

Lääkehoidot insuliiniresistentin potilaan laihduttaessa

Yleislääkäripäivät 2022

Nina Karjanlahti

Sisätautilääkäri, diabetologi

Ei sidonnaisuuksia kahden viimeisen vuoden ajalta

Päätoimi: Osastonlääkäri, Laakson sisätautienpoliklinikka, Helsingin kaupunki

Sivutoimi: ammatinharjoittaja, Painonhallintaklinikka, Eiran lääkärikeskus

Luentopalkkio: Novo Nordisk

Ei osakkeenomistusta lääketeollisuudessa

Ruokahalun ja painon mekaaninen, kemiallinen ja hormonaalinen säätely

Suojaavat normaalipainoista ihmistä laihtumiselta kun ruuan saanti niukkaa

ruoan ulkonäkö, haju ja maku, aikaisemmat ruokakokemukset

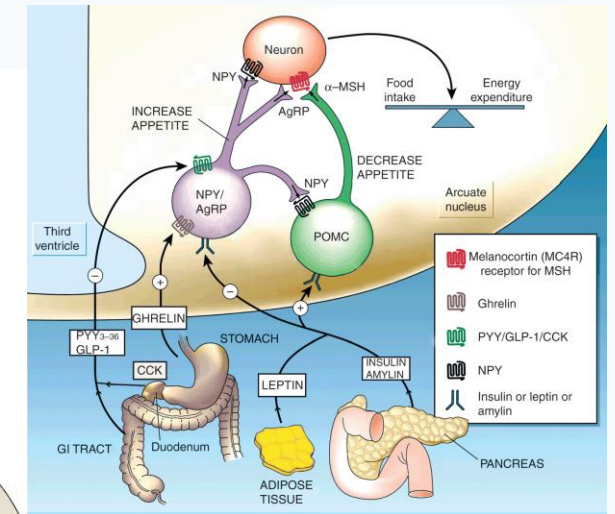
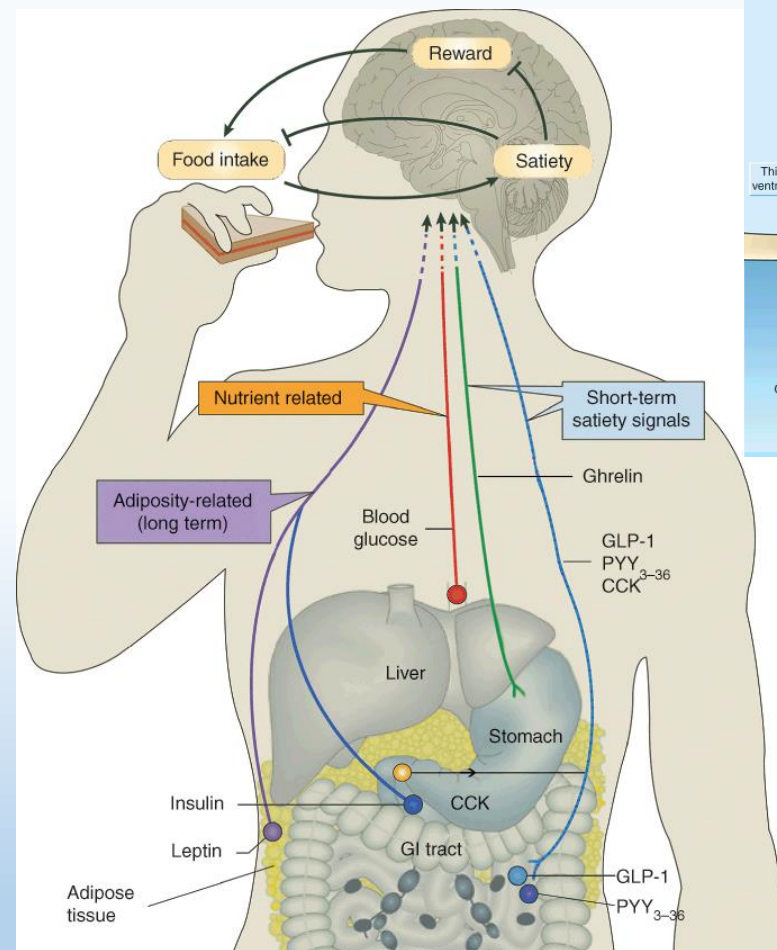
hormonien lyhyen aikavälin syömissignaalien ja pidempiaikaisten energiatasapainon signaalien yhteisvaikutus

Mahalaukusta, suolistosta ja haimasta erittyy ruokailun jälkeen CCK (cholecystokinin), GLP-1, GIP (gastric inhibitory polypeptide), amyliini, insuliini, greliini, PYY (Neuropeptidi YY)

Venytys- ja mekanoreseptorien signaalit välittyvät vagaalisten hermopäätteiden kautta

hormonit sitoutuvat reseptoreihinsa keskushermostossa ja vaikuttavat spesifisten välittäjäaineiden kautta (mm noradrenaliini, serotoniini, lukuisat peptidit)

Neuropeptidi Y on voimakas ruokahalua lisäävä peptidi, jota erittyy useilta aivoalueilta ja se välittää monien perifeeristen signaalien keskushermostovaikutusta



Neuroendocrine Regulation of Appetite and Body Weight, [Michael Wilkinson](#) and [S. Ali Imran](#), Published online by Cambridge University Press: **24 December 2018**

Suoli-aivoakseli

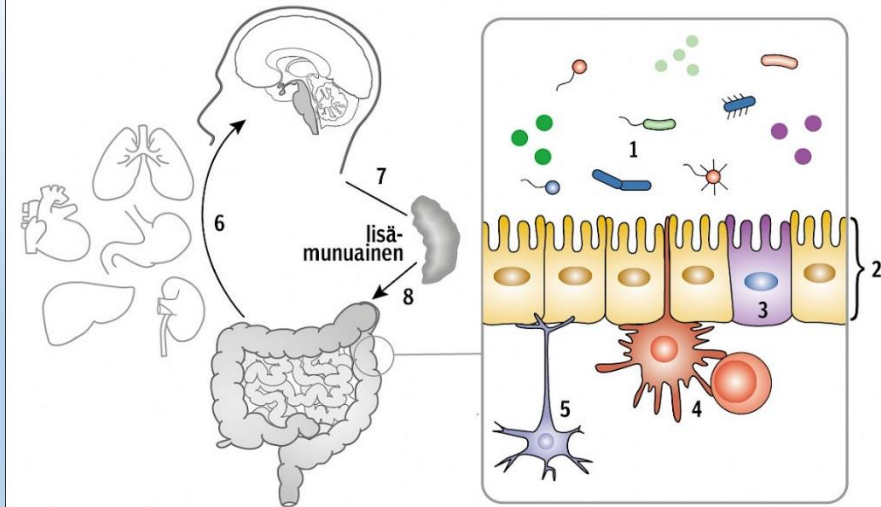
M Kalliomäki et al, Suomen Lääkärilehti 4/2018

- Isäntä saa mikrobien hajotustoiminnan avulla lisäenergiaa ruoasta
- Suolistomikrobiston, immuunijärjestelmän, enteroendokriinisen järjestelmän, enterisen hermoston ja keskushermoston muodostama toiminnallinen kokonaisuus
- Mikrobien aineenvaihduntatuotteina lyhytketjuisia rasvahappoja (asettaatti, butyraatti ja proprionaatti- vaikuttavat suoraan ja välillisesti keskushermostoon
- Yleisten ravitsemus- ja liikuntasuositukset tukevat suolistobakteeriston monimuotoisuutta, kuidut!

KUVIO 1.

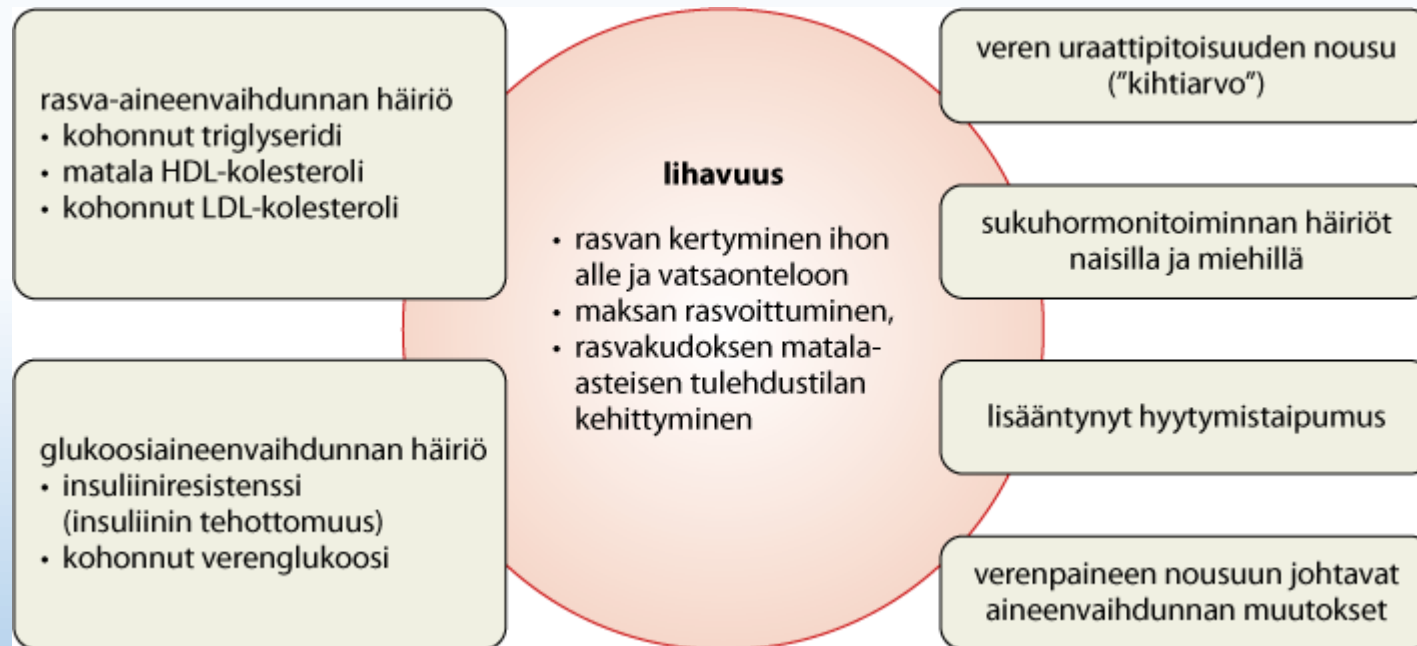
Kaavakuva suoli-aivoakselista.

Suoli-aivoakseli yhdistää toiminnallisesti suoliston mikrobiston (1), suolen epiteelisolukon (2) mukaanlukien enteroendokriiniset solut (3), suolen immuunijärjestelmän (4) ja enterisen hermoston (5) keskushermostoon vagushermon (6), spinaalihermojen ja verenkierron kautta. Keskushermoston tuottamat välittäjäaineet ja hormonit vaikuttavat mm. hypotalamus-aivolisäke-lisämunaiskuoriakselin (7,8) kautta suolistoon. Osa viestinnästä kulkee mikrobistosta aina keskushermostoon asti, osa vain tiettyjen osatekijöiden, esimerkiksi mikrobiston ja immuunijärjestelmän, välillä.



Metabolisen oireyhtymän aineenvaihdunnan häiriöiden yhteinen nimittäjä on insuliiniresistenssi= Insuliiniresistenssi oireyhtymä

Duodecim, Diabetes 2019, Kirsi Pietiläinen, Pirjo Ilanne-Parikka, Tapani Rönnemaa, Leo Niskanen
Ei-alkoholiperäinen rasvamaksatauti, Käypä hoito –suositus 2020

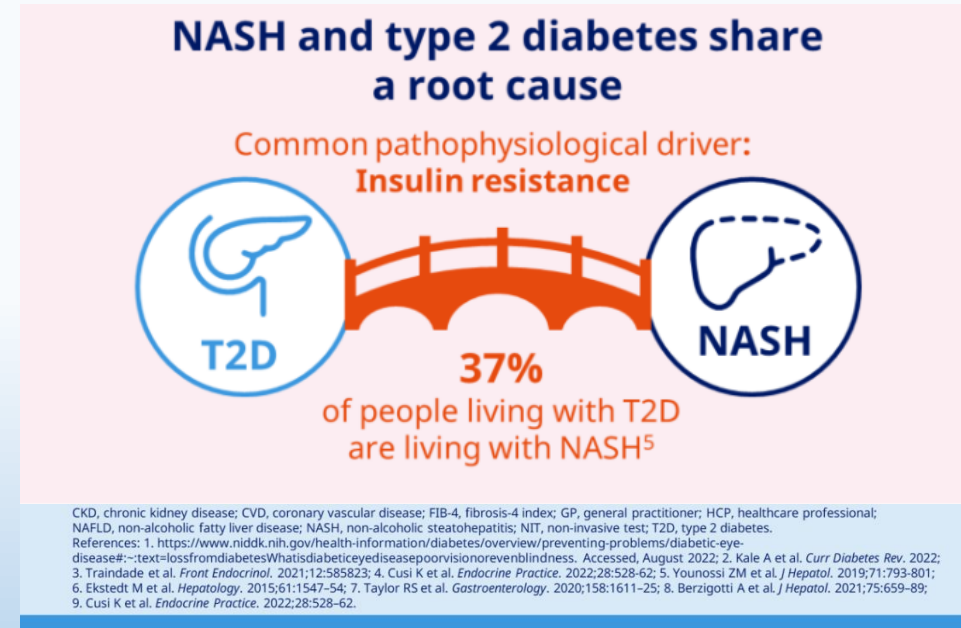


- Häiriöiden kehittymisen perusaiheuttaja on elimistöön ja sen eri kudoksiin lähinnä triglyserideinä kertynyt rasva.
- Rasvainen maksa on insuliiniresistentti- insuliini ei estä normaalisti glukoosin eikä triglyseridien tuottoa maksassa
- Glukoosin liikatuotto ja toisaalta sen vähentynyt käyttö johtaa prediabetekseen
- Hypertriglyseridemian seurauksena HDL-kolesterolipitoisuus pienenee ja LDL-kolesterolipartikkelit muuttuvat pieniksi ja tiheiksi ja valtimotautia herkemmin aiheuttaviksi

Rasvamaksa on yleinen

Ei-alkoholiperäinen rasvamaksatauti, Käypä hoito –suositus, 2020

- MAFLD, metabolic fatty liver disease on 60 prosentilla ylipainoisista ja lieväasteisena noin 80 prosentilla lihavista
- NASH:n vallitsevuus on 45–74-vuotiailla noin 5 %
- Tyypin 2 diabeetikoista noin 60–70 %:lla on rasvamaksa, **noin 20 %:lla NASH ja noin 5 %:lla edennyt fibroosi (F3–F4)** Hyysalo J, A population-based study on the prevalence of NASH using scores validated against liver histology. *J Hepatol* 2014
- Ei-alkoholiperäisen rasvamaksataudin riski on erityisesti suurentunut lihavilla henkilöillä, joilla on PNPLA3 I148M –geenivariantti
- Suomalaisista noin 40 % on geenivariantin suhteen heterotsygotteja ja 6 % homotsygotteja



Rasvamaksan täsmähoitoa on laihdutus

Ei-alkoholiperäinen rasvamaksatauti, Käypä hoito –suositus 2020 :Kuva on työstetty lähteessä esiintyvän taulukon pohjalta.

Lähde: Vilar-Gomez E, Weight Loss Through Lifestyle Modification Significantly Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis. Gastroenterology 2015

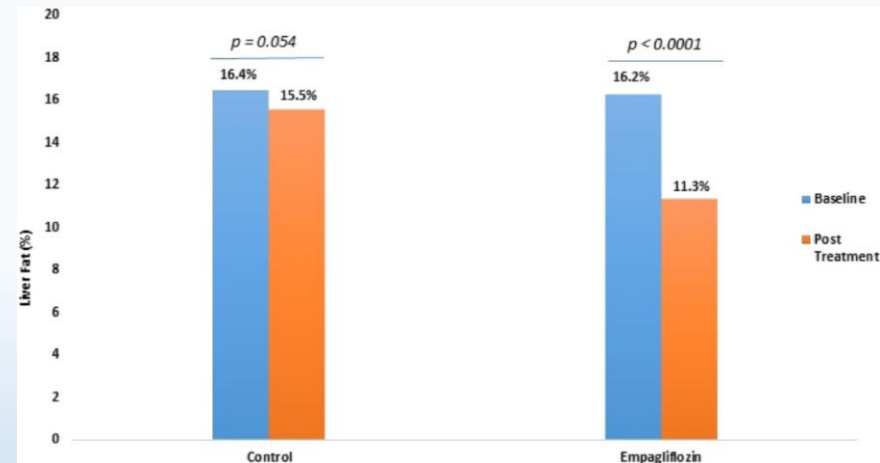
Painon pudotus (%)	5 %	7 %	10 %	
NASH:n resoluutio	10 %	26 %	64 %	90 %
Fibroosin väheneminen	45 %	38 %	50 %	81 %
Rasvamaksan paraneminen	35 %	65 %	76 %	100 %
Niiden potilaiden osuus, jotka saavuttivat painonpudotustavoitteen (%)	70 %	12 %	9 %	10 %

NASH = non alcoholic steatohepatitis = ei-alkoholista johtuva steatohepatiitti

Rasvamaksan täsmähoitoa on laihdutus

- Kalorirajoitus 500 kcal päivässä ja liikuntaa 30-60 min 3-5 päivänä viikossa
- Ruokavalion voi valita yksilöllisesti, merkitystä on kokonaisenergialla ei niinkään ruokavalion koostumuksella, mutta matalahiilihydraattinen on mahdollisesti tehokkaampi kuin vähärasvainen ruokavalio
- Liikunta parantaa insuliiniherkkyyttä ja pienentää maksan rasvapitoisuutta osittain myös painon laskusta riippumattomalla mekanismilla (kehon koostumus, anti-inflammatorinen vaikutus)
- Sekä aerobinen että lihaskuntaa edistävä liikunta ovat tehokkaita
- Käypä hoito –suositus 2020 : Lihavuuden lääkehoito ei ole rasvamaksan ja lihavuuden ensisijainen hoitomuoto, mutta sitä voidaan käyttää elintapahoidon tukena
- Pioglitatsoni ilmeisesti parantaa maksan histologiaa ja pienentää maksaentsyymien pitoisuutta diabeteksestä riippumatta
- **Tunnettujen kardiovaskulaaririskitekijöiden hallinta lääkkeettömin ja lääkkeellisin keinoin**
- inkretiinimimeetit
- SGLT2-estäjät
- ENE dieetti
- Lihavuuskirurgia vaikuttaa myös edullisesti kaikkiin maksan histologisiin muutoksiin, kompensoitunut maksakirroosi mukaan luettuna

Diabetes Care. 2018;41(8):1801-1808. doi:10.2337/dc18-0165

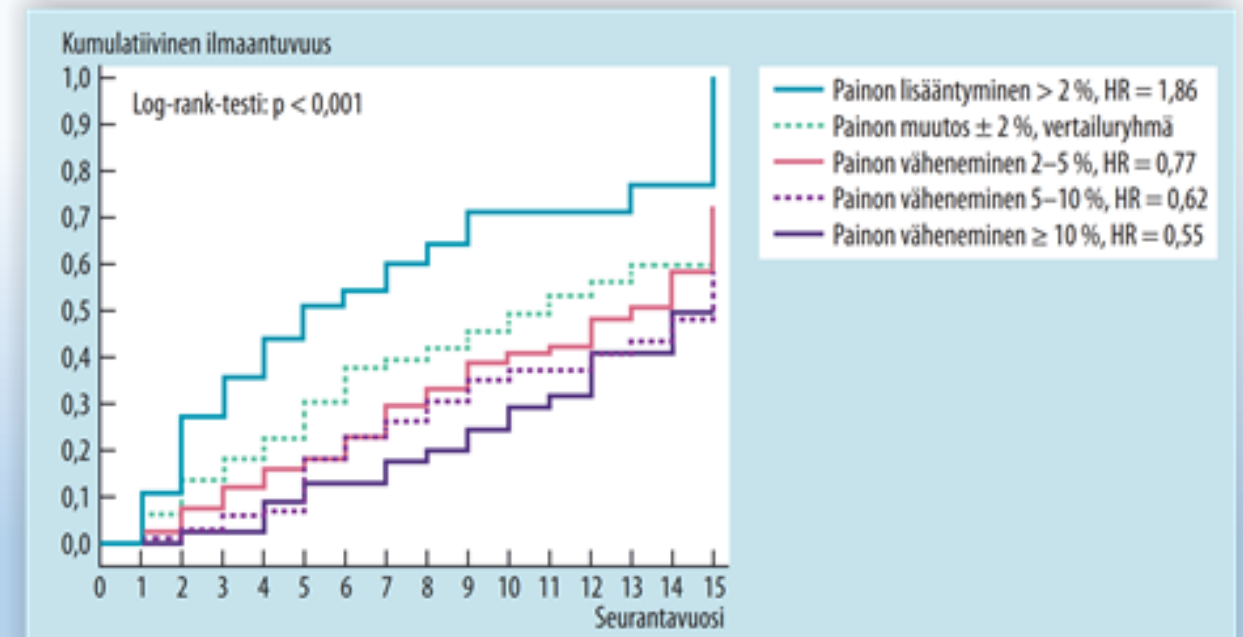
**Figure Legend:**

Baseline and posttreatment changes in liver fat in the empagliflozin and control groups as assessed by MRI-PDFF. Change in liver fat relative to baseline as assessed by MRI-PDFF. A significant difference was found in change in liver fat between the study groups ($P < 0.0001$).

Esidiabeteksen ja aikuistyyppin diabeteksen täsmähoitoa on laihdutus

Esikuvana DPS tutkimus

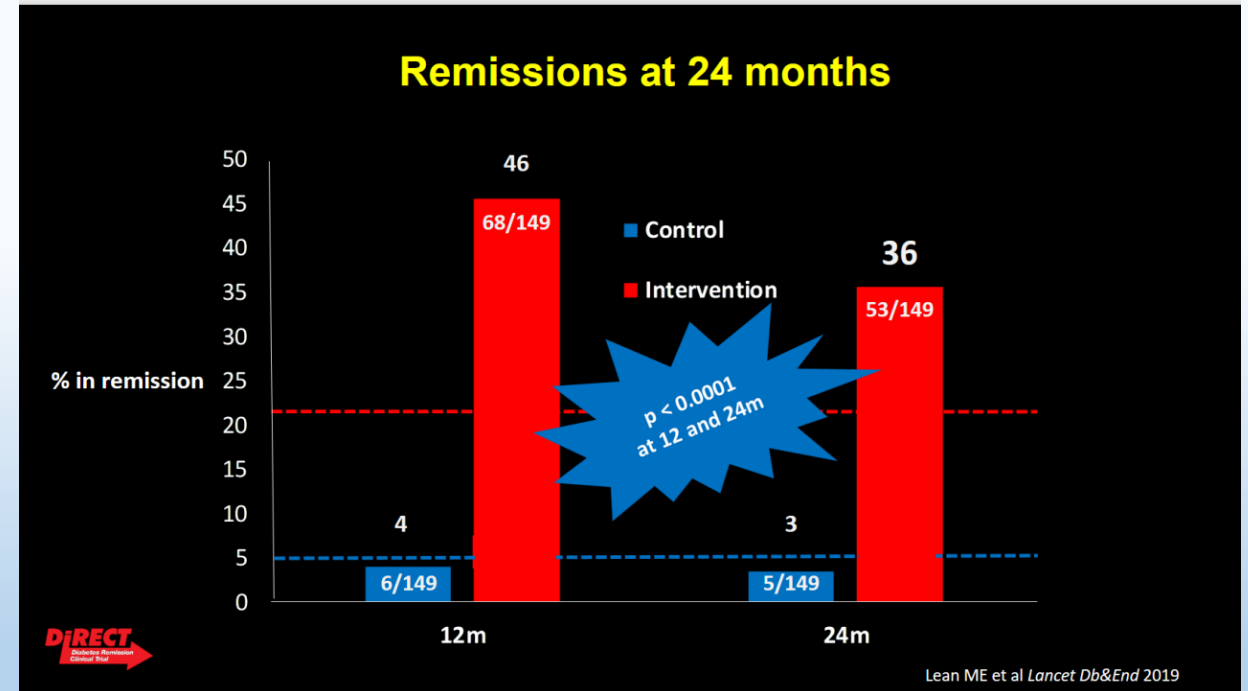
- Aikuistyyppin diabetesta pystyy ehkäisemään elintapamuutoksilla, niillä joiden sairastumisvaara on suuri !
- Keskimääräinen laihtuminen ensimmäisen vuoden aikana 4,5 kg , vaikutti eniten sairastumisriskiin 9 vuoden seuranta-aikana
- Vaikutus säilyi 13 vuoden ajan
- Painon muutos selitti lähes 50% insuliiniherkkyyden muutoksesta
- Tuomilehto J et al, DPS-study, , N Engl J Med 2001, Lindström J et al, Diabetologia 2013, Uusitupa M et al , Diabetes 2003, Lindström J et al , Duodecim 2021



Perusterveydenhuollon intensiivisellä painonhallintaohjelmalla diabetes 2 vuoden kuluttua remissiossa 1/3:lla!

Lean ME, et al. Durability of a primary care-led weight-management intervention for remission of type 2 diabetes: 2-year results of the DiRECT open-label, cluster-randomised trial. Lancet Diabetes Endocrinol 2019. Presentation at the Diabetes UK Professional Conference March 2019

- Brittiläinen DiRECT (Diabetes REmission Clinical Trial) –tutkimus
- perusterveydenhuollon intensiivisellä painonhallintaohjelmalla diabetes 2 vuoden kuluttua remissiossa 1/3:lla!!
- 1 v keskimääräinen painonlasku oli 10 kg ja vertailuryhmässä 1 kg ja 2 v:n kuluttua vastaavasti 7,6 kg ja 2,3 kg
- 1v Diabetes remissiossa saavutti 46 % ja 2 v 36 %. Vertailuryhmässä vastaavat luvut olivat 4 % ja 3 %
- diabetesremissio oli sitä suurempi, mitä suurempi painon väheneminen oli.
- 24% laihtui ≥ 15 kg
- Lean ME, et al. Durability of a primary care-led weight-management intervention for remission of type 2 diabetes: 2-year results of the DiRECT open-label, cluster-randomised trial. Lancet Diabetes Endocrinol 2019





Tyyppin 2 diabeteksen Käypä hoito -suosituksessa laihduttaminen jää sivuosaan

Tyyppin 2 diabeteksen Käypä hoito -suosituksen päivitys ilmestyi viime toukokuussa, mutta poikkeuksellisen vuoden vuoksi olemme perehtyneet siihen vastan nyt. Kiinnitimme huomiota siihen, ettei laihduttamisen ja siihen liittyvien elintapamuutoksien ensisijaisuus tyyppin 2 diabeteksen hoidossa tule riittävällä tavalla esille, vaikka valtaosa potilasta on ylipainoisia.

Tyyppin 2 diabetes on seurausta aineenvaihduntamuutoksista, joita osaltaan aiheuttavat ylimääräinen rasvakudos vatsaontelossa ja rasvan kertyminen maksasoluihin. Ylimääräisen rasvan vähentämisellä – laihduttamalla – voidaan vaikuttaa diabeteksen perussyyn, mikä tehokkaasti hoitaa sairautta (1).

Laihduksen hyödyt tyyppin 2 diabeteksen hoidossa ja sen ehkäisyssä on osoitettu jo vuosikymmeniä sitten (2–4). Vakuuttavalla tavalla tämän vahvistaa muutama vuosi sitten toteutettu DIRECT-tutkimus (5,6). Miksi lainkaan huomioida suositukset tätä vahvaa tutkimusnäyttöä ei saakaan? Näyttö laihduttamisen hyödyistä saa lisävahvistusta myös tutkimuksista, joissa tutkittiin muihin etnisiin ryhmiin kuuluvia (7).

DIRECT-tutkimuksessa saatuun tulokseen perustuen noin 300 ylipainoista tyyppin 2 diabetesta sairastavaa potilasta (painoindeksi 30–40) kahteen ryhmään jaettiin satunnaisesti Britan-

Hoidon alussa lopetettiin kaikki diabeteslääkitykset. Laihdutus toteutettiin alkuvaiheessa 3–5 kk kestäneellä niukkaenergisellä ohjeruokavaliolla, jonka energiasisältö oli runsaat 800 kcal päivässä. Sen jälkeen diabeetikkoja ohjattiin syömään terveellisemmin.

Vuoden kuluttua hoitoryhmäläiset olivat laihduneet keskimäärin 10 kg ja verrokki 1 kg:n, ja remissiossa heistä oli vastaavasti 46 % ja 4 %.

Painon vähentämisen liittyi vahvasti remission. Remissioiden saavutti vähintään 15 kg laihdumista 86 % ja vähintään 10 kg laihdumista 46 %. Painon vähentämisen liittyi vähentymään lineaarisesti laihdumisen pienentyessä. Jos paino ei vähentynyt lainkaan, kukaan ei saavuttanut remissiota. Kahden vuoden seurannassa diabetasapaino oli hoitoryhmässä edelleen selvästi parempi ja vain 40 %:lla oli lääkitys (6).

Painon vähentäminen on konkreettista hoitoa, jota myös hoitosuosituksessa korostetaan. Laihduttaminen vaikuttaa välttämättömällä tavalla verensokerin ja verensokerin pienentämisen lisäksi myös muihin metabolisiin oireyhtymän häiriöihin. DIRECT-tutkimuksen hoitoryhmässä verenpainealääkkeitä käytettiin 48 % saattoi lopettaa lääkityksen (5).

Hoitosuositus suosittelee ruokailun muuttamista tyyppin 2 diabeteksen hoitoon. Hoitosuosituksen aloittamista diabeteksen diagnoosivaiheesta, ellei sille ole vasta-aiheita. Kirjallisuusviitteenä on 26 vuotta vanha tutkimus, jossa verrailtiin kolmen kuukauden

hoitoa kahden kuukauden hoitoon. Tutkimuksen perusteella ei voida päätellä, että metformiinilääkitys olisi laihduttamista hyödyllisempi diabeteksen hoidon alussa.

Rutiinimainen metformiinilääkehoidon aloittaminen voi suurentaa sekä lääkärin että potilaan ajatukset väärille urille. Päällimmäiseksi jää ajatus, että tarvitaan aina lääkkeitä ja että laihduttaminen olisi jotenkin toisen luokan hoitoa.

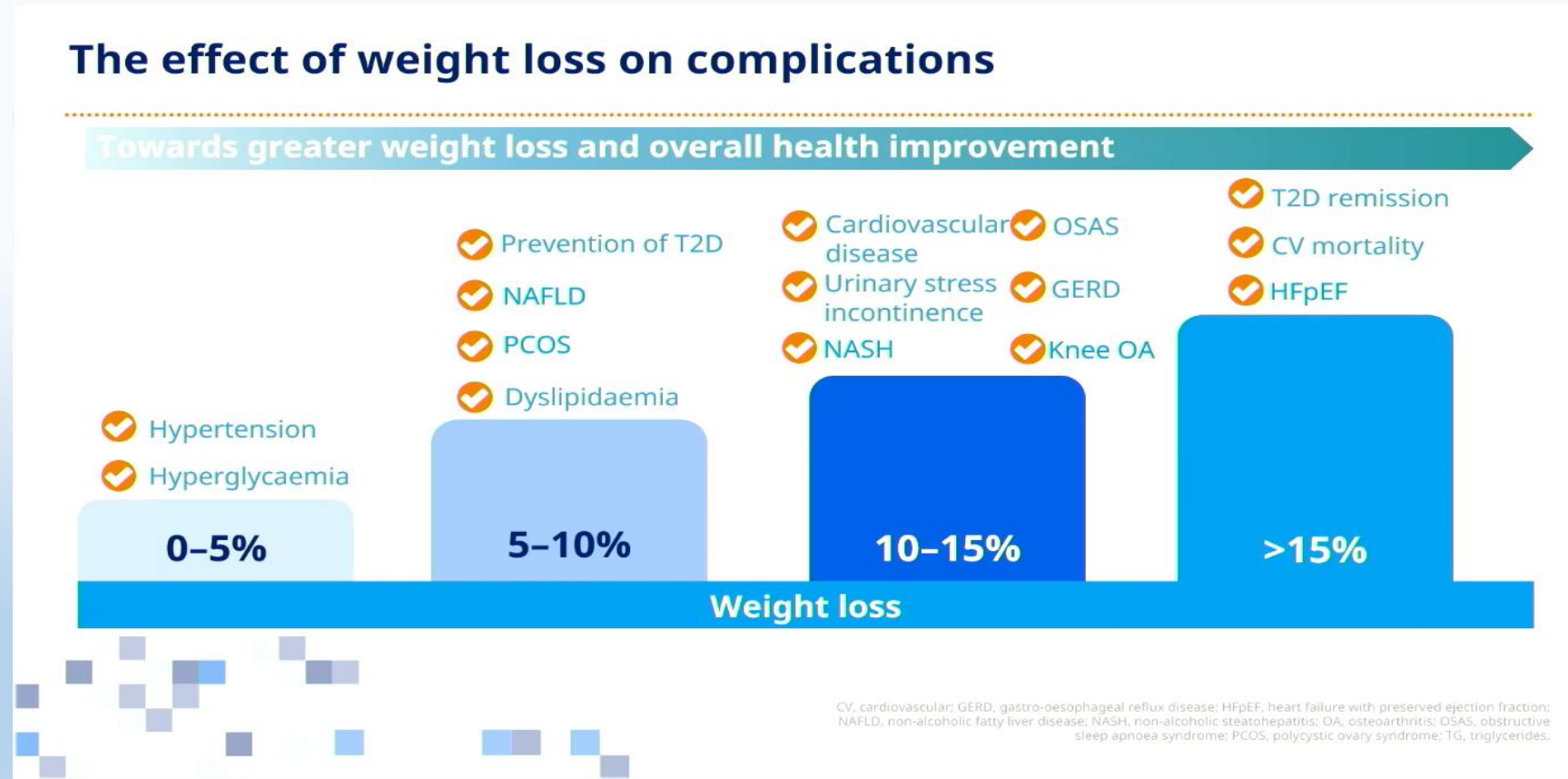
Hoitosuosituksessa käytetään pääasiassa termiä painonhallinta. Mielestämme ylipainoisien diabeetikon osalta ei pitäisi käyttää sanaa painonhallinta, koska Kielemäen tutkimuksen mukaan painonhallinta ei ole merkityksellistä. Potilasta pitäisi voituttaa laihduttamisesta. Potilasta pitäisi voituttaa laihduttamisesta. Potilasta pitäisi voituttaa laihduttamisesta.

Esitämme, että suosituksessa korostetaan selkeästi laihduttamisen ensisijaisuutta ylipainoisten ja lihaviiden tyyppin 2 diabeetikoiden osalta. Jokaisen diabetosoidun tyyppin 2 diabetespotilaan tulisi saada asiantuntevaa ohjausta laihduttamiseen. Terveystieteiden tutkimuskeskuksessa on laihduttamista koskevia tutkimuksia, jotka voisivat auttaa laihduttamista koskevien tutkimusten tulosten soveltamisessa laihduttamiseen. Terveystieteiden tutkimuskeskuksessa on laihduttamista koskevia tutkimuksia, jotka voisivat auttaa laihduttamista koskevien tutkimusten tulosten soveltamisessa laihduttamiseen.

PERTTI MUSTAJOKI, LKT,
endokrinologian erikoislääkäri

MATTI UUSITUPA, LKT, sisätauti
erikoislääkäri, emeritusprofessori
Kansanterveyslaitoksen ja kliinisen
ravitsemuksen yksikkö, Itä-Suomen
yliopisto

Painonlaskun vaikutus komplikaatioihin



Step 3: Discussion of treatment options



The Three Pillars of Obesity Management that Support Nutrition and Activity



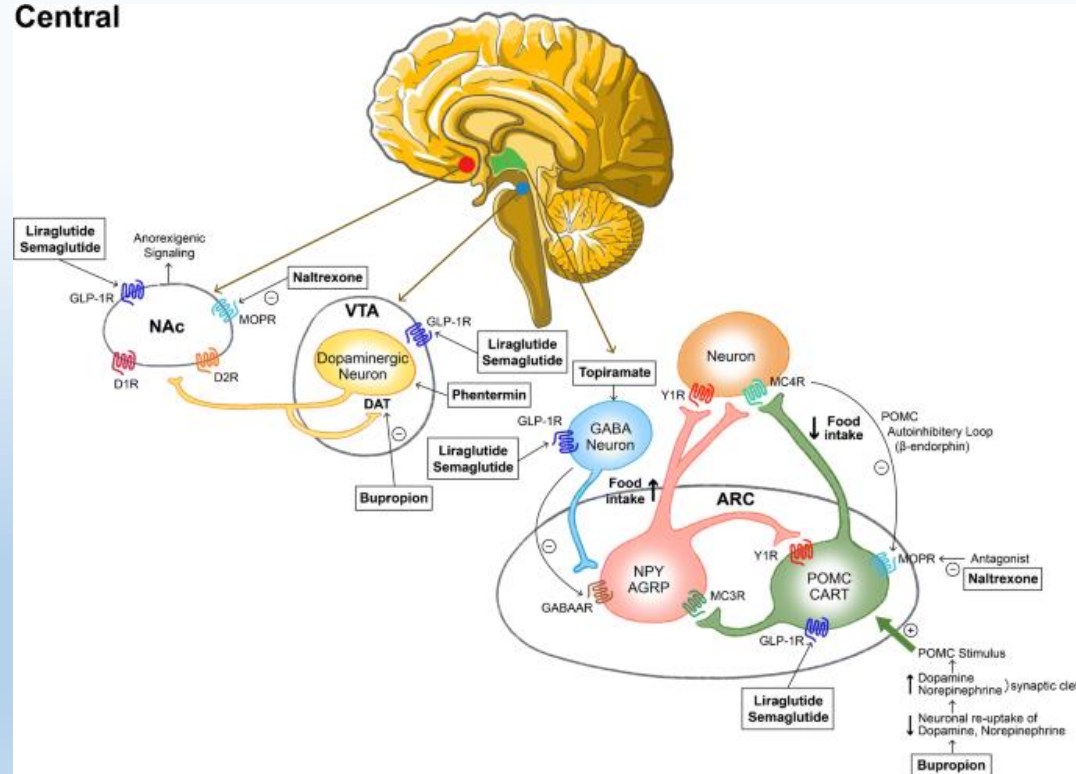
Orlistaatti, Xenical, Alli

- estää haiman lipaasientsyymin toimintaa, vähentää rasvojen imeytymistä suolessa
- 1 v keskimäärin 3 %:n painonlaskun, josta neljän vuoden kohdalla noin puolet on jäljellä
- ehkäisee tyypin 2 diabetesta ja vaikuttaa suotuisasti glukoositasapainoon sekä LDL-kolesterolipitoisuuteen
- rasvaripuli
- Torgerson JS, et al. XENical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. Diabetes Care 2004

Naltreksoni ja bupropioni yhdistelmä, Mysimba

Tak&Lee, Current Obesity Reports Vol
10;14-30 (2021)

Central

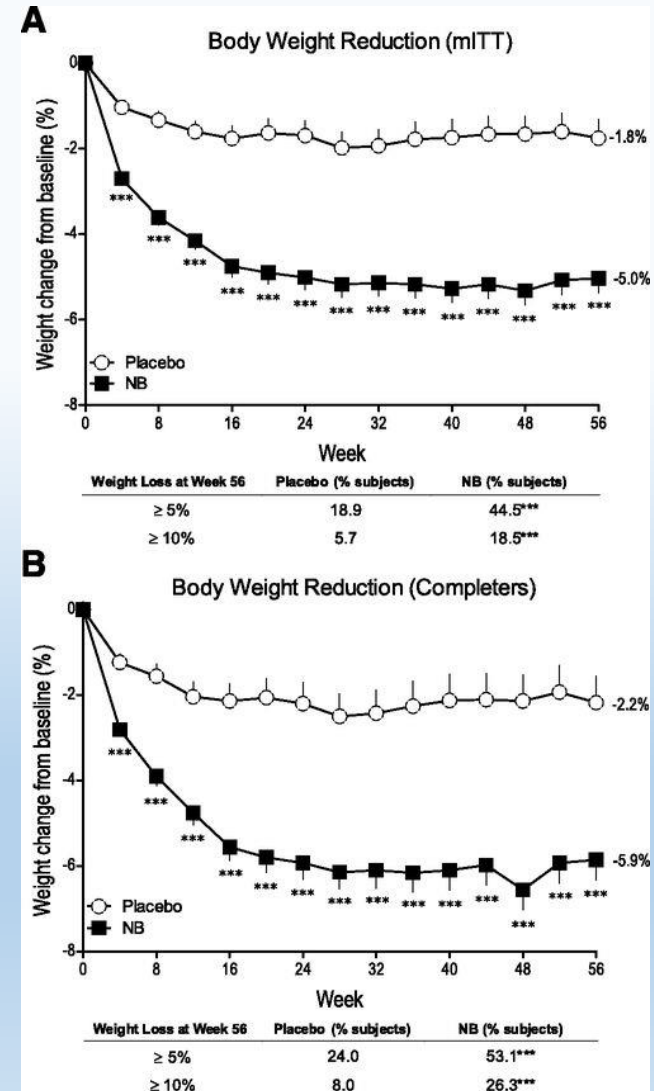


- Vaimentaa näläntunnetta ja voi auttaa syömisen hallinnassa
- bupropioni vähentää dopamiinin ja noradrenaliinin takaisinottoa ja naltreksoni estää muutoin aktivoituvaa aivojen välittäjäaineiden palautejärjestelmää ja vahvistaa bupropionin vaikutusta energiatasapainoon
- Pro-opiomelanokorttiin neuronien neuronal fireing, lisää melanokorttiineja, joilla on anorektisiä vaikutuksia ja ne säätelevät energiatasapainoa
- Mesolimbisen dopaminenerginen palkitsemisjärjestelmä

Naltreksoni ja bupropioni, Mysimba

Hollander P, et al. Effects of naltrexone sustained-release/bupropion sustained-release combination therapy on body weight and glycemic parameters in overweight and obese patients with type 2 diabetes. Diabetes Care 2013

- Laihtumistulos 6,4 vs 1,2%, COR I Ja CORII tutkimuksissa (ei dm)
- ylipainoiset T2DM potilaat laihtuvat -5 vs 1,8 %
- Ero insuliinireistensissä, rasvakudoksen metaboliassa, muut diabeteslääkkeet mahd vaikuttavat
- Ei insuliinilääkittyjä
- $\geq 5\%$ painonlasku 44.5 vs. 18.9%
- $\frac{1}{4}$ saavutti yli 10 kg painonlaskun
- HbA1c lasku -0,6 vs -0,1%, [1]
- Triglyseridit ja HDL kolesteroli paranivat
- HOMA-IR ei tilastolisesti merkitsevää muutosta, mutta vyötärömitta pieni
- Ruokavaliosta -500 kcal/pv, ruokavalio-ohjausta, opaskirjasia, suostus lisätä liikuntaa, kävelyä 30 min/pv



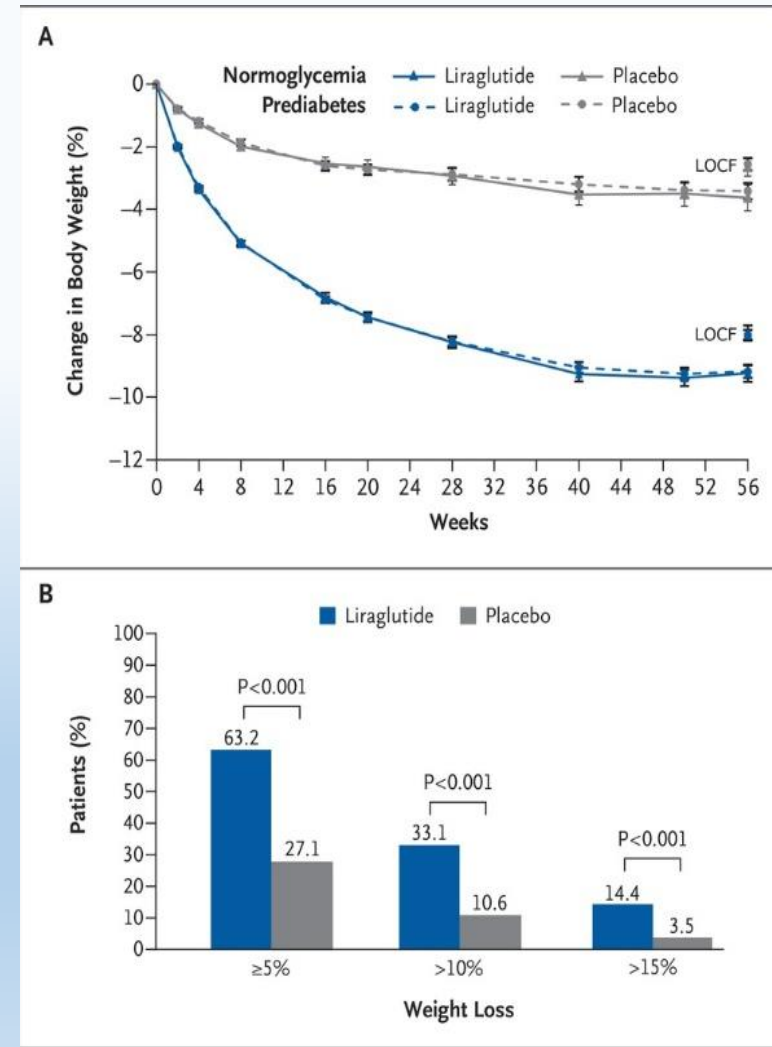
Naltreksoni ja bupropioni yhdistelmä, Mysimba

- Keskeyttäneitä 47,8% vs placebo 41,2 %
- sivuvaikutuksia 29,3 vs 15,3%: Pahoinvointi, ummetus, oksentelu ja ripuli
- Pahoinvoinnin takia lopetti 9,6 % ensimmäisen 4 viikon aikana
- Ei saa käyttää jos kouristuskohtauksia tai hoitamaton verenpainesairaus, maksan- tai munuaisten vaikea vajaatoiminta, lääkeaineinteraktiot

GLP1-analogi, liraglutidi, Saxenda

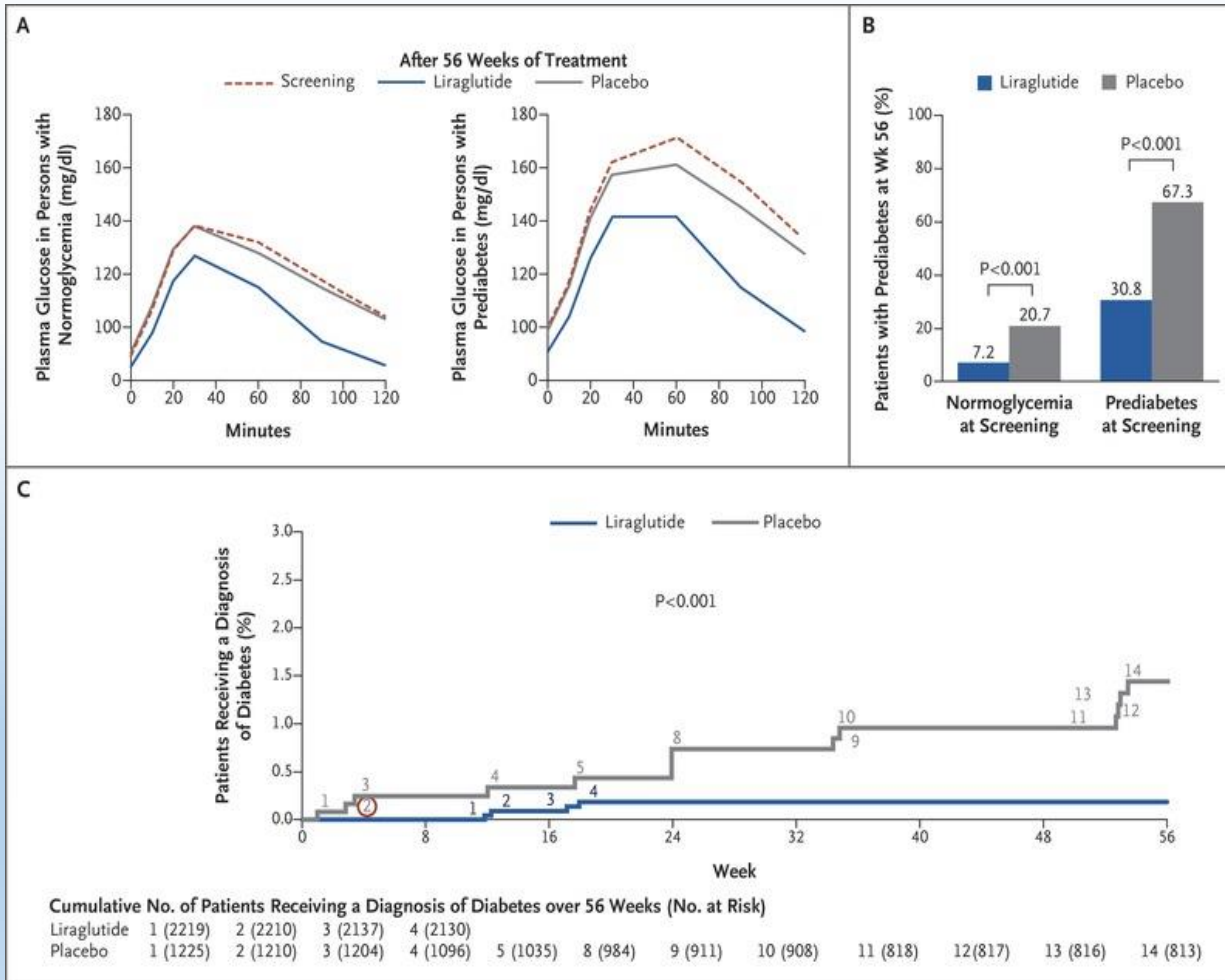
Xavier Pi-Sunyer, et al. A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management N Engl J Med 2015

- Aivojen GLP-1-reseptorit: kylläisyys
- Vatsalaukun GLP-1-reseptorit: tyhjeneminen hidastuu, kylläisyys kestää pidempään
- BMI 38.3 ± 6.4
- keskimäärin 8,4 kg laihtuminen, lumelääkeryhmässä 2,8 kg
- > 5 % laihtui 63 % ja lumelääkeryhmässä 27 %
- Vyötärön ympärys pieneni, systolinen ja diastolinen verenpaine laski, inflammatoriset markerit laskivat, lipidit kohenivat vain lievästi
- LEADER-tutkimus: liraglutidi 1,8 mg/vrk vähensi valtimotautitapahtumia ja –kuolleisuutta. Marso SP, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med 2016



Liraglutidi 3 mg/ 56 vk vähensi T2DM riskiä 79%

Xavier Pi-Sunyer, et al. A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management N Engl J Med 2015



- Liraglutidiryhmässä paastoverensokerit ja aterian jälkeiset verensokerit matalammat
- Beetasolutoiminta ja insuliiniherkkyys paranivat
- T2DM puhkeaminen lykkääntyi 2,7 kertaa pidemmäksi kuin elintaparyhmässä
- Laihtumisen ja verensokerisäätelyn paranemisen ansiosta

Liraglutidi sivuvaikutukset

Xavier Pi-Sunyer, et al. A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management N Engl J Med 2015

Table 3. Adverse Events and Serious Adverse Events.*

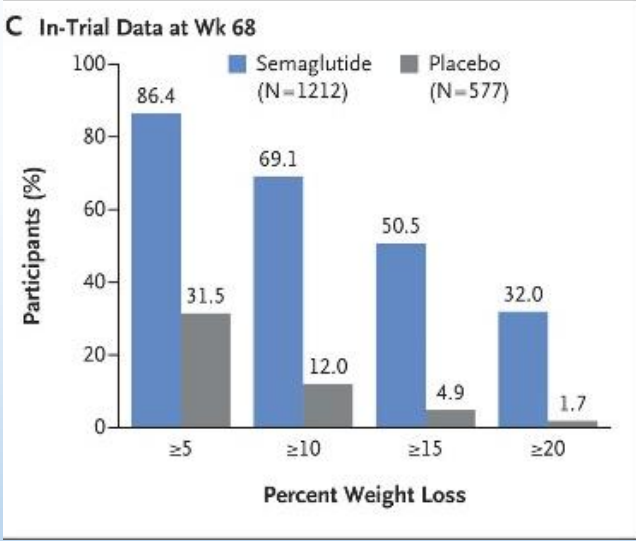
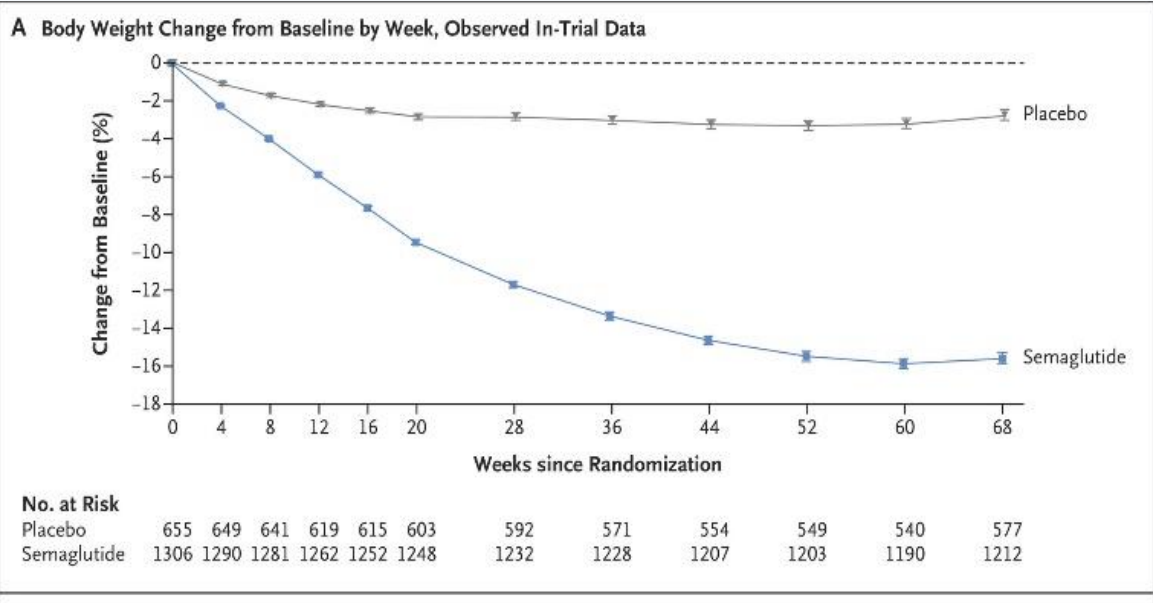
Event	Liraglutide (N=2481)			Placebo (N=1242)		
	No. of Patients (%)	No. of Events	Event Rate per 100 Exposure-Years	No. of Patients (%)	No. of Events	Event Rate per 100 Exposure-Years
Adverse events in ≥5% of patients	1992 (80.3)	7191	321.8	786 (63.3)	2068	193.7
Nausea	997 (40.2)	1429	63.9	183 (14.7)	223	20.9
Diarrhea	518 (20.9)	754	33.7	115 (9.3)	142	13.3
Constipation	495 (20.0)	593	26.5	108 (8.7)	121	11.3
Vomiting	404 (16.3)	597	26.7	51 (4.1)	62	5.8
Dyspepsia	236 (9.5)	282	12.6	39 (3.1)	44	4.1
Upper abdominal pain	141 (5.7)	171	7.7	43 (3.5)	49	4.6
Abdominal pain	130 (5.2)	163	7.3	43 (3.5)	53	5.0
Nasopharyngitis	427 (17.2)	586	26.2	234 (18.8)	302	28.3
Upper respiratory tract infection	213 (8.6)	247	11.1	122 (9.8)	149	14.0
Sinusitis	128 (5.2)	141	6.3	73 (5.9)	95	8.9
Influenza	144 (5.8)	170	7.6	66 (5.3)	84	7.9
Headache	327 (13.2)	441	19.7	154 (12.4)	220	20.6
Dizziness	167 (6.7)	203	9.1	60 (4.8)	65	6.1
Decreased appetite	267 (10.8)	283	12.7	38 (3.1)	39	3.7
Back pain	171 (6.9)	210	9.4	105 (8.5)	121	11.3
Arthralgia	125 (5.0)	133	6.0	71 (5.7)	80	7.5
Fatigue	185 (7.5)	203	9.1	65 (5.2)	72	6.7
Injection-site hematoma	142 (5.7)	154	6.9	93 (7.5)	101	9.5
Serious adverse events in ≥0.2% of patients	154 (6.2)	194	8.7	62 (5.0)	75	7.0
Cholelithiasis	20 (0.8)	20	0.9	5 (0.4)	5	0.5
Cholecystitis acute	12 (0.5)	12	0.5	0	0	0.0
Osteoarthritis	6 (0.2)	7	0.3	0	0	0.0
Intervertebral disc protrusion	5 (0.2)	5	0.2	1 (0.1)	1	0.1
Pancreatitis acute†	4 (0.2)	4	0.2	0	0	0.0
Cholecystitis	4 (0.2)	4	0.2	0	0	0.0
Breast cancer	4 (0.2)	4	0.2	1 (0.1)	1	0.1
Back pain	2 (0.1)	2	<0.1	2 (0.2)	2	0.2
Uterine leiomyoma	1 (<0.1)	1	<0.1	2 (0.2)	2	0.2
Cellulitis	1 (<0.1)	1	<0.1	3 (0.2)	3	0.3
Gastroesophageal reflux disease	0	0	0.0	2 (0.2)	2	0.2
Bronchitis	0	0	0.0	2 (0.2)	2	0.2
Bladder prolapse	0	0	0.0	2 (0.2)	2	0.2
Chest pain	0	0	0.0	3 (0.2)	3	0.3

* Adverse events and serious adverse events that occurred up to and including week 58 among patients in the safety-analysis set are included and are presented by their preferred terms from the Medical Dictionary for Regulatory Activities. Events are included if they had an onset date on or after the first day the study drug was administered and no later than 14 days after the last day the study drug was administered. † "Pancreatitis acute" was reported as serious by the investigator but was classified as mild according to revised Atlanta classification of acute pancreatitis.¹⁹

- Sappirakkoon liittyviä ongelmia liraglutidi ryhmässä enemmän 61/2481 potilasta [2.5%], 3.1 tapahtumaa per 100 potilasvuotta
- Plaseboryhmässä 12/1242 potilasta [1.0%], 1.4 tapahtumaa per 100 potilasvuotta
- Sappikivet, sappirakkotulehdus
- Elektiivinen sappirakon poisto lääkeryhmässä 40:lle vs 6:lle
- liittyi suurempaan painonlaskuun
- 11 pankreatiittia
- 10/2481 liraglutidi ryhmässä (0.4%)
 - 9 lieviä
 - 5 liittyi sappikiviin
 - 1 sappipankeratiitti plasebo ryhmässä (<0.1%)

Semaglutidi 2,4 mg/vk 1 v tulokset

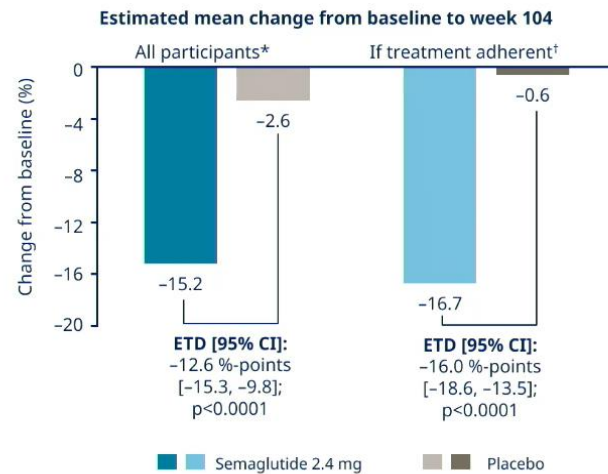
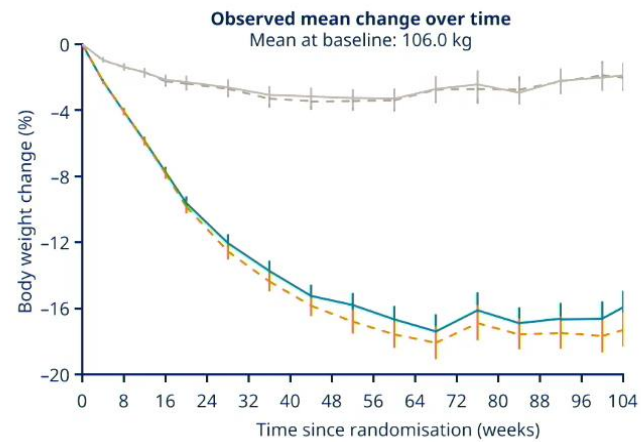
Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity, STEP 1 Study Group
 John P.H. Wilding, N Engl J Med 2021



Semaglutidi 2,4 mg/vk säilyttää tehonsa 2 v ajan

Novo Nordisk, STEP 5, ECO 2022

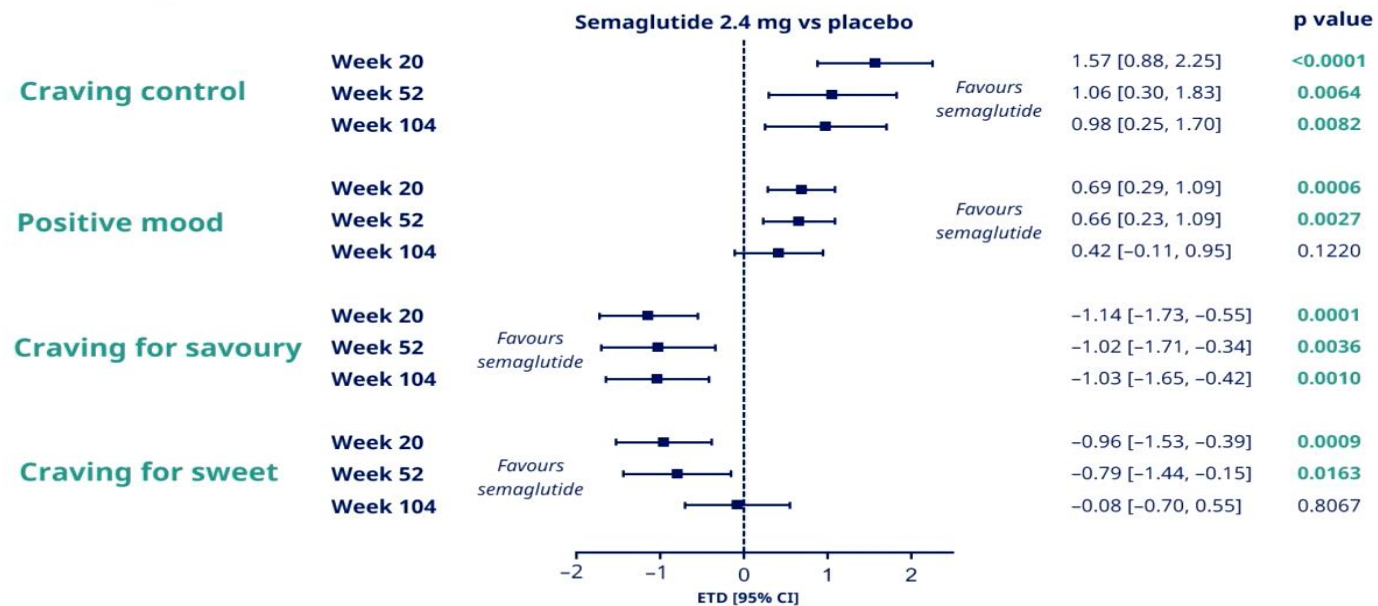
Change in body weight with 2 years of semaglutide 2.4 mg STEP 5 overall population



Semaglutidi vaikuttaa mielitekoihin

STEP 5, Rachel Batterham ECO 5.5.2022

Change in CoEQ domain scores



CoEQ was assessed in 88 participants in the semaglutide group and 86 in the placebo group. P values are not adjusted for multiplicity. Data are based on the treatment policy estimand (assesses treatment effect regardless of treatment discontinuation or rescue intervention). CI, confidence interval; CoEQ, control of eating questionnaire; ETD, estimated treatment difference.

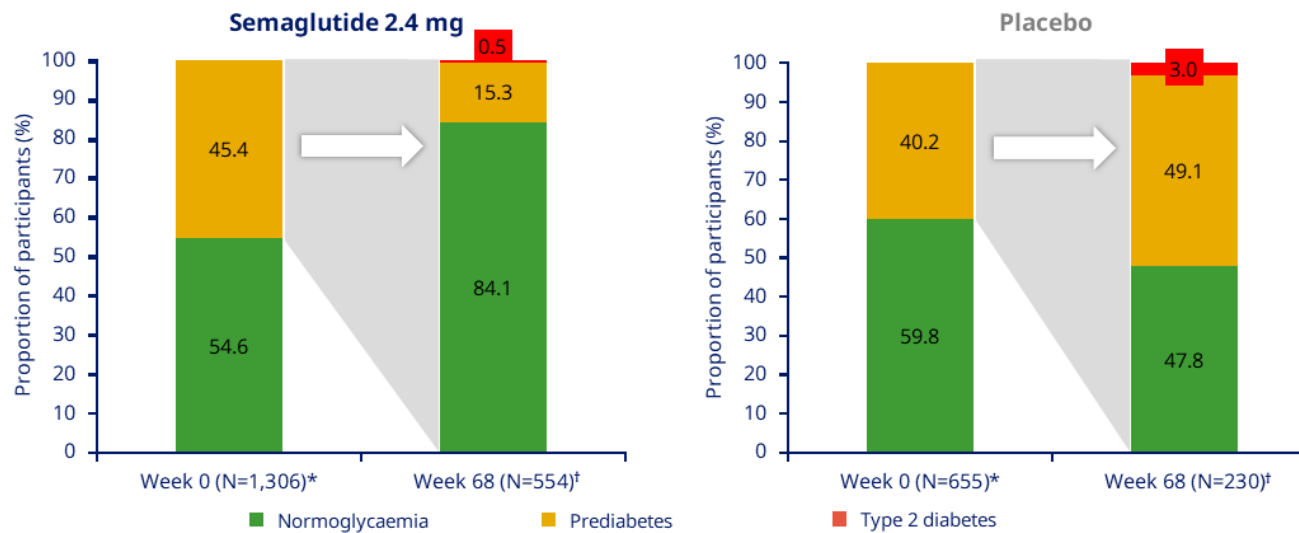
Batterham RL, et al. Presented at Zoom Forward 2022, 4-7 May 2022, virtual and in-person (Maastricht, the Netherlands) meeting.

Semaglutide 2.4 mg ja esidiabetes

STEP 1 Trial, Leigh Perreault, EASD 2021



Shift in glycaemic status from baseline to week 68 Participants with prediabetes at baseline



In the semaglutide group, the majority of participants who reverted from prediabetes to normoglycaemia achieved weight loss $\geq 10\%$

Data are observed data during the in-trial period (regardless of treatment discontinuation or rescue intervention). Glycaemic category was evaluated by the investigator based on all available relevant information (e.g. concomitant medication, medical records, and blood glucose parameters) in accordance with American Diabetes Association definitions.

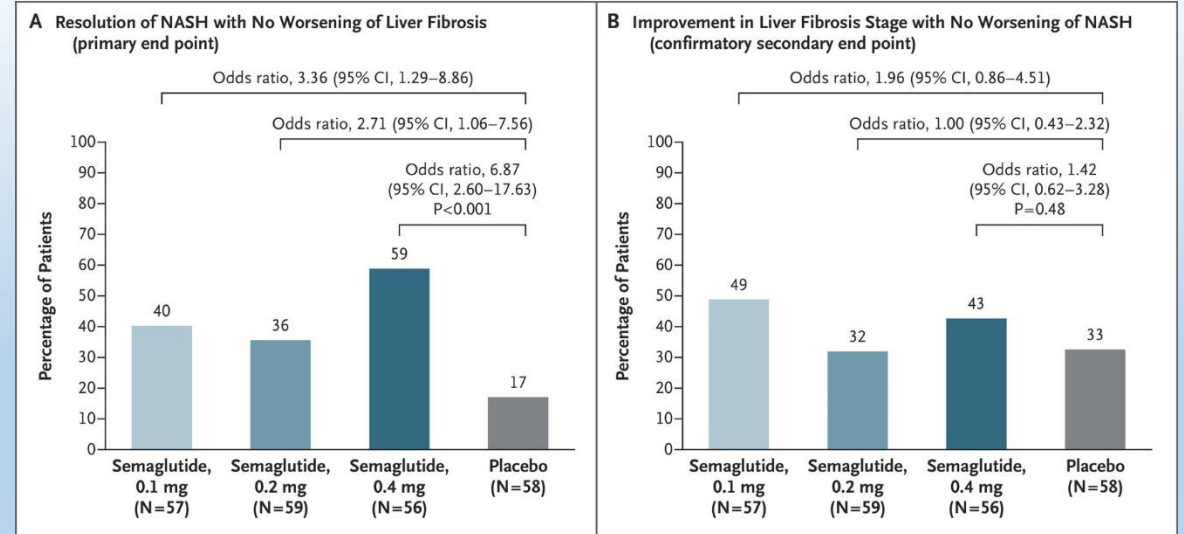
*Number of participants in overall population; †Number of participants with prediabetes at baseline and evaluable data at week 68.

Perreault L, et al. Presented at the European Association for the Study of Diabetes (EASD) 57th Annual Meeting, 27 September - 01 October, 2021.

GLP1 analogit vähentävät fibroosia NASH:ssa

- Liraglutidi 1,8 mg x1 48 vk
- Rasvamaksa parantui (maksabiopsia)
 - 9/23 (39%) liraglutidi ryhmässä
 - 2/22 (9%) placebo ryhmässä
- Fibroosi eteni
 - 2/23 (9%) liraglutidi ryhmässä
 - 8/22 (36%) placebo ryhmässä
- Ei merkittävää muutosta NAFLD aktiviteetti scoressa (vs pioglitazone, vitamin E, obeticholic happo)
- Yhdistelmä suorasta maksa vaikutuksesta, painon laskusta ja sokeritasapainon korjaantumisesta
- Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study, Armstrong MJ, Lancet November 19, 2015

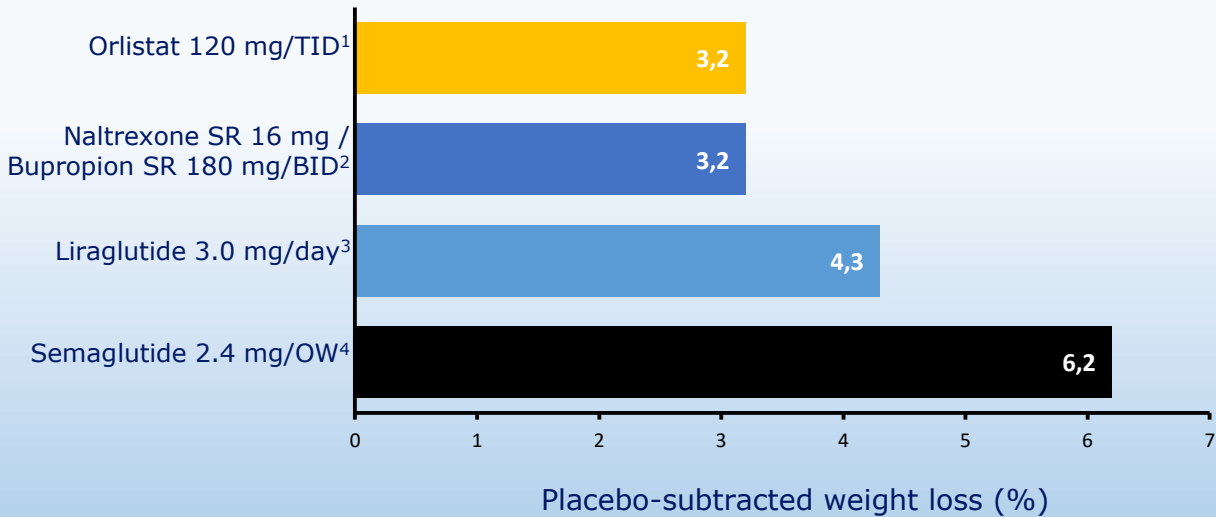
- Semaglutide 0,4 mg x1 paransi NASH ja vähensi fibroosia 37% vs 15% plaseboryhmässä
- 13% painonlasku
- Philip N. Newsome, N Engl J Med 2021; 384:1113-1124



Lihavuuslääkkeiden teho on T2DM sairastavilla heikompi

(STEP 2), Melanie Davies, Lancet 2021

Efficacy of current obesity pharmacotherapies in people with T2D

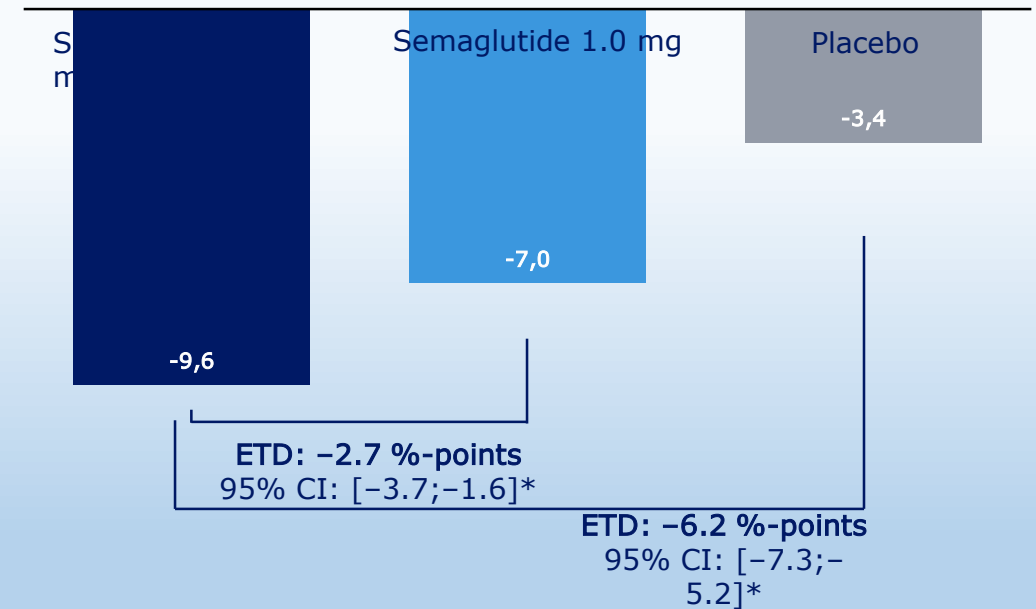


*p<0.001. †Treatment policy estimand.

BID, two times a day; ER, extended release; ETD, estimated treatment difference; OW, once weekly; SR, sustained release; T2D, type 2 diabetes; TID, three times daily

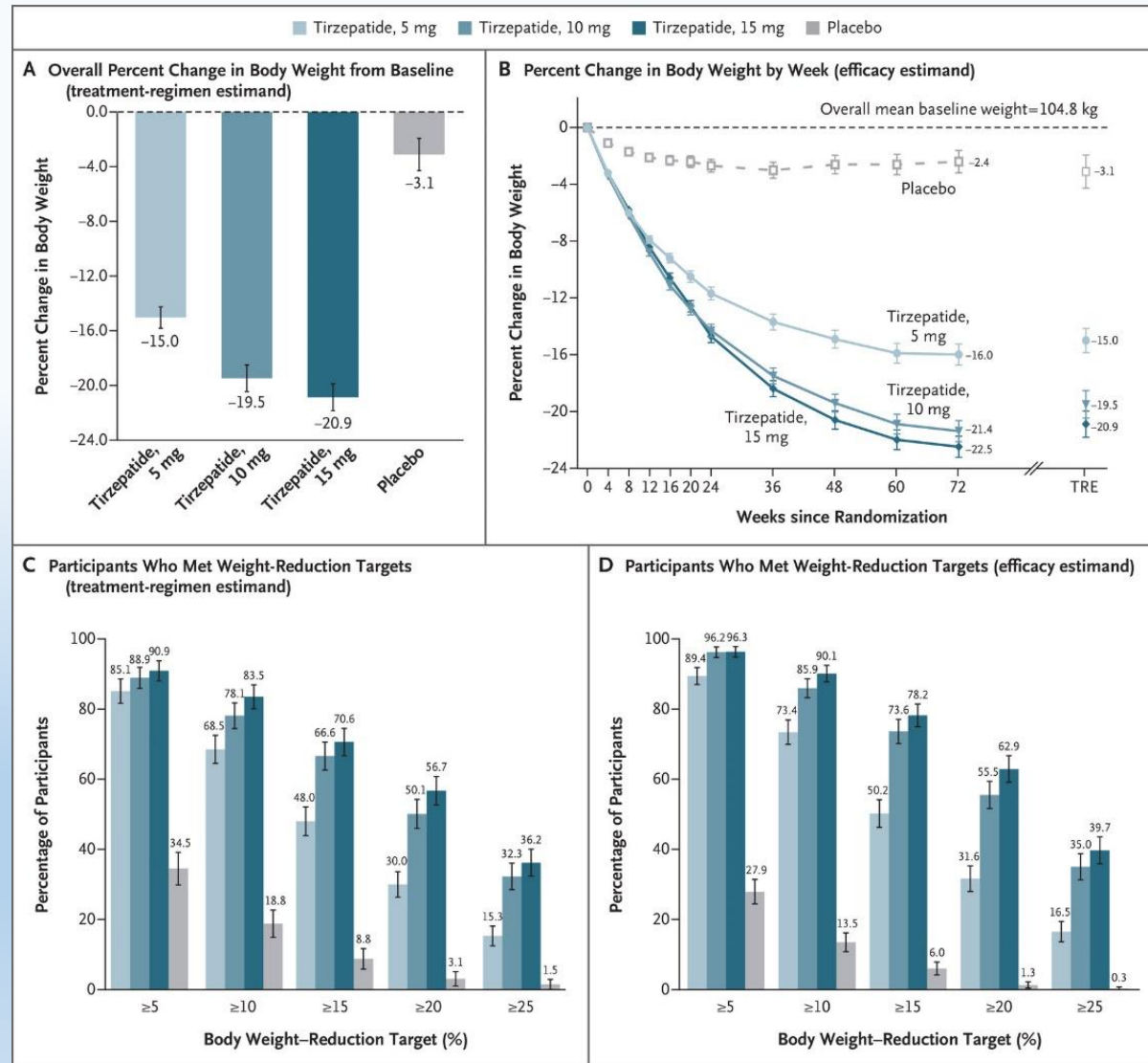
1. Berne C et al. Diabet Med 2005;22:612-8; 2. Hollander P et al. Diabetes Care 2013;36:4022-9; 3. Garvey WT et al. Diabetes Care 2020;45:1085-93; 4. Davies M et al. Lancet 2021;397:971-84.

STEP 2: Estimated change in body weight in people with T2D and overweight or obesity, from baseline to week 68 (%)^{†4}



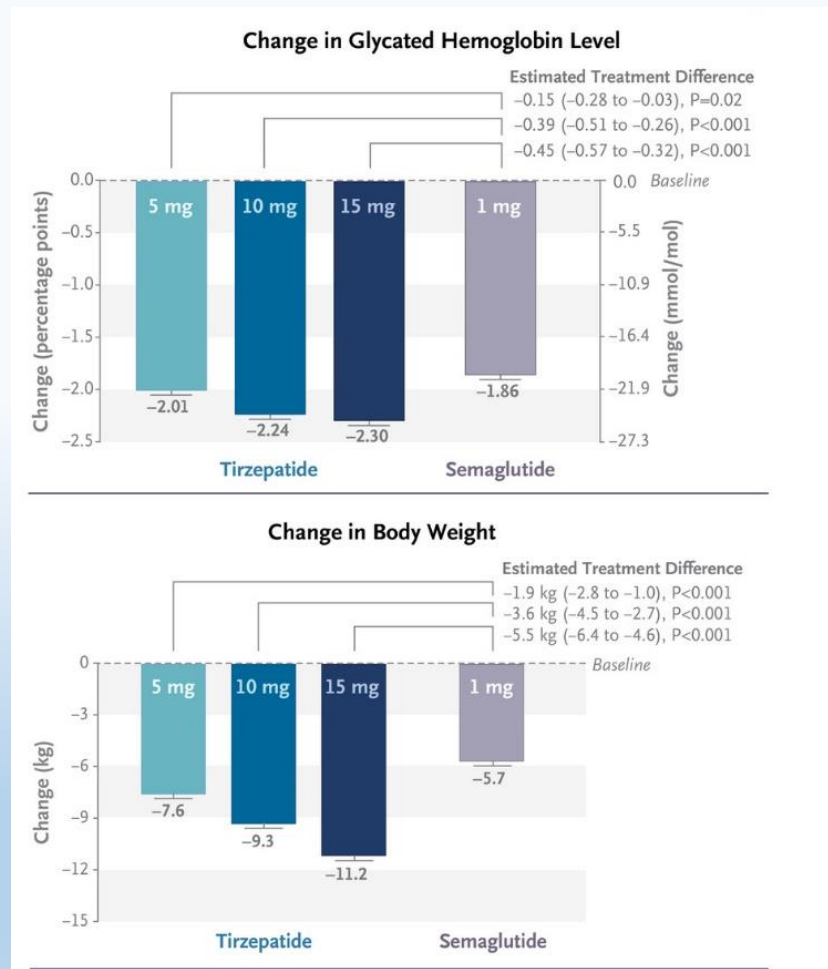
Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity, SURMOUNT-1

Ania M. Jastreboff, N Engl J Med 2022



Tirzepatide vs Semaglutide 1mg T2DM potilaille





Juan P. Frías, N Engl J Med 2021



Lääkehoidon valinta fenotyypin mukaan paransi laihtumistulosta x1,75

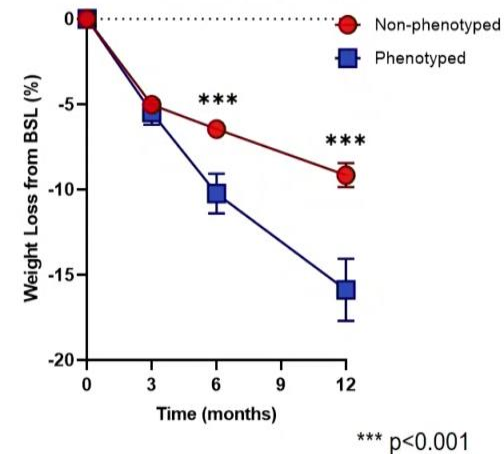
Acosta A et al, Obesity 2021

Phenotype-guided Interventions (WORKING HYPOTHESIS)

	 Hungry brain	 Hungry gut	 Emotional hunger	 Slow Burn
LIFESTYLE INTERVENTION	<ul style="list-style-type: none"> Hungry brain diet 	<ul style="list-style-type: none"> Hungry gut diet 	<ul style="list-style-type: none"> Behavioral therapy Hungry feelings diet 	<ul style="list-style-type: none"> Intense exercise plan Slow burn diet
MEDICATION**	<ul style="list-style-type: none"> Phentermine-Topiramate ER 	<ul style="list-style-type: none"> Liraglutide Semaglutide 	<ul style="list-style-type: none"> Bupropion-Naltrexone SR 	
ENDOSCOPY**	<ul style="list-style-type: none"> Vagal nerve block Endoscopy sleeve gastropasty 	<ul style="list-style-type: none"> Intragastric balloons Intragastric gels 		
SURGERY	<ul style="list-style-type: none"> Laparoscopic sleeve gastrectomy 	<ul style="list-style-type: none"> Roux-en-Y gastric bypass 		

¹ Acosta A, Camilleri, et al., Gastroenterology. 2015
² Acosta A, et al., Physiology Reports, 2015
³ Halawi H, Camilleri, et al., Lancet GI. 2017
⁴ Gomez V, et al., Obesity. 2016
⁵ Abu Dayyeh BK, et al., Clin Gastroenterol Hepatol. 2017
⁶ Vargas EJ, et al., BMJ Open Gastroenterol. 2019
⁷ Vargas EJ, et al., Clin Gastroenterol Hepatol. 2020

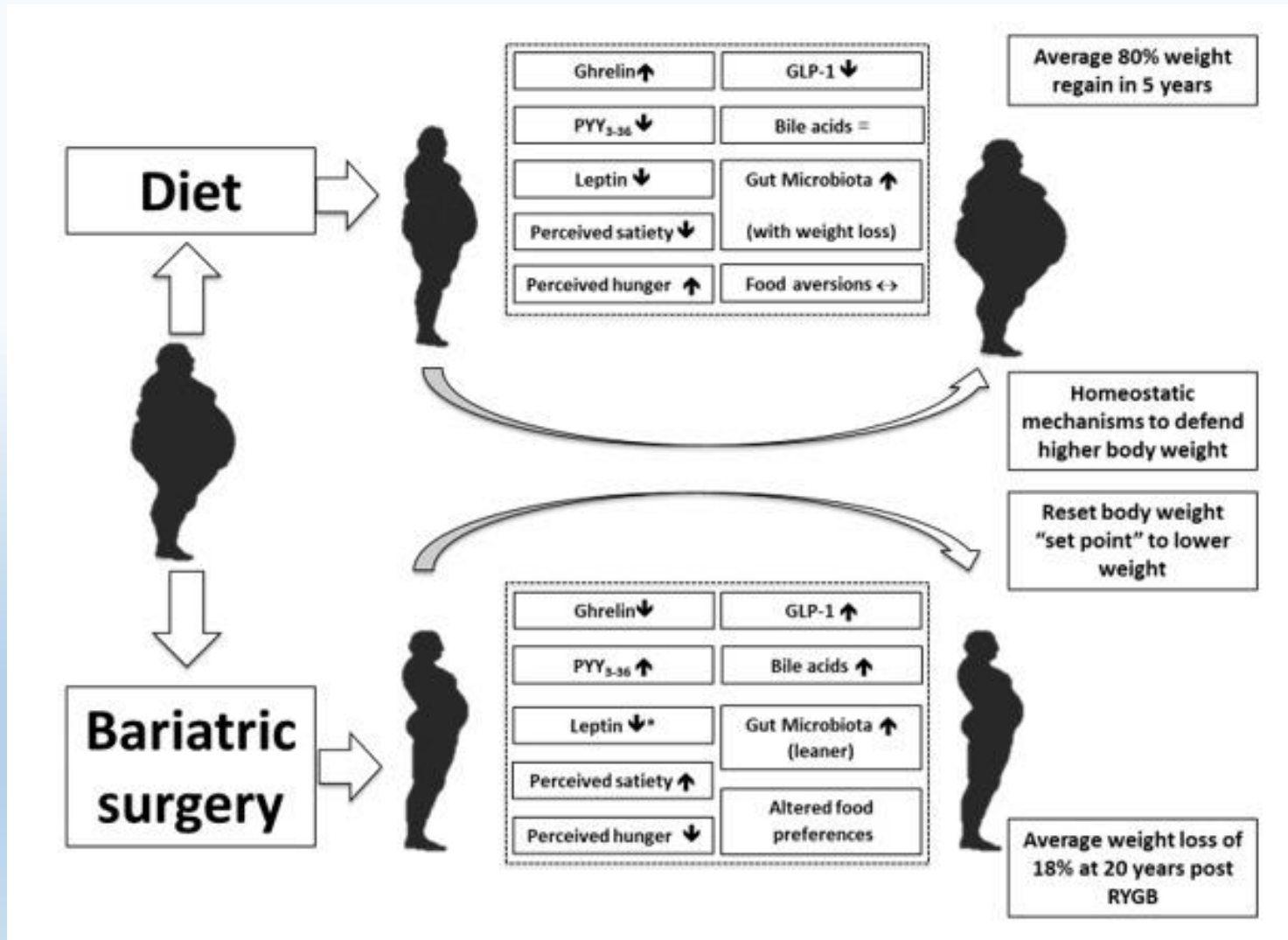
Phenotype-guided AOMs: Real-world



Acosta A, Camilleri M, et al, Obesity, 2021

Laihtuminen laukaisee kompensatoriset mekanismit

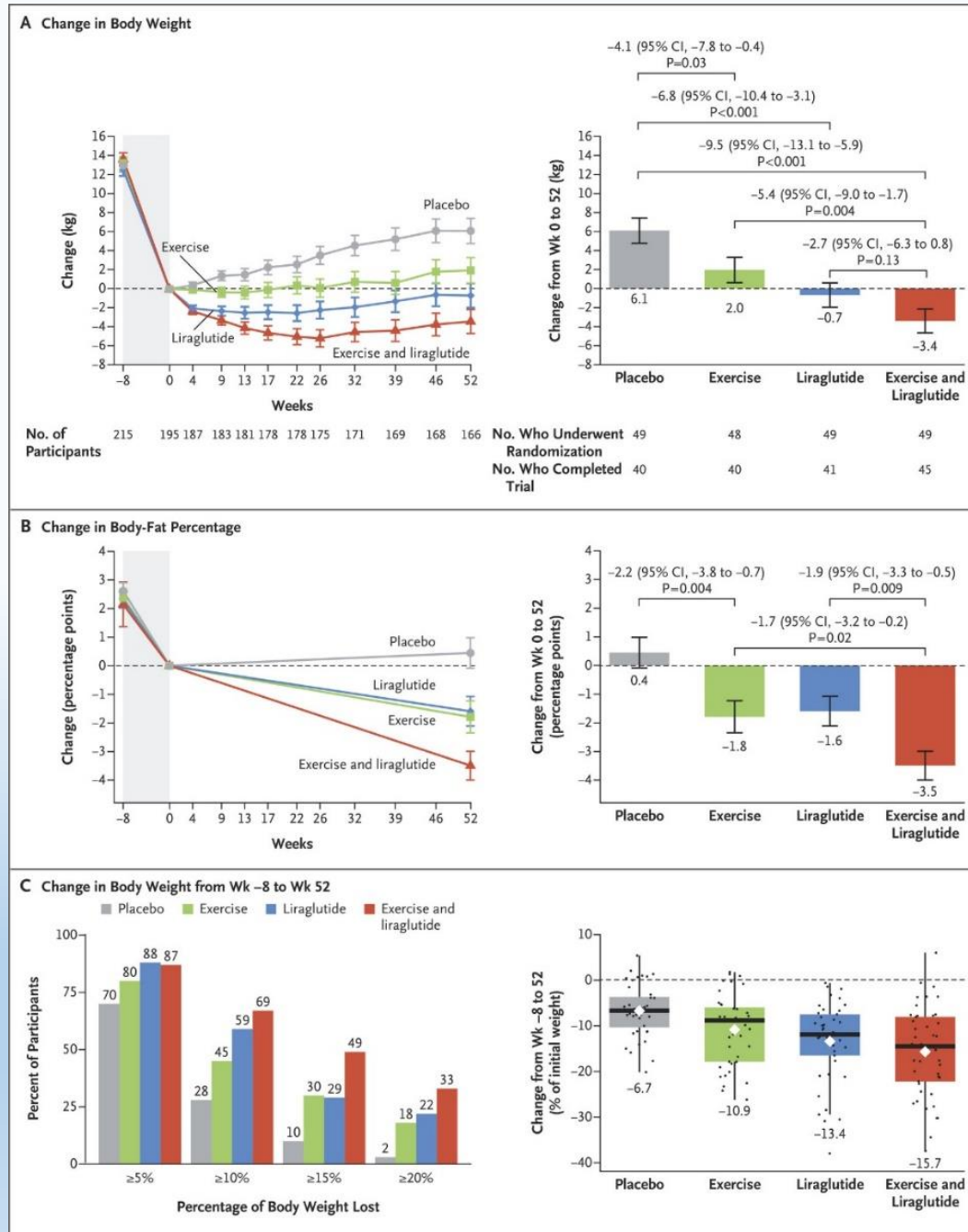
Endocrinology of the Gut and the Regulation of Body Weight and Metabolism, ncb.nlm.nih.govNIH Last Update: April 25, 2020.
Andrea Pucci and Rachel L Batterham



Painonhallinta ENE päättymisen jälkeen

Julie R. Lundgren. Healthy Weight Loss Maintenance with Exercise, Liraglutide, or Both Combined,, N Engl J Med 2021

- 8 vk ENE -13.1 kg (12 %) painon lasku
- 1 v seurannassa kaikissa jatkohoitoryhmissä parempi painonhallinta kuin plasebo ryhmässä, jossa paino nousi 6,1 kg
- yhdistetty liikunta ja liraglutidi lääkehoito johti vielä 3,4 kg lisäpainon laskuun, kehon rasvapitoisuus väheni eniten
- Vain yhdistelmä pienensi vyötärönympärystä ja laski HOMA-IR



• Laihtuminen on

- Insuliiniresistentin
- rasvamaksa
- esidiabetesta sairastavan
- T2DM sairastavan

potilaan **täsmähoitoa**

• Lääkehoidot tukevat elintapamuutoksia

- Yli 5% painonlaskulla saavutetaan merkittäviä terveyshyötyjä

©Juba Tuomola



www.lihavuuslaakarit.fi/liityjaseneksi/



Suomen
Lihavuuslääkäriyhdistys ry