

Niina Matikainen, Daniel Gordin ja Merja Laine

Kohti tyypin 2 diabeetikon yksilöllistä hyperglykemian hoitoa

Tyypin 2 diabetes on monimuotoinen sairaus, jonka räjähdysmäinen yleistyminen asettaa suuria haasteita avoterveydenhuollon lääkäreille. Yksilöllisen hoidon suunnittelu on nykyisin kuitenkin mahdollista. Hoidossa huomioitavia seikkoja ovat potilaan painon lisääntymisen ja hypoglykemian riski sekä hoitoon sitoutuminen. Uusien tutkimusten perusteella saattaa olla mahdollista tunnistaa tarkemmin diabeteksen alaryhmä sekä erityispiirteet, kuten insuliinihoidon aloitusta vaativa insuliinin puute sekä vaikea insuliiniresistenssi. Vaikeaan insuliiniresistenssiin liittyy suuri munuaissairauden ja muiden diabeteksen liitännäissairauksien riski. Näiden alaryhmien tunnistamiseen riittää kliinisten piirteiden lisäksi tarvittaessa insuliininerityksen eli aterianjälkeisen C-peptidinerityksen sekä glutamaattidekarboksylaasivastainepitoisuuksien mittaaminen. Iäkkäänä diabetekseen sairastuvan potilaan komplikaatioiden kehittymisen vaaraa on tärkeää suhteuttaa hypoglykemiariskiin, jolloin hoitotavoitteita voidaan harkitusti keventää. Diabeteslääkkeiden päätapahtumatutkimusten pohjalta tapahtuvilla hoitovalinnoilla voidaan vaikuttaa diabetespotilaan munuais- ja sepelvaltimotaudin, sydämen vajaatoiminnan ja jopa kuoleman riskiin.

Tyyppin 2 diabeteksen (jatkossa diabeteksen) hoidossa tärkeää on sairauden ehkäisy noudattamalla suositeltuja terveellisiä elintapoja. Ansiokas kotimainen diabeteksen ehkäisy tutkimus (DPS) antoi tähän runsaasti eväitä jo lähes kaksikymmentä vuotta sitten (1). Siitä huolimatta vauhti, jolla elintapamme – erityisesti ravinto- ja liikuntatottumuksemme – ovat muuttuneet epäedullisiksi, on ylittänyt moninkertaisesti ehkäisytoimien tehon. Diabeteksen ilmaantuvuuden lisääntyminen on ollut hämmästyttävää, 25 viime vuoden aikana jopa 60 % (2).

Insuliiniresistenssin myötä beetasolut lisäävät insuliinineritystä estääkseen glukosipitoisuuden suurenemisen. Mikäli beetasolujen insuliininerityskapasiteetti tai toimintakyky heikkenee, verenglukosipitoisuus lisääntyy ja kehittyy diabetes (3). Diabetekseen sairastuneet tarvitsevat hyperglykemiaan lääkehoitoa. **KUVASSA** esitetään kudostasolla eri lääkeaineiden tärkeimmät vaikutuskohdat tämän monimutkaisen tapahtumasarjan patogeneesiin tai glukosin aineenvaihduntaan.

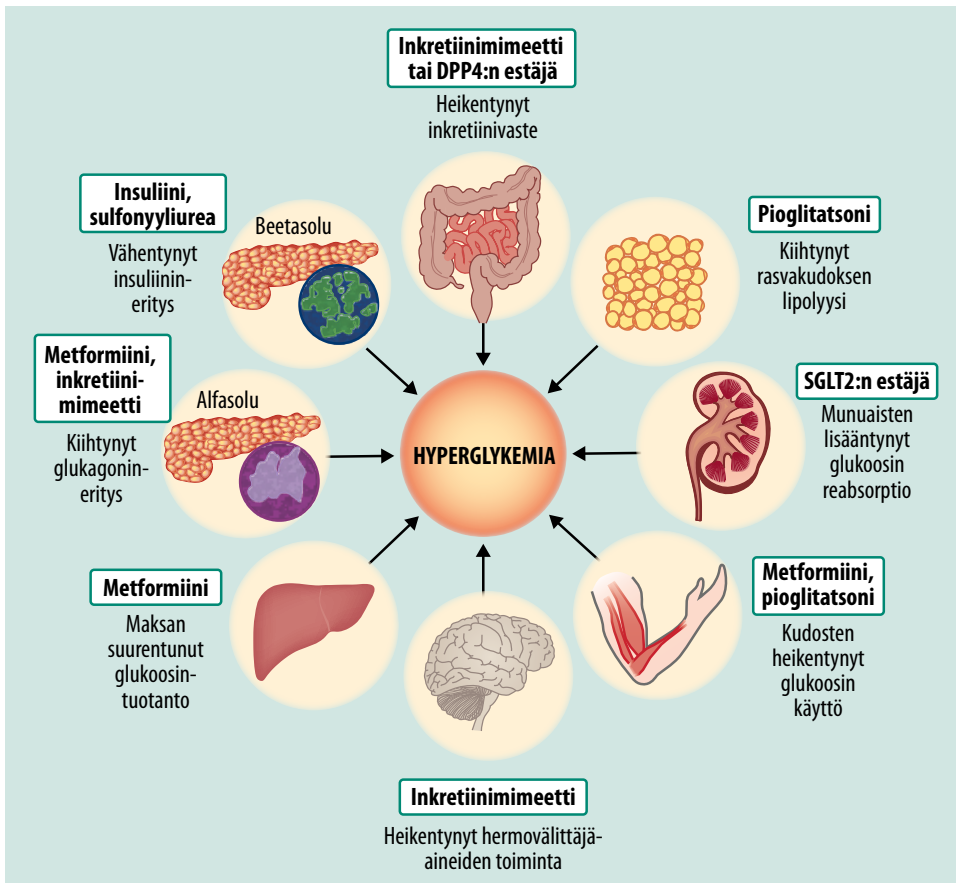
Yksilöllisessä hoidon valinnassa huomioidaan potilaan diabeteksen erityispiirteet, elämäntilanne, hoitoon sitoutuminen, muut sairaudet, hoidon turvallisuus, eri tekijöiden yhteisvaikutukset sekä hoidon kustannukset. **TAULUKOSSA 1** esitetään diabeteksen eri alamuodot. Elintapahoito on aina jokaisen diabetesta sairastavan perushoito (**TAULUKKO 2**). Diabeteksen hoidon tavoite on säilynyt ennallaan: hyvällä hyperglykemian hoidolla pyritään ehkäisemään akuutti hengenvaarallinen hyperglykemia (lyhytaikainen tavoite) sekä sairastuvuus ja kuolleisuus mikro- ja makrovaskulaarisiin komplikaatioihin (pitkäaikainen tavoite).

Tässä katsauksessa emme käsittele tarkemmin diabeteksen elintapahoitoa tai kohonneen verenpaineen, rasva-aineenvaihdunnan häiriön taikka antitromboottista hoitoa.

Insuliinin puute vai insuliiniresistenssi?

Diabeteksen hoitotasapainon mittarit, päivittäiset verenglukosiarvot ja pitkäaikainen hemo-





KUVA. Tyypin 2 diabeteksen patogeneesin kahdeksan keskeistä ongelmaa, joiden vaikeus vaihtelee yksilön geneettisen taustan ja ulkoisten olosuhteiden mukaan. Yksilöllisten patogeneettisten piirteiden perusteella on mahdollista valita sopivin lääke tai lääkeyhdistelmä (3).

globiini A_{1c} (HbA_{1c}) ohjaavat pitkälti hoitopäätösten tekoa. Nämä mittarit eivät kuitenkaan kerro ongelman syytä eivätkä sitä, miten hoitoa tulisi tehostaa. Suurimmalla osalla diabetesta sairastavista ilmenee vaihteleva yhdistelmä insuliinipuutetta ja insuliiniresistenssiä.

Tulevaisuudessa voi olla mahdollista yhdistää kliinistä ja geneettistä tietoa yksilöllisen lääkehoidon suunnittelemiseksi. Hyvä osoitus tästä on suomalais-ruotsalainen tutkimus, joka jakaa diagnoosivaiheen tietojen pohjalta diabetesta sairastavat viiteen eri alaryhmään: autoimmuunidiabetekseen (latent autoimmune diabetes in adults, LADA), vaikeaan ei-autoimmuuniperäiseen insuliinipuutosdiabetekseen, vaikeaan insuliiniresistenssidiabetekseen, lihavuuteen liittyvään lievään diabetekseen ja ikääntymiseen liittyvään lievään diabetekseen

(4). Tämän tutkimuksen seurantatietojen perusteella insuliiniresistenteillä diabetespotilailla näyttää olevan suurin riski saada mikrovaskulaarisia komplikaatioita, erityisesti diabeettista nefropatiaa, jopa hyvästä glukoositasapainosta huolimatta. Sen sijaan iäkkäänä diabetekseen sairastuneen henkilön, jolla ei ilmene merkittävää insuliiniresistenssiä, diabetekskomplikaatio-riski näyttää olevan pieni. Voimakkaasti ylipainoiset sairastunevat diabetekseen selvästi muita nuorempina (4). Tutkimus on tärkeä avaus kohti tarkempaa diabeteksen luokittelua, jonka sovellusarvo selviää tulevien varmentavien tutkimusten perusteella.

Kliinisessä työssä on pääosin mahdollista erottaa, onko potilaan ongelma insuliinin puute ja insuliiniresistenssi (5). Käytännöllisin keino selvittää haiman beetasolujen toimintaa on

TAULUKKO 1. Diabeteksen eri alatyypit (5).

Diabetestyyppi	ICD-10-koodi
Tyyppin 1 diabetes	E10
LADA-diabetes (latent autoimmune diabetes in adults)	E10
Tyyppin 2 diabetes	E11
MODY-diabetes (maturity-onset diabetes of the young), joista yleisimmät Suomessa GCK-diabetes HNF1a-diabetes HNF4A-diabetes HNF1B-diabetes	E13 tai E14
Mitokondriaalinen diabetes	E13
Raskausdiabetes	O24.4
Neonataalidiabetes	E13 (pysyvä) tai P70.2 (ohimenevä)
Sekundaarinen diabetes	E13

aterian stimuloiman C-peptidipitoisuuden mittausta yhdistettynä samanaikaiseen glukoosiarvon määrittämiseen. Hyperglykemia tulee olla hoidettu edeltävän parin kuukauden ajan, jotta glukoosipitoisuus eli suurentuneen glukoosipitoisuuden insuliinieritystä lamaava vaikutus ei sotke C-peptidimitaustuloksen tulkintaa. Stimuloitu C-peptidipitoisuus alle 0,3–0,6 nmol/l hyperglykemian aikana kuvaa suhteellista insuliinipuutetta (5). LADA-diabeteksen toteamiseksi pieneen C-peptidipitoisuuteen tulee yhdistää glutamaattidekarboksylaasivasta-aineiden mittausta. Insuliiniresistenssiin yhdistyvät suurentunut, yleensä viitealueen ylittävä C-peptidipitoisuus sekä metabolisen oireyhtymän piirteet, kuten ylipaino, rasvamaksa, hypertriglyseridemia ja pienentynyt HDL-kolesterolipitoisuus.

Miten insuliinin puutteen tai insuliiniresistenssin arviointi vaikuttaa hoidon valintaan? Jos potilaan diabeteksen vallitseva mekanismi on insuliinin puute ja todetaan hoidon tehostuksen tarvetta, valitaan hoidoksi insuliini tai sen yhdistelmä muiden lääkkeiden kanssa insuliiniresistenssin vaikeuden mukaan (5). Insuliiniresistentille ylipainoiselle diabetespotilaalle, jonka C-peptidieritys on suurentunut, insuliinihoito taas on viimeinen vaihtoehto. Tällaisessa tapauksessa tähdätään insuliiniresistenssin murtaamiseen tai hoitoon. Läkään monisairaana uuden

TAULUKKO 2. Tyyppin 2 diabeteksen elintapahoidon osa-alueet, joita pyritään edistämään lääkehoidon rinnalla.

Osa-alue	Oleellista
Ruokavalio	Yksilöllinen ateriasuunnittelu Runsassti juureksia, vihannuksia, palkokasveja, marjoja, hedelmiä ja täysjyväviljaa Kohtuullisesti tyydyttymätöntä rasvaa Enintään kohtuudella alkoholia Suolaa enintään 5 g/vrk
Liikunta	Säännöllinen liikunta Yhteensä 150 min tai enemmän rasittavaa tai kohtuullisesti rasittavaa aerobista liikuntaa viikossa ainakin kolmena eri päivänä Lihaskuntoharjoituksia 2–3 kertaa viikossa Liikkumattomuuden vähentäminen
Painonhallinta	Pysyvä 5–10 %:n painon vähentäminen kaikille ylipainoisille ja lihaville Lihavuusleikkauksen harkinta motivoituneille potilaille (ks. tarkemmin http://www.kaypahoito.fi/web/kh/suosituksset/suositus?id=hoi24010)
Uni	6–9 tunnin yöuni
Tupakointi	Tupakoinnin tai muiden tupakkatuotteiden käytön lopettaminen

diabeetikon liitännäissairauksien riski lähivuosina on melko pieni. Tällöin hyperglykemian hoidon tavoitteita voidaan tietoisesti keventää hypoglykemian välttämiseksi (5). Tutkimusten perusteella hoitaminen DPP4:n estäjillä tehoaa heikosti diabetespotilaisiin, joilla on todettu insuliiniresistenssin merkkejä, kuten suurentunut C-peptidipitoisuus (tai HOMA2-IR-arvo), painoindeksi vähintään 30 kg/m² tai suurentunut triglyseridipitoisuus (vähintään 2,3 mmol/l). Samoilla tutkituilla ei todettu inkreetinimeettien tehon heikentymistä eriaistisen insuliiniresistenssin hoidossa (6). **TAULUKOSSA 3** kuvataan hoidon erityistilanteita. Diabetestyyppiä kannattaa arvioida uudelleen, kun ilmenee hoidon tehostamisen tarve.

Ylipaino diabeteksen hoidon haasteena

Lihavuuden lääkehoidosta on vastikään kirjoitettu perusteellinen suomenkielinen katsaus (7). Ylipainoisten diabetespotilaiden hyperglykemian hoidossa suositetaan mahdollisuuksien

TAULUKKO 3. Kliinisiä piirteitä, joiden pohjalta voidaan harkita yksilöllistä hyperglykemialääkityksen tehostamista metformiinin jälkeen (33). Taulukossa esitetään tutkimusnäytön pohjalta suositeltava lääke, jonka valinnassa on huomioitava muutkin yksilölliset kliiniset tekijät ja esimerkiksi lääkehoidon korvattavuus.

Kliininen tilanne	Tehostuslääke metformiinin jälkeen
Ikääntyminen, hauraus tai raihnaisuus	Hoitavoitteessa huomioitu potilaan ikä ja kokonaistilanne
Vaikea tai toistuva hypoglykemia	Inkretiini DPP4:n estäjä ja mimeetti tai DPP4:n estäjä, SGLT2:n estäjä, uudet muunnellut insuliinit
Huono tai vaihteleva hoitomyöntyvyys	Kerran viikossa annettava inkretiinimimeetti
Lihavuus	Inkretiinimimeetti, SGLT2:n estäjä, lihavuuskirurgia
Suurentunut HbA _{1c} -arvo, ei vastetta suun kautta otettaviin diabeteslääkkeisiin	Inkretiinimimeetti, insuliini, (lihavuuskirurgia)
Rasvamaksa, rasvamaksatulehdus	Inkretiinimimeetti, pioglitatsoni, SGLT2:n estäjä
Sydämen vajaatoiminta	SGLT2:n estäjä
Sepelvaltimotauti	Inkretiinimimeetti, SGLT2:n estäjä
Aivohalvaus	Inkretiinimimeetti, pioglitatsoni, SGLT2:n estäjä
Diabeettinen nefropatia ¹	SGLT2-estäjä, inkretiinimimeetti

¹Lääkehoidon sopivuus munuaisten toiminnan kannalta on syytä tarkistaa (esim. Renbase-tietokanta, <http://www.terveysportti.fi/terveysportti/renbase.koti>). Osa SGLT2:n estäjistä voidaan käyttää, kunhan glomerulusten laskennallinen suodatusnopeus (EGFR) pysyy suurempana kuin 45–60 ml/min. Osa inkretiinimimeeteistä sopii käytettäväksi myös loppuvaiheen munuaisten vajaatoiminnassa (EGFR alle 15 ml/min).

mukaan painoa vähentäviä lääkkeitä eli metformiinia, inkretiinimeettejä sekä natriumin- ja glukoosinkuljettajaproteiinin (SGLT2) estäjiä. DPP4:n estäjien vaikutus painoon on neutraali. Pioglitatsonin, sulfonyyliurean tai insuliinin käyttö sen sijaan lisää painoa, joten näiden lääkkeiden hyödyt ja haitat on punnittava tarkasti ja ehkäistävä elintapamuutoksilla potilaiden painon lisääntymistä. Vaikeasti insuliiniresistenttien ylipainoisten potilaiden insuliinin käyttö johtaa helposti lihomisen ja insuliiniresistenssin vaikeutumisen kierteeseen ja jopa satojen insuliinyksiköiden päiväannoksiin.

Lihavuusleikkauksen, erityisesti mahanohitusleikkauksen jälkeen suuri osa potilaista voi

lopettaa diabeteslääkkeiden käytön. Vuoden kuluttua leikkauksesta 84–90 % ja viiden vuoden kuluttua 29–50 % potilaista on edelleen remissiossa (8). Lihavuusleikkauksen lyhyen aikavälin ennuste on erittäin hyvä, joskin metabolinen tilanne heikkenee vääjäämättä pidemmässä seurannassa. Lihavuusleikkausta ei voida suositella diabeteksen hoidoksi ainoastaan painoindeksin tai glukoositasapainon perusteella. Leikkaushoitoa harkitaan yksilöllisesti potilaan kanssa, kun lihavuuden konservatiivisen hoidon vaste ei ole riittävä hyvästä hoitotuloksesta huolimatta.

Lihavuuskirurgiasta eniten hyötyvien joukossa ovat insuliiniresistentit ja useita diabeteslääkkeitä käyttävät diabeetikot. Kansainväliset suositukset kehottavat harkitsemaan lihavuuskirurgiaa, kun potilaan painoindeksi on 35–39,9 kg/m² eikä diabeteksen hyvää tasapainoa saavuteta parhaalla konservatiivisella hoidolla (8). Lihavuuskirurgian metaboliset hyödyt koskevat myös kevyempiä painoluokkia ja prediabetesta sairastavia, joiden hoito perustuu yksilölliseen harkintaan (8). On hyvä muistaa, että diabeetikon insuliinin puute ei korjaannu lihavuuskirurgisella hoidolla.

Milloin diabeetikko tarvitsee insuliinia?

Insuliini on kaikkein tehokkain hyperglykemiaa hoitava lääke. Diabeteksen hoidossa insuliinia käytetään, jos potilaalla on vaikeasti hallittava, oireinen tai merkittävä hyperglykemia tai ilmenee viitteitä insuliinin puutoksesta (5,9,10). Insuliinihoito aloitetaan tyyppillisesti muiden diabeteslääkkeiden rinnalle tai samanaikaisesti niiden kanssa. Jos insuliinihoito aloitetaan hypoglykemialle altistavan lääkehoidon (sulfonyyliureat, ”glinidit”) rinnalle, tulee näiden lääkkeiden annosta ja tarpeellisuutta harkita.

TAULUKKON 4 on koottu Diabeteksen Käypä hoito -suosituksen sekä Yhdysvaltain diabetesjärjestön ja endokrinologiyhdistyksen suositukset diabeetikon insuliinihoidon aloittamisesta. Diabeteksen erityispiirteiden yksilöllinen huomioiminen mahdollistaa insuliinin optimaalisen käytön: potilaat, joilla on viitteitä insuliinin puutteesta (LADA-diabetes, heiken-

tynyt C-peptidineritys), tarvitsevat insuliinia tai yhdistelmähoitoa muiden diabeteslääkkeiden kanssa. Jos taas kliininen kuva viittaa insuliiniresistenssiin, saattaa insuliinihoito altistaa ei-toivotulle painon lisääntymiselle, kun hoidon teho jää heikoksi (5). Inkretiinimimeetin yhdistäminen insuliinihoitoon saattaa estää painon lisääntymistä.

Insuliinihoito aloitetaan yleensä perusinsuliinilla, joko keskipitkävaikutteisella insuliinilla tai pitkävaikutteisella muunnellulla insuliinilla. Suomessa käytetään tyypillisesti jälkimmäisiä (5,9,10). Jos pelkkä perusinsuliinin lisääminen ei riitä, kun potilaan muu lääkitys on optimaalinen, voidaan hänelle aloittaa ateriainsuliinihoito yhdelle tai useammalle aterialle.

Diabeetikko voi tarvita insuliinia väliaikaisesti. Tyypillisesti tällaiset tilanteet liittyvät raskauteen, glukokortikoidihoitoon tai vakavaan äkilliseen sairauteen kuten infektiin tai kirurgiseen toimenpiteeseen (5). Tällöin insuliinivalmisteena voidaan käyttää esimerkiksi keskipitkävaikutteisista insuliineista tai sekoiteinsuliinia.

Nefropatiaa sairastavan diabeetikon lääkitys

Jopa 40 %:lle diabeetikoista kehittyy diabeettisen nefropatian aiheuttama krooninen munuaisten vajaatoiminta, ja monelle heistä loppuvaiheen munuaissairaus (11). Tässä potilasryhmässä korostuu kokonaisvaltainen hoito, mukaan lukien elintapahoito (TAULUKKO 2). Look AHEAD -tutkimus osoitti, että diabetespotilaiden monitekijäinen elintapahoito hidastaa kroonisen munuaistaudin etenemistä, vaikka näyttöä kuolleisuuden vähentymisestä ei tullutkaan esiin (12).

Kohonnut verenpaine on diabeettista nefropatiaa sairastavilla yleinen ja usein vaikeahoitoinen (13). Suolan maltillinen käyttö laskee verenpainetta sekä vähentää albuminuriaa. Ennustetta parantava lääkitys pohjautuu kohonneen verenpaineen osalta ACE:n estäjään, ATR:n salpaajaan, diureettiin ja kalsiumkanavan salpaajaan sekä rasva-aineenvaihdunnan osalta statiiniin (13). Aldosteronin ja mineralokortikoidin estäjien on osoitettu vähentävän albuminuriaa myös tässä potilasryhmässä. Lääke

TAULUKKO 4. Diabeteksen Käypä hoito -suositusten sekä Yhdysvaltain diabetesjärjestön (American Diabetes Association, ADA) ja endokrinologiyhdistyksen (American Association of Clinical Endocrinologists, AACE) suositukset tilanteisiin, joissa tyyppi 2 diabeetikolle tulisi aloittaa insuliinihoito (5,9,10).

Käypä hoito -suositus	Vaikeasti hallittava, oireinen tai merkittävä hyperglykemia Viitteitä insuliinin puutteesta Glukoositasapaino ei ole potilaalle asetetun tavoitteen mukainen eikä siihen ole päästy muilla hyperglykemialääkevaihtoehdoilla
ADA:n suositus	Vaikeasti hallittava, oireinen tai merkittävä hyperglykemia Viitteitä insuliinin puutteesta HbA _{1c} -arvo vähintään 75 mmol/mol, harkinnan mukaan toiseksi hyperglykemialääkkeeksi HbA _{1c} -arvo vähintään 86 mmol/mol, kolmanneksi hyperglykemialääkkeeksi
AACE:n suositus	Vaikeasti hallittava, oireinen tai merkittävä hyperglykemia Viitteitä insuliinin puutoksesta HbA _{1c} -arvo yli 64 mmol/mol tai pitkäaikainen diabetes eikä kolmannella suun kautta otettavalla lääkkeellä todennäköisesti päästäisi asetettuun HbA _{1c} -tavoitteen

on hyödyllinen myös sydämen systolista vajaatoimintaa sairastaville, mutta näiden potilaiden glomerulusten laskennallista suodatusnopeutta (EGFR) tulee seurata huolellisesti (14).

Munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä useiden diabeteslääkkeiden annosta vähennetään ja osa lääkkeistä lopetetaan taudin edetessä. Näin tehdään etenkin hypoglykemian välttämiseksi, kun otetaan huomioon yksilöllinen HbA_{1c}-tavoite. HbA_{1c}-arvo voi olla munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä virheellisen pieni muun muassa alkavan munuaisperäisen anemian takia. Diabeteslääkkeiden annosten sovittamista munuaisten vajaatoimintaa sairastaville on hiljattain menestyksellisesti käsitelty muualla (15). Turvallisen potilaskohtaisen lääkeannoksen räätälöimiseksi on hyvä käyttää esimerkiksi Renbase-tietokantaa (<http://www.terveysportti.fi/terveysportti/renbase.koti>).

Metformiini on nykykäsityksen mukaan turvallinen jopa keskivaikeaa munuaisten kroonista vajaatoimintaa sairastaville niin kauan kuin EGFR pysyy yli lukeman 30 ml/min. Met-

Ydinasiat

- ▶ Diabeetikon hyperglykemian parhaan lääkehoidon toteuttamiseksi on tärkeää ottaa huomioon diabeteksen syntymekanismien ja ennusteen monimuotoisuus.
- ▶ Insuliinipuutteiset ja voimakkaasti insuliiniresistentit potilaat edustavat diabeteksen ääripäitä.
- ▶ Harkittuun yksilölliseen lääkehoitoon vaikuttavat diabeteksen glukoositasapainotavoitteen lisäksi potilaan painon lisääntymisen ja hypoglykemian riskit, ikä, rasvamaksa, munuaisten toiminta ja hoitoon sitoutuminen.
- ▶ Hoito pitkävaikutteisella inkretiinimimeettillä tai SGLT2:n estäjällä parantaa niin valtimo- tai munuaissairautta kuin sydämen vajaatoimintaakin sairastavan diabeetikon ennustetta.

formiin käyttöön liittyy pieni maitohappoasidoosin riski, joka korostuu muun muassa munuaisten tai sydämen vajaatoimintaa sairastavilla, alkoholiriippuvaisilla ja akuutisti sairastuneilla päivystyspotilailla. Näissä tilanteissa metformiini tulee tauottaa. Sulfonyyliureoiden käyttöön liittyvä hypoglykemiariski korostuu nefropatiaa sairastavilla. Insuliiniherkkeitä ei suositella nesteiden kertymisen takia. DPP4:n estäjästä linagliptiini ei juurikaan erity munuaisten kautta ja on munuaissairaille turvallinen. Tutkimusnäytön perusteella liraglutidi on hyödyllinen munuaisten vajaatoiminnan etenemisen estossa (16). Sitä voidaan käyttää jopa vaikean munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä. SGLT-2:n estäjästä ovat Suomessa saatavilla empagliflotsiini sekä dapagliflotsiini. Empagliflotsiinin on osoitettu parantavan munuaispotilaiden ennustetta, mutta lääke ei sovellu potilaille, joiden EGFR on alle 45 ml/min (17). Akuutin sairastumisen yhteydessä SGLT-2:n estäjät ja metformiini on tauotettava. Näihin liittyy ketoasidoosiriski, vaikka glukoosipitoisuus on vain lievästi suurentunut. Insuliinia voidaan käyttää munuaisten vaja-

toiminnan kaikissa vaiheissa, kunhan annosta säädellään. Insuliini kumuloituu elimistöön munuaisten toiminnan heikentyessä, mikä lisää hypoglykemiariskiä. Joissakin tilanteissa pitkävaikutteisen insuliinin tilalle tulee vaihtaa lyhytvaikutteisempi valmiste.

Diabeteslääkkeen valinta ja komplikaatoriski

Jo 20 vuotta sitten UKPDS-tutkimus osoitti, että vastasairastuneiden diabeetikoiden hyperglykemian tehostettu hoito metformiinilla (HbA_{1c} -arvo 7,0 % vs 7,9 %) vähensi diabeetisen munuais- ja silmänsairauden kehittymistä kymmenen vuoden aikana, joskaan kokonaiskuolleisuus ei muuttunut (18). Tutkimuksen päätyttyä potilaita seurattiin kymmenen vuoden ajan. Vaikka ryhmien väliset erot glukoositasapainossa tasoittuivat keskimäärin HbA_{1c} -arvoon 7,7 %, pysyivät metformiinilla aiemmin hoidettujen potilaiden vaskulaaristen liitännäissairauksien todennäköisyys ja kokonaiskuolleisuus seurannassa pienempinä, mikä viittaa metaboliseen muistiin (19).

Kolme suurta satunnaistettua kontrolloitua tutkimusta, joissa pyrittiin normaaleihin tai lähes normaaleihin HbA_{1c} -arvoihin, tuottivat suuren yllätyksen mutta opettivat samalla uutta diabeteksen lääkehoidosta. ACCORD-tutkimukseen osallistui yli 10 000 suuren riskin diabetespotilasta (20). Yllättäen kokonaiskuolleisuus lisääntyi tehostetun hoidon ryhmässä viidenneksen, mikä osittain selittyi vakavan hypoglykemian lisääntymisellä. ADVANCE- ja VADT-tutkimuksissa onnistuttiin yhtä huonolla menestyksellä estämään sydän- ja verisuonitauteja (21,22). Näiden tutkimusten ristiriitaa UKPDS-tutkimuksessa osoitettuun hyötyyn tiukemmasta vastasairastuneiden glukoositasapainosta on selitetty osin hypoglykemian lisääntymisellä, jota onkin syytä varoa erityisesti, jos liitännäissairauksia on ilmaantunut.

Kolmen edellä kuvatun suuren tutkimuksen aiheuttaman pettymyksen jälkeen saatiin hyviä uutisia vuonna 2015 uuden lääkeryhmän SGLT2:n estäjien tutkimuksesta: diabetespotilaiden sydäntapahtumia kyettiin vähentämään estämällä SGLT2:ta munuaistiehyissä eli ai-

heuttamalla glukosuriaa. Tämän empagliflotsiinitutkimuksen (EMPA-REG OUTCOME) lisäksi sydän- ja verisuonitautikuoleman riski pieneni myös kanagliflotsiinitutkimuksessa (CANVAS) (23,24). Molemmat lääkkeet pienensivät myös sydämen vajaatoiminnan ja munuaissairauden ilmaantumisen vaaraa. Empagliflotsiini vähensi maltillisesti HbA_{1c}-arvoa, verenpainetta, valtimoiden jäykkyyttä (ambulatory arterial stiffness index, AASI), painoa ja albuminuriaa. Kanagliflotsiinin munuaispäätapahtumatutkimuksen ennenaikainen keskeyttäminen nefropatian estymisen vuoksi vahvistaa käsitystä SGLT2:n estäjien suotuisista vaikutuksista munuaisiin (<https://www.janssen.com/phase-3-credence-renal-outcomes-trial-invokanar-canagliflozin-being-stopped-early-positive-efficacy>). Kolmannella valmisteella dapagliflotsiinilla taas on osoitettu tosielämän tutkimuksessa suotuisa vaikutus sydän- ja verisuonisairastavuuteen ja -kuolleisuuteen (25).

DPP4:n estäjien ja inkretiinimimeettien erittäin suotuisasta vaikutusprofiilista huolimatta päätetapahtumatutkimuksien tulokset olivat verisuonitautien osalta pitkään neutraaleja tai negatiivisia (26–29). Liraglutiditutkimus LEADER ja semaglutiditutkimus SUSTAIN-6 muuttivat osin käsitystä inkretiinilääkkeistä (30,31). LEADER-tutkimus osoitti liraglutidin vähentävän sydän- ja verisuonitauti- sekä kokonaiskuolleisuuden lisäksi riskiä sairastua diabeettiseen nefropatiaan tai sen etenemistä (16). Myös albiglutidin päätetapahtumatutkimuksessa voitiin osoittaa sepelvaltimotautitapahtumien merkittävä väheneminen (32).

Vasta suurten kontrolloitujen tutkimusten avulla on kyetty osoittamaan liraglutidin, semaglutidin, albiglutidin, empagliflotsiinin ja kanagliflotsiinin suotuisa sydän- ja verisuonitautia estävä vaikutus diabeetikoilla, joiden riski sairastua valtimotauteihin on suuri tai jotka niitä jo sairastavat. Vaikuttaa siltä, että sydän- ja verisuonitautikuolleisuuden väheneminen yhdistyy suotuisaan munuaissairauden ennusteeseen. Odotamme mielenkiinnolla uusia päätetapahtumatutkimuksia, jotta lääkeaineiden teho, luokkavaikutus ja haittavaikutusprofiili voidaan toistaa ja varmistaa myös pidemmässä seurannassa sekä potilailla, joiden riski

on pienempi. Käytössä olevien valmisteiden vaikutuksia muihin vaskulaarisiin liitännäissairauksiin, kuten diabeettiseen retinopatiaan tai neuropatiaan, tulee lisäksi selvittää.

Lopuksi

Diabetesvastaanotolla tulee tuntee diabeteksen tyyppi ja erityispiirteet, erityisesti onko ongelmalla insuliinin puute vai insuliiniresistenssi (5). Tämän tiedon avulla on mahdollista yhdessä potilaan kanssa asettaa yksilölliset hoitavoitteet sekä valita optimaalinen diabeteslääke. Steno-tutkimuksen tulos luo toivoa: Tavoitteellista ja monitekijäistä intensiivihoidotaksia, joka käsitti optimaalisen hyperglykemian, verenpaineen, dyslipidemian ja antitromboottisen lääkähoidon, verrattiin mikroalbuminuriaa potevien diabeetikoiden tavanomaiseen hoitoon. Seurannassa voitiin jopa noin 20 vuoden kuluttua hoitotaksosta osoittaa intensiivisesti hoidettujen diabeetikoiden elinajan odote kahdeksan vuotta pidemmäksi kuin standardihoitoryhmän (33).

Tulevaisuudessa avoterveydenhuollon lääkäri hoitaa yhä suurempaa diabetespotilaiden joukkoa, joiden diabeteksen tyyppiä ja erityispiirteiden huomioinen parantaa potilaan elämänlaatua ja ennustetta sekä jakaa resurssejakin tehokkaammin (34). Perehtyneisyys yksilölliseen ja kokonaisvaltaiseen diabeteksen hoitoon palkitsee varmasti sekä diabetespotilaan että lääkärin. ■

SUMMARY

Towards individual therapeutic strategy in treatment of type 2 diabetes

Both the rapid increase in the number of patients suffering from type 2 diabetes and, on the other hand, the recognition that type 2 diabetes has a highly heterogeneous background and prognosis, place challenges for doctors treating subjects with the disease. It is important to distinguish whether insulin deficiency or insulin resistance is the major problem. Other major factors affecting the individual treatment targets and choice of drug are the risk of hypoglycemia, risk of weight gain, age, fatty liver, kidney function and patient commitment to the treatment. Novel data from endpoint studies indicate that subjects with cardiovascular disease or with substantial cardiovascular risk factors benefit from GLP-1 analogs and SGLT2-inhibitors. Both of these drugs halt the progression of diabetic nephropathy.

KIRJALLISUUTTA

1. Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, ym. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001;344:1343–50.
2. Cheng YJ, Imperatore G, Geiss LS, ym. Secular changes in the age-specific prevalence of diabetes among U.S. adults: 1988–2010. *Diabetes Care* 2013;36:2690–6.
3. Abdul-Ghani M, DeFronzo RA. Is it time to change the type 2 diabetes treatment paradigm? Yes! GLP-1 RAs should replace metformin in the type 2 diabetes algorithm. *Diabetes Care* 2017;40:1121–7.
4. Ahlqvist E, Storm P, Käräjämäki A, ym. Novel subgroups of adult-onset diabetes and their association with outcomes: a data-driven cluster analysis of six variables. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018;6:361–69.
5. Tyypin 2 diabetes. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin, Suomen Sisätautilääkärien yhdistyksen ja Diabetesliiton Lääkärineuvoston asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2018 [viitattu 26.06.2018]. www.kaypahoito.fi.
6. Dennis JM, Shields BM, Hill AV, ym. Precision medicine in type 2 diabetes: Clinical markers of insulin resistance are associated with altered short- and long term glycemic response to DPP-4 inhibitor therapy. *Diabetes Care* 2018;41:705–12.
7. Juonala M, Niskanen L. Lihavuuden lääkehoito. *Duodecim* 2018;134:1915–21.
8. Rubino F, Nathan DM, Eckel RH, ym. Metabolic surgery in the treatment algorithm for type 2 diabetes: a joint statement by international diabetes organizations. *Surg Obes Relat Dis* 2016;12:1144–62.
9. American Diabetes Association. 8. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: standards of medical care in diabetes-2018. *Diabetes Care* 2018;41:573–585.
10. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, ym. Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm – 2018 Executive Summary. *Endocr Pract* 2018;24:91–120.
11. Perkovic V, Agarwal R, Fioretto P, ym. Management of patients with diabetes and CKD: conclusions from a “Kidney Disease: Improving Global Outcomes” (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int* 2016;90:1175–83.
12. Look AHEAD Research Group. Effect of a long-term behavioural weight loss intervention on nephropathy in overweight or obese adults with type 2 diabetes: a secondary analysis of the Look AHEAD randomised clinical trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2:801–9.
13. Kohonnut verenpaine. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Verenpaineyhdistyksen asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2014 [viitattu 26.06.2018]. www.kaypahoito.fi.
14. Bakris GL, Agarwal R, Chan JC, ym. Effect of finerenone on albuminuria in patients with diabetic nephropathy: a randomized clinical trial. *JAMA* 2015;314:884–94.
15. Karhapää P, Kastarinen M. Diabeteslääkkeet ja munuaisten vajaatoiminta. *Sic!* 2018;8:13–15.
16. Mann JFE, Ørsted DD, Brown-Frandsen K, ym. Liraglutide and renal outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:839–48.
17. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, ym. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:323–34.
18. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998;352:854–65.
19. 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.
20. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, ym. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2545–59.
21. ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, ym. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560–72.
22. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, ym. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009;360:129–39.
23. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, ym. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117–28.
24. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, ym. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:644–57.
25. Birkeland KI, Jørgensen ME, Carstensen B, ym. Cardiovascular mortality and morbidity in patients with type 2 diabetes following initiation of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs (CVD-REAL Nordic): a multinational observational analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5:709–17.
26. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, ym. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013;369:1317–26.
27. White WB, Cannon CP, Heller SR, ym. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013;369:1327–35.
28. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, ym. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:232–42.
29. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, ym. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2015;373:2247–57.
30. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, ym. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:311–22.
31. Marso SP, Bain SC, Consoli A, ym. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:1834–44.
32. Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S, ym. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2018;392: P1519–29.
33. Gæde P, Oellgaard J, Carstensen B, ym. Years of life gained by multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: 21 years follow-up on the Steno-2 randomised trial. *Diabetologia* 2016;59:2298–307.
34. Gloyd AL, Drucker DJ. Precision medicine in the management of type 2 diabetes. *Lancet Diab Endocrinol*, julkaistu verkossa 23.4.2018 ([https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30052-4](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30052-4)).

NIINA MATIKAINEN, dosentti, endokrinologian ja sisätautien erikoislääkäri

HYKS Vatsakeskus, Meilahden sairaala, endokrinologia, HUS
Diabetes- ja lihavuustutkimusohjelma, tutkimusohjelma-yksikkö, Helsingin yliopisto

DANIEL GORDIN, dosentti, nefrologian erikoislääkäri

Folkhälsanin tutkimuskeskus, Helsingin yliopisto
HYKS Vatsakeskus, Meilahden sairaala, nefrologia, HUS
Joslin Diabetes Center, Boston, USA

MERJA K. LAINE, LT, yleislääketieteen erikoislääkäri

Länsi-Vantaan diabetesyksikkö, Vantaan terveys- ja sosiaalipalvelut
HUS, perusterveydenhuolto
Yleislääketieteen ja perusterveydenhuollon osasto, Helsingin yliopisto

SIDONNAISUUDET

Niina Matikainen: Apuraha (Novo Nordisk), luento-/asiantuntijapalkkio (Amgen, Novo Nordisk, MSD), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Sanofi, Amgen, Novo Nordisk, Ipsen, Pfizer), muut sidonnaisuudet (Konsultointi Orion, Sanofi, Novo Nordisk)

Daniel Gordin: Luento-/asiantuntijapalkkio (AstraZeneca, Fresenius), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (CVRx), muu palkkio (GE Healthcare)

Merja Laine: Luento-/asiantuntijapalkkio (Amgen, Ascencia, Astra Zeneca, BI, Novo Nordisk Farma Oy, Pfizer, Sanofi, Best Practice, Fioca)

TEEMAN ERIKOISTOIMITAJAT

Johan Eriksson, Merja Laine ja Niina Matikainen