

**LEO NISKANEN**

dosentti, osastonylilääkäri,  
sisätautien, endokrinologian  
ja geriatrian erikoislääkäri,  
diabeteksen ja haavanhoidon  
erityispuoleisuus  
Päijät-Hämeen keskussairaala,  
sisätaudit, Lääkäriseura Duodecim

**MERJA K. LAINE**

dosentti, yleislääketieteen  
erikoislääkäri, diabeteksen hoidon  
erityispuoleisuus, haavanhoidon  
erityispuoleisuus, lääkärikouluttajan  
erityispuoleisuus, kliininen  
opettaja, koulutusylilääkäri  
Helsingin yliopisto,  
yleislääketieteen ja  
perusterveydenhuollon osasto,  
HUS, perusterveydenhuollon  
yksikkö, Folkhälsanin  
tutkimuskeskus  
ORCID 0000-0002-1848-1514

**KIRJALLISUUTTA**

- 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;6:361–9. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30051-2. Epub 2018 Mar 5.
- Taylor R, Al-Mrabeh A, Sattar N. Understanding the mechanisms of reversal of type 2 diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7:726–36. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30076-2

## Tyyppin 2 diabeteksen nykyhoito

- Uusissa tutkimuksissa on osoitettu, että SGLT2:n estäjillä ja GLP-1-analogeilla on tyyppin 2 diabeteksen ennustetta parantavia sydän- ja munuaisvaikutuksia. Ne eivät riipu veren glukoosipitoisuuden pienemisestä.
- Metformiini on yhä hoidon ensisijainen aloituslääke. Jos potilaalla on valtimotauti, sydämen vajaatoiminta tai diabeteksen aiheuttama munuais sairaus, hoitoon on herkästi syytä liittää SGLT2:n estäjä tai GLP-1-analogi.
- Kun hyperglykemian hoito vaatii huomattavaa tehostusta pistoshoitoisella valmisteella, GLP-1-analogit ovat ensisijainen valinta, jos insuliinipuutosta ei ole todettu.

Tyyppin 2 diabeteksessä on meneillään hoito-paradigman muutos. Taudin toteaminen perustuu yhä poissulkudiagnosiin, kun veren glukoosipitoisuus on suurentunut: jos kyseessä ei ole tyyppin 1 diabetes, MODY, LADA tai sekundaarinen diabetes, jäljelle jää tyyppin 2 diabetes.

Tauti on ilmiänsultaan varsin heterogeeninen. Se liittyy valtaosin insuliiniresistenssiin ja metaboliseen oireyhtymään. Suurta huomiota on kuitenkin herättänyt ruotsalais-suomalaisen tutkijaryhmän esittämä luokitteluperusteen muutos. Ryhmän tutkimus perustui väestöpohjaiseen diabetesaineistoon, joka luokiteltiin taudin kliinisen kulun, todetun autoimmunitetin, insuliinin erityksen ja resistenssin häiriön sekä erilaisen geneettisen taustan perusteella (1).

Tyyppin 2 diabetesta on pidetty vääjäämättömästi etenevänä sairautena. Äskettäin julkaistu brittiläinen tutkimus kuitenkin osoitti, että tyyppin 2 diabetes -diagnoosin jälkeen kuuden vuoden aikana toteutetulla tehokkaalla painonhallinnalla voidaan saavuttaa diabeteksen remissio, eli normaali HbA<sub>1c</sub>, ilman lääkkeitä (2). Samankaltaisia tuloksia on saavutettu jo aiemmin lihavuuskirurgialla (3).

Tyyppin 2 diabetekseen liittyy vakavien elinkomplikaatioiden lisääntynyt riski. Nykyään elinkomplikaatioihin voidaan vaikuttaa hyperglykemian sekä sydän- ja verisuonitautien vaaratekijöiden hyvällä hoidolla.

Vakuuttavin näyttö useisiin tekijöihin kohdistuvan hoidon vaikuttavuudesta tulee suhteellisen pienestä mutta hyvin toteutetusta Steno 2 -tutkimuksesta. Siinä satunnaistettiin intensiiviseen, moniin tekijöihin kohdistuvaan interventioon ja vertailuryhmään 160 henkilöä, jotka sairastivat tyyppin 2 diabetesta ja joilta oli diagnosoitu mikroalbuminuria (suuren riskin merkinä) (4). Interventio jatkui lähes kuusi vuotta, ja kumpikin ryhmä oli seurannassa 21 vuotta. Tehostetun hoidon (vastaa periaatteessa Käypä hoito -linjauksia) ryhmän kokonaiskuolleisuus sekä sydän- ja verisuonitautikuolleisuus pienenevät merkitsevästi. Intensiivisen hoidon ryhmässä diabeteksen lisäsairauksia kehittyi huomattavasti harvemmillä kuin vertailuryhmässä.

Keskeinen osa diabeteksen hoitoa on sydän- ja verisuonitautien vaaratekijöiden, eli dyslipidemian, verenpainetaudin ja nikotiiniriippuvuuden, hoito. Erityisesti hyperglykemian lääkähoidosta julkaistaan uusia tutkimuksia hengästyttävää vauhtia.

### *Metformiini on säilyttänyt asemansa ensisijaisena lääkkeenä.*

Tässä luokittelussa tyyppin 2 diabeteksen keskeiset neljä alamuotoa ovat ei-autoimmuuniperäinen insuliinipuutosdiabetes (severe insulin-deficient diabetes, SIDD), insuliiniresistenssidiabetes (severe insulin-resistant diabetes, SIRD) sekä lihavuuteen (mild obesity-related diabetes, MOD) ja ikääntymiseen (mild age-related diabetes, MARD) liittyvä diabetes. Tutkimuksen mukaan erityisesti insuliiniresistenssidiabetekseen (SIRD) liittyy suuri sydän- ja verisuonitautien sekä kroonisen munuaistaudin riski. Tulevaisuudessa tämä luokittelu auttaa optimaalisen hoidon valinnassa.

Selvää on, että insuliinipuutosdiabeteksen hoito on insuliinikorvaushoito. Tähän asti tyy-

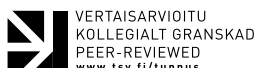
LIITEAINEISTO

pdf-versiossa

[www.laakarilehti.fi](http://www.laakarilehti.fi)

Sisällysluettelot

SLI 35/2020



- 3 Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin, Suomen Lihavuus-tutkijat ry:n ja Suomen Lastenlääkäriyhdistys ry:n asettama työryhmä. Lihavuus (Lapset, nuoret ja aikuiset). Käypä hoito -suositus. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 2020. [www.kaypahoito.fi](http://www.kaypahoito.fi)
- 4 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.
- 5 Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J ym. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 2018;61:2461–98.
- 6 Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A ym. 2019 Update to: Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2020;43:487–93. doi: 10.2337/dci19-0066. Epub 2019 Dec
- 7 Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V ym. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J* 2020;41:255–323. doi: 10.1093/eurheartj/ehz486.
- 8 Niskanen L, Hahl J, Haukka J ym. Type 2 diabetes and treatment intensification in primary care in Finland. *Acta Diabetol* 2018;55:1171–9.

Niiden innoittamana kaksi arvovaltaista diabetesyhdistystä, yhdysvaltalainen ADA (American Diabetes Association) ja eurooppalainen EASD (European Association for the Study of Diabetes) julkaisivat uusitun konsensusraportin tyyppin 2 diabeteksen hoidosta v. 2018 ja sen nopean päivityksen jo vuoden kuluttua (5,6). Lisäksi EASD ja ESC (Euroopan Kardiologiyhdistys) antoivat yhteisen suosituksen aiheesta syksyllä 2019 (7). Tässä katsauksessa käymme läpi hyperglykemian hoitovalinnan keskeisiä suuntaviivoja em. konsensusuusi-suosituksen pohjalta.

### Hyperglykemian hoito

Vallitseva paradigma tyyppin 2 hoidossa on pelkistettyä pyrkimys mahdollisimman matalaan yksilöllisesti määriteltyyn HbA<sub>1c</sub>-tasoon. Metformiinihoito aloitetaan jo diagnoosivaiheessa, jos sille ei ole vasta-aiheita. Hoitoa tehostetaan tarvittaessa muilla myyntiluvallisilla valmisteilla ja oireellisessa hyperglykemiassa insuliinilla.

Käytännössä hoitoa on tehostettu dipeptidyylipeptidaasi 4:n (DPP-4) estäjillä eli gliptiineillä. Ne ovat helppokäyttöisiä ja hyvin siedettyjä, eikä niihin liity merkittäviä turvallisuushuolia (8). Tyyppin 2 diabeteksen Käypä hoito -suosituksessa on alusta lähtien – ensimmäisenä maailmassa – huomioitu lääkityksen räätälöinnissä erilaiset kliiniset tilanteet. Lääkevalinnan tueksi on laadittu erilliset vuokaaviot esimerkiksi vastikään diagnosoitua ja pitkään jatkunutta diabetesta sairastavaa, munuaisten vajaatoimintaa sairastavaa, kuljetusammattissa työskentelevää (hypoglykemiaherkkyys) ja lihavaa diabetespotilasta varten (9).

## SGLT2:n estäjät ovat nousseet toisen linjan lääkkeiksi gliptiinin ohi.

- 9 Tyyppin 2 Diabetes. Käypä hoito -suositus. Duodecim 2007;123:1490–520. [www.kaypahoito.fi](http://www.kaypahoito.fi)
- 10 Niskanen L. Diabeteslääkkeet ja sydän- ja verisuonitautien ennuste – pitkä ja mutkainen tie. *Duodecim* 2017;133:1391–6.
- 11 Heerspink HJL, Kosiborod M, Inzucchi SE, Cherney DZ. Renoprotective effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors. *Kidney Int* 2018;94:26–39. doi: 10.1016/j.kint.2017.12.027.

Mitä uutta konsensusraportissa sitten on? Kyseessä on tyyppin 2 diabeteksen nykyhoitoa koskeva laaja katsaus elintapahoidosta aina metaboliseen kirurgiaan ja lääkehoitoon. Keskeistä on yksilöllinen ja strukturoitu elintapa-hoito, joka pohjautuu ravitsemushoitoon (ravinnon määrä ja laatu), fyysiseen aktiviteettiin, lihavuuden hoitoon, tupakasta vieroittamiseen ja psykologiseen tukeen. Niillä kaikilla on perustavanlaatuisen merkitys. Jokaiselle diabetesta sairastavalle tulisi tarjota mahdollisuutta osallistua

tehokkaaseen ohjaukseen, jotta potilas saisi tiedolliset ja taidolliset valmiudet hyvään omahoitoon.

Ohjauksen rakenteesta on selkeät suunta- viivat. Ohjaus perustuu joko yksilölliseen tai ryhmäohjaukseen, ja sen tulisi kestää ainakin 10 tuntia. Pelkästään nettipohjaisten ohjausten vaikuttavuutta ei ole toistaiseksi osoitettu. Hyvään hoitoon kuuluu hoitotavoitteiden so- piminen yhdessä potilaan kanssa, yksilöllisen hoitosuunnitelman laatiminen ja hoitotulosten säännöllinen seuranta.

### Viranomaisten vaatimukset johtivat läpimurtoihin

Konsensusuusi-suosituksen keskeisenä taustavoima- na ovat sydän- ja verisuonitautia sairastavien tyyppin 2 diabeetikoiden uudet ennustetutkimukset. Valtimosairaudet ovat taudin merkittä- vin elinmuutos ja diabeetikoiden eliniän ennus- tetta lyhentävä tekijä. Arvion mukaan jopa 70–80 % diabeetikoista menehtyy jonkin sydän- ja verisuonitautitapahtuman takia. Niistä noin puolet on sepelvaltimotautikohtauksia.

Dyslipidemian ja verenpainetaudin lisäksi sydän- ja verisuonisairauksille altistavat erityi- sesti insuliiniresistenssi ja hyperglykemia, ja niihin vaikuttamalla on ajateltu voitavan estää sydän- ja verisuonitauteja. Tällaiset vaikutukset eivät yleensä ilmene lyhytkestoisissa myyntilu- patutkimuksissa.

Erityisesti insuliiniherkistäjä rosiglitasoniin liittyneet turvallisuushuolet johtivat siihen, että diabeteslääkkeiden sydän- ja valtimosairaustur- vallisudelle asetettiin tiukat viranomaisvaati- mukset vuonna 2008 (10). Myyntiluvan jälkei- sillä turvallisuustutkimuksilla (cardiovascular outcomes trials, CVOT-tutkimukset) pitää osoit- ta, että lääkkeellä ei ole suuren riskin potilaille haitallisia vaikutuksia tavanomaiseen hoitoon verrattuna, eli käytännössä se, ettei lääke ole vertailu- tai lumelääkettä huonompi.

Päätetapahtumana on MACE (Major Adverse Cardiovascular Event), eli yhdistelmä sydän- ja verisuonitautikuolemasta, ei-tappavasta sydäninfarktista tai aivohaverista. Asetelman vuoksi tutkimusten odotusarvo on samankaltai- suus (”noninferiority”), eli käytännössä se, ettei lääke ole muita huonompi. Ensimmäisinä valmistuivat DPP-4:n estäjien CVOT-tutkimuk- set, jotka yhteneväisesti osoittivat sydänturvalli- suuden (10).

- 12 Zinman B, Wanner C, Lachin JM ym. Empagliflozin, cardiovascular outcomes and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117–28.
- 13 Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW ym. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:644–5.
- 14 Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP ym. DECLARE-TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019;380:347–57.
- 15 Welniker TA, Wiviott SD, Raz I ym. Comparison of the effects of glucagon-like peptide receptor agonists and sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for prevention of major adverse cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2019;139:2022–31.
- 16 McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE ym. DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*. 21 November 2019 [Epub ahead of print]. DOI: 10.1056/NEJMoa1911303
- 17 Perkovic V, Jardine MJ, Neal B ym. CREDENCE Trial Investigators. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2019;380:2295–306.
- 18 Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K ym. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:311–22.

## Positiiviset ennustevaikutukset

Natriumin- ja glukosinkuljettajaproteiini 2:n (SGLT2) estäjät vaikuttavat munuaistiehyessä estämällä glukosin ja natriumin yhteiskuljettajaproteiinin toimintaa, jolloin virtsaan erittyä glukosin ja natriumin lisäksi myös vettä (11). Syyskuussa 2015 julkaistussa EMPA-REG OUTCOME -tutkimuksessa osoitettiin, että SGLT2:n estäjä empagliflotsiini vähensi MACE-päätetapahtumia sydän- ja verisuonitautia sairastavilla diabeetikoilla 14 % kolmen vuoden seurannassa. Löydös oli tilastollisesti merkitsevä. Huomionarvoista on, että yksistään sydän- ja verisuonitautikuoleman riski pieneni peräti 38 % (12). Yksittäisistä toissijaisista päätetapahtumista erittäin merkitsevästi vähenivät kokonaiskuolleisuus (32 %) ja sairaalahoitoa vaativa sydämen vajaatoiminta (35 %).

Sittemmin tulokset vahvistuivat kanagliflotsiinilla tehdyssä CANVAS-tutkimuksessa, jossa noin 35 %:lla diabeetikoista oli pelkästään sydän- ja verisuonisairauksien riskitekijöitä (13). Vielä enemmän diabeetikkoja, joilla oli pelkästään riskitekijöitä (59 %), oli dapagliflotsiinilla tehdyssä DECLARE-TIMI-58 tutkimuksessa (14). Siinä sydämen vajaatoiminnan ja sydänkuoleman ilmaantuminen (toinen ensisijainen päätetapahtuma) väheni merkitsevästi dapagliflotsiiniryhmässä.

## SGLT2:n estäjien ja GLP-1-analogien käyttöaiheet ovat laajenemassa uusille alueille.

Kaikissa näissä tutkimuksissa ryhmien sydän- ja verisuonitautikuolleisuuden erot ilmaantuivat varsin nopeasti. Hyperglykemian pieni ero ei selitä tulosta, joten SGLT2:n estäjien muut ominaisuudet korostuvat. Niitä voivat olla muun muassa pieni hypoglykemiariski, painon ja verenpaineen lasku, natriumretention helpottaminen ja verisuonien laajeneminen. Tyypin 2 diabeteksen hoidossa SGLT2:n estäjät vähentävät sydäntapahtumia, kuolleisuutta ja sairaalahoitoja sydämen vajaatoiminnan vuoksi sekä suojaavat munuaistoimintaa (10,11–15).

DAPA-HF-tutkimuksessa on hiljattain osoitettu dapagliflotsiinin ennustevaikutus sydämen vajaatoimintaa sairastavilla sekä ei-diabeetikoilla että diabeetikoilla (16). Munuaispäätetapahtumatutkimus CREDENCE keskeytettiin suotuis-

ten vaikutusten takia 2,6 vuoden kuluttua. Kohderyhmänä olivat tyypin 2 diabetesta sairastavat, joilla oli lisääntynyt albuminuria ja glomerulusten laskennallinen suodatusnopeus (EGFR) oli 30–90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, eli osalla alle nykyisten käyttöaiheiden. Munuaissuojausvaikutus oli selvä: ensisijainen päätetapahtuma väheni noin 30 %, ja myös sydän- ja verisuonitautitapahtumat vähenivät merkitsevästi (17).

GLP-1-analogit (glukagonin kaltainen peptidi 1) stimuloivat haiman beetasolujen insuliinieritystä ja vähentävät alfasolujen glukagonin-eritystä suoraan GLP-1-reseptoria stimuloimalla (inkreetiinimimeetit). Markkinoilla olevat valmisteet ovat ihonalaiskudokseen pistettäviä (huhtikuu 2020). LEADER-tutkimuksessa GLP-1-analogi liraglutidi vähensi ensisijaista sydän- ja verisuonitautitapahtumaa 13 %, sydän- ja verisuonitautikuoleman riskiä 22 % ja kokonaiskuolleisuutta 15 % (18).

Positiivinen ennustevaikutus valtimotautia sairastavilla on myöhemmin osoitettu semaglutidilla, albiglutidilla (ei markkinoilla), dulaglutidilla sekä mahdollisesti pitkävaikutteisella eksenatidilla, mutta ei licksenatidilla (5,6,19). Dulaglutidin ennustetutkimus REWIND (19) oli sikäli laajennus aiempiin, että siinä sydän- ja verisuonitaudin kriteeri oli aiempia väljempi. Siksi konsensuksen uusimmassa päivityksessä rinnastetaan valtimotaudin kliiniset indikaattorit hoitovalinnassa aiemmin todettuun sydäninfarktiin tai aivoverenkierron häiriöön.

## Metformiini yhä ensisijaislääke

Metformiini on konsensusraportissa ja sen päivityksessä säilyttänyt asemansa ensisijaisena lääkkeenä. Syksyllä 2019 julkaistussa ESC:n ja EASD:n hoitosuosituksessa metformiinia ei tosin enää pidetä valtimotautipotilaille ensisijaislääkkeenä, vaan valtimotautipotilaille suositellaan SGLT2:n estäjää tai GLP-1-analogia (7).

Metformiinin merkitystä sydän- ja verisuonitautiennusteen parantamisessa pidetään epäselvänä. Hiljan ilmestynyt meta-analyysi tosin osoittaa, että metformiini vähentää sekä kokonaiskuolleisuutta että sydän- ja verisuonitautikuolleisuutta ja valtimotapahtumia diabetesta sairastavilla valtimotautipotilailla (20). Tuoreisakin ennustetutkimuksissa hoito kuitenkin yhä pohjautuu pitkälti metformiiniin. Sen asemaa ensisijaislääkkeenä puoltaa mm. yli 60 vuoden käyttökokemus, edullinen hinta, neut-

- 19 Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR ym. REWIND Investigators. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2019;394:121–30.
- 20 Han Y, Xie H, Liu Y, Gao P, Yang X, Shen Z. Effect of metformin on all-cause and cardiovascular mortality in patients with coronary artery diseases: a systematic review and an updated meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol* 2019;18:96. doi:10.1186/s12933-019-0900-7
- 21 Yue Zhou, Yajing Huang, Xiaoyun Ji, Xiang Wang, Liyan Shen, Yangang Wang, Pioglitazone for the primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in patients with or at high risk of type 2 diabetes mellitus: A Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2020;105:1670–81. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgz252>

raali painovaikutus ja hypoglykemiaaikutuksen puuttuminen sekä se tosiasia, että uusilla lääkkeillä tehtyjen ennustetutkimusten potilaat edustavat vain pientä osaa hoidettavien kirjosta.

### Mitä metformiinin jälkeen?

Jos tehostetulla elintapa- ja metformiinihoidolla ei saavuteta tavoiteltuja glukoosiarvoja, suositellaan selvittämään, onko potilaalla valtimotaudin ilmentymiä, sydämen vajaatoimintaa tai kroonista munuaissairautta (5,6). Uusimmassa ADA:n ja EASD:n hoitosuosituksen päivityksessä (6) on himmennetty hoitovalinnan glukoosikeskeisyyttä, ja jos potilaalla on em. ongelmia, hoitoa suositellaan tehostettavan ennusteeseen vaikuttavalla lääkeaineella riippumatta HbA<sub>1c</sub>-tasosta (liite 1, [www.laakarilehti.fi](http://www.laakarilehti.fi) > Sisällysluettelot > SLL 35/2020).

## Kirurgisen hoidon mahdollisuus tulee pitää mielessä.

- 22 Rosenstock J, Kahn S, Johansen OE ym. CAROLINA Investigators. Effect of linagliptin vs glimepiride on major adverse cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes: the CAROLINA randomized clinical trial. *JAMA* 2019;322:1155–66. DOI: 10.1001/jama.2019.13772
- 23 Matthews DR, Paldanius PM, Proot P, Chiang Y, Stumvoll M, Del Prato S; VERIFY study group. Glycaemic durability of an early combination therapy with vildagliptin and metformin versus sequential metformin monotherapy in newly diagnosed type 2 diabetes (VERIFY): a 5-year, multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet* 2019;394:1519–29. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32131-2.
- 24 Singh S, Wright EE Jr, Kwan AY ym. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists compared with basal insulins for the treatment of type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2017;19:228–38. doi: 10.1111/dom.12805.

Tyyppin 2 diabetesta sairastavalle potilaalle tulisi siten aloittaa metformiinilääkityksen lisäksi SGLT2:n estäjä tai GLP-1-analogi, jos hänellä on todettu jokin valtimotauti tai sen vahva indikaattori, kuten merkittävä isojojen valtimojen ahtauma, vasemman kammion hypertrofia ja yli 54 vuoden ikä, albuminuria tai heikentynyt munuaisfunktio.

Sydämen vajaatoimintaa tai diabeteksen munuaistautilia sairastavalle suositellaan metformiinin jälkeen SGLT2:n estäjää kunkin valmisteiden suositeltujen munuaistoimintarajojen puitteissa. Jos SGLT2:n estäjä ei sovi, suositellaan GLP-1-analogia, jota voi käyttää vaikeamman munuaisten vajaatoiminnan asteella kunkin valmisteiden suositeltujen munuaistoimintarajojen puitteissa.

SGLT2:n estäjä tai GLP-1-analogi ovat hyviä valintoja metformiinin jälkeen myös, jos on tarve pitää hypoglykemiariski vähäisenä, ja vaikka potilaalla ei ole todettu sydän- ja verisuonitautia, sydämen vajaatoimintaa tai diabetekseen liittyvää kroonista munuaissairautta. Tasavertaisia vaihtoehtoja tosin ovat tällöin edelleen DPP-4:n estäjät ja ”glitatonit” eli insuliiniherkistäjät.

Suomessa insuliiniherkistäjistä on markkinoilla pioglitatsoni. Aiemmin mainitut turvalli-

suushuolet alkoivat rosiglitatsonista, jonka vaikutusmekanismi on sama. Tuore meta-analyysi kuitenkin osoitti, että pioglitatsonin käyttäjillä on merkittävästi (20 %) vähäisempi MACE-vaara kuin vertailuryhmällä. Hyöty rajoittui niihin, joilla oli tiedossa oleva valtimotauti (21). MACE:n osatekijöistä vähenivät ei-fataalit sydäninfarktit ja aivohaverit, mutta vaikutusta sydän- ja verisuonitautikuolleisuuteen ei todettu. Sairaalahoidoa vaativa sydämen vajaatoiminta lisääntyi odotetusti (21).

Koska pioglitatsoni ja kohta myös gliptiinit ovat patenttisuojansa menettäneet, edullinen hinta pitänee ne lääketyökälypakissa vastedekin. Hypoglykemioille altistavia ja painoa nostavia sulfonyyliureoita käytetään nykyisin vähän, mutta niillä on edelleen paikkansa erityistilanteissa. Tuoreessa CAROLINA-tutkimuksessa vertailtiin sulfonyyliurea glimepiridiä ja DPP-4:n estäjä linagliptiinia suuren riskin potilailla, eikä valtimotautien ennustevaikutuksessa todettu eroa (22). Tämän tutkimuksen perusteella siis myös glimepiridin ennustevaikutus valtimotauteihin näyttää neutraalilta.

Lihavalle diabeetikolle konsensuslausuma suosittaa metformiinin lisäksi GLP-1-analogia tai SGLT2:n estäjää. Suomalainen lääkekorvauskäytäntö tosin edellyttää tyyppin 2 diabeteksen hoidossa kahden diabetesvalmisteen käyttöä, vähintään painoindeksiä 30 kg/m<sup>2</sup> ja epätydyttävää glukoositasapainoa, ennen kuin GLP-1-analogihoidolle voidaan myöntää rajoitettu erityiskorvattavuus. Niinpä potilas maksaa itse koko hoidon, jos hänelle aloitetaan konsensus suosittelemisissa tilanteissa suoraan GLP-1-analogihoito.

Lihavilla tyyppin 2 diabetesta sairastavilla lihavuuskirurgia – tai metabolinen kirurgia – on tärkeä hoitomuoto. Kirurgisen hoidon mahdollisuus tulee pitää mielessä, jos tyyppin 2 diabeetikon painoindeksi on yli 35 kg/m<sup>2</sup>, pysyvää laihutumista ei saada aikaan muilla keinoilla, ja myös muut kirurgisen hoidon ehdot täyttyvät. Kirurgista hoitoa voidaan erityistapauksissa harkita vaikeaa diabetesta sairastavilla, kun painoindeksi on 30 kg/m<sup>2</sup> tai suurempi (5,6). Tuore Lihavuuden Käypä hoito -suositus on linjannut kirurgisen hoidon aiheet samoin (3).

Merkittävä suositusmuutos on myös se, että jos hyperglykemia on hoidon aloitustilanteessa vaikea, eli HbA<sub>1c</sub> on yli 16,5 mmol/mol (1,5 %) henkilön HbA<sub>1c</sub>-tavoitetason, suositellaan hoidon

#### SIDONNAISUUDET

Leo Niskanen: Hallituksen jäsenyys (Duodecim), konsultointi (Boehringer Ingelheim, Novo Nordisk, Sanofi-Aventis), työsuhte (HUS, PHHYKY, Sosteri), luentopalkkiot (Novo Nordisk, Sanofi-Aventis, Boehringer Ingelheim, Amgen, Mundipharma), lisenssitulot ja tekijänpalkkiot (Kustannus Oy Duodecim), korvaus koulutusaineiston tuottamisesta (Kustannus Oy Duodecim, Bayer), matka-, majoitus- tai kokouskulut (Ipsen, Amgen, Mundipharma, Sanofi-Aventis).  
Merja K. Laine: Konsultointi (Amgen, AstraZeneca, BI, Novo Nordisk Farma Oy, Sanofi, Suomen Diabetesliitto), luentopalkkiot (AstraZeneca, BI, Novo Nordisk Farma Oy, Pfizer, Sanofi, Best Practice), korvaus koulutusaineiston tuottamisesta (Pfizer).

aloitusta suoraan kahdella eri valmisteella. Taustalla on se, että yhdellä valmisteella harvoin saadaan pienennetyksi HbA<sub>1c</sub>-arvoa riittävästi, ja toisaalta se, että hoitotasapaino näyttää pysyvän yhdistelmähoidolla paremmin tavoitetasolla kuin yhdellä valmisteella ja hoidon vähitällisen tehostamisen strategialla, joka on tähän asti ollut vallitseva käytäntö (23).

Jos hyperglykemian hoitoon tarvitaan merkittävää tehostusta oraalisen lääkehoidon rinnalle, suositetaan injektioina annettavista hoidoista perusinsuliinin sijasta GLP-1-analogia. Tämä edellyttää, että insuliinipuutos tai oireinen hyperglykemia on poissuljettu. Meta-analyseissä GLP-1-analogi on ollut tällaisissa tilanteissa vähintään yhtä hyvä hyperglykemian hallinnassa, mutta hypoglykemian riski ja painonnousu ovat huomattavasti vähäisempiä kuin perusinsuliinia käytettäessä (24).

#### Lopuksi

Kansainvälinen ADA-EASD-konsensuslausuma antaa vahvaan näyttöön pohjautuvia eväitä tyyppin 2 diabeteksen hoidon järjestämiseen ja hoi-

don valintaan. Keskeistä on hoidon yksilöllisyys, hoidosta ja hoitotavoitteista sopiminen yhdessä potilaan kanssa sekä hoidon tulosten suunniteltu seuranta.

Hyperglykemian hoidon intensiteetissä on huomioitava potilaan kokonaistilanne, lihavuus, hypoglykemiaherkkyys, sydän- ja verisuonitautien sekä kroonisen munuaistaudin ja muiden sairauksien vaikutus ja elinajan odote. Ennustetutkimusten takia SGLT2:n estäjät ovat nousseet toisen linjan lääkkeiksi gliptiinien rinnalle ja joissakin potilasryhmissä selvästi ohi. Niiden ohella keskiössä ovat GLP-1-analogit. Hinnan, pistoshoidon ja korvauskäytännön vuoksi ne eivät valitettavasti kuitenkaan kovin helposti ole seuraava valinta metformiinin jälkeen.

Hyperglykemian hoito on yhä tärkeää, mutta nyt on vahvaan näyttöön pohjautuvaa tietoa merkittävimpien elinmuutosten, sydän- ja verisuonitautien sekä kroonisen munuaistaudin vähenemisestä. Lisäksi SGLT2:n estäjien ja GLP-1-analogien käyttöaiheet ovat laajenemassa uusille alueille. ●

### LEO NISKANEN

M.D., Docent, Specialist in Internal Medicine, Endocrinology and Geriatrics, Special Competence in the Treatment of Diabetes and in Wound Care, Chief Physician Päijät-Häme Central Hospital  
leo.niskanen@fimnet.fi

### MERJA K. LAINE

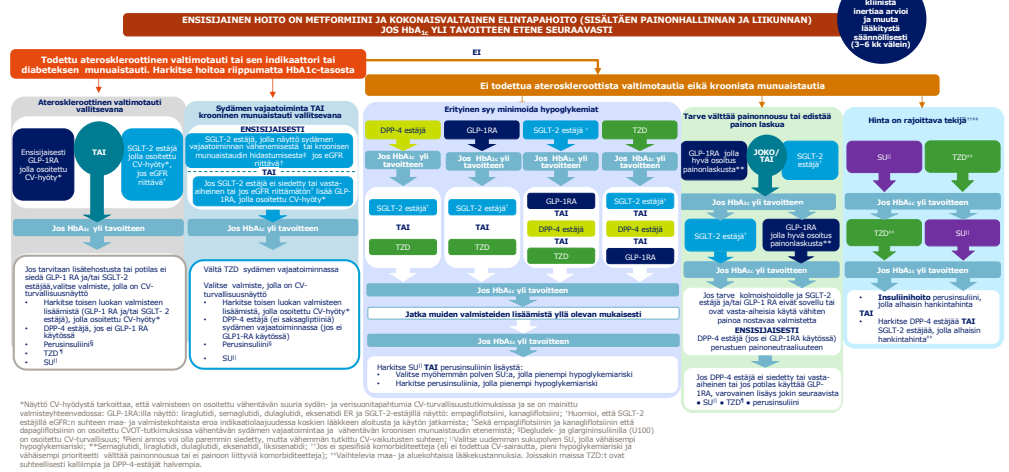
# Current treatment of type 2 diabetes

The recent updated guidelines and recommendations of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes on management of hyperglycaemia are reviewed. These focus strongly on lifestyle management and diabetes self-management education and support. For those with obesity, efforts targeting weight loss, including lifestyle modification, medication, and surgical interventions, are recommended. With regard to medication management, treatment of high-risk individuals with a glucagon-like peptide 1 (GLP-1) receptor agonist or sodium–glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor in order to reduce major adverse cardiovascular events (MACE), hospitalization for heart failure (hHF), cardiovascular death, or chronic kidney disease (CKD) progression should be considered independently of baseline HbA<sub>1c</sub> or individualized HbA<sub>1c</sub> target; GLP-1 receptor agonists can also be considered in patients with type 2 diabetes without established cardiovascular disease (CVD) but with the presence of specific indicators of high risk; and SGLT2 inhibitors are recommended in patients with type 2 diabetes and heart failure, particularly those with heart failure with reduced ejection fraction, in order to reduce hHF, MACE, and CVD death, as well as in patients with type 2 diabetes with CKD in order to prevent the progression of CKD, hHF, MACE, and cardiovascular death. GLP-1 receptor agonists are generally recommended as the first injectable medication.

LIITE 1.

Kansainvälinen konsensusuositus tyypin 2 diabeteksen hyperglykemian lääkehoidosta (4,5,6)

# Suositus glukoosia alentavasta lääkehoidosta Tyypin 2 diabeteksen hoidossa



© American Diabetes Association (ADA), julkaistaan uudelleen ADA:n luvalla. Kuva on julkaistu alun perin artikkelissa (6) Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A ym. 2019 Update to: Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care 2020;43:487-93. doi: 10.2337/dci19-0066. Epub 2019 Dec).

Keskeistä on elintapaohito ja hoidon aktiivinen seuranta. Metformiini on yhä ensisijainen lääkehoito. Potilaan kliininen tila arvioidaan, ja jos todetaan valtimotauti tai sen indikaattori, sydämen vajaatoiminta tai diabeteksen munuaistauti, hoitoa tehostetaan GLP-1-analogilla tai SGLT:in estäjällä. Jos keskeisenä ongelmana on lihavuus tai hypoglykemian välttäminen, metformiinin jälkeen käytetään niiden suhteen edullisia tai haitattomia valmisteita. Jos lääkekustannukset aiheuttavat ongelmia, voidaan käyttää edullisia vaihtoehtoja.