

# Antidiabeetilise ravi valik ja ravikombinatsioonid. Kuidas on muutunud meie arusaamine diabeedi ravist?

**Moonika Pärt – TÜ Kliinikum**

Meditsiiniajakirja Eesti Arst 2016. aasta augustinumbris avaldati uus 2. tüüpi diabeedi Eesti ravijuhend (1). Sellele eelnev ravijuhend avaldati 2008. aastal (2) ning kaheksa aasta jooksul on 2. tüüpi diabeedi ravimite valikus ja ravi eesmärkides toimunud muudatusi.

## UUED TEADMISED PATOGENEESIST

Teadmised diabeedi patogeneesi mehhanismide kohta paranevad pidevalt. Aastakümneid tagasi peeti 2. tüüpi diabeedi tekkemehhanismideks peamiselt pankrease beetarakkude funktsiooni halvenemist, maksas glükoneogeneesi suurenemist ning insuliiniresistentsust lihastes (3).

Nüüdseks on teada, et 2. tüüpi diabeedi tekkes on oma osa ka teistel mehhanismidel:

- pankrease alfarakkudes suureneb glükagooni produktsioon, mistõttu hepaatiline glükoneogenees suureneb;
- rasvarakkudes suurenenud lipolüüs, mis viib plasma vabade rasvhapete sisalduse suurenemiseni, mis omakorda suurendab insuliiniresistentsust maksas ja lihastes ning häirib insuliini vabastamist pankreases;
- seedetraktis ilmneb inkretiinide düsregulatsioon, GLP-1 ehk glükagoonisarnase polüpeptiidi produktsiooni vähenemine, GIP ehk glükoosist sõltuva insulitroopse polüpeptiidi produktsiooni suurenemine, kuid esineb suurem resistentsus selle inkretiini toime suhtes ning kõigi eelneva koostoimel on pan-

kreases glükoosist sõltuv insuliini vabastamine vähenenud;

- neerudes on suurenenud glükoosi reabsorptsioon glomerulaarfiltraadist verre;
- ajus on kahanenud insuliini toime isu vähendamisele (4).

## RAVIMID

Seetõttu, et teame rohkem patogeneesi mehhanisme, on võimalik 2. tüüpi diabeeti ravida erinevatest patofüsioloogilistest toimepunktidest lähtudes. Järgevalt on välja toodud ravimiklassid, mida Euroopas ja Eestis kasutatakse 2. tüüpi diabeedi raviks.

Metformiin ja teised biguaanidid vähendavad maksas glükoneogeneesi ning vähendavad vähesel määral insuliiniresistentsust lihastes (4). Tiasolidiindioonid vähendavad insuliiniresistentsust maksas, lihastes ja rasvarakkudes, mistõttu maksas väheneb glükoneogenees, lihaskud omastavad verest paremini glükoosi ning väheneb lipolüüs. Lisaks on leitud, et tiasolidiindioonid pikendavad pankrease beetarakkude eluiga (4). Sulfoonüüluuread suurendavad pankrease beetarakkudes insuliini vabastamist (5). Sulfoonüüluurea preparaatidel ei ole aga pankrease beetarakkudele protektiivset toimet ning aja jooksul glükoseemiline kontroll halveneb (4).

Seedetraktis toimub inkretiinide (GLP-1 ja GIP) produktsioon, kui seedetrakti jõuab makrotoitaineid. Inkretiinid stimuleerivad pankrease beetarakkudes glükoosist sõltuvalt insuliini vabastamist, aeglustavad mao tühjenemist, suurendavad pankrease beetarakkude prolifere-

ratsiooni ning pikendavad beetarakkude eluiga. Lisaks on GLP-1 isu vähendava ning pankrease alfarakkudes glükagooni sekretsiooni vähendav toime (6, 8).

Dipeptidüül dipeptidaasi 4 ehk DPP-4 inhibiitorid pidurdavad GLP-1 ja GIP lammutamist, mistõttu inkretiinide toimeaeg pikeneb (7).

Uusim ravimiklass on SGLT-2 inhibiitorid. Nende toimemehhanismiks on naatriumi-glükoosi kaastransportija 2 inhibeerimine neerude proksimaalsetes torukestes, mistõttu glükoosi ja naatriumi tagasiimendumine väheneb glomerulaarfiltraadist ning uriiniga väljub rohkem glükoosi. Kuna SGLT-2 inhibiitorid toimivad neerude kaudu ega mõjuta pankrease beetarakke, on nende toimemehhanism insuliinist sõltumatu. Uuringutes on leitud, et SGLT-2 inhibiitoritel on glükotoksilisust vähendav toime. Glükotoksilisuse all mõeldakse kroonilise hüperglükeemia kahjulikku toimet pankrease beetarakkudele ning insuliiniresistentsust suurendavat mõju maksas ja lihastes. Kuna SGLT-2 inhibiitorid aitavad hüperglükeemiat vähendada, väheneb kahjulik glükotoksiline toime ning on leitud, et neil ravimitel on teatud määral pankrease beetarakkudele kaitsev ja insuliiniresistentsust vähendav toime (9–10).

## ENNE RAVI ALUSTAMIST

Enne diabeediravi alustamist või tõhustamist peab endale selgeks tegema, kas tegemist on ikka 2. tüüpi diabeediga. Tuleb meeles pidada, et 1. tüüpi diabeeti võib esineda ka vanemates eärühmades

olevatel inimestel. Lisaks on teisi diabeeditüüpe, näiteks LADA (hilise algusega täiskasvanute autoimmuunne diabeet), monogeenne, pankreatogeenne, steroiddiabeet. Kahtluse korral võib alati konsulteerida endokrinoloogiga.

Lisaks tuleb end kurssi viia patsiendi kaasuvate haiguste, nt südame-veresoonkonna haiguste ja/või neeru- ja maksafunktsiooni häirete esinemisega. Arvestama peab kehakaalu (kehamassiindeksit), hüpopglükeemia riski ja ohtlikkust. Näiteks võib patsiendil, kes töötab autojuhina või muude masinatega, hüpopglükeemia teke ohustada ta enda ja/või teiste tervist. Arvestama peab ka patsiendi majanduslikke võimalusi, eelistusi ning glükeemilisi eesmärgi.

## GLÜKEEMILISE KONTROLLI EESMÄRKVÄÄRTUSED

Glükeemilise kontrolli eesmärkväärtuste paikanemisel tuleb lähtuda konkreetsest patsiendist. Eesmärkväärtused võivad olla rangemad või leebemad. Rangemat glükohemoglobiini (HbA1c) väärtust vereanalüüsis, s.t vähemaks kui 7% (mõne patsiendi puhul kuni 6,5%) võiks rakendada patsientidel, kes on noored, kellel ei ole diabeet kestnud kaua, kellel ei esine väikeste veresoonte kahjustusest tingitud tüsistusi, kellel eeldatav eluiga on pikk ning ei ole raskeid kaasuvaid haigusi. Rangemat HbA1c eesmärkväärtust peaks raviga taotlema ka neil, kellel ei esine (raskeid) hüpopglükeemiaepisoode, kellel on hea ravisoostumus ning toetav sotsiaalne taust.

Leebemad glükeemilised eesmärgid, s.t HbA1c kuni 8% (vahel isegi kuni 8,5%) võiks seada patsientidele, kes on eakad ja kellel diabeet on kaua kestnud (aastaid, aastakümneid) ning kelle eeldatav eluiga on lühike. Samuti võib leebema HbA1c eesmärkväärtuse seada neile, kellel esinevad mikrovaskulaarsed tüsistused, rasked kaasuvad haigused, raskesti ravile alluv diabeet, on esinenud raskeid hüpopglükeemiaepisoode, on halb ravisoostumus

ning mittetoetav sotsiaalne taust (1, 12). Individualiseeritud glükeemilise kontrolli eesmärgi seadmine enne ravitaktika valikut on üks muudatustest, mis on uues Eesti 2. tüüpi diabeedi ravijuhendis võrreldes 2008. aasta omaga.

## ELUSTIIL

Esimene ja kõige olulisem 2. tüüpi diabeedi haige ravi meetod on elustiili muudatus, mida tuleb rakendada kõigile (1). Patsiendi tuleks juhendada tervisliku toitumise asjus. Kui patsient on ülekaaluline või rasvunud, siis on oluline kaalukontroll. Näiteks on NICE (*The National Institute for Health and Care Excellence*) oma juhendis soovitanud ülekaalulistel patsientidel kaotada algaalust järk-järgult 5–10% (13).

Peale toitumise on oluline suurendada füüsilist aktiivsust. Füüsilise koormuse suurendamisel tuleb arvestada patsiendi kaasuvate haigustega. Näiteks kui patsient on voodihaige või raske kardipulmonaarse haigusega, siis füüsilise aktiivsuse suurendamine ei pruugi olla võimalik. AACE-ACE (*American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology*) juhendis on soovitatud vähemalt 150 minutit nädalas mõõduka intensiivsusega treeningut (näiteks kiirem kõnd) ja jõutreeningut. Patsiendid peaksid alustama uut treeningut aeglaselt ning aja jooksul suurendama treeningu kestust ja intensiivsust (14).

Patsiente tuleks nõustada kahjulike harjumusi vähendama, alkoholi liigtarvitamisest ning suitsetamisest loobuma (13, 14). Lisaks on AACE-ACE juhendis rõhutatud piisava une – umbes 7 tundi päevas – vajadust, kuna uuringutes on leitud, et 7–9 tundi und vähendab kardio-metaboolseid riskitegureid. Samas suurendab unepuudus insuliiniresistentsust, hüpertensiooni, hüperglükeemiat ning düslipideemiat. Seetõttu on Ameerika juhendis soovitatud patsiente söeluurida ka uneapnoe suhtes (14).

## RAVI ALUSTAMINE NING RAVIMITE VALIK

### Metformiin

Medikamentoosetest ravimitest esmavalik on metformiin, mille monoterapia tulemusel väheneb HbA1c sisaldus eeldatavasti 1–2% ja hüpopglükeemia riski ei ole. Positiivsetest omadustest iseloomustab seda ravimit veel kaaluneutraalsus. Tavaliselt alustatakse ravi annustamisrežiimis 500 mg kaks korda päevas ning 1–2 kuu jooksul suurendatakse annust, määrates 1 gramm metformiini 2–3 korda päevas, juhul kui patsiendil on neerufunktsioon korras ja kõrvaltoimeid ei esine. Kui patsiendil tekib neerufunktsiooni halvenemine ja hinnanguline glomerulaarfiltratsioon (eGFR) on 30–44 ml / min / 1,73 m<sup>2</sup>, siis tuleks metformiini annust vähendada ja see ei tohiks ületada 1–1,5 g päevas (18). Metformiin ei sobi patsientidele, kellel on raske neerupuudulikkus (eGFR alla 30 ml / min / 1,73 m<sup>2</sup>), raske südamepuudulikkus (NYHA III–IV) või raske maksapuudulikkus. Metformiinravi ei tohi alustada patsientidel, kellel on sepsis, atsidoos või dehüdratsioon. Kui need seisundid on lahenenud, siis võib uuesti kaaluda, kas metformiinravi on sellele patsiendile sobilik (1).

Kui metformiinravi patsiendile ei sobi, kas kõrvaltoimete (tugevad seedetraktihäired, näiteks kõhulahatus) või vastunäidustuste tõttu, siis tuleks valida ravi alustamiseks teise valiku antidiabeetilised ravimid. Näiteks sobivad raske neerupuudulikkusega patsiendile raviks DPP-4 inhibiitorid või insuliin (17). Raske südamepuudulikkuse puhul oleks sobilikuks ravimivalikuks suukaudsetest ravimitest SGLT-2 inhibiitor ja DPP-4 inhibiitor (välja arvatud saksagliptiin, kuna suure kardiovaskulaarriskiga patsientidel on leitud selle raviga südamepuudulikkuse sagenemist) (15). Ravimisel sulfonüüluureaga peaks arvesse võtma on hüpopglükeemia tekkeriski.

Sünteesihäiretega raske maksapuudulikkuse korral suurendab

metformiin laktatsidoosi riski, sulfonüüluuread suurendavad hüpo-glükeemia riski. Ravi alustamine tiasolidiindiooniga on vastunäidustatud, kuialaniini transaminaasi (ALAT) sisaldus veres on üle 2,5 korra normaalväärtusest suurem. Samuti on SGLT-2 inhibiitorite kasutamise kogemus raske maksapuudulikkusega patsientidel piiratud (16, 17) ning seetõttu võiks järeltada, et raske maksapuudulikkuse korral on kõige ohutum ravim insuliin.

Metformiini kõrvaltoimeteks on seedetraktihäired – kõhupuhitus, iiveldus, kõhulahtisus, kõhuvalu – ning need esinevad enamasti ravi alguses ning sageli mööduvad iseenesest. Võib kaasneda ka B<sub>12</sub>-vitamiini imendumise vähenemine, mis võib viia B<sub>12</sub>-vitamiini defitsiidini ja harvadel juhtudel võib ilmned ka laktatsidoos. Viimane esineb küll harva, kuid riski suurendab raske neeru-, maksa- või südamepuudulikkuse kaasnemine või hüpokseemiaga kulgevate haiguste esinemine (1).

Kui elustiili korrigeerimise ja metformiinraviga ei ole 3–6 kuu jooksul saavutatud glükeemilist eesmärkväärtust, siis tuleks lisada ravim teisest valikust. Lisada võib ühe järgmisest: sulfonüüluurea, DPP-4 inhibiitori või SGLT-2 inhibiitori. Kui HbA<sub>1c</sub> on üle 8,5%, siis võiks kaaluda süsteravi alustamist (insuliini ja/või GLP-1 analoogiga) (1), eriti neil patsientidel, kellele on eesmärgiks seatud rangemad glükeemilised väärtused.

### Sulfonüüluurea

Sulfonüüluurea preparaatidest on Eestis kasutusel gliklasiid, glimepiriid ja glipisiid. Monoteraapiana väheneb HbA<sub>1c</sub> sisaldus hinnanguliselt 1–2%. Alustada tuleks kõige väiksemast annusest ning edaspidi vältida maksimaalseid annuseid hüpo-glükeemia tekkeriski tõttu (1). Kuna sulfonüüluuread metaboliseeritakse maksas ja väljutatakse neerude kaudu, on nad raske maksa- ja neerupuudulikkuse korral vastunäidustatud (1, 18). Glimepiriidi annust tuleb vähendada, kui eGFR on vähem

kui 60 ml / min / 1,73 m<sup>2</sup> ja kui eGFR on vähem kui 30 ml / min / 1,73 m<sup>2</sup>, siis on glimepiriidi kasutamine ohtlik prolongeeritud hüpo-glükeemia tekkeriski tõttu. Gliklasiidi võib kasutada, kuni eGFR on 30 ml / min / 1,73 m<sup>2</sup>, sellest raskusastmest halvema neerufunktsiooniga patsientide ravikogemus puudub. Glipisiid on vastunäidustatud alates raskest neerupuudulikkusest (eGFR alla 30 ml / min / 1,73 m<sup>2</sup>) (17, 18). Lisaks hüpo-glükeemiale on sulfonüüluureate kõrvaltoimeks kaalutõus (1).

### DPP-4 inhibiitorid

DPP-4 inhibiitoritest on Eestis kasutusel linagliptiin, saksagliptiin, sitagliptiin ja vildagliptiin. Monoteraapiana kasutatuna on nende ravimite toimel HbA<sub>1c</sub> hinnanguline vähenemine 0,5–0,8%. DPP-4 inhibiitorid on heade omadustega, kuna monoteraapiana ei põhjusta hüpo-glükeemiat (stimuleerivad beetarakkudest insuliini vabastamist söömisest sõltuvalt), on kaalu-neutraalsed ning neid saab kasutada raske neerupuudulikkuse korral (vt tabel 1) (1, 17, 18).

DPP-4 inhibiitoritega ravi kõrvaltoimetest on kirjeldatud angioödeemi, urtikaariat ja väheselt pankreatiidi tekkeriski suurenemist, mistõttu pankreatiiti põdenud patsientidele ei ole DPP-4 inhibiitorid soovitatavad (1, 17).

Saksagliptiini kardiovaskulaarohutuse uuringus on leitud, et varasema suure kardiovaskulaar-riskiga patsientidel kasvas südamepuudulikkuse sagedus (15). Sita-

gliptiini kardiovaskulaarohutuse uuringus (TECOS) leiti, et tegemist on kardiovaskulaarselt neutraalse, ohutu ravimiga (19). Linagliptiiniga kardiovaskulaarohutuse uuringud on veel käimas (20).

II tüüpi diabeedi kombinatsioonravi peab haigekassa juhendi alusel sisaldama metformiini ja sulfonüüluurea preparaati või vähemasti ühte neist juhtudel, kui metformiin või sulfonüüluurea preparaat on meditsiiniliselt vastunäidustatud (21). Samas on raske neerupuudulikkuse korral nii metformiin kui ka sulfonüüluurea vastunäidustatud – seega võib DPP-4 inhibiitor saada neile patsientidele esmavaliku ravimiks. Ravimit patsiendile määrates oleks hea, kui ravimi valiku otsus on haigusloos põhjendatud.

### SGLT-2 inhibiitorid

SGLT-2 inhibiitoritest on Eestis kasutusel dapaglifloosin ja empaglifloosin. Monoteraapiana vähendavad need ravimid HbA<sub>1c</sub> sisaldust hinnanguliselt 0,5–1,0% (1). Peale glükeemilise kontrolli parandamist on neil ka teisi soodsaid omadusi. Nimelt, monoteraapiana nad ei põhjusta hüpo-glükeemiat, soodustavad kehakaalu vähenemist (keskmiselt 1,8–2,6 kg) ja süstoolse vererõhu langust (keskmiselt 2,6–4,7 mm Hg) (1, 22).

On leitud, et empaglifloosinil on soodne toime südame-veresoonkonnale. Tõestati, et seda ravimit saanutel oli kardiovaskulaarne suremus, üldsuremus ning südamepuudulikkuse tõttu haiglasse

**Tabel 1.** DPP-4 inhibiitorite manustamine neerufunktsiooni halvenemise korral (17)

Ravim	Neerufunktsioon (ml / min / 1,73 m <sup>2</sup> )		
	eGFR 60–90	eGFR 30–60	eGFR alla 30
Linagliptiin	5 mg x 1	5 mg x 1	5 mg x 1
Saksagliptiin	5 mg x 1	2,5 mg x 1	• 2,5 mg x 1 • Kui eGFR alla 15, siis ei soovitata
Sitagliptiin	100 mg x 1	eGFR 30–50 → 50 mg x 1	25 mg x 1
Vildagliptiin	50 mg x 2	eGFR alla 50 → 50 mg x 1	50 mg x 1

eGFR – hinnanguline glomerulaarfiltratsiooni kiirus

sattumiste arv väiksem kui platseeboravimit saanutel (23). Kardiovaskulaarse ohutuse uuring dapaglifloosiiniga on käimas ning seetõttu ei ole veel teada, kas kardiovaskulaarselt soodne toime on kõigil SGLT-2 rühma ravimitel või on see omane spetsiifiliselt just empaglifloosiinile. SGLT-2 inhibiitoreid võiks eelistada suure kardiovaskulaarse riskiga patsientidel 2. tüüpi diabeedi raviks (1).

Peamised SGLT-2 inhibiitorite kõrvaltoimed on urogenitaaltrakti infektsioonid, eriti mükoosid, genitaalinfektsioonid. Harvem võib esineda ketoatsidoos, seda endogeense insuliini defitsiidi tingimustes. Veremahu vähenemist kõrvaltoimena esineb küll harva, kuid ettevaatlik peab olema vanematel patsientidel, eriti neil, kellel on raviskeemis diureetikumid (9, 10, 24, 25).

SGLT-2 inhibiitorite toime on sõltuvuses neerufunktsioonist. Seetõttu on empaglifloosiin vastunäidustatud, kui eGFR on väiksem kui 45 ml / min / 1,73 m<sup>2</sup>, ning dapaglifloosiin, kui eGFR väiksem kui 60 ml / min / 1,73 m<sup>2</sup> (17).

Eesti Haigekassa soovitab II tüüpi diabeedi kombinatsioonraviks rasvumusega patsientidele (kehamassiindeks (KMI)  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>) metformiini ja sulfonüüluurea preparaati või vähemasti ühte neist (21). Samas, kui patsiendi risk südame-veresoonkonnahaiguse tekkeks on suur, siis sulfonüüluuread ei ole sobilikud hüpopglükeemia riski tõttu. Samuti on metformiin vastunäidustatud raske südamepuudulikkuse korral (NYHA III–IV). Seega peaks just neile patsientidele sobima SGLT-2 inhibiitorid.

### Millal lisada kolmas ravim?

Kui kahe suukaudse ravimiga pole saavutatud glükeemilist eesmärki ning HbA1c on kuni 8,0%, siis võib lisada ühe 2. valiku preparaatidest või pioglitasoni. Alternatiivina võib kaaluda süsteravi alustamist (1).

Pioglitason on ainukene Eestis kasutatav tiasolidiindioon. Monoteraapiana vähendab see ravim HbA1c sisaldust hinnanguliselt 0,5–1,4%

(1). Põhitoimeks on tal insuliiniresistentsuse vähendamine. Sel ravimil on ka soodne toime lipiidide ainevahetusele – see suurendab HDL-kolesterooli sisaldust ning vähendab triglütseriidide sisaldust veres (1). Monoteraapiana ei põhjusta see ravim hüpopglükeemiat.

Pioglitason metaboliseerub ainult maksas, mistõttu neerufunktsiooni halvenemise puhul ei pea annust korrigeerima (18). Samas on aga maksafunktsiooni häirete puhul pioglitason vastunäidustatud.

Selle ravimi kõrvaltoimeteks on kehakaalu tõus vedeliku retentsiooni tõttu, mis võib kroonilist südamepuudulikkust süvendada. Lisaks on kõrvaltoimeteks vistseraalse rasvkoe ümberpaigutumine naha alla ja luumurdude suurem risk jäsemete distaalsetes osades (1).

### Süstitava ravimi lisamine raviskeemi

Kui suukaudse raviga ei ole saavutatud suhkurtõve eesmärgipärast ravitulemust, siis tuleks alustada süsteravi, mille all mõeldakse GLP-1 retseptori agoniste ning insuliinravi.

GLP-1 analoogide raviskeemi lisamist tasub kaaluda juhtudel, kui on vaja tõhustada vere suhkrusisalduse kontrolli, vältida hüpopglükeemiat ning patsient on tugevalt rasvunud.

GLP-1 analoogidest on Eestis kasutusel pika- ja lühitoimeline ekseenatiid (1 kord nädalas vs. 2 korda päevas), liksisenatiid ning liraglutiid. Eeldatav HbA1c vähenemine selle ravimi abil on 0,8–1,5% (1). Peamisteks positiivseteks toimeteks peetakse lisaks diabeedi paremale kompenseeritusele ka kehakaalu vähenemise soodustamist (ligikaudu 3 kg) ning hüpopglükeemiate mitte-esinemist – seda monoteraapia korral.

Kõrvaltoimetena võivad esineda seedetraktikaebused (iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus ravi alustamisel) ning pankreatiidi tekkeriski suurenemine.

Kuna GLP-1 analoogid ja DPP-4 inhibiitorid toimivad mõlemad inkretiinidega seotud toimemeh-

hanismi kaudu, neid omavahel ei kombineerita. GLP-1 analoogide vastunäidustusteks on varasemate pankreatiitide esinemine, seedetrakti motoorika raske häire, raske neerupuudulikkus (eGFR alla 30 ml / min / 1,73 m<sup>2</sup>) ning juhud, kui patsiendil endal või tema perekonnas esineb MEN2 sündroom (multiipelse endokriinse neoplaasia 2. tüüp) või medullaarne kilpnäärmevähk (1). Pikatoimeline ekseenatiid on vastunäidustatud, kui eGFR on väiksem kui 50 ml / min / 1,73 m<sup>2</sup> (17). Haigekassa lubab II tüüpi diabeedi raviks GLP-1 analoogi 75% ja 90% soodustusega välja kirjutada rasvumusega patsientidele (KMI 35 kg/m<sup>2</sup>), kellel suukaudsed diabeediravimid (metformiin, sulfonüüluurea preparaat, PPARi agonist, DPP-4 inhibiitor) maksimaalsetes taluvates annustes ei ole andnud rahuldavat toimet või on vastunäidustatud (21).

GLP-1 analooge ja SGLT2 inhibiitoreid ei peaks ADA-EASD (*American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes*) ja NICE juhendite alusel kombineerima (13, 12) ning selle peamiseks põhjuseks on see, et uuringuid ei ole veel piisavalt. Samas ei ole Eesti 2. tüüpi diabeedi ravijuhendis eespool nimetatud kombinatsiooni eraldi kommenteeritud. Seda võib võtta teatud mõttes kui vaadet tulevikku, kuna teoreetiliselt võiks tegemist olla tõhusa kombinatsiooniga. DPP-4 inhibiitorid toimivad inkretiinimehhanismi kaudu ning on ka uuringuid DPP-4 inhibiitorite ja SGLT2 inhibiitori kombinatsioonravi kohta, kus need ravimid koos on olnud tõhusad ja ohutud (26, 27). SGLT2 inhibiitorid ja GLP-1 analoogid võivad olla teineteist täiendava toimega. Näiteks vähendavad SGLT-2 inhibiitorid küll kehakaalu, kuid kaalulangus ei ole pidev, vaid teatud aja pärast jääb samale tasemele püsima. Seda on seostatud glükagooni produktsiooni ning kompensatoorse juuresöömisega (9, 10, 24, 25). GLP-1 analoogid seevastu vähendavad glükagooni produktsiooni ning ka isu (1, 4).



2016. aasta septembris esitleti EASD kongressil uuringut, kus diabeedi ravimisel oli kombineeritud dapaglifloosini ning pikatoimelist eksenatiidi (lisatuna metformiinile). Esimese 28 nädala möödudes leiti, et kombinatsioon on efektiivne ja ohutu: HbA1c sisaldus vähenes ravi toimetel 2,0% ja kehakaal 3,4 kg ning süstoolne vererõhk langes 4,2 mm Hg. Kõrvaltoimed olid neile ravimirühmadele iseloomulikud ning ravimeid kombineerides ei tekkinud juurde uusi kõrvaltoimeid (28).

## Insuliinravi

Insuliinravi tuleks alustada kohe, kui patsiendil on diabeedi sümptomaatika (kaalulangus, polüuuria ja -dipsia) ning analüüsid vere suhkrusisaldus palju üle normväärtuse (HbA1c üle 10%, veresuhkur üle 15 mmol/l) (1). Insuliinravi rakendatakse ka patsiendile, kellel on veres hüperglükeemia tekkinud mingi raske haiguse, näiteks raske infektsiooni ajal (1). Kui raske seisund on lahenenud, siis tuleks kaaluda ravi vähendamist, kui see on võimalik.

GLP-1 analoogide lisamine basaali-insuliinile on niisama tõhus või mõnes uuringus isegi tõhusam kui lühitoimelise insuliini lisamine. GLP-1 analoogide ning basaali-insuliini kombinatsiooni puhul väheneb kehakaal rohkem ning esineb vähem hüperglükeemia episoodide, võrreldes basaali-insuliinile boolusinsuliini lisamisega (12).

Ravimikombinatsioonide puhul tuleb silmas pidada, kui kombineerida insuliini või sulfonüüluureat ravimitega, mis monoterapias ei põhjusta hüperglükeemiat, siis tuleb korrigeerida insuliini ja sulfonüüluurea doosi hüperglükeemia riski vähendamiseks.

## KOKKUVÕTE

Diabeediravimite toime ei ole enam ainult vere suhkrusisalduse üle kontrolli saavutamine. Hinnatakse eri antidiabeetiliste ravimite lisaväärtusi, näiteks kardiovaskulaarset ohutust või isegi soodsat toimet südamele-veresoonkonnale, kehakaalu vähendavat toimet (või vähemalt neutraalset toimet kehakaalule), hüperglükeemia esinemisriski vähendamist, diabeedi progresseerumise edasilükkamist (pankrease beetaraku ja neerude protektsioon).

Oluline on individualiseeritud käsitlus ja ravimi valik patsiendipõhiselt. Uus 2. tüüpi diabeedi Eesti ravijuhend annab võimaluse valida patsiendile kõige sobivam ravim, võttes arvesse patsiendi eripära, kaasuvaid haigusi ja riske. Kuna uus 2. tüüpi diabeedi ravijuhendis on otsustajale jäetud vabamad käed ning rõhutatud personaliseeritud meditsiini, tahaks loota, et Eesti Haigekassa soodustuste nõuded muutuvad tulevikus samuti liberaalsemaks.

## KIRJANDUS

1. Ambos A, Raie E, Kiudma T jt. 2.tüüpi diabeedi Eesti ravijuhend 2016. Eesti Arst 2016;95:465–73.
2. Eesti Endokrinoloogia Selts, Eesti Perekarstide Selts. Eesti 2.tüüpi diabeedi juhend 2008. Eesti Arst 2008;87:573–85.
3. DeFronzo RA. Lilly Lecture: The triumvirate:  $\beta$ -cell, muscle, liver: a collusion responsible for NIDDM. Diabetes 1988;37:667–87.
4. DeFronzo RA. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. Diabetes 2009;58:773–95.
5. Proks P, Reimann F, Green N, Gribble F, Ashcroft F. Sulfonylurea stimulation of insulin secretion. Diabetes 2002;51: S368–S376.
6. Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. Lancet 2006;368:1696–705.
7. Thornberry NA, Gallwitz B. Mechanism of action of inhibitors of dipeptidyl-peptidase-4 (DPP-4). Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2009;23:479–86.
8. Meier JJ, Nauck MA. Incretins and the development of type 2 diabetes. Curren Diab Reports 2006;6:194–201.
9. Scheen AJ. Pharmacokinetics, pharmacodynamic and clinical use of SGLT2 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease. Clin Pharmacokinet 2015;54:691–708.

10. Whalen K, Miller S, Onge ES. The role of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes. Clin Ther 2015;37:1150–66.
11. DeFronzo RA, Davidson JA. The role of the kidneys in glucose homeostasis: a new path towards normalizing glycaemia. Diabetes Obes Metab 2012;14:5–14.
12. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care 2015;38:140–9.
13. National Institute for Health and Care Excellence. Type 2 diabetes in adults: management. NICE guideline [NG28] Published date: December 2015 Last updated: July 2016.
14. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, et al. Consensus Statement by The American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on The Comprehensive Type 2 Diabetes Management Algorithm – 2016 executive summary. Endocr Pract 2016;22:84–113.
15. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med 2013;369:1317–26.
16. Tolman KG, Fonseca V, Dalpiaz A, Tan MH. Spectrum of liver disease in type 2 diabetes and management of patients with diabetes and liver disease. Diabetes Care 2007;30:734–43.
17. Eesti ravimiregister. [http://193.40.10.165/register/register.php?keel=est&inim\\_vet=inim](http://193.40.10.165/register/register.php?keel=est&inim_vet=inim).
18. Ioannidis I. Diabetes treatment in patients with renal disease: Is the landscape clear enough? World J Diabetes 2014;5:651–8.
19. Green JB, Bethel A, Armstrong PW, et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med 2015;373:232–42.
20. Marx N, Rosenstock J, Kahn SE, et al. Design and baseline characteristics of the CARdiovascular Outcome Trial of LINAgliptin Versus Glimepiride in Type 2 Diabetes (CAROLINA®). Diab Vasc Dis Res 2015;12:164–74.
21. Sotsiaalministeeriumi kodulehekülj (<http://sm.ee/et/ravimid-ja-meditiiniseadmed>), soodusravimite loetelu muutmise määrused. Sotsiaalministri 15. juuni 2016. a määruse nr 47 lisa. [http://sm.ee/sites/default/files/content-editors/eesmargid\\_ja\\_tegevused/Tervis/Ravimid/soodustused\\_terviktekst\\_1\\_07\\_2016.pdf](http://sm.ee/sites/default/files/content-editors/eesmargid_ja_tegevused/Tervis/Ravimid/soodustused_terviktekst_1_07_2016.pdf)
22. Pinto LC, Rados DV, Remonti LR, Kramer CK, Leitao CB, Gross JG. Efficacy of SGLT2 inhibitors in glycemic control, weight loss and blood pressure reduction: a systematic review and meta-analysis. Diabetol Metab Syndr 2015;7(Suppl 1):A58.
23. Zinman B, Wanner C, Lachin JM. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med 2015;373:2117–28.
24. Clar C, Gill JA, Court R, Waugh N. Systematic review of SGLT2 receptor inhibitors in dual or triple therapy in type 2 diabetes. BMJ Open 2012;2:001007.
25. Rosenstock J, Ferrannini E. Euglycemic diabetic ketoacidosis: a predictable, detectable, and preventable safety concern with sglit2 inhibitors. Diabetes Care 2015;38:1638–42.
26. Abdul-Ghani M. Where does combination therapy with an SGLT2 inhibitor plus a DPP-4 inhibitor fit in the management of type 2 diabetes? Diabetes Care 2015;38:373–5.
27. Sharma M. Potential for combination of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors for the treatment of type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab 2015;17:616–21.
28. Guja C, Frias J, Hardy E, et al. Combination of exenatide once weekly and dapagliflozin vs Exenatide or Dapagliflozin for type 2 diabetes: The DURATION-8 randomised controlled study. EASD 52nd Annual Meeting, Munich, 2016.