

XIII. SZEGEDI DIABÉTESZ NAP 2018. november 23-24.

Tudományos előadás kivonatok

Változatlan célok – módosult hangsúlyok a 2-es típusú diabetes vércukorcsökkentő kezelésében

Prof. Dr. Winkler Gábor

Jól ismert, hogy a még felfutó ágba lévő, de már széles, sőt, mind szélesebb körben – eredményesen – alkalmazott rosiglitazon myocardialis infarctust és keringési eredetű halálozást fokozó hatásáról közzétett meta-analízis alapvető szemléletváltást hozott a 2-es típusú diabetes (T2DM) vércukorcsökkentő kezelésében. Alapvető követelmény lett az újonnan forgalomba kerülő antidiabeticumok keringési biztonságosságának – azon belül a hypoglykaemia kockázatának, a testsúlyra, a vérnyomás- és vérzsír értékekre gyakorolt hatásának – vizsgálata. További, kiemelt hangsúlyt kapott a felismeréstől kezdve célértékre törekvő kezelés, ennek érdekében az időben történő kezelésváltás és mindezek együttes figyelembevételével, az individuális kezelési célok meghatározása.

Az alacsony hypoglykaemia kockázatú, testsúly-semleges vagy -előnyös három újabb készítménycsoport, a dipeptidil peptidase (DPP)-4 gátlók, a glukagonszerű peptid (GLP)-1 receptor agonisták és a nátrium-glukóz kotranszporter (SGLT)-2 gátlók keringési kimenetelre gyakorolt hatásának vizsgálatára indított prospektív tanulmányok eltérő eredményeket hoztak. A súlyos keringési események (MACE) összetett végpontja tekintetében a non-inferioritás, azaz a kontroll ágon lévőkénél (placebóval kiegészített kezelésben részesülőkénél) nem rosszabb eredmény minden vizsgált készítmény esetében igazolódott, de a saxagliptinnel indított SAVOR-TIMI esetében a szívelégtelenség miatti kórházba utalások száma szignifikáns mértékű, az alogliptinnel végzett EXAMINE vizsgálat tendenciaszerű fokozódását igazolta. E készítmények testsúlyra gyakorolt hatása is csak neutrális természetű. Ezzel szemben a másik két gyógyszercsoportban a liraglutid alkalmazását elemző LEADER és a semaglutid parenteralis változatával indított SUSTAIN-6, illetve az empagliflozinnal folytatott EMPA-REG OUTCOME és a canagliflozinnal indított CANVAS program superioritást támasztott alá. (Az előzetes hírek szerint az egyik elsődleges végpont tekintetében superioritás igazolható a dapagliflozinnal folytatott DECLARE TIMI 58 vizsgálatban is, az adatokat tartalmazó közlemény azonban e sorok íródásakor még nem jelent meg.) Ráadásul, mindkét gyógyszercsoport testsúlycsökkentő természetű, előnyösen befolyásolja a vérnyomást és a vérzsír értékeket (sőt, experimentális megfigyelések alapján csökkent[het]i a máj steatosisát). Mindez, kombinációkban preferált alkalmazásukat támasztja alá. Mind a GLP-1 agonisták, mind az SGLT-2 gátlók esetében vesevédő hatást is igazoltak, ami a microalbuminuria mérséklésén túl az SGLT-2 gátlók esetében különösen kifejezett: helyreállítják a tubulo-glomerularis feed-back-et, csökkentik a mesangialis matrix expansióját.

A T2DM-ben végzett négy nagy prospektív vizsgálat, a UKPDS, az ACCORD, ADVANCE és a VADT eredménye azt igazolta, hogy csak a korán, a felismerést követően kezdett célértékre törekvő kezelés csökkentheti a diabetest kísérő nagy-érszövődmény (myocardialis

infarctus és össz-halálozás) előfordulását. Újabb, az angol Clinical Practice Research Datalink (CPRD) adatbázis felhasználásával végzett követéses elemzések azt is igazolták, hogy a célértékre törő kezelés ($HbA_{1c} \leq 7,0\%$) egyéves késése fokozta mind a szívinfarktus, mind a szívelégtelenség, mind a stroke relatív kockázatát azokéhoz képest, akik célértékre történő kezelése a T2DM felismerését követő fél éven belül megkezdődött. Már féléves késés is kimutatható kockázatfokozódással járt! Hasonló következtetésre jutott egy másik, kisebb esetszámú tizenkét éves követéses vizsgálat is. Pozitív korreláció volt kimutatható a metformin monoterápia bevezetése után fél évvel elért HbA_{1c} érték és a kumulatív keringési kockázat mértéke között.

A már említett CPRD adatbázis másik elemzése arra hívta fel a figyelmet, hogy noha az irányelvek egyértelműen leszögezik a háromhavonkénti anyagcsere ellenőrzés és a szükség szerinti kezelésváltás megtörténtét, a gyakorlat ettől jelentősen elmarad. Akár egy, akár két vagy több antidiabeticum egyidejű alkalmazásáról van szó, a kezelésváltás legfeljebb 1,9-7,0 év elteltével történik meg!

A hatályos kezelési irányelvek túlnyomó többsége a $<6,5 - <7,0\%$ HbA_{1c} érték követését tűzi ki célul, ezen belül azonban individuális kezelési cél meghatározását tanácsolja. Intolerancia/ellenjavallat hiányában a metformin az elsőként választandó vércukorcsökkentő, a második készítmény mérlegelésekor azonban már az Amerikai Diabetes Társaság (ADA) 2018-as irányelve coronariasclerosis (pontosabban: atherosclerotikus cardiovascularis betegség: ASCVD) meglétét, vagy hiányát javasolta figyelembe venni. Előbbi esetben GLP-1 receptor agonista vagy SGLT-2 gátló választását javasolta, míg az utóbbi esetben a kombináció szélesebb köre jöhetett szóba.

Az októberben sora került, berlini EASD kongresszuson ismertették az ADA-EASD legújabb kezelési iránymutatását, amely tovább finomította az ADA 2018-as állásfoglalásában megismerteket. Eszerint, ha az ASCVD és/vagy krónikus vesebetegség (vesekárosodás) kimutatható, és az ASCVD a kifejezettebb, metformin mellé előnyös keringési hatású GLP-1 receptor agonista vagy SGLT-2 gátló készítmény alkalmazása javasolt. Ha a szívelégtelenség, vagy a vesekárosodás a meghatározó, előnyös keringési hatású SGLT-2 gátló alkalmazása tanácsolt.

Az áttekintett adatok jól szemléltetik, hogy a vércukorcsökkentő kezelés célja, a felismeréstől kezdve célértékre törő kezelés nem változott, hangsúlyai azonban módosultak, az individuális célok felmérése és meghatározása mellett kiemelt hangsúlyt kapott a keringés- és vesevédelem.

Metabolikus szindróma és 2-es típusú diabetes mellitus gyermek- és serdülőkorban

Prof. Dr. Barkai László

Napjainkban a gyermekkori elhízás elterjedésével párhuzamosan a metabolikus szindróma és a 2-es típusú diabetes mellitus gyakorisága is növekszik. Elhízott gyermekekben a fokozott kardiovasculáris kockázat jeleként az abdominális adipositas, atherogen dyslipidaemia, magasvérnyomás és a szénhidrátanyagcsere zavara mellett egyéb komorbiditások is megjelenhetnek (NAFLD, hyperurikaemia, OSA stb.), melyek prediktivitása a felnőttkori kórállapotok vonatkozásában igen erős. A metabolikus szindróma számos definíciója ismeretes gyermekkorban, melyek közül jelenleg az IDF kritériumrendszerének alkalmazása terjedt el széles körben, mely a centrális obesitas mellett a további négy kockázati tényező (emelkedett TG, csökkent HDL-C, emelkedett vérnyomás és vércukor) közül még két állapot jelenlétét írja elő. A metabolikus szindróma előfordulását az átlagos gyermekpopulációban 4-8%, elhízott gyermekek körében 25-50% gyakoriságúnak írja le a szakirodalom. Az egyes komponensek közül leggyakrabban a lipid eltérések, legritkábban a vércukor eltérések mutathatók ki. A kardiovasculáris rizikófaktorok klaszter-szerű társulására számos genetikai és környezeti tényező hajlamosít, amelyek közül az elhízáson túl a családi halmozódás szerepe emelendő ki. Hazai vizsgálatok szerint metabolikus szindrómás gyermekekben pubertás előtt a postprandiális inzulinrezisztencia, serdülőkorban pedig a preprandiális inzulinrezisztencia a jellemző és figyelemre méltó, hogy jelentős mértékű fizikai terhelhetőség csökkenés is kimutatható az érintett gyermekekben. A metabolikus szindróma kezelésében az általános cél a kardiovasculáris betegségek kockázatának csökkentése, a testsúlycsökkentés és az egyes kórállapotok befolyásolása.

A gyermekkori 2-es típusú diabetes rizikótényezői megegyeznek a metabolikus szindróma kockázati faktoraival. Az MDT adatbázis elemzése alapján hazánkban a 0-18 éves korosztályban a diabeteses esetek mintegy 12-15% olyan 2-es típusú cukorbeteg, aki gyógyszeres terápiában részesül. A kórképre utaló figyelemfelkeltő jelek (obesitas, családi előzmény, hypertonia, dyslipidaemia, acanthosis nigricans, PCOS, prematurus adrenarche) alapján a fokozott kockázat megállapítása esetén OGTT elvégzésével a korai esetek kiemelhetők (MDT kockázat alapú szűrés). Gyermekkori 2-es típusú diabetes kezelésében az étrend- és az életmódbeli ajánlások mellett gyógyszeres terápiaként jelenleg engedélyezett szerként az inzulin és a metformin kezelés jön szóba. A gondozás során fiziológias anyagcserekontroll, a társbetegségek kezelése és az akut és krónikus szövődmények elkerülése a legfontosabb cél.

Gyermekkori 2-es típusú diabetes mellitus, mind a 2-es típusú diabetes mellitus vonatkozásában elsődleges szempontként a megelőzésre kell törekedni.

Ritka diabetes formák gyermekkorban. Minden, ami nem 1-es típusú diabetes

Dr. habil. Körner Anna PhD. DSc.

Egészen a közelmúltig az 1-es típusú diabetesen (T1DM) kívül – amely gyermekkorban a diabeteses (D) megbetegedések több mint 95 %-át alkotja - alig diagnosztizáltak más kórformát gyermek-és serdülőkorban. Az elmúlt 10-20 évben a gyermekkori diabetes heterogenitása ugyanakkor egyre nyilvánvalóbbá vált. Az utóbbi időben egyre több közlemény foglalkozik a gyermekkorban fellépő 2-es típusú diabétesszel. Erről a konferencián külön előadás szól, így én saját prezentációmban nem ismertetem. A modern laboratóriumi vizsgálatok elterjedésével a T1DM és a ritkább T2DM mellett a monogén DM számos formája is ismertté vált. Ezekben a kórállapotokban a cukorbetegség általában valamilyen speciális klinikai szindróma képében, illetve jellegzetes életkorban jelentkezik. A monogén D egy gén öröklött mutációjának vagy mutációinak a következménye. Ez lehet domináns vagy recesszív öröklődésű, illetve *de novo* mutáció. Gyermekekben szinte az összes monogén D a β sejt funkcióját szabályozó gének mutációjának a következménye. Ritka esetben a D súlyos inzulinrezisztenciát okozó génmutáció eredménye. A monogén D-ek leggyakoribb típusa a MODY, amely Európában az összes D-es kórforma 1-2 %-át alkotja, és gyakran tévesen T1DM-nek vagy T2DM-nek diagnosztizálják. A betegeket ma genetikai alapon osztályozzuk. A genetikai klasszifikáció segít a megfelelő kezelés megtalálásában, a prognózis meghatározásában és a genetikai tanácsadásban. Napjainkban tizenegy egymástól jól elkülöníthető genetikai etiológiájú monogén D-t ismerünk. Ez magyarázza azt a fenotipikus sokszínűséget, ami a klinikai tünetek alapján MODY-nak kórismézett betegeket jellemzi. A különböző genetikai altípusok különböznek egymástól az életkorban, a hiperglikémia jellegében, a kezelésre adott válaszban és a társuló extrapancreatikus manifesztációkban, ami jól magyarázza, hogy miért nem lehet őket egy kategóriába beleerőltetni.

A gyermekkorban előforduló szénhidrát anyagcsere zavarok sorában külön entitást képvisel a cisztás fibrózishoz (CF) társuló diabétes (CFRD). A CF-ben előforduló kezdeti glukóz intolerancia változó tünetekkel jelentkezik: intermittáló poszt-prandiális HG; csökkent glukóz tolerancia; diabetes éhezési HG-val vagy anélkül. A CF-re jellemző tényezők, amelyek a vércukor ingadozáshoz vezetnek: légzőrendszeri fertőzések, gyulladás; fokozott energia felhasználás; malnutríció; a glukagon hiány; gyomor-bélrendszeri eltérések. A CF-ben fellépő cukorbetegség mind a T1DM-től, mind a T2DM-től különbözik. A betegség prevalenciája változó, a diagnosztikus, illetve szűrési kritériumok változékonysága miatt. CFRD bármely életkorban felléphet, a prevalencia az életkor előre haladtával nő. A CFRD kialakulásában a legfontosabb tényező a súlyos, de nem abszolút inzulinhiány. A diabétesszel nem járó CF-ben az inzulinérzékenység változó (infekció esetén csökken). A diabétesszel szövődött CF esetekben inzulinrezisztencia áll fenn a csökkent perifériás glukóz felvétel, illetve a hepatikus glukózprodukciónak nem megfelelő gátlása miatt.

A szekunder diabetes formák közül gyermekkorban leggyakrabban a poszttranszplantációs diabétesszel (PTDM) találkozunk. Incidenciája 7-45 % között változik, számuk a transzplantációs aktivitás növekedésével párhuzamosan folyamatosan nő. Kialakulásában a transzplantációt kísérő immunszuppresszív és steroid kezelés, az életkor, a testtömeg index (BMI) növekedése, a családi diabetes terheltség és a transzplantáció előtti szénhidrát anyagcserezavar játszanak szerepet. A hiperglikémia fokozza a vérlemezéké összecsapódását, elősegíti a seb befertőződését és dehidrációhoz vezet. A DM hosszútávú szövődményeinek - mint a koronária megbetegedés, illetve perifériás érbetegség – fellépését az

immunoszuppresszív kezelés ismert mellékhatásain keresztül (hiperglikémia, hiperlipidémia, hipertónia) segíti elő. Ezek a hatások allograft elégtelenséghez vezethetnek.

A fentiekben ismertetett entitásoknak a felismerése alapvetően fontos, mert a betegek életkilátásai és a kezelésük eltér a T1DM-től.

Az ifjúkori cukorbetegség speciális klinikai kérdései*

Dr. Baranyi Éva PhD.

Az utóbbi évtizedekben az ifjúkori diabétesz előfordulási gyakorisága számottevően megnőtt: újabb adatok elemzése alapján 2010-2050 között a 15-25 éves korú cukorbetegek számának mintegy 3-4-szeres emelkedése várható.

Annak ellenére, hogy az 1-es típusú cukorbetegség összességének életkilátásai számos országban jelentősen javultak, a 25 év körüli diabéteszesek esetében ez másképpen alakult: halálozási arányuk - az újabb felmérések szerint is - 5-6-szor nagyobb az összpopuláció hasonló adatainál. Ezen túlmenően a 15-29 éves életkor között diagnosztizált 1-es típusú cukorbetegség hosszútávú mortalitása is több, mint négyszeresen meghaladja az átlagnépességét: a halálok az esetek több, mint 50 %-ában a diabétesz akut vagy krónikus szövődménye. A fiatalkori 2-es típusú cukorbetegség esetében sem jobb a helyzet: várható élettartamuk az egészségesekénél 10-15 évvel rövidebb.

E kedvezőtlen jelenségek hátterében számos - elsősorban életkorukkal összefüggő - tényező áll. E felerősülő / fiatal felnőtt korosztályra jellemző problémás testi-lelki sajátosságok, a szociális-egzisztenciális nehézségek (pld. pályaválasztás, munkavállalás), közismertek: ezeket a cukorbetegség még nehezebben elviselhetővé teszi. A rendszeres alkohol fogyasztás, az étkezési betegségek és a depresszió e fiatalok mintegy 30%-át érinti: az utóbbi két elváltozás súlyosabb formái adott esetben az életet is veszélyeztethetik.

Mindezen tényezők számos, az életkilátásokat közvetlenül érintő következménnyel járnak. Ezek közül első helyen a nem megfelelő glikémiás kontroll említendő: az 1-es típusú, 14 – 24 éves cukorbeteg korosztályában a legnagyobb arányú a kívánatosnál magasabb (>7,5 %) HbA1c érték előfordulása és több, mint 40%-uk esetében a HbA1c szint 9% feletti! E fiatalok több, mint 1/3-a részesült kórházi kezelésben akut anyagcsere-kisíklás miatt: ez leggyakrabban a gondozástól távolmaradó, a mentális problémákkal küszködő, a tanulási nehézségekkel bíró esetekben, illetve az elvált szülők gyermekei között fordult elő. E hátrányos helyzetű fiatalok gondozása ezért kitüntetett figyelmet és támogatást igényel.

A kedvezőtlen anyagcserehelyzet és a krónikus vaszkuláris szövődmények szoros kapcsolata közismert és magyarázatot adhat a fent említett mortalitási arányok alakulására. Ezt támasztja alá az is, hogy ifjúkori 1-es típusú diabéteszben az évek előrehaladásával megnövekedett halálozási kockázat egyetlen predictorának a fiatalkori HbA1c értéket találták. Igazolódott az is, hogy az ifjúkorban kezdődő 2-es típusú diabétesz prognózisa az érettkorinál lényegesen kedvezőtlenebb, részben a gyorsabban kialakuló és nagyobb mértékű béta-sejt funkció csökkenés, részben a mikro- és makrovaszkuláris szövődmények korábbi megjelenése miatt. Nehezíti a helyzetet, hogy e 2-es típusú cukorbeteg fiatal korosztály anyagcserevezetésének és vaszkuláris szövődmény prevenciójának még nincsenek az érettkoriakéhoz hasonlóan kikristályosodott irányelvei.

Ifjúkori cukorbetegjeink gondozásával kapcsolatosan tehát számos speciális kihívás és tennivaló vár ránk. Úgy gondoljuk, hogy a felmerülő problémák megoldásához az érintett

egészségügyi szakemberek és gondozottjaik szoros, egymást megértő együttműködése elengedhetetlen.

* A XII. Szegedi Diabétesz Napon elmaradt, de idén megtartásra kerülő előadás anyagának – a tavalyi SZDN Hírmondóban már megjelent - összefoglalója.

A nem szigetsejt eredetű eszméletvesztéses hypoinzulinaemiás hypoglycaemia rejtélye. Az inzulinszerű növekedési faktorok

Prof. Dr. Halmos Tamás

Háttér: Gellhorn (1941) azt találta, hogy human vér beadása hypophysectomizált /mellékvesevelő állomány-eltávolított patkányba vércukor csökkenést idézett elő. Feltételezte, hogy ezt az inzulin okozta. Az 1960-as években tisztázódott, hogy a plazma inzulinszerű aktivitását legalább két komponens okozza: egyik, inzulin antitesttel gátolható (suppressible ILA =SILA), ezt a pancreas inzulinnal lehetett azonosítani. A másik komponens mely inzulin-antitesttel nem gátolható (NSILA=non suppressible ILA). Később ezt a frakciót inzulin-szerű növekedési faktorokként azonosították (IGF I-II =insulin-like growth factor 1 –2). Az IGF-ek létezését először Salmon és Daughaday 1957-ben felfedezték, hogy a növekedési hormon (GH) nem közvetlenül stimulálja a szulfát beépítését a porcba, hanem egy szérumban faktorok keresztül, melyet szulfatációs faktornak, majd szomatomedinnak és végül inzulinszerű növekedési faktor-1-nek és inzulinszerű növekedési faktor-2-nek neveztek. Ezek a faktorok képesek stimulálni a zsírszövetek és az izom glukóz felvételét, és 50% -os homológiát mutatnak az inzulinnal.

Élettan: Az IGF-ek részt vesznek az embrionális fejlődésben és a születés utáni növekedésben. Az IGF-1 fiziológiai hatásai a szövetek növekedése és fejlődése, proliferatív hatás, lipid metabolizmus, túlélés/anti-aging, gyulladáscsökkentő, anabolikus és antioxidáns neuro- és hepatoprotektív tulajdonságok. Az IGF-I szintézist a táplálkozás, exercise és a növekedési hormon (GH) stimulálja a májban és más szövetekben.

Az IGF-2 nek inkább mitogenetikus szerepe van, mind a magzati fejlődésben, mind posztnatálisan. Az IGF-kötő-fehérjék (IGFBP1-6= IGF BOUND PROTEIN) magas affinitással rendelkeznek mind IGF-1, mind IGF-2, iránt, védik az IGF-eket a keringésben és eljuttatják ezeket a megfelelő cél-szövetekhez. Az IGFBP-ek fontos szerepe még, hogy szabályozzák a ligandok biológiai hozzáférhetőségét. Az IGFBP-ek számos biológiai funkcióval is rendelkeznek, részben a “free” (unbound) IGF-ek interakcióján keresztül, a sejt felszíni receptor közvetítésével, részben ligand-független módokon.

Tumorigen hatás? A feltételezés, hogy GH, IGF-I és insulin hozzájárul a rák terjedéséhez, különböző forrásokból táplálkozik, így transzgenikus és „konckout” egér modelleken végzett megfigyelésekből, valamint humán daganat sejtvonalak vizsgálatából eredtek. Megfigyelések alátámasztották egyes daganatok incidencia növekedését emelkedett szérumban IGF-1 szint esetén (következtében?). Növekedésben elmaradt gyermekek GH-val történt tartós kezelése nem járt a rák incidencia növekedésével.

Nem szigetsejt eredetű eszméletvesztéses hypoinzulinaemiás hypoglycaemia: Oka az inkomplet módon kifejlődött túltermelése az IGF-2-nek, ennek a magas molekulású hormonnak, ami az inzulin-receptort stimulálja és növeli a glukóz hasznosulását. Nem szigetsejt tumor- okozta hypoglycaemiás eszméletvesztést az ilyen esetek többségében pro „big”

IGF-2 okozza. Tumoros betegek egy részében a tumorok tökéletlenül szecernált pro-IGF-2-t termelnek, mert bizonyos enzimhiány miatt az érett IGF-2 nem tud képződni. A nagy molekulású „big” IGF-2 a szérumban nem kötődik az IGFBP-3-hoz, könnyebben kerül a véráramba, szabadon fejtheti ki vércukorcsökkentő hatását. Az „éretlen” IGF-2-nek magasabb bioaktivitása van, mint az érett IGF-2-nek. Míg az „érett” IGF-2 67 aminosavból áll, 150 kilodalton súlyú, stabil molekula, addig az „éretlen” big IGF-2 87 aminosavat tartalmaz, nem formál stabil molekulát. A pontos diagnózis miatt, tumoros hypoglykaemiák eseteiben a molekulású meghatározása vezethet exact kórisméhez. A NICTH diagnózisát segítik a hypoglycaemiát okozó IGF-2 molekulásújának, valamint az egyéb glukoregulator hormonoknak a meghatározása. A GH, IGF-1 szérum szintjei általában csökkentek, csak úgy, mint az inzuliné.

„Érett” IGF-2 70-80%-a inaktív formában a keringésben kötő fehérjéhez kapcsolódva (IGFBP-3) található. A magas molekulású IGF-2-nek kisebb az affinitása az IGFBP-3-hoz, ezért a „bioavailabilitása” megnőtt, ami hypoglykaemiát okoz.

Következtetés: "Rejtély" marad, vajon milyen szerepe lehet e növekedési faktoroknak a humán biológiában? Úgy tűnik, hogy az IGF-ek ősből strukturát képeznek, mint a később, inkább meghatározott célra "rendelt" inzulin. Lehetséges, hogy a fejlődésnek egyik még nem teljesen megkonstruált "biológiai tengelye"? Hatásai ellentmondásosak, jótékony, vagy káros hatásai sokfélesége is ezt példázza. Valódi biológiai rejtéllyel állunk szemben...

OGTT vagy HbA_{1c} – melyiket használjuk a diabetes kórisméjének megállapításakor?

Dr. Hidvégi Tibor PhD.

A cukorbetegség számának járványszerű növekedése jól ismert. Napjainkban a Nemzetközi Diabetesz Szövetség (IDF) becslése szerint 415 millió cukorbeteg él Földünkön, ez a teljes népesség mintegy 8,8%-a. 2040-re 642 millió diabeteszes személlyel kell számolnunk, a növekedés azt jelenti, hogy a lakosság 10,4%-a, azaz minden tizedik felnőtt cukorbeteg lesz. A csökkent glukóz toleranciával élő személyek száma 318-ról 482 millióra növekszik a fenti időszakban. Az Országos Egészségbiztosítási Pénztár adatainak felhasználásával 2016-ban készült elemzés alapján megállapítható, hogy Magyarországon 2014-ben 727 000 beteg váltott ki valamilyen diabetesz kezelésére használatos gyógyszerkészítményt. A szénhidrátanyagcsere-zavar stádiumai az éhomi vércukorszint és az OGTT 2 órás értéke alapján állapíthatók meg, de a kategorizálásban hasznosítható a HbA_{1c}-érték is. Klinikai körülmények között, egyedi esetekben, tünetmentes egyéneknél diabetes vagy prediabetes gyanúja esetén mindig OGTT végzendő. Az utóbbi években előtérbe került a HbA_{1c}-meghatározás jelentősége. A HbA_{1c}-mérés epidemiológiai vizsgálatokban is elfogadott lett. A HbA_{1c}-érték kategóriái:

HbA _{1c} -érték	Anyagcsere-állapot
≤5,6%	normális
5,7 – 6,4%*	prediabetes
≥6,5%*	diabetes mellitus

Az előadásban a szénhidrát anyagcserezavarok felismerésére használható különböző diagnosztikai módszerek: OGTT, HbA_{1c} meghatározás előnyeit és gyakorlati felhasználását ismertetjük.

Az antidiabetikus terápia de-eszkalációjának indokai és lehetőségei 2-es típusú diabetesben

Prof. Dr. Jermendy György

A 2-es típusú diabetes természetes kórlefolyását a UKPDS adatai már 1995-ben megvilágították. Ekkor írták le először, hogy a 2-es típusú diabetes előrehaladó, progresszív jellegű, idült megbetegedés, miután a háttérben a hasnyálmirigy béta-sejtjeinek fokozatos funkcióromlása, az inzulinszekréció csökkenése áll. Az inzulinszekréciós kapacitás a 2-es típusú diabetes kórisméjének megállapításakor már kb. 50%-ban elveszett, majd a további funkciókárosodás az aktuális terápiától függetlenül az évek során bekövetkezik. Ezzel a ténnyel áll összefüggésben a 2-es típusú diabetes antihyperglykaemiás kezelésének egyik jellegzetessége: a terápiában fokozatosan előre kell lépni a megkívánt glykaemiás kontroll biztosítása érdekében. A kezdeti életmód-terápia után rövidesen metformin indítandó, majd a monoterápia után kettős, olykor hármas kombinációs kezelés, végül injektábilis készítmény – régebben kizárólag inzulin, ma már GLP-1-RA is – alkalmazható. A terápia-választásnál a lépcsőzetes, előrehaladó kezelési elvet a korábbi és jelenlegi nemzetközi (AACE/ACE 2015, 2016, 2017, 2018, ADA/EASD 2015, 2018) és korábbi hazai szakmai ajánlások (MDT 2011, 2014) egyirányú nyíllal jelezték.

Az utóbbi években – nem függetlenül az új innovatív készítmények elterjedésétől – kiderült, hogy 2-es típusú diabetesben, adott esetben helye van az antidiabetikus terápiában való visszafelé mozdulásnak is. Az elméleti háttér nem hagyott kétséget a gyakorlat helyességéről, a klinikai tapasztalatok is fokozatosan gyűltek, így nyilvánvalóvá vált, hogy adott esetben lehetőség van a terápia egyszerűsítésére, a teljes inzulinterápia felhagyására, az orális szerek többes kombinációja helyett egyszerűbb kezelési gyakorlat megválasztására. Ezt a lehetőséget először a 2017. évi hazai szakmai irányelvünkben jelentítettük meg úgy, hogy a terápiás választásoknál a nyílak kétirányúvá váltak a terápiás algoritmusábrákon.

Az összetett antidiabetikus terápiában való visszafelé mozdulás nevezéktana most kezd kialakulni. Feltehetően az intenzifikálás ellentettjeként a de-eszkaláció fogalma fog meghonosodni.

A 2-es típusú diabetesben megvalósítható terápiás de-eszkalációval kapcsolatos irodalom meglehetősen szegényes. Gyakorlati tapasztalatokat is tekintve az alábbi esetekben valósítható meg a de-eszkaláció. 1) bariátriai sebészeti beavatkozások után – ez esetekben már az irodalom is taglalja a de-eszkaláció szükségességét, megjegyezve, hogy irányelvek ezzel a kérdéskörrel nem foglalkoznak; 2) bármi okból bekövetkező jelentős testsúlyvesztés kapcsán – a helyzet analóg a bariátriai sebészettel; 3a) régebben teljes körű inzulinterápiára állított 2-es típusú betegek esetében, akiknél testsúlygyarapodás következett be, a betegeket „ottfelejtették” az inzulinterápián; 3b) újonnan kialakult 2-es típusú diabetes, amikor a katabolikus jelek és a magas vércukorértékek kezdetben inzulin adását indokolták, de néhány hónapos kezelés után – ha tényleg 2-es típusú diabetesről van szó – megkísérélhető a terápiában való visszafelé mozdulás; 4) fokozatosan kialakuló vesefunkció-romlás, amikor is a renálisan kiválasztódó antidiabetikumok dózisa csökkentendő, vagy adásukkal fel is lehet hagyni; 5) Előrehaladó magas életkor, komorbiditások megjelenése, szociális helyzet romlása a korábbi terápia egyszerűsítését teszi indokolttá.

A terápiás de-eszkaláció a 2-es típusú diabetesben szenvedő betegeink körében inkább kivételes megoldásnak számít. A betegek döntő hányadában az évek során az antihyperglykaemiás terápia bővítésére van szükség. Ha olyan készítményeket választunk a

terápiamódosítás során, amelyek glykaemiás hatékonysága markáns és a testsúlyra, renális funkcióra is kedvezően hatnak, akkor a terápiamódosítás kezdetén már megvalósulhat a de-eszkaláció (egyes orális szerek vagy az inzulin elhagyhatók), és hosszú távon egyre ritkábbá válnak azok a körülmények, amelyek ma de-eszkalációra ösztönöznek bennünket egyes betegek kezelése során.

Gondolatok az ADA és az EASD kongresszus, ill. az új ADA-EASD irányelv kapcsán

Prof. Dr. Kempler Péter

Az Amerikai Diabetes Társaság (ADA) és az Európai Diabetes Társaság (EASD) három év után tett közzé új szakmai állásfoglalást a 2-es típusú diabetes kezeléséről, melyet bemutattak 2018. júniusában az Amerikai Diabetes Kongresszuson. Az anyagot 50 reviewer nézte át, továbbá 807 hozzászólás érkezett e-mailben. A végső változat bemutatására az EASD kongresszus utolsó napján, 2018. október 5-én került sor, és az anyag egyidejűleg online megjelent mind a Diabetologia, mind a Diabetes Care hasábjain. Igen részletes anyagról van szó, mely 33 oldalt tesz ki, 240 irodalmi hivatkozás csatlakozik hozzá, ábrái rendkívül zsúfoltak. A korábbiakhoz képest érdemi változás, hogy atherosclerotikus szívbetegség esetén GLP-1 analóg a metformin után választandó készítmény, ha ez valamilyen okból nem adható, akkor SGLT-2 gátló. A GLP-1 analógok az inzulint követően a legjelentősebb vércukorcsökkentő hatással rendelkeznek, csökkentik az étvágyat, a testsúlyt és a vérnyomást is. Kardiiovaszkuláris szuperioritás a liraglutid és a semaglutid esetében nyert igazolást. Szívelégtelenség, ill. krónikus vesebetegség fennállása esetén metformin után elsősorban SGLT-2 gátló adása javasolt, ha ez nem adható, akkor GLP-1 analóg. Az evidencia egyelőre az empagliflozin esetében igazolt, a dapagliflozin esetében az adatok november közepén kerülnek bemutatásra. Hangsúlyozandó, hogy atheroscleroticus szívbetegség, szívelégtelenség, ill. krónikus vesebetegség az ADA EASD állásfoglalás értelmében a 2-es típusú cukorbetegség 15-25%-a esetében áll fenn.

A hypoglycaemia kockázatának minimalizálása céljából az állásfoglalás a GLP-1 analógok és SGLT-2 gátlók mellett glitazon (ez hazánkban már csak néhány hónapig lesz elérhető), valamint DPP-4 gátló adását javasolja. A korábbi irányelvekben másodikként javasolt szulfanilurea és bázisinzulin értelemszerűen ennek a célnak nem tesz eleget.

Bongaerts és mtsai obszervációs vizsgálatok network metaanalíziséről számoltak be az ADA idei kongresszusán, melynek kapcsán a nem inzulin természetű vércukorcsökkentő készítményeknek a halálozásra gyakorolt hatását értékelték. Ennél keményebb végpontot nehéz elképzelni. 32 tanulmány összesen 1.661.945 betegében értékelték azt az összhalálozást, a követés során 119.591 beteg (7,2%) halt meg.

Az *összhalálozás* metforminnal kezeltékhez képest a szulfanilurea (SU) kezelésben részesülők körében 42%-kal magasabbnak bizonyult. Metformin és DPP-4 gátló kombinációban részesülő betegek esetében az összhalálozás 24%-kal csökkent a metformin monoterápiában részesülők adataihoz hasonlítva (esélyhányados: 0,76, 95%-os konfidencia-intervallum: 0,63-0,93). Ugyancsak csökkent az összhalálozás a metformin monoterápiában részesülő betegekhez képest, amennyiben metformin + GLP-1 agonista kombinációs kezelést alkalmaztak, e csökkenés mértéke 12% volt.

A *kardiiovaszkuláris halálozás* esetében a metformin monoterápiában részesülő betegekhez képest metformin + DPP-4 gátló kezelés esetén a csökkenés mértéke 60% volt (esélyhányados: 0,40, 95%-os konfidencia-intervallum: 0,21-0,49). Ugyancsak csökkent a

kardiovaszkuláris halálozás csak metformin kezelésben részesülők adataival összevetve metformin + GLP-1 analóg terápiában részesülők körében is, e csökkenés mértéke 26% volt. Hogyan magyarázható, hogy e hatalmas beteganyagban a DPP-4 gátlók a GLP-1 analógoknál is kedvezőbbek voltak? Valószínűsíthető, hogy a GLP-1 analógot hosszabb betegség tartam, kedvezőtlenebb anyagcserehelyzet, társbetegségek gyakoribb fennállása esetén adták, míg a DPP-4 gátló inkább rövidebb betegség tartam és kevésbé rossz anyagcserehelyzet, kevesebb kísérőbetegség fennállása esetén. Fontos látnunk tehát, hogy az egyes antidiabetikumok alkalmazására vonatkozóan a különböző állásfoglalások és ajánlások, a randomizált kontrollált vizsgálatok, ill. a napi klinikai gyakorlatot tükröző obszervációs vizsgálatok eredményei egyaránt igen hasznos adatokat szolgáltatnak.

Végül az EASD-n külön hangsúlyt kapott, hogy a költségek Európában is figyelembe veendők. E tekintetben az állásfoglalás a glitazonok mellett a szulfanilureák adását helyezi előtérbe. A hazai realitásokat figyelembe véve tehát e készítménycsalád alkalmazásával Magyarországon tartósan számolnunk kell. A hatékonyságot és biztonságosságot figyelembe véve gliklazid MR a választandó készítmény minden szulfanilureával kezelt beteg esetében.

A diabeteses neuropathia újdonságai

Dr. habil. Várkonyi Tamás PhD.

A diabéteszes neuropathia rendkívül sokféle tünetet és panaszt okozhat, ezért felismerése, kezelése sokszor interdiszciplináris együttműködést tesz szükségessé. Az idegkárosodás egyik paradoxona, hogy egyes fiziológiás érzetek gyengülnek vagy kiesnek, ugyanakkor pedig kóros, kellemetlen panaszok jelennek meg. Kialakulásában részben direkt metabolikus, részben vascularis okok szerepelnek. Az egyik leggyakoribb manifesztáció a perifériás szenzo-motoros neuropathia, mely disztáltól proximál felé progrediál, ennek során romlik a tapintásérzés, illetve égő, szúró, görcsös fájdalom léphet fel, mely pihenéskor és éjjel is fennáll. Sokszor alvászavar, depresszió társul a fájdalomhoz. Zsibbadás, bizsergés, hangyamászás-érzés is jelentkezhetsz. A szenzoros érzetkiesés miatt az alsó végtagon a normális ingerekre nem következik be érzet, mely miatt a láb védtelenné válik a sérüléseket okozó károsodásokkal szemben. Az autonóm neuropathia számos szervrendszer vegetatív működését rontja, ami mind az életminőség, mind a várható élettartam szempontjából hátrányos következményű. A diagnosztika alapvető eleme a részletes anamnéziszfelvétel, a tapintás, a vibráció-vagy hőérzet vizsgálata valamint a légzésre bekövetkező pulzusszámváltozás elmaradásának, vagy az ortosztázisra létrejövő vérnyomásesésnek megállapítása. A megelőzés és a terápia alapvető eleme a minél inkább célértéket elérő szénhidrátanyagcsere biztosítása. Oki terápiaként a neuropathiát kiváltó tényezőket csökkentő antioxidáns és sejtanyagcserét befolyásoló szerek alkalmazhatóak, míg a tüneti terápia fontos elemei egyes antidepresszánsok illetve antikonvulzív szerek. Súlyos neuropathiás tünetek esetén az oki és a tüneti terápia kombinációja javasolt mindenképpen.