



Ravijuhendi “2. tüüpi diabeedi diagnostika ja ravi” koosolek nr 3

01.09.2020 kell 11.00–15.00

Hübriidkoosolek, kus osad ravijuhendi koostajad olid Tartu Ülikooli Tallinna esinduses, Teatri väljak 3, Tallinn ja teised Webex-is

Osaesid töörühma liikmed: Mart Roosimaa (juht), Aune Rehemaa (Webex-is kuni kell 14.15), Evelin Raie, Kaia Tammiksaar (Webex-is), Maarja Randväli, Marko Tähnas (Webex-is kuni kell 12.35)

Puudusid töörühma liikmed: Ulvi Tammer-Jäätes

Osaesid konsultandid: Vallo Volke

Osaesid sekretariaadi liikmed: Urmeli Katus (juht), Anna Vesper (püsisekretariaadi liige), Helena Lepassar (Webex-is), Keiu Paapsi (Webex-is alates kell 13.00)

Koosolekut protokollis: Urmeli Katus, Anna Vesper

Koosoleku päevakord ja vastu võetud otsused:

1. Ravijuhendi koostajate huvide deklaratsioonid ning kvoorum

Ravijuhendi koostajatel ei olnud lisandunud huvisid mida deklareerida.

Koosolekul osales kuus töörühma liiget ja puudus üks töörühma liiget. Üks liige, Anneli Vatsa, ei osalenud enam ravijuhendi töörühma töös. Kvoorum oli koos ja koosolek oli otsustusvõimeline (kuni kell 14.15).

2. Ülevaade GRADE metoodikast: tõenduse hindamine

Püsisekretariaadi metoodikakonsultant Kaja-Triin Laisaar andis ülevaate kuidas toimub tõenduse kokkuvõtte tabelite põhjal tõendatuse astme hindamine ja milliseid teisi tegureid võetakse arvesse soovitusel sõnastamisel (Soovituste Kokkuvõtte Tabel).

3. Ravijuhendi töösse kaasatud juhendid

Urmeli Katus andis teada et pärast AGREE II instrumendiga hindamist kaasati 2. tüüpi diabeedi diagnostika ja ravi ravijuhendi töösse kuus ravijuhendit:

- 1) American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes – 2020. Diabetes Care 2020; 43: S1–S212 (ADA 2020);
- 2) European Society of Cardiology and European Association for the Study of Diabetes. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. European Heart Journal 2020; 41: 255–323 (ESC/EASD 2020);

- 3) American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology. Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm – 2020 executive summary. *Endocrine Practice* 2020; 26: 107–139 (AACE 2020);
- 4) National Institute for Health and Care Excellence. Type 2 diabetes in adults: management. NICE; last updated 28 August 2019 (NICE 2019);
- 5) Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Pharmacological management of glycaemic control in people with type 2 diabetes. SIGN; 2017 (SIGN 2017);
- 6) World Health Organization. Guidelines on second-and third-line medicines and type of insulin for the control of blood glucose levels in non-pregnant adults with diabetes mellitus. WHO; 2018 (WHO 2018).

4. Kliiniline küsimus nr 1 arutelu ja soovituste sõnastamine

Kliinilise küsimuse nr 1 valmistas ette püsisekretariaadi liige Anna Vesper. Käesoleva ravijuhendi töösse kaasatud juhenditest kolm (ADA 2020, ESC/EASD 2020, AACE 2020) käsitlesid antud kliinilist küsimust: Soovitused olid ravijuhendites samasuunalised. Soovitati suurendada füüsilist aktiivsust vähemalt 150 minutile nädalas, ülekaalu puhul saavutada ja säilitada kehakaalu langus 7% esialgsest kehakaalust. Soovitati kasutada eluviisisekkumise programme, jälgida tervisliku eluviisi soovitusi (tervislikud toitumisharjumused, piisav füüsiline aktiivsuse, suitsetamisest loobumine, unehügieen). Vitamiine ja mikrotoitaineid sisaldavaid toidulisandeid ei soovitatud. Soovitused põhinesid peamiselt mahukate kliiniliste uuringute nagu *Diabetes Prevention Program (DPP)*, *Finnish Diabetes Prevention Study (DPS)* ning *DaQing Diabetes Prevention Study* tulemustel.

ADA (2020) soovitas prediabeedi korral kaaluda ravimite kasutamist (metformiin) eriti patsientidel, kelle KMI $\geq 35\text{kg/m}^2$, on alla 60-aastased ning naistel, kes on põdenud rasedusaegset diabeeti. Toodi esile, et pikaajaline metformiini kasutamine võib olla seotud B12-vitamiini defitsiidiga, seetõttu tuleb metformiinravi puhul korrapäraselt hinnata B12-vitamiini taset, eriti patsientidel kellel on aneemia või perifeerne neuropaatia.

Andmebaasis Pubmed teostati süstemaatiline otsing, mille tulemusel leiti 650 kirjet, sirveotsinguga lisaks 3 kirjet. Tõendusmaterjali kokkuvõttesse kaasati viis teemakohast süstemaatilist ülevaadet ja metaanalüüsi (sh kolm Cochrane'i süstemaatilist ülevaadet ja metaanalüüsi) ning kaks randomiseeritud kontrollitud katset (RCT).

Uuringutes käsitleti haigestumist 2.tüüpi diabeeti, muutust paastuglukoosis, muutust HbA1c-s. Süstemaatilistesse ülevaadetes kaasatud uuringud olid suuremahulised ja erineva kvaliteediga (esinesid probleemid randomiseerimises, prediabeedi kriteeriumites, jälgimisperiodid pikkuses, valikuline tulemuste avaldamine, ravimite puhul erinevate ravimite kaasamine metaanalüüsi, ühe ravimi erinevad annused).

Uuringute põhjal oli intensiivne dieet (toitumisharjumuste muutmine nt vähendatud kalorisaldus, vähendatud rasvasisaldus, spetsialisti nõuanded ja jälgimine, sagedased kohtumised) koos füüsilise aktiivsusega (juhendatud treeningprogrammid) glükoosi taluvuse häirega inimestel efektiivne 2.tüüpi diabeedi ennetamisel või edasi lükkamisel. Ainult intensiivne dieet või ainult füüsiline aktiivsus üksinda ei näidanud olulist mõju. Muude hüperglükeemiat defineerivate kriteeriumite osas oli dieedi ja füüsilise aktiivsuse efekti kohta andmeid vähe.

Prediabeedi puhusest farmakoteraapiast oli tõendust kõige rohkem metformiinist. Uuringud näitasid et metformiin lükkab 2. tüüpi diabeeti edasi, kuid ei avalda olulist mõju paastuglükoosile või HbA1c-le. Uuringud ei raporteerinud kõrvaltoimeid.

Töörühm võttis soovitusel sõnastamisel arvesse, et ravimitest rääkides, räägime konkreetselt metformiinist. Metformiinravi on uuritud peamiselt 2. tüüpi diabeedi ennetamisel. Mõju suremusele ja kardiovaskulaarsetele tulemitele uuritud ei ole. Metformiini mõju on nõ abstraktne. Metformiini peamised kõrvaltoimed on seedetrakti ärritus ja vitamiin B12 imendumise häired (pikkaajalisel tarvitamisel). Metformiini tuleb manustada 1-3 korda päevas. On võimalik et samaaegsed eluviisisekkumised viibivad, kuna jäädakse „tableti peale lootma“. Metformiini mõju kaob pärast ravi lõpetamist. Enne intensiivset eluviisisekkumist tuleb sõeluda toitumishäire suhtes, võib vaimse tervise probleeme ja allolevat toitumishäiret võimendada. Inimene peab füüsilise aktiivsuse jaoks „aja leidma“. Eesti kontekstis pole piisavalt koolitatud toitumisspetsialiste. Eesti kohapeal puudub ka riiklik väljaõpe kõrghariduse tasemel. Kõiki inimesi pole kunagi võimalik nõustada – suur koormus tervishoiule. Hetkel pakuvad eluviisisekkumisi erasektorid tegutsevad ettevõtted, mille omaosalus inimesele on 100%. Eluviisisekkumise eesmärgiks on inimese käitumisharjumuste muutmine. Inimesed kes on valmis alustama muutustega eluviisis on suurema tõenäosusega kõrgemini motiveeritud. Eluviisisekkumise positiivne mõju kestab kauem.

Sõnastati järgmised esialgsed soovitused:

Suunake kõik prediabeediga inimesed intensiivsesse eluviisisekkumise programmi (tugev positiivne soovitus, mõõdukas tõendatuse aste)

Metformiinravi prediabeediga inimestel ärge pigem kasutage (nõrk negatiivne soovitus, mõõdukas tõendatuse aste)

5. Kliiniline küsimus nr 2 arutelu

Kliinilise küsimuse nr 2 valmistas ette sekretariaadi juht Urmeli Katus. Eluviisisekkumist ja farmakoloogilise ravi alustamist ravinaivsetel 2. tüüpi diabeeti põdevatel patsientidel käsitlesid viis ravijuhendit: ADA 2020, ESC/EASD 2020, AACE 2020, NICE 2019, SIGN 2017: kõik ravijuhendid soovitasid eluviisisekkumist. NICE 2019 ja SIGN 2017 soovitasid personaliseeritud/individuaalset eluviisisekkumist. Esmavaliku ravimina soovitati metformiini.

Andmebaasis Pubmed teostati kaks süstemaatilist otsingut (üks eluviisisekkumise ja teine farmakoteraapia kohta), mis piiritleti süstemaatiliste ülevaadete ja metaanalüüsidega. Kahe

otsingu tulemusel leiti vastavalt 42 ja 59 kirjet. Kaardistatud ravijuhenditest leiti kaks teemakohast süstemaatilist ülevaadet ja metaanalüüsi eluviisisekkumiste kohta ja üheksa farmakoloogilise ravi kohta. Tõenduse kokkuvõttesse kaasati viis süstemaatilist ülevaadet ja metaanalüüsi, millest neli käsitlesid tõendust eluviisisekkumiste ja üks farmakoteraapia kohta.

Süstemaatiline ülevaade ja metaanalüüs Franz et al. (2015) kaasas 11 juhuslikustatud kontrollitud katset (RCT) kestvusega vähemalt 12 kuud. Analüüsiti eluviisisekkumiste mõju glükeemilisele kontrollile, lipiidiprofiilile ja vererõhule kui eluviisisekkumise mõjul langes kehakaal $< 5\%$ või $\geq 5\%$. Süstemaatiline ülevaade grupeeris RCT-dest saadus andmed ümber, mistõttu ei olnud enam tegemist paarikaupa võrdlusega, vaid "enne ja pärast sekkumist" analüüsiga. Rühmade vahel puudus oluline erinevus glükeemilises kontrollis, lipiidiprofiilis ja vererõhus.

Umpierre et al. (2011) süstemaatiline ülevaade ja metaanalüüs kaasas 23 RCT, mis hindasid struktureeritud füüsilise aktiivsuse treeningu mõju (aeroobne treening, vastupidavustreening või mõlemad) ja 24 RCT mis käsitlesid füüsilise aktiivsuse alase nõustamise mõju HbA1c-le. Nii aeroobne- kui ka vastupidavustreening langetasid oluliselt HbA1c-d. Füüsilise aktiivsuse alane nõustamine koos samaaegse toitumisalase sekkumisega langetas oluliselt HbA1c-d. Ainult füüsilise aktiivsuse alasel nõustamisel puudus oluline efekt HbA1c-le.

Kaheksa RCT-ga Ontario tervise tehnoloogiate raport (2009) hindas käitumuslike sekkumiste nagu näiteks grupipõhine võimendamine, struktureeritud diabeediõppe programm (DESMOND ja X-PERT), diabeedi enesejuhtimise alane sekkumine ja õe poolne juhendamine, mõju HbA1c-le. Käitumuslike sekkumiste tulemusel jälgiti olulist langust HbA1c-s.

Cradock et al (2017) oli 54 RCT-ga süstemaatiline ülevaade ja metaanalüüs, mis hindas toitumisalase sekkumise mõju HbA1c-le ja kehakaalule. Igasugune toitumisalane sekkumine vähendas HbA1c-d rohkem võrreldes kontrollrühmaga. Nii madala süsivesikusisaldusega dieet kui ka madala rasvasisaldusega dieet langetasid HbA1c-d.

Tõendus farmakoloogilisest ravist pärines ühest süstemaatilise ülevaatest ja võrgustik metaanalüüsist. Tsapas et al. (2020) käsitles tulemusnäitajaid nagu muutus HbA1c, raske hüpopglükeemia risk, suremus (kõik põhjused ja südame-veresoonkonna põhjused), müokardi infarkt, insult. Süstemaatiline ülevaade ja võrgustik metaanalüüs kaasas 453 RCT-d pikkusega vähemalt 24 nädalat, mis hindasid 21 sekkumist üheksast ravimrühmast. Sekkumiste hulgas olid monoterapiad (134 uuringut), kombinatsioonravi metformiiniga (296 uuringut) ja monoterapiad vs. kombinatsioonravi metformiiniga (23 uuringut).

Käesoleva kliinilise küsimuse raames kasutati andmeid suukaudsete ravimklasside (Metformiin, DPP4-inhibiitorid, sulfonüüluuread, Pioglitason ja SGLT-2 inhibiitorid) kohta võrreldes platseeboga ravinaivsetel 2. tüüpi diabeeti põdevatel patsientidel kel puudus kardiovaskulaarne risk. Kõik analüüsitud ravimklassid vähendasid oluliselt HbA1c-d võrreldes platseeboga. Raske hüpopglükeemia, suremuse, müokardiinfarki ja insuldi šans ei erinenud ravimrühmade ja platseebo vahel.

Umpierre et al. (2011) uuringus olulisi kõrvalmõjusid ei esinenud.

Teised süstemaatilised ülevaadet ja metaanalüüsid, mis kaasasid eluviidisekkumise uuringud, kõrvalmõjusid ei raporteerinud.

Farmakoloogiline ravi peamised kõrvaltoimed on metformiin: seedetrakti ärritus (iiveldus, kõhulahtisus), võib vähendada vit B12 imendumist; DPP-4 inhibiitorid: ägeda pankreatiidi risk, liigesvalu; sulfonüüluuread: risk hüpoglükeemiaks, risk kehakaalu tõusuks; pioglitason: risk vedeliku retensiooniks, luumurdude kõrge risk, põievähi kõrge risk, risk kehakaalu tõusuks; SGLT2 inhibiitorid: kõrge risk genitaal- ja urotrakti infektsiooniks, hüpotentsiooni risk, risk LDL-kolesterooli tõusuks.

Töörühm ei jõudnud koosolekul soovitusel sõnastamine. Urmeli Katus küsis kas töörühm peab vajalikuks teemakohaste RCT-de läbivaatamist ja tõendus kokkuvõttesse kaasamist (kaasatud süstemaatilistest ülevaadetest ja metaanalüüsides uusim on ilmunud 2017. aastal). Töörühm oli seisukohal et tõendus süstemaatilistest ülevaadetest ja metaanalüüsides on piisav.

6. Järgmiste töörühma koosolekute asukoht

Urmeli Katus andis teada et teeb uue küsitluse töörühma liikmete seas. Suure tõenäosusega hakkavad koosolekud toimuma paralleelselt Tallinnas ja Tartus, omavahel ühendutakse veebisilla vahendusel