tas upp. Utformningen av gruppundervisningen får ske utifrån lokala förutsättningar och bör bara förmedlas av personer med pedagogisk utbildning, se Nationella riktlinjer för diabetesvården 2017.

Målsättning med behandlingen bör utgå ifrån rekommendationerna i terapiavsnitten men ska alltid formuleras i samråd med patienten.

Referenser

1. Intensiv glukossänkande behandling vid diabetes. En systematisk litteraturoversikt. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 2010. SBU-rapport nr 196. ISBN 9789785413324.
2. Stettler C, Allemann S, Juni P, et al. Glycemic control and macrovascular disease in types 1 and 2 diabetes mellitus: Meta-analysis of randomized trials. *Am Heart J*. 2006
3. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015
4. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, Nissen SE, Pocock S, Poulter NR, Ravn LS, Steinberg WM, Stockner M, Zinman B, Bergenstal RM, Buse JB; LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016
5. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, von Eynatten M, Matthews M, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Zinman B; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016
6. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, Lingvay I, Rosenstock J, Seufert J, Warren ML, Woo V, Hansen O, Holst AG, Pettersson J, Vilsbøll T; SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016
7. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erond N, Shaw W, Law G, Desai M, Matthews DR; CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017
8. Mann JFE, Ørsted DD, Brown-Frandsen K, Marso SP, Poulter NR, Rasmussen S, Tornøe K, Zinman B, Buse JB; LEADER Steering Committee and Investigators. Liraglutide and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes *N Engl J Med*. 2017
9. 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
10. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes *N Engl J Med*. 2008
11. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group *BMJ*. 1998
12. Patel A; ADVANCE Collaborative Group, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Woodward M, Billot L, 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
13. Turnbull F, Neal B, Algert C, et al. Effects of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events in individuals with and without diabetes mellitus: results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Arch Intern Med*. 2005
14. 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
15. Nationella riktlinjer för diabetesvården 2017 – Stöd för styrning och ledning. 2017. Artikelnummer: 2017-5-31 ISBN: 978-91-7555-424-2
16. Sjöholm Å. Ketosbenägen typ 2-diabetes kan förväntas öka i Sverige. *Läkartidningen*. 2017;114:EA79.
17. Lilja M, Jansson S, Alvarsson M, Aldrimer M, Nordin G, Attvall, S. HbA1c blir kompletterande metod för diagnostik av diabetes. Samordnat införande i Sverige januari 2014. *Läkartidningen* 2013;110:CLDX
18. SWEDIABKIDS Nationellt kvalitetsregister för barn och ungdomar med diabetes. Årsrapport 2012.
19. Patientutbildning vid diabetes. En systematisk litteraturoversikt. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 2009. SBU-rapport nr 195. ISBN 9789185413300.
20. Läkemedelsbehandling för glukoskontroll vid typ 2-diabetes. Information från Läkemedelsverket 2017;28(4).

21. Turnbull FM, Abraira C, Anderson RJ, Byington RP, Chalmers JP, Duckworth WC, et al. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009;52:2288–98.
22. ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, Marre M, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2. *N Engl J Med*. 2008;358:2560–72.
23. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;359:1577–89.
24. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, Buse JB, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358:2545–59.
25. Rydén L, Grant PJ, Anker SD, Berne C, Cosentino F, Danchin N, et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J*. 2013;34:3035–87.
26. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 ESH/ESC 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). *Eur Heart J*. 2013;31:1281–357.
27. ACCORD Study Group, Cushman WC, Evans GW, Byington RP, Goff DC Jr, Grimm RH Jr, Cutler JA, et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2010
28. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Burnier M, Caulfield MJ, et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *Blood Press*. 2009;18:308–47.
29. Tuomilehto J, Lindström 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;344:1343–50.
30. 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;346:393–403.
31. Gregg EW, Chen H, Wagenknecht LE, Clark JM, Delahanty LM, Bantle J, et al. Association of an intensive lifestyle intervention with remission of type 2 diabetes. *JAMA* 2012;308:2489–96.
32. Gillies CI, 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;334:299.
33. Kost vid diabetes – en vägledning till hälso- och sjukvården. Socialstyrelsen 2011. Artikelnr 2011-11-7. ISBN 9789186885625.
34. Mat vid diabetes. En systematisk litteraturoversikt. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 2010. SBU-rapport nr 201. ISBN 9789185413379.
35. Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J, Covas MI, Corella D, Arós F, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med*. 2013;368:1279–90.
36. Bravata DM, Sanders L, Huang J, Krumholz HM, Olkin I, Gardner CD. Efficacy and safety of low-carbohydrate diets: a systematic review. *JAMA* 2003;289:1837–50.
37. Bueno NB, de Melo IS, de Oliveira SL, da Rocha Ataide T. Very-low-carbohydrate ketogenic diet v. low-fat diet for long-term weight loss: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Nutr*. 2013;1-10.
38. Kodama S, Saito K, Tanaka S, Maki M, Yachi Y, Sato M, et al. Influence of fat and carbohydrate proportions on the metabolic profile in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care*. 2009;32:959–65.
39. Noto H, Goto A, Tsujimoto T, Noda M. Low-carbohydrate diets and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *PLoS One*. 2013;8:e55030.
40. Fung TT, van Dam RM, Hankinson SE, Stampfer M, Willett WC, Hu FB. Low-carbohydrate diets and all-cause and cause-specific mortality: two cohort studies. *Ann Intern Med*. 2010;153:289–98.
41. Umpierre D, Ribeiro PA, Kramer CK, Leitão CB, Zucatti AT, Azevedo MJ, et al. Physical activity advice only or structured exercise training and association with HbA_{1c} levels in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2011;305:1790–9.
42. 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;352:854–65.
43. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 1998;352:837–53.
44. Black C, Donnelly P, Mcintyre L, Royle PL, Shepherd JP, Thomas S. Meglitinide analogues for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007: CD004654.

45. Sterner G, Fridh A. GFR-gränsen har sänkts för metformin vid typ 2-diabetes Nya rekommendationer vid nedsatt njurfunktion och undersökning med jodkontrastmedel. *Läkartidningen*. 2018;115:E397.
46. Richter B, Bandeira-Echtler E, Bergerhoff K, Clar C, Ebrahim SH. Rosiglitazone for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007: CD006063.
47. Richter B, Bandeira-Echtler E, Bergerhoff K, Clar C, Ebrahim SH. Pioglitazone for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006: CD006060.
48. 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;366:1279–89.
49. 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;370:1129–36.
50. Karagiannis T, Paschos P, Paletas K, Matthews DR, Tsapas A. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for treatment of type 2 diabetes mellitus in the clinical setting: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2012;344:e1369.
51. Vilsbøll T, Christensen M, Junker AE, Knop FK, Gluud LL. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on weight loss: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ* 2012;344:d7771.
52. Shyangdan DS, Royle P, Clar C, Sharma P, Waugh N, Snaith A. Glucagon-like peptide analogues for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;5:CD006423.
53. Clar C, Gill JA, Court R, Waugh N. Systematic review of SGLT2 receptor inhibitors in dual or triple therapy in type 2 diabetes. *BMJ Open*. 2012;18;2:e001007.
54. Siebenhofer A, Plank J, Berghold A, et al. Short acting insulin analogues versus regular human insulin in patients with diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;19:CD003287.
55. Horvath K, Jeitler K, Berghold A, et al. Long- acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;2:CD005613.
56. Welschen LM, Bloemendal E, Nijpels G, et al. Self-monitoring of blood glucose in patients with type 2 diabetes who are not using insulin. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;2:CD005060.
57. Egna mätningar av blodglukos vid diabetes utan insulinbehandling. En systematisk litteraturoversikt. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 2009. SBU-rapport nr 194. ISBN 9789185413317.
58. Agardh CD, Berne C. red. 4:e uppl. Stockholm: Liber AB; 2010. ISBN 978914709331-1.

För vidare läsning:

1. Att förebygga aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom med läkemedel - behandlingsrekommendation. Information från Läkemedelsverket. 2014;(25)5.
2. Nationella riktlinjer för diabetesvården 2017 – Stöd för styrning och ledning. 2017. Artikelnummer: 2017-5-31 ISBN: 978-91-7555-424-2

© Läkemedelsverket | Senast ändrad: 2018-09-28 14:05