

Merja K. Laine ja Johan G. Eriksson

GLP-1-reseptoriagonistit

GLP-1-reseptoriagonistit eli inkretiinimimeetit ovat monelle tyyppin 2 diabetesta sairastavalle hyvä lääkevalinta. Ne ovat tehokkaita hyperglykemian hoidossa ilman hypoglykemialle altistavaa vaikutusta. GLP-1-reseptoriagonistit vähentävät valtaosalla tyyppin 2 diabetespotilaista painoa tai ovat sen osalta neutraaleja. Niiden tyypillisin haittavaikutus on hoidon aloitukseen ajoittuva pahoinvointi. Uusimmat tutkimukset ovat osoittaneet GLP-1-reseptoriagonistien olevan sydän- ja verisuonitautien kannalta turvallisia, ja osan niistä on jopa todettu suojaavan sydän- ja verisuonitaudeilta. Osan niistä on todettu vaikuttavan suotuisasti myös munuaisten toimintaan. GLP-1-reseptoriagonisteilla on havaittu useita pleiotrooppisia eli oheisvaikutuksia, esimerkiksi sydäninfarktin kokoa pienentävää vaikutusta. Uusia mielenkiintoisia lääkeryhmän antamismuotoja on tulossa markkinoille, ja ensimmäinen näistä on suun kautta otettava semaglutidi.

Tutkijat ovat vuosikymmeniä etsineet diabeteslääkettä, joka stimuloisi haiman insuliinineritystä lisäämättä hypoglykemiariskiä (1). Pitkään on tiedostettu, että ruoansulatuskanava erittää insuliinineritystä stimuloivia hormoneja (1). Alkuun kiinnostuksen kohteena oli mahan inhibitorinen polypeptidi (GIP), mutta nopeasti kiinnostus siirtyi glukagoninkaltaiseen peptidiin 1 (GLP-1) (1). Eikä ihme, koska GLP-1 lisää insuliinineritystä sekä vähentää glukagonineritystä ja siten myös maksan liiallista glukoosintuotantoa. Toisin sanoen GLP-1 vaikuttaa glukoositasapainoon ainakin kahdella eri mekanismilla, ja tutkimuksissa todettiinkin, että GLP-1 voisi olla tehokas diabeteslääke (1).

Ensimmäinen GLP-1-reseptoriagonisti hyväksyttiin diabeteslääkemarkkinoille vuonna 2005. Helmikuussa 2020 Suomen markkinoilla oli kuusi GLP-1-reseptoriagonistia, joita käsittelemme tässä katsauksessa. Nykyisten tyyppin 2 diabeteksen hoitosuosituksen mukaan GLP-1-reseptoriagonisteja tulisi käyttää muun hyperglykemialääkityksen rinnalla, jos metformiinilla yksin tai yhdessä natriumin- ja glukoosinkuljettajaproteiini 2:n (SGLT2) estäjän, gliptiinin (inkretiinitehoste), sulfonyyliurean,

glinidin tai insuliinin kanssa ei saavuteta riittävää glukoositasapainoa (2–4).

Kansainvälisten hoitosuosituksen mukaan tyyppin 2 diabetespotilaiden, joilla on todettu sydän- tai verisuonitauti taikka krooninen munuaissairaus, ainakin yhtenä hyperglykemialääkkeenä tulisi olla GLP-1-reseptoriagonisti tai SGLT2:n estäjä (2,3,5). Lisäksi Euroopan kardiologiyhdistys (European Society of Cardiology, ESC) yhteistyössä Euroopan diabetesyhdistyksen (European Association for the Study of Diabetes, EASD) kanssa ja Amerikan kliininen endokrinologiyhdistys (American Association of Clinical Endocrinologist, AACE) suosittelevat, että tyyppin 2 diabetespotilaiden, joilla on sydän- tai verisuonitauti, hyperglykemian lääkehoidon voisi suoraan aloittaa GLP-1-reseptoriagonistilla tai SGLT2:n estäjällä (3,5).

Kansaneläkelaitos myöntää alemman erityiskorvattavuuden GLP-1-reseptoriagonisteille vaikeahoitoisen tyyppin 2 diabeteksen hoitoon erityisin edellytyksin lääkärin B-lausunnon perusteella (tilanne helmikuussa 2020). GLP-1-reseptoriagonisteilla ei ole käyttöaihetta tyyppin 1 diabeteksen hoitoon. Liraglutidilla on käyttöaihe lihavuuden hoitoon.

TAULUKKO 1. GLP-1-reseptoriagonistien farmakodynamiikkaa ja -kinetiikkaa sekä annostus tyyppin 2 diabeteksen hoidossa (5,11,12).

	Eksenatidi, lyhytvaikutteinen	Liksisenatidi	Liraglutidi	Eksenatidi, pitkävaikutteinen	Dulaglutidi	Semaglutidi
Pitoisuus suu- rimmillaan	2,1–2,2 tuntia	2–3 tuntia	11,0–13,8 tuntia	6–7 viikkoa	48 tuntia	24 tuntia
Eliminaation puoliintumis- aika	3,3–4,0 tuntia	2,6 tuntia	12,6–14,3 tuntia	Noin 2 viikkoa	4,7–5,5 päivää	7,6 päivää
Annos	5 µg 10 µg	10 µg 20 µg	0,6 mg 1,2 mg 1,8 mg	2 mg	0,75 mg 1,50 mg	0,25 mg 0,5 mg 1,0 mg
Annosväli	Ennen aamiaista ja päivällistä	Ennen aamiaista tai eniten hiilihydraatteja sisältävää ateriaa	Kerran päivässä, suunnilleen samaan aikaan päivittäin	Kerran viikossa	Kerran viikossa	Kerran viikossa
Annoksen säätäminen lääkitystä aloittaessa	Kyllä	Kyllä	Kyllä	Ei	Ei	Kyllä

Farmakodynamiikka ja -kinetiikka sekä annokset

Suomessa myynnissä olevien GLP-1-reseptoriagonistien farmakodynamiikkaan ja -kinetiikkaan liittyviä keskeisiä asioita on koottu **TAULUKKON 1** (5,11,12). Kliinisessä työssä GLP-1-reseptoriagonistit luokitellaan usein lyhytvaikutteisiin (kahdesti päivässä pistettävä eksenatidi ja kerran päivässä pistettävä liksisenatidi) ja pitkävaikutteisiin (liraglutidi, pitkävaikutteinen eksenatidi, dulaglutidi ja semaglutidi). Lyhytvaikutteisten GLP-1-reseptoriagonistien enimmäisvaikutus on 2–3 tuntia lääkkeen ottamisesta ja voimakkain vaikutus katoaa muutaman tunnin kuluessa (6–8). Pitkävaikutteisista GLP-1-reseptoriagonisteista liraglutidin vaikutus säilyy suhteellisen tasaisena noin 24 tunnin ajan ja kerran viikossa pistettävien eksenatidin, dulaglutidin ja semaglutidin jopa yli viikon ajan (6,9–11).

GLP-1-reseptoriagonistien annokset sekä niiden säätäminen ja annosvälit on koottu **TAULUKKON 1** (5,11,12). Liraglutidi-injektiokynä mahdollistaa annoksen kaikkein yksilöllisimmän säätämisen. Haittavaikutuksille herkät potilaat hyötyvät tästä ominaisuudesta.

Vaikutus glukoosipitoisuuteen ja painoon

GLP-1-reseptoriagonistien vaikutukset glukoosipitoisuuteen ja painoon on koottu **TAULUKKON 2** (5,11,12). Potilaiden, joiden käytössä on suun kautta otettavien hyperglykemialääkkeiden lisäksi lyhytvaikutteinen GLP-1-reseptoriagonisti, glykosyloituneen hemoglobiinin (HbA_{1c}) pitoisuus pienenee keskimäärin 10 mmol/mol (1 %) (12,13). Vastaavasti pitkävaikutteiset GLP-1-reseptoriagonistit yhdessä suun kautta otettavien hyperglykemialääkkeiden kanssa pienentävät HbA_{1c}-arvoa keskimäärin 10–20 mmol/mol (1–2 %) (12,13).

GLP-1-reseptoriagonistien vaikutus tyyppin 2 diabetespotilaiden painoon vaihtelee yksilöllisesti huomattavasti: osalla potilaista paino ei vähene lainkaan tai saattaa jopa lisääntyä hiukan, osalla paino taas saattaa vähentyä puolessa vuodessa jopa 25 kg. Painonvähentämisteho on havaittavissa 3–6 kuukauden GLP-1-reseptoriagonistilääkityksen jälkeen, eikä se ole ennakoitavissa etukäteen. Paino vähenee puolessa vuodessa keskimäärin 2–5 kg, semaglutidilla eniten.

Jos GLP-1-reseptoriagonistihoido lopetetaan, paino tyyppillisesti palaa samansuuruiseksi kuin ennen hoitoa (12,13). Suotuisan paino-

TAULUKKO 2. GLP-1-reseptoriagonistien ominaisuuksia sekä käyttöön liittyviä tekijöitä tyyppin 2 diabeteksen hoidossa (5,11,12).

	Eksenatidi, lyhytvaikutteinen	Liksisenatidi	Liraglutidi	Eksenatidi, pitkävaikutteinen	Dulaglutidi	Semaglutidi
Annostiheys	Kahdesti päivässä	Kerran päivässä	Kerran päivässä	Kerran viikossa	Kerran viikossa	Kerran viikossa
HbA _{1c} -arvon pieneminen	+	+	++	+	++	+++
Aterianjälkeisen glukoosipitoisuuden pieneminen	++	++	+	+	+	+
Painon väheneminen	+(+)	+	++	+	+(+)	+++
Sydän- ja verisuonitauteja ehkäisevä vaikutus	Ei tietoa	±	++	(+)	++	++
Kuolleisuutta ehkäisevä vaikutus	Ei tietoa	±	++	(+)	±	±
Suotuisa vaikutus munuaisten toimintaan	±	(+)	+	±	+	+
Pistosvälineen käyttö	+	+	++	(+)	+++	++
Hoitomyyntiteho	(+)	+	++	+	+++	+++

HbA_{1c} = glykosyloitunut hemoglobiini

vaikutuksen takana on todennäköisesti monimutkainen aivojen ja suoliston yhteys, ja muun muassa mahalaukun tyhjeneminen hidastuu, kylläisyyden tunne lisääntyy ja nälän tunne vähenee (14).

Vaikutus makrovaskulaarisiiin komplikaatioihin

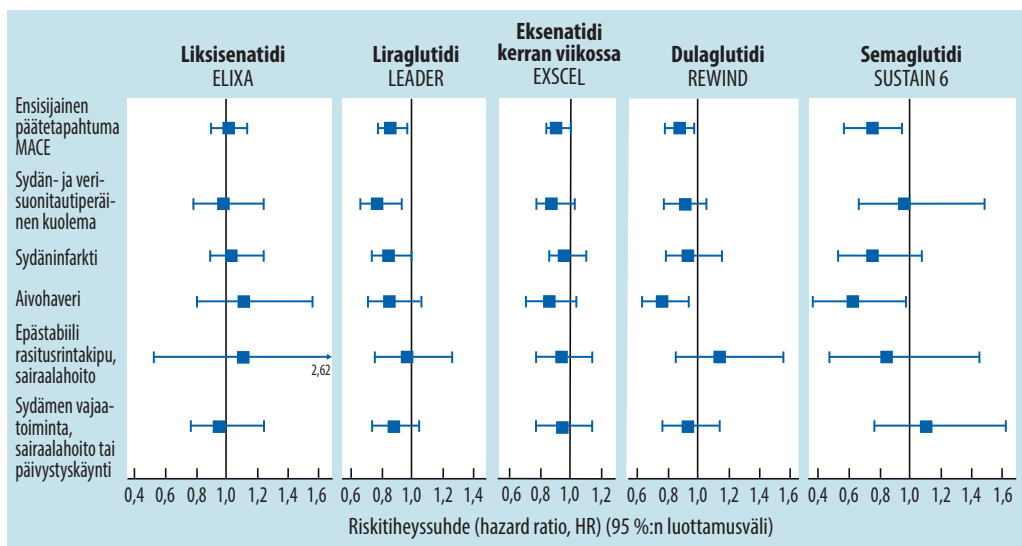
Vuodesta 2008 lähtien viranomaiset ovat vaatineet uusista markkinoille tulevista diabeteslääkkeistä tutkimusveltykset niiden sydän- ja verisuonitautiturvallisuudesta (15). Tämän vaatimuksen seurauksena GLP-1-reseptoriagonistien sydän- ja verisuonitautiturvallisuudesta on saatu melko hyvää tietoa, joka perustuu satunnaistettuihin kaksoissokkotutkimuksiin. GLP-1-reseptoriagonistihoidon pidetään sydän- ja verisuonitautien kannalta turvallisena. Osa GLP-1-reseptoriagonisteista jopa pienentää tyyppin 2 diabetespotilaiden sydän- ja verisuonitautiriskiä (16–18). Yhteenveto tutkimustuloksista on koottu **KUVAAN 1** (14–18). Tutkimusasetelmat ja -kohortit eroavat toisistaan, joten eri GLP-1-reseptoriagonistien suora vertailu ei ole mahdollista.

Ensimmäinen tutkimus GLP-1-reseptoriagonistien sydänturvallisuudesta raportoitiin liksi-

senatidin osalta ELIXA-tutkimuksessa vuonna 2015. Tutkittavat olivat suuren riskin tyyppin 2 diabetespotilaita, joilla oli anamneesissaan tuore sydäntapahtuma. Seuranta-aika oli 25 kuukautta. Sydän- ja verisuonitautitapahtumissa ei todettu eroa lumelääkitykseen verrattuna (19).

Vuotta myöhemmin eli vuonna 2016 julkaisiin LEADER-tutkimuksen tulokset. Kyseessä oli ensimmäinen GLP-1-reseptoriagonistitutkimus, jossa hoidon osoitettiin ehkäisevän sydän- ja verisuonitauteja. Lähes 10 000 tyyppin 2 diabetespotilasta satunnaistettiin joko liraglutidi- tai lumelääkeryhmään tyyppin 2 diabeteksen tavanomaisen hoidon lisäksi. Seuranta-aika oli keskimäärin noin neljä vuotta (16).

Vuonna 2016 julkaistiin myös SUSTAIN 6- ja EXSCEL-tutkimusten tulokset. SUSTAIN 6-tutkimuksessa selvitettiin semaglutidin vaikutusta sydän- ja verisuonitautisairastavuuteen, ja tutkimustulokset olivat suotuisat kuten LEADER-tutkimuksessakin (17). EXSCEL-tutkimuksessa kerran viikossa pistettävän eksenatidin teho ei sydän- ja verisuonitautimuuttujien osalta eronnut tilastollisesti merkitsevästi lumeryhmästä (20). Vuonna 2019 julkaistiin REWIND-tutkimuksen tulokset, joissa dulaglutidilla todettiin sydän- ja verisuonitauteja ehkäiseviä vaikutuksia (18).



KUVA 1. GLP-1-reseptoriagonistihoidon vaikutuksia sydän- ja verisuonitautiriskiä (14–18). Tutkimusasetelmat ja -kohortit eroavat toisistaan, joten eri GLP-1-reseptoriagonistien suora vertailu ei ole mahdollista. MACE (major adverse cardiac event) = vakava sydän- ja verisuoniperäinen tapahtuma, esimerkiksi sydän- ja verisuonitautikuolema, sydäninfarkti tai aivohaveri.

Vaikutus diabetekseen liittyvään krooniseen munuaissairauteen

Diabetespotilailla esiintyy usein munuaisten vajaatoimintaa, ja monien diabeteslääkkeiden annosta joudutaan vähentämään ja lopettamaan, kun vajaatoiminta etenee. Usealla GLP-1-reseptoriagonistilla on todettu suotuisia vaikutuksia munuaisten toimintaan (**TAULUKKO 3**) (18,19). Valtaosan tästä vaikutuksesta aiheuttaa albuminurian väheneminen (21,22).

GLP-1-reseptoriagonisteja voidaan usein käyttää myös munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä. Liraglutidi ei metaboloidu merkittävästi munuaisten kautta, ja sitä voidaan käyttää, kun glomerulusten laskennallinen suodatusnopeus (eGFR) on yli 15 ml/min (2,3,12). Muiden GLP-1-reseptoriagonistien käyttöä ei suositella, jos eGFR on alle 30 ml/min/1,73 m² (2,3,12).

Haittavaikutukset

TAULUKKON 4 on koottu GLP-1-reseptoriagonistien haittavaikutuksia (3,6,12,13,23,24,27,37,38). Niistä tyypillisimpiä ovat pahoinvointi, oksentelu ja ripuli (6,23). GLP-1-reseptoriagonistit eivät altista hypoglykemialle. Niiden yhteiskäyttöön glinidien, sulfonyyliureoiden tai

insuliinin kanssa liittyy hypoglykemiariski, joka tulee huomioida näiden lääkkeiden annoksissa (12,13).

GLP-1-reseptoriagonistit saattavat hidastaa mahalaukun tyhjenemistä, mikä tulee huomioida valittaessa lääkitystä tyyppin 2 diabetespotilaalle, jolla on vaikea refluksitauti tai gastropareesi (3,6). Vaikka GLP-1-reseptoriagonistien käytön ei ole todettu lisäävän haimatulehduksen määrää, niiden antamista potilaille, joilla on ollut haimatulehdus, ei suositella (3,24).

Tuoreessa meta-analyysissä todettiin, että GLP-1-reseptoriagonistien käyttö ei lisää pahanlaatuisten kasvainten määrää (24). Nykyisten suositusten mukaan GLP-1-reseptoriagonistihoidoa ei kuitenkaan tule aloittaa potilaalle, jolla on MEN 2 -oireyhtymä (muita endokriinisiä neoplasioita) tai jos potilaalla itsellään on medullaarinen kilpirauhassyöpä tai sitä on esiintynyt hänen suvussaan (3).

Miten valitsen tyyppin 2 diabetespotilaalle GLP-1-reseptoriagonistin?

Kun tyyppin 2 diabetespotilaalle valitaan optimaalisinta GLP-1-reseptoriagonistia, tulee potilaan tilanne aina arvioida yksilöllisesti ja

TAULUKKO 3. Tutkimustuloksia GLP-1-reseptoriagonistien vaikutuksista munuaisten toimintaan (18,19).

Tutkimus	Lääkeaine	Tutkimuspopulaatio	Päätetapahtuma	Tulkinta
ELIXA	Liksisenatidi 10–20 µg	6 068 tyyppin 2 diabetespotilasta, joilla tuore sydän- ja verisuonitautitapahtuma Seuranta 108 viikkoa	Useita mittareita munuaisten toiminnasta	Liksisenatidi vähentää makroalbuminurian ilmaantumista
LEADER	Liraglutidi 1,8 mg	9 340 tyyppin 2 diabetespotilasta, joilla suuri sydän- ja verisuonitautiriski Seuranta keskimäärin 3,8 vuotta	Useita mittareita munuaisten toiminnasta	Liraglutidi ehkäisi yhdistettyä päätetapahtumaa pääasiassa vähentämällä makroalbuminurian ilmaantumista
EXSCEL	Eksenatidi 2 mg	14 752 tyyppin 2 diabetespotilasta, joista 73 %:lla tiedossa sydän- ja verisuonitauti Seuranta 3,2 vuotta	Yhdistelmämuuttuja	Eksenatidi ehkäisi yhdistelmämuuttujaa
AWARD-7	Dulaglutidi 0,75–1,5 mg	577 tyyppin 2 diabetespotilasta, joilla keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta Seuranta 52 viikkoa	Muutos eGFR-arvossa sekä virtsan albumiinin ja kreatiniinin suhteessa	Munuaisten toiminta heikkeni vähemmän dulaglutidia käytettäessä verrattuna glargininsuliiniin
SUSTAIN 6	Semaglutidi 0,5–1,0 mg	3 297 tyyppin 2 diabetespotilasta, joista valtaosalla todettu sydän- ja verisuonitauti, krooninen munuais-sairaus tai molemmat Seuranta 108 viikkoa	Useita mittareita munuaisten toiminnasta	Muutos makroalbuminurian ilmaantumisessa selitti valtaosan suotuisista munuaisvaikutuksista

eGFR = glomerulusten laskennallinen suodatusnopeus

kokonaisvaltaisesti. **TAULUKKON 2** on koottu GLP-1-reseptoriagonistien ominaisuuksia ja käyttöön liittyviä tekijöitä (5,11,12). Tutkimusten valossa parhain näyttö suotuisista sydän- ja verisuonivaikutuksista sekä vaikutuksesta kuolleisuuteen on liraglutidista (6,13). Vahvin näyttö glukoosipitoisuutta ja painoa vähentävästä tehosta taas on semaglutidista (6,13). Dulaglutidi-injektiokynä saa potilailta parhaimmat arvosanat (25).

Käyttö laihdutuslääkkeenä

GLP-1-reseptoriagonisteista liraglutidilla on käyttöaihe lihavuuden (painoindeksi vähintään 30 kg/m²) hoitoon sekä myös sellaisten ylipainoisten henkilöiden hoitoon, joiden painoindeksi on vähintään 27 kg/m² mutta alle 30 kg/m² ja joilla on lisäksi ainakin yksi ylipainoon liittyvä sairaus, esimerkiksi tyyppin 2 diabetes tai kohonnut verenpaine (26).

Laihutuslääkkeenä liraglutidin annos on 3,0 mg kerran päivässä (27). Annosta suurennetaan asteittain vastaavalla tavalla kuin tyyppin 2 diabeteksenkin hoidossa. Diabetesta sairastamattomien paino vähenee keskimäärin

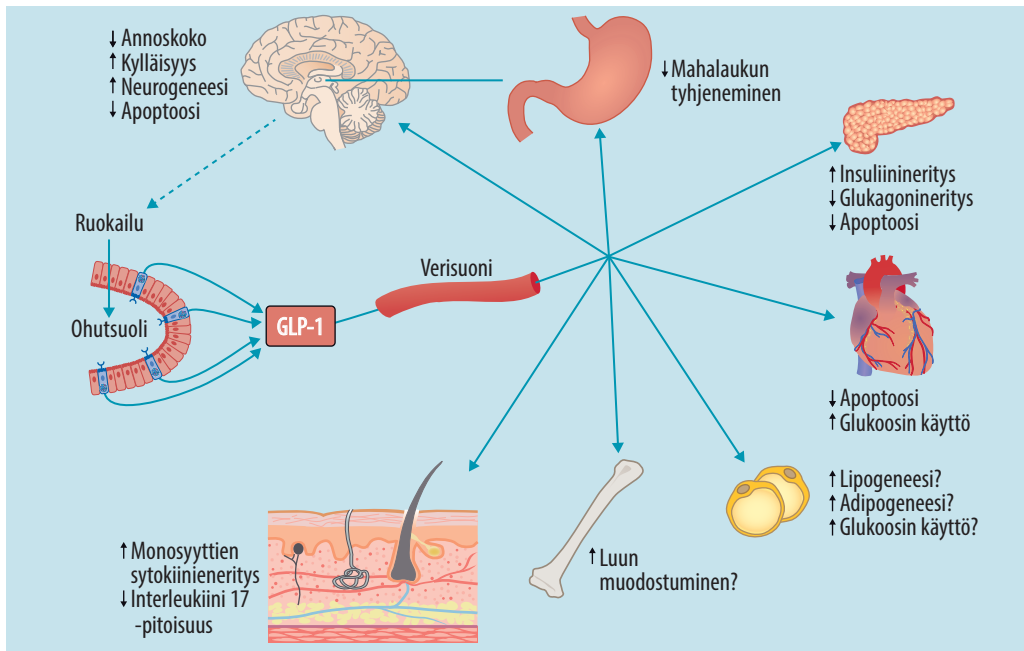
8 % ja tyyppin 2 diabetespotilaiden 6 % lähtöpainosta (28,29). Lisäksi liraglutidi vaikuttaa suotuisasti myös lipidiarvoihin, verenpaineeseen ja elämänlaatuun (28).

Oheisvaikutuksia

Vaikka GLP-1-reseptoriagonistit ovat olleet pitkään markkinoilla, niitä tutkitaan silti edel-

TAULUKKO 4. GLP-1-reseptoriagonistien haittavaikutuksia (3,6,12,13,23,24,27,37,38).

Oire	Huomattavaa
Pahoinvointi, oksentelu ja ripuli	Painottuvat yleensä hoidon alkuun tai annosmuutokseen
Sykkeen tihentyminen	Vaikutus epäselvä
Vasta-aineiden muodostuminen	Eryityisesti eksenatidipohjaiset valmisteet, kliininen vaikutus epäselvä
Pistoskohdan nystyrä	Eryityisesti eksenatidipohjaiset valmisteet
Mahalaukun tyhjenemisen hidastuminen	GLP-1-reseptoriagonistit eivät sovi potilaille, joilla gastropareesi tai vaikea refluktisauti
Mahdollinen troofinen vaikutus	GLP-1-reseptoriagonistit eivät sovi potilaille, joilla medullaarinen kilpirauhassyöpä tai MEN 2 -oireyhtymä



KUVA 2. GLP-1-reseptoriagonistien pleiotrooppisia eli oheisvaikutuksia (26–28).

↑ = suurenee, lisääntyy tai nopeutuu; ↓ pienenee, vähenee tai hidastuu

leen aktiivisesti ja niiden uusia mahdollisia käyttöaiheita selvitetään. GLP-1-reseptoreita on tunnistettu haiman lisäksi muun muassa keskushermostossa, munuaisissa, sydämessä, keuhkoissa, endoteelisoluiissa, lihassoluissa ja maksassa (30–32).

Osa GLP-1-reseptoriagonistien oheisvaikutuksista on koottu **KUVAAN 2** (26–28). GLP-1-reseptoriagonistien verenpainetta alentava vaikutus ei välity ainoastaan yhden vaan useamman mekanismin kautta, muun muassa endoteelitoiminnan, vasodilataation, sympaattisen hermoston ja natriureesin välityksellä. Verenpainetta alentavan vaikutuksen lisäksi on raportoitu myös munuaisia suojaavia sekä veren lipidiprofilin kannalta suotuisia vaikutuksia.

Tuoreiden tutkimusten mukaan etenkin pitkävaikutteiset GLP-1-reseptoriagonistit vaikuttavat myönteisesti maksan lipidiaineenvaihduntaan, esimerkiksi aterianjälkeisiin plasman VLDL-pitoisuuksiin (very low density lipoprotein) (33). GLP-1-reseptoriagonistin haimanulkoiset vaikutukset voidaan havaita myös lihaskudoksessa, jossa se näyttää lisäävän lihaskudoksen glukoosinkuljetusta insuliinista riippumattomalla mekanismilla (30–32).

GLP-1-reseptoriagonistit vaikuttavat rasvasolujen kehitykseen ja ruskeaan rasvakudokseen. GLP-1-reseptoriagonisti näyttää vaikuttavan sydänlihaksen parantamalla sen glukoosinkäyttöä ja sepelvaltimoiden verenkiertoa. On myös todettu, että GLP-1-reseptoriagonisti pienentää sydäninfarktin kokoa iskemian jälkeen sekä parantaa vasemman kammion toimintaa. GLP-1-reseptoriagonistit näyttävät ehkäisevän myös maksan fibroosia ja ei-alkoholiperäistä rasvamaksaa (NAFLD), joskin on epäselvää, ovatko vaikutukset painon vähenemisestä ja hyperglykemian korjaantumisesta riippumattomia (30–32).

GLP-1-reseptoriagonisteilla on laaja-alaisia ja terveyden kannalta edullisia vaikutuksia keskushermostoon, muun muassa nälän tunteeeseen, termogeneesiin, energiatasapainoon sekä masennus- ja ahdistusoireiden lieventymiseen (30–32).

Tulevaisuudennäkymiä

Insuliinin ja GLP-1-reseptoriagonistien yhdistelmävalmisteita on jo kehitetty: Suomen lääkemarkkinoilla on glargininsuliinin ja liksise-

natidin yhdistelmävalmiste ja osassa Euroopan maista sekä Yhdysvalloissa degludekinsiiniin ja liraglutidin yhdistelmävalmiste. Tulevat vuodet näyttävät yhdistelmävalmisteiden aseman tyyppin 2 diabetespotilaiden hoidossa.

Uusia GLP-1-reseptoriagonisteja kehitetään edelleen, joten uusia lääkemolekyyleja ja näihin liittyviä tutkimustuloksia saadaan lähivuosina. Yksi mielenkiintoinen konsepti on kapselimuotoinen GLP-1-reseptoriagonistihoido (ITCA 650), jossa ihonalaisella pienoispumpulla annetaan eksenatidia kolmen tai kuuden kuukauden ajan (34). Tutkimustulokset ovat olleet varsin lupaavia. Myös suun kautta otettavat GLP-1-reseptoriagonistit tekevät tuloaan. Yhdysvaltain elintarvike- ja lääkevirasto on myöntänyt syyskuussa 2019 myyntiluvan ensimmäiselle suun kautta otettavalle GLP-1-reseptoriagonistille, semaglutidille.

Kehitteillä on myös polyagonistilääkkeitä, joissa GLP-1-reseptoriagonistiin on yhdistetty esimerkiksi GIP, glukagoni tai molemmat (35). Kerran viikossa pistettävää semaglutidia on tutkittu myös lihavuuden hoidossa, ja varsin lupaavia tuloksia on saatu muun muassa painon, verenpaineen ja lipidiarvojen osalta (36).

Lopuksi

Tyyppin 2 diabeteksen hoidon ongelmia ovat pitkään olleet lääkitykseen liittyvä hypoglykemiariski ja lääkityksen mahdollinen epäedullinen vaikutus sydän- ja verisuonitautiennusteeseen. Lisäksi moneen diabeteslääkkeeseen liittyy painon lisääntyminen. GLP-1-resepto-

MERJA K. LAINE, dosentti, yleislääketieteen erikoislääkäri, diabeteksen hoidon erityispätevyys, haavan hoidon erityispätevyys, lääkärikouluttajan erityispätevyys, tutkimusjohtaja, koulutuslääkäri
Yleislääketieteen ja perusterveydenhuollon osasto, Helsingin yliopisto
HUS, perusterveydenhuollon yksikkö
Folkhälsanin tutkimuskeskus

JOHAN G. ERIKSSON, professori, sisätautien ja yleislääketieteen erikoislääkäri
Yleislääketieteen ja perusterveydenhuollon osasto, Clinicum, Helsingin yliopisto
Folkhälsanin tutkimuskeskus, Helsinki
Singapore Institute for Clinical Sciences, A*STAR, Singapore
Department of Obstetrics & Gynaecology, Yong Loo Lin School of Medicine, National University of Singapore

Ydinasiat

- ▶ GLP-1-reseptoriagonistit ovat tehokkaita tyyppin 2 diabetespotilaiden hyperglykemian hoidossa ilman hypoglykemialle altistavaa vaikutusta.
- ▶ GLP-1-reseptoriagonistit vähentävät valtaosalla tyyppin 2 diabetespotilaista painoa.
- ▶ GLP-1-reseptoriagonistit ovat sydän- ja verisuonitautien kannalta turvallisia, osa niistä jopa suojaa sydän- ja verisuonitaudeilta.
- ▶ Osa GLP-1-reseptoriagonisteista vaikuttaa suotuisasti munuaisten toimintaan.
- ▶ GLP-1-reseptoriagonisteilla on useita oheisvaikutuksia, joista saattaa olla hyötyä hoidettaessa monisairaita tyyppin 2 diabetespotilaita.

riagonistit näyttäisivät tarjoavan ratkaisua näihin ongelmiin.

Tyyppin 2 diabeteksen liitännäissairauksista sydän- ja verisuonitaudit sekä krooninen munuaissairaus vaikuttavat suuresti diabetespotilaiden kuolleisuuteen, sairastavuuteen ja elämänlaatuun. GLP-1-reseptoriagonistihoido näyttäisi vaikuttavan suotuisasti potilaiden ennusteeseen. GLP-1-reseptoriagonistien lukuisat oheisvaikutukset voitaneen tulevaisuudessa hyödyntää paremmin kuin nykyisin. Tulevaisuus näyttää GLP-1-reseptoriagonistien merkityksen tyyppin 2 diabeteksen hoidossa. ■

SIDONNAISUUDET

Merja Laine: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Amgen, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Novo Nordisk Farma Oy, Sanofi), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Novo Nordisk Farma Oy), luottamustoimet (SYLY:n hallituksen jäsen, Suomen Hammaslääkäriliiton ja Diabetesliiton yhteistyöryhmän jäsen, Haavanhoidon erityispätevyys -työryhmän jäsen, Lihavuuden Käypä hoito -työryhmän jäsen, Diabetesliiton lääkarineuvoston puheenjohtaja)
Johan Eriksson: Ei sidonnaisuuksia

VASTUUTOIMITTAJA

Niina Matikainen

KIRJALLISUUTTA

1. Holst JJ. From the incretin concept and the discovery of GLP-1 to today's diabetes therapy. *Front Endocrinol* 2019;10:260.
2. Standards of medical care in diabetes 2020. American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2020;43(Suppl 1):1–207.
3. Garber AJ, Handelsman Y, Grunberger G, ym. 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.
4. Tyypin 2 diabetes. Käypä hoito -suositus. Suomen Sisätautilääkärin yhdistyksen ja Diabetesliiton Lääkärineuvoston asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkärisseura Duodecim 2018 [päivitetty 22.3.2016]. www.kaypahoito.fi.
5. Cosentino F, Grant P, Aboyans V, ym. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J* 2020;41:255–323.
6. Gentilella R, Pechtner V, Corcos A, ym. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists in type 2 diabetes treatment: are they all the same? *Diabetes Metab Res Rev* 2019;35:e3070.
7. Kolterman OG, Kim DD, Shen L, ym. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of exenatide in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Health Syst Pharm* 2005;62:173–81.
8. Becker RH, Stechl J, Steintraesser A, ym. Lixisenatide reduces postprandial hyperglycaemia via gastrostatic and insulinotropic effects. *Diabetes Metab Res Rev* 2015;31:610–8.
9. Damholt B, Golor G, Wierich W, ym. An open-label, parallel group study investigating the effects of age and gender on the pharmacokinetics of the once-daily glucagon-like peptide-1 analogue liraglutide. *J Clin Pharmacol* 2006;46:635–41.
10. Geiser JS, Heathman MA, Cui X, ym. Clinical pharmacokinetics of dulaglutide in patients with type 2 diabetes: analyses of data from clinical trials. *Clin Pharmacokinet* 2016;55:625–34.
11. Marbury TC, Flint A, Jacobsen JB, ym. Pharmacokinetics and tolerability of a single dose of semaglutide, a human glucagon-like peptide-1 analog, in subjects with and without renal impairment. *Clin Pharmacokinet* 2017;56:1381–90.
12. Aroda VR. A review of GLP-1 receptor agonists: Evolution and advancement, through the lens of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab* 2018;20(suppl 1):22–3.
13. Nauck MA, Meier JJ. Management of endocrine diseases: are all GLP-1 agonist equal in the treatment of type 2 diabetes? *Eur J Endocrinol* 2019;181:211–34.
14. Shah M, Vella A. Effects of GLP-1 on appetite and weight. *Rev Endocr Metab Disord* 2014;15:181–7.
15. Guidance for industry: Diabetes mellitus – evaluation cardiovascular risk in new antidiabetic therapies to treat type 2 diabetes. Food and Drug Administration 12/2008. Washington: U.S Department of Health and Human services 2008.
16. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, ym. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:311–22.
17. Marso SP, Bain SC, Consoli A, ym. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:1834–44.
18. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, ym. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2019;394:121–30.
19. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, ym. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2015;373:2247–57.
20. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, ym. Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:1228–39.
21. Williams DM, Nawaz A, Evans M. Renal outcomes in type 2 diabetes: a review of cardiovascular and renal outcome trials. *Diabetes Ther* 2020;11:369–86.
22. Greco EV, Russo G, Giandalia A, ym. GLP-1 receptor agonists and kidney protection. *Medicina (Kaunas)* 2019;55:233.
23. Bettge K, Kahle M, Abd El Aziz MS, ym. Occurrence of nausea, vomiting and diarrhoea reported as adverse events in clinical trials studying glucagon-like peptide-1 receptor agonists: a systematic analysis of published clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2017;19:336–47.
24. El Aziz MSA, Cahyadi O, Meier JJ, ym. Incretin-based glucose-lowering medications and the risk for acute pancreatitis and malignancies – a meta-analysis based on cardiovascular outcomes trials. *Diabetes Obes Metab* 2020;22:699–704.
25. Alatorre C, Fernandez Lando L, Yu M, ym. Treatment patterns in patients with type 2 diabetes mellitus treated with glucagon-like peptide-1 receptor agonists: higher adherence and persistence with dulaglutide compared with once-weekly exenatide and liraglutide. *Diabetes Obes Metab* 2017;19:953–61.
26. Valmisteyhteenvedo. Saxenda. Amsterdam: European Medicines Agency 2020.
27. Saraiva FK, Sposito AC. Cardiovascular effects of glucagon-like peptide 1 (GLP-1) receptor agonists. *Cardiovasc Diabetol* 2014;13:142.
28. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, ym. A randomized, controlled trial of 3.0 mg of liraglutide in weight management. *N Engl J Med* 2015;373:11–22.
29. Davies MJ, Bergenstal R, Bode B, ym. Efficacy of liraglutide for weight loss among patients with type 2 diabetes: the scale diabetes randomized clinical trial. *JAMA* 2015;314:687–99.
30. Seufert J, Gallwitz B. The extra-pancreatic effects of GLP-1 receptor agonists: a focus on the cardiovascular, gastrointestinal and central nervous systems. *Diabetes Obes Metab* 2014;16:673–88.
31. Rowlands J, Heng J, Newsholme P, ym. Pleiotropic effects of GLP-1 and analogs on cell signaling, metabolism, and function. *Front Endocrinol* 2018;9:672.
32. Cariou B. Pleiotropic effects of insulin and GLP-1 receptor agonists: potential benefits of the association. *Diabetes Metab* 2015;41(6 Suppl 1):28–35.
33. Matikainen N, Söderlund S, Björnson E, ym. Liraglutide treatment improves postprandial lipid metabolism and cardiometabolic risk factors in humans with adequate controlled type 2 diabetes: a single-centre randomized controlled study. *Diabetes Obes Metab* 2019;21:84–94.
34. Henry RR, Rosenstock J, Denham DS, ym. Clinical impact of ITCA 650, a novel drug-device GLP-1 receptor agonist, in uncontrolled type 2 diabetes and very high baseline HbA1c: the FREEDOM-1 HBL (high baseline) study. *Diabetes Care* 2018;41:613–9.
35. Clemmensen C, Finan B, Müller TD, ym. Emerging hormonal-based combination pharmacotherapies for the treatment of metabolic diseases. *Nat Rev Endocrinol* 2019;15:90–104.
36. O'Neill PM, Birkenfeld AL, McGowan B, ym. Efficacy and safety of semaglutide compared with liraglutide and placebo for weight loss in patients with obesity: a randomised, double-blind, placebo and active controlled, dose-ranging, phase 2 trial. *Lancet* 2018;392:637–49.
37. Fineman MS, Mace KF, Diamant M, ym. Clinical relevance of anti-exenatide antibodies: safety, efficacy and cross-reactivity with long-term treatment. *Diabetes Obes Metab* 2012;14:546–54.
38. Valmisteyhteenvedo. Bydureon. Amsterdam: European Medicines Agency 2020.

SUMMARY

GLP1-receptor agonists

GLP1-receptor agonists (GLP1-RA) are beneficial drugs for several patients with Type 2 diabetes (T2D), because of their effectiveness in lowering elevated blood glucose levels without causing hypoglycemia. A majority of subjects with T2D experiences weight loss with a GLP1-RA. A characteristic side effect associated with this group of drugs is nausea, usually present at initiation of treatment. Based on cardiovascular outcome trials, GLP1-RAs can be considered safe - and in some cases beneficial - in relation to cardiovascular disease. Some of the GLP1-RAs also have a renoprotective effect. They have been shown to have beneficial pleiotropic effects, such as minimizing the size of myocardial infarction. In the near future, GLP1-RAs with new routes of delivery will be introduced on the market withone of the first being an orally administered semaglutide.