



2. TÜÜPI DIABEEDI DIAGNOSTIKA JA RAVI

Eesti ravijuhend

RJ-E/51.1-2021

Ravijuhendi töörühma liikmed

Mart Roosimaa (juht)	Endokrinoloog-ülemarst, SA Põhja-Eesti Regionaalhaigla; patofüsioloogia assistent, Tartu Ülikool; Eesti Endokrinoloogia Selts
Kaia Tammiksaar	Endokrinoloogia arst-õppejõud, SA Tartu Ülikooli Kliinikum; endokrinoloogia assistent, Tartu Ülikool; Eesti Endokrinoloogia Selts
Aune Rehema	Perearst, Dr Aune OÜ; meditsiinilise biokeemia kaasprofessor, Tartu Ülikool; Eesti Perearstide Selts
Evelin Raie	Perearst, Järveotsa Perearstikeskus; Eesti Perearstide Selts; Tallinna Perearstide Selts
Maarja Randväli	Diabeediõde ja toitumisterapeut, MTÜ Eesti Laste ja Noorte Diabeedi Ühing; õppejõud-assistent, Tallinna Tervishoiu Kõrgkool; MTÜ Diabeedispetsialistid
Anneli Vatsa	Pereõde, Tartu Kesklinna Perearstikeskus
Marelle Maiste	Pereõde, Ädala Perearstikeskus; Eesti Õdede Liit
Marko Tähnas	Partnersuhtluse osakonna juhataja, Eesti Haigekassa
Ulvi Tammer-Jäätas	Juhataja, Eesti Diabeediliit

Ravijuhendi konsultandid

Vallo Volke	Endokrinoloogia arst-õppejõud, SA Tartu Ülikooli Kliinikum; endokriinfüsioloogia professor, Tartu Ülikool; Eesti Endokrinoloogia Selts
Kärt Veliste	Ravimite ja meditsiiniseadmete osakonna peaspetsialist, Eesti Haigekassa
Mai Blöndal	Kardioloogia arst-õppejõud, SA Tartu Ülikooli Kliinikum; kardioloogia lektor, Tartu Ülikool

Ravijuhendi sekretariaadi liikmed

Urmeli Katus (juht)	Ravijuhendite metoodikanõunik, Tartu Ülikool; diabeediõde, AS Põlva Haigla; MTÜ Diabeedispetsialistid
Anna Vesper	Ravijuhendite metoodikanõunik, Tartu Ülikool
Keiu Paapsi	Nooremteadur, Tervise Arengu Instituut
Grit Arro	Peremeditsiini arst-resident, Tartu Ülikool
Helena Lepassar	Peremeditsiini arst-resident, Tartu Ülikool
Pille Meinson	Peaspetsialist, Eesti Maaülikool

Ravijuhendi metoodiline tugi

Urmeli Katus	Ravijuhendite metoodikanõunik, Tartu Ülikool
Kairit Linnaste	Ravijuhendite metoodikanõunik, Tartu Ülikool
Kaja-Triin Laisaar	Ravijuhendite metoodikakonsultant, Tartu Ülikool; epidemioloogia teadur, Tartu Ülikool

Ravijuhendi koostajate huvide deklaratsioonide koondandmed, tõenduse ja soovitude kokkuvõtte tabelid ning koosolekute protokollid on kättesaadavad veebiaadressil www.ravijuhend.ee. Ravijuhend on kinnitatud Ravijuhendite Nõukoja poolt 2021. a.

Soovituslik viitamine: 2. tüüpi diabeedi diagnostika ja ravi. Ravijuhend. RJ-E/51.1-2021. Eesti Haigekassa. 2021

Otsingusõnad: prediabeet, 2. tüüpi diabeet, eluviisisekkumine, farmakoterapia, HbA1c eesmärkväärtused, glükoosi enesemonitooring, ravijuhend

2. tüüpi diabeedi diagnostika ja ravi

Eesti ravijuhend







RJ-E/51.1-2021

Ravijuhend on valminud Eesti ravijuhendite koostamise käsiraamatu põhjal (www.ravijuhend.ee).


Teadusliku tõenduse kvaliteet (Balshem 2011)¹

Kõrge	Võib olla väga kindel, et interventsiooni tegelik mõju on väga lähedane uuringutes antud hinnangutele.
Mõõdukas	Võib olla mõõdukalt kindel, et interventsiooni tegelik mõju on lähedane uuringutes antud hinnangutele, kuid see võib ka oluliselt erineda.
Madal	Ei saa olla kindel interventsiooni mõjule antud hinnangutes, tegelik mõju võib hinnangutest oluliselt erinev olla.
Väga madal	Ei saa üldse kindel olla interventsiooni mõjule antud hinnangutes, tegelik mõju on tõenäoliselt hinnangutest oluliselt erinev.

Soovituse tugevus ja suund (Guyatt 2008)²

<p>Tugev soovitus teha</p> 	<p>Soovituse tugevus peegeldab seda, kui kindel võib olla, et interventsioonist saadav kasu ületab võimaliku kahju.</p> <p>Soovituse tugevuse määravad järgmised tegurid:</p> <ul style="list-style-type: none"> - soovitud ja soovimatu toime vahelise erinevuse suurus; - teadusliku tõenduse kvaliteet; - patsientide eelistuste varieeruvuse määr; - ressursikulu.
<p>Soovitus pigem teha</p> 	
<p>Soovitus pigem mitte teha</p> 	<p>Tugev soovitus antakse, kui on kindel, et enamus hästi informeeritud patsiente otsustaksid kõne aluse interventsiooni kasuks.</p> <p>Nõrga soovituse puhul on ette näha, et patsiendi suhtumine sekkumise valikusse sõltub isiklikest väärtustest ja eelistustest, ning arst peab olema kindel, et neid on arvestatud.</p>
<p>Tugev soovitus mitte teha</p> 	<p>Tugev soovitus on väljendatud sõnadega „tehke, kasutage“, nõrk soovitus väljenditega „võib teha, kaaluge tegemist“.</p>

Hea tava suunised

	<p>Ravijuhend sisaldab suuniseid, mis põhinevad ravijuhendi töörühma liikmete kliinilisel kogemusel ja mis võivad olla praktikas abiks prima ravitulemuse saamisel.</p>
---	---

¹ Balshem, H., Helfand, M., Schünemann, H.J., Oxman, A.D., Kunz, R., Brozek, J., et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. J Clin Epidemiol. 2011; 64 (4): 401–6.

² Guyatt, G.H., Oxman, A.D., Vist, G.E., Kunz, R., Falck-Ytter, Y., Alonso-Coello, P., et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ. 26. 2008; 336 (7650): 924–6.

Sisukord

Lühendid	6
Mõisted	8
Sissejuhatus	11
Ravijuhendi koostamise vajadus	11
Prediabeet ja 2. tüüpi diabeedi diagnoosimine	12
Ravijuhendi käsitlusala ja sihtrühm	14
Ravijuhendi koostamine	15
Ravijuhendi koostamine	15
Tõendusmaterjali otsimine ja hindamine	16
Ravijuhendi soovitude loetelu	17
Ravijuhendi soovitused koos tõenduse ja arutelu lühikokkuvõttega	25
Prediabeedi käsitlus	25
Esmase 2. tüüpi diabeedi diagnoosiga patsiendi käsitlus	27
Farmakoloogilise ravi alustamine ravinaivsel 2. tüüpi diabeedi diagnoosiga patsiendil	30
Ravi intensiivistamine	34
SGLT2 inhibiitori kasutamine kroonilise neeruhaiguse või langenud väljutusfraktsiooniga (LVEF < 40%) südamepuudulikkuse ja 2. tüüpi diabeedi diagnoosiga patsiendi ravis	39
Ravi eesmärkväärtused	41
Vere glükoosisisalduse enesekontroll glükomeetriga	43
Patsiendi suunamine eriarstiasse	46
Lisa 1. 2. tüüpi diabeedi ravi algoritm	48
Lisa 2. Insuliinravi alustamise algoritm	50
Lisa 3. 2. tüüpi diabeedi ravimid ja nende manustamine	51
Lisa 4. 2. tüüpi diabeedi diagnoosiga patsiendi jälgimine	55
Kasutatud kirjandus	57

Lühendid

ARV/ARV-ravimid	Antiretroviirus(ravimid), ingl <i>antiretroviral drugs</i>
CI	Usaldusvahemik, ingl <i>confidence interval</i>
DPP4 inhibiitorid	Dipeptidüül-peptidaas-4 inhibiitorid, ingl <i>inhibitors of dipeptidyl peptidase 4</i>
eGFR	Hinnanguline glomerulaarfiltratsiooni kiirus, ingl <i>estimated glomerular filtration rate</i>
GLP1 agonistid	Glükagoonitaolise polüpeptiidi-1 retseptori agonistid, ingl <i>glucagon-like peptide-1 receptor agonists</i>
GTT	Glükoosi taluvuse proov, ingl <i>glucose tolerance test</i>
HbA1c	Glükohemoglobiin, ingl <i>glycated hemoglobin</i>
HDL-Chol	Suure tihedusega lipoproteiin kolesterool, ingl <i>high density lipoprotein cholesterol</i>
IDF	Rahvusvaheline Diabeedi Föderatsioon, ingl <i>International Diabetes Federation</i>
IFG	Paastuglükoosi häire, ingl <i>impaired fasting glucose</i>
IGT	Glükoosi taluvuse häire, ingl <i>impaired glucose tolerance</i>
KMI	Kehamassiindeks, ingl <i>body mass index</i>
KNH	Krooniline neeruhaigus, ingl <i>chronic kidney disease</i>
LDL-Chol	Väikese tihedusega lipoproteiin kolesterool, ingl <i>low density lipoprotein cholesterol</i>
LVEF	Vasaku vatsakese väljutusfraktsioon, ingl <i>left ventricular ejection fraction</i>
MACE	Raske südame-veresoonkonna sündmus, ingl <i>major adverse cardiovascular event</i>
MODY	Monogeenne diabeet, ingl <i>maturity onset diabetes of the young</i>
OR	Šansside suhe, ingl <i>odds ratio</i>
RCT	Juhuslikustatud kontrolliga uuring, ingl <i>randomized controlled trial</i>
RJNK	Ravijuhendite nõukoda, ingl <i>Guideline Advisory Board</i>
RR	Riskide suhe, ingl <i>relative risk</i>
PICO-meetod	Patsient/sihtrühm-sekkumine-võrdlus-tulemus-näitaja, ingl <i>Patient/Population-Intervention-Comparison-Outcome</i>

SGLT2	Naatriumist sõltuva glükoosi kaastransportija-2 inhibiitorid, ingl <i>sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors</i>
SMBG	Vere glükoosisisalduse enesekontroll, ingl <i>self-monitoring of blood glucose</i>
SoKo/SoKo-tabel	Soovituse kokkuvõtte(tabel), ingl <i>Evidence to Decision table</i>
SVH	Südame-veresoonkonna haigus, ingl <i>cardiovascular disease</i>
TõKo/TõKo-tabel	Tõenduse kokkuvõtte(tabel), ingl <i>Summary of Findings table</i>

Mõisted

2. tüüpi diabeet (ingl <i>type 2 diabetes</i>)	Progresseeruv häire beetarakkude insuliini tootlikkuses, mis tekib sageli insuliiniresistentsuse foonil
Biguaaniidid (ingl <i>biguanide</i>)	2. tüüpi diabeedi ravis kasutatav ravimirühm, mille ainus kasutuses olev toimeaine on metformiin. Metformiini peamine toimemehhanism on glükoositootmise vähendamine maksas ja glükoosi kasutamise suurendamine perifeersetes kudedes
Dipeptidüül-peptidaas-4 (DPP4) inhibiitorid (ingl <i>inhibitors of dipeptidyl peptidase-4</i>)	2. tüüpi diabeedi ravis kasutatav ravimirühm, mille toimel suureneb insuliini sekretsioon pankrease beetarakkudest ja väheneb glükagooni vabanemine alfarakkudest
Glükagoonitaolise polüpeptiidi-1 (GLP1) retseptori agonistid (ingl <i>glucagon-like peptide-1 receptor agonists</i>)	2. tüüpi diabeedi ravis kasutatav ravimirühm, mille toimel suureneb insuliini sekretsioon ja väheneb glükagooni sekretsioon. GLP1 agonistid vähendavad söögiisu ja aeglustavad mao motoorikat
Glükohemoglobiin (HbA1c) (ingl <i>glycated hemoglobin</i>)	Glükeeritud hemoglobiin ehk glükohemoglobiin moodustub, kui hemoglobiini aminorühmale lisatakse suhkrujääk. Glükohemoglobiini hulk veres on võrdelises sõltuvuses vere glükooisisaldusega ja punaste vererakkude ehk erütrotsüütide elueaga
Glükoosi taluvuse häire (IGT) (ingl <i>impaired glucose tolerance</i>)	Paastuglükoos < 7,0 mmol/l ja vere glükooisisaldus 2 tundi pärast glükoozilahuse joomist glükoosi taluvuse testil vahemikus $\geq 7,8$ ja < 11,1 mmol/l
Glükoosi taluvuse proov (GTT) (ingl <i>glucose tolerance test</i>)	Test glükoosi ainevahetushäire tuvastamiseks. Uuringu alus on glükoosi kontsentratsioon paastuplasmas ja selle muutus 2 tundi pärast 75 g glükoosi manustamist
Hinnanguline glomerulaarfiltratsiooni kiirus (eGFR) (ingl <i>estimated glomerular filtration rate</i>)	Kasutatakse neerufunktsiooni hindamiseks või juba diagnoositud neeruhaiguse puhul neerufunktsiooni dünaamiliseks jälgimiseks. Arvutamisel arvestatakse patsiendi seerumi/plasma kreatiniini väärtust, vanust, sugu ja rassi

Insuliin (ingl <i>insulin</i>)	Kõhunäärme beetarakkude toodetav hormoon vastusena glükoosi kontsentratsiooni suurenemisele veres. Aitab glükoosil siseneda rakkudesse, kus seda kasutatakse energia tootmiseks või salvestamiseks
Insuliiniresistentsus (ingl <i>insulin resistance</i>)	Seisund, mille puhul ei ole keha rakud võimelised ringlevale insuliinile adekvaatselt reageerima. Tulemus on vere glükoosisisalduse suurenemine
Krooniline neeruhaigus (KNH) (ingl <i>chronic kidney disease</i>)	Üle kolme kuu kestnud neerude struktuuri või funktsiooni hälve, mille korral esineb vähemalt üks järgmistest tunnustest: albuminuuria, haiguslik leid uriini sademes, tubulaarkahjustusest tingitud elektrolüütide häire, haiguslik morfoloogiline leid, kuvamisuuringutel ilmnenuid struktuurimuutus, neerusiirdamine anamneesis ja/või glomerulaarfiltratsiooni kiiruse vähenemine alla 60 mL/min/1,73 m ² (glomerulaarfiltratsiooni kiiruse astmed G3a–G5)
Naatriumist sõltuva glükoosi kaastransportija-2 (SGLT2) inhibiitorid (ingl <i>sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors</i>)	2. tüüpi diabeedi ravis kasutatav ravimirühm, mille toimel väheneb glükoosi renaalne tagasiimendumine ja glükoos eritub uriiniga, tuues kaasa vere glükoosisisalduse vähenemise
Paastuglükoosi häire (IFG) (ingl <i>impaired fasting glucose</i>)	Paastuglükoos 6,1–6,9 mmol/l ja vere glükoosisisaldus kaks tundi pärast glükoosilahuse joomist glükoosi taluvuse proovil < 7,8 mmol/l
Prediabeet (ingl <i>prediabetes</i>)	Prediabeet ehk eeldiabeet on seisund, mille puhul ei ole vere glükoosisisaldus diabeedi diagnoosimiseks piisavalt suur, kuid liiga suur, et pidada normaalseks. Prediabeediks peetakse paastuglükoosi häiret (IFG) ja/või glükoosi taluvuse häiret (IGT) ja/või HbA1c vahemikus 6,0%–6,4% (42–47 mmol/mol)
Püsiv proteiinuuria (ingl <i>persistent proteinuria</i>)	Viimase kolme kuu jooksul vähemalt kahes uriinianalüüsis albumiini/kreatiniini suhe > 300 mg/g või > 30 mg/mmol

Ravi intensiivistamine (ingl <i>treatment intensification</i>)	Raviskeemi järgmise ravimirühma lisamine, et parandada glükeemilist kontrolli
Ravinaivne patsient (ingl <i>treatment naive patient</i>)	Patsient, kes pole varem 2. tüüpi diabeedi medikamentooset ravi saanud
Vasaku vatsakese langenud väljutusfraktsioon (LVEF) (ingl <i>reduced left ventricular ejection fraction</i>)	LVEF-i hinnatakse ehokardiograafiaga ja väljendatakse protsentides. Langenud väljutusfraktsiooniks peetakse LVEF-i väärtust vähem kui 40%.

Sissejuhatus

Ravijuhendi koostamise vajadus

Eelmine 2. tüüpi diabeedi ravijuhend valmis Eesti Endokrinoloogia Seltsi eestvedamisel 2016. aastal ja käsitles 2. tüüpi diabeedi söelumist, diagnoosimist ning farmakoloogilist ravi (1). Ravijuhend koostati ekspertarvamuse/konsensusena ja ei järgitud kokkulepitud meetodikat, mis oleks võinud uuendamist toetada. Vahepealsel ajal on lisandunud uut teavet eri ravimirühmade kohta rahvusvahelistest kliinilistest uuringutest, mis käsitlevad diabeediravimite ohutust südame-veresoonkonnale (SV) ja näitavad mõnel puhul ka otsest kasu südame-veresoonkonna haiguste (SVH) ärahoidmisel. See viis vajaduseni hinnata lisandunud tõendust ja vaadata üle farmakoloogilise ravi soovitusel ning ravialgoritm.

Diabeedi klassifikatsioon

Diabeet on krooniline haigus, mille võib jagada järgmistesse üldistesse kategooriatesse (2):

- 1. tüüpi diabeet – pankrease beetarakkude hävimine autoimmuunreaktsiooni tõttu, mis viib tavaliselt absoluutse insuliini defitsiidini;
- 2. tüüpi diabeet – progresseeruv häire beetarakkude insuliini tootlikkuses, mis tekib sageli insuliiniresistentsuse foonil;
- gestatsioonidiabeet – raseduse ajal diagnoositud diabeet, mille puhul ei olnud tegemist enne rasedust avaldunud diabeediga;
- teised spetsiifilised tüübid – muul põhjusel tekkinud diabeeditüübid, näiteks monogeensed diabeedi sündroomid (neonataalne diabeet, MODY), pankrease haigused (tsüstiline fibroos ja pankreatiit), ravimite või kemikaalide (glükokortikosteroidid, ARV-ravimid) põhjustatud diabeet.

Diabeedi levimus Eestis

Eestis ei ole diabeedi täpne levimus teada. Esimest korda hinnati glükoosi ainevahetuse häirete levimust 2006. aastal Väike-Maarja piirkonnas tehtud uuringus (n = 368), millest selgus, et diabeedi levimus täiskasvanud rahvastiku seas (vanuses 25–70 eluaastat) oli 8,7%, millest 7,1% oli varem diagnoositud diabeet ja 1,6% puhul oli tegu esmase diabeediga (3). 2008. aasta novembrist kuni 2009. aasta maini kolmes Eesti maakonnas tehtud ristlääbilõikelise uuringu järgi oli diabeedi levimus Eesti täiskasvanud rahvastikus (vanuses 20–74 eluaastat) 7,0% (95% CI 4,8; 9,3%) (4). Rahvusvahelise Diabeedi Föderatsiooni hinnangul oli 2019. aastal diabeedi levimus Eestis 6,2% (95% CI 4,3; 11,7%) ehk 58 700 (95% CI 41 100; 111 000) täiskasvanud inimest (vanuses 20–79 eluaastat) (5). 2016. aastal oli esmashaigestumine 2. tüüpi diabeeti 476,7 juhtu 100 000 elaniku kohta (6). Eesti Haigekassa raviarvete analüüsi kohaselt oli 2019. aastal 70 120 ja 2020. aastal 69 636 isiku raviarvel põhi- või kaasuva diagnoosina märgitud 2. tüüpi diabeet (7).

Prediabeet ja 2. tüüpi diabeedi diagnoosimine

Normaalseks vere glükoosisisalduseks peetakse glükoosi paastuseerumis või -plasmas $\leq 6,0$ mmol/l (8, 9).

Prediabeet ehk eeldiabeet on seisund, mille puhul ei ole vere glükoosisisaldus nii suur, et diagnoosida diabeeti, kuid on liiga suur, et pidada normaalseks. Paastuglükoosi häireks (IFG) peetakse olukorda, kus paastuglükoos on 6,1–6,9 mmol/l ja vere glükoosisisaldus 2 tundi pärast glükoosilahuse joomist glükoosi taluvuse proovil (GTT) $< 7,8$ mmol/l. Glükoosi taluvuse häire (IGT) puhul on paastuglükoos $< 7,0$ mmol/l ja vere glükoosisisaldus 2 tundi pärast glükoosilahuse joomist GTT-l vahemikus $\geq 7,8$ ja $< 11,1$ mmol/l (9). Prediabeedi puhul esineb IFG ja/või IGT ja/või glükohemoglobiin (HbA1c) on vahemikus 6,0%–6,4% (42–47 mmol/mol) (9, 10).

2. tüüpi diabeet diagnoositakse kui (8–10):

- glükoosi väärtus paastuseerumis/-plasmas on $\geq 7,0$ mmol/l või
- esineb hüperglükeemia sümptomaatika ja juhuslik glükoos seerumis/plasmas on $\geq 11,1$ mmol/l või
- glükoositaluvuse proovis on 2 tundi pärast 75 g glükoosi manustamist glükoosi väärtus seerumis/plasmas $\geq 11,1$ mmol/l või
- HbA1c $\geq 6,5\%$ (48 mmol/l).

Tabel 1. Glükoosi ainevahetushäire tuvastamine ja diabeedi diagnoosimine (8–10).

		Paastu- glükoos (mmol/l)		Glükoos plasmas 2 t pärast 75 g glükoosi manus- tamist (mmol/l)		HbA1c, % (mmol/mol)
Normaalne		$\leq 6,0$	ja	$< 7,8$	ja	$< 6,0$ (< 42)
Prediabeet	IFG	6,1–6,9	ja	$< 7,8$	või	6,0–6,4 (42–47)
	IGT	$< 7,0$	ja	7,8–11,0		
Diabeet		$\geq 7,0$	ja/või	11,1	ja/või	$\geq 6,5$ (≥ 48)

Prediabeedi ja diabeedi sõeluuring sümptomiteta täiskasvanutel (2)

- 1) Sõelumist tuleks kaaluda täiskasvanutel enne 45. eluaastat, kui esineb ülekaal ja/või rasvumine (kehamassiindeks ehk KMI ≥ 25 kg/m²) ning lisaks sellele üks või mitu järgmist riskitegurit:
 - esimese astme sugulasel on diagnoositud 2. tüüpi diabeet
 - suure riskiga rass / etniline taust
 - anamneesis SVH
 - hüpertensioon (vererõhk $\geq 140/90$ mmHg või tarvitab vererõhuravimit)
 - HDL-Chol $< 0,90$ mmol/l või triglütseriidid $> 2,82$ mmol/l
 - polütsüstiliste munasarjade sündroom
 - vähene füüsiline aktiivsus
 - viited insuliiniresistentsusele
- 2) prediabeediga patsientidel (HbA1c vahemikus 6,0%–6,4% või 42–47 mmol/mol ja/või esineb IFG või IGT) tuleks vere glükoosisisaldust mõõta vähemalt üks kord aastas
- 3) gestatsioonidiabeedi diagnoosiga naistel vähemalt iga kolme aasta tagant
- 4) HIV-iga patsientidel
- 5) Kõigil teistel täiskasvanutel tuleks sõelumist alustada alates 45. eluaastast. Kui vere glükoosisisaldus jääb normaalsesse vahemikku, tuleks sõeluuringut korrata vähemalt iga kolme aasta tagant.

Ravijuhendi käsitusala ja sihtrühm

Ravijuhendi eesmärk on aidata kaasa 2. tüüpi diabeedi varajasele diagnoosimisele. Samuti 2. tüüpi diabeedi tüsistuste ennetamine ja/või edasilükkamine, esmatasandil diabeedihaigete jälgimise suutlikkuse parandamine, eriarstiabis tehtavate põhjendamata visiitide hulga vähendamine, 2. tüüpi diabeediga seotud välditavate hospitaliseerimiste vähendamine ja diabeedipatsiendi liikumise ühtlustumine erialaspetsialistide vahel.

Ravijuhend on mõeldud kasutamiseks perearstidele ja -õdedele ning teistele tervishoiutöötajatele, kes puutuvad kokku 2. tüüpi diabeeti põdeva patsiendi raviga. Ravijuhend hõlmab prediabeediga inimesi ja 2. tüüpi diabeedi diagnoosiga patsiente alates 18. eluaastast.

Ravijuhend käsitleb riskirühma kuuluvate asümptomaatiliste inimeste sõelumist, 2. tüüpi diabeedi diagnoosimist, diagnoosiga patsiendil ravi alustamist ja -intensiivistamist, insuliinravi alustamist, ravieesmärke, vere glükoosisalduse enesekontrolli glükomeetriga ning 2. tüüpi diabeedi diagnoosiga patsiendi jälgimist.

Ravijuhendis ei käsitleta järgmisi teemasid:

- 1. tüüpi diabeet;
- diabeet lastel ja noortel;
- rasedusaegne diabeet;
- teised spetsiifilised diabeeditüübid (pankreatogeenne diabeet, MODY jt);
- diabeedi tüsistused ja nende ravi;
- diabeedi mittefarmakoloogiline ravi.

Ravijuhendi soovitusel lähtuvad tõendus põhiste uuringute tulemustest ja kliinilisest praktikast. Ravijuhend ei asenda tervishoiutöötaja individuaalset vastutust teha õigeid raviotsuseid konkreetsest patsiendist lähtudes. Kõik soovitusel ei pruugi kõigile patsientidele sobida.

Ravijuhendi koostamine

Ravijuhendi koostamine

Ravijuhendi koostamise algatas 2019. aasta sügisel Eesti Endokrinoloogia Selts. Teema võeti 2020. aasta tööplaani ning moodustati ravijuhendi töörühm ja sekretariaat (koosseisud on esitatud ravijuhendi alguses). Töörühma kaasati asjakohaste kutsealade esindajad, Eesti Haigekassa esindaja ja patsientide esindaja. Koostamise käigus kaasati konkreetsete küsimuste arutellu ka konsultandid. Eesti Haigekassa ravijuhendite nõukoda (RJNK) kinnitas töörühma liikmete koosseisu 30. märtsil 2020.

Käsitlusala lõpliku versiooni kinnitas RJNK 22. juunil 2020. Käsitlusala sisaldas 12 PICO-formaadis kliinilist küsimust ja kahte tervishoiukorralduslikku küsimust (esitatud ravijuhendi käsitlusalas). Ravijuhendi käsitlusala, täisversioon, tõenduse kokkuvõtte tabelid (TõKo), soovitude kokkuvõtte tabelid (SoKo), rakenduskava, koostajate huvide deklaratsioonide kokkuvõtte ja koosolekute protokollid on kättesaadavad veebiaadressil www.ravijuhend.ee.

Ravijuhendi koostamisel lähtuti „Eesti ravijuhendite koostamise käsiraamatu 2020“ (11) põhimõtetest. Kliiniliste küsimuste arutamiseks ja soovitude sõnastamiseks, tervishoiukorralduslikele küsimustele vastamiseks ja juhendi muude materjalide (algoritmid, tabelid ja juhendi rakenduskava) arutamiseks pidas töörühm kokku kaheksa täiskoosolekut ja kolm lühikoosolekut. Peale selle toimusid koosolekute vahel töörühma liikmetega veebiarutelud. Iga koosoleku alguses vaadati läbi töörühma ja sekretariaadi liikmete võimalike huvide konfliktide deklaratsioonid ja veenduti otsustajate kallutamatuses. Koosolek oli otsustusvõimeline, kui kohal oli vähemalt 3/4 töörühma liikmetest. Koosolekute otsused olid üksmeelsed.

Soovitude koostamisel arvestati peale teadusliku tõendusmaterjali tugevuse ka sekkumise kasu tervisele (sh potentsiaalse kasu ja kahju vaherkorda) ning inimeste eelistusi ja väärtushinnanguid. Samuti võeti arvesse soovitusega kaasnedes võivad inimeste ebavõrdsesse olukorda jätmist ning võimalusi ja ressursse soovitatava tegevuse rakendamiseks Eestis. Enne ravijuhendi lõplikku kinnitamist retsenseerisid ravijuhendit välised eksperdid ja ravijuhend läbis avaliku tagasisideringi. Pärast kinnitamist uuendatakse ravijuhendit asjakohase teabe lisandumisel või viie aasta pärast.

Koos ravijuhendiga koostatakse patsiendimaterjal, mis käsitleb vere glükoosisisalduse enesekontrolli glükomeetriga, süstimisõpetust ja hüpoglükeemia käsitlust.

Tõendusmaterjali otsimine ja hindamine

Ravijuhendi koostamiseks otsiti tõendusmaterjali „Eesti ravijuhendite koostamise käsiraamatu 2020“ (11) juhiste järgi. Esmalt otsiti 2. tüüpi diabeeti käsitlevaid tõenduspõhiseid ravijuhendeid. Leitud ravijuhendite kvaliteeti hinnati AGREE II struktureeritud instrumendiga. Igat ravijuhendit hindas teineteisest sõltumatult kaks sekretariaadi liiget, olulisi hinnangute lahknevusi ei esinenud.







Pärast AGREE II struktureeritud instrumendiga hindamist kaasati 2. tüüpi diabeedi ravijuhendi (RJ) töösse kuus ravijuhendit:

- American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes – 2020. *Diabetes Care* 2020; 43: S1–S212.
- 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.
- 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.
- National Institute for Health and Care Excellence. Type 2 diabetes in adults: management. NICE; last updated 28 August 2019.
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Pharmacological management of glycaemic control in people with type 2 diabetes. SIGN; 2017.
- 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.

Töösse kaasatud ravijuhendites vaadati läbi koostatava juhendi käsitlusalaga haakuvad soovitud, nende aluseks olnud teaduslik tõendusmaterjal ning muud soovitude suunda ja tugevust mõjutanud tegurid.






Tõendusmaterjali kokkuvõtte koostamiseks tehti lisaks süstemaatilised otsingud andmebaasis PubMed (vt otsinguprotokollid). Kaasati süstemaatilisi ülevaateid, metaanalüüse ja üksikuuringuid, eelistades jälgimisuuringutele juhuslikustatud kontrolliga katseid (RCT). Ravijuhendi koostamisel kasutatud teadusartiklid on juhendi tekstis viidatud. Sekretariaat koostas iga kliinilise küsimuse kohta TõKo tabeli ja SoKo tabeli. TõKo tabelis esitati asjakohaste teadusuuringute tulemuste kokkuvõtte ja tõendatuse astme hinnang. SoKo tabelis esitati tõendusmaterjali lühikokkuvõtte ning huvipakkuva tegevuse/sekkumise soovitud ja soovimatu mõju, patsientide eelistused ja väärtushinnangud, tegevuse/sekkumise vastuvõetavus ja teostatavus, ressursivajadus, kulutõhusus ning mõju tervisevõimaluste võrdsusele. Kõik tabelid on kättesaadavad ravijuhendite veebilehel www.ravijuhend.ee.

Ravijuhendi soovituste loetelu

Prediabeedi käsitus		
1		Prediabeediga patsient suunake eluviisisekkumise intensiivprogrammi. <i>Tugev positiivne soovitus, mõõdukas tõendatuse aste</i>
2		Prediabeediga patsiendil ärge metformiinravi pigem kasutage. <i>Nõrk negatiivne soovitus, mõõdukas tõendatuse aste</i>
Esmase 2. tüüpi diabeedi diagnoosiga patsiendi käsitus		
3		Esmase 2. tüüpi diabeedi diagnoosiga patsiendile pakkuge intensiivset eluviisisekkumise programmi. <i>Tugev positiivne soovitus, madal tõendatuse aste</i>
4		Esmase 2. tüüpi diabeedi diagnoosiga patsiendil, kelle HbA1c ¹ on $\geq 7,5\%$ (58 mmol/mol), alustage lisaks eluviisisekkumisele farmakoteraapiaga. <i>Tugev positiivne soovitus, madal tõendatuse aste</i>
5		Esmase 2. tüüpi diabeedi diagnoosiga patsiendile, kes ei alusta intensiivse eluviisiprogrammiga, määrake kohe farmakoteraapia. <i>Tugev positiivne soovitus, madal tõendatuse aste</i>
6		Esmase 2. tüüpi diabeedi diagnoosiga patsiendil, kelle HbA1c on $\geq 9\%$ (75 mmol/mol), kasutage farmakoteraapias kombinatsioonravi. Kui HbA1c on $\geq 11\%$ (97 mmol/mol), lisage suukaudsele kombinatsioonravile insuliin. <i>Praktiline soovitus</i>

¹ Glükohemoglobiini (HbA1c) kasutatakse diabeedi diagnoosimiseks ja haiguskuulu jälgimiseks.

Farmakoteraapia alustamine 2. tüüpi diabeedi diagnoosiga patsiendil, kel puudub SVH lisarisk




7		<p>2. tüüpi diabeedi diagnoosiga patsiendil, kes vajab farmakoteraapiat ja kellel ei esine püsiva proteинуuriaga² kroonilist neeruhaigust või dokumenteeritud südame vasaku vatsakese langunud väljutusfraktsiooniga³ südamepuudulikkust, alustage ravi metformiiniga.</p> <p><i>Tugev positiivne soovitus, väga madal tõendatuse aste</i></p>
8		<p>2. tüüpi diabeedi diagnoosiga patsiendil alustage metformiinravi annuses vähemalt 500 mg kaks korda päevas. Vajaduse korral suurendage annust mitme nädala jooksul järk-järgult, et vähendada gastrointestinaalsete kõrvaltoimete riski.</p> <p><i>Praktiline soovitus</i></p>
9		<p>2. tüüpi diabeedi diagnoosiga patsiendil, kellel on metformiin vastunäidustatud või kes seda ei talu, kaaluge farmakoteraapia alustamist sulfonüüluurea preparaadi, DPP4 inhibiitori, SGLT2 inhibiitori⁴ või pioglitasoniga.</p> <p><i>Nõrk positiivne soovitus, väga madal tõendatuse aste</i></p>
<p>Farmakoteraapia alustamine 2. tüüpi diabeedi diagnoosiga patsiendil, kel esineb püsiva proteинуuriaga KNH või langunud väljutusfraktsiooniga (LVEF < 40%) südamepuudulikkus</p>		
10		<p>2. tüüpi diabeedi diagnoosiga patsiendil, kellel on kaasuvana dokumenteeritud vasaku vatsakese langunud väljutusfraktsiooniga südamepuudulikkus, kaaluge farmakoteraapia alustamist SGLT2 inhibiitoriga.</p> <p><i>Nõrk positiivne soovitus, väga madal tõendatuse aste</i></p>
11		<p>2. tüüpi diabeedi diagnoosiga patsiendil, kellel on kaasuvana püsiva proteинуuriaga krooniline neeruhaigus, kaaluge farmakoteraapia alustamist SGLT2 inhibiitoriga.</p> <p><i>Nõrk positiivne soovitus, madal tõendatuse aste</i></p>

² Püsiv proteинуuria – viimase kolme kuu jooksul vähemalt kahes uriinianalüüsis albumiini/kreatiini suhe > 300 mg/g või > 30 mg/mmol.




³ Vasaku vatsakese väljutusfraktsioon (LVEF) on langunud, kui see jääb alla 40%.






⁴ SGLT2-inhibiitorite toime veresuhkrule sõltub glomerulaarfiltratsiooni kiirusest ja nõrgeneb oluliselt eGFR 45–60 ml/min/1,73m² korral ning praktiliselt puudub, kui eGFR on alla 30 ml/min/1,73m².







Ravi esimene intensiivistamine

12		<p>2. tüüpi diabeedi diagnoosiga patsiendil, kellel ei esine püsiva proteinuuriaga kroonilist neeruhaigust, dokumenteeritud südame vasaku vatsakese langenud väljutusfraktsiooniga südamepuudulikkust või aterosklerootilist südameveresoonekonna haigust⁵ ja kes senise farmakoterapiaga ei ole saanud soovitud ravitulemust, kasutage ravi esimesel intensiivistamisel sulfonüüluurea preparaati.</p> <p><i>Tugev positiivne soovitus, madal tõendatuse aste</i></p>
13		<p>2. tüüpi diabeedi diagnoosiga patsiendil,</p> <ul style="list-style-type: none">• kellel on püsiva proteinuuriaga krooniline neeruhaigus või dokumenteeritud südame vasaku vatsakese langenud väljutusfraktsiooniga südamepuudulikkus;• kelle raviskeem ei sisalda SGLT2 inhibiitorit ja• kes senise farmakoterapiaga ei ole saanud soovitud ravitulemust, <p>kaaluge ravi esimesel intensiivistamisel SGLT inhibiitorit.</p> <p><i>Nõrk positiivne soovitus, madal tõendatuse aste</i></p>
14		<p>2. tüüpi diabeedi diagnoosiga patsiendil,</p> <ul style="list-style-type: none">• kellel on püsiva proteinuuriaga krooniline neeruhaigus või dokumenteeritud südame vasaku vatsakese langenud väljutusfraktsiooniga südamepuudulikkus;• kelle raviskeem sisaldab juba SGLT2 inhibiitorit;• kes senise farmakoterapiaga ei ole saanud soovitud ravitulemust, <p>kasutage ravi esimesel intensiivistamisel metformiini või sulfonüüluurea preparaati.</p> <p><i>Tugev positiivne soovitus, madal tõendatuse aste</i></p>







⁵ Aterosklerootiline südame-veresoonekonna haigus on selles ravijuhendis defineeritud järgmiselt: (1) südame isheemiatõbi: stenokardia (I20.0), müokardiinfarkt (I21-I22), koronaare revaskulariseerivad protseduurid (Z95.5 ja Z95.1), koronaarterite stenoos üle 50% (I25 koos laienditega); (2) Tserebrovaskulaarsed haigused: intratserebraalne hemorraagia (I61 koos laiendiga); peajuinfarkt (I63 koos laiendiga); Täpsustamata kas hemorraagia või infarktitekkene insult e rabandus (I64); pretsebraalararterite peajuinfarktita oklusioon e sulgus ja stenoos e ahenemus (I65 koos laiendiga); Peajuarterite peajuinfarktita oklusioon ja stenoos (I66 koos laiendiga); Insuldi (täpsustamata kas hemorraagia või infarkt) jääknähud (I69.4); (3) aordi ja perifeersete arterite aterosklerootiline kahjustus (I70 ja I71 koos laiendiga).







15		<p>2. tüüpi diabeedi diagnoosiga patsiendil,</p> <ul style="list-style-type: none"> • kellel on aterosklerootiline südame-veresoonkonna haigus⁵; • kelle raviskeem ei sisalda SGLT2 inhibiitorit ja • kes senise farmakoteraapiaga ei ole saanud soovitud ravitulemust, <p>kaaluge ravi esimesel intensiivistamisel SGLT inhibiitorit.</p> <p><i>Nõrk positiivne soovitus, madal tõendatuse aste</i></p>
Ravi teine intensiivistamine		
16		<p>2. tüüpi diabeedi diagnoosiga patsiendil, kellel ei esine püsiva proteinuuriaga kroonilist neeruhaigust, dokumenteeritud südame vasaku vatsakese langenus väljutusfraktsiooniga südamepuudulikkust või aterosklerootilist südame-veresoonkonna haigust ja kes senise farmakoteraapiaga ei ole saanud soovitud ravitulemust, kasutage ravi teisel intensiivistamisel sulfonüüluureapreparaati, DPP4 inhibiitorit, pioglitasooni või SGLT2 inhibiitorit.</p> <p><i>Tugev positiivne soovitus, madal tõendatuse aste</i></p>
17		<p>2. tüüpi diabeedi diagnoosiga patsiendil,</p> <ul style="list-style-type: none"> • kellel on püsiva albuminuuriaga krooniline neeruhaigus, dokumenteeritud südame vasaku vatsakese langenus väljutusfraktsiooniga südamepuudulikkus või aterosklerootiline südame-veresoonkonna haigus; • kelle raviskeem ei sisalda SGLT2 inhibiitorit ja • kes senise farmakoteraapiaga ei ole saanud soovitud ravitulemust, <p>kasutage ravi teisel intensiivistamisel SGLT2 inhibiitorit.</p> <p><i>Tugev positiivne soovitus, madal tõendatuse aste</i></p>

18		<p>2. tüüpi diabeedi diagnoosiga patsiendil,</p> <ul style="list-style-type: none"> • kellel on püsiva proteiinuuriaga krooniline neeruhaigus, dokumenteeritud südame vasaku vatsakese langunud väljutusfraktsiooniga südamepuudulikkus või ateroskleroosiline südame-veresoonkonna haigus; • kelle raviskeem sisaldab juba SGLT2 inhibiitorit või selle kasutamine on vastunäidustatud ja • kes senise farmakoteraapiaga ei ole saavutanud soovitud ravitulemust, <p>kaaluge ravi teisel intensiivistamisel GLP1 agonisti.</p> <p><i>Nõrk positiivne soovitus, madal tõendatuse aste</i></p>
Ravi kolmas intensiivistamine		
19		<p>2. tüüpi diabeedi diagnoosiga patsiendil kaaluge ravi kolmandal intensiivistamisel basaalsuliini või GLP1 agonisti.</p> <p><i>Nõrk positiivne soovitus, väga madal tõendatuse aste</i></p>
Kroonilise neeruhaiguse või vasaku vatsakese langunud väljutusfraktsiooniga (LVEF < 40%) südamepuudulikkuse ja 2. tüüpi diabeedi diagnoosiga patsiendi käsitus		
20		<p>2. tüüpi diabeedi diagnoosiga patsiendil, kellel on kaasuvana dokumenteeritud vasaku vatsakese langunud väljutusfraktsiooniga südamepuudulikkus, kaaluge raviskeemi SGLT2 inhibiitori lisamist olenemata HbA1c väärtusest.</p> <p><i>Nõrk positiivne soovitus, mõõdukas tõendus</i></p>
21		<p>2. tüüpi diabeedi diagnoosiga patsiendil, kellel on püsiva proteiinuuriaga krooniline neeruhaigus, kaaluge raviskeemi SGLT2 inhibiitori lisamist olenemata HbA1c väärtusest.</p> <p><i>Nõrk positiivne soovitus, mõõdukas tõendatuse aste</i></p>
Ravi eesmärkväärtused		
22		<p>2. tüüpi diabeedi diagnoosiga patsiendil hinnake ravimotivatsiooni ja -tulemusi vähemalt kaks korda aastas.</p> <p><i>Praktiline soovitus</i></p>

23		2. tüüpi diabeedi diagnoosiga patsiendil seadke HbA1c eesmärkväärtuseks < 7,0% (53 mmol/mol). <i>Tugev positiivne soovitus, madal tõendatuse aste</i>
24		Eluviisiprogrammis osaleval või metformiini monoterapial oleval patsiendil, kellel pole diabeedi kaugtüsistusi ega varem diagnoositud südame-veresoonkonna haigust, kaaluge HbA1c eesmärkväärtust < 6,5% (48 mmol/mol). <i>Nõrk positiivne soovitus, madal tõendatuse aste</i>
25		Kauakestnud 2. tüüpi diabeediga, väljendunud hilistüsistustega, raskete kaasuvate haigustega või varem raskeid hüpoglükeemiaid läbi teinud patsiendil kaaluge vähem rangeid HbA1c eesmärkväärtuseid (< 8,0%, 64 mmol/mol). <i>Nõrk positiivne soovitus, madal tõendatuse aste</i>
26		2. tüüpi diabeedi diagnoosiga patsiendil kasutage glükeemilise kontrolli hindamisel lisaks HbA1c-le glükoosi väärtuseid. <i>Praktiline soovitus</i>
Vere glükoosisisalduse glükomeetriga enesekontroll patsientidel, kelle raviskeem ei sisalda insuliini		
27		2. tüüpi diabeedi diagnoosiga patsiendile, kes ei saa insuliinravi, ärge regulaarset enesekontrolli glükomeetriga soovitage. <i>Tugev negatiivne soovitus, mõõdukas tõendatuse aste</i>
28		2. tüüpi diabeedi diagnoosiga patsiendile, kes ei saa insuliinravi, soovitage enesekontrolli glükomeetriga üksnes vajaduse korral (nt muutus raviskeemis, enne õe või arsti vastuvõttu, hüpoglükeemia kahtlusel). <i>Tugev positiivne soovitus, mõõdukas tõendatuse aste</i>

Vere glükoosisalduse glükomeetriga enesekontroll patsientidel, kelle raviskeem sisaldab insuliini

29		<p>2. tüüpi diabeedi diagnoosiga patsiendile, kelle farmakoloogiline ravi sisaldab insuliini, soovitage vere glükoosisalduse glükomeetriga kontrollimist hüpglükeemia kahtluse korral ja pärast madala glükoositaseme korrigeerimist, enne tähelepanu nõudvate tegevuste (nt masinatega töötamine või mootorsõiduki juhtimine) sooritamist ja nende ajal ning ägeda haiguse korral (nt palavik > 38 °C, infektsioon).</p> <p><i>Praktiline soovitus</i></p>
30		<p>2. tüüpi diabeedi diagnoosiga patsiendile, kelle raviskeem sisaldab ainult basaalsuliini, soovitage vere glükoosisalduse kontrollimist glükomeetriga enne hommikusööki ravi alustamisel või annuse muutmisel.</p> <p><i>Tugev positiivne soovitus, väga madal tõendatuse aste</i></p>
31		<p>2. tüüpi diabeedi diagnoosiga patsiendil, kelle raviskeem sisaldab ainult basaalsuliini, kaaluge vere glükoosisalduse kontrollimist glükomeetriga üks kord kuus 3–4 korda päevas.</p> <p><i>Tugev positiivne soovitus, väga madal tõendatuse aste</i></p>
32		<p>2. tüüpi diabeedi diagnoosiga patsiendile, kes on insuliini mitmesüsteravil, soovitage vere glükoosisalduse kontrollimist glükomeetriga 3–4 korda päevas (nt enne põhitoidukordi ja magamaminekut).</p> <p><i>Tugev positiivne soovitus, väga madal tõendatuse aste</i></p>
33		<p>2. tüüpi diabeedi diagnoosiga patsiendile, kes on insuliinravil, õpetage koos vere glükoosisalduse enesemonitooringuga glükoosi näidu järgi insuliini annuse korrigeerimist.</p> <p><i>Praktiline soovitus</i></p>
<p>Patsiendi suunamine eriarstiasse</p>		
34		<p>2. tüüpi diabeedi diagnoosiga patsient, kellel on decompenseerunud diabeet või vajalik alustada insuliinravi, kaaluge endokrinoloogi vastuvõtule suunamist.</p> <p><i>Praktiline soovitus</i></p>



35		<p>2. tüüpi diabeedi diagnoosiga patsient, kellel kahtlustate muud spetsiifilist diabeedi vormi, suunake endokrinoloogi vastuvõtule.</p> <p><i>Praktiline soovitus</i></p>
36		<p>2. tüüpi diabeedi diagnoosiga insuliinravitel olev patsient suunake vähemalt üks kord aastas diabeediõde vastuvõtule.</p> <p><i>Praktiline soovitus</i></p>
37		<p>2. tüüpi diabeedi diagnoosiga patsient, kes vajab spetsiifilist eluviisinõustamist (sh senine nõustamine olnud vähetõhus, esinevad kaasuvad haigused nt podagra, krooniline neerupuudulikkus, hüperkolesteroleemia, tsöliaakia jt), suunake diabeediõde või toitumisterapeudi vastuvõtule.</p> <p><i>Praktiline soovitus</i></p>
38		<p>2. tüüpi diabeedi diagnoosiga patsiendil, kes on kehamassiindeksiga vähemalt 35 kg/m², kaaluge ravijuhendi „Bariaatrilise patsiendi käsitus enne ja pärast kirurgilist sekkumist“ põhjal üldkirurgi vastuvõtule suunamist.</p> <p><i>Praktiline soovitus</i></p>
39		<p>2. tüüpi diabeedi diagnoosiga patsient, kes planeerib rasedust, suunake endokrinoloogi, naistearsti või rasedatega tegeleva sisearsti konsultatsioonile.</p> <p><i>Praktiline soovitus</i></p>
40		<p>2. tüüpi diabeedi diagnoosiga patsient, kes on rasestunud, suunake endokrinoloogi, naistearsti või rasedatega tegeleva sisearsti konsultatsioonile ühe nädala jooksul.</p> <p><i>Praktiline soovitus</i></p>

Ravijuhendi soovitused koos tõenduse ja arutelu lühikokkuvõttega

Prediabeedi käsitlus

Prediabeet on seisund, mille puhul ei ole vere glükoosisisaldus nii suur, et diagnoosida diabeeti, kuid on liiga suur, et pidada normaalseks (2). Prediabeediks peetakse paastuglükoosi häiret (IFG) ja/või glükoosi taluvuse häiret (IGT) ja/või HbA1c-d vahemikus 6,0%–6,4% (42–47 mmol/mol) (9, 10). Rahvusvahelise Diabeedi Föderatsiooni (IDF) andmeil mõjutas IFG maailmas 2019. aastal 374 miljonit täiskasvanut vanuses 20–79 eluaastat, mis teeb IFG levimuseks selles vanuserühmas 7,5% (5). Xu et al. (2020) süstemaatiline ülevaade ja metaanalüüs näitas, et prediabeediga inimestel oli võrreldes normoglükeemilistega peaaegu kuus korda suurem risk haigestuda 2. tüüpi diabeeti (RR 5,88; 95% CI 5,02; 6,89) (12).

Eesti ravijuhend „Ülekaalulise või rasvunud patsiendi käsitlus esmatasandil“ (2019) ütleb, et eluviisi nõustamine on eluviisi, sh toitumis- ja liikumisharjumuste muutmine, milleks kasutatakse eri sekkumisi (13). 2. tüüpi diabeedi ennetamiseks ja/või edasilükkamiseks võib kasutada nii eluviisisekkumisi kui ka farmakoteraapiat. Mitu suurt juhulikustatud kontrolliga katset (RCT) (sh The Diabetes Prevention Program, The Finnish Diabetes Prevention Study ja The DaQing Diabetes Prevention Study) on uurinud eluviisisekkumiste mõju 2. tüüpi diabeedi ennetamisele (14–16). Farmakoteraapia kasutamisest 2. tüüpi diabeedi ennetamisel on kõige rohkem tõendust metformiini kohta (17).

1		Prediabeediga patsient suunake eluviisisekkumise intensiivprogrammi. <i>Tugev positiivne soovitus, mõõdukas tõendatuse aste</i>
2		Prediabeediga patsiendil ärge metformiinravi pigem kasutage. <i>Nõrk negatiivne soovitus, mõõdukas tõendatuse aste</i>

Tõendusmaterjal pärines viiest süstemaatilistest ülevaatest ja metaanalüüsist (17–21) ning kahest RCT-st (22, 23). Tõendusmaterjalina arvesse võetud mõõduka tõendatuse astmega tõendus näitas, et nii eluviisisekkumine kui ka farmakoteraapia vähendasid prediabeediga uuritavatel võrreldes kontrollrühmaga (standardravi või platseebo) 2. tüüpi diabeeti haigestumist (19–21). Farmakoloogilise ravi mõju lõppes pärast ravimi manustamist. Eluviisisekkumise mõju oli pärast sekkumise lõppu püsivam (20). Suremus ei erinenud, kui võrreldi metformiini toitumiselase sekkumise ja füüsilise aktiivsuse kombinatsiooniga (17). Metformiinravi ei olnud




prediabeediga uuritavatel võrreldes intensiivse eluviisisekkumisega tõhusam 2. tüüpi diabeedi ennetamisel ja paastuglukoosi ning HbA1c langetamisel (mõõdukas tõendatus) (17).

Töörühm võttis soovitusel sõnastamisel arvesse, et inimesed, kes osalevad eluviisisekkumise programmides, on tõenäoliselt keskmisest motiveeritumad. Enamik prediabeediga patsiente on nõus oma eluviisis midagi muutma. Intensiivse eluviisisekkumise potentsiaalsed soovimatud mõjud on vaimne pingeline ja olemasoleva toitumishäire võimendumine (kahtlusele tuleb selle suhtes sõeluda). Farmakoteraapias kasutatakse valdavalt metformiini. Metformiini väga sage kõrvaltoime on seedetrakti ärritus, nagu iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, kõhuvalu ja söögiisu kaotus. Need kõrvaltoimed esinevad kõige sagedamini ravi alustamisel ja enamikul juhtudel lahenevad spontaanselt. Ravi metformiiniga on uuritud peamiselt 2. tüüpi diabeedi ennetamisel. Mõju suremusele ja SV tulemitele enamasti hinnatud ei ole. Kuigi metformiinravi vähendab veresuhkru taset ja esmashaigestumist 2. tüüpi diabeeti, puudub tõestatud mõju teistele kliiniliselt olulistele tulemusnäitajatele, sh südame-veresoonkonnale.


Vaata lähemalt kliinilise küsimuse number 1 TõKo tabelit ja SoKo tabelit.

Esmase 2. tüüpi diabeedi diagnoosiga patsiendi käsitus

Eestis ei ole diabeedi täpne levimus teada. 2016. aastal oli esmashaigestumine 2. tüüpi diabeeti 476,7 juhtu 100 000 elaniku kohta (6). Eesti Haigekassa raviarvete andmebaasi järgi oli 2020. aastal 69 636 indiviidi, kelle raviarvel oli märgitud 2. tüüpi diabeet põhi- või kaasuva diagnoosina (7). Ameerika Diabeedi Assotsiatsioon soovib ülekaalulistel diabeediga patsientidel saavutada püsiv kaalulangus vähemalt 5% (2). Kehakaalu languse $\geq 7\%$ saavutamine ja säilitamine vähemalt viis aastat oli seotud parema glükeemilise kontrolliga (24). NICE (2019) ja SIGN (2017) soovivad metaboolse kontrolli saavutamiseks individualiseeritud sekkumisi, mis hõlmavad toitumise ja füüsilise aktiivsuse alast nõustamist ja soodustavad kehakaalu langust (25, 26). Juhul kui see pole vastunäidustatud, soovib ESC/EASD (2020) mõõdukat kuni tugevat füüsilist aktiivsust ≥ 150 min/nädalas (27). Kõigile suitsetavatele diabeediga inimestele soovitatakse suitsetamisest loobumise struktureeritud nõustamist (27). AACE (2020) ütleb, et muutus eluviisis peab olema mitmetahuline, pidev ja kaasama tervet diabeedi ravimeeskonda. Suure riskiga patsientidel ei tohiks aga eluviisimuudatuste ajal farmakoteraapia viibida, sest seda saab samal ajal alustada ja korrigeerida vastavalt patsiendi edusammudele. Samaaegset farmakoteraapia vajadust ei peaks tõlgendama kui eluviisimuudatuste läbikukkumist, vaid kui täiendavat sekkumist (28).

3		Esmase 2. tüüpi diabeedi diagnoosiga patsiendile pakkuge intensiivset eluviisisekkumise programmi. <i>Tugev positiivne soovitus, madal tõendatuse aste</i>
4		Esmase 2. tüüpi diabeedi diagnoosiga patsiendil, kelle HbA1c ⁶ on $\geq 7,5\%$ (58 mmol/mol), alustage lisaks eluviisisekkumisele farmakoteraapiaga. <i>Tugev positiivne soovitus, madal tõendatuse aste</i>
5		Esmase 2. tüüpi diabeedi diagnoosiga patsiendile, kes ei alusta intensiivse eluviisiprogrammiga, määrake kohe farmakoteraapia. <i>Tugev positiivne soovitus, madal tõendatuse aste</i>

⁶ Glükohemoglobiini (HbA1c) kasutatakse diabeedi diagnoosimiseks ja haiguskulu jälgimiseks. HbA1c hulk veres on otseses seoses vere glükoosisisalduse ja erütrotsüütide elueaga (keskmiselt 120 päeva).

6		<p>Esmase 2. tüüpi diabeedi diagnoosiga patsiendil, kelle HbA1c on $\geq 9\%$ (75 mmol/mol), kasutage farmakoteraapia kombinatsioonravi. Kui HbA1c on $\geq 11\%$ (97 mmol/mol), lisage suukaudsele kombinatsioonravile insuliin.</p> <p><i>Praktiline soovitus</i></p>
---	---	---

Tõendus eluviisisekkumiste kohta pärines neljast süstemaatilise ülevaatest ja metaanalüüsist (29–32). Madala tõendatuse astmega tõendus näitas, et eluviisisekkumise mõjul saavutatud kehakaalulangus vähem kui 5% ja rohkem kui 5% avaldasid sarnast mõju glükeemilisele kontrollile, lipiidiprofiilile ja vererõhule (29). Füüsilise aktiivsuse nõustamine langetas oluliselt HbA1c-d ainult juhul, kui seda kombineeriti toitumisealase sekkumisega (31). Struktureeritud füüsilise aktiivsuse sekkumine langetas HbA1c-d keskmiselt 0,5–0,7%, olenemata füüsilise aktiivsuse tüübist (aeroobne treening, vastupidavustreening või nende kombinatsioon) (31). Igasugune toitumisealane sekkumine langetas HbA1c-d ja kehakaalu keskmiselt 0,4% ja 2,5 kg (32). Kõik analüüsitud käitumuslikud sekkumised, sh rühmapõhine võimestamine, struktureeritud diabeediõppe programm, diabeedi enesejuhtimise sekkumine ja õepoolne juhendamine, langetasid võrreldes kontrollrühmaga oluliselt HbA1c-d (30). Sekkumise kestvus oli positiivselt seotud sekkumise mõjuga (30). Tõendus eluviisisekkumise ja farmakoteraapia kombinatsioonist võrreldes ainult eluviisisekkumisega pärines ühest süstemaatilise ülevaatest ja metaanalüüsist, mis võrdlesid metformiini ja dieetravi kombinatsiooni ainult dieetraviga (33). Rühmade erinevus HbA1c-s puudus (33). Kaks süstemaatilist ülevaadet ja metaanalüüsi (25, 34) võrdlesid diabeedi suukaudseid ravimirühmi platseeboga. Kaasatud ravimirühmad, sh metformiin, sulfonüüluuread, pioglitason, DPP4 inhibiitorid ja SGLT2 inhibiitorid, langetasid HbA1c-d keskmiselt 0,6–0,9% (34).

Töörühm võttis soovitude sõnastamisel arvesse, et kuigi hetkel puudub Eestis intensiivne eluviisisekkumise programm, kuhu patsient suunata, tuleb tõendusest lähtuvalt anda positiivne soovitus selle kasutamiseks. Intensiivse eluviisisekkumise programmi loomise algatus fikseeritakse ühe rakendustegevusena. Töörühm oli seisukohal, et eluviisisekkumist peavad läbi viima väljaõppe saanud spetsialistid. Töörühm võttis soovitude tugevuse astme tõstmisel arvesse, et kuna intensiivne eluviisisekkumine (füüsiline aktiivsus koos samaaegse toitumisealase interventsiooniga) langetas HbA1c-d keskmiselt kuni 1% võrra, tuleb HbA1c $\geq 7,5\%$ korral (58 mmol/mol) alustada lisaks farmakoteraapiaga. Patsiendid, kellel ei ole seoses kaasuvate haigustega võimalik intensiivses eluviisiprogrammis osaleda või ei ole selleks motiveeritud, peaksid kohe alustama farmakoteraapiaga. 2. tüüpi diabeedi diagnoosiga patsientidele, kes ei saanud või

ei soovinud kohe pärast diabeedi diagnoosimist eluviisisekkumise programmiga alustada, tuleks seda võimalust korduvalt pakkuda. Eluviisisekkumise peamised ebasoodsad mõjud on vigastuse ja ülekoormuse risk, rasvunud inimestel võivad tekkida luu- ja liigeseprobleemid, olemasoleva toitumishäirega inimestel haiguse ägenemine (kahtluse korral tuleb selle suhtes sõeluda). Kontrollitud tingimustes on eluviisisekkumise potentsiaalne soovimatu mõju väike, kuid soovitud mõju suur. Lisaks püsib eluviisisekkumise positiivne mõju võrreldes farmakoteraapiaga kauem. Diabeedi eri suukaudsed ravimirühmad langetavad monoteerapiana HbA1c-d 0,6–0,9% võrra, seetõttu tuleks kõrgema HbA1c väärtuse korral ravimirühmi juba ravi alustamisel kombineerida.



Vaata lähemalt kliinilise küsimuse number 2 TõKo tabeleid 1–3 ja SoKo tabelit.

Farmakoloogilise ravi alustamine ravinaiivsel 2. tüüpi diabeedi diagnoosiga patsiendil

Hüperglükeemia ravimid saab jagada viide suuremasse rühma: insuliinitundlikkuse suurendajad (metformiin ja pioglitason), insuliini kontsentratsiooni suurendajad (sulfonüüluuread, insuliin, meglitiniidid), inkretiinide toimel põhinevad ravimid (GLP1 agonistid ja DPP4 inhibiitorid), seedetraktis glükoosi imendumist inhibeerivad preparaadid (akarboos) ja ravimid, mis inhibeerivad neerudes glükoosi tagasiimendumist (SGLT2 inhibiitorid) (27). Eestis on 2. tüüpi diabeedi ravimitest kasutusel metformiin, pioglitason, sulfonüüluuread, DPP4 inhibiitorid, SGLT2 inhibiitorid, GLP1 agonistid ja insuliin (1).


SVH lisariskita ravinaiivne 2. tüüpi diabeedi diagnoosiga patsient

2. tüüpi diabeedi farmakoloogilise ravi valimisel tuleb lähtuda ravimi(te) tõhususest ja patsiendist tulenevatest teguritest, sh kaasuvatest haigustest (nt SVH, KNH), hüperglükeemia riskist, mõjust kehakaalule, kõrvaltoimetest, ravimi maksumusest (sh omaosalus) ja patsiendi eelistustest (2, 28). Oluline on vältida hüperglükeemiat ja kehakaalu suurenemist (28). Nii rahvusvahelised kui ka Euroopa 2. tüüpi diabeedi ravijuhendid soovivad SVH lisariskita ravinaiivse 2. tüüpi diabeediga patsiendil eelistada farmakoloogilise ravi alustamisel metformiini (2, 25–28, 35).

7		2. tüüpi diabeedi diagnoosiga patsiendil, kes vajab farmakoteraapiat ja kellel ei esine püsiva proteiinuuriaga ⁷ kroonilist neeruhaigust või dokumenteeritud südame vasaku vatsakese langunud väljutusfraktsiooniga ⁸ südamepuudulikkust, alustage ravi metformiiniga. <i>Tugev positiivne soovitus, väga madal tõendatuse aste</i>
8		2. tüüpi diabeedi diagnoosiga patsiendil alustage metformiinravi annuses vähemalt 500 mg kaks korda päevas. Vajaduse korral suurendage annust mitme nädala jooksul järk-järgult, et vähendada gastrointestinaalsete kõrvaltoimete riski. <i>Praktiline soovitus</i>

⁷ Püsiv proteiinuuria – viimase kolme kuu jooksul vähemalt kahes uriinianalüüsis albumiini/kreatiniini suhe > 300 mg/g või > 30 mg/mmol.

⁸ Vasaku vatsakese väljutusfraktsioon (LVEF) on langunud, kui see jääb alla 40%.

9		<p>2. tüüpi diabeedi diagnoosiga patsiendil, kellel on metformiin vastunäidustatud või kes seda ei talu, kaaluge farmakoteraapia alustamist sulfonüüluurea preparaadi, DPP4 inhibiitori, SGLT2 inhibiitori⁹ või pioglitasoniga.</p> <p><i>Nõrk positiivne soovitus, väga madal tõendatuse aste</i></p>
---	---	---

Tõendus farmakoloogilise ravi alustamisest SVH lisariskita patsiendil pärines kahest süstemaatilisesest ülevaatest ja metaanalüüsist (33, 34). Võrreldes platseeboga langetasid kõik ravimirühmad (metformiin, pioglitason, sulfonüüluuread, DPP4 inhibiitorid, SGLT2 inhibiitorid, GLP1 agonistid) HbA1c-d keskmiselt 0,6–1,1%, kusjuures vere glükoosisisaldust vähendav mõju oli suurim GLP1 agonistidel ja väikseim DPP4 inhibiitoritel (34). Metformiinil oli võrreldes pioglitasoni, sulfonüüluurea, SGLT2 inhibiitori ja GLP1 agonistiga mõju HbA1c-le sarnane, kuid võrreldes DPP4 inhibiitoriga suurem (33, 34). Raske hüpoglükeemia, suremuse, müokardiinfarkti ja insuldi risk ei erinenud metformiini, pioglitasoni, sulfonüüluurea, DPP4 inhibiitori, SGLT2 inhibiitori, GLP1 agonisti ja platseebo vahel (34) ega pioglitasoni, sulfonüüluurea, DPP4 inhibiitori, SGLT2 inhibiitori, GLP1 agonisti ja metformiini vahel (33, 34).



Töörühm võttis soovituse sõnastamisel arvesse, et kõik ravimirühmad langetavad võrreldes platseeboga oluliselt HbA1c-d ja farmakoteraapia alustamisel tuleb valida ravimirühmadest üks. Soovituse tugevuse tõstmisel võeti arvesse, et metformiini soovitamine esmavalikuna ei kahjusta patsienti. Kuigi metformiini väga sage kõrvaltoime on seedetrakti ärritus, esineb see kõige sagedamini ravi alustamisel ja enamikul juhtudel laheneb spontaanselt. Suurema annusega alustamisel on ka suurem risk seedetrakti ärrituseks. Metformiin on kehakaaluneutraalne ja ei suurenda monoterapiat hüpoglükeemia riski. Metformiini on kliinilises praktikas kaua kasutatud ja see on ravimirühmadest kõige odavam (sh väikseim omaosalus). Metformiin on suukaudne ravim, mis võrreldes süstitavaga võiks olla sihtrühmale vastuvõetavam. Risk ebasoodsateks tulemiteks (raske hüpoglükeemia, suremus, infarkt ja insult) ja ravimirühmade mõju HbA1c-le ei erinenud ravimirühmade vahel, seetõttu ei piiratud ravimirühmade valikut metformiini sobimatuse korral.

Vaata lähemalt kliinilise küsimuse number 3 soovituse TõKo tabeleid 1 ja 2 ning SoKo tabelit.

⁹ SGLT2-inhibiitorite toime veresuhkrule sõltub glomerulaarfiltratsiooni kiirusest ja nõrgeneb oluliselt eGFR 45–60 ml/min/1,73m² korral ning praktiliselt puudub, kui eGFR on alla 30 ml/min/1,73m².

Püsiva proteinuuriaga või vasaku vatsakese langenud väljutusfraktsiooniga (LVEF < 40%) südamepuudulikkusega 2. tüüpi diabeedi diagnoosiga patsient

2. tüüpi diabeet on südame isheemiatõve, insuldi ja SV põhjustest tingitud suremuse iseseisev riskitegur, mis suurendab riski keskmiselt kaks korda (36). Lisaks heale glükeemilisele kontrollile on oluline, et diabeediravim ise ei suurendaks SVH riski. Pikalt kasutusel olnud diabeediravimite, nagu metformiin, sulfonüüluuread, glitasoonid ja insuliin, mõju südame-veresoonkonnale ei ole hinnatud suurtes RCT-des, nagu seda on tehtud hiljem turule tulnud preparaaside puhul, sh DPP4 inhibiitorid, SGLT2 inhibiitorid ja GLP1 agonistid (27). Esimest korda on olemas tulemused suurtest RCT-dest, mis viitavad SGLT2 inhibiitorite (EMPAREG, CANVAS program, DECLARE TIMI 58, CREDENCE, VERTIS-CV, DAPA-HF, EMPEROR-REDUCED, DAPA CKD, SCORED, SOLOIST WHF) (37–46) ja GLP1 agonistide (ELIXA, LEADER, SUSTAIN-6, EXSCEL, HARMONY, REWIND, PIONEER 6) (47–53) kardio- ja nefroprotektiivsele mõjule.

10		2. tüüpi diabeedi diagnoosiga patsiendil, kellel on kaasuvana dokumenteeritud vasaku vatsakese langenud väljutusfraktsiooniga südamepuudulikkus, kaaluge farmakoteraapia alustamist SGLT2 inhibiitoriga. <i>Nõrk positiivne soovitus, väga madal tõendatuse aste</i>
11		2. tüüpi diabeedi diagnoosiga patsiendil, kellel on kaasuvana püsiva proteinuuriaga krooniline neeruhaigus, kaaluge farmakoteraapia alustamist SGLT2 inhibiitoriga. <i>Nõrk positiivne soovitus, madal tõendatuse aste</i>

Tõendus farmakoloogilise ravi alustamisest SVH riskiga või olemasoleva SVH-ga patsiendil pärines viiest RCT-dega süstemaatilise ülevaatest ja metaanalüüsist (54–58), kahest jälgimisuuringutega süstemaatilise ülevaatest ja metaanalüüsist (59, 60) ning neljast üksikuuringust (61–64). Valdavalt võrreldi metformiini sulfonüüluureaga. Väga madala tõendatuse astmega, kaudne või väga kaudne tõendus näitas, et suremuse risk (metformiin vs. sulfonüüluurea, DPP4 inhibiitor, SGLT2 inhibiitor) ei erinenud ravimirühmade vahel. Hüpoplükeemia risk oli metformiinil võrreldes sulfonüüluureaga väiksem.

Töörühm võttis soovitusel arvesse tõendust SGLT2 inhibiitorite kohta kliinilise küsimuse nr 8 alt, mis pärines suurtest RCT-dest, (37–46) ja samu uuringuid kaasanud süstemaatilistest ülevaadetest ja metaanalüüsistest.

SGLT2 inhibiitoritel oli võrreldes platseeboga väiksem suremuse, raske südameveresoonekonna sündmuse (MACE), südamepuudulikkuse pärast hospitaliseerimise ja neerudega seotud negatiivsete tulemite risk (65). Töörühm jagas patsientide sihtrühma neljaks alarühmaks: suure või väga suure SVH riskiga patsiendid (sihtorgani kahjustus või mitu riskifaktorit), aterosklerootilise SVH-ga patsiendid, dokumenteeritud vasaku vatsakese langenud väljutusfraktsiooniga (LVEF < 40%) südamepuudulikkusega patsiendid ja püsiva proteiinuuriaga KNH-ga patsiendid. Töörühm jõudis järeldusele, et praegu pole piisavalt tõendust soovitamaks suure või väga suure SVH riskiga või aterosklerootilise SVH-ga patsientidel ravi alustamist SGLT2 inhibiitoritega. Tõendus 2. tüüpi diabeedi ja langenud LVEF südamepuudulikkusega patsientide kohta kliinilisest küsimusest nr 8 oli kaudne ja pärines peamiselt kahest südamepuudulikkusega patsiente uurinud RCT-st DAPA HF ja EMPEROR REDUCED, kus vastavalt 49,8%-l ja 67,5%-l patsientidest oli kaasuvana ka 2. tüüpi diabeet. Uuringutes oli tegu platseebovõrdlusega (meid huvitas selle küsimuse all võrdlus metformiiniga) ja kombinatsioonraviga (meid huvitas monoteeraapia). Tõendus SGLT2 inhibiitorite kasutamisest 2. tüüpi diabeedi ja KNH-ga patsientidel kliinilisest küsimusest nr 8 oli kaudne ja pärines kahest 2. tüüpi diabeedi uuringust (CREDENCE ja SCORED), kuhu kaasati ainult KNH-ga patsiendid, ja ühest KNH uuringust, kus 67,5%-l uuritavatest oli kaasuvana 2. tüüpi diabeet. Lisaks oli teistesse diabeediuuringutesse kaasatud neeruhaigusega patsiente: EMPAREG, CANVAS ja VERTIS CV kaasasid patsiente, kelle eGFR oli vähemalt 30 ml/min/1,73m²; DECLARE TIMI patsiente, kelle eGFR oli vähemalt 60 ml/min/1,73m². Uuringutes oli tegu platseebovõrdlusega ja kombinatsioonraviga.

Töörühm võttis soovitusel sõnastamisel arvesse, et Palmeri et al. (2021) süstemaatilise ülevaate ja võrgustik-metaanalüüsi põhjal (66) oli SGLT2 inhibiitorite ja GLP1 agonistide kardio- ja nefroprotektiivne mõju sarnane. Kuna GLP1 agonistide hind (sh omaosalus) on võrreldes SGLT2 inhibiitoritega 2 korda suurem, ei ole GLP1 agonisti kasutamine ravi alustamisel põhjendatud.



Vaata lähemalt kliinilise küsimuse number 4 Tõko ja Soko tabelit.



Ravi intensiivistamine

2. tüüpi diabeet on krooniline progresseeruv haigus, mistõttu ei pruugi hea glükeemilise kontrolli saavutamiseks ja säilitamiseks monoterapiast piisata (2). ADA (2021) soovib võimaluse korral ravimirühmi lisada järk-järgult, sest see võimaldab hinnata iga lisatud preparaadi mõju ja potentsiaalseid kõrvaltoimeid (2).

Ravi esimene ja teine intensiivistamine

Patsiendil, kelle glükeemiline kontroll ei vasta eesmärgile, tuleb ravi intensiivistada. Enamiku 2. tüüpi diabeedi ravis kasutatavate ravimirühmade HbA1c-d langetav mõju jääb vahemikku 0,6–1,1% (34). Ravi intensiivistamiseks kasutatava preparaadi valikul tuleks arvestada kaasuvaid haiguseid (nt SVH või KNH), hüpoglükeemia riski, kõrval- ja koostoimeid, maksumust (sh omaosalus) ja patsiendi eelistusi (2).

12		<p>2. tüüpi diabeedi diagnoosiga patsiendil, kellel ei esine püsiva proteiinuuriaga kroonilist neeruhaigust, dokumenteeritud südame vasaku vatsakese langenud väljutusfraktsiooniga südamepuudulikkust või aterosklerootilist südameveresoonekonna haigust⁵ ja kes senise farmakoterapiaga ei ole saanud soovitud ravitulemust, kasutage ravi esimesel intensiivistamisel sulfonüüluurea preparaati.</p> <p><i>Tugev positiivne soovitus, madal tõendatuse aste</i></p>
13		<p>2. tüüpi diabeedi diagnoosiga patsiendil,</p> <ul style="list-style-type: none">• kellel on püsiva proteiinuuriaga krooniline neeruhaigus või dokumenteeritud südame vasaku vatsakese langenud väljutusfraktsiooniga südamepuudulikkus;• kelle raviskeem ei sisalda SGLT2 inhibiitorit ja• kes senise farmakoterapiaga ei ole saanud soovitud ravitulemust, <p>kaaluge ravi esimesel intensiivistamisel SGLT inhibiitorit.</p> <p><i>Nõrk positiivne soovitus, madal tõendatuse aste</i></p>



14		<p>2. tüüpi diabeedi diagnoosiga patsiendil,</p> <ul style="list-style-type: none"> • kellel on püsiva proteiinuuriaga krooniline neeruhaigus või dokumenteeritud südame vasaku vatsakese langenud väljutusfraktsiooniga südamepuudulikkus; • kelle raviskeem sisaldab juba SGLT2 inhibiitorit; • kes senise farmakoterapiaga ei ole saanud soovitud ravitulemust, <p>kasutage ravi esimesel intensiivistamisel metformiini või sulfonüüluurea preparaati.</p> <p><i>Tugev positiivne soovitus, madal tõendatuse aste</i></p>
15		<p>2. tüüpi diabeedi diagnoosiga patsiendil,</p> <ul style="list-style-type: none"> • kellel on aterosklerootiline südame-veresoonkonna haigus⁵; • kelle raviskeem ei sisalda SGLT2 inhibiitorit ja • kes senise farmakoterapiaga ei ole saanud soovitud ravitulemust, <p>kaaluge ravi esimesel intensiivistamisel SGLT inhibiitorit.</p> <p><i>Nõrk positiivne soovitus, madal tõendatuse aste</i></p>


Tõendus farmakoloogilise ravi esimesest intensiivistamisest pärines 13 süstemaatilistest ülevaatest ja metaanalüüsist (66–78), kümme nendest võrdles ravimirühmi lisatuna metformiinile, üks ravimirühmi lisatuna sulfonüüluureale (77), üks ravimirühmi lisatuna insuliinile (78) ja üks lisatuna täpsustamata diabeediravimile (66). Madala tõendatuse astmega tõendus näitas, et metformiini ja SGLT2 rühmas oli võrreldes metformiini ja sulfonüüluurea või metformiini ja DPP4 inhibiitoriga 4–5 korda suurem genitaalinfektsiooni risk (67, 68). HbA1c ja/või paastuglukoos langes enim, kui metformiinile lisati sulfonüüluurea või GLP1, kui sulfonüüluureale lisati SGLT2 inhibiitor või GLP1 agonist või kui insuliinile lisati SGLT2 inhibiitor, glitasoon või GLP1 agonist. Kehakaalu vähenemist soodustas SGLT2 inhibiitori või GLP1 agonisti lisamine. Hüpopglükeemiat esines rohkem, kui metformiinile lisati sulfonüüluurea või GLP1 agonist või kui sulfonüüluureale lisati GLP1 agonist või basaalsuliin. Tõsiste kõrvaltoimete šanss ravimite kombinatsioonide vahel ei erinenud (67–78). Võrreldes platseebo lisamisega vähenes SV suremuse, müokardiinfarkti, neeru- ja südamepuudulikkuse tõttu hospitaliseerimise risk, kui raviskeemi lisati SGLT2 inhibiitor. SV suremuse, müokardiinfarkti, neerupuudulikkuse ja insuldi risk oli väiksem, kui raviskeemi lisati GLP1 agonist, võrreldes sellega, kui lisati platseebo. Mõju oli suurem SVH riski suurenedes (66).

Töörühm võttis soovitus tugevuse tõstmisel arvesse, et sulfonüüluurea soovitamine ei kahjusta patsienti. Sulfonüüluuread on kauaaegse kasutuskogemuse ja väikse omaosalusega ravimirühm. Töörühm võttis soovitus sõnastamisel arvesse tõendust SGLT2 inhibiitorite kohta kliinilise küsimuse nr 8 alt, mis pärines suurtest RCT-dest (37–46), ning neid samu uuringuid kaasavatest süstemaatilistest ülevaadetest ja metaanalüüsides. Eelmainitud uuringud kaasasid ka aterosklerootilise SVH või selle riskiga patsiente. Uuringute tulemused viitasid, et kardioprotektiivne mõju võiks olla ka juba SVH riskiga patsientidel. Samas oli Palmeri et al. (2021) süstemaatilise ülevaate ja võrgustik-metaanalüüsi põhjal (66) oli SGLT2 inhibiitorite ja GLP1 agonistide kardio- ja nefroprotektiivne mõju sarnane. Kuna GLP1 agonistide hind (sh omaosalus) on võrreldes SGLT2 inhibiitoritega u 2 korda suurem, ei ole GLP1 agonisti kasutamine ravi esimesel intensiivistamisel põhjendatud.

Vaata lähemalt kliinilise küsimuse nr 5 TõKo tabeleid 1–4 ja SoKo tabelit.

Vaata lähemalt kliinilise küsimuse nr 8 TõKo tabeleid 1–8 ja SoKo tabelit.

<p>16</p> 	<p>2. tüüpi diabeedi diagnoosiga patsiendil, kellel ei esine püsiva proteinuuriaga kroonilist neeruhaigust, dokumenteeritud südame vasaku vatsakese langenud väljutusfraktsiooniga südamepuudulikkust või aterosklerootilist südameveresoonekonna haigust ja kes senise farmakoterapiaga ei ole saanud soovitud ravitulemust, kasutage ravi teisel intensiivistamisel sulfonüüluureapreparaati, DPP4 inhibiitorit, pioglitasooni või SGLT2 inhibiitorit.</p> <p><i>Tugev positiivne soovitus, madal tõendatuse aste</i></p>
<p>17</p> 	<p>2. tüüpi diabeedi diagnoosiga patsiendil,</p> <ul style="list-style-type: none"> • kellel on püsiva albuminuuriaga krooniline neeruhaigus, dokumenteeritud südame vasaku vatsakese langenud väljutusfraktsiooniga südamepuudulikkus või aterosklerootiline südame-veresoonekonna haigus; • kelle raviskeem ei sisalda SGLT2 inhibiitorit ja • kes senise farmakoterapiaga ei ole saanud soovitud ravitulemust, <p>kasutage ravi teisel intensiivistamisel SGLT2 inhibiitorit.</p> <p><i>Tugev positiivne soovitus, madal tõendatuse aste</i></p>

18		<p>2. tüüpi diabeedi diagnoosiga patsiendil,</p> <ul style="list-style-type: none"> • kellel on püsiva proteiinuuriaga krooniline neeruhaigus, dokumenteeritud südame vasaku vatsakese langenud väljutusfraktsiooniga südamepuudulikkus või aterosklerootiline südame-veresoonkonna haigus; • kelle raviskeem sisaldab juba SGLT2 inhibiitorit või selle kasutamine on vastunäidustatud ja • kes senise farmakoteraapiaga ei ole saavutanud soovitud ravitulemust, <p>kaaluge ravi teisel intensiivistamisel GLP1 agonisti.</p> <p><i>Nõrk positiivne soovitus, madal tõendatuse aste</i></p>
----	---	--

Tõendus farmakoloogilise ravi teisest intensiivistamisest pärines neljast süstemaatilise ülevaatest ja metaanalüüsist (76, 79–81), kõik neli võrdlesid ravimirühmi lisatuna metformiini ja sulfonüüluurea kombinatsioonile. Madala tõendatuse astmega tõendus näitas, et tõsiste kõrvaltoimete šanss ei erinenud raviskeemide vahel (76, 79–81). Raviskeemide mõju HbA1c-le oli valdavalt sarnane (76, 79–81). Süsteravil olevatel patsientidel näis hüpoglükeemia šanss olevat väiksem kombinatsiooni metformiin + sulfonüüluurea + GLP1 agonist puhul võrreldes kombinatsiooniga metformiin + sulfonüüluurea + basaalinsuliin (76, 79). Töörühm võttis soovitusel arvesse ka tõendust kliiniliste küsimuste nr 8 ja 9 alt, mis käsitlesid SGLT2 inhibiitori ja GLP1 agonisti kasutamist. Suured RCT-d on viidanud SGLT2 inhibiitorite (37–46) ja GLP1 agonistide (47–53) kardio- ja nefroprotektiivsele mõjule. Lisaks arvas töörühm, et raviskeemi valikul tuleb arvestada individuaalseid tegureid ja eelistusi, sest vastuvõetavust võib mõjutada ravi omaosalus, manustamisviis (suukaudne vs. süstitav), hüpoglükeemia tekkimise potentsiaal, kehakaalu tõus/langus, veresuhkru monitoorimise vajadus glükomeetriga jms. Töörühm arvestas soovitusel tugevuse suurendamisel, et diabeedi eri ravimirühmade vere glükoosisisaldust vähendav mõju on sarnane, jäädes vahemikku 0,6–1,1% (34).


Vaata lähemalt kliinilise küsimuse nr 6 TõKo tabeleid 1 ja 2 ning SoKo tabelit.

Vaata lähemalt kliinilise küsimuse nr 8 TõKo tabeleid 1–8 ja SoKo tabelit.

Vaata lähemalt kliinilise küsimuse nr 9 TõKo ja SoKo tabelit.

Ravi kolmas intensiivistamine

Kui teised ravimid on ennast ammandanud, tuleb jätkata GLP1 agonisti ja/ või insuliiniga. Paljud 2. tüüpi diabeeti põdevad patsiendid jõuavad haiguse progresseerudes insuliinravini, seetõttu ei tohiks süsteraviga ähvardamist kasutada patsiendi motiveerimiseks (2). Insuliinravi lisamisel tuleb kaaluda teiste raviskeemis olevate diabeediravimite ärajätmist või annuste vähendamist. Metformiinravi jätkamist ei ole seostatud suurema kehakaalu tõusu või hüperglükeemia riskiga (82). Metformiini, sulfonüüluurea või DPP4 inhibiitori kombineerimine insuliiniga on seotud parema glükeemilise kontrolliga (83), kuid sulfonüüluureaga jätkamist on seostatud suurema hüperglükeemia riskiga (83, 84).



19		2. tüüpi diabeedi diagnoosiga patsiendil kaaluge ravi kolmandal intensiivistamisel basaalsuliini või GLP1 agonisti. <i>Nõrk positiivne soovitus, väga madal tõendatuse aste</i>
----	---	--

Süsteemaatilise otsingu käigus ei leitud kliinilisi uuringuid, mis oleksid käsitlenud ravi nelja erineva ravimirühma kombinatsiooniga. Töörühma liikmed arvasid kliinilisele kogemusele tuginedes, et kui ravi kolme suukaudse preparaadiga ebaõnnestub, tuleb raviskeemi lisada nsuliin või GLP-1 agonist.

Vaata lähemalt kliinilise küsimuse nr 7 SoKo tabelit.

SGLT2 inhibiitori kasutamine kroonilise neeruhaiguse või langenud väljutusfraktsiooniga (LVEF < 40%) südamepuudulikkuse ja 2. tüüpi diabeedi diagnoosiga patsiendi ravis

Neerud osalevad glükoosi homeostaasi säilitamises kolme mehhanismi kaudu: glükoosi vabanemine vereringesse glükoneogeneesi kaudu, vere glükoosi kasutamine enda energiavajaduse katmiseks ja glükoosi tagasiimendumine vereringesse glomerulaarsest filtraadist (85). Glükoosi tagasiimendumine toimub Na-glükoosi kotransportijate SGLT (ingl *sodium glucose cotransporters*) kaudu nefroni proksimaalses väändorukeses (85, 86). Loomkatsetes on näidatud, et 90% glükoosi tagasiimendumisest toimub proksimaalse tuubuli S1- ja S2-segimenti epiteelirakkude luminaalsel pinnal asuva SGLT2 kaudu (85, 86). SGLT2 inhibiitorite toime väheneb glükoosi tagasiimendumine neerudes ja samal ajal suureneb glükoosi eritumine uriini; kusjuures ei sõltu SGLT2 inhibiitorite toime insuliiniresistentsuse tasemest ja beetarakkude funktsioonist (85, 86). Euroopa Liidus on saanud kasutusloa sellised SGLT2 inhibiitorid, nagu dapaglifloosin, empaglifloosin, ertuglifloosin ja kanaglifloosin. Eesti apteegivõrgus on neist saadaval kolm esimest.

20		2. tüüpi diabeedi diagnoosiga patsiendil, kellel on kaasuvana dokumenteeritud vasaku vatsakese langenud väljutusfraktsiooniga südamepuudulikkus, kaaluge raviskeemi SGLT2 inhibiitori lisamist olenemata HbA1c väärtusest. <i>Nõrk positiivne soovitus, mõõdukas tõendus</i>
21		2. tüüpi diabeedi diagnoosiga patsiendil, kellel on püsiva proteiinuuriaga krooniline neeruhaigus, kaaluge raviskeemi SGLT2 inhibiitori lisamist olenemata HbA1c väärtusest. <i>Nõrk positiivne soovitus, mõõdukas tõendatuse aste</i>






Tõendus SGLT2 inhibiitori kasutamisest SVH või selle riskiga patsiendil pärines kümnest RCT-st (37–46) ja samu uuringuid koondavast viiest süstemaatilises ülevaatest ja metaanalüüsist (34, 65, 87–89). SGLT2 inhibiitori puhul oli võrreldes platseeboga vähem MACE-i, SV suremust, südamepuudulikkuse tõttu hospitaliseerimist ja neerude poolseid ebasoodsaid tulemeid. Genitaalinfektsiooni risk oli SGLT2 inhibiitori puhul 3–6 korda suurem võrreldes platseebo või aktiivse kontrolliga (90–93). Urotrakti infektsiooni (90, 91, 93, 94), hüповoleemia (91) ja ketoatsidoosi (91, 95) risk võrdlusrühmade vahel ei erinenud.

Töörühm võttis arvesse, et 2. tüüpi diabeediga patsientidel, kelle raviskeemi lisatakse SGLT2 inhibiitor kardio- ja/või nefroprotektiivsetel eesmärkidel, võib tekkida hüpoglükeemia risk. Seetõttu tuleb SGLT2 inhibiitori sellel eesmärgil lisamisel üle vaadata teiste raviskeemis olevate antidiabeetiliste ravimitega jätkamise vajadus.

Vaata lähemalt kliinilise küsimuse nr 8 TõKo tabeleid 1–8 ja SoKo tabelit.

Ravi eesmärkväärtused

Glükeemilise kontrolli hindamisel saab kasutada HbA1c-d, vere glükoosisisalduse enesekontrolli glükomeetriga ja pideva glükoosimonitooringu tulemusi (2). HbA1c peegeldab glükeemilist kontrolli eelnenud 2–3 kuu jooksul (96). Hüpoglükeemia episoodid, aneemia, rasedus ja verekaotus võivad põhjustada madalamaid HbA1c väärtusi ning raua- ja vitamiin B12-defitsiitne aneemia ja krooniline neerupuudulikkus suuremaid tulemusi (96). Seepärast on glükeemilise kontrolli hindamisel lisaks HbA1c-le tähtis kasutada samal ajal ka glükoosi väärtuseid. Glükeemilise kontrolli eesmärkväärtused peaksid olema individualiseeritud ja arvesse võtma diabeedi kestust ja kulgu, oodatavat eluiga, hüpoglükeemia riski, kaasuvaid haiguseid, SV tüsistusi, patsiendi eelistusi, sotsiaalse tugivõrgustiku ja teiste ressursside olemasolu (2).

22		2. tüüpi diabeedi diagnoosiga patsiendil hinnake ravimotivatsiooni ja -tulemusi vähemalt kaks korda aastas. <i>Praktiline soovitus</i>
23		2. tüüpi diabeedi diagnoosiga patsiendil seadke HbA1c eesmärkväärtuseks < 7,0% (53 mmol/mol). <i>Tugev positiivne soovitus, madal tõendatuse aste</i>
24		Eluviisiprogrammis osaleval või metformiini monoterapial oleva patsiendil, kellel pole diabeedi kaugtüsistusi ega varem diagnoositud südame-veresoonkonna haigust, kaaluge HbA1c eesmärkväärtust < 6,5% (48 mmol/mol). <i>Nõrk positiivne soovitus, madal tõendatuse aste</i>
25		Kauakestnud 2. tüüpi diabeediga, väljendunud hiliistüsistustega, raskete kaasuvate haigustega või varem raskeid hüpoglükeemiaid läbi teinud patsiendil kaaluge vähem rangeid HbA1c eesmärkväärtuseid (< 8,0%, 64 mmol/mol). <i>Nõrk positiivne soovitus, madal tõendatuse aste</i>
26		2. tüüpi diabeedi diagnoosiga patsiendil kasutage glükeemilise kontrolli hindamisel lisaks HbA1c-le glükoosi väärtuseid. <i>Praktiline soovitus</i>

Tõendus, mis käsitles ravi eesmärkväärtuseid, pärines ühest süstemaatilisesst ülevaatest (25) ning kolmest süstemaatilisesst ülevaatest ja metaanalüüsist (97–99). Madala tõendatuse astmega tõendus näitas, et suremuse (nii kõik põhjused kui ka SV-poolsed põhjused), makrovaskulaarsete tüsistuste, müokardiinfarkti, südamepuudulikkuse ja insuldi risk ei erinenud intensiivsete eesmärkväärtuste (HbA1c 6,0%–7,5% või 43–58 mmol/mol) ja tavaliste eesmärkväärtuste rühmade vahel, kuid mikrovaskulaarsete tüsistuste risk oli intensiivsete eesmärkväärtuste rühmas väiksem (99). Nii kerge kui ka raske hüpoglükeemia risk oli intensiivsete eesmärkväärtuste rühmas keskmiselt kaks korda suurem (99). NICE-i koostatud jälgimisuuringutega süstemaatiline ülevaade näitas, et HbA1c langus keskmiselt 1% vähendas suremust (25). Mikro- ja makrovaskulaarsete tüsistuste esinemine sageses, kui HbA1c oli > 7% (> 53 mmol/mol) (25). Intensiivravirühmas oli vähem alajäseme amputatsioone ja suremust seoses lõppstaadiumi neeruhaigusega (97, 98).



Töörühm võttis soovitusel sõnastamisel arvesse, et igapäevatoos kasutatakse glükeemilise kontrolli hindamiseks kõige rohkem HbA1c-d. Töörühm võttis soovitusel tugevuse suurendamisel arvesse, et kõigil, kellel on võimalik seda ilma soovimatute mõjudeta saavutada, tuleks eelistada väiksemaid eesmärkväärtuseid. Intensiivsete eesmärkväärtuste peamine soovimatu mõju on hüpoglükeemia. Samas ei võrdu intensiivne kontroll automaatselt suurema hüpoglükeemia riskiga. Ka kehva glükeemilise kontrolli puhul võib esineda sagedast hüpoglükeemiat. Suurim hüpoglükeemia risk kaasneb insuliinraviga. Intensiivsete eesmärkväärtuste seadmisel on tervishoiutöötaja kohustus patsienti nõustada, kuidas hüpoglükeemiat ennetada, ära tunda ja ravida. Insuliinraviga intensiivse kontrolli saavutamine nõuab vere glükoosisisalduste sagedast mõõtmist, mis ei pruugi olla kõigile inimestele vastuvõetav.

Vaata lähemalt kliinilise küsimuse nr 10 TõKo tabeleid 1–3 ja SoKo tabelit.

Vere glükoosisisalduse enesekontroll glükomeetriga

Vere glükoosisisalduse enesekontroll (ingl *self-monitoring of blood glucose, SMBG*) on oluline osa 2. tüüpi diabeeti põdevate ja insuliinraviga olevate patsientide ravis (100, 101). Seevastu ei pea teisi antidiabeetilisi ravimeid kasutavad patsiendid vere glükoosisisaldust hindama, et selle järgi võetava ravimi annust muuta. Kapillaarverest tehtud mõõtmine suurendab insuliinraviga mitteolevate patsientide teadlikkust sellest, kuidas eri tegurid (toidu kogus ja toitaineline jaotus, füüsiline aktiivsus jms) mõjutavad vere glükoosisisaldust, aidates kaasa positiivsetele ja püsivatele elustiilmuutustele. Igapäevase mõõtmise dokumenteerimine aitab tervishoiutöötajal individuaalset raviplaani koostada ja seda kohandada, näiteks ravimite väljakirjutamisel (kas patsient vajab pigem paastuglükooosi või toidukorrajärgse glükoosisisalduse korrigeerimist) (101, 103). Toidukorrajärgne glükoositaseme jälgimine (mida saab teha ainult SMBG kaudu) on üks peamisi viise diabeedi kontrolli all hoidmiseks (104). Vere glükoositaseme enesekontroll aitab õige kasutuse korral patsienti võimestada ja tal diabeediga paremini toime tulla, toetada tervishoiutöötajaid individuaalsete soovitusete andmisel ja raviskeemi korrigeerimisel. Samas võib üleliigne mõõtmine põhjustada patsiendile liigset stressi ja muret. SMBG on eriti oluline nende patsientide puhul, kelle raviskeem sisaldab insuliini (105, 106).

Vere glükoosisisalduse enesekontroll glükomeetriga patsientidel, kelle raviskeem ei sisalda insuliini

27		2. tüüpi diabeedi diagnoosiga patsiendile, kes ei saa insuliinravi, ärge regulaarset enesekontrolli glükomeetriga soovitage. <i>Tugev negatiivne soovitus, mõõdukas tõendatuse aste</i>
28		2. tüüpi diabeedi diagnoosiga patsiendile, kes ei saa insuliinravi, soovitage enesekontrolli glükomeetriga üksnes vajaduse korral (nt muutus raviskeemis, enne õe või arsti vastuvõttu, hüpotükeemia kahtlusel). <i>Tugev positiivne soovitus, mõõdukas tõendatuse aste</i>





Mõõduka tõendatuse astmega tõendus, mis käsitles vere glükoosisisalduse enesekontrolli (SMBG) glükomeetriga, pärines kuuest süstemaatilisesst ülevaatest ja metaanalüüsist (107–112) ja seitsmest RCT-st (113–121). Uuringud näitasid, et vere glükoosisisalduse struktureeritud enesekontroll glükomeetriga langetas HbA1c-d keskmiselt 0,2–0,4% (107–110, 115–116, 121). Langus oli suurem


uuringutes, kus mõõtmise andmeid kasutati ravimidooside määramiseks (107). Patsientidel, kes ei saanud insuliinravi, seostati SMBG-d ärevuse ja kehvema elukvaliteediga (119–120).

Töörühm võttis soovitusel sõnastamisel arvesse, et SMBG saavutatud vähenenud HbA1c oli kliiniliselt pigem mitteoluline. Samas on SMBG tähtis ravivastuse hindamisel.

Vaata lähemalt kliinilise küsimuse nr 11 TõKo ja SoKo tabelit.

Vere glükoosisisalduse enesekontroll glükomeetriga patsientide puhul, kelle raviskeem sisaldab insuliini

29		<p>2. tüüpi diabeedi diagnoosiga patsiendile, kelle farmakoloogiline ravi sisaldab insuliini, soovitage vere glükoosisisalduse glükomeetriga kontrollimist hüpo-glükeemia kahtluse korral ja pärast madala glükoositaseme korrigeerimist, enne tähelepanu nõudvate tegevuste (nt masinatega töötamine või mootorsõiduki juhtimine) sooritamist ja nende ajal ning ägeda haiguse korral (nt palavik > 38 °C, infektsioon).</p> <p><i>Praktiline soovitus</i></p>
30		<p>2. tüüpi diabeedi diagnoosiga patsiendile, kelle raviskeem sisaldab ainult basaalsuliini, soovitage vere glükoosisisalduse kontrollimist glükomeetriga enne hommikusööki ravi alustamisel või annuse muutmisel.</p> <p><i>Tugev positiivne soovitus, väga madal tõendatuse aste</i></p>
31		<p>2. tüüpi diabeedi diagnoosiga patsiendil, kelle raviskeem sisaldab ainult basaalsuliini, kaaluge vere glükoosisisalduse kontrollimist glükomeetriga üks kord kuus 3–4 korda päevas.</p> <p><i>Tugev positiivne soovitus, väga madal tõendatuse aste</i></p>
32		<p>2. tüüpi diabeedi diagnoosiga patsiendile, kes on insuliini mitmesüsteraravil, soovitage vere glükoosisisalduse kontrollimist glükomeetriga 3–4 korda päevas (nt enne põhitoidukordi ja magamaminekut).</p> <p><i>Tugev positiivne soovitus, väga madal tõendatuse aste</i></p>

33		<p>2. tüüpi diabeedi diagnoosiga patsiendile, kes on insuliinravil, õpetage koos vere glükoosisisalduse enesemonitooringuga glükoosi näidu järgi insuliini annuse korrigeerimist.</p> <p><i>Praktiline soovitus</i></p>
----	---	---







Tõendus vere glükoosisisalduse glükomeetriga enesekontrollist nende patsientide puhul, kelle raviskeem sisaldab insuliini, pärines ühest süstemaatilisesest ülevaatest ja metaanalüüsist (25) ning kuuest üksikuuringust (116, 122–127). Väga madala tõendatuse astmega tõendus näitas et sagedam vere glükoosisisalduse kontrollimine oli seotud madalama HbA1c (122, 124–126) ja paastuglükoosiga (25) ning väiksema diabeediga seotud distressi skoori (124) ja parema elukvaliteediga (125, 126).


Töörühm arvestas soovitust sõnastades, et igapäevane vere glükoosisisalduse kontrollimine on vajalik eelkõige intensiivsel insuliinraviskeemil olevatel patsientidel. Soovituse tugevuse suurendamisel võeti arvesse insuliinide toimeaega. Nii tehniliselt kui ka praktiliselt on intensiivsel insuliinraviskeemil olevaid patsiente teistest süsteraivil olevatest patsientidest raske eristada. Seega on reaalne, et suurema glükomeetri tarvikute limiidi saavad kõik süsteraivil olevad patsiendid. Kuna aga vere glükoosisisalduse mõõtmine sõrmeotsast on valulik ja ebameeldiv, on vähetõenäoline, et inimesed, kes ei pea iga päev vere glükoosisisaldust mõõtma, hakkaksid suuremat tarvikute arvu kuritarvitama, et teha lisamõõtmisi. Koos vere glükoosisisalduse mõõtmisega tuleb insuliinravil olevale patsiendile õpetada, kuidas väärtusele reageerida (sh hüperglükeemia ravi, hüperglükeemia korrigeerimine, süsivesikute portsjoni järgi kiiretoimelise insuliini annuse arvutamine).

Vaata lähemalt kliinilise küsimuse nr 12 soovituse TõKo ja SoKo tabelit.

Patsiendi suunamine eriarstiabisse

Tervishoiusüsteemide ülesehitus on riigiti erinev, samuti esmatasandi ja eriarstiabi roll 2. tüüpi diabeediga patsiendi jälgimises ja ravis. Seetõttu on vajalik leppida tervishoiusüsteemi sees kokku eri osapoolte roll 2. tüüpi diabeediga patsiendi käsitluses. Tähtis on arvestada, et 2. tüüpi diabeet on krooniline progresseeruv haigus (2), mistõttu võib olla haiguse eri etappides vajalik erialaspetsialistide koostöö.

34		2. tüüpi diabeedi diagnoosiga patsient, kellel on dekompenseerunud diabeet või vajalik alustada insuliinravi, kaaluge endokrinoloogi vastuvõtule suunamist. <i>Praktiline soovitus</i>
35		2. tüüpi diabeedi diagnoosiga patsient, kellel kahtlustate muud spetsiifilist diabeedi vormi, suunake endokrinoloogi vastuvõtule <i>Praktiline soovitus</i>
36		2. tüüpi diabeedi diagnoosiga insuliinravigil olev patsient suunake vähemalt üks kord aastas diabeediõe vastuvõtule. <i>Praktiline soovitus</i>
37		2. tüüpi diabeedi diagnoosiga patsient, kes vajab spetsiifilist eluviisinõustamist (sh senine nõustamine olnud vähetõhus, esinevad kaasuvad haigused nt podagra, krooniline neerupuudulikkus, hüperkolesteroleemia, tsöliaakia jt), suunake diabeediõe või toitumisterapeudi vastuvõtule. <i>Praktiline soovitus</i>
38		2. tüüpi diabeedi diagnoosiga patsiendil, kes on kehamassiindeksiga vähemalt 35 kg/m ² , kaaluge ravijuhendi „Bariaatrilise patsiendi käsitlus enne ja pärast kirurgilist sekkumist“ põhjal üldkirurgi vastuvõtule suunamist. <i>Praktiline soovitus</i>
39		2. tüüpi diabeedi diagnoosiga patsient, kes planeerib rasedust, suunake endokrinoloogi, naistearsti või rasedatega tegeleva sisearsti konsultatsioonile. <i>Praktiline soovitus</i>

40		<p>2. tüüpi diabeedi diagnoosiga patsient, kes on rasestunud, suunake endokrinoloogi, naistearsti või rasedatega tegeleva sisearsti konsultatsioonile ühe nädala jooksul.</p> <p><i>Praktiline soovitus</i></p>
----	---	---

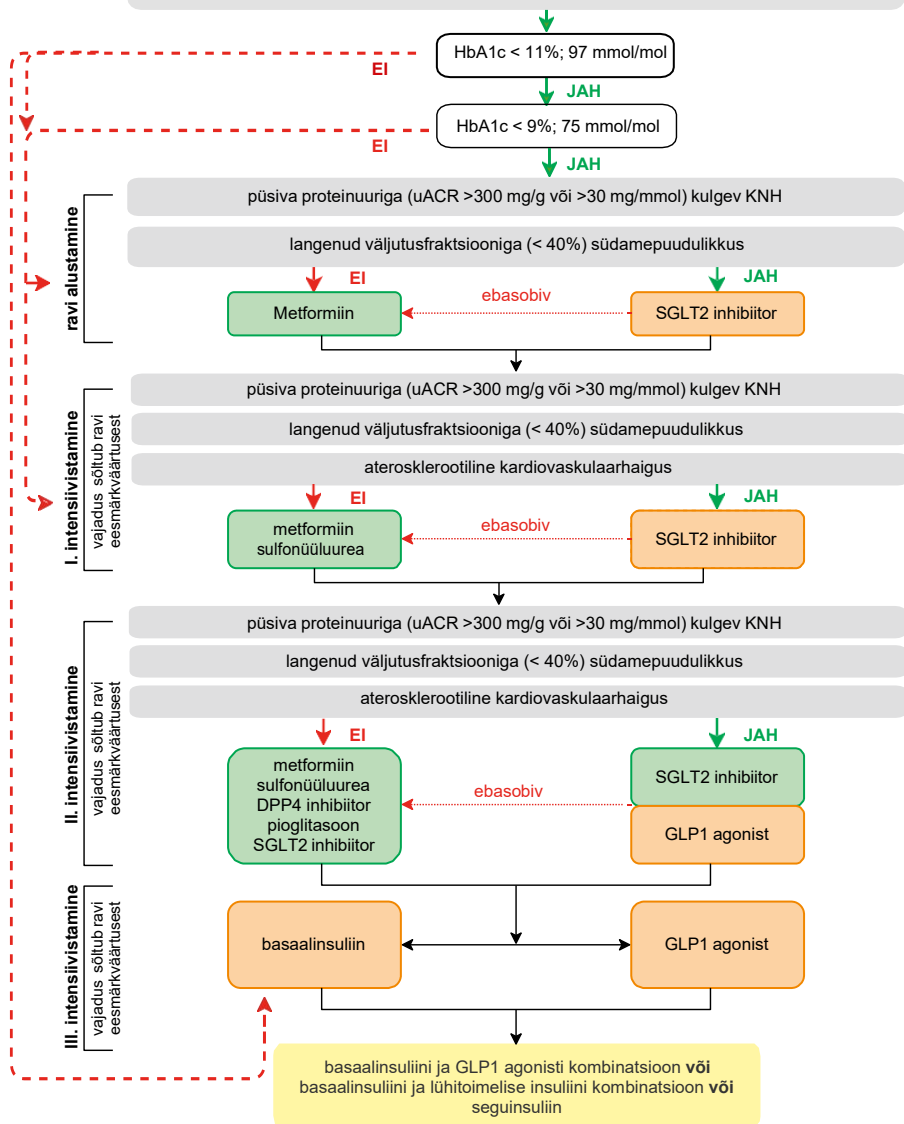
Töörühm arvestas praktilisi soovitusi sõnastades, et tervishoiutöötajatel, kes puutuvad kokku 2. tüüpi diabeeti põdeva patsiendi raviga, on eri teadmised ja kliiniline kogemus. Kui patsiendiga töötav spetsialist ei tunne ennast raviga jätkamisel kindlalt, tuleb patsient suunata eriarstiabisse, kus on suurem kogemus keerulise raviskeemi või komorbiidse patsiendi raviga. Konsulterimiseks võib kasutada e-konsultatsiooni või suunata patsient vastuvõtule. Patsiendi käitluses on olulisel kohal õigeaegne ja sobiv eluviisinõustamine. Patsientidel, kelle eluviisinõustamine on ebaõnnestunud, võib kaaluda bariaatrilist operatsiooni.

Lisad

Lisa 1. 2. tüüpi diabeedi ravi algoritm

2. tüüpi diabeet ja vähemalt üks järgmistest:

- intensiivses eluviisisekkumise programmis mitte osalemine **või**
- HbA1c $\geq 7,5\%$ (58 mmol/mol) **või**
- püsiva proteinuuriaga (>300 mg/g või >30 mg/mmol) kulgev krooniline neeruhaigus (KNH) **või**
- langenud väljutusfraktsiooniga ($<40\%$) krooniline südamepuudulikkus



■ tugev soovitus ravimirühma kasutamiseks

■ nõrk soovitus ravimirühma kasutamise kaalumiseks

ebasobiv - sisaldub juba raviskeemis, vastunäidustatud või ei ole nevad püsivad kõrvaltoimed

eGFR 45–60 ml/min/1,73m²

SGLT2 alustatud ravi võib jätkata, KNH või südamepuudulikkuse puudumisel ravi mitte alustada Metformiin maksimaalselt 2000 mg

eGFR 30–45 ml/min/1,73m²

SGLT2 KNH või südamepuudulikkuse puudumisel ravi mitte alustada. Metformiin maksimaalselt 1000 mg. DPP-4i annust vähendada (va linagliptiin)

Täpsem info LISAs 3

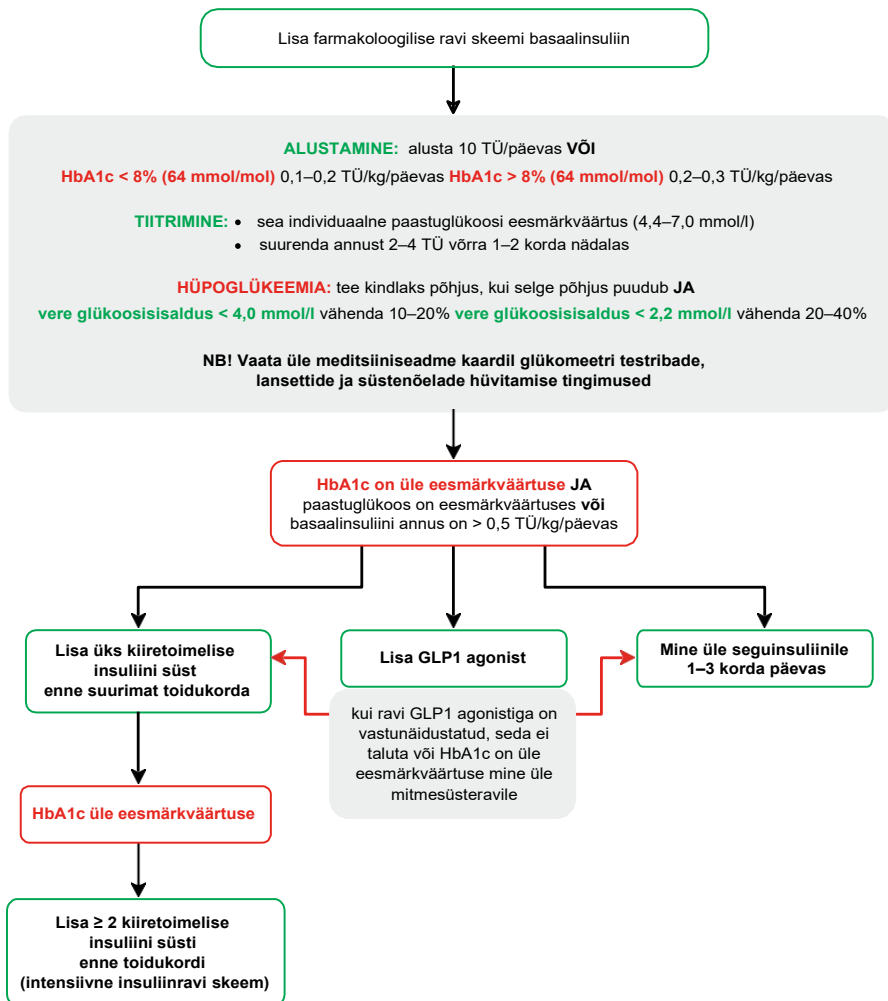
Ateroskleroosiline kardiovaskulaarhaigus

1. Südame isheemiatõbi: stenokardia(I20.0), müokardiinfarkt (I21-I22), koronaare revaskulariseerivad protseduurid (Z95.5 ja Z95.1), koronaararterite stenoos üle 50% (I25 koos laienditega).
2. Tserebrovaskulaarsed haigused: intratserebraalne hemorraagia (I61 koos laiendiga); peajuinfarkt (I63 koos laiendiga); täpsustamata kas hemorraagia või infarktitekkene insult e rabandus (I64); pretsebraalarterite peajuinfarktita oklusioon e sulgus ja stenoos e ahenemus (I65 koos laiendiga); peajuarterite peajuinfarktita oklusioon ja stenoos (I66 koos laiendiga); Insuldi (täpsustamata kas hemorraagia või infarkt) jääknähud (I69.4).
3. Aordi ja perifeersetes arterites ateroskleroosiline kahjustus (I70 ja I71 koos laiendiga)

Ravi eesmärkväärtused

- 1) 2. tüüpi diabeedi diagnoosiga patsiendil seadke HbA1c1 eesmärkväärtuseks **< 7,0% (53 mmol/mol)**
- 2) Eluviisiprogrammis osaleval või metformiini monoterapiaga oleval patsiendil, kellel pole diabeedi kaugtüsistusi ega varem diagnoositud SVH, kaaluge eesmärki **< 6,5% (48 mmol/mol)**
- 3) Kauakestunud diabeediga, väljendunud hilitüsistustega, raskete kaasuvate haigustega või eelnevalt raskeid hüpotükeemiaid läbi teinud patsiendil, kaaluge vähem rangeid eesmärkväärtuseid **< 8,0% (64 mmol/mol)**

Lisa 2. Insuliinravi alustamise algoritm



HbA1c – glükohemoglobiin

Lisa 3. 2. tüüpi diabeedi ravimid ja nende manustamine

Tabel 1. Eestis kasutusel olevad suukaudsed diabeediravimid (v.a. GLP-1 agonistid).

Ravimrühm	Preparaadid	Annustamine	Kommentaar	Võimalikud kõrvaltoimed
Metformiin	Metformiin 500 mg, 850 mg, 1000 mg	Algannus 500–850 mg kaks korda päevas, maksimaalne annus 850–1000 mg kolm korda päevas	Manustada pärast sööki Vähendatud annus kui eGFR 30–60 ml/min/1,73m ² Vastunäidustatud kui eGFR alla 30 ml/min/1,73m ²	Seedetrakti ärritus, nagu iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, kõhuvalu. Pikaajaline kasutamine võib vähendada vit B12 imendumist
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 kaks korda päevas	Manustada koos toiduga või ilma Vähendatud annus kui eGFR alla 45 ml/min/1,73m ² (v.a. linagliptiin)	Ägeda pankreatiidi tekkerisk, liigesvalu
Pioglitason	Pioglitason 15 mg 30 mg 45 mg	Algannus 15–30 mg päevas, maksimaalne annus 45 mg päevas	Manustada koos toiduga või ilma	Vedeliku retentsioon mis võib esile kutsuda või süvendada südamepuudulikkust, luumurdude tekkerisk, põievähi kõrgenenud risk, kehakaalu tõus süvenda dasüdamepuudulikkust, luumurdude tekkerisk, põievähi kõrgenenud risk, kehakaalu tõus
SGLT2 inhibiitorid	Dapaglifloosiin 10 mg Empaglifloosiin 10 mg, 25 mg Ertuglifloosiin 5 mg 15 mg	Annustatakse üks kord päevas. Empa- ja ertuglifloosiini puhul on tavaannus väiksem annus	Manustada koos toiduga või ilma Ravi pole soovitatav alustada ¹ ja tuleb jätkata väiksema annusega kui eGFR 45–60 ml/min/1,73m ² . Vastunäidustatud ¹ kui eGFR alla 30 ml/min/1,73m ²	Genitaalinfektsioon, hüpotensioon
Sulfonüül-uread	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 Vastunäidustatud kui eGFR alla 30 ml/min/1,73m ²	Hüpopoglükeemia, kaalutõus

¹ SGLT2-inhibiitorite toime veresuhkrule sõltub glomerulaarfiltratsiooni kiirusest ja nõrgeneb oluliselt eGFR 45–60 ml/min/1,73m² korral ja praktiliselt puudub kui eGFR on alla 30 ml/min/1,73m².

Tabel 2. Eestis kasutusel olevad GLP-1 agonistid ja nende kombinatsioonid

	Ravi alustamine	Tiitrimine	Süstevahend	Kommentaar
Kord päevas manustatavad GLP-1 agonistid				
Liraglutiid	0,6 mg päevas	Alates 8. päevast 1,2 mg (tavaannus) Alates 15. päevast 1,8 mg	Erinevate annuste jaoks sama süstal	Üks kord päevas, mis tahes kellaajal, sõltumata söögikordadest Vastunäidustatud kui eGFR alla 15 ml/min/1,73m ²
Liksisenatiid	10 mg päevas	Alates 15. päevast 20 mg päevas	Erinevate annuste jaoks erinev süstal	Üks kord päevas mis tahes söögikorra eelneva tunni vältel Vastunäidustatud kui eGFR alla 30 ml/min/1,73m ²
Semaglutiid (suukaudne)	3 mg päevas	Alates 2. kuust suurendada 7 mg-ni päevas (tavaannus). Alates 3. kuust võib suurendada ühe 14 mg tabletti päevas		Tuleb võtta tühja kõhuga. Tablett tuleb alla neelata tervelt koos vähesese veega (kuni 120 ml) Pärast ravimi manustamist peab patsient ootama enne söömist, joomist või teiste suukaudsete ravimite manustamist vähemalt 30 minutit Vastunäidustatud kui eGFR alla 15 ml/min/1,73m ²

	Ravi alustamine	Tiitrimine	Süstevahend	Kommentaar
Kord nädalas manustatavad GLP-1 agonistid				
Eksenatiid	2 mg nädalas	Ei tiitrita	Ühekordne süstal	Üks kord nädalas, samal päeval, sõltumata söögikordadest Vastunäidustatud kui eGFR alla 30 ml/min/1,73m ²
Dulaglutiid	1,5 mg nädalas	Ei tiitrita	Ühekordne süstal	Üks kord nädalas, samal päeval, sõltumata söögikordadest Vastunäidustatud kui eGFR alla 15 ml/min/1,73m ²
Semaglutiid	0,25 mg nädalas	Alates 5. nädalast 0,5 mg (tavaannus) Alates 9. nädalast 1,0 mg	Erinevate annuste jaoks erinev süstal	Üks kord nädalas, samal päeval, sõltumata söögikordadest Vastunäidustatud kui eGFR alla 15 ml/min/1,73m ²

Võimalike kõrvaltoimete hulka kuuluvad seedetrakti ärritus, nagu iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, kõhuvalu; süstekoha reaktsioonid; äge pankreatiit.

GLP-1 agonistide ja insuliini kombinatsioonid				
Liksisenatiid/ glargiin	Algannus 10 ühikut insuliini (5 liksisenatiidi) päevas. Insuliinravil olevate patsientide puhul 20 ühikut (10 µg liksisenatiidi) päevas	Tiitrimine sarnane basaalinisuliinile	Süstlalde annusevahemikud 10–40 ühikut (kollane) ja 30–60 ühikut (oliivivärvi)	1 kord päevas mis tahes söögikorra eelneva tunni vältel Vastunäidustatud kui eGFR alla 30 ml/min/1,73m ²

Tabel 3. Eestis kasutusel olevad insuliinid

		Annustamise sagedus	Toime algus	Toime kestus
Basaalinsuliinid				
Detemir-insuliin	100 TÜ/ml	1–2 korda päevas	–	12–20 tundi
Glargiin-insuliin	100 TÜ/ml	1 kord päevas		24 tundi
Glargiin-insuliin	300 TÜ/ml	1 kord päevas		24–36 tundi
Degludek-insuliin	100 TÜ/ml 200 TÜ/ml	1 kord päevas		> 42 tundi
Seguinsuliinid				
Aspartinsuliin/ protamiiniga kristalliseeritud aspartinsuliin	30/70%	Tavaliselt 2 korda päevas	10–20 minutit	< 24 tundi
Lisproinsuliin/ protamiiniga kristalliseeritud lisproinsuliin	25/75%	Tavaliselt 2 korda päevas		
Lisproinsuliin/ protamiiniga kristalliseeritud lisproinsuliin	50/50%	Tavaliselt 2 korda päevas		
aspart-insuliin/ degludek-insuliin	30/70%	Tavaliselt 1–2 korda päevas		> 42 tundi
Lühitoimelised insuliinid				
Aspart	100 TÜ/ml	Tavaliselt 1–3 korda päevas enne söögikordi	10–20 minutit	3–6 tundi
Lisproinsuliin	100 TÜ/ml 200 TÜ/ml			
Glulisiin	100 TÜ/ml			
Kiiretoimeline aspartinsuliin	100 TÜ/ml		5–15 minutit	
Kiiretoimeline lisproinsuliin	100 TÜ/ml			

Lisa 4. 2. tüüpi diabeedi diagnoosiga patsiendi jälgimine

		Esmane diabeediga seotud vastuvõtt	Järgnevad diabeediga seotud vastuvõttud	Iga-aastane diabeediga seotud vastuvõtt
Tervise- ja perekondlik anamnees	Diabeedi ajalugu			
	Iseloomulikud tunnused diagnoosimisel (perekondlik anamnees, sümptomid, diabeetiline ketoatsidoos, gestatsioonidiabeet)	<input checked="" type="checkbox"/>		
	Eelnev ravi ja ravivastus	<input checked="" type="checkbox"/>		
	Varasemate hospitaliseerimiste sagedus ja tõsidus, kiirabikutsed	<input checked="" type="checkbox"/>		
	Tüsistuste ja kaasuvate haiguste olemasolu			
	Kaasuvad haigused (nt rasvumine, obstruktiivne uneapnoe, mittealkohoolne rasvmaks)	<input checked="" type="checkbox"/>		<input checked="" type="checkbox"/>
	Kõrgvererõhktõbi ja/või düslipideemia	<input checked="" type="checkbox"/>		<input checked="" type="checkbox"/>
	Mikro- ja makrovaskulaarsed tüsistused (retinopaatia, nefropaatia, polüneuropaatia, ateroskleroosiline kardivoaskulaarhaigus)	<input checked="" type="checkbox"/>		<input checked="" type="checkbox"/>
	Hüpooglükeemia: tundlikkus / sagedus / põhjused / episoodide ajaline esinemine	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
	Viimane hambaarsti vastuvõtt	<input checked="" type="checkbox"/>		<input checked="" type="checkbox"/>
Käitumuslikud tegurid	Toitumiskäitumine	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
	Füüsiline aktiivsus ja uni	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
	Tubaka, alkoholi ja teiste ainete tarbimine	<input checked="" type="checkbox"/>		<input checked="" type="checkbox"/>
Ravimid ja vaksineerimised	Käesolev raviskeem	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
	Ravisoostumus	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
	Ravimite talumatus ja kõrvaltoimed	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
	Täiendavate ja/või alternatiivsete ravimite/toidulisandite kasutamine	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
	Vaksineerimiste ajalugu ja - vajadus	<input checked="" type="checkbox"/>		<input checked="" type="checkbox"/>

		Esmane diabeediga seotud vastuvõtt	Järgnevad diabeediga seotud vastuvõttud	Iga-aastane diabeediga seotud vastuvõtt
Läbivaatus	Pikkus, kehakaal, kehamassiindeks	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
	Vererõhk	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
	Silmapõhjauuring (suuna spetsialistile)	<input checked="" type="checkbox"/>		<input checked="" type="checkbox"/>
	Nahk (süsteirkonnad, lipodüstroofia) ¹	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
	Jalgade läbivaatus: <ul style="list-style-type: none"> ▪ visuaalne läbivaatus (naha terviklikkus, kalluse esinemine, deformatsioonid või haavandid, küüned); ▪ pulsside hindamine ▪ tundlikkushäired 	<input checked="" type="checkbox"/>		<input checked="" type="checkbox"/>
	Vere glükoosisalduse enesekontroll (glükomeeter/pidev glükoosimonitooring): tulemused ja andmete kasutamine	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
	Kliinilise vere analüüs	<input checked="" type="checkbox"/>		<input checked="" type="checkbox"/>
	HbA1c ²	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
	Lipiidiprofiil sh üldkolesterool, HDLkolesterool, LDL-kolesterool, triglütseriidid ³	<input checked="" type="checkbox"/>		<input checked="" type="checkbox"/>
	Albumiini-kreatiniini suhe uriinis ⁴ ning kreatiniin seerumis ja eGFR ⁴	<input checked="" type="checkbox"/>		<input checked="" type="checkbox"/>
	Maksaanalüüsid (ALAT, GGT)	<input checked="" type="checkbox"/>		<input checked="" type="checkbox"/>
	Vit B12 kauaagse metformiinravi korral (vajadusel)	<input checked="" type="checkbox"/>		<input checked="" type="checkbox"/>

¹ süsteravil olevatel patsientidel

² 2. tüüpi diabeedi diagnoosiga patsiendil, kelle glükeemiline kontroll on eesmärgipärane: 1–2 korda aastas;

2. tüüpi diabeedi diagnoosiga patsiendil, kelle glükeemiline kontroll ei ole eesmärgipärane: 3–4 korda aastas

³ vajadusel sagedamini

⁴ vajadusel sagedamini, sagedus vastavalt „kroonilise neeruhaiguseennetus ja käsitus“ (2017) ravijuhendile

Kasutatud kirjandus

1. Ambos A, Raie E, Kiudma T, Reppo I, Rätsep A, Tammiksaar K, et al. 2. tüüpi diabeedi Eesti ravijuhend 2016. Eesti Arst 2016; 95: 465–73.
2. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes – 2021. Diabetes Care 2020; 44: S1–S232.
3. Lepiksoo M, Lember M, Kull M, Kallikorm R, Rajasalu T, Vilimaa T. Suhkrutõve levimus Eesti täiskasvanud rahvastikus. Eesti Arst 2008; 87(5): 337–41.
4. Eglit T, Rajasalu T, Lember M. Prevalence of diabetes and impaired glucose regulation in Estonia. Diabet Med 2011; 28: 504–5.
5. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 9th edition. Belgium, Brussels: International Diabetes Federation; 2019.
6. Tervisestatistika ja Terviseuringute Andmebaas. EH12: Esmashaigestumus 100 000 elaniku kohta soo ja vanuserühma järgi. Tallinn: Tervise Arengu Instituut; 2020.
7. Eesti Haigekassa. Eesti Haigekassa Raviarvete andmebaas. Tallinn: Eesti Haigekassa; 2021.
8. SA Tartu Ülikooli Kliinikum. Ühendlabori käsiraamat: glükoos. Tartu: SA Tartu Ülikooli Kliinikum; 2021 (uuendatud).
9. World Health Organization. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycaemia. Report of a WHO/IDF consultation. World Health Organization; 2006.
10. International Expert Committee. International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. Diabetes Care 2009; 32: 1327–34.
11. Estonian Health Insurance Fund. Estonian Handbook of Guidelines Development 2020. Tallinn: Estonian Health Insurance Fund; 2021.
12. Xu XY, Leung AYM, Smith R, Wong JYH, Chau PH, Fong DYT. The relative risk of developing type 2 diabetes among individuals with prediabetes compared with individuals with normoglycaemia: Meta-analysis and meta-regression. J Adv Nurs 2020; 76: 3329–45.
13. Ravijuhendi töörihm. Ülekaalulise või rasvunud patsiendi käsitlus esmatasandil. Ravijuhendite Nõukoda; 2019.

14. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; 346: 393–403.
15. Lindström J, Ilanne-Parikka P, Peltonen M, Aunola S, Eriksson JG, Hemiö K, et al. Sustained reduction in the incidence of type 2 diabetes by lifestyle intervention: follow-up of the Finnish Diabetes Prevention Study. *Lancet* 2006; 368:1673–9.
16. Li G, Zhang P, Wang J, An Y, Gong Q, Gregg EW, et al. Cardiovascular mortality, all-cause mortality, and diabetes incidence after lifestyle intervention for people with impaired glucose tolerance in the Da Qing Diabetes Prevention Study: a 23-year follow-up study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014; 2: 474–80.
17. Madsen KS, Chi Y, Metzendorf MI, Richter B, Hemmingsen B. Metformin for prevention or delay of type 2 diabetes mellitus and its associated complications in persons at increased risk for the development of type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 12: CD008558.
18. Hemmingsen B, Sonne DP, Metzendorf MI, Richter B. Insulin secretagogues for prevention or delay of type 2 diabetes mellitus and its associated complications in persons at increased risk for the development of type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 10: CD012151.
19. Hemmingsen B, Gimenez-Perez G, Mauricio D, Roqué i Figuls M, Metzendorf MI, Richter B. Diet, physical activity or both for prevention or delay of type 2 diabetes mellitus and its associated complications in people at increased risk of developing type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 12: CD003054.
20. Haw JS, Galaviz KI, Straus AN, Kowalski AJ, Magee MJ, Beth Weber M. Long-term Sustainability of Diabetes Prevention Approaches. A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *JAMA Intern Med* 2017; 177: 1808–17.
21. Sheng Z, Cao JY, Pang YC, Xu HC, Chen JW, Yuan JH, et al. Effects of Lifestyle Modification and Anti-diabetic Medicine on Prediabetes Progress: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Endocrinol* 2019; 10: 455.
22. Gonzalez-Heredia T, Hernandez-Corona DM, Gonzalez-Ortiz M, Martinez-Abundis E. Effect of Linagliptin Versus Metformin on Glycemic Variability in Patients with Impaired Glucose Tolerance. *Diabetes Technol Ther* 2017; 19: 471–475.

23. Inzucchi SE, Viscoli CM, Young LH, Furie KL, Gorman M, Lovejoy AM, et al. Pioglitazone Prevents Diabetes in Patients With Insulin Resistance and Cerebrovascular Disease. *Diabetes Care* 2016; 39: 1684–92.
24. Hamdy O, Mottalib A, Morsi A, El-Sayed N, Goebel-Fabbri A, Arathuzik G, et al. Long-term effect of intensive lifestyle intervention on cardiovascular risk factors in patients with diabetes in real-world clinical practice: a 5-year longitudinal study. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2017; 5: e000259.
25. National Institute for Health and Care Excellence. Type 2 diabetes in adults: management. England: National Institute for Health and Care Excellence; 2019 (updated).
26. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Pharmacological management of glycaemic control in people with type 2 diabetes. Scotland: Scottish Intercollegiate Guidelines Network; 2017.
27. 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. *Eur Heart J* 2020; 41: 255–323.
28. 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. *Endocr Pract* 2020; 26: 107–39.
29. Franz MJ, Boucher JL, Rutten-Ramos S, Van Wormer JJ. Lifestyle weight-loss intervention outcomes in overweight and obese adults with type 2 diabetes: a systematic review and metaanalysis of randomized clinical trials. *J Acad Nutr Diet* 2015; 115: 1447–63.
30. Medical Advisory Secretariat. Behavioural interventions for type 2 diabetes: an evidence-based analysis. *Ont Health Technol Assess Ser* 2009; 9: 1–45.
31. Umpierre D, Ribeiro PA, Kramer CK, Leitao CB, Zucatti AT, Azevedo MJ, et al. Physical activity advice only or structured exercise training and association with HbA1c levels in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2011; 305: 1790–9.
32. Craddock KA, Ó Laighin G, Finucane FM, McKay R, Quinlan LR, Martin Ginis KA, et al. Diet Behavior Change Techniques in Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis. *Diabetes Care* 2017; 40: 1800–10.

33. Gnesin F, Thuesen ACB, Kähler LKA, Madsbad S, Hemmingsen B. Metformin monotherapy for adults with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2020; 6:CD012906.
34. Tsapas A, Avgerinos I, Karagiannis T, Malandris K, Manolopoulos A, Andreadis P, et al. Comparative Effectiveness of Glucose-Lowering Drugs for Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Ann Intern Med* 2020; 173: 278–86.
35. 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. World Health Organization; 2018.
36. Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet* 2010; 375: 2215–22.
37. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373: 2117–28.
38. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondou N, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377: 644–57.
39. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato E, Cahn A, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2019; 380: 347–57.
40. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med* 2019; 380: 2295–2306.
41. Cannon CP, Pratley R, Dagogo-Jack S, Mancuso J, Huyck S, Masiukiewicz U, et al. Cardiovascular Outcomes with Ertugliflozin in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2020; 383: 1425–35.
42. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2019; 381: 1995–2008.
43. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med* 2020; 383: 1413–24.

44. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2020; 383: 1436–46.
45. Bhatt DL, Szarek M, Steg PG, Cannon CP, Leiter LA, McGuire DK, et al. Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Recent Worsening Heart Failure. *N Engl J Med* 2021; 384: 117–28.
46. Bhatt DL, Szarek M, Pitt B, Cannon CP, Leiter LA, McGuire DK, et al. Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2021; 384: 129–39.
47. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Køber LV, et al. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med* 2015; 373: 2247–57.
48. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JFE, Nauck MA, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375: 311–22.
49. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375: 1834–44.
50. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, Thompson VP, Lokhnygina YB, John BC, et al. Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377: 1228–39.
51. Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S, D’Agostino RB, Granger CB, Jones NP, et al. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2018; 392: 1519–29.
52. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2019; 394: 121–30.
53. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, Dungan K, Eliaschewitz FG, Franco DR, et al. Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2019; 381: 841–51.
54. Ida S, Kaneko R, Murata K. Effects of oral antidiabetic drugs on left ventricular mass in patients with type 2 diabetes mellitus: a network meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol* 2018; 17: 129.

55. Lee G, Oh SW, Hwang SS, Yoon JW, Kang S, Joh HK, et al. Comparative effectiveness of oral antidiabetic drugs in preventing cardiovascular mortality and morbidity: A network meta-analysis. *PLoS One* 2017; 12: e0177646.
56. Griffin SJ, Leaver JK, Irving GJ. Impact of metformin on cardiovascular disease: a meta-analysis of randomised trials among people with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2017; 60: 1620–29.
57. Monami M, Genovese S, Mannucci E. Cardiovascular safety of sulfonylureas: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2013; 15: 938–53.
58. Grenet G, Ribault S, Nguyen GB, Glais F, Metge A, Linet T, et al. GLUCOSE Control Safety & Efficacy in type 2 Diabetes, a systematic review and NETWORK meta-analysis. *PLoS One* 2019; 14: e0217701.
59. Han Y, Xie H, Liu Y, Gao P, Yang X, Shen Z. Effect of metformin on all-cause and cardiovascular mortality in patients with coronary artery diseases: a systematic review and an updated meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol* 2019; 18: 96.
60. Pladevall M, Riera-Guardia N, Margulis AV, Varas-Lorenzo C, Calingaert B, Perez-Gutthann S. Cardiovascular risk associated with the use of glitazones, metformin and sulfonylureas: meta-analysis of published observational studies. *BMC Cardiovasc Disord* 2016; 16: 14.
61. Scheller NM, Mogensen UM, Andersson C, Vaag A, Torp-Pedersen C. All-cause mortality and cardiovascular effects associated with the DPP-IV inhibitor sitagliptin compared with metformin, a retrospective cohort study on the Danish population. *Diabetes Obes Metab* 2014; 16: 231–6.
62. Ou HT, Chang KC, Li CY, Wu JS. Risks of cardiovascular diseases associated with dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and other antidiabetic drugs in patients with type 2 diabetes: a nation-wide longitudinal study. *Cardiovasc Diabetol* 2016; 15: 41.
63. Whitlock RH, Hougen I, Komenda P, Rigatto C, Clemens KK, Tangri N. A Safety Comparison of Metformin vs Sulfonylurea Initiation in Patients With Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease: A Retrospective Cohort Study. *Mayo Clin Proc* 2020; 95: 90–100.
64. Lambadiari V, Pavlidis G, Kousathana F, Varoudi M, Vlastos D, Maratou E, et al. Effects of 6-month treatment with the glucagon like peptide-1 analogue liraglutide on arterial stiffness, left ventricular myocardial deformation and oxidative stress in subjects with newly diagnosed type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol* 2018; 17: 8.

65. McGuire DK, Shih WJ, Cosentino F, Charbonnel B, Cherney DZI, Dagogo-Jack S, et al. Association of SGLT2 Inhibitors With Cardiovascular and Kidney Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes: A Meta-analysis. *JAMA Cardiol* 2021; 6: 148–58.
66. Palmer SC, Tendal B, Mustafa RA, Vandvik PO, Li S, Hao Q, et al. Sodium-glucose cotransporter protein-2 (SGLT-2) inhibitors and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists for type 2 diabetes: systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2021; 372: m4573.
67. Chen Z, Li G. Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors Compared with Sulfonylureas in Patients with Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Metformin: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Clin Drug Investig* 2019; 39: 521–31.
68. Mishriky BM, Tanenberg RJ, Sewell KA, Cummings DM. Comparing SGLT-2 inhibitors to DPP-4 inhibitors as an add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab* 2018; 44: 112–20.
69. Mishriky BM, Cummings DM, Tanenberg RJ. The efficacy and safety of DPP4 inhibitors compared to sulfonylureas as add-on therapy to metformin in patients with Type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2015; 109: 378–88.
70. Farah D, Leme GM, Eliashewitz FG, Fonseca MCM. A safety and tolerability profile comparison between dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and sulfonylureas in diabetic patients: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2019; 149: 47–63.
71. Li M, Yang Y, Jiang D, Ying M, Wang Y, Zhao R. Efficacy and safety of liraglutide versus sitagliptin both in combination with metformin in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Medicine* 2017; 96: e8161.
72. Peng Y, Chen SH, Liu XN, Sun QY. Efficacy of different antidiabetic drugs based on metformin in the treatment of type 2 diabetes mellitus: A network meta-analysis involving eight eligible randomized-controlled trials. *J Cell Physiol* 2019; 234: 2795–2806.
73. Wang Z, Sun J, Han R, Fan D, Dong X, Luan Z, et al. Efficacy and safety of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors versus dipeptidyl peptidase-4 inhibitors as monotherapy or add-on to metformin in patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2018; 20: 113–120.

74. Goring S, Hawkins N, Wygant G, Roudaut M, Townsend R, Wood I, et al. Dapagliflozin compared with other oral anti-diabetes treatments when added to metformin monotherapy: a systematic review and network meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2014; 16: 433–42.
75. Liu SC, Tu YK, Chien MN, Chien KL. Effect of antidiabetic agents added to metformin on glycaemic control, hypoglycaemia and weight change in patients with type 2 diabetes: a network meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2012; 14: 810–20.
76. Palmer SC, Mavridis D, Nicolucci A, Johnson DW, Tonelli M, Craig JC, et al. Comparison of Clinical Outcomes and Adverse Events Associated With Glucose-Lowering Drugs in Patients With Type 2 Diabetes: A Meta-analysis. *JAMA* 2016; 316: 313–24.
77. Qian D, Zhang T, Tan X, Zhen P, Liang Z, Xie J, et al. Comparison of antidiabetic drugs added to sulfonylurea monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus: A network meta-analysis. *PLoS One* 2018; 13: e0202563.
78. Yoon JH, Min SH, Ahn CH, Cho YM, Hahn S. Comparison of non-insulin antidiabetic agents as an add-on drug to insulin therapy in type 2 diabetes: a network meta-analysis. *Sci Rep* 2018; 8: 4095.
79. Zaccardi F, Dhalwani NN, Dales J, Mani H, Khunti K, Davies MJ, et al. Comparison of glucose-lowering agents after dual therapy failure in type 2 diabetes: A systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab* 2018; 20: 985–97.
80. McIntosh B, Cameron C, Singh SR, Yu C, Dolovich L, Houlden R. Choice of therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin and a sulphonylurea: a systematic review and mixed-treatment comparison meta-analysis. *Open Med* 2012; 6: e62–74.
81. Gross JL, Kramer CK, Leitão CB, Hawkins N, Viana LV, Schaan BD, et al. Effect of antihyperglycemic agents added to metformin and a sulfonylurea on glycemic control and weight gain in type 2 diabetes: a network meta-analysis. *Ann Intern Med* 2011; 154: 672–9.
82. Goudswaard AN, Furlong NJ, Rutten GE, Stolk RP, Valk GD. Insulin monotherapy versus combinations of insulin with oral hypoglycaemic agents in patients with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 4: CD003418.

83. Vos RC, van Avendonk MJ, Jansen H, Goudswaard AN, van den Donk M, Gorter K, et al. Insulin monotherapy compared with the addition of oral glucose-lowering agents to insulin for people with type 2 diabetes already on insulin therapy and inadequate glycaemic control. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 9: CD006992.
84. ORIGIN Trial Investigators. Predictors of nonsevere and severe hypoglycemia during glucose-lowering treatment with insulin glargine or standard drugs in the ORIGIN trial. *Diabetes Care* 2015; 38: 22–8.
85. Gerich JE. Role of the kidney in normal glucose homeostasis and in the hyperglycaemia of diabetes mellitus: therapeutic implications. *Diabet Med* 2010; 27: 136–42.
86. Seppet E. Neer uudsete diabeediravimite – SGLT2 inhibiitorite – sihtmärgina. *Eesti Arst* 2014; 93: 599.
87. Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials. *Lancet* 2020; 396: 819–829.
88. Neuen BL, Arnott C, Perkovic V, Figtree G, de Zeeuw D, Fulcher G, et al. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors with and without metformin: A meta-analysis of cardiovascular, kidney and mortality outcomes. *Diabetes Obes Metab* 2021; 23: 382–390.
89. Heyward J, Mansour O, Olson L, Singh S, Alexander GC. Association between sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors and lower extremity amputation: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2020; 15: e0234065.
90. Puckrin R, Saltiel MP, Reynier P, Azoulay L, Yu OHY, Filion KB. SGLT-2 inhibitors and the risk of infections: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Diabetol* 2018; 55: 503–14.
91. Toyama T, Neuen BL, Jun M, Ohkuma T, Neal B, Jardine MJ, et al. Effect of SGLT2 inhibitors on cardiovascular, renal and safety outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2019; 21: 1237–50.
92. Li J, Gong Y, Li C, Lu Y, Liu Y, Shao Y. Long-term efficacy and safety of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors as add-on to metformin treatment in the management of type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis. *Medicine* 2017; 96: e7201.

93. Kawalec P, Mikrut A, Łopuch S. The safety of dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors or sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT-2) inhibitors added to metformin background therapy in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev* 2014; 30: 269–83.
94. Figueiredo IR, Rose SCP, Freire NB, Patrocínio MS, Pierdoná N, Bittencourt RJ. Use of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors and urinary tract infections in type 2 diabetes patients: a systematic review. *Rev Assoc Med Bras* 2019; 65: 246–52.
95. Monami M, Nreu B, Zannoni S, Lualdi C, Mannucci E. Effects of SGLT-2 inhibitors on diabetic ketoacidosis: A meta-analysis of randomised controlled trials. *Diabetes Res Clin Pract* 2017; 130: 53–60.
96. SA Tartu Ülikooli Kliinikum. Ühendlabori käsiraamat: glükohemoglobiin. Tartu: SA Tartu Ülikooli Kliinikum; 2021.
97. Hasan R, Firwana B, Elraiyah T, Domecq JP, Prutsky G, Nabhan M, et al. A systematic review and meta-analysis of glycemic control for the prevention of diabetic foot syndrome. *J Vasc Surg* 2016; 63: 22S–28S.
98. Herrera-Gómez F, Asensio-González M, González-López A, Álvarez FJ. Effects of Intensive Control of Glycemia on Clinical Kidney Outcomes in Type 2 Diabetes Patients Compared with Standard Control: A Meta-Analysis. *Front Pharmacol* 2017; 8: 845.
99. Hemmingsen B, Lund SS, Gluud C, Vaag A, Almdal TP, Hemmingsen C, et al. Targeting intensive glycaemic control versus targeting conventional glycaemic control for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 11: CD008143.
100. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes 2014. *Diabetes Care* 2014; 37: S14–S80.
101. International Diabetes Federation/SMBG International Working Group. IDF guideline on self-monitoring of blood glucose in non-insulin treated type 2 diabetes. Belgium, Brussels: International Diabetes Federation; 2012.
102. Ceriello A, Barkai L, Christiansen JS, Czupryniak L, Gomis R, Harno K, et al. Diabetes as a case study of chronic disease management with a personalized approach: the role of a structured feedback loop. *Diabetes Res Clin Pract* 2012; 98: 5–10.

103. Raz I, Hauser E, Bursztyn M. Moderate exercise improves glucose metabolism in uncontrolled elderly patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Isr J Med Sci* 1994; 30: 766–70.
104. International Diabetes Federation Guideline Development Group. Guideline for management of postmeal glucose in diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2014; 103: 256–68.
105. American Association of Diabetes Educators. AADE Position Statement. *Diabetes Educ* 2006; 32: 835–6, 844–7.
106. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes 2020. *Diabetes Care* 2020; 43: S1–S212.
107. Mannucci E, Antenore A, Giorgino F, Scavini M. Effects of Structured Versus Unstructured Self-Monitoring of Blood Glucose on Glucose Control in Patients With Non-insulin-treated Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Diabetes Sci Technol* 2018; 12: 183–9.
108. Malanda UL, Welschen LMC, Riphagen II, Dekker JM, Nijpels G, Bot SDM. Self-monitoring of blood glucose in patients with type 2 diabetes mellitus who are not using insulin. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 1: CD005060.
109. Sarol JN Jr, Nicodemus NA Jr, Tan KM, Grava MB. Self-monitoring of blood glucose as part of a multi-component therapy among non-insulin requiring type 2 diabetes patients: a meta-analysis (1966–2004). *Curr Med Res Opin* 2005; 21: 173–84.
110. Xu Y, Tan DHY, Lee JY. Evaluating the impact of self-monitoring of blood glucose frequencies on glucose control in patients with type 2 diabetes who do not use insulin: A systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Pract* 2019; 73: e13357.
111. Hongmei Z, Yanan Z, Siu-wai L. Is self-monitoring of blood glucose effective in improving glycaemic control in type 2 diabetes without insulin treatment: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open* 2016; 6: e010524.
112. Machry RV, Rados DV, Gregório GR, Rodrigues TC. Self-monitoring blood glucose improves glycemic control in type 2 diabetes without intensive treatment: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2018; 142: 173–87.

113. Farmer A, Wade A, Goyder E, Yudkin P, French D, Craven A, et al. Impact of self monitoring of blood glucose in the management of patients with non-insulin treated diabetes: open parallel group randomised trial. *BMJ* 2007; 335: 132.
114. Young LA, Buse JB, Weaver MA, Vu MB, Mitchell CM, Blakeney T, et al. Glucose Self-monitoring in Non-Insulin-Treated Patients With Type 2 Diabetes in Primary Care Settings: A Randomized Trial. *JAMA Intern Med* 2017; 177: 920–29.
115. Polonsky WH, Fisher L, Schikman CH, Hinnen DA, Parkin CG, Jelsovsky Z, Petersen B, Schweitzer M, Wagner RS. Structured self-monitoring of blood glucose significantly reduces A1C levels in poorly controlled, noninsulin-treated type 2 diabetes: results from the Structured Testing Program study. *Diabetes Care* 2011; 34: 262–7.
116. Moreland EC, Volkening LK, Lawlor MT, Chalmers KA, Anderson BJ, Laffel LM. Use of a Blood Glucose Monitoring Manual to Enhance Monitoring Adherence in Adults With Diabetes: A Randomized Controlled Trial. *Arch Intern Med* 2006; 166: 689–95.
117. Nishimura A, Harashima S, Fujita Y, Tanaka D, Wang Y, Liu Y, et al. Effects of structured testing versus routine testing of blood glucose in diabetes self-management: A randomized controlled trial. *J Diabetes Complications* 2017; 31: 228–33.
118. Li CL, Wu YC, Kornelius E, Chen YJ, Lin YT, Hsiao HW, et al. Comparison of Different Models of Structured Self-Monitoring of Blood Glucose in Type 2 Diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2016; 18: 171–7.
119. O’Kane MJ, Bunting B, Copeland M, Coates VE. Efficacy of self monitoring of blood glucose in patients with newly diagnosed type 2 diabetes (ESMON study): randomised controlled trial. *BMJ* 2008; 336: 1174–7.
120. Simon J, Gray A, Clarke P, Wade A, Neil A, Farmer A. Cost effectiveness of self monitoring of blood glucose in patients with non-insulin treated type 2 diabetes: economic evaluation of data from the DiGEM trial. *BMJ* 2008; 336: 1177–80.
121. Farmer A, Wade A, French D, Simon J, Yudkin P, Gray A, et al. Blood glucose self-monitoring in type 2 diabetes: a randomised controlled trial. *Health Technol Assess* 2009; 13: 1–50.
122. Aydın H, Deyneli O, Yavuz D, Tarcin Ö, Akalin S. Does the frequency of the self monitoring of blood glucose influence glycemic control in type 2 diabetic patients? *Marmara Medical Journal* 2005; 18; 13–16.

123. Hortensius J, Kleefstra N, Landman GWD, Houweling BT, Groenier KH, van der Bijl JJ, et al. Effects of three frequencies of self-monitored blood glucose on HbA1c and quality of life in patients with type 2 diabetes with once daily insulin and stable control: a randomized trial. *BMC Res Notes* 2018; 11: 26.
124. Lalić NM, Lalić K, Jotić A, Stanojević D, Živojinović D, Janićijević A, et al. The Impact of Structured Self-Monitoring of Blood Glucose Combined With Intensive Education on HbA1c Levels, Hospitalizations, and Quality-of-Life Parameters in Insulin-Treated Patients With Diabetes at Primary Care in Serbia: The Multicenter SPA-EDU Study. *J Diabetes Sci Technol* 2017; 11: 746–52.
125. Gao L, Ji L, Su Q, Feng B, Shan Z, Hu R, et al. Impact of structured self-monitoring of blood glucose on the quality of life of insulin-treated Chinese patients with type 2 diabetes mellitus: Results from the COMPASS study. *Diabetes Res Clin Pract* 2016; 112: 88–93.
126. Ji L, Su Q, Feng B, Shan Z, Hu R, Xing X, et al. Structured self-monitoring of blood glucose regimens improve glycemic control in poorly controlled Chinese patients on insulin therapy: Results from COMPASS. *J Diabetes* 2017; 9: 495–501.
127. Soto González A, Quintela Fernández N, Pumar López A, Darias Garzón R, Rivas Fernández M, Barberá Comes G. Relationship between metabolic control and self-monitoring of blood glucose in insulin-treated patients with diabetes mellitus. *Endocrinol Nutr* 2015; 62: 233–9.