

## **Eesti 2. tüüpi diabeedi juhend 2008**

Viimase Eesti suhkurtõve diagnostika- ja ravijuhendi ilmumisest on möödas 8 aastat. Diabeedi klassifikatsiooni ja diagnoosimise alused ei ole vahepeal muutunud, küll aga on diabeedi ravis kasutusele võetud uusi ravimeid (suukaudseid ja insuliinipreparaate), samuti on ambitsioonikamaks muutunud diabeedi ravi eesmärgid ja südame-veresoonkonnakahjustuste muude riskitegurite (düsliipideemia, hüpertensioon) käsitlemine suhkruhaigetel.

Käesolev juhend käsitleb 2. tüüpi diabeeti, selle sõeltestimist ja diagnoosimist ning haigete jälgimist, gestatsioonidiabeedi diagnoosimist, diabeedipuhust toitumist ja füüsilist aktiivsust, diabeedi suukaudset ja insuliinravi ning südame-veresoonkonnahaiguste riskitegurite hindamist ja mõjutamist. Juhend on mõeldud kasutamiseks eelkõige perearstidele, aga ka kõigile teistele arstidele.

Juhendi töörühma kuulusid endokrinoloogid Anu Ambos, Ülle Jakovlev, Verner Fogel ja Tarvo Rajasalu ning perearstid Eret Jaanson, Anneli Rätsep ja Tarvo Kiudma ning toitumisspetsialist Kristel Ehala-Aleksejev.

Juhendi koostamisel on allikatena kasutatud erinevaid rahvusvahelisi diabeedijuhendeid ja erialaartikleid, mille nimekiri on toodud kas peatüki või juhendi lõpus.

Juhendi diagnostika ja suhkruhaige jälgimise alaosal on koostööstatud Eesti Laborimeditiini Ühingu, kelle nõuandeid on arvestatud ka eestikeelsete terminite kasutamisel. Vere lipiidide eesmärgväärtused suhkruhaigetel on koostööstatud Eesti Kardioloogide Seltsi epidemioloogia ja preventsiiooni töörühmaga.

### **I. Teist tüüpi diabeedi levimus**

Teist tüüpi diabeet on krooniline haigus, mis tekib insuliiniresistentsuse ja insuliini sekretsiooni progresseeruva defekti tõttu ning väljendub kroonilise hüperglükeemiana. Maailma eri piirkondades korraldatud uuringud on näidanud, et 2. tüüpi diabeet on aladiagnoositud. Näiteks leiti Austraalias korraldatud uuringus, et diagnoosimata on ligikaudu pooled juhud (1). Sarnaseid tulemusi on saadud ka Euroopas, Aasias ja USAs tehtud uuringutes (2).

Diabeedi hinnanguline levimus (% rahvastikust) Eestis on 2004. a globaalse diabeediraporti järgi sõltuvalt vanusest esitatud tabelis 1 (3).

**Tabel 1.** Diabeedi levimus Eestis

Earühm	Levimus, %
20–44 a	1,2
45–64 a	6,2
üle 65 a	9,4

Hiljutine Väike-Maarja rahvastikurühmas korraldatud uuring näitas, et 25–70 a isikutel oli diabeedi levimus 8,7%, seega hinnangulistest näitajatest veelgi suurem (4).

Lisaks diabeedile kuuluvad glükoosi ainevahetuse häirete hulka paastuglükoosi häire ehk IFG (*impaired fasting glucose*) ja glükoositaluvuse häire ehk IGT (*impaired glucose tolerance*). IFG levimuseks on täiskasvanud rahvastikus hinnanguliselt ligikaudu 10% ja samas suurusjärgus on ka IGT levimus. Mõlemat peetakse eeldiabeediks.

### Kirjandus

1. Dunstan DW, Zimmet PZ, Welborn TA, et al. The rising prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance: the Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle Study. *Diabetes Care* 2002;25:829–34.
2. Glumer C, Jorgensen T, Borch-Johnsen K. Prevalences of diabetes and impaired glucose regulation in a Danish population: the Inter99 study. *Diabetes Care* 2003;26:2335–40.
3. Wild S, Roglic G, Green A, et al. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004;27:1047–53.
4. Rajasalu T, Kull M, Lepiksoo M jt. Suhkurtõve levimus Eesti täiskasvanud elanikkonnas. *Eesti Arst* 2008; 246–51.

## II. Diabeedi, glükoositaluvuse häire (IGT) ja paastuglükoosi häire (IFG) diagnoosimine

### 1. Diabeedi diagnoosimine

(WHO 1999, Ameerika Diabeediassotsiatsioon (ADA) 2008)

**NB!** Tegemist on glükoosi väärtustega venoosses plasmas. Kapillaarvere glükoosi määramine glükomeetriga ei sobi diabeedi diagnostikaks!

**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.

**NB!** Kui selge hüperglükeemia sümptomaatika puudub, tuleb diagnoos korduva glükoosi määramisega kinnitada (ükskõik milline kolmest meetodist).

## 2. Glükoositaluvuse proov (WHO 1999)

Glükoositaluvuse proov tehakse pärast 8–14tunnist paastu. 75 g glükoosi lahustada 300 ml vees. Vedelik juua sisse 3–5 min jooksul. Võib kasutada ka valmis glükoosilahust (Glucodyn®), mis on saadaval apteekides. Venosse plasma glükoos määrata enne vedeliku joomist ja 2 tundi pärast vedeliku joomist. Testi ajal peab patsient olema puhkeolekus. Glükoositaluvuse häire vormid on toodud tabelis 2.

**Tabel 2. Glükoositaluvuse proovi tõlgendamine**

	Glükoos paastuplasmas, mmol/l		Glükoos plasmas 2 t pärast 75 g glükoosi manustamist, mmol/l
Normaalne	≤ 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	≥ 7,0	ja/või	≥ 11,1

Venosse plasma glükoosi kõrval on diabeedi diagnoosimisel kasutusel ka kapillaarse täisvere glükoosi määramine, kuid Eestis praegu sobivat metoodikat kasutusel ei ole.

Glükomeetriga määratud kapillaarse täisvere glükoosi väärtused on orienteeruva tähendusega ja vajavad ühese diabeedisümptomaatika (polüuuria ja -dipsia, kehakaalu langus, ketoos) puudumise korral kinnitamist venosse plasma glükoosi määramisega.

## 3. Eeldiabeedi ja diabeedi sõeluuring sümptomiteta täiskasvanutel (ADA 2008)

Sõeluuring on vajalik täiskasvanud isikutel **enne 45. eluaastat**, kui esineb ülekaal (kehamassi indeks  $\geq 25$ ) **ja** lisaks sellele **üks või mitu järgmistest riskiteguritest**:

- vähene füüsiline aktiivsus;
- viited insuliiniresistentsusele: abdominaalne rasvumine (vööümbermõõt  $\geq 102$  cm meestel ja  $\geq 88$  cm naistel);
- esimese astme sugulasel diagnoositud 2. tüüpi diabeet;
- naisel anamneesis laps sünnikaaluga  $> 4$  kg või gestatsioonidiabeet;

- 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 sündroomiga;
- paastuglukoosi häire või glükoositaluvuse häire varasemal testimisel;
- südame-veresoonkonnahaiguse anamnees.

Ülal mainitud kriteeriumide puudumise korral alustada eeldiabeedi ja diabeedi testimist **alates 45. eluaastast**. Sõeluuringuks sobib nii glükoosi määramine paastuplasmas kui ka glükoositaluvuse proov. **Eelistada glükoositaluvuse proovi**, kui

- glükoos paastuplasmas on 6,1–6,9 mmol/l;
- kahe paastuglukoosi väärtuse alusel ei ole võimalik määrata häire tüüpi (nt paastuglukoos erinevatel määramistel 7,1 ja 6,1 mmol/l);
- esineb südame-veresoonkonnahaigus;
- anamneesis gestatsioonidiabeet.

Sõeluuringu intervall on maksimaalselt 3 aastat, paastuglukoosi häire või glükoositaluvuse häire korral 1 aasta.

Paastuglukoosi häire või glükoositaluvuse häire diagnoosimisel on vaja uurida patsienti südame-veresoonkonnahaiguste muude riskitegurite suhtes, samuti on vaja rakendada elustiili muutmist (dieeti kehakaalu normaliseerimisega ja füüsilist koormust).

### III. Diabeediga patsientide esmane uurimine ja jälgimine

(ADA 2008, ESC/EASD (*European Society of Cardiology / European Association for the Study of Diabetes*) 2007)\*

#### 1. Üldised põhimõtted

Diabeedihaige uurimise ja jälgimise põhimõtted on esitatud tabelis 3.

**Tabel 3. Diabeedihaige esmane uurimine ja jälgimine**

(Tabelis ülaindeksiga tähistatud viidete selgitused on esitatud tekstis.)

Näitaja	Kontrolli sagedus	Eesmärk- või normiväärtused
Glükoos kapillaarveres	Pidev enesekontroll glükomeetriga	Paastuglukoos $\leq 6,0$ mmol/l Glükoos 2 t pärast sööki $\leq 7,5$ mmol/l <sup>1</sup>
Glükohemoglobiin (HbA1c)	Kompenseeritud diabeedi korral 2 korda aastas Kompenseerimata diabeedi korral 4 korda aastas	$\leq 6,5\%$ <sup>1</sup>

Vererõhk	Igal visiidil, vajaduse korral enesekontroll	< 130/80 mm Hg Neerukahjustuse korral < 125/75 mm Hg <sup>2</sup>
Kehamassi indeks ja/või vööümbermõõt	Igal visiidil	KMI 20–25 Vööümbermõõt 80 cm naistel ja 94 cm meestel
Lipiidid <sup>3</sup>	1 kord aastas	
Kolesterool seerumis/plasmas		< 4,5 mmol/l
LDL-kolesterool seerumis/plasmas		Primaarne preventsioon < 2,5 mmol/l <sup>4</sup> Sekundaarne preventsioon südame-veresoonkonnahaigusega diabeetikutel < 1,8 mmol/l
HDL-kolesterool seerumis/plasmas		Meestel > 1,0 mmol/l Naistel > 1,2 mmol/l
Triglütseriidid paastuseerumis/-plasmas		< 1,7 mmol/l
Uriini albumiini ja kreatiniini suhe <sup>5</sup>	1 kord aastas	< 2 mg/mmol meestel < 3 mg/mmol naistel
Kreatiniin paastuseerumis või -plasmas ja arvutuslik glomerulaarfiltratsioon (GFR)	1 kord aastas	GFRi kalkulaator ja neerupuudulikkuse astmed <sup>6</sup>
Silmaarst või silmapõhjade fotografeerimine ja hindamine spetsialisti poolt	1 kord aastas	
Labajala pulsside palpeerimine ja tundlikkuse hindamine mikrofilamendiga	1 kord aastas	

Selgitused tabeli 3 kohta:

1. Aktiivne ravi tõhustamine on hädavajalik, kui paastuglukoosi väärtus on  $\geq 7,0$  mmol/l, söögijärgse glukoosi väärtus  $\geq 10,0$  mmol/l ja HbA1c tase  $\geq 7\%$ . Intensiivne diabeedi ravi suurendab hüpoglükeemia riski. Kui konkreetse patsiendi seisukohast on esmatähtis ravi turvalisuse aspekt (eelkõige vanemad, üksinda elavad, isutusele kalduvad patsiendid), võivad eesmärkväärtused olla pisut suuremad (HbA1c < 8%). Hiljuti avaldatud ACCORD uuringu andmetel suurendas diabeedi kompensatsiooni kiire parandamine (HbA1c eesmärkväärtus < 6,5%) pikaajase halvasti kompenseeritud 2. tüüpi diabeedi ja suure südame-veresoonkonnahaiguse riskiga patsientidel suremust. Ravi turvalisuse huvides oleks sellistel patsientidel esmane HbA1c eesmärkväärtus < 7%.
2. Hüpertensiooni valikravim on angiotensiini konverteeriva ensüümi (AKE) inhibiitor või angiotensiini retseptori blokaator (ARB).
3. Esmasel diabeedihaiigel hinnata düslipideemiat pärast diabeedi kompensatsiooni saavutamist.

4. Düslipideemia valikravimid on statiinid, nende annuse tiitrimise perioodil tuleb lipiidide sisaldust kontrollida 2–3 kuu järel.
5. Püsiva albuminuuria diagnoosimisel ei tohi uriinianalüüsis olla põletikuleidu ja 2–6 kuu jooksul tehtud kolmest järjestikusest analüüsist peab vähemalt kahes olema albumiini tase tõusnud. Albumiini eritust suurendavad eelnev tugev füüsiline koormus ja palavik. Mikroalbuminuuria esinemise korral alustatakse ravi AKE inhibiitori või ARBiga.
6. GFRi kalkulaator ja kroonilise neerukahjustuse (KNK) klassifikatsioon (*National Kidney Foudation*, 2002), vt <http://www.nefro.ee> (Arstile).

## 2. Diabeediga patsiendi suunamine konsultatsioonile

Diabeedi diagnoosimine ja ravi alustamine kuuluvad perearsti pädevusse. Esmaselt diagnoositud diabeediga patsiendid on soovitatav suunata **endokrinoloogi juurde**, kui patsiendi kliiniline pilt ja glükeemia näitajad viitavad insuliini defitsiidile (nt 1. tüüpi diabeet, pankreatogeenne diabeet) ja insuliinravi alustamise vajadusele (vt ka insuliinravi näidustused). Vajaduse korral suunatakse endokrinoloogi juurde diabeedi mikro- ja makrovaskulaarsete tüsistuste kompleksseks hindamiseks ning diabeedi ja selle tüsistuste individualiseeritud raviks, et koostöös spetsialistiga saavutada ravieesmärkide täitmine. Enne suunamist tuleb patsiendil teha esmased uuringud ja sõnastada lahendamist vajavad probleemid.

Struktureeritud diabeedikoolituseks on vajalik haige suunamine **diabeediõe** või diabeedi alal väljaõppe saanud **pereõe** vastuvõtule (vt lisa 1).

## IV. Gestatsioonidiabeet

Gestatsioonidiabeet on süsivesikute ainevahetuse häire, mis tekib esimest korda raseduse ajal. Gestatsioonidiabeedi esinemissagedus on 3–5% kõikidest rasedustest. Gestatsioonidiabeedi sõeluuringuks on vaja teha glükoositaluvuse proov 75 g glükoosiga. Gestatsioonidiabeedi suure riskiga rühma kuuluvatel patsientidel tuleb see teha kohe esimesel külastusel rasedusega arvelevõtmiseks, keskmise riskiga rühma kuulumise korral 24. ja 28. rasedusnädala vahel ning väikse riskiga rühma kuulumise korral, kui arst peab sõeluuringut vajalikuks, samuti 24. ja 28. rasedusnädala vahel.

### 1. Gestatsioonidiabeedi riskirühmad

## A. Väike risk

- vanus < 25 a;
- esimese astme sugulaste seas ei ole diabeedihageid;
- normaalne raseduseelne kaal (KMI < 25);
- anamneesis puudub gestatsioonidiabeet;
- anamneesis puudub suure sünnikaaluga laps (> 4 kg) või seletamatul põhjusel tekkinud üsasisene loote surm.

Glükoositaluvuse proov tehakse juhul, kui arst peab seda vajalikuks.

**Täpsustus.** Rase kuulub väikse riskiga rühma, juhul kui ta vastab kõigile väikse riski kriteeriumitele. Enamikku rasedaid tuleb käsitleda kui keskmise või suure gestatsioonidiabeedi-riskiga isikuid.

## B. Keskmine risk

- vanus 25–30 a;
- KMI 25–30.

Glükoositaluvuse proov tehakse raseduse 24.–28. rasedusnädalal.

- C. Suur risk vanus > 30 a;
- 2. tüüpi diabeet esimese astme sugulastel;
- ülekaaluline rase (KMI > 30);
- gestatsioonidiabeet eelmise raseduse ajal;
- anamneesis glükoositaluvuse häire;
- tüsistunud rasedus ja sünnitus anamneesis (loote üsasisene surm, suure sünnikaaluga, üle 4 kg laps).

Glükoositaluvuse proov tehakse esimesel külastusel rasedusega arvelevõtmiseks ja seda korratakse 24.–28. rasedusnädala vahel.

Kui rasedust planeerib naine, kes kuulub eeldiabeedi või diabeedi riskirühma (vt ülal), siis tuleb glükoositaluvuse proov teha juba raseduse planeerimise käigus ning vajaduse korral normaliseerida enne rasedust vere glükoosi näitajad.

## 2. Gestatsioonidiabeedi diagnostika

Glükoositaluvuse proov 75 g glükoosiga.

Glükoositaluvuse proovi normiväärtused rasedal (venoosse plasma glükoos):

- Paastuglükoos  $\leq 5,1$  mmol/

- 1 t pärast 75 g glükoosi manustamist  $\leq 10,0$  mmol/l
- 2 t pärast 75 g glükoosi manustamist  $\leq 8,7$  mmol/l

Testi tulemuste hindamine:

- üks normist suurem analüüsi tulemus – glükoositaluvuse häire;
- kaks ja enam normist suuremat väärtust – gestatsioonidiabeet.

Ühe nädala jooksul pärast diagnoosi püstitamist on vaja patsient suunata dieedinõustamisele, ning kui kahe nädala jooksul ei ole vere glükoosi näitajad dieetraviga kompenseerunud, tuleb alustada insuliinravi. Ravi alustamiseks suunata haige keskusesse, kus on piisav kogemus gestatsioonidiabeediga patsientide raviks ja hea koostöö sünnitusabi arstidega.

**Kirjandus**

1. European Association of Perinatal Medicine. Diabetes and Pregnancy Evidence Based Update and Guidelines. Prague, 2006. Working Group on Diabetes and Pregnancy: Moshe Hod, Manuel Carrapato, Yariv Yogev.
2. Teramo, K. Diabetes Duodecim 2006. lk. 384.

**V. Elustiili muutmine: tervislik toitumine ja füüsiline aktiivsus**

1. Koos 2. tüüpi diabeedi medikamentoosse ravikompleksi rakendamisega on vajalik patsientide nõustamine elustiili (toitumis- ja liikumisharjumuste) suhtes.
2. Kuna enamik 2. tüüpi diabeediga haigeid on ülekaalulised, on oluline motiveerida patsiente vähendama oma kehakaalu, arvestades ülekaalu ja rasvumise negatiivset mõju haiguse kulule ning võimalike tüsistuste tekkele.
  - Juba mõõdukas kaalulangus 5–10% tagab paremad ravitulemused ja tüsistuste riski vähenemise.
  - Kehakaalu normaliseerimise eesmärgid on KMI 20–25 ja/või vööümbermõõt 80 cm naistel ning 94 cm meestel.
  - Toitumissoovituste andmisel tuleb arvesse võtta patsiendi eripära.
  - Ööpäevane kaloraaž peaks lähtuma ülekaalulistel normaalse KMI (vööümbermõõdu) saavutamisest ja normkaalulistel selle säilitamisest.
  - Jälgida, et päevane energiavajadus oleks kaetud järgmiselt: 15% moodustaks valgud, 30% rasvad ja 55–60% süsivesikud.



- 2. tüüpi diabeedile kaasuvad haigused ja võimalikud tüsistused (düsliipideemia, diabeetiline nefropaatia) võivad nõuda mõne toitainete grupi osas menüü korrigeerimist, mida tuleb kaaluda igal üksikjuhul eraldi. Menüü koostamisel pöörata erilist tähelepanu süsivesikute kasutamisele.
  - Patsiente tuleb õpetada hindama süsivesikute hulka erinevates toiduainetes.
  - Patsient vajab täpseid, individualiseeritud juhiseid menüü kohandamiseks juhul, kui diabeedi raviskeemist lähtuvalt esineb hüpoglükeemia oht (nt insuliini- või sulfonüüluureapreparaatide kasutamine).
  - Eelistada süsivesikuid, mis pärinevad juur-, aed- ja puuviljadest, täisterajahu sisaldavatest teraviljatoodetest ning väikse rasvaprotsendiga piimatoodetest.
  - Suurendada selliste kiudainete tarbimist (30 g päevas), mida leidub rohkelt juur-, aed- ja puuviljades, marjades ning täisteratoodetes.
  - Diabeetiku menüü koostamisel soovivad mitmed toitumisjuhendid arvestada toiduainete glükeemilise indeksi ja glükeemilise koormusega.
  - Kunstlike magusainete kasutamisel arvestada kehtestatud päevaseid tarbimishorme.
3. Korrigeerida rasvade tarbimist seonduvalt kaasuvate rasva ainevahetushäirete (düsliipideemiate) ja võimalike ülekaalust tingitud probleemide tõttu.
- Vajaduse korral vähendada päevast toidu kaloraazi, piirates eelkõige suure rasvasisaldusega toiduainete tarbimist.
  - Viia küllastunud rasvhappeid sisaldavate toiduainete (veise- ja searasv, hapukoor, või) tarbimine väiksemaks kui 7–10% päevasest koguenergiast.
  - Viia vedelate taimeõlide ja piimarasvade osalisel hüdrogeenimisel tekkivate transrasvhapete tarbimine miinimumi, s.t piirata eeskätt margariinide kestvat liigtarbimist.
  - Soovitatav kolesterooli tarbimine diabeetikutel on kuni 200 mg päevas.
  - 2/3 rasvade koguhulgast peaksid andma küllastamata rasvad (taimeõlid, pähklid, kala).
  - Tuua menüüsse oomega-3-rasvhapete rikkaid toiduaineid, sealhulgas suurendades kalarooegade (eriti rasvarikaste kalade) tarbimist kahe või enama korra nädalas.
4. Alkoholi mõõdukas tarbimine ei ole vastunäidustatud, kuid alati tuleb arvestada alkoholi võimalike kaasuvate negatiivsete kõrvaltoimete, sealhulgas saadavate kalorite ja hüpoglükeemia ohu kasvuga. Kogused, mida ei soovitata ületada, on naistel 10 g ja meestel 20 g absoluutset alkoholi päevas.

5. Motiveerida patsiente olema füüsiliselt aktiivsed, arvestades soovitude andmisel iga üksikisiku eripära ja füüsilist võimekust.
- Soovitatav regulaarne füüsiline tegevus  $\geq 30$  minutit päevas, kokku 150 minutit nädalas, hea taluvuse korral koormusega alates 50–70% maksimaalsest pulsisagedusest.
- Patsiendile sobiva füüsilise koormusega tegevus peab aset leidma vähemalt kolmel päeval nädalas. Positiivse efekti saavutamiseks ja hoidmiseks ei tohi füüsilise koormuseta päevade arv olla suurem kui kaks järjestikust päeva.
- Sulfonüüluureapreparaate saavatel või insuliini süstivatel patsientidel tuleb hüperglükeemia ohu tõttu füüsilise aktiivsuse suurenedes vajaduse korral korrigeerida ravi.

### **Kirjandus**

1. Nutrition Recommendations and Interventions for Diabetes, ADA, Diabetes Care, 2008;31:S61–78S.
2. Ryden L, Standl E, Bartnik M et al. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). European Heart Journal 2007;28:88–136.
3. Standards of Medical Care in Diabetes – 2007, Diabetes Care 2007;30:S4–S41.
4. S. Vaask, T. Liebert, M. Maser, jt. Eesti toitumis- ja toidusoovitused. Tallinn: Tervise Arengu instituut, Eesti Toitumisteaduse Selts; 2006.
5. Mann JI, De Leeuw I, Hermansen K, et al. Evidence-based nutritional approaches to the treatment and prevention of diabetes mellitus. DNSG-EASD Nutrition, Metabolism, and Cardiovascular Diseases, 2004;14:373–94.

## **VI. Hüperglükeemia medikamentoosne ravi**

### **1. Hüperglükeemia ravimite valiku põhimõtted**

**Efektiivsus.** Antidiabeetiliste preparaatide mõju suhkurtõve tüsistuste kujunemise pidurdamisele sõltub nende preparaatide glükoosisisaldust vähendava toime tugevusest. Uuringus, kus võrreldi kolme erinevat antidiabeetiliste ravimite rühma (sulfonüüluuread, metformiin, insuliin) raviminaiivsete 2. tüüpi suhkruhaigete ravis, leiti, et suhkurtõve kaugtüsistuste kujunemine korreleerus saavutatud HbA1c tasemega, mitte kasutatud ravimiga.

**Kõrvaltoimed ja ohutus.** 2. tüüpi suhkurtõve suur levimus ja sage koosinemine südame-veresoonkonnahaiguste ning mitmete teiste krooniliste haigustega, vajadus kasutada ravimeid pika aja jooksul ja monitooringuvõimaluste piiratus esitavad kõrgeid nõudmisi

antidiabeetikumide ohutusele. Eelistatud on minimaalsete kõrvaltoimetega ja teiste ravimitega koostoimeid mitteomavad preparaadid.

**Maksumus.** 2. tüüpi suhkurtõve suur levimus ja selle kaugtüsistused on muutnud suhkurtõve üheks kõige enam ressursse neelavaks krooniliseks haiguseks. Samas moodustab kulu ravimitele kõigest *ca* 20% kõikidest ravikuludest. Esitatud ravijuhendis on arvestatud ravimite maksumuse ja efektiivsuse vahetõrva eesmärgiga tagada nüüdisaegne ravistandard võimalikult paljudele 2. tüüpi suhkruhaigetele.

## **2. Suukaudsed ravimid (vt tabel 4)**

### **2.1. Metformiin**

- Ainus Eestis kasutatav biguaniidpreparaat.
- Toimemehhanism pole lõpuni selge, kuid peamiseks toimeks on glükoosi tootmise vähendamine maksas ja sellega paastuglükoosi taseme langetamine.
- Metformiin adekvaatselt annustatuna suudab monoteraapiana vähendada HbA1c 1–2%.
- Metformiin monoteraapiana ei põhjusta hüpotükeemiat, preparaati ei mõjuta kehakaalu.
- Metformiinil on soodne toime lipiidide profiilile, ta vähendab LDL-kolesterooli ja triglütseriidide ning suurendab HDL-kolesterooli sisaldust, lisaks langetab metformiin ka plasminogeeni aktivaatori inhibiitori (PAI-1) taset. Metformiinil on südame- ja veresoonkonnahaiguste riski vähendav toime ülekaalulistel 2. tüüpi diabeetikutel.
- Metformiini olulisemateks kõrvaltoimeteks on gastrointestinaalsed häired – meteorism, iiveldus, kõhulahtisus, kõhuvalu –, mis enamasti mööduvad iseenesest ega nõua ravi katkestamist. Taluvuse parandamiseks alustatakse metformiini väikeste annustega ja annus tiitritakse järk-järgult maksimaalse lubatud või talutava annuseni.
- Tõsisemaks probleemiks on laktatsidoos, mida esineb küll äärmiselt harva (< 1 juhu 100 000 ravitud patsiendi kohta). Seetõttu ei tohi metformiini ordineerida kroonilise neerupuudulikkusega patsientidele (kreatiniini sisaldus > 135 µmol/l meestel ja > 110 µmol/l naistel), samuti raske südamepuudulikkuse, maksapuudulikkuse, metaboolse atsidoosi, dehüdratatsiooni ja kroonilise alkoholismi korral.

### **2.2. Sulfonüüluureapreparaadid ja gliniidid**

- Eestis on kasutusel glibenklamiid ja prolongeeritud toimega preparaatidest glipisiid, gliklasiid ja glimepiriid. Gliniididest on saadaval repagliniid.
- Sulfonüüluurea vähendab veresuhkru sisaldust, stimuleerides insuliini sekretsiooni kõhunäärme  $\beta$ -rakkudes, seondudes spetsiifilise retseptoriga nende pinnal. Gliniidide toime on analoogne, kuigi nende seondumise koht on erinev.
- Sulfonüüluureapreparaadid suudavad monoterapias vähendada HbA1c taset analoogselt metformiiniga 1–2%. Põhiliseks kõrvaltoimeks on hüpoglükeemiad, kuigi risked ja potentsiaalselt eluohtlikud hüpoglükeemiad on harvad. Uuemad prolongeeritud toimega sulfonüüluureapreparaadid (gliklasiid, glimepiriid) on väiksema hüpoglükeemiariskiga. Gliniidid vähendavad monoterapias HbA1c taset 1–1,5%. Nende poolväärtusaeg on võrreldes sulfonüüluureaga lühem ja tõenäoliselt seetõttu on väiksem ka hüpoglükeemiate oht.
- Sulfonüüluureapreparaadid metaboliseeruvad maksas ja väljutatakse organismist uriiniga, seetõttu tuleb neid maksa- või neerupuudulikkusega patsientidele hüpoglükeemia ohu tõttu ordineerida ettevaatlikult ja annust korrigeerides.
- Sulfonüüluureapreparaadid ja gliniidid soodustavad kaalutõusu ning umbes 2 kg kaalukiirust on ravi alguses tavaline.

### 2.3. Glitasoonid

- Eestis on kasutusel rosiglitasoon ja pioglitasoon.
- Glitasoonide toimemehhanism pole lõpuni selge. Tegemist on peroksisoomi proliferaatorist aktiveeritud retseptor  $\gamma$  farmakoloogilise ligandiga. Selle tuumaretseptori aktiveerimine suurendab lihaskoe, rasvkoe ja maksa tundlikkust endo- ja eksogeense insuliini suhtes.
- Monoterapias suudavad glitasoonid vähendada HbA1c taset 0,5–1,4%. Glitasoonid ei põhjusta hüpoglükeemiat.
- Glitasoonide mõju lipiididele on pigem soodne (tagasihoidlik HDL-kolestereooli sisaldust suurendav ja triglütseriidide sisaldust vähendav toime), kusjuures pioglitasooni toime on tugevam kui rosiglitasoonil.
- Glitasoonide peamiseks kõrvaltoimeteks on kehakaalu tõus rasvkoe ümberpaigutumisega vistseraalsest piirkonnast subkutaanale ja vedeliku retentsioon, mis võib kaasa tuua perifeersed tursed ja kroonilise südamepuudulikkuse süvenemise.

Glitasoonid on vastunäidustatud kroonilise südamepuudulikkuse tunnustega patsientidele.

- Viimastel aastatel on mõned metaanalüüsid näidanud, et rosiglitasoon võib koronaarhaigusega patsientidel suurendada müokardiinfarkti riski. Nii rosi- kui pioglitasooni seostatakse ka luumurdude suurenenud riskiga naistel üla- ja alajäseme distaalsetes osades.

## **2.4. DPP-4 inhibiitorid**

- Eestis on kasutusel sitagliptiin ja vildagliptiin.
- Tegemist on dipeptidüül-peptidaas-4 inhibiitoritega, mis takistavad endogeensete inkretiinhormoonide glükagoonitaolise polüpeptiidi (GLP-1) ja glükoosist sõltuva insulintroopse polüpeptiidi (GIP) inaktiveerimist. Tulemuseks on nende hormoonide taseme tõus, mis potentseerib insuliini sekretsiooni kõhunäärme  $\beta$ -rakkudes ja supprimeerib glükagooni vabanemist  $\alpha$ -rakkudest.
- Monoteraapiana on DPP-4 inhibiitorid võimelised langetama HbA1c taset 0,5–0,8%.
- DPP-4 inhibiitorid ei mõjuta kehakaalu ega põhjusta monoteraapiana hüpoglükeemiat.
- Sitagliptiini ja vildagliptiini kasutamise näidustusteks on kaksikkombinatsioonid metformiini, sulfonüüluurea või glitasooniga. Lisaks sellele on sitagliptiini kasutamise näidustuseks kolmikkombinatsioon metformiini ja sulfonüüluureaga.
- Seniste uuringute alusel on DPP-4 inhibiitoritel vähe kõrvaltoimeid.

## **3. Süstitavad ravimid**

### **3.1. Insuliin** (vt insuliinravi peatükk)

### **3.2. Eksenatiid**

- Tegemist on glükagoonitaolise polüpeptiidi (GLP-1) agonistiga, mille toime on sarnane DPP-4 inhibiitoritega.
- Monoteraapiana langetab HbA1c taset 0,5–1%, vähendades eelkõige postprandiaalset hüperglükeemiat.
- Näidustatud 2. tüüpi diabeediga haigetel kombinatsioonis metformiini ja/või sulfonüüluureapreparaatidega, kui need ravimid maksimaalses talutavas annuses ei taga diabeedi kompensatsiooni.

- Eksenatiidil on soodne mõju kehakaalule (uuringutes on näidanud kehakaalu vähenemine 2–3 kg võrra 6 kuu jooksul) ja preparaat ei põhjusta üldjuhul hüpoglükeemiat.
- Eksenatiidi manustatakse nahaalusi 2 korda päevas 60 min enne hommiku- ja õhtusööki, algannuseks 5 µg kaks korda päevas, ühe kuu pärast võib annust suurendada 10 µg-ni kaks korda päevas.

**Tabel 4. Suukaudsete diabeediravimite annustamine**

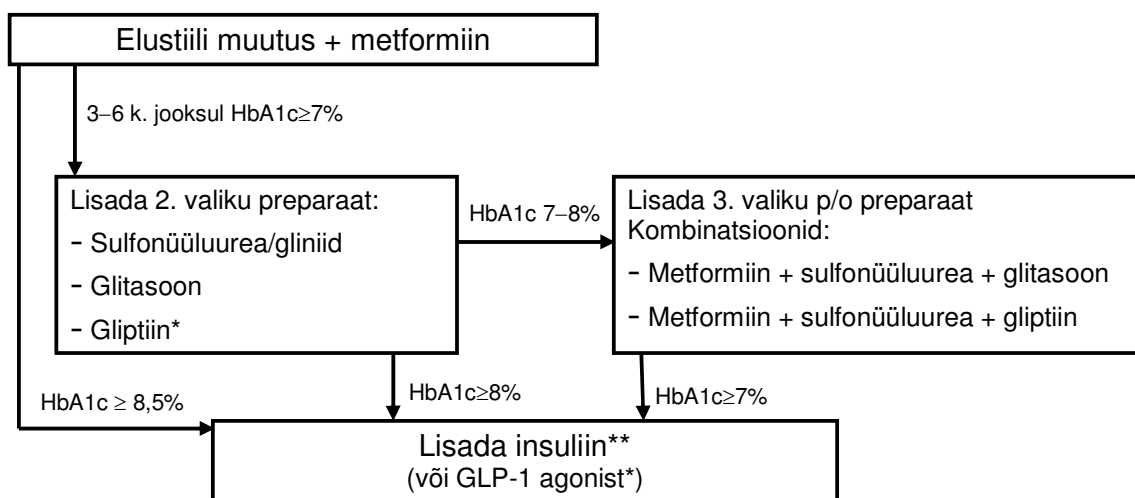
Ravimirühm	Preparaadid	Annused	Kommentaariid
Metformiin	Metformiin 500 mg, 850 mg, 1000 mg	Algannus 500–850 mg 1–2 korda päevas, maksimaalne annus 850–1000 mg 3 korda päevas	Manustada pärast sööki
Sulfonüüluurea	Glibenklamiid 3,5 mg, 5 mg	Algannus 1,25–5 mg päevas, maksimaalne annus 20 mg päevas	Manustada koos päeva esimese söögikorraga. Annused üle 10 mg manustada jaotatult 2 korrale
	Glipisiid 5 mg, 10 mg	Algannus 5 mg päevas, maksimaalne annus 20 mg päevas	Manustada koos päeva esimese söögikorraga
	Gliklasiid 30 mg	Algannus 30–60 mg päevas, maksimaalne annus 120 mg päevas	
	Glimepiriid 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg	Algannus 1–2 mg päevas, maksimaalne annus 6 mg päevas	
Gliniidid	Repagliniid 1 mg, 2 mg	Algannus 1,5–2 mg päevas, maksimaalne annus 16 mg päevas	Manustatakse 0,5–4 mg vahetult enne iga peamist söögikorda
Glitasoonid	Pioglitason 15 mg, 30 mg, 45 mg	Algannus 15–30 mg päevas, maksimaalne annus 45 mg päevas	Manustada koos toiduga või ilma
	Rosiglitason 4 mg, 8 mg	Algannus 4 mg üks kord või 2 mg 2 korda päevas, maksimaalne annus 8 mg päevas	
Glitasoon/metformiin	Rosiglitason ja metformiin	Algannus 1 mg / 500 mg kaks korda päevas,	Manustada koos toiduga või pärast sööki

	2 mg /500 mg, 2 mg / 1000 mg, 4 mg / 1000 mg	maksimaalne annus 8 mg rosiglitasoni ja 2000 mg metformiini päevas (4 mg /1000 mg kaks korda päevas)	
DPP-4 inhibiitorid	Sitagliptiin 100 mg  Vildagliptiin 50 mg	Annus 100 mg päevas  Koos metformiini või glitasooniga 50 mg 2 korda päevas; koos sulfonüüluureaga 50 mg 1 kord päevas	Manustada koos toiduga või ilma

## VII. Ravi algoritm

### 1. Üldine raviskeem (vt joonis)

#### Joonis. 2. tüüpi diabeedi ravi algoritm



\* Gliptiinide ja GLP1-agonistide pikaajalise ohutuse kohta puuduvad andmed.

\*\* Insuliini kasutatakse kombinatsioonis metformiini ja/või sulfonüüluureaga.

Metformiini talumatuse korral võib kasutada pioglitazoni ja insuliini kombinatsiooni, insuliini ja rosiglitazoni võib kombineerida vaid erandjuhtudel.

## **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 sulfonüüluureapreparaati.

### **Teine valik**

- Sulfonüüluurea, glitasoon, DPP-4 inhibiitor (puuduvad pikaajalise ohutuse uuringud) või insuliin lisaks korrigeeritud elustiilile ja metformiinile **3–6** kuu möödudes ravi alustamisest, kui elustiili korrigeerimise ja metformiiniga pole suudetud saavutada HbA1c eesmärgväärtust ( $< 7\%$ ).
- Patsientidel, kelle HbA1c on suukaudse monoterapia foonil  $\geq 8,5\%$ , tuleb kaaluda insuliini lisamist ravi skeemi, sest on vähe tõenäoline, et suukaudsete ravimite kaksik- või kolmikkombinatsiooniga on võimalik saavutada glükeemia eesmärgväärtused.

### **Kolmas valik**

- Alustada või intensiivistada insuliinravi.
- Kui HbA1c  $< 8,0\%$ , võib kaaluda ka kolmanda suukaudse preparaadi lisamist (suukaudne kolmikravi). Võimalikud kombinatsioonid on metformiin, sulfonüüluurea ja glitasoon ning metformiin, sulfonüüluurea ja sitagliptiin.
- Valitud patsientidel võib olla näidustatud süsteravi eksenatiidiga.

## **3. Hüperglükeemia ravi alustamine ja korrigeerimine**

Suukaudset ravi alustatakse kohe suhkurtõve diagnoosimise järel, kui glükeemia näitajad on ravi eesmärgväärtustest suuremad. Suukaudse ravi alustamisega kaasneb patsiendi koolitus dieedi, elustiili ja enesekontrolli suhtes.

Kolme kuu möödudes suukaudse ravi alustamisest hinnatakse ravitulemuse vastavust ravieesmärkidele (HbA1c) ja lisatakse vajaduse korral teise valiku preparaat. Lisaks tuleb korrata patsiendikoolitust ja tegelda ilmnunud probleemidega. Ravi korrigeeritakse edaspidi 3–6 kuu järel.

Erilist tähelepanu vajavad patsiendid, kelle algsed glükeemiaväärtused 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, mistõttu patsiendid vajavad



insuliinravi. Samuti võivad insuliinravi vajada väljendunud hüperglükeemiaga 2. tüüpi diabeediga patsiendid, et kõrvaldada hüperglükeemia toksiline toime.

## VIII. Insuliinravi

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 tunduvalt (kümneid kordi) väiksem kui 1. tüüpi diabeediga patsientidel.

### 1. Insuliinravi näidustused 2. tüüpi diabeediga patsiendil

1. Üldabinõud (dieet ja füüsiline koormus) ning maksimumannustes tabletravi ei taga diabeedi kompensatsiooni – HbA1c < 7%.
2. Insuliini defitsiidile viitav diabeedi dekompensatsioon:
  - on väljendunud kliiniline sümptomaatika polüuuria, polüdipsia ja kehakaalu langusega ja/või
  - ketonuuria ja/või
  - väljendunud hüperglükeemia: paastuglükoos > 14 mmol/l, juhuslik päevane glükoos > 17 mmol/l, HbA1c > 10%.
3. Hüperglükeemia raske kaasuva haiguse tõttu, nt raske infektsioon, südame-veresoonkonnahaiguse tüsistus vms.

### 2. Ravi alustamine

**NB!** Patsient vajab diabeedialast jätkukoolitust diabeediõe või diabeedi alal väljaõppe saanud pereõe poolt ja võimalust saada tuge korduskülastustel või telefoni teel (vt lisa 1).

- **Basaalinsuliin:** keskmise toimeajaga või pikatoimeline insuliin (NPH-, detemir- või glargiininsuliin) algannuses 10 TÜ või 0,2 TÜ/kg
  - üks kord päevas vabalt valitud kellaajal (glargiin) või
  - üks kord päevas õhtul või hommikul (NPH- või detemirinsuliin) või
  - kaks korda päevas õhtul ja hommikul (NPH- või detemirinsuliin).
- Kui hommikune paastuglükoosi väärus on suur, alustada eelistatult ühe süstiga õhtul.
- Ühe süstiga päevas alustades võib kasutada ka **seguinsuliini** (lisproinsuliin / protamiiniga kristalliseeritud lisproinsuliin või aspartinsuliin / protamiiniga kristalliseeritud aspartinsuliin), eriti juhul, kui patsiendi ühe söögi süsivesikute kogus on oluliselt suurem kui teistel söögikordadel.

- Jätkata ravi metformiini ja/või sulfonüüluureaga.
- Metformiini talumatuse korral on lubatud kombineerida ka insuliini ja pioglitasoni, insuliini ja rosiglitasoni võib kombineerida vaid erandjuhtudel. Glitasoonide ja insuliini kooskasutamisel tuleb patsiente hoolikalt jälgida, sest suureneb tursete ja südamepuudulikkuse tekke oht.
- Basaal- või seguinsuliini annust tiitritakse, lähtudes patsiendi mõõdetud glükoosiväärtustest, seades eesmärkväärtuseks paastuglükoosi  $\leq 6$  mmol/l:
  - hommikuse insuliini annuse tiitrimine, lähtudes glükoosi väärtustest enne õhtusööki ja
  - õhtuse insuliini annuse tiitrimine, lähtudes glükoosi väärtustest enne hommikusööki;
  - tiitrimine 2 TÜ kaupa iga 3 päeva järel; kui glükoosi väärtus on  $> 10$  mmol/l, siis 4 TÜ kaupa iga 3 päeva järel.
- Kui paastuglükoosi eesmärkväärtused on saavutatud, kuid HbA1c on kahe kuu pärast  $\geq 7\%$ , siis kontrollida glükoosi väärtusi ka 1,5–2 t pärast sööki. Kui need on  $\geq 7,5$  ( $\geq 10$ ) mmol/l, intensiivistada insuliinravi.
- Kui algne HbA1c on  $> 9\%$ , kaaluda alustamist intensiivsema raviskeemiga (vt allpool).

### 3. Ravi intensiivistamine

- **Basaalinsuliinile** (NPH-, detemir- või glargiininsuliin) ühe **boolusinsuliini** (lispro-, aspart- või glulisininsuliin) süsti lisamine enne päeva kõige suuremat söögikorda:
  - algannus 10% basaalinsuliini annusest;
  - annuse tiitrimine, lähtudes glükoosi väärtustest 1,5–2 t pärast seda sööki ja enne järgmist sööki (õhtusöögi korral enne magamaminekut ja järgmisel hommikul).
- Üleminek **seguinsuliinile** (lisproinsuliin / protamiiniga kristalliseeritud lisproinsuliin või aspartinsuliin / protamiiniga kristalliseeritud aspartinsuliin) 2 korda päevas enne hommiku- ja õhtusööki:
  - kui senine skeem on olnud basaalinsuliiniga 1 kord päevas, siis jagada annus kaheks ja manustada sellest annusest mõlemal süstekorral 50%;
  - kui patsient on kasutanud basaalinsuliini 2 korda päevas, siis lähtuda algannuse määramisel senistest annustest;
  - uue preparaadi esimese süstekorra ajastamisel arvestada seni kasutatud insuliini toimeaega (12–24 t);
  - annuse tiitrimine vastavalt glükoosi väärtustele pärast süsti ja enne järgmist süsti.

- Kui **seguinsuliini** kasutamisel 2 korda päevas vastab glükoosi sisaldus enne lõunat eesmärgväärtusele, kuid on enne õhtusööki sellest suurem, lisada **boolusinsuliin** (lispro-, aspart- või glulisiininsuliin) enne lõunasööki algannusega 10% senisest päevaannusest.
  - Võimalik on ka raviskeem seguinsuliini manustamisega 3 korda päevas enne hommiku-, lõuna- ja õhtusööki.
  - **Basaal-boolus-skeem: basaalinsuliin** 1–2 korda päevas, **boolusinsuliin** enne iga suuremat söögikorda:
    - basaalinsuliini annus: senine päevaannus jagatud kahega, saadud annusest 80%;
    - booluste annus: senine päevaannus jagatud kahega, saadud annus jagada põhisöökide vahel, lähtudes söökide süsivesikute hulgast.
- Näiteks: senine päevaannus 60 TÜ, basaalinsuliini annus 30 TÜst 80% = 24 TÜ; booluste annus 30 TÜ, kolme võrdse söögikorra puhul iga kord 10 TÜ insuliini.
- Intensiivsemate raviskeemide korral (boolusinsuliin enne iga põhisööki) jätta sulfonüüluureapreparaat ära, jätkata metformiiniga.

#### 4. Muud aspektid

- Näidustuste kategooriad 2 ja 3: patsiendid vajavad insuliinravi intensiivsema skeemi järgi (kombinatsiooni basaal- ja boolusinsuliinist).
- Insuliinravi on eelistatud ravi kroonilise neerupuudulikkusega patsientidel.
- Insuliiniresistentsetel 2. tüüpi diabeediga patsientidel võivad vajaminevad insuliini annused olla väga suured, mitte harva ~ 2 TÜ/kg ööpäevas.
- Nii lühi- kui pikatoimelistel analooginsuliinidel on iniminsuliinidega võrreldes oluliselt väiksem hüpoglükeemia oht.

#### **Lisa 1. Diabeedihaike koolitus diabeediõe või diabeediväljaõppe saanud pereõe poolt**

1. Haiguse olemuse, kulu ja võimalike tüsistuste selgitamine.
2. Tervislik toitumine, süsivesikute tarbimise õpetus, normaalse kehakaalu hoidmine või saavutamine, alkoholi tarvitamine.
3. Diabeedi haige enesekontroll, kapillaarvere glükoosi mõõtmine glükomeetriga, diabeetiku päeviku täitmine.
4. Füüsiline aktiivsus, selle mõju kehakaalule ja vere glükoosile.
5. Hüpoglükeemia: sümptomaatika, eneseabi, esmaabi lähedaste poolt.
6. Insuliinravi tehnilised küsimused.

7. Insuliini annuste kohandamine, lähtudes tarbitud süsivesikute hulgast, füüsilisest koormusest ja mõõdetud glükoosiväärtustest (koostöös arstiga).

## **Lisa 2. Perearsti elektrooniline protokoll diabeedihaike jälgimiseks**

Kuupäev	1. kuupäev	2. kuupäev	3. kuupäev	4. kuupäev
Kaebused				
Probleemid				
Kaal/KMI/vööümbermõõt				
Patsiendi omakontroll glükoosisisaldus veres vererõhu väärtused				
Silmapõhjade kontroll				
Hüopoglükeemiad				
Kapillaarvere või plasma glükoos				
HbA1c				
Mikroalbuminuuria				
Uriinianalüüs				
Kolesterool				
LDL-kolesterool				
HDL-kolesterool				
Triglütseriidid				
Seerumi või plasma kreatiniin				
Vererõhk				
EKG				
Jalgade kontroll				
Diabeediõde				
Diabeedi tüsistused				
Ravi				

## **Kirjandus**

1. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Report of a WHO consultation. World Health Organization 1999. [http://www.staff.ncl.ac.uk/philip.home/who\\_dmg.pdf](http://www.staff.ncl.ac.uk/philip.home/who_dmg.pdf).
2. Standards of medical care in diabetes – 2008. American Diabetes Association. Diabetes care 2008; 31 Suppl 1:S12–24.
3. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: A consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. A consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care 2006; 29:1963–72.

4. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes mellitus: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. Update regarding the thiazolidinediones. *Diabetologia* 2008;51:8–11.
5. Rodbard HW, Blonde L, Braithwaite SS, et al. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the management of diabetes mellitus. AACE Diabetes Mellitus Clinical Practice Guidelines Task Force. *Endocrine Practice* 2007; 13 Suppl 1:3–67.
6. Ryden L, Standl E, Bartnik M et al. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *European Heart Journal* 2007;28:88–136.
7. Global Guideline for type 2 diabetes. International Diabetes Federation. Clinical Guidelines Task Force 2005. <http://www.idf.org/webdata/docs/IDF%20GGT2D.pdf>.
8. Diabeteksen Käypä hoito – suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin, Suomen sisätautilääkäreiden yhdistyksen ja Diabetesliiton lääkärineuvoston asettama työryhmä 2007. <http://www.kaypahoito.fi>.
9. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2545–59.