

2. tüüpi diabeedi Eesti ravijuhend 2016

Anu Ambos¹, Evelin Raie², Tarvo Kiudma³, Ingrid Reppo⁴, Anneli Rätsep⁵, Kaia Tammiksaar⁴, Tatjana Toomsoo⁶, Vallo Volke⁴

Käesolev ravijuhend on koostatud Eesti Endokrinoloogia Seltsi ja Eesti Perearstide Seltsi koostöös. Eelmine 2. tüüpi diabeedi Eesti ravijuhend avaldati 2008. aastal (1). Möödunud aastate jooksul on laienenud 2. tüüpi diabeedi diagnoosimise võimalused, korrigeeritud ravieesmärged ja kasutusele võetud uusi ravimeid.

Ajakohastatud ravijuhendi eesmärk on aidata eelkõige perearstidel, aga ka kõigil teistel 2. tüüpi suhkruhaigetega tegelevatel spetsialistidel haigust õigel ajal ja korrektselt diagnoosida, põhjendatud ravieesmärged seada ning diabeediravimeid tõendus põhisel kasutada.

I. TEIST TÜÜPI DIABEEDI LEVIMUS

2. tüüpi diabeet on krooniline haigus, mis tekib insuliiniresistentsuse ja insuliini sekretsiooni progresseeruva defekti tõttu ning väljendub kroonilise hüperglükeemia. Prognoosi kohaselt suureneb maailmas 2. tüüpi diabeeti põdejate arv 2015. aasta 415 miljonilt 2040. aastaks 642 miljonini. Maailma eri piirkondades korraldatud uuringud on näidanud, et 2. tüüpi diabeet on aladiagnostitud. Ka Eestis aastail 2008–2009 korraldatud populatsioonipõhises uuringus leiti, et 49% diabeedi juhtudest olid varem diagnoosimata (2).

Eestis on seni tehtud kaks populatsiooniuuringut glükoosi regulatsiooni häirete ja 2. tüüpi diabeedi levimuse hindamiseks täiskasvanud rahvastikus. 2006. aastal Väike-Maarja piirkonnas korraldatud väiksema uuringu põhjal oli 2. tüüpi diabeedi levimus 25–70aastastel isikutel 8,7% (3). 2008.–2009. aastal läbiviidud ulatuslikum uuring kolmes Eesti maakonnas andis 2. tüüpi suhkurtõve kaalutud levimuseks 7,0% (2). Rahvusvahelise Diabeediföderatsiooni (ingl *International Diabetes Federation*, IDF) diabeediatlases, kus on viimati mainitud uuringut ühe allikana kasutatud, on hinnatud diabeedi levimuseks Eesti täiskasvanud rahvastikus 7,7% (4).

Lisaks diabeedile kuuluvad glükoosi regulatsiooni häirete hulka paastuglükoosi häire ehk IFG (ingl *impaired fasting glucose*) ja glükoositaluvuse häire ehk IGT (ingl *impaired glucose tolerance*). Eelnimetatud, aastail 2008–2009 Eestis tehtud uuringus oli paastuglükoosi häire (IFG) kaalutud levimus Eesti täiskasvanud rahvastikus 5,1% ja glükoositaluvuse häire (IGT) kaalutud levimus 8,0% (2).

II. DIABEEDI DIAGNOOSIMINE

(WHO 2011 (5, 6), Eesti Endokrinoloogia Selts ja Eesti Laborimeditiini Ühing 2012 (7))

Diabeeti diagnoositakse, kui patsiendil on

- glükoos paastuplasmas $\geq 7,0$ mmol/l või
- hüperglükeemia sümptomaatika ja juhuslik plasmaglükoos $\geq 11,1$ mmol/l või
- glükoositaluvuse proovis 2 t pärast 75 g glükoosi manustamist glükoos plasmas $\geq 11,1$ mmol/l või
- glükohemoglobiin (HbA1c) ≥ 48 mmol/l ($\geq 6,5\%$).

Tegemist on glükoosi väärtustega venoosses plasmas. Kapillaarvere glükoosi määramine glükomeetriga ei sobi diabeedi diagnoosimiseks. Glükomeetriga määratud väärtused on ligikaudse tähendusega ja vajavad diabeedi ühese sümptomaatika (polüuuria ja -dipsia, kehakaalu langus, ketoos) puudumise korral kinnitamist venoosse plasma glükoosi määramisega.

HbA1c väärtuse kasutamine diabeedi diagnoosimiseks eeldab usaldusväärse meditsiinilise labori olemasolu. Laborivälisel, patsiendi vahetus läheduses uuringute (nn *point-of-care testing*) seadmetel saadud tulemusi ei tohi nende suure analüütilise varieeruvuse tõttu diabeedi diagnoosimiseks kasutada. Kuna kõige olulisemad HbA1c taset mõjutavad tegurid on seotud hemoglobiini

¹ Põhja-Eesti Regionaalhaigla, endokrinoloogiakeskus,
² Järveotsa perearstikeskus,
³ Perearst Tarvo Kiudma OÜ,
⁴ Tartu Ülikooli Kliinikumi sisekliinik,
⁵ Ülikooli perearstikeskus,
⁶ Ida-Tallinna Keskhaigla endokrinoloogiakeskus

sisalduse vähenemise või suurenemisega, on soovitatav määrata koos glükohemoglobiini tasemega ka hemogramm (7).

Kui hüperglükeemia selged sümptomid puuduvad, tuleb diagnoos korduva uurin-guga kinnitada (sobib ükskõik milline neljast meetodist). Kui erinevatel meetoditel põhinevate testide (HbA1c ja ükskõik milline plasmaglükoosi test) kombineerimisel vastab üks tulemus diabeedile, kuid teine mitte, siis tuleb diagnoos kinnitada diabeeti näidanud analüüsi korduva tegemisega (7).

1. Glükoositaluvuse proov (WHO 1999)

Glükoositaluvuse proov tehakse pärast 8–14 tunni pikkust paastu. 75 g glükoosi tuleb lahustada 300 ml vees ning juua see sisse 3–5 minuti jooksul. Võib kasutada ka mõnda valmis glükoosilahust (nt Glucodyn®), mis on saadaval apteekides. Venosse plasma glükoos määrata enne ja 2 tundi pärast lahuse joomist. Testi ajal peab patsient olema puhkeolekus.

Glükoositaluvuse häire vormid on toodud tabelis 1.

2. Eeldiabeedi ja diabeedi sõeluuring sümptomiteta täiskasvanutel (8)

Sõeluuring on vajalik täiskasvanud isikul enne 45. eluaastat, kui esineb ülekaal (keh-massiindeks ehk KMI ≥ 25) ja lisaks sellele üks või mitu järgmist riskitegurit:

- vähene füüsiline aktiivsus;
- viited insuliiniresistentsusele (näiteks abdominaalne rasvumine, *acanthosis nigricans*);
- esimese astme sugulasel diagnoositud 2. tüüpi diabeet;
- naisel anamneesis laps sünnikaaluga > 4 kg või rasedusdiabeet;
- kõrge vererõhk ($\geq 140/90$ mm Hg) või antihüpertensiivne ravi;
- HDL-kolesterool plasmas või seerumis < 0,9 mmol/l ja/või triglütseriidid paastuplasmas või -seerumis > 2,82 mmol/l;
- naine polütsüstiliste munasarjade sünd-roomiga;

- HbA1c $\geq 5,7\%$, paastuglükoosi häire või glükoositaluvuse häire varasemal testimisel;
- südame-veresoonkonnahaiguse anam-nees.

Ülalmainitud kriteeriumide puudumise korral alustada eeldiabeedi ja diabeedi testi-mist alates 45. eluaastast. Sõeluuringuks sobib nii HbA1c, glükoosi määramine paastuplasmas kui ka glükoositaluvuse proov. Suure diabeediriskiga patsientide väljasel-gitamiseks võib kasutada ka spetsiaalseid diabeediriski küsimustikke (FINDRISK jt). Rahvusvahelise Diabeediföderatsiooni kodulehel on leitav ka vastav eestikeelne küsimustik (<http://www.idf.org/diabetes-prevention/questionnaire>).

Sõeluuringu intervalliks on maksimaalselt 3 aastat, eeldiabeedi esinemise korral 1 aasta.

Eeldiabeet on mõiste, mis hõlmab paastu-glükoosi häiret ja/või glükoositaluvuse häiret. Tegemist ei ole iseseisvate kliiniliste seisunditega, vaid diabeedi ja südame-veresoonkonnahaiguste suurenenud riskiteguritega. HbA1c väärtused 5,7–6,4% osutavad samuti suurenenud diabeediriskile ja seetõttu võiks selliseid patsiente samuti pidada eeldiabeediga patsientideks.

Eeldiabeedi diagnoosimisel on vaja patsienti uurida südame-veresoonkonna-haiguste muude riskitegurite suhtes ning patsiendil tuleb muuta elustiili senisest tervislikumaks (toituda tasakaalustatult, olla füüsiliselt aktiivsem ja vähendada kehakaalu) (9).

III. HÜPERGLÜKEEMIA RAVI ALUSTAMINE, RAVI EESMÄRGID JA RAVI INDIVIDUALISEERIMINE

Diabeedi ravi alustatakse kohe suhkurtõve diagnoosimise järel, kui veresuhkruväär-tused on ravi eesmärkidest suuremad. Suukaudse ravi alustamisega kaasneb patsiendi koolitus dieedi, elustiili ja vajaduse korral omakontrolli suhtes. Ravi alustami-seks on sobivaim preparaat metformiin.

Tabel 1. Glükoositaluvuse proovi tõlgendamine

	Glükoos paastuplasmas, mmol/l		Glükoos plasmas 2 t pärast 75 g glükoosi manustamist, mmol/l
Normaalne	$\leq 6,0$	ja	< 7,8
Paastuglükoosi häire (IFG)	6,1–6,9	ja	< 7,8
Glükoositaluvuse häire (IGT)	< 7,0	ja	7,8–11,0
Diabeet	$\geq 7,0$	ja/või	$\geq 11,1$

Kui glükoosiväärtused on haiguse avastamisel suured (nt paastuglükoos > 12 mmol/l), võib olla mõistlik kohe alustada insuliinravi.

Insuliinravi alustades on vaja õpetada süstevahendi ja glükomeetri kasutamist.

Erilist tähelepanu vajavad patsiendid, kelle algsed glükeemilised väärtused on väga suured (paastuglükoos \geq 14 mmol/l; HbA1c > 10%), kellel esineb ketonuuria või oluline kaalulangus koos väljendunud polüuuria ja polüdipsiaga. Arvestada tuleb, et diferentsiaaldiagnostiliselt võib olla tegemist 1. tüüpi või pankreatogeense diabeediga ja patsiendid vajavad kohe insuliinravi. Noores eas diagnoositud, pereanamneesi ja ebatüüpilise kuluga suhkurtõve puhul tuleks kaaluda ka monogeense diabeedi (MODY) esinemise võimalust.

Kolme kuu möödudes suukaudse ravi alustamisest hinnatakse ravitulemuse vastavust ravieesmärkidele (HbA1c) ja vajaduse korral muudetakse annuseid või kombineeritakse ravimeid.

Veresuhkru eesmärkväärtused peavad olema individualiseeritud, patsiendiga läbi arutatud ja soovitatavalt fikseeritud ka patsiendi haigusloos. Ravieesmärkide püstitamisel on vaja arvestada diabeedi kestust, nii mikro- kui ka makrovaskulaarsete kaugtüsistuste olemasolu, kaasuvaid haigusi, oodatavat elulemust, patsiendi ravisoostumust, tugiisikute olemasolu ja patsiendi materiaalseid võimalusi. Ravi ligikaudsed eesmärkväärtused on toodud tabelis 2.

Esimestel aastatel pärast 2. tüüpi suhkurtõve diagnoosimist, kui patsiendil pole kaugtüsistusi ega raskeid kaasuvaid haigusi, on HbA1c < 7% enamikule patsientidest sobiv ravieesmärk. Dieetravil või ainult metformiini kasutatav patsient, kellel pole suhkurtõve kaugtüsistusi ega varem diagnoositud südame-veresoonkonna haigust, võib taotleda ohutult ka ravieesmärki HbA1c < 6,5%. Ambitsioonikam eesmärk sobib ka noorematele patsientidele. Vähem ranged ravieesmärgid (HbA1c < 8%) on kohased

Tabel 2. Ravi ligikaudsed eesmärkväärtused (10)

Näitaja	Eesmärkväärtus
HbA1c	< 7%
Paastuglükoos	4–7 mmol/l
Glükoos 2 tundi pärast sööki	5–10 mmol/l

pika diabeedistaažiga, väljendunud kaugtüsistustega, tõsiste kaasuvate haigustega või eelnevalt raskeid hüperglükeemiaid läbi teinud patsientidele.

Ravi individualiseerimine

Diabeediravimite valik peab lähtuma konkreetsest patsiendist.

Raske südame-veresoonkonna haiguse korral (ühe või mitme koronaari või alajäsemete arterite oluline ahenemine, läbipõetud müokardiinfarkt, ajuinfarkt, aortokoronaarne šunteerimine, südamepuudulikkus) on raviskeemis vaja kasutada SGLT2 (naatriumist sõltuv glükoosi kaastransportija 2) inhibiitorit. Sellistel patsientidel on empaglifloziini kasutamisel tõestatud oluline suremust vähendav toime (11).

Kui patsiendil on hüperglükeemiate risk (eakad, kroonilise neerupuudulikkusega patsiendid) suur või on hüperglükeemia esinemine äärmiselt ebasoovitav patsiendi tervisliku seisundi või tööülesannete tõttu (elukutselised sõidukijuhid jt), tuleb vältida või kasutada suure ettevaatlikkusega hüperglükeemiat põhjustada võivaid ravimeid (sulfonüüluurea preparaadid, insuliinid).

Kui patsiendil on väljendunud rasvumus, tuleb eelistada kehakaalu vähendavaid ravimeid (SGLT-2 inhibiitor, glükagoonitaolise polüpeptiidi (GLP-1) retseptori agonist) või kehakaalule neutraalseid ravimeid (dipeptidüül-peptidaas-4 ehk DPP-4 inhibiitor).

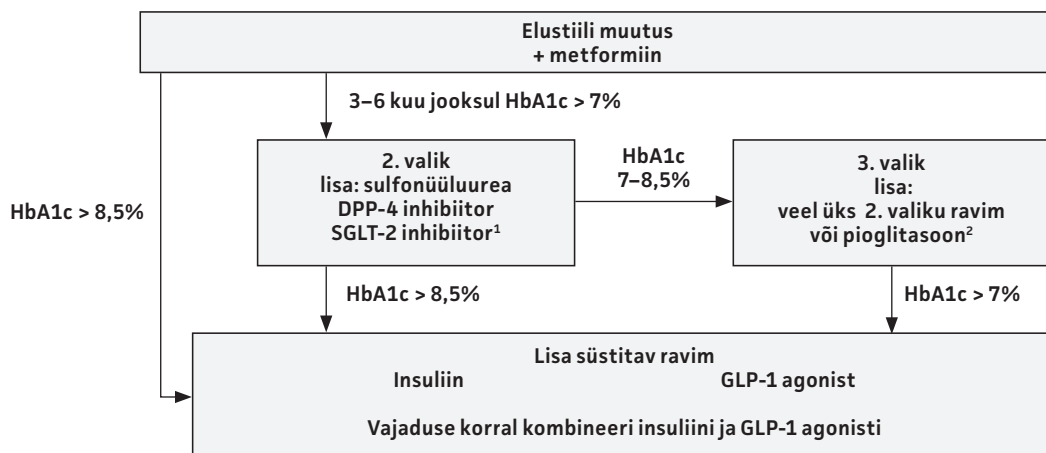
Annuste sobivuse korral võib ravisoostumuse parandamiseks kasutada kombinatsioonpreparaate.

Täiskasvanud 2. tüüpi diabeediga patsientidel, kelle KMI > 35 kg/m², võib kaaluda ühe raviviisina bariaatrilist operatsiooni. Bariaatrilise operatsiooni näidustus on tugevam äärmusliku ülekaalu korral ja juhtudel, kui diabeet allub halvasti ravile. Bariaatrilise operatsiooni kaalumisel on mõistlik saata patsient eelnevalt ka endokrinoloogi konsultatsioonile. Bariaatrilise lõikuse järel tuleb uuesti hinnata antidiabeetilise ravi vajadust ja ka ravi mittevajavatel patsientidel tuleb jätkuvalt jälgida veresuhkru sisaldust.

IV. HÜPERGLÜKEEMIA MEDIKAMENTOOSNE RAVI

1. Hüperglükeemia ravimite valiku põhimõtted

Efektiivsus. Diabeediravimite mõju suhkurtõve mikrovaskulaarsete tüsistuste



¹ SGLT-2 inhibiitorid on eelistatud raske südame-veresoonkonna haigusega patsientidel, tõestatud soodne toime on empaglifloosinil.

² Pioglitasoni pikaajaline kasutamine suurendab luumurru riski.

Joonis 1. Ravi algoritm.

ärähoidmisele sõltub nende veresuhkrut vähendava toime tugevusest. Seni tehtud uuringud on näidanud, et suhkurtõve mikrovaskulaarsete kaugtüsistuste kujunemine korreleerub HbA1c tasemega, mitte kasutatud ravimiga.

Kõrvaltoimed ja ohutus. 2. tüüpi suhkurtõve suur levimus ja sage koosinemine südame-veresoonkonna haigustega ja mitmete teiste krooniliste haigustega, vajadus kasutada ravimeid pika aja jooksul ja monitoringuvõimaluste piiratus esitavad rangeid nõudmisi diabeedivastaste ravimite ohutusele. Eelistatud on preparaadid, mis on minimaalsete kõrvaltoimetega ja millel puuduvad teiste ravimitega koostoimed.

Maksumus. 2. tüüpi suhkurtõve suur levimus ja selle kaugtüsistused on muutnud suhkurtõve üheks kõige enam ressursse neelavaks krooniliseks haiguseks. Esitatud ravijuhendis on arvestatud ravimite maksumuse ja efektiivsuse vahelise eesmärgiga tagada ravistandard võimalikult paljudele 2. tüüpi suhkruhaigetele.

2. Hüperglükeemia ravi valikud

Esimene valik

- Elustiili korrigeerimine ja metformiin.
- Metformiini annus tuleb tiitrida maksimaalse efektiivse või maksimaalse talutava annuseni 1–2 kuu jooksul.
- Kui metformiin on vastunäidustatud või esineb selle talumatus, siis kasutada monoterapias DPP-4 inhibiitorit, SGLT2 inhibiitorit või sulfonüüluurea preparaati.

Teine valik

- Kui elustiili korrigeerimise ja metformiiniga ei ole 3–6 kuu jooksul saavutatud HbA1c eesmärgväärust, tuleb raviskeemi lisada DPP-4 inhibiitor, SGLT2 inhibiitor või sulfonüüluurea.
- Patsientidel, kellel HbA1c on suukaudse monoterapiaga foonil $\geq 8,5\%$, tuleb kaaluda süsteravi alustamist, sest on vähe tõenäoline, et suukaudsete ravimite kaksik- või kolmikkombinatsiooniga on võimalik saavutada glükeemilised eesmärgväärused.

Kolmas valik

- Kui kahe suukaudse preparaadi kombineerimisel on HbA1c $< 8,0\%$, võib kaaluda kolmanda suukaudse preparaadi lisamist teise valiku ravimite hulgast või kombinatsiooni pioglitasoniga.
- Alternatiiv on alustada süsteravi,
 - lisades GLP-1 agonisti. Raviskeemist jäetakse siis välja DPP-4 inhibiitor ja sulfonüüluurea annust võib olla tarvis vähendada. GLP-1 retseptori agonisti eelistatakse, kui tegemist on väljendunud ülekaaluga ja kui kindlasti on vaja vältida hüperglükeemiat;
 - lisades insuliini. Lihtsaim skeem on lisada 1 basaalinisuliini süst öhtul. Pioglitasoni kasutamisel koos insuliiniga tuleb olla ettevaatlik, kuna tursete tekke oht võib suurened (12).

3. Suukaudsed ravimid

Suukaudsete ravimite annustamisest ja manustamisest on antud ülevaade tabelis 3.

3.1. Metformiin

- Metformiin on ainus kasutuses olev biguaanidpreparaat.
- See on 2. tüüpi diabeedi ravis esmavaliku ravim.
- Metformiini toimetehhanismideks on glükoositootmise vähendamine maksas (rakusisese adenosiinmonofosfaadi kinaasi aktiveerimine), glükoosi imendumise vähendamine seedetraktis, glükoosi kasutamise suurendamine perifeersetes kudedes.
- Monoteraapiana väheneb metformiini toimel HbA1c 1–2% võrra.
- Metformiin ei põhjusta hüpoplükeemiat ega mõjuta kehakaalu.
- Metformiinil on südame- ja veresoonekonnahaiguste riski vähendav toime ülekaalulistel 2. tüüpi diabeedihäigetel.
- Metformiini olulisemateks kõrvaltoimeteks on gastrointestinaalsed kõrvaltoimed: kõhupuhitus, iiveldus, kõhulahtisus, kõhuvalu. Need esinevad enamasti ravi alguses, sõltuvad annusest ja mööduvad enamasti iseenesest (ei põhjusta ravi katkestamist). Taluvuse parandamiseks alustatakse ravi metformiiniga väiksemas annuses ja tiitritakse järk-järgult maksimaalse lubatud või talutava annuseni. 10–15% patsientidest ei talu metformiini gastrointestinaalsete kõrvaltoimete tõttu. Ravimit soovitatakse manustada pärast sööki 2–3 korda päevas.

- Metformiin vähendab B₁₂-vitamiini imendumist.
- Laktatsidoosiriski tõttu on metformiin vastunäidustatud väljendunud neerupuudulikkusega patsientidel (eGFR < 30 ml / min / 1,73 m²) ja alternatiivseid raviviise tuleks kaaluda või metformiini annust tuleks vähendada patsientidel, kelle eGFR on 30–44 ml / min / 1,73 m². Viimati nimetatud patsientidel on soovitatav kontrollida neerufunktsiooni iga 3 kuu järel.

Metformiin on vastunäidustatud raske südamepuudulikkuse (NYHA III–IV), maksa- puudulikkuse ja hüpokseemiaga kulgevate seisundite (sepsis, dehüdratsioon) korral. Ettevaatusega tuleb metformiini kasutada alkoholi kuritarvitajatel, alkoholisõltuvushäirega patsientidel ja väga eakatel.

3.2. Sulfoonüüluurea preparaadid

- Eestis on kasutusel prolongeeritud toimega sulfoonüüluurea preparaadid: gliklasiid, glimepiriid ja glipisiid.
- Sulfoonüüluurea vähendab veresuhkru- sisaldust, stimuleerides insuliini sekretsiooni kõhunäärme β-rakkudes, seondudes spetsiifilise retseptoriga nende pinnal (ATPst sõltuv kaaliumi- kanal).
- Sulfoonüüluurea preparaadid suudavad monoteraapiana vähendada HbA1c sisal- dust 1–2%.

Tabel 3. Suukaudsete diabeediravimite annustamine ja manustamine

Ravimirühm	Preparaadid	Annustamine	Kommentaar
Metformiin	Metformiin, 500 mg, 850 mg, 1000 mg	Algannus 500–850 mg 2 korda päevas, maksimaalne annus 850–1000 mg 3 korda päevas	Manustada pärast sööki
DPP-4 inhibiitorid	Linagliptiin, 5 mg Saksagliptiin, 5 mg Sitagliptiin, 100 mg Vildagliptiin, 50 mg	Annustatakse üks kord päevas, v.a. vidagliptiin, mida manustatakse 50 mg 2 korda päevas	Manustada koos toiduga või ilma
Pioglitason	Pioglitason, 15 mg, 30 mg, 45 mg	Algannus 15–30 mg päevas, maksimaalne annus 45 mg päevas	Manustada koos toiduga või ilma
SGLT2 inhibiitorid	Dapaglifloosiin, 10 mg Empaglifloosiin, 10 mg, 25 mg	Annustatakse üks kord päevas Annustatakse üks kord päevas. Tavaannus 10 mg, maksimaalne annus 25 mg	Manustada koos toiduga või ilma
Sulfoonüüluurea preparaadid	Gliklasiid MR (toimeainet modifitseeritud vabastav tablett), 30 mg, 60 mg Glimepiriid, 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg Glipisiid, 5 mg, 10 mg	Algannus 30 mg päevas, maksimaalne annus 120 mg päevas Algannus 1 mg päevas, maksimaalne annus 6 mg päevas Algannus 5 mg päevas, maksimaalne annus 20 mg päevas	Manustada koos päeva esimese söögikorraga Soovituslik on kasutada annuseid, mis ei ületa poolt maksimaalsest annusest

- Põhiliseks kõrvaltoimeks on hüpoglükeemiamid, sest ravim stimuleerib insuliini sekretsiooni veresuhkru tasemest sõltumata.
- Sulfoonüüluurea preparaadid metaboliseeruvad maksas ja väljutatakse organismist uriiniga, mistõttu tuleb neid maksa- või neerupuudulikkusega patsientidele hüpoglükeemia ohu tõttu määrata ettevaatlikult ja annust korrigeerides.
- Sulfoonüüluurea preparaadid soodustavad kehakaalu suurenemist (1–2 kg).
- Hüpoglükeemiate vältimiseks alustatakse ravi väikseima annusega, ravimite suuri annuseid tuleb vältida.

3.3. SGLT2 inhibiitorid

- Eestis on kasutusel dapagliflosiin ja empagliflosiin.
- SGLT2 inhibiitorid inhibeerivad neerutorukestes naatriumist sõltuvat glükoosi kaastransportijat 2. SGLT2 vastutab glükoosi glomerulaarfiltraadist vereringesse tagasiimendumise eest. SGLT2 inhibiitori toimel glükoosi renaalne tagasiimendumine väheneb ja glükoos eritub uriiniga. Sellega seoses elimineeritakse organismist koos uriiniga oluline hulk glükoosi, mis toob kaasa vere glükoosisisalduse vähenemise.
- Monoteraapiana vähendavad SGLT2 inhibiitorid HbA1c sisaldust 0,5–1,0% ega põhjusta hüpoglükeemiat.
- SGLT2 inhibiitorid soodustavad kehakaalu alanemist (keskmiselt 2–3 kg) ja langetavad nii süstoolset kui ka diastoolset vererõhku.
- Empagliflosiin vähendas oluliselt nii kardiovaskulaarset suremust, üldsuremust kui ka südamepuudulikkusest tingitud hospitaliseerimisi pikaajalises kardiovaskulaarse ohutuse uuringus (11).
- SGLT2 inhibiitorite sagedasemaks kõrvaltoimeks on kuseteede ja genitaalinfektsioonid.
- SGLT2 inhibiitorite toime on insuliinist sõltumatu, kuid nad tõstavad glükagooni taset ja võivad insuliinidefitsiidi tingimustes suurendada ketogeneesi, mis võib viia diabeetilise ketoatsidoosini.
- SGLT2 inhibiitorite efektiivsus sõltub neerufunktsioonist ja nad on vastunäidustatud kroonilise neerupuudulikkusega patsientidel ($GFR < 45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).

3.4. DPP-4 inhibiitorid

- Eestis on kasutusel linagliptiin, saksagliptiin, sitagliptiin ja vildagliptiin.
- Tegemist on dipeptidüül-peptidaas-4 inhibiitoritega, mis pidurdavad endogeensete inkretiinhormoonide glükagoonitaolise polüpeptiidi (GLP-1) ja glükooisist sõltuva insulintroopse polüpeptiidi (GIP) inaktiveerimist. Tulemuseks on nende hormoonide sisalduse kasv, mis võimendavad insuliini sekretsiooni kõhunäärme β -rakkudes ja supprimeerivad glükagooni vabanemist α -rakkudes.
- Monoteraapiana on DPP-4 inhibiitorid võimelised vähendama HbA1c sisaldust 0,5–0,8%. Linagliptiini, saksagliptiini ja sitagliptiini manustatakse üks kord ööpäevas, vildagliptiini 2 korda päevas.
- DPP-4 inhibiitorid ei põhjusta hüpoglükeemiat ega mõjuta kehakaalu.
- Seniste uuringute alusel on DPP-4 inhibiitorite kõrvaltoimetena kirjeldatud angioödeemi ja urtikaariat. Saksagliptiini lisamisel väga suure kardiovaskulaarse riskiga (anamneesis varem diagnoositud kardiovaskulaarne haigus või enam kui üks kardiovaskulaarne riskitegur) 2. tüüpi diabeedihaigete raviskeemi ilmnes südamepuudulikkuse süvenemise sagenemine (13). Teistel DPP-4 inhibiitoritel pole seost südamepuudulikkuse süvenemisega täheldatud.
- DPP-4 inhibiitorite kasutamisega kaasnes väike pankreatiidiriski suurenemine (14). Seetõttu ei soovitata neid kasutada patsientidel, kes on põdenud pankreatiiti.
- DPP-4 inhibiitoreid on lubatud kasutada ka raske kroonilise neerupuudulikkuse või lõppstaadiumi neerupuudulikkusega patsientidel. Saksagliptiini, sitagliptiini ja vildagliptiini annust tuleb sel juhul neerupuudulikkuse astmest lähtudes vähendada, linagliptiini annust pole vaja muuta.

3.5. Pioglitasoon

- Pioglitasoon on praegu Eestis ainsana kasutatav tiasolidiindioon (glitasoon).
- Tegemist on peroksisoomi proliferaatorist aktiveeritud retseptor γ (PPAR γ) farmakoloogilise ligandiga. Selle tuumaretseptori aktiveerimine suurendab lihaskoe, rasvkoe ja maksa tundlikkust insuliini suhtes.

- Monoteraapiana suudab pioglitasoon vähendada HbA1c sisaldust 0,5–1,4% ega põhjusta hüpoglükeemiat. Pioglitasooni manustatakse üks kord ööpäevas.
- Pioglitasooni mõju lipiididele on pigem soodne – sel on tagasihoidlik HDL-kolesterooli sisaldust suurendav ja triglütseriidide sisaldust vähendav toime.
- Pioglitasoon vähendas väga suure kardiovaskulaarse riskiga 2. tüüpi diabeedihaigetel oluliselt sekundaarset liitlumisnäitajat (üldsuremus, müokardiinfarkt, ajuinfarkt) (15). Samas on pioglitasooni üheks olulisemaks kõrvaltoimeks vedeliku retentsiooni soodustamine, mis võib kaasa tuua kroonilise südamepuudulikkuse süvenemise (16). Pioglitasoon on seetõttu vastunäidustatud kroonilise südamepuudulikkuse tunnustega patsientidele.
- Pioglitasooni kõrvaltoimeks on kehakaalu tõus rasvkoet ümberpaigutumisega vistseraalsest piirkonnast subkutaanale. Kaalutõusu oluliseks põhjuseks on ka vedeliku retentsioon.
- Pioglitasooni seostatakse üla- ja alajäsemete distaalsetes osades suurenenud luumurdude riskiga, mis on enam väljendunud naistel (17).
- Pioglitasoon on vastunäidustatud maksafunktsiooni häiretega patsienti-

dele, kellel esinebalaniintransaminaasi ehk ALT sisalduse suurenemine enam kui 2,5 korda üle normi.

4. Süstitavad ravimid

4.1. GLP-1 retseptori agonistid

GLP-1 analoogide annustamisest ja manustamisest on toodud ülevaade tabelis 4.

- GLP-1 retseptori agonistid on inimese seedetrakti inkretiinhormooni glükagoonitaolise polüpeptiid 1 (GLP-1) analoogid.
- Veresuhkrusisaldust vähendav toime avaldub GLP-1 retseptorite stimulatsiooni kaudu pankreases, maos ja ajus.
- GLP-1 analoogid
 - stimuleerivad pankrease insuliini sekretsiooni ja pärsivad glükagooni sekretsiooni hüperglükeemia tingimustes;
 - ei põhjusta hüpoglükeemiat, sest normoglükeemia korral ei kutsu ravim esile insuliini sekretsiooni;
 - aeglustavad mao motoorikat, pärsides söögijärgse veresuhkrusisalduse suurenemist;
 - vähendavad söögiisu ja kehakaalu;
 - on kombineeritavad nii suukaudsete ravimite kui ka insuliiniga.
- GLP-1 retseptori agonistide kasutamisel kombinatsioonis sulfonüüluurea ja insuliiniga suureneb hüpoglükeemia

Tabel 4. GLP-1 analoogide annustamine ja manustamine

Ravim	Süstimise aeg	Annuse tiitrimine	Neerupuudulikkus	Eakad
Eksenatiid, 2 x päevas	60 minuti jooksul enne 2 põhisöögikorda vähemalt 6tunnise vahega	Algannus 5 µg 2 korda päevas; vajaduse korral 1 kuu pärast 10 µg 2 korda päevas	Kreatiniini kliirens 30–50 ml/min – annust suurendada ettevaatlikult; kreatiniini kliirens < 30 ml/min – mitte kasutada	≥ 70 aastastel patsientidel peab annust suurendama ettevaatlikult
Eksenatiid, 1 x nädalas	1 kord nädalas, alati samal nädalapäeval, sõltumata söögikordadest	Annust ei tiitrita	Kreatiniini kliirensi korral < 50 ml/min ei soovitata kasutada	> 75 a patsientidega kliiniline kogemus väga piiratud
Liraglutiid	1 kord päevas, mis tahes kellaajal, sõltumata söögikordadest	Algannus 0,6 mg päevas; alates 8. päevast 1,2 mg (tavaannus), maksimaalne annus 1,8 mg päevas	Kreatiniini kliirensi korral < 30 ml/min mitte kasutada	75aastaste ja vanemate patsientidega on kliiniline kogemus piiratud
Liksisenatiid	1 kord päevas mis tahes söögikorrale eelneva tunni vältel	Algannus 10 µg 1 kord päevas 14 päeva, alates 15. päevast 20 µg 1 kord päevas	Kreatiniini kliirensi korral 30–50 ml/min on ravikogemus piiratud, kasutada ettevaatusega; kreatiniini kliirensi korral < 30 ml/min ravikogemus puudub, mitte kasutada	> 75 a patsientidega kliiniline kogemus piiratud

oht. Seega on insuliini ja sulfonüüluurea preparaatide annust vaja korrigeerida.

- GLP-1 retseptori agoniste ei kombineerita DPP-4 inhibiitoritega.
- GLP-1 retseptori agoniste manustatakse nahaaluse süstina.
- Sagedasem kõrvaltoime ravi alguses on iiveldus, oksendamine ja kõhulahatus, mis mööduvad tavaliselt aja jooksul. 5–10% patsientidest ei talu GLP1 analooge gastrointestinaalsete kõrvaltoimete tõttu.
- GLP-1 retseptori agonistid on vastu näidustatud raske neerupuudulikkuse, seedetrakti motoorika häirete, patsiendil endal või perekondlikus anamneesis oleva MEN 2 (mitmene endokriinneoplaasia) sündroomi või medullaarse kilpnäärmevähi esinemise korral.
- GLP-1 analoogide kasutamist on seostatud ägeda pankreatiidi juhtudega (esinemissagedus < 0,2%). GLP-1 analooge ei soovitata kasutada patsientidel, kellel on anamneesis pankreatiit ja ägedale pankreatiidile iseloomulike haigustunuste tekkimise korral tuleb ravi GLP-1 agonistidega kohe katkestada.

4.2. Insuliinravi

Eestis kasutatavad insuliinid on toodud tabelis 5.

Insuliin on kõige tõhusam antihüperglükeemiline ravim, mille annustamisel ja HbA1c vähendaval toimel puuduvad piirangud. Insuliini kliiniliselt kõige olulisem kõrvaltoime on hüpoglükeemia, kuid peab arvestama, et hüpoglükeemia risk on 2. tüüpi diabeediga patsientidel kümneid kordi väiksem kui 1. tüüpi diabeediga patsientidel.

4.2.1. Insuliinravi alustamise näidustused 2. tüüpi diabeedi korral

- Insuliinravi alustatakse lühiajaliseks raviks kaasuva haiguse (nt infektsiooni) tõttu tekkinud raske hüperglükeemia korrigeerimiseks.
- Insuliinravi on näidustatud, kui suukaudsete ravimite kombinatsiooniga ei ole saavutatud piisavat efekti.
- Kui patsiendi algsed veresuhkruväärtused on väga suured ja/või esineb ketonuuria või oluline kaalulangus koos väljendunud polüuuria ja polüdipsiaga, siis tuleb alustada insuliinravi.
- Insuliinravi ordineeritakse esmaselt diagnoositud 2. tüüpi diabeediga patsientidele, kelle veresuhkrusisaldus on > 15 mmol/l ja HbA1c > 10% (18).

4.2.2. Insuliinravi alustamine

- Patsiente tuleb nõustada süstevahendi, süstimise tehnika ja hüpoglükeemia riski suhtes.

Tabel 5. Eestis tarvitusel olevad insuliinid

Insuliini tüüp	Süstimise aeg	Toime algus	Maksimaalne toime (peak)	Toime kestus
Kiiretoimelised analooginsuliinid: – aspartinsuliin (NovoRapid) – glulisiininsuliin (Apidra) – lisproinsuliin (Humalog)	Vahetult enne või pärast sööki	(0) 10–15 minuti pärast	30–90 minutit pärast toime algust	2–5 tundi
Keskmise toimeajaga iniminsuliin: – neutraalne protamiininsuliin NPH (Humulin N)	1–2 korda päevas	1 (2–6) tunni pärast	5 (6–12) tundi pärast toime algust	14–20 tundi
Pikatoimelised analooginsuliinid: – detemirinsuliin (Levemir)	1–2 korda päevas	1 tunni pärast	Maksimumtoime tavaliselt puudub, kuid võib nõrgalt avalduda 10–16 tundi pärast toime algust	16,5–24 tundi
– glargiininsuliin • glargiininsuliin, 100 Ü/ml (Lantus) • glargiininsuliini bioloogiliselt sarnane (ingl <i>biosimilar</i>) insuliin, 100 Ü/ml (Abasaglar) • glargiininsuliin, 300 Ü/ml (Toujeo)	1 kord päevas			Toujeo toime kuni 36 tundi
Seguinsuliinid ehk kiire ja keskmise toimega analooginsuliini valmissegud: – aspartinsuliin ja protamiiniga kristalliseeritud aspartinsuliin (NovoMix 30/70) – lisproinsuliin ja protamiiniga kristalliseeritud lisproinsuliin (Humalog Mix25/75, Humalog Mix50/50)	Tavaliselt 2 korda päevas vahetult enne sööki. Vajalik kindel päevakava, kus on kindlad põhisöögi korrad ja vahepalad	10–20 minuti pärast	1–4 tundi pärast toime algust	14–20 tundi

- Insuliinravi korral on vajalik glükoosiväärtuste omakontroll glükomeetriga.
- Insuliinravi alustamisel vajavad patsiendid hüpoglükeemia ohu tõttu tihedamat jälgimist.
- Tavaliselt jätkub tabletravi koos insuliiniga.
- Juhul kui raviskeemi lisatakse lühitoimeline insuliin või seguinsuliin, tuleb sulfonüüluurea preparaati ravist välja jätta.
- Insuliinravi alustamiseks võib kasutada erinevaid skeeme:
 - Tavaliselt alustatakse öhtuse basaalehk pikatoimelise insuliini süsti lisamisest. Algannuseks on 10 TÜ või 0,2 TÜ/kg kohta.
 - Insuliini annust tiitritakse 2–3 päeva tagant, kuni on saavutatud paastuglühikoosi taseme eesmärkväärtus.
 - Kui paastuglühikoosi soovitud väärtus on saavutatud, kuid HbA1c tase jääb soovitud kõrgemaks, tuleb söögi järgse veresuhkruisalduse normaliseerimiseks ravi intensiivistada.
- Patsientidel HbA1c-ga $\geq 10\%$ võib kaaluda ka kohe intensiivse basaalboolus-insuliinravi skeemiga alustamist.

4.3. GLP-1 retseptori agonistide ja insuliini kombineerimine

- Kombinatsioonravi eeliseks on insuliinist põhjustatud kaalutõusu puudumine ja hüpoglükeemiate harvem esinemine.
- Soodsaks peetakse pikatoimelise analooginsuliini kombinatsiooni kas lühivi- või pikatoimelise GLP-1 agonistiga.
- Pikatoimelise analooginsuliini kombinatsioon GLP-1 agonistiga võib olla glükemilise kontrolli parandamisel niisama tõhus kui intensiivne basaalbooluse raviskeem.
- Võimalik on ka ülipikatoimelise GLP-1 agonisti kombineerimine lühitoimelise insuliiniga.

KIRJANDUS

1. Eesti Endokrinoloogia Selts, Eesti Perearstide Selts. Eesti 2. tüüpi diabeedi juhend 2008. Eesti Arst 2008;87:573–85.
2. Eglit T, Rajasalu T, Lember M. Prevalence of diabetes and impaired glucose regulation in Estonia. Diabet Med 2011;28:504–5.
3. Rajasalu T, Kull M, Vilimaa T. Suhkurtõve levimus Eesti täiskasvanud rahvastikus. Eesti Arst 2008;87:337–41.
4. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 6th ed. 2013:118–19. <http://www.idf.org/diabetesatlas>
5. WHO. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia. 2006;50. http://www.who.int/diabetes/publications/diagnosis_diabetes2006/en/index.html
6. WHO. Use of glycated haemoglobin (HbA1c) in the diagnosis of diabetes mellitus. Abbreviated report of WHO consultation. http://www.who.int/diabetes/publications/report-hba1c_2011.pdf.
7. Rajasalu T. Diabeedi diagnoosimine vere glükohemoglobiini taseme alusel. Eesti Arst 2012;91:327–30.
8. ADA. Standards of medical care in diabetes – 2015. 2015:S1–S94.
9. Alberti KGMM, Zimmet P, Shaw J. International Diabetes Federation: a consensus on Type 2 diabetes prevention. Diabet Med 2007;24:451–63.
10. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet 1998;352:837–53.
11. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, Cardiovascular outcomes, and mortality in Type 2 diabetes. N Engl J Med 2015;373:2117–28.
12. Clar C, Royle P, Waugh N. Adding pioglitazone to insulin containing regimens in type 2 diabetes: Systematic review and meta-analysis. PLoS One 2009;4:e6112.
13. Scirica B, Bhatt D, Braunwald E, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with Type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med 2013;369:1317–26.
14. Holman R. World Diabetes Congress 2015.
15. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJA, 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.
16. Erdmann E, Charbonnel B, Wilcox RG, et al. Pioglitazone use and heart failure in patients with type 2 diabetes and pre-existing cardiovascular disease: data from the PROactive study (PROactive 08). Diabetes Care 2007;30:2773–8.
17. Dormandy J, Bhattacharya M, van Troostenburg de Bruyn AR, PROactive investigators. Safety and tolerability of pioglitazone in high-risk patients with type 2 diabetes: an overview of data from PROactive. Drug Saf 2009;32:187–202.
18. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB. Management of hyperglycemia in Type 2 diabetes: a patient-centered approach. Diabetes Care 2012;35:1364–79.

4.2.3. Süsteravi intensiivistamine

- Ravi intensiivistamise 3 sagedasemat viisi on järgmised:
 - lisada 1 kiiretoimelise insuliini süst enne päeva suurimat söögikorda;
 - lisada 2–3 kiiretoimelise insuliini süsti enne põhisöögikordi (basaalboolusrežiim);
 - lisada GLP-1 retseptori agonist.
- Kiiretoimelise nn boolus- ehk söögi-insuliini manustamist alustatakse arvestusega 4 TÜ või 10% basaalinsuliini annusest.
- Kiiretoimelise insuliini annuseid tiitritakse iga 2–3 päeva tagant, kuni on saavutatud söögi järgse glükoosi eesmärkväärtus.
- Basaalboolusrežiimi korral moodustab koguannusest tavaliselt 50% pikatoimeline ja 50% kiiretoimeline insuliin.
- Insuliinravi intensiivistamisel jätkatakse tavaliselt metformiini kasutamist.
- Ravile halvasti alluva diabeediga patsientidel võib abiks olla SGLT2 inhibiitori või pioglitasoni kasutamine.
- Üleminekul basaalinsuliinilt intensiivsemale raviskeemile võib alternatiivina kasutada seguinsuliini, mida tuleb süstida 2 korda päevas enne hommiku- ja õhtusööki.