

# MEDICAL TRIBUNE

HAVILAP ORVOSOKRÓL ORVOSOKNAK

PPH MEDIA  
a Südwestdeutsche Medienholding tagja

www.medicalonline.hu

18. ÉVFOLYAM 3. SZÁM, 2020. MÁRCIUS 31.

ISSN: 1589-1283

> 690 Ft



Vendégszerkesztőnk

Dr. Barkai László



## Köszöntő

Jó irányba halad a magyar diabetológia – állapíthatjuk meg a *Medical Tribune* idei márciusi lapszámának elolvasását követően is. Rendszeresen jelennek meg irányelvek a szakmai kollégium és a társaság munkájának eredményeképpen. Most van érvényesítés alatt a felnőtt diabéteszről szóló irányelv, és a szaktárca asztalán ott van már a gyermekkori diabéteszről szóló szakmai irányelv is.

Egyre többet tudunk a ritka diabéteszről, a monogénes betegségek öröklődéséről, felismeréséről és kezelési lehetőségeiről, azonban számos egyéb genetikai háttér még tisztázásra vár.

Az elmúlt években jelentős előrelépések történtek a 2-es típusú diabétesz kezelését illetően, számos új hatásmechanizmusú, hatékony gyógyszer került be a klinikai gyakorlatba, melyek örvendetek. A digitális rendszereket alkalmazva, vércukoreredményeket mér a beteg ujjbegyből vagy szenzorral. Az adat eljut a szerverre, az orvoshoz, és a telefonos applikációkkal ugyancsak meg lehet spórolni sok orvos-beteg találkozót.

A gond az, hogy ez nincs finanszírozva, holott az orvosnak ez éppolyan betegellátó munka, mintha személyesen találkozna a páciensével.

Közel sem tudunk még mindent a diabéteszről, a *Medical Tribune* márciusi számában ezért a cukorbetegségről lesz szó. Lapunkban olvashatnak az új kutatási irányvonalokról, a cukorbetegség előállapatairól, az inzulinpumpáról, az antihyperglykaemiás kezelés hatékonyságáról és tartósságáról – a többi között.

> Cikkeink a 6–23. oldalon

Mi történik az egészségügyben világvárvány idején?

## Teljes zár alatt Magyarország

Nagy eséllyel lapunk megjelenése idején, március végén már látni fogjuk, Magyarországot mennyire sújtja majd a Kínából tavaly novemberben elindult világvárvány. Bár a COVID-19-re keresztelt kórokozó jelenlegi ismereteink szerint elsősorban az idős embereket veszélyezteti és összességében az esetek mintegy 3,5 százalékában vezet halálhoz, becslések szerint hazánkban is akár több tízezer fertőzést okozhat.

Magyarország – sokakhoz hasonlóan – pillanatnyilag teljesen elszigetelt életet él. Március 11-én rendkívüli jogrendet, veszélyhelyzetet hirdetett ki a kormány a koronavírus elleni védekezés érdekében. Orbán Viktor miniszterelnök az Országgyűlés március 16-ai ülésén napirend előtt újabb szigorú intézkedéseket jelentett be, miután a magyarországi járvány a csoportos fertőzések szakaszába lépett. Lezárták a határokat a személyi forgalom elől – csak magyar állampolgárok



léphetnek be az országba –, a patikák, drogériák, dohányboltok és élelmiszerüzletek kívül más nem lehet nyitva; az éttermek, kávézók is csak 15 óráig. A kormány előbb az egyetemek látogatását tiltotta meg, majd bezárták az iskolák, bölcsődék és

óvodák is. Betiltották a rendezvényeket, bezárták a kulturális intézményeket, és az állampolgárokat arra kérték, hogy a családi összejöveteleken kívül minden tervezett rendezvényt halasszanak el. A miniszterelnök rendkívüli óvatosságra intette az időseket, mint fogalmazott, azt ugyan nem tilthatják

meg, hogy elhagyassák a lakásukat, de kérik, hogy ne menjenek ki az utcára. Egyidejűleg kötelezték az önkormányzatokat arra, hogy az idősek ellátását szervezzék meg.

A miniszterelnök hangsúlyozta, akkor van esélyünk legyőzni a járványt, ha összefogunk, mert a helyzet kezelése nehéz lesz, és hosszú ideig fog tartani. A kormányfő megköszönte az egészségügyi és a rendfenntartó szervek munkáját és megnyitott egy költségvetési keretet: ígérete szerint a védekezéshez szükséges minden forrás azonnal rendelkezésre áll. A védőeszközöknek elsősorban az egészségügy frontvonalában dolgozókhöz kell eljutnia, és döntés született arról, hogy az egészségügyi felsőoktatásban dolgozók vezényelhetők lesznek a jövőben.

Összeállításunkban az egészségügyet érintő legfontosabb változásokról adunk tájékoztatást.

> Cikkeink a 4–5. oldalon

## Önkénteseket toboroz a miniszter

A koronavírus elleni védekezés, a járvány megfékezése, a károk enyhítése csak összefogással és a közösség érdekében elötérbe helyezésével lehetséges. Az életkor vagy a járványügyi megfigyelés miatt a közvetlen betegellátásból kieső orvosok és szakdolgozók pótlására önkéntes programot hirdettek meg. Ha Ön 18–49 év közötti, és úgy érzi, hogy az első

vonásban van a helye, akkor várjuk jelentkezését! – írja a miniszter.

Kásler Miklós emberi erőforrás miniszter ezzel kapcsolatos levelét az Állami Egészségügyi Ellátó Központ portálján tették közzé. A toborzóban a miniszter azt írja, kéri az egészségügyi végzettséggel rendelkezőket, hogy segítsenek a koronavírus-járvány elleni védekezésben és jelentkez-

zenek önkéntes munkára a sürgősségi betegellátásba és az alapellátásba.

Hívják és várják mindazokat, akik közép- vagy felsőfokú egészségügyi képzésben vesznek részt. Orvos-, fogorvos-, gyógyszerészhallgatókat, egészségügyi hallgatókat, egészségügyi OKJ-s képzések hallgatóit. Várják azokat a rezidenseket és szakorvosjelölteket, akik szükség esetén szívesen vállalnának feladatot a képzőhelyüktől eltérő egészségügyi intézményben vagy a járványügyi védekezés egyéb színterein.

A felhívásban Kásler Miklós megemlíti a szakorvosokat, szakrendelések szakdolgozóit, ahol a betegforgalom a járványügyi helyzetben várhatóan lecsökken, a magánellátásban dolgozókat, valamint azokat is, akik egészségügyi szakképzésük megszerzése után nem az egészségügyi ágazatban helyezkedtek el, vagy időközben elhagyták azt.

ÁLLAMI EGÉSZSÉGÜGYI  
ELLÁTÓ KÖZPONT



### Jó irányba halad a magyar diabetológia

Digitalizáció, beteg-együttműködés



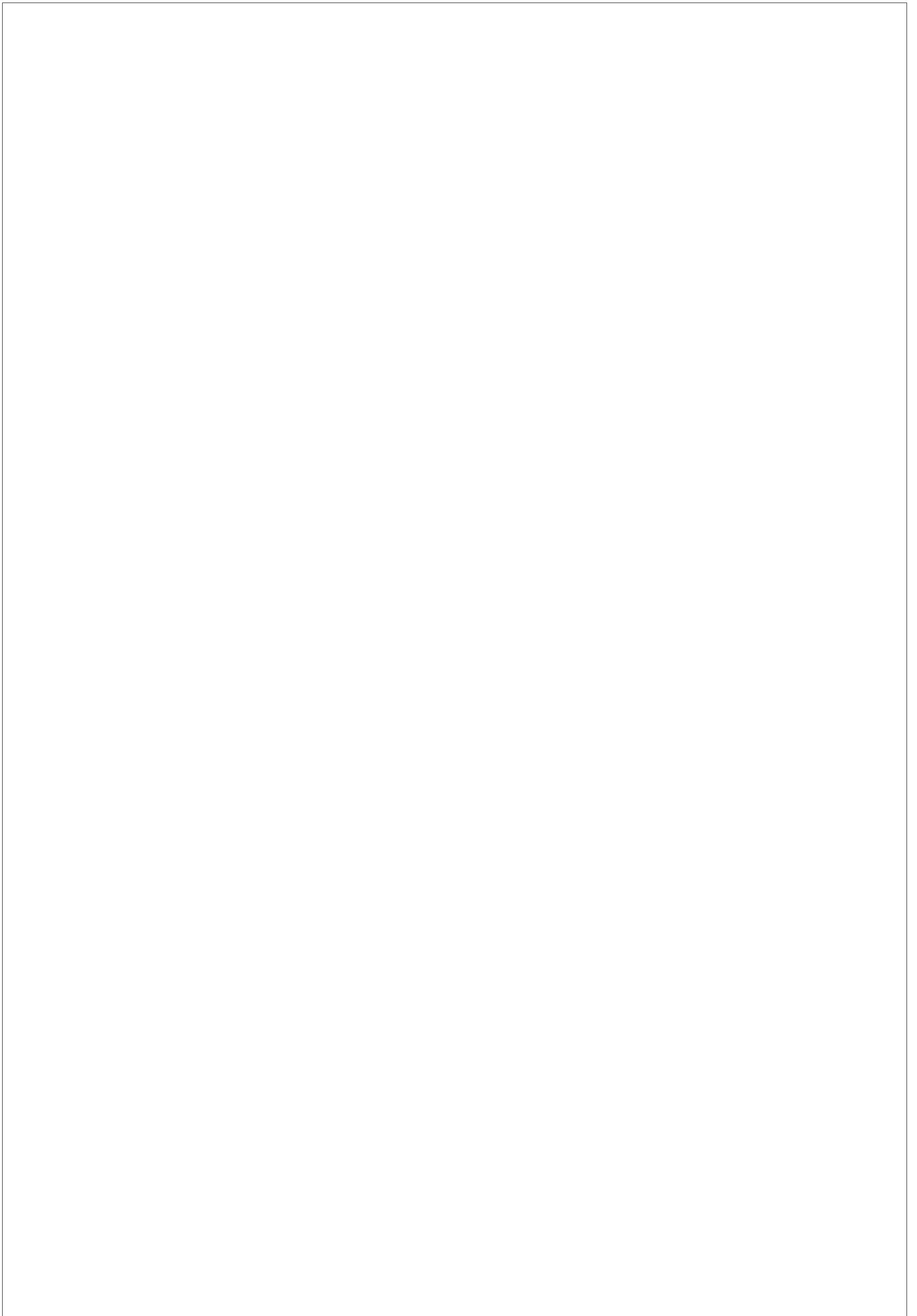
### Kardiovaszkuláris szemlélet a diabetológiában

Az SGLT-2-gátló terápia a „diabéteszkarrier” korai szakában és később is alkalmazható



### A cukorbetegség előállapota (praediabetes)

Szűrésre és kezelésre vonatkozó ajánlások



Jó irányba halad a magyar diabetológia

## Digitalizáció, beteg-együttműködés

„A betegek nagyon heterogének, nagyon széles a skála, ahogyan együttműködnek. Van, aki nagyon profi módon menedzseli magát, mások pedig mereven ellenállnak annak, hogy maguk irányítsák a kezelésüket” – mondta lapunknak dr. Barkai László professzor, a Magyar Diabétesz Társaság előző elnöke, jelenlegi elnökhelyettese.

➤ **Az évek során már a Medical Tribune-ből is sok mindent megtudtunk a diabétesz kezeléséről, követhettük a tudomány ugrásszerű fejlődését. Tudunk-e már mindent erről a nagyon gyakori betegségről? Merre halad a kutatás?**

– Közel sem tudunk mindent a diabéteszről. Az 1-es típusú diabéteszről ismert, hogy kialakulásában szerepet játszik a genetikai hajlam és bizonyos környezeti tényezők, de ezeket nem ismerjük még pontosan. A 2-es típusú diabétesz etiológiája tisztázottabb, egyértelműbb a környezeti hatások szerepe, ezek a túltápláltság és a mozgásszegény életmód. Azt tudjuk, hogy a cél a minél jobb anyagcsere-beállítás, így előzhető meg a szövődmények. De néha jól beállított esetekben is jelentkezik szövődmény, talán genetikai tényezők teszik erre hajlamosabbá a betegeket, vagy ellenkező esetben pedig védik meg őket. Sok szövődményt egyelőre sajnos nem tudunk kezelni. Ilyen a neuropathia és a szemészeti szövődmények jelentős része is, amelyek vakáshoz vezetnek. A lézerkezelés csak késői stádiumban jön szóba, és nem jelent teljes gyógyulást. A vese szövődmény is sokszor eljuttatja a beteget a végstádiumú veseelégtelenségig.

Fontos tudni, hogy a mostani terápia azt jelenti, hogy bőr alá fecskendezzük az inzulint, de egészségesegek esetében a szervezetben ez nem így működik, a pancreasból a vena portae-n keresztül a májba kerül elő-

szőr. A természetes mechanizmust utánozná a mesterséges pancreas, szenzorral mérve a glükózsintet és ennek megfelelően adagolva az inzulint. A szenzorok azonban még ez esetben sem a vérben vannak, hanem a bőr alatti kötőszövetben. Tehát messze vagyunk az élettani

➤ **Dr. Barkai László professzor, a Magyar Diabétesz Társaság előző elnöke, jelenlegi elnökhelyettese**

helyzettől. Gondot jelent még a mostani inzulinszabályozási módok mellett, hogy nehéz az étkezés lekövetése az inzulinszabályozásával. Az új inzulink pár perc alatt hatnak, nem kell várni a beadás után fél órát a betegnek az evéssel, de a hatás még így sem elég gyors, viszont túl hosszú. Egyre jobbak a bázisinzulinok, kiszámítható inzulinszintet biztosítanak, de ezeket is a bőr alá adjuk, tehát nem utánoz-

zák kellően a természetes állapotot.

A digitális rendszereket alkalmazva vércukoreredményeket mér a beteg ujjbegyből vagy szenzorral. Ez az adat eljut a szerverre, az orvos ezeket letöltve végezheti az elemzést. Innen tud visszacsatolást adni a betegnek a kezeléséről. Telefonos applikációkkal meg lehet spórolni sok orvos-beteg találkozót, a betegnek nem kell beutazni a rendelőbe, elintézhető interneten a konzultáció. A gond az, hogy ez nincs finanszírozva, holott az orvosnak ez éppolyan betegellátó munka, mintha személyesen találkozná a páciensével.

gyerekek a legegységesebbek. Az orvosnak meg kell ismernie a betegét, az együttműködési képességét és hajlandóságát, és ennek megfelelően berendezkedni a számára legmegfelelőbb gondozásra.

➤ **Hol van ebben a szakdolgozók szerepe?**

– A szakdolgozók sokat tudnak segíteni a betegnek és az orvosnak is. Nekik is meg kell tanulniuk a digitális eszközök használatát, hogy át tudják nézni a beteggel az eredményeket, praktikus tanácsokat tudja-



Ma már egyre többet tudunk a ritka diabéteszről, a monogénes betegségekről, felismeréséről és kezelési lehetőségeiről, azonban számos egyéb genetikai háttér még tisztázásra vár. Az elmúlt években jelentős előrelépések történtek a 2-es típusú diabétesz kezelését illetően, számos új hatásmechanizmusú, hatékony gyógyszer került be a klinikai gyakorlatba, melyek örvendetese. Az új készítmények könnyebb hozzáférhetősége azonban azt is eredményezheti, hogy kevesebb figyelmet fordítunk az életmódbeli tényezőkre, melyek továbbra is a megelőzés és a kezelés fontos részét képezik, és amely egyre hangsúlyosabban fogalmazódik meg a nemzetközi és hazai ajánlásokban is.

➤ **Mennyire helyezhető át a terápia a betegek kezébe?**

– A betegek nagyon heterogének, nagyon széles a skála, ahogyan együttműködnek. Van, aki nagyon profi módon menedzseli magát, mások pedig mereven ellenállnak annak, hogy maguk irányítsák a kezelésüket. Ez a közvélekedéssel ellentétben nem a fiatal és az idős betegek különbsége, nem a digitális bennszülött, elektronikus eszközökkel készségi szinten élő

nak adni a mindennapi problémák megoldásához. Amikor az orvos elé kerül a beteg, akkor már sok mindent tisztázni tudnak a szakdolgozókkal, az orvosnak szűrt információkkal kell foglalkoznia, ami megkönnyíti és meggyorsítja a betegellátást.

➤ **Régóta beszélgetünk a diabetológiai licencvizsgáról.**

– A diabetológiai licencvizsgát szakorvosok tehetik le. Az MDT indította el a képzést, hogy legyen a specializációt elismerő licencvizsga, ez meg is valósult, rendeletben megjelent, a szakképzés része. Minden diabetológus megszerezte. Most már a társaságon kívül, a nemzeti vizsgabizottság és az egyetemeken szintén működik a képzés. A háziorvosok is megszerezhetik a licencképesítést, így képessé válnak a diabéteszes betegek gondozására, akiknek jobb, ha nem kell messzire utazni. Ez a rendszer sokat enyhít a szakellátás terheire. Nem teljesen világos azonban, hogy pontosan mire jogosítja fel a licenc a levizsgázott orvost. Nincs megállapodás arról, hogy mit írhat fel, szemben például egy belgyógyással, endokrinológussal, gyermekgyógyással. Sürgősen tisztázásra várna a kompetencia, amire a licencvizsga feljogosít.

➤ **Mi a helyzet a diabétesz szűrésével?**

– Az 1-es típusú diabéteszt csak kutatási célból szűrjük, sehol sem lakosságszinten, hiszen nem tudjuk meggyógyítani, sem pedig megállítani a kórfolyamatot. A 2-es típusú diabétesz iránti hajlamot azonban érdemes és kell is szűrni, hiszen az életmód megváltoztatásával legalább részben visszafordítható a folyamat. Az MDT honlapján is hozzáférhető a szűrő kérdőív, aminek a kitöltése után az illető kap egy pontszámot. Ha ez egy bizonyos értéknél magasabb, lehetősége van beutalót kérni és vércukorterheléses vizsgálatra menni.

➤ **Mennyire együttműködők a kiszűrt, veszélyeztetett emberek?**

– Nehéz kérdés, hiszen ezek az emberek nem érzik magukat betegnek, viszont nem mozognak, egészségtelenül étkeznek, elhízottak. Nagyon nehéz a valódi életmódváltás. Ha viszont sikerül, akkor bizonyítottan komoly eredmény érhető el. Tudományosan bizonyított, hogy az életmód megváltoztatása kétszer olyan hatásos, mint a gyógyszeres megelőzés pl. metforminnal. De sajnos mindez a gyakorlatban nehezen valósítható meg.

➤ **Mennyire kell küzdeniük a diabetológiában az áltudományos nézetek ellen?**

– Komoly gondot jelent számunkra, hogy sok tudományos alapot nélkülöző megközelítéssel találkozunk a betegek, és ezek kontrollálatlanul terjednek. A betegeket is veszélyeztető eljárások és ajánlások is olvashatók, akár életveszélyes étrendeket is tanácsolnak hozzá nem értők a cukorbetegeknek, néha akár nagy tekintélyű szakemberek nevével is visszaélve. Az MDT ezektől mereven elhatárolódott és a jövőben is el fog határolódní.

➤ **Hogyan látja a magyar diabetológia helyzetét?**

– Jó irányba halad a magyar diabetológia. Rendszeresen jelennek meg irányelvek a szakmai kollégium és a társaság munkájának eredményeképpen. Most van érvényesítés alatt a felnőtt diabéteszről szóló irányelv, és az Emmi asztalára tettük a gyermekkori diabéteszről szóló szakmai irányelvet is. Tavaly jelent meg a gyermekkori diabéteszről egy új könyv, ami hiánypótló a szakkönyvek között.

### SAKMAI ÉLETRAJZ

Prof. dr. Barkai László gyermekgyógyász, diabetológus, gyermektüdőgyógyász, egyetemi tanár, az MTA doktora. A Miskolci Egyetem Egészségügyi Kar Elméleti Egészségtudományi Intézet igazgatója, a Kassai Orvosegyetem Gyermekgyógyászati Klinika egyetemi tanára, az Óbudai Egyetem kutatóprofesszora. Korábban a Debreceni Egyetem Gyermekgyógyászati Továbbképző Intézet és a miskolci Gyermekgyógyászati Központ igazgatója, a Miskolci Egyetem Egészségügyi Kar egyik alapítója és dékánja, Észak-Magyarország gyermekgyógyász szakfőorvosa. A Magyar Diabétesz Társaság korábbi főtitkára, majd elnöke és elnökhelyettese, számos hazai és nemzetközi szakmai testület tagja. Fő érdeklődési területe a cukorbetegség és szövődményeinek patomechanizmusa és kezelése, ezen belül kutatási területei a gyermek- és serdülőkorú diabétesz epidemiológiája, a szövődmények előfordulása, diagnosztikája és a metabolikus szindróma. A Debreceni és a Semmelweis Egyetem doktori iskoláiban témavezető, illetve témakiíró, kutatási eredményei több száz hazai és nemzetközi publikációban jelentek meg.



# – Teljes zár alatt Magyarország

## Mobil mintavevő pontok, vírusizolálás

Magyarországon elsőként a Nemzeti Népegészségügyi Központ (NNK) laboratóriumában dr. Kis Zoltán virológus vezetésével sikerült izolálni az új koronavírust – jelentette be Müller Cecília országos tisztii főorvos március 17-én, az operatív törzs szokásos sajtótájékoztatóján. Ezzel lehetőség nyílik a hazai vakcina fejlesztésére, vírusellenes szerek vizsgálatára, a vírus működésének jobb megismerésére. Az

NNK laboratóriuma rövid időn belül elérhetővé teszi a vírus élő, illetve nem élő formáját mind hazai, mind nemzetközi kutatócsoportok számára. Az NNK Nemzeti Biztonsági Laboratóriumának kutatói az egyetlenek Magyarországon, akik tapasztalattal rendelkeznek a veszélyes koronavírussal kapcsolatban, és részt vettek a SARS és SARS-2 vírussal történő laboratóriumi munkában. Tesztelnek egy

vírusellenes szert is. A gyógyszer- és/vagy vakcinafejlesztés egy-másfél évet, vagy akár annál többet is igénybe vehet.

Lapzártánk idején még csak tervezik mobil mintavevő egységek felállítását országsszerte, növelve ezzel a laboratóriumi vizsgálatok számát. A hálózat kiépítésében elsősorban az Országos Mentőszolgálatra támaszkodnak. Arra a kérdésre, hogy mikor kezdik tömegesen tesztelni a lakosságot, illetve, hogy miért nem hozzák nyilvánosságra, hogy mely megyék és milyen mértékben érintettek a járvánnyal, hol alakultak vagy alakulhatnak ki gócpontok, a tisztii főorvos úgy reflektált: az NNK tudja, hogy hol vannak a fertőzöttek, akiket vizsgálnak is. „Nem riogatni, hanem megelőzni szeretnénk – mondta –, a pandémia lecsengése után rendelkezésre állnak majd az anonimizált adatok.

T. O. / MEDICALONLINE



## Ügyintézés a kormányhivatalban

A koronavírus terjedésének megakadályozása érdekében 2020. március 18-tól csak előzetes időpontfoglalással érkező ügyfeleket fogadnak a kormányablakok, okmányirodák, és minden egyéb kormányhivatali ügyfélszolgálat, továbbá a Mobilizált Kormányablak Ügyfélszolgálatok („KAB buszok”) ügyfélfogadása határozatlan ideig szünetel. Ha elfelejtette az elektronikus ügyintézéshez szükséges Ügyfélkapu-azonosítóját, az ingyenesen hívható Kormányzati Ügyfélvonal (1818) munkatársai segítenek.

Időpontot foglalni ügyfélkapus azonosítóval a megújult magyarorszag.hu oldalon, illetve Ügyfélkapu-regisztrációval nem



rendelkező ügyfeleknek a 1818-as éjjel-nappal ingyenesen hívható telefonszámon lehet. A kormányhivatalok és járási hivatalok további ügyfélszolgálatain szintén csak előzetes időpont-egyeztetéssel fogadják az ügyfeleket; az időpontfoglalási lehetőségekről a kormányhivatal.hu oldalon tájékozódhatnak.

MTI-OS / MINISZTERELNÖKSÉG

> Folytatás a 4. oldalról

### KIRE VONATKOZIK AZ ORVOSOK, EGÉSZSÉGÜGYI DOLGOZÓK KIUTAZÁSI TILALMA?

Az egészségügyi törvény alapján egészségügyi dolgozónak minősül

- az orvos,
- a fogorvos,
- a gyógyszerész,
- az egyéb felsőfokú egészségügyi szakképzéssel rendelkező személy,
- az egészségügyi szakképzéssel rendelkező személy, továbbá
- az egészségügyi tevékenységben közreműködő egészségügyi szakképzéssel nem rendelkező személy.

Kérdés lehet, persze, hogy az is ebbe a körbe tartozónak minősül-e, akinek ugyan van egészségügyi végzettsége, de például soha életében nem dolgozott az egészségügyben. Rájuk a kiutazási tilalom nem vonatkozik. A „dolgozó” megjelölés nem pusztán a végzettséget jelenti, hanem azt is, hogy az érintett ténylegesen egészségügyi tevékenységet is folytat. Az egészségügyi végzettséggel rendelkező akkor minősül egészségügyi dolgozónak, ha a működési nyilvántartásban is szerepel. (Ha valakinek van egészségügyi végzettsége, de soha nem kérte a nyilvántartásba vételét, mert soha nem dolgozott a szakmájában, akkor igazolnia kell, hogy az eltelt időnek megfelelő mennyiségű továbbképzésben vesz részt, ekkor veszik csak nyilvántartásba.)

Azt viszont fontos tudni, hogy március 16-ától az emberi erőforrások minisztere nyilvántartásba veszi azokat az egészségügyi és szociális képzésben részt vevőket (hallgatókat), akik esetleg bevonhatók majd a válsághelyzet kezelésébe. Így előfordulhat, hogy rájuk is kiterjesztik majd a kiutazási tilalmat.

### LEHETSÉGES, HOGY A NYUGDÍJAS ORVOSOKAT BE FOGJÁK HÍVNI KORONAVÍRUSOS BETEGEKET ÁPOLNI?

A rövid válasz: a nyugdíjasokat nem fogják behívni.

A március 16-i hírek szerint a 65 év feletti egészségügyi dolgozókat igyekeznek megvédeni a fertőzés kockázatától. Az emberi erőforrások minisztere utasítást adott ki az egészségügyi intézmények vezetőinek, hogy úgy szervezzék a betegellátást, hogy 65 év feletti dolgozó ne találkozzon közvetlenül beteggel, és a kollégákkal is csak telefonon vagy hasonló eszközön kommunikáljon. (Ezt nyilván muszáj párhuzamba állítani azzal az utasítással, hogy március 16-tól a tervezett ellátások közül csak azokat hajtják végre, amelyeknek az elmaradása életveszélyt vagy tartós egészségkárosodást okozna. Hiszen ha a 65 év feletti dolgozók nem találkozhatnak beteggel, akkor lényegesen csökken az egészségügy kapacitása.)

Háziorvosok esetében a miniszter nem tiltotta meg kifejezetten a betegellátást, de arra kérte a praxisközösségeket, hogy oldják meg egymás között,

hogy a 65+-os kollégáknak ne kelljen beteggel találkozniuk.

Ha a jelenlegi helyzet még súlyosabb lesz, és a kormány ideiglenes polgári védelmi szolgálat ellátását írja elő, a nyugdíjasok még akkor sem hívhatók be a betegellátáshoz, mert ezt a jogszabályok kifejezetten tiltják.

### LEHETSÉGES, HOGY MÉG SZIGORÚBB RENDBEN KÖTELEZIK A BETEGEK ELLÁTÁSÁRA AZ EGÉSZSÉGÜGYI DOLGOZÓKAT? MI JÖHET MÉG, HA SÚLYOSABB LESZ A HELYZET?

A rövid válasz: igen, lehet még szigorúbb az egészségügyi dolgozók bevonása a veszély elhárításába. Ez úgy lehetséges, ha ideiglenes polgári védelmi szolgálatra kötelezik őket.

A polgári védelmi szolgálat azt jelenti, hogy **részt kell venni az emberi élet és a létfenntartáshoz szükséges anyagi javak védelmében**. A polgári védelmi kötelezettség egy alapkötelezettség, amely minden lakost terhel, aki 18 év feletti, de még nyugdíjkorhatár alatti. A katasztrófavédelemről szóló törvény alapján veszélyhelyzetben a kormány rendkívüli szabályokat vezethet be és rendkívüli intézkedéseket tehet, amik akár egészen extrémek – és a jogállami keretek között nyilván szokatlanok – is lehetnek. Ezek közé tartozik az, hogy a kormány ún. „ideiglenes polgári védelmi szolgálat” ellátását írhatja elő.

Vannak olyan foglalkozások, ahol a polgári védelemben való részvétel azt jelenti, hogy az illető az amúgy is szokásos tevékenységét, foglalkozá-

sát gyakorolja. Ebbe a körbe tartozik az orvos, az egészségügyi szakdolgozó, továbbá a mentőszolgálat és a betegszállító szervezet dolgozója. Polgári védelmi feladat a mentés, az elsősegélynyújtás, a mentesítés és a fertőtlenítés, és az ezekkel összefüggő ideiglenes helyreállítás, továbbá a halálos áldozatokkal kapcsolatos halaszthatatlan intézkedések. Idetartozik az is, hogy az egészségügyi ellátás kiesésekor – pl. ha valahol nincs elég orvos, ápoló – az emberi életben, egészségben esett kár megelőzése céljából az ellátásról gondoskodni kell. Ezekre a feladatokra nyilván elsősorban egészségügyi szakembereket fogunk igénybe venni, hiszen ők értenek hozzá. Az **ideiglenes polgári védelmi szolgálat legfeljebb 15 napig tarthat**, de többször is elrendelhető.

Bizonyos személyek a törvény alapján mentesülnek a polgári védelmi kötelezettség alól. Itt most azokat az eseteket emeljük ki, amelyek tipikusan előfordulhatnak az egészségügyi dolgozók között. Mentésül az, aki

- elérte a nyugdíjkorhatárt,
- terhes,
- 6 évesnél fiatalabb gyermeket nevelő anya,
- 14 évesnél fiatalabb gyermekét egyedül neveli,
- 3 vagy ennél több 14 év alatti gyermeket nevel,
- állandó ápolásra szoruló egyenesági rokont vagy házasársat közös háztartásban egyedül lát el.

Ezenkívül kivételesen mentesítést lehet kérni a kötelezettség alól, ha valakinek az egyéni helyzete, csalá-

di vagy munkahelyi kötelezettségei olyanok, hogy a polgári védelmi kötelezettséget csak aránytalanul nagy személyes áldozat révén tudná teljesíteni.

A polgári védelmi szolgálat konkrétan azt jelenti, hogy az előírtak szerinti helyen meg kell jelenni és az előírt feladatot el kell látni. Vagyis egészségügyi dolgozók esetében – valószínűleg – a betegeket kell gyógyítani, ápolni, szállítani. Az, hogy valakit konkrétan hova osztanak be polgári védelmi szolgálatra, változó lehet. Akár a lakóhelyétől távol is be lehet osztani, de logikusan végiggondolva a jelen helyzetet, az a valószínűbb, hogy ha egyáltalán sor kerül ilyenre, akkor a lakóhelyen kell majd szolgálatot teljesíteni.

A polgári védelmi szolgálat csak kivételesen tagadható meg: akkor, ha valaki a kötelezettség teljesítésével önmaga vagy mások életét, testi épségét vagy egészségét közvetlen és súlyos veszélynek tenné ki. Álláspontunk szerint közvetlen és súlyos lehet a veszély az egészségre, ha a betegellátáshoz nem biztosítanak az egészségügyi dolgozók számára megfelelő védőfelszerelést. A törvény ugyanis azt is előírja, hogy a polgári védelmi beosztott személy jogosult a **norma szerinti ruházattal és felszereléssel való ellátásra, továbbá a feladatának ellátásához szükséges védőfelszereléssel, munkaeszközökkel történő ellátásra**.

(Az összeállítást Zeller Judit, a Társaság a Szabadságjogokért munkatársa készítette.)

TASZ / MEDICALONLINE

Az SGLT-2-gátló terápia a „diabéteszkarrier” korai szakában és később is alkalmazható

## Kardiovaszkuláris szemlélet a diabetológiában

Diabéteszben kétszer nagyobb a koszorúér-betegség, ischaemiás stroke és érrendszeri halálozás kockázata, mint nem cukorbetegben. A nátriumglukóz kotranszporter-2 (SGLT-2) inhibitorok kardiovaszkuláris kockázatra gyakorolt kedvező hatásával kapcsolatos új eredmények módosították a terápiás irányelveket. Az Amerikai (ADA) és az Európai Diabetes Társaság (EASD) közös ajánlása szerint amennyiben atheroscleroticus kardiovaszkuláris betegség áll fenn és a kezdeti életmód- és metforminkezelés elégtelen, glukagonoszerű peptid-1 receptor agonista (GLP-1 RA) vagy SGLT-2-inhibitor terápia indokolt. Szívelégtelenség vagy krónikus vesebetegség esetén is a két szer beállítása jön szóba, a vesefunkciótól függően.

A Nemzetközi Diabetes Szövetség (International Diabetes Federation/IDF) 2019. évi Atlaszában publikált adatok (1) alapján a 20 és 79 éves korosztályban 463 millió cukorbeteg él Földünkön, azaz minden 11 főből 1 diabéteszes. Öt betegből 1 személy 65 évesnél idősebb, minden második cukorbeteg nem felismert. 2017-hez viszonyítva 38 millió új beteget diagnosztizáltak, a betegségre fordított költségek 33 milliárd dollárral nőttek.

A halálozási ráta 40 éves kortól meredeken emelkedik. A 60–69 és 70–79 éves korosztályban a nők aránya jóval meghaladja a férfiakét: a legidősebb korcsoportban nőknél 700 000, míg férfiaknál 400 000 cukorbetegséggel összefüggő halálozást regisztráltak évente. 104 közlemény metaanalízise alapján diabétesz esetén kétszer nagyobb a kockázat koszorúér-betegség, ischaemiás stroke és érrendszeri halálozás kialakulására, mint a minden tekintetben illesztett, nem cukorbeteg csoportban (2).

A Magyar Diabetes Társaság közelmúltban publikált felmérése (3) során 152 678 cukorbeteg és 305 356 illesztett kontroll adatainak elemzése történt. 2-es típusú cukorbeteg esetén szignifikánsan nagyobb kockázatot találtak összességében, myocardialis infarktus és stroke tekintetében. A cukorbeteg nagyobb kockázata korfüggőnek bizonyult a halálozás, a szívinfarktus és a stroke esetében: a fiatalabb betegeknek a 2-es típusú cukorbeteg csoportjában – a nem diabéteszes személyekkel összehasonlítva – nagyobb volt a kardiovaszkuláris kockázat. A szerzők véleménye alapján a fiatalabb cukorbeteg fokozottabb kockázata miatt a megelőzésre nagyobb hangsúlyt kell helyezni. Nyilvánvaló, hogy a hazai és nemzetközi ajánlásokban a kardiovaszkuláris szemlélet, a kezelés biztonságossága fontos szempont volt. Az irodalomban közismert a rosigitazonnal kapcsolatos széleskörű vita, amely a szer alkalmazása kapcsán észlelt nagyobb szívizominfarktus-kockázat lehetőség-

gét érintette, és a gyógyszer kivonását eredményezte a mindennapi forgalomból (4). A gyógyszergyártók számára mind az amerikai (FDA) (5), mind az európai (6) gyógyszerhatóság elrendelte, hogy új antidiabetikus készítmény forgalomba hozatala előtt speciális – tervezett, a kardiovaszkuláris kockázatelemzéssel összefüggő és erre irányuló – klinikai vizsgálatot kell végezni.

### SGLT-2 KÉSZÍTMÉNYEK A KLINIKAI GYAKORLATBAN

A nátrium-glukóz kotranszporter-2 (sodium/glucose cotransporter 2, SGLT-2) gyógyszercsoportba tartozó készítmények közül elsőként a dapagliflozin (2012), majd a canagliflozin (2013), az empagliflozin (2014) és az ertugliflozin (2017) kapta meg az Európai Gyógyszerhatóság engedélyét. Hazánkban jelenleg a dapa-, empa- és ertugliflozin rendelhető diabétesz betegek számára. A készítmények új hatásmechanizmus alapján számos előnnyel rendelkeznek. Mivel hatásuk nem függ a hasnyálmirigy béta-sejtfunkciójától, alkalmazásuktól előnyös hatás várható a 2-es típusú cukorbetegség bármely szakában. A hatásmechanizmus a vese proximális tubulusaiban található kotranszporter szelektív, reverzibilis gátlásán és a glukozuria következményes fokozódásán alapul. A glukototoxicitás mérséklésével csökkentik a béta-sejtek terhelését, mérséklik a széruminzulinszintet. Adásukat a vérnyomás, a testsúly és a szérumhúgysavszint csökkenése kíséri. Szedésük nem jár a nem kívánt vércukoresések kockázatával.

Az SGLT-2-gátló készítménycsoportból elsőként az empagliflozin kardiovaszkuláris biztonságosságára vonatkozó eredményeket ismerhettük meg az EMPA-REG OUTCOME vizsgálatból (7). A fokozott kardiovaszkuláris kockázatú 2-es típusú cukorbeteg (anamnézisében myocardialis infarktus, koszorúér-betegség, instabil angina pectoris és perifériás érszűk-

let szerepelt) a szokásos terápia mellé 10 és 25 mg empagliflozint, valamint placebo-t kaptak. Az elsődleges öszszevont végpont a kardiovaszkuláris halálozás, a nem végzetes myocardialis infarktus és a nem végzetes stroke volt. Másodlagos végpontként a primer végpont eseményei és az instabil angina pectoris miatti kórházi felvétel előfordulása szerepelt. Vizsgálták még a kardiovaszkuláris halálozás, a nem végzetes myocardialis infarktus és stroke előfordulását, valamint a szívelégtelenség miatti hospitalizáció (hHF), illetve az ösztörtalítás alakulását. A vizsgálatot eredetileg a non-inferioritás elve alapján tervezték (a

### ÜZENET A GYAKORLAT SZÁMÁRA

2-es típusú cukorbetegünk kezelése során az anyagcserehelyzet javításán túl figyelembe kell vennünk a kardiovaszkuláris kockázat mértékét, a renális funkció állapotát, a kezelés hatását a testsúlyra, a hypoglykaemia veszélyére és a beteg életminőségére.

A terápiás döntés előtt a kezelési tervet ismertetni kell a beteggel, tájékoztatni szükséges a terápiás lehetőségekről és a kezeléssel együtt járó esetleges mellékhatásokról.

Az SGLT-2-gátló terápia előnyös kardiovaszkuláris és renális hatása miatt a betegek jelentős részében a „diabéteszkarrier” korai szakában és később is alkalmazható, tekintettel a klinikai vizsgálatok eredményeire és a szakmai ajánlásokra.

tes stroke terén nem mutatkozott előny az empagliflozin javára. Mellékhatásként a genitális infectio és urosepsis gyakoribb előfordulása említendő.

A CANVAS Program (8) két vizsgálat adatainak együttes értékelését tette lehetővé. Az egyik felmérésben a canagliflozin kardiovaszkuláris biztonságosságát kívánták megállapítani 2-es típusú cukorbeteg körében

halálos szívinfarktus vagy a nem halálos stroke volt. A másodlagos végpont a bármely okból bekövetkezett halálozás, a kardiovaszkuláris halálozás, az albuminuria progressziója, valamint a halálozás együttes előfordulása volt kardiovaszkuláris ok vagy hHF során.

A vizsgálat eredményeit összehasonlítva megállapítható, hogy placeboval összehasonlítva a canagliflo-

### 1. táblázat. SGLT-2-gátló készítményekkel végzett kardiovaszkuláris biztonságossági vizsgálatok összehasonlítása

A vizsgálat neve	EMPA-REG OUTCOME	CANVAS Program	DECLARE
Gyógyszer	Empagliflozin	Canagliflozin	Dapagliflozin
Vizsgált személyek (n)	7 020	10 142	17 160
Követési idő (év)	3,1	3,6	4,2
Ismert CVD (%)	99	66	41
Csökkent renális funkció* (%)	26	20	7
HbA <sub>1c</sub> (%)	8,1±0,8	8,2±0,9	8,3±1,2
Inzulin th. kezdettől (%)	48	50	41
Inzulin th. később (%)	8	NA	NA
A vizsgálatot nem fejezte be (%)	25	30	23
CV esemény, első MACE (n)	772	1 011	1 559
Esemény placebo mellett (%/év)	4,4	3,2	2,4

CV: kardiovaszkuláris

CVD: kardiovaszkuláris betegség \*eGFR <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>

MACE: kardiovaszkuláris halál, myocardialis infarktus, stroke

NA: nincs adat

vizsgált készítmény nem rosszabb, mint a komparátor kezelés). Az elsődleges végpont esetében 14%-os relatív kockázatsökkenést észleltek (szuperioritás), a kardiovaszkuláris halálozás 38%-kal, az ösztörtalítás 32%-kal, a hHF relatív kockázata pedig 35%-kal csökkent. A másodlagos végpontban a kockázatsökkenés 11% volt. Az öszszevont végpont kedvező alakulásában a kardiovaszkuláris halálozás csökkenése állt. A nem végzetes myocardialis infarktus és a nem végze-

tes 2009-től, még a gyógyszer forgalomba hozatala előtt. Az FDA 2013. évi engedélyét követően interim analízist végeztek. A CANVAS-R esetében a canagliflozin albuminuriára gyakorolt hatását vizsgálták. A két klinikai vizsgálat eredményeinek együttes feldolgozása tette lehetővé a nagyszámú bevont beteg adatainak statisztikai analízisét a canagliflozinkezelés kardiovaszkuláris kockázatra, vesére és biztonságossági paraméterekre gyakorolt hatása vonatkozásában. A CANVAS tanulmányba bevont betegek 1:1:1 arányban kaptak 300 mg, 100 mg canagliflozint vagy placebo-t, míg a CANVAS-R tanulmányban két csoportban 100-100 mg canagliflozint vagy placebo-t, és a 13. héttől lehetőség volt a gyógyszer dózisának 300 mg-ra történő emelésére.

Az elsődleges öszszevont végpont a kardiovaszkuláris halálozás, a nem

zincsoportban az elsődleges végpont szerinti események előfordulása alacsonyabb volt: évente 26,9 vs. 31,5 személy 1000 beteg/évre vonatkoztatva [HR: 0,86; 95% CI: 0,75–0,97; (p<0,001 non-inferioritást, p=0,02 szuperioritást jelez)]. A veseműködés vonatkozásában előre tervezett, a szignifikancia határát meghaladó javulást nem észleltek, azonban bizonyítást nyert a canagliflozin kedvező hatása az albuminuria romlására, a glomeruláris filtrációs ráta romlásának megelőzésére, a vesepótló kezelés beállításának szükségességére és a renális okból bekövetkezett halálozásra. Az ismert és nem nagyszámú mellékhatás előfordulása mellett figyelemre méltó az amputáció kockázatának növekedése (a lábujjak esetében és

### 1. táblázat. A dapagliflozinterápia alkalmazásával nyert real-world obszervációs felmérés adatai

	HbA <sub>1c</sub> %	BMI (kg/m <sup>2</sup> )	Testsúly (kg)	Systolés vérnyomás	eGFR ml/min/1,72 m <sup>2</sup>
0–3 hónap	–0,68	–0,45	–1,35	–4,32	–1,81
12–15 hónap	–1,47	–0,89	–2,31	–4,78	–0,24
>24 hónap	–1,57	–0,94	–2,32	–5,6	–0,65

## Folytatás a 6. oldalról

a metatarsus szintjében): évente 6,3 vs. 3,4 személy 1000 beteg/évre vonatkoztatva (HR: 1,97; 95% CI: 1,41–2,75).

A dapagliflozinkezelés alkalmazásával nyert real-world (való élet) obszervációs felmérés adatainak (9) megismerése fontos lehet a mindennapi terápiás gyakorlat számára. Az adatok feldolgozása a Skóciai Diabetes Gondozási Adatbázis (Scottish Care Information – Diabetes Collaboration) 2004 és 2006 közötti felmérése alapján történt. 8566 dapagliflozinnal kezelt 2-es típusú cukorbeteg átlagosan 210 napos megfigyelése alatt gondosan elemezték a kezelés során észlelt kedvező változásokat. A közlemény adatainak kivonatát az 1. táblázat tartalmazza.

A szerzők az adatok alapján dapagliflozinterápia mellett jelentős javulásról számoltak be a HbA<sub>1c</sub>, a szisztolés vérnyomás, a testtömeg-index és a testsúly esetében, és véleményük szerint a fenti paraméterek idő előrehaladtával várható romlása is megelőzhető volt.

## DECLARE (10)

2-es típusú cukorbeteg körében – a korábban említett vizsgálatokkal összehasonlítva – a legnagyobb betegszámú (17 160 fő), átlagosan 4,2 évig tartó klinikai vizsgálat során fontos beválasztási kritérium volt a lezajlott atheroscleroticus kardiovaszkuláris betegség vagy ennek kockázata, azonban 10 185 személy esetében nem volt atheroscleroticus kardiovaszkuláris betegség. A szokásos kezelés mellé dapagliflozint vagy placebót adtak. Elsődleges biztonságossági összetett végpontként (MACE/major adverse cardiovascular events) a szív-ér rendszeri betegség miatti halálozás, myocardialis infarktus vagy ischaemiás stroke szerepelt. Az egyenrangú másik elsődleges végpont a hHF és/vagy a kardiovaszkuláris halálozás összetett végpontja volt. A másodlagos végpont egyrészt az összetett renális eseményeket (eGFR  $\geq$ 40%-os csökkenése, eGFR <60 ml/perc/1,73 m<sup>2</sup>, újonnan kialakuló végstádiumú veseelégtelenség, renális vagy kardiovaszkuláris okból bekövetkezett halál), valamint a bármely okból bekövetkezett halált foglalta magában.

Az eredmények elemzése során a MACE tekintetében teljesült a non-inferioritás kritériuma, placebóval összehasonlítva azonban szignifikáns mértékben nem csökkent a MACE; a dapagliflozincsoportban 8,8%, a placebokezelés esetében 9,4% volt. A kardiovaszkuláris halálozás és a hHF relatív rizikója 17%-kal, az összetett renális események relatív rizikója 25%-kal csökkent. A kardiovaszkuláris halált nem tartalmazó összetett vesevégpont esetén a relatív rizikó 47%-kal csökkent a dapagliflozint kapó betegek esetén a placebo-csoporthoz képest. A bármely okból bekövetkezett halálozás 6,2% vs. 6,6% volt. A diabéteszes

## Az Amerikai és az Európai Diabetes Társaság 2018. évi közös ajánlása

## A 2018-as ADA-EASD T2D konszenzus jelentés tükrözi a GLP-1 RA és SGLT2i CVOT vizsgálatokban feltárt legújabb bizonyítékokat

ADA=Amerikai Diabetes Association; ASCVD=atheroscleroticus kardiovaszkuláris megbetegedés; CKD=krónikus vesebetegség; CV=kardiovaszkuláris; CVD=kardiovaszkuláris megbetegedés; CVOT=kardiovaszkuláris betegség kimeneteli vizsgálat; EASD=European Association for the Study of Diabetes; eGFR=számított glomerulus filtrációs ráta; GLP-1 RA=glukagonoszerű peptid-1 receptor agonista; HbA<sub>1c</sub>=glikált hemoglobin; HF=szívelégtelenség; SGLT2i=nátrium-glukóz kotranszporter 2 gátló; T2D=2-es típusú diabétesz

ketoacidotikus események száma nagyobb volt a gyógyszeres csoportban (0,3% vs. 0,1%). A genitális infekciók előfordulása – mely szükségessé tette a kezelés felfüggesztését – a gyógyszer-csoportra jellemző módon nagyobb volt (0,9% vs. 0,1%).

Összefoglalva megállapítható, hogy a dapagliflozinkezelés a MACE tekintetében nem eredményezett jelentős változást, azonban a kardiovaszkuláris halálozás és a hHF kockázata esetében jelentős javulást hozott. A DECLARE tanulmány esetében fontos kiemelni, hogy szívelégtelenség tekintetében dapagliflozinkezelés mellett jelentős védő hatás állapítható meg, és emellett a veseműködés romlásának kockázata is csökkent.

A közelmúltban megjelent, a három vizsgálat eredményeit összefoglaló metaanalízis (11) alapján diabéteszes betegek kezelése során – ismert vagy nem bizonyított atheroscleroticus kardiovaszkuláris betegségtől függetlenül – kedvező hatásai miatt (biztonságosan csökkenti a HbA<sub>1c</sub> értékét, csökkenti a hHF és a vesebetegség progressziójának kockázatát) indokolt az SGLT-2-gátló terápia. A jelentős kardiovaszkuláris események csökkentése elsősorban az ismert atheroscleroticus kardiovaszkuláris betegségben szenvedő betegcsoport esetében várható.

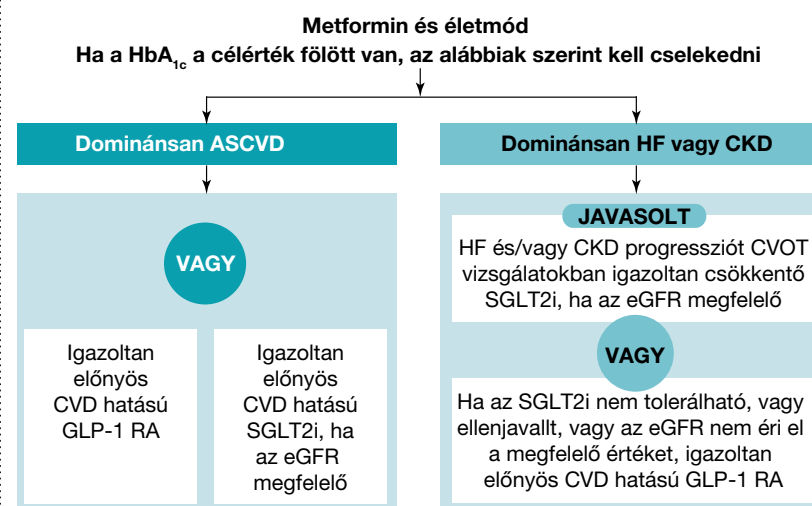
Végül érdemes megfontolni egy véleményt a kezeléssel kapcsolatban, mely Verma és munkatársainak a címében is érdekes közleményében (Pumpa, csövek és szűrő – az SGLT-2-gátlók használhatók minderre?) (12) olvasható: „Azt gondoljuk, hogy a primer és sekunder prevenció kifejezés alkalmazható az atheroscleroticus szívbetegségben szenvedő betegcsoportra, de a hHF és az idült vesebetegség (CKD) nagyobb kockázatával rendelkező cukorbeteg esetében nem! Itt az idő, hogy az SGLT-2 kezelést korán, a betegek szélesebb populációja számára alkalmazzuk!”

## A VIZSGÁLATOK HATÁSA A SZAKMAI IRÁNYELVEKRE

Az SGLT-2-gátló kezelés kedvező eredményei érintették a terápiás irányelveket. Az Európai Kardiológus Társaság 2019. évi Kardiovaszkuláris prevenció ajánlásának diabéteszes fejezete (13) hangsúlyozza, hogy cukorbetegnél fennálló kardiovaszkuláris

betegség esetén az SGLT-2-gátlók lényegesen csökkentik a kardiovaszkuláris betegséggel összefüggő, illetve a teljes mortalitást, valamint a hHF-et, jelentősebb mellékhatások nélkül. A készítmények alkalmazását ilyen betegeknek már a diabétesz kezelésének korai fázisában érdemes megfontolni.

Az Amerikai (ADA) és az Európai Diabetes Társaság (EASD) közös ajánlása (14) felhívja a figyelmet a kardiovaszkuláris kockázatbecslés



fontosságára a cukorbeteg kezelés során. Ha atheroscleroticus kardiovaszkuláris betegség áll fenn, bizonyított kedvező hatása miatt GLP-1 receptor agonista (RA) vagy SGLT-2 inhibitor terápia indokolt a kezdeti életmód- és metforminkezelés elégtelensége esetén. Szívelégtelenség vagy CKD esetén – amennyiben az eGFR értéke >60 –, SGLT-2 inhibitor, a renális funkció elégtelenségekor GLP-1 RA beállítása indokolt.

## AZ AMERIKAI ÉS AZ EURÓPAI DIABETES TÁRSASÁG 2018. ÉVI KÖZÖS AJÁNLÁSA

Az SGLT-2-gátló készítmények kedvező pozicionálása korábban, a 2017. évi Magyar Diabetes Társaság Szakmai Irányelvében is fellelhető, harmonizálva a nemzetközi ajánlások szellemiségével.

> Folytatás a 8. oldalon

> Folytatás a 7. oldalról

## DAPA-HF VIZSGÁLAT (15)

Az elmúlt év végén publikálták a nagy érdeklődést kiváltó vizsgálatot, melynek alapkérdése az volt, hogy vajon a dapagliflozin kedvező kardiovaszkuláris hatása érvényesül-e nem cukorbeteg szívbeteg kezelésében. A multicentrikus, a véletlen besorolás elvét követő, kettős vak, placebo-kontrollos, III. fázisú vizsgálatot az SGLT-2-gátló dapagliflozin (vs. placebo) hatékonyságának és biztonságosságának megítélése érdekében végezték, csökkent ejekciós frakciójú (EF) szívelégtelenségben (HFrEF)  $\pm$ 2-es típusú diabéteszben szenvedő betegek körében. A fontosabb beválasztási kritériumok az alábbiak voltak: életkor  $\geq$ 18 év, szívelégtelenség (NYHA II–IV. stádium), EF  $\leq$ 40%, szívelégtelenség miatti szokásos konzervatív vagy eszközös kezelés, emelkedett NT-proBNP érték, eGFR  $\geq$ 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. A betegek az aktív ágon (n=2373) napi 10 mg dapagliflozint, a kontrollágon (n=2371) placebót kaptak. A vizsgálat elsődleges összehasonlított végpontjaként a kardiovaszkuláris halál vagy a szívelégtelenség rosszabbodása (hHF vagy szívelégtelenség miatti sürgős orvosi ellátás) szerepelt. A követés időtartamának medián értéke 18,2 hónap volt. A beválasztott betegek 45%-a (n=2137) szenvedett 2-es típusú diabéteszben. A dapagliflozin (vs. placebo) az elsődleges végpont relatív

## RÖVIDÍTÉSEK:

**ADA:** American Diabetes Association (Amerikai Diabétes Társaság)  
**BMI:** body mass index (testtömegindex)  
**CI:** confidence interval (konfidenciaintervallum)  
**CKD:** chronic kidney disease (idült vesebetegség)  
**CV:** cardiovascular (kardiovaszkuláris)  
**EASD:** European Association for the Study of Diabetes (Európai Diabétes Társaság)  
**EF:** ejection fraction (ejekciós frakció)  
**eGFR:** estimated glomerular filtration rate (számított glomerularis filtrációs ráta)  
**FDA:** Food and Drug Administration (Amerikai Gyógyszerhatóság)  
**GFR:** glomerular filtration rate (glomerularis filtrációs ráta)  
**GLP-1:** glucagon-like peptide-1 (glukagonszerű peptid-1)  
**GLP-1 RA:** GLP-1 receptor agonist (GLP-1-receptor agonista)  
**HFrEF:** heart failure with reduced ejection fraction (szívelégtelenség csökkent ejekciós frakcióval)  
**hHF:** hospitalization for heart failure (szívelégtelenség miatti hospitalizáció)  
**HbA<sub>1c</sub>:** glycated hemoglobin (glikált hemoglobin)  
**HR:** hazard ratio (kockázati arány)  
**IDF:** International Diabetes Federation (Nemzetközi Diabétes Szövetség)  
**MACE:** major adverse cardiovascular event (súlyos, nem várt kardiovaszkuláris esemény)  
**NT-proBNP:** NT-proB-type natriuretic peptide (NT-proB típusú natriuretikus peptid)  
**NYHA:** New York Heart Association (New York-i Szívbetegséggel Foglalkozó Társaság)  
**SGLT:** sodium/glucose cotransporter (nátrium-glukóz kotranszporter)  
**UACR:** urinary albumin-creatinine ratio (vizelet albumin-kreatinin hányados)

kockázatát 26%-kal csökkentette (HR: 0,74; 95% CI: 0,65–0,85; p=0,00001). A kardiovaszkuláris halálozás relatív kockázat csökkenése 18% (HR: 0,82; 95% CI: 0,69–0,98; p=0,029), a szívelégtelenség rosszabbodásának relatív kockázat csökkenése 30% (HR: 0,70; 95% CI: 0,59–0,83; p=0,00003) volt. Az elsődleges végpont relatív kockázat csökkenése közel azonos volt a 2-es típusú diabéteszben szenvedők (HR: 0,75; 95% CI: 0,63–0,90) és nem szen-

vedők (HR: 0,73; 95% CI: 0,60–0,88) körében. A másodlagos végpontként szereplő összhálaózás relatív kockázata a dapagliflozin (vs. placebo) ágon 17%-kal csökkent (HR: 0,83; 95% CI: 0,71–0,97). A közlemény szerzői megállapították, hogy szívelégtelen, csökkent ejekciós frakciójú személyek esetében a szívelégtelenség romlása vagy a halálozás alacsonyabb volt a dapagliflozinnal kezelt esetekben placeboval történő összehasonlítás

korán – függetlenül attól, hogy cukorbeteg vagy szénhidrát-anyagszere vonatkozásában egészségesek voltak.

Az újonnan napvilágra került, SGLT-2-gátló készítményekkel szerzett kedvező tapasztalatok alapján indokoltnak látták az ADA–EASD-ajánlás frissítését (16). A legfontosabb változások SGLT-2-terápia vonatkozásában az alábbiak: 2-es típusú diabéteszben, nagy kockázatú betegek körében (a MACE, a hHF, a CV halálozás vagy a CKD progresszió csökkentése érdekében) GLP-1 RA vagy SGLT-2 gátló készítmény adását indokolt mérlegelni, a kiindulási HbA<sub>1c</sub>-értéktől vagy az egyéni HbA<sub>1c</sub>-célértéktől függetlenül. Újonnan felismert 2-es típusú diabéteszben szenvedők körében a kezdő (primer) kombinációs kezelés lehetőségét indokolt szorgalmazni.

Atheroscleroticus kardiovaszkuláris megbetegedéssel vagy anélkül, de HFrEF (EF <45%) vagy CKD (becsült GFR: 30–60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> vagy UACR >30 mg/g – de még inkább >300 mg/g) esetén az SGLT-2-gátló készítményekkel kapcsolatban a legerősebbek az előnyt igazoló bizonyítékok.

SGLT-2-gátlók javasoltak szívelégtelenségben (HFrEF) szenvedő 2-es típusú cukorbeteg körében a hHF, a MACE és a kardiovaszkuláris halálozás csökkentése érdekében.

SGLT-2-gátlók javasoltak CKD-ban szenvedő 2-es típusú cukorbeteg körében a CKD progressziója, a hHF, a MACE és a kardiovaszkuláris halálozás csökkentése érdekében.

SGLT-2-gátló adását csak kellő körültekintéssel, az előny és a kockázat gondos mérlegelését követően szabad megkezdeni olyan betegek körében, akiknél lábszárfekély van jelen, vagy akik az amputációt tekintve fokozott kockázatúnak minősíthetők.

DR. HIDVÉGI TIBOR

Petz Aladár Megyei Oktató Kórház, Győr

## IRODALOM

1. Suvi K, Belma M, Pouya S, Paraskevi S, editors. IDF Diabetes Atlas 9th edition 2019. International Diabetes Federation, 2019. ISBN: 978-2-930229-87-4.
2. Danesh J, Erqou S, Walker M, et al. The Emerging Risk Factors Collaboration: analysis of individual data on lipid, inflammatory and other markers in over 1.1 million participants in 104 prospective studies of cardiovascular diseases. Eur J Epidemiol 2007;22:839–69. <http://doi.org/10.1007/s10654-007-9165-7>
3. Kiss Z, Rokszi Gy, Abonyi-Tóth Zs, Jermendy Gy, Kempler P, Aradi D, Wittmann I. A 2-es típusú cukorbetegség kardiovaszkuláris megbetegedésre és ösztörtalálásra kifejtett korfüggő hatása: országos elemzés a NEAK adatbázisa alapján. Diabetologia Hungarica 2019;27:19–27.
4. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. N Engl J Med 2007;356:2457–71. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa072761>
5. Food and Drug Administration. Guidance for Industry Diabetes Mellitus-Evaluating Cardiovascular Risk in New Antidiabetic Therapies to Treat Type 2 Diabetes. <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM071627.pdf>.
6. European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus. [http://ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2012/06/WC500129256.pdf](http://ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129256.pdf)
7. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2015;373:2117–28. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa1504720>
8. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2017;377:644–57. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611925>
9. McGurnaghan SJ, Brierley L, Caparotta TM, et al. The effect of dapagliflozin on glycemic control and other cardiovascular disease risk factors in type 2 diabetes mellitus: a real-world observational study. Diabetologia 2019;62:621–32. <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4806-9>
10. Wiviott SD, Raz I, Bonava MP, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2019;380:347–57. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1812389>
11. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. Lancet 2019;393:31–9. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32590-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32590-X)
12. Verma S, Jüni P, Mazer CD. Pump, pipes, and filter: do SGLT2 inhibitors cover it all? Lancet 2019;393:3–5. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32824-1](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32824-1)
13. Francesco C, Peter JG, Victor A, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). European Heart Journal 2020;41:255–323. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz486>
14. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care 2018;41:2669–2701. <http://doi.org/10.2337/dci18-0033>
15. McMurray JJV, DeMets DL, Inzucchi SE, et al. DAPA-HF Committees and Investigators. A trial to evaluate the effect of the sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor dapagliflozin on morbidity and mortality in patients with heart failure and reduced left ventricular ejection fraction (DAPA-HF). Eur J Heart Fail 2019;21:665–75. <http://doi.org/10.1002/ehf.1432>
16. Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, et al. 2019 Update to Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care 2020;43:487–93. <http://doi.org/10.2337/dci19-0066>

**ÉRTJÜK A SZAKMÁD**

**starski**

**B2B KOMMUNIKÁCIÓS ÜGYNÖKSÉG**  
 WWW.STARSKI.HU



Fontos mérlegelési szempont 2-es típusú diabéteszben

## A glykaemiás kontroll tartóssága

A diabetológia terén számos klinikai vizsgálat zajlott már különböző antihyperglykaemiás készítmények hatékonyságának és biztonságosságának megítélésére 2-es típusú diabéteszben. Ezek a vizsgálatok kezdetben a regisztráció elnyeréséhez voltak szükségesek, később azonban – az ismeretek körének bővülésével – az új terápiás modalitások részleteinek feltárása felé fordult a figyelem. Az egyik ilyen, viszonylag ritkán vizsgált terület egy adott készítmény glykaemiás kontrollt biztosító hatásának az időtartama, azaz a glykaemiás kontroll tartóssága (az angol irodalomban ez a durability).

### UKPDS

A sokat idézett UKPDS vizsgálat (United Kingdom Prospective Diabetes Study) újonnan felismert T2DM-ben szenvedő betegek körében folyt, amelynek alapadatait 1998-ban ismerhettük meg. Az antihyperglykaemiás kezelés eredményességéről szóló adatokat a terápia megkezdése után 6 évvel külön közleményben publikálták. Általánosságban véve az a megállapítás született, hogy a konvencionális terápia (diéta tartása) glykaemiás eredményessége számottevően elmaradt az intenzív terápiás ágon szereplő antidiabetikumoké mögött, de a T2DM előrehaladó, progresszív jellegéből adódóan a HbA<sub>1c</sub>-érték – fokozatosan növekedve – a kezdet után 5–6 évvel elérte a vizsgálat előtti értéket, tehát ebben a tekintetben nem mutatkozott érdemi különbség az egyes hatástani csoportok (szulfanilurea, metformin, inzulin) között (1).

### ADOPT

Az ADOPT (A Diabetes Outcome Progression Trial) vizsgálatban a kezdő monoterápia hatékonyságának tartamát ítélték meg T2DM-ben szenvedő, de csak diétát tartó betegek körében (2). A vizsgálat 3 ágon folyt (rosiglitazon, glibenclamid, metformin), az elsődleges végpont a monoterápia elégtelenné válásának időpontja volt. Monoterápia-éltelenséget akkor állapítottak meg, ha az éhomi vércukor értéke >10,0 mmol/l volt két egymást követő vizsgálati időpontban, a protokoll által előírt, illetve a beteg által tolerált maximális gyógyszerdózis mellett. A HbA<sub>1c</sub>-érték alakulását tekintve

a rosiglitazon bizonyult a leghosszabbban hatékony készítménynek, a metformin ebben a vonatkozásban valamelyest lemaradt mögötte, a legrövidebb pedig a glibenclamid hatékonysága volt.

### EUREXA

Az EUREXA (European exenatide) vizsgálat során az exenatid és a glimepirid glykaemiás hatékonyságát közvetlenül hasonlították össze olyan betegek körében, akiknél a metformin-monoterápia már nem biztosított megfelelő anyagcserekontrollt (3). Az exenatid kezdő dózisa 2×5 µg/nap volt 4 hétig, majd a dózist napi 2×10 µg-ra emelték. A glimepirid kezdő dózisa napi 1 mg volt, a dózist a vizsgálat orvos a helyi előírásoknak megfelelően négyhetente emelhette. Terápia-éltelenség az exenatid-ágon 203 betegnél (41%), a glimepirid-ágon pedig 262 betegnél (54%) volt megállapítható (esélyhányados 0,748; 95% CI: 0,623–0,899). A vizsgálat igazolta, hogy a metformin mellé adott exenatid a betegek nagyobb hányadánál biztosított hosszabb ideig tartó megfelelő glykaemiás kontrollt, mint a metformin mellett használt glimepirid.

### TOSCA.IT

Az Olaszországban zajló TOSCA.IT (Thiazolidinediones Or Sulfonilureas Cardiovascular Accidents Intervention Trial) a metformin mellé adott szulfanilurea vs. pioglitazon kardiovaszkuláris eseményekre kifejtett hatását vizsgálta (4). A vizsgálatban szulfanilureaként glibenclamid, glimepirid vagy gliclazid szerepelt. Az eredeti, kardiovaszkuláris jellegű célkitűzésre nem lehetett választ adni, a vizsgálatot

végzettség miatt 57,3 hónap követés után bezárták. A vizsgálat egyik fontos része a terápiás elégtelenség értékelése volt. Terápia-éltelenség (HbA<sub>1c</sub> ≥8,0% két egymást követő vizitnél) a pioglitazon vs. szulfanilureát

**A hosszabb tartamú hatékony antihyperglykaemiás kezelés előnyös a beteg számára, ezért a választásnál a hatékonyságon és a biztonságosságon túlmenően az elérhető jó glykaemiás kontroll tartamára utaló adatokat is érdemes mérlegelni**

kapó betegek kisebb arányánál fordult elő (esélyhányados 0,63; 95%-os konfidenciaintervallum 0,52–0,75; p<0,0001), azaz a pioglitazon értékelhetően hosszabb ideig biztosított megfelelő glykaemiás kontrollt, mint a szulfanilureák.

### CAROLINA

A CAROLINA vizsgálat (Cardiovascular Outcome Study of Linagliptin vs. Glimepiride in Type 2 Diabetes) a linagliptin (vs. glimepirid) kardiovaszkuláris biztonságosságát vizsgálta. A linagliptin napi dózisa 5 mg, a glimepiridé végül átlagosan 2,9 mg volt. A vizsgálatnak non-inferioritást sikerült kimutatnia (a linagliptin kardiovaszkuláris szempontból biztonságos készítmény). Fontos részadata

a 6,3 évig tartó vizsgálatnak, hogy a két vizsgálati ág között a glykaemiás kontrollt tekintve nem mutatkozott értékelhető különbség, azaz a linagliptin és a glimepirid hosszú távú glykaemiás hatékonysága azonos mértékű volt.

### DUAL-VIII

A DUAL-VIII tanulmányban egy gyakran előforduló klinikai szituációt tanulmányoztak: arról kívántak adatokat gyűjteni, hogy 2-es típusú

szabab ideig biztosított megfelelő glykaemiás kontrollt (HbA<sub>1c</sub> <7,0%), következésképpen kevesebb beteg szorult a terápia további intenzifikálására.

### VERIFY

A VERIFY (Vildagliptin efficacy in combination with metformin for early treatment of type 2 diabetes) vizsgálat a metformin+vildagliptin primer (korai) kettős kombinációs kezelést, illetve a vele szembeállított szekvenálisan felépített kettős kombinációs

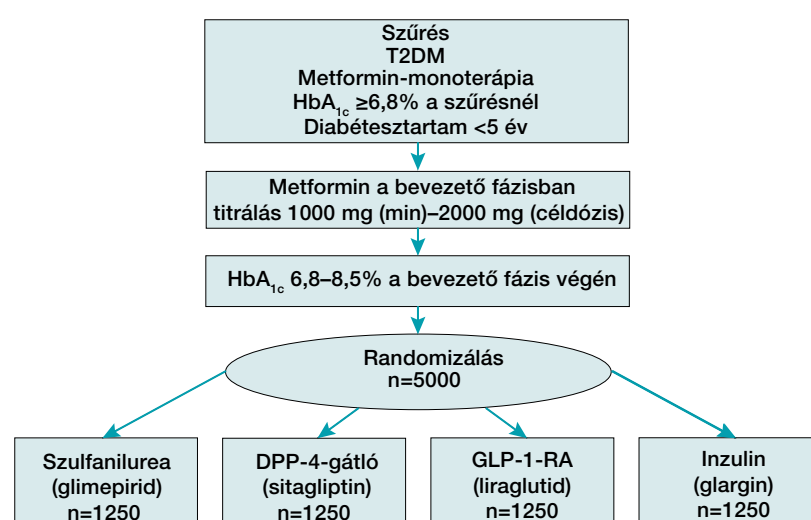


diabéteszben az orális kezelés elégtelensége után az IDegLira (degludek + liraglutid fix kombináció) vagy az IGLar U100 (inzulin glargin 100 E/ml) adásával történő intenzívebb kezelés képes-e a betegek számára hosszabb ideig tartó jó glykaemiás kontrollt biztosítani. A multicentrikus, fázis 3, kontrollált vizsgálat 103 centrumban zajlott. A vizsgálat elsődleges végpontja a 26 hét utáni periódusban a terápia intenzifikálásáig eltelt idő volt (intenzifikálás kritériuma: HbA<sub>1c</sub> ≥7,0%, két egymást követő vizit során mérve, beleértve a 26. hetet is). Az IDegLira ágon az intenzifikálásig eltelt időtartam számottevően hosszabb volt, mint az IGLar U100 ágon (medián >2 év vs. 1 év). A vizsgálat során kevesebb beteg szorult a terápia intenzifikálására az IDegLira ágon, mint az IGLar U100 ágon (189 beteg [37%] vs. 335 beteg [66%]). A vizsgálati gyógyszer abbahagyásának leggyakoribb oka a hatástalanság volt – ez számottevően ritkábban fordult elő az IDegLira (vs. IGLar U100) ágon (25% vs. 51%). Jelentősen nagyobb arányban érték el a betegek a 104. héten a <7,0% HbA<sub>1c</sub>-értéket az IDegLira vs. IGLar U100 ágon (56% vs. 29%, esélyhányados 3,01; 95% CI 2,29–3,95; p<0,0001). A vizsgálat eredményei azt igazolták, hogy az orális szerekkel nem kellően kontrollált 2-es típusú diabétesz esetén az első injektábilis készítményként alkalmazott IDegLira (vs. IGLar U100) számottevően hosz-

szabab ideig tartó jó glykaemiás kontrollt biztosítani. A multicentrikus, fázis 3, kontrollált vizsgálat 103 centrumban zajlott. A vizsgálat elsődleges végpontja a 26 hét utáni periódusban a terápia intenzifikálásáig eltelt idő volt (intenzifikálás kritériuma: HbA<sub>1c</sub> ≥7,0%, két egymást követő vizit során mérve, beleértve a 26. hetet is).

A vizsgálat 3 periódusból állt, amelyből jelenleg az első két periódusban elért eredmények ismertek. Az első periódus az első, kezdeti kezelési elégtelenségig tartott (HbA<sub>1c</sub> >7,0% két alkalommal, a két meghatározás között eltelt idő 13 hét). Ha a betegnél az első, kezdeti kezelési elégtelenség kritériuma teljesült, akkor a beteg belépett a második kezelési fázisba, amely során az összehasonlító ágon a metformin mellett placebo 2×50 mg vildagliptinre cserélték, az aktív ágon a gyógyszerelés nem változott. A második periódus a második kezelési elégtelenségig tartott (HbA<sub>1c</sub> >7,0% két alkalommal, a két meghatározás között eltelt idő 13 hét). Ha a második kezelési elégtelenség kritériuma teljesült, akkor a beteg belépett a harmadik kezelési fázisba, amelyben inzulin adása indult. A HbA<sub>1c</sub>-értéket a háromhavonta tartott kontrollvizsgálatok során ellenőrizték. A vizsgálat elsődleges végpontja az 1. vizsgálati periódusban bekövetkezett első, kezdeti kezelési elégtelenségig eltelt időtartam volt. Kezelési elégtelenséget akkor állapítottak meg, ha két egymást követő (közte 13 hét) HbA<sub>1c</sub>-érték

1. ábra



## &gt; Folytatás a 9. oldalról

7,0% fölé került. Az egyik legfontosabb másodlagos végpont a második kezelési elégtelenségig eltelt időtartam volt (a 2. kezelési fázisban a második kezelési elégtelenséget akkor állapították meg, ha a  $HbA_{1c}$ -érték két egymást követő vizit során – amelyek közt 13 hét telt el – 7,0% fölé került, erre leg hamarabb a randomizáció után 12 hónappal kerülhetett sor).

Az első, kezdeti kezelési elégtelenség a korai kombinációs ágon 43,6%-

ban, a metformin-monoterápiával induló szekvenciális kombinációs kezelési ágon 62,1%-ban alakult ki. Az első kezelési elégtelenség relatív kockázata statisztikailag jól értékelhető módon csökkent a korai (vs. szekvenciális) kombinációs kezelési ágon (HR 0,51; 95% CI 0,45–0,58;  $p < 0,0001$ ). Az első kezelési elégtelenségig eltelt idő medián tartama a metformin-monoterápia ágon 36,1 hónap, a primer kettős kombinációs kezelési ágon legalább 61,9 hónap volt (túlnyúlt a vizsgálat időtartamán).

A második kezelési elégtelenség relatív kockázata szintén jól értékelhető módon csökkent a korai (vs. szekvenciális) kombinációs kezelési ágon (HR 0,74; 95% CI 0,63–0,86;  $p < 0,0001$ ). Összefoglalva megállapítható, hogy újonnan felismert T2DM-ben a metformin+vildagliptinnel induló primer, korai kettős kombinációs kezelés metabolikus hatékonysága kifejezettebb és tartósabb, mint a metformin-monoterápiával induló, lépcsőzetesen felépített metformin+vildagliptin terápiáé.

**ÖSSZEFOGLALÁS, A KÖZELJÖVŐ VÁRHATÓ FEJLEMÉNYEI**

A hosszabb tartamú hatékony anti-hyperglykaemiás kezelés előnyös a beteg számára, ezért a választásnál a hatékonyságon és a biztonságosságon túlmenően az elérhető jó glykaemiás kontroll tartamára utaló adatokat is érdemes mérlegelni. Hosszabb ideig megfelelő glykaemiás kontrollt biztosító készítmény választásakor a terápia további intenzifikálására később ritkábban kerül sor, és az egyes készítmé-

nyek sajátosságaival összefüggésben addicionális előnyök is megjelennek (hypoglykaemia, testsúlycsökkenés).

A szakirodalom egyik súlyponti kérdése az optimális antidiabetikum megválasztása T2DM-ben. A metformin mint kezdő terápia még tartja magát, bár a kardiovaszkuláris előnnyel rendelkező új, innovatív készítmények elérhetővé válásával helyzete már meginogni látszik. Az antihyperglykaemiás terápiában a továbblépés a betegek döntő többségénél előbb-utóbb elkerülhetlenné válik. A választáskor napjainkra felértékelődött a kardiovaszkuláris betegség, a szívelégtelenség és a renális protekció jelentősége. Ugyanakkor egy-egy csoport glykaemiás hatékonyságának és az általa biztosított glykaemiás kontroll tartósságának a kérdése továbbra is nyitott. A tartós hatás összefüggésben lehet az adott készítmény bétasejt-funkciót megőrző tulajdonságával, ami kézenfekvő módon igen nagy jelentőségű. Ezen a téren új adatokat a már zajló GRADE (Glycemia Reduction Approaches in Diabetes) vizsgálatról várhatunk (8). A tanulmány négy hatástani csoportot hasonlít össze (1. ábra), az eredmények pedig előreláthatóan 2 éven belül várhatók.

DR. JERMENDY GYÖRGY

Bajcsy-Zsilinszky Kórház-Rendelőintézet,  
Budapest

**IRODALOM**

1. U.K. Prospective Diabetes Study Group: U.K. prospective diabetes study 16. Overview of 6 years' therapy of type II diabetes: a progressive disease. *Diabetes*. 1995;44:1249–1258. Erratum in: *Diabetes*. 1996;45:1655.
2. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA et al. for the ADOPT Study Group: Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med*. 2006;355:2427–2443.
3. Gallwitz B, Guzman J, Dotta F et al. Exenatide twice daily versus glimepiride for prevention of glycaemic deterioration in patients with type 2 diabetes with metformin failure (EUREXA): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2012;379:2270–2278.
4. Vaccaro O, Masulli M, Nicolucci A et al. Thiazolidinediones Or Sulfonylureas Cardiovascular Accidents Intervention Trial (TOSCA.IT) study group: Effects on the incidence of cardiovascular events of the addition of pioglitazone versus sulfonylureas in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (TOSCA.IT): a randomised, multicentre trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5(11):887–897. Erratum in: *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; 5(11): e7.
5. Rosenstock J, Kahn SE, Johansen OE et al. CAROLINA Investigators: Effect of linagliptin vs glimepiride on major adverse cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes: The CAROLINA randomized clinical trial. *JAMA*. 2019;322(12):1155–1166.
6. Aroda VR, González-Galvez G, Grøn R et al. Durability of insulin degludec plus liraglutide versus insulin glargine U100 as initial injectable therapy in type 2 diabetes (DUAL VIII): a multicentre, open-label, phase 3b, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7(8):596–605.
7. Matthews DR, Paldanius PM, Proot P, et al. VERIFY study group: Glycaemic durability of an early combination therapy with vildagliptin and metformin versus sequential metformin monotherapy in newly diagnosed type 2 diabetes (VERIFY): a 5-year, multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2019;394:1519–1529.
8. Nathan DM, Buse JB, Kahn SE, et al. GRADE Study Research Group: Rationale and design of the glycemia reduction approaches in diabetes: a comparative effectiveness study (GRADE). *Diabetes Care*. 2013;36:2254–2261.

## A cukorbetegség előállapota (praediabetes)

# Szűrésre és kezelésre vonatkozó ajánlások

Praediabetesnek nevezzük azt az állapotot, amikor a szénhidrátanyagcsere-zavar még nem teljesíti a cukorbetegség diagnosztikus kritériumait, de már meghaladja az egészséges normálérték-tartományokat. Ebben az állapotban nő a szív- és érrendszeri megbetegedések kockázata, ám ekkor az időben megkezdett kezeléssel az esetek többségében még megelőzhető a 2-es típusú cukorbetegség kialakulása. A kezelés legfontosabb eleme az életmódváltás, megfelelő kritériumok esetén pedig a gyógyszeres kezelés is szóba jön.

Praediabetesben a szénhidrátanyagcsere-zavar fennállásának időtartama nagymértékben meghatározza a szövődmények kialakulásának kockázatát, ezért felismerése igen nagy jelentőséggel bír. A praediabetes diagnózisát az alábbiak fennállása alapján lehet felállítani:

- Emelkedett éhomi vércukorszint (IFG: impaired fasting glucose): éhgyomri vércukor:  $\geq 5,6$ , de  $\leq 6,9$  mmol/l
- Károsodott glukóztolerancia (IGT: impaired glucose tolerance) 75 g glukóztoleranciát követően: 120 perces vércukor:  $7,8 \leq$ , de  $\leq 11,0$  mmol/l
- $HbA_{1c}$  5,7–6,4% (39–47 mmol/mol) (1, 2)

Szoros összefüggést találtak a  $HbA_{1c}$  és a praediabetes 2-es típusú cukorbetegséggé alakulása között (1, 3). Irodalmi adatok szerint a  $HbA_{1c}$  érzékenyebb jelzője a diabetesprogressiónak és a kardiovaszkuláris eseményeknek, mint az éhgyomri vércukor (de bizonyos betegségekben, pl. hemoglobinopathiák esetén nem megbízható!).

Egy kohorszvizsgálat adatai szerint (44 203 fő/16 vizsgálat, átlag 5,6 év követés):

- 5,5%,  $\leq HbA_{1c} \leq 6,0\%$  esetén (37  $\leq 42$  mmol/mol) mérsékelten nő a 2-es típusú cukorbetegség kialakulásának kockázata, az 5 éves előfordulási gyakoriság 9%-ról 25%-ra emelkedett.
- $6,0\% \leq HbA_{1c} \leq 6,5\%$  esetén (42–48 mmol/mol) nő a 2-es típusú cukorbetegség kialakulásának kockázata, az 5 éves előfordulási gyakoriság 25%-ról 50%-ra nőtt,

amely 20-szor nagyobb, mint 5,0%-os (31 mmol/mol)  $HbA_{1c}$  -érték mellett (3).

### SZŰRÉS

A praediabeteses betegek tünetmentesek, sokszor egészségesnek tudják magukat, így felmerül a kérdés, hogy kiket is szűrjünk. (Nagyszámú, randomizált klinikai vizsgálatok adatai sajnos nem állnak rendelkezésre.) Az Amerikai Diabetes társaság az 1. táblázatban látható

Mivel a praediabetes növeli a kardiovaszkuláris betegségek kialakulásának kockázatát, ezért ebben a betegcsoportban ajánlott szűrni az olyan befolyásolható rizikótényezőket, mint a magas vérnyomás és a dyslipidaemia

ajánlást fogalmazta meg a szűrendők körét illetően (1):

A szűrés szempontjából az éhgyomri vércukorszint-meghatározás (8–10 óra éhezés után), a 75 g glukózzal végzett vércukorterhelés (OGTT) és a  $HbA_{1c}$ -eredmények egyenértékűek. Az izolált magas éhgyomri vércukorérték esetén mindig tisztázni kell, hogy valóban éhgyomorra jött-e el a szűrésre a beteg.

Igazolt praediabetes esetén az egyéb kardiovaszkuláris kockázati

tényezőket is szűrni és kezelni kell, ugyanis késői beavatkozás esetén nő a hypertonia és az Alzheimer-kór, illetve a daganat kialakulásának kockázata (4).

### KLINIKAI VIZSGÁLATOK

A Diabetes Prevention Program (DPP) vizsgálatban 3234 egyén vett részt, akiknél IFG vagy IGT volt kimutatható. Három csoportot alakítottak ki, placebo vs.  $2 \times 850$  mg metformin



vs. intenzív életmódváltás (cél legalább 7% (5–10%) testsúlycsökkenés, 150 perc közepes fokú fizikai aktivitás/hét). Az átlagkövetés 2,8 éves volt. Az életmódkezelés a placebo-csoporthoz képest 58%-kal csökkentette a cukorbetegség kialakulásának kockázatát. A metformincsoportban ugyanez a csökkenés 31%-os volt a placebo-hoz képest. A praediabetes diabetsé alakulásának megelőzésében mind a metformin, mind az életmódkezelés hatásosnak bizonyult, de az életmódterápia volt a hatékonyabb (5).

A 10 éves követéses vizsgálatban a csoportok tudomására hozták a kezelési formát (metformin vs. placebo), és mindhárom csoportnak felajánlották az életmód-terápiát. Azoknál, akik az életmódkezelést választották, 10 év alatt 34%-kal csökkent a cukorbetegség kialakulásának kockázata, míg a metformin ágon ugyanez a csökkenés 18%-os volt (6). Emellett 10 év után a szív- és érrendszeri betegségek kockázata is szignifikánsan csökkent a vizsgálatban részt vevő egyéneknél. Csökkent továbbá a szisztolés és diasztolés vérnyomás, valamint a vérzsírszintek (triglicerid, LDL) is (7). Továbbá, a DPP vizsgálatban 15 éves átlagos követés után a cu-

korbetegség előfordulása 27%-kal volt alacsonyabb az életmód-terápiát választó csoportban, és 18%-kal a metformin szedőknél. A két csoport közötti különbség az évek során csökkent, de továbbra is jelentős volt a placebo-csoporthoz képest (8).

The Finnish Diabetes Prevention Program (DPS, n=522, átlagéletkor 55 év, átlag BMI:  $33,2 \text{ kg/m}^2$ ) során 4 év után a diabétesz előfordulási gyakorisága szignifikánsan alacsonyabb volt az életmódváltással kezelt csoportban a placebo-csoporthoz képest (11% vs. 23%), 7 év követés után pedig 43%-os csökkenést figyeltek meg (9).

### KEZELÉS PRAEDIABETESBEN

Praediabeteses betegeknél ADA-ajánlás alapján elsőként az intenzifikált

étrend, a fizikai aktivitás/fogyás, valamint a dohányzás elhagyása. Mivel a praediabetes növeli a kardiovaszkuláris betegségek kialakulásának kockázatát, ezért ebben a betegcsoportban ajánlott szűrni az olyan befolyásolható rizikótényezőket, mint a magas vérnyomás és a dyslipidaemia. Ebben az esetben a terápiás célértékek nem különböznek az általános populáció célértékeitől, de az intenzifikált kezelés korábbi bevezetése és a kockázati tényezők (pl. dohányzás) kiküszöbölése, illetve a betegek szorosabb ellenőrzése javasolt.

### A DIABETESPREVENCIÓ CÉLJA

- A 2-es típusú cukorbetegség kialakulásának megakadályozása, késleltetése.
- A béta-sejt-funkció megőrzése.
- A mikro- és makrovaszkuláris szövődmények kialakulásának megelőzése vagy késleltetése.

DR. SOMOGYI ANIKÓ,  
DR. SÁRMÁN BEATRIX  
Semmelweis Egyetem,

II. Sz. Belgyógyászati Klinika, Budapest

### IRODALOM

1. American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. Diab Care. 2019;42(Suppl 1):S13–S28.
2. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Eur Heart J. 2019;00:1–69.
3. Zhang X, Gregg EW, Williamson DF, et al. A1C level and future risk of diabetes: a systematic review. Diab Care. 2010;33:1665–1673.
4. [https://professional.diabetes.org/sites/professional\\_diabetes.org/files/media/praediabetes.pdf](https://professional.diabetes.org/sites/professional_diabetes.org/files/media/praediabetes.pdf)
5. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. N Engl J Med. 2002;346:393–403.
6. Diabetes Prevention Program Outcomes Study Research Group, Orchard TJ, Temprosa M, et al. Long-term effects of the Diabetes Prevention Program interventions on cardiovascular risk factors: a report from the DPP Outcomes Study. Diabet Med. 2013;30(1):46–55.
7. Knowler WC, Fowler SE, Hamman RF, et al. 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. Lancet. 2009;374(9702):1677–1686.
8. Diabetes Prevention Program Research Group, et al. Long term effects of lifestyle intervention or metformin on diabetes development and microvascular complications over 15-year follow-up: the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. Lancet Diabetes Endocrinol. 2015;3(11):866–875.
9. Lindstrom J, Ilanne-Parikka P, Peltonen M, et al. Finnish Diabetes Prevention Study Group. Sustained reduction in the incidence of type 2 diabetes by lifestyle intervention: follow-up of the Finnish Diabetes Prevention Study. Lancet. 2006;368:1673–1679.
10. American Diabetes Association. Prevention or Delay of Type 2 Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. Diab Care. 2019;42(Suppl 1):S29–S33.

### 1. táblázat. Praediabetes szűrése

Túlsúlyos/elhízott felnőttek bármely életkorban (BMI  $\leq 25 \text{ kg/m}^2$ , vagy ázsiai etnikum  $\leq 23 \text{ kg/m}^2$ ), akiknél további egy vagy több kockázati tényező is fennáll:

- elsőfokú rokonságban van cukorbeteg
- magas kockázatú etnikumhoz való tartozás (pl. ázsiai, afrikai, latin)
- kórtörténetben szerepel kardiovaszkuláris megbetegedés
- hypertonia (RR  $\geq 140/90$  Hgmm v. kezelt HT)
- HDL-koleszterin  $< 0,9$  mmol/l és/vagy triglicerid  $< 2,82$  mmol/l
- policisztás ovárium szindróma
- inaktív életmód
- más, inzulinrezisztenciával járó állapotok (acanthosis nigricans, súlyos elhízás stb.)

Korábban praediabetszel diagnosztizált beteg (IFG, IGT,  $HbA_{1c} \geq 5,7\%$ ) évente kell szűrni

A várandósság alatti GDM-es nőket élethosszan, legalább 3 évente kell szűrni

45 éves kor felett minden egyént javasolt szűrni

Normális szénhidrát-anyagcsere esetén a szűrés ismétlése legalább 3 évente javasolt

Akkor melyik legyen?

## Elsőként választandó antidiabetikum 2-es típusú diabéteszben

Az új innovatív antidiabetikumokkal végzett keringési, illetve renális végpontú randomizált-kontrollált vizsgálatok meggyőző eredményei alapján egyes társtársasági nemzetközi ajánlások – és nyomukban hazai állásfoglalások – a 2-es típusú diabétesz bizonyos betegcsoportjaiban metformin helyett SGLT-2-gátló vagy GLP-1 receptoragonista csoportú készítmény elsőként történő választását javasolják.

Napjainkban a 2-es típusú diabétesz (T2DM) vércukorcsökkentő kezelésének egyik sarkalatos pontja az elsőként választandó vércukorcsökkentő kérdés. Hosszú évek gyakorlata szerint – ellenjavallat vagy intolerancia hiányában – metformin adását kezdtük, és a hatályos nemzetközi (1), illetve hazai irányelv (2) most is így foglal állást. Megjelentek azonban társtársasági útmutatások – az Európai Kardiológiai Társaság (ESC) (3), illetve az Európai Vese- (ERA), Dialízis és Transzplantációs Társaság (EDTA) (4) állásfoglalása –, valamint szakértői ajánlások (5, 6), amelyek bizonyos betegcsoportokban, ateroszklerotikus szívbetegség (ASCVD), szívelégtelenség (HF) és/vagy krónikus vesebetegség (CKD) fennállásakor metformin helyett inkább SGLT-2-gátló, illetve GLP-1 receptoragonista (RA) adását preferálják.

Ahhoz, hogy a követendő gyakorlatról reális képet alkothassunk, röviden érintenünk kell a szóba jövő gyógyszer-csoportok előnyeit és adásuk potenciális mérlegelési tényezőit. Ezt követően vesszük sorra a felsorolt irányelvek sarokpontjait. Összeállításunkban csak az első választásként szóba jövő készítményekkel foglalkozunk, az antidiabetikumok más csoportjait, illetve a kombináció(k) kérdéseit nem érintjük. Előre kell bocsátanunk, munkánk szakmai megfontolásokat vet össze, a hazai finanszírozás korlátaival nem foglalkozik.

### METFORMIN

Közel 100 éve ismert, több mint 70 éve alkalmazott, a T2DM fő patogenetikai összetevőit – a csökkent inzulinhatóást és a glukagonszerű peptid (GLP)-1 szekréciót keresztül a károsodott

inzulinválasztást – befolyásoló, az óvatossági rendszabályok betartásával biztonságos gyógyszer. Glikémiás hatása az orális szerek között az inzulint követően a legerőteljesebb. *In vitro* igazoltan antioxidáns, gyulladáscsökkentő és neuroprotektív természetű, javítja az atherogen dyslipidaemiát, elősegíti a kórformát gyakran kísérő túlsúly mérséklődését. Több állatkísérletes megfigyelésben tumorgenezis gátló hatásának találták. Nem okoz hipoglikémiát, széles dózistartományban (napi 250–3000 mg) adható, alkalmazása – csökkentett adagban – 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> eGFR-értékig beszűkült veseműködés esetén is folytatható. Minden más antidiabetikum-csoporttal kombinálható, több szerrel együtt is. Árfekvése kedvező (1, 7).

A keringési kockázat tekintetében adása inkább neutrális természetű, bár a UGDP vizsgálat túlsúlyos személyek bevonásával folytatott ágában csökkentette a kardiovaszkuláris halálozást. Nem befolyásolja a vérnyomást, nem csökkenti és nem fokozza a szívelégtelenség relatív kockázatát, hipoxiával nem járó szívelégtelenségben azonban egyéb előnyös hatásai miatt adható. A keringési kimenetelt elemző kemény végpontú vizsgálati eredmények ez idő szerint nem állnak rendelkezésre. Alkalmazása csökkenti a mikroalbuminuriát, gyulladásgátló és antioxidatív hatása révén pedig renoprotektív természetű.

### GLP-1 RECEPTORAGONISTA CSOPORT

Vércukorfüggő inzulinszekréciót serkentő, glukagonválasztást gátló természetű révén hatékonyan javítják a glikémiát: csökkentik az – kifejezetten a hepatikus, kisebb mértékben

az egész test – inzulínrezisztenciát. Hatásmechanizmusukból eredően hipoglikémia-kockázatuk alacsony. Elősegítik a testsúly és a vérnyomás csökkenését, előnyösen befolyásolják a vérzsírértékeket. Egyes adatok szerint mérséklik az inzulínrezisztenciát kísérő májsteatosist és elősegítik a neuroregenerációt.

Hosszú hatású változataik – a hatástani sajátosságai alapján egyes csoportosításokban intermedier hatásúként aposztrofált liraglutidot is ideértve – a kardiovaszkuláris biztonságosságra tervezett kemény végpontú vizsgálatokban (LEADER, SUSTAIN 6, REWIND, HARMONY Outcome) a keringési eredetű halálozást, a nem fatális infarktust és a nem fatális stroke-ot magába foglaló 3 pontos összetett végpont (MACE) tekintetében kedvezőbbnek („superior”) bizonyultak a kontrollágon észlelhető képest. A szívelégtelenség, illetve az emiatt szükségessé váló kórházi beutalások relatív kockázatát érdemben nem befolyásolják. Több támadáspontú hatásuk eredményeként igazolt a renális kimeneteli mutatókat előnyösen befolyásoló természetű is (8, 9, 10). [A vese diabéteszben betöltött jelentőségét figyelembe véve a szerzők egy része a MACE helyett a MARCE összetett végpont értékelését javasolja (9)].

A gyógyszer-csoport jelen hátrányaként említhető a parenterális adagolást igénylő természetük (csak a teljesség kedvéért említjük, hogy első orális képviselőjük, a semaglutid tablettás változata az Egyesült Államokban már törzskönyvezésre került), a retinopátia egy vizsgálatban észlelt progressziója, valamint a bevezetésüket gyakran kísérő, igaz, többnyire átmeneti gasztrointesztinális panaszok.

### SGLT-2-GÁTLÓK

Az SGLT-2-gátlók inzulintól független hatással, a renális glukozürítés fokozásával csökkentik a béta-sejtek terhelését. Bár a plazma glukagontartalmát kismértékben emelik, összességében mérséklik az inzulínrezisztenciát. Elősegítik a testsúly és a vérnyomás csökkenését, a vérzsírértékek normalizálódását. Kísérletes tapasztalatok alapján ígéretesnek látszik alkalmazásuk nem alkoholos zsírmájban, és vizsgálják felhasználhatóságukat SIADH tünetegyüttesben és Alzheimer-kórban is (11, 12).

Több randomizált-kontrollált, kardiovaszkuláris kimenetelt elemző vizsgálat (EMPA-REG Outcome, CANVAS

A 2-es típusú diabétesz vércukorcsökkentő kezelésének egyik sarkalatos pontja az elsőként választandó vércukorcsökkentő kérdése



Program, DECLARE-TIMI) igazolta az összetett keringési végpontot (MACE), a kontrollágnál kedvezőbben befolyásoló természetűket és a szívelégtelenség miatti hospitalizáció relatív kockázatának csökkentését. Ez utóbbi fennálló keringési betegséggel, illetve többszörös keringési kockázati tényezőkkel rendelkező betegeknél egyaránt igazolható volt (11–13). Igazolták renoprotektív természetűket is (4, 11–13).

Adásukat elsősorban nőknél a genitális infekciók gyakoribbá válása kísérheti. Közel normális testsúlyú személyeknél fokozott figyelmet kell fordítani alkalmazásuk során az euglikémiás ketoacidózis elkerülésére. A CANVAS Program aktív ágában az alsó végtagi amputációk gyakoribb előfordulását észlelték. Más prospektív randomizált, illetve valóélet-vizsgálatok nem igazolták e szövődmény gyakoribb előfordulását (11, 12).

### DIABETOLÓGIAI MEGKÖZELÍTÉSŰ KEZELÉSI AJÁNLÁSOK

Mind az ADA, mind az ADA-EASD hatályos kezelési ajánlása, mind a hazai irányelv életmódkezelés mellett/után intolerancia/ellenjavallat hiányában első vércukorcsökkentő szerként metformin választását javasolja (1, 2). Intolerancia/ellenjavallat esetén GLP-1 RA, SGLT-2 gátló, pioglitazon vagy DPP-4 gátló lehet a választás, előnyös kardiovaszkuláris és renális hatásaiuk folytán azonban a két elsőként említett gyógyszer-csoport preferálandó. Más kérdés, hogy ha a metformin ellenjavallatát a beszűkült veseműködés képezi, akkor az SGLT-2 gátlók adása is ellenjavallt (a hatályos törzskönyvi előírások szerint <60 eGFR-érték esetén nem indítható, <45 eGFR-érték esetén adásukat le kell állítani). A hazai irányelv – az individuális kezelésvetést elv és anyagi megfontolásokat szem előtt tartva – szulfanilurea csoportú szer adását is megengedhetőnek tartja (pioglitazon jelenleg nálunk nincs forgalomban) (2).

A DPP-4 gátlók kapcsán meg kell említeni, hogy adásuk a keringési kockázat tekintetében neutrális természetű, a szívelégtelenség relatív kockázatát azonban a saxagliptinnel folytatott

SAVOR-TIMI vizsgálatban a kontrollágnál szignifikánsan nagyobbak találtak. Vesevédő hatásuk is igazolt, bár metaanalízisek szerint elmarad mind a GLP-1 RA-kétől, még kifejezettebben pedig az SGLT-2 gátlóktól (14).

Az ADA-EASD irányelv a metformin utáni készítményválasztás elsődleges mérlegelési szempontjaként ateroszklerotikus eredetű keringési betegség (ASCVD), illetve szívelégtelenség (HF), vagy krónikus vesebetegség (CKD) fennállásának vizsgálatát ajánlja. Előbbi esetén igazoltan előnyös keringési hatású GLP-1 RA vagy SGLT-2-gátló, utóbbi esetében kardiorenális védelmet nyújtó SGLT-2-gátló szer hozzáadását (add-on) tanácsolja (1). Bármelyik ellenjavallata vagy intolerancia esetén a másik készítmény-csoportú szerrel történő helyettesítés ajánlott.

Az ADA-EASD-ajánlás kitér arra is, hogy igazolt ACVD, illetve CKD fennállása, HF észlelése vagy amiatti kórházi beutalás szükségessége esetén a glikémiás kontrolltól függetlenül is mérlegelendő az alkalmazott vércukorcsökkentő kombináció e tekintetben előnyösebb készítményekkel történő felváltása (ha a kombinációban addig nem szerepeltek).

### AZ EURÓPAI KARDIOLÓGIAI TÁRSASÁG IRÁNYELVE A DIABÉTESZBEN KÖVETENDŐ KEZELÉSRŐL

Előjáróban le kell szögezni, hogy bár a munka címe szerint az EASD-vel történő együttműködésben készült, az – az előzőekben tárgyalt ADA-EASD-irányelvvvel szemben – nem testületi konszenzus eredménye, hanem egy felkért szakértői csoport („task force”) álláspontját tükrözi. Fontos továbbá az a preambulumban rögzített iránymutatás, miszerint „a kezelési ajánlások az egészségügyi szakemberek döntésének, klinikai munkájának elősegítését szolgálják, az egyénre szabott végleges döntést azonban az összes körülmény mérlegelésével, minden esetben magának a kezelést irányító személynek kell meghoznia (1).

Az állásfoglalás a kezelést minden formájában hangsúlyozza a személyre

### 1. táblázat. Cukorbetegség keringési kockázati kategóriái az Európai Kardiológiai Társaság útmutatása szerint

Igen nagy kockázat
• cukorbetegség és igazolt kardiovaszkuláris betegség vagy más súlyos célszervkárosodás (pl. eGFR <30 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ) fennállása
• cukorbetegség és ≥3 keringési kockázati tényező jelenléte
• korai (<10 éves kor) kezdetű 1-es típusú diabétesz ≥20 éves fennállással
Nagy kockázat
• cukorbetegség ≥10 évi ismert betegség-tartammal célszervkárosodás nélkül, de keringési kockázati tényezőkkel
Mérsékelt kockázat
• <35 éves korú 1-es típusú diabéteszes személyek <10 éves betegség-tartammal, keringési kockázati tényezőktől mentesen
• <50 éves korú 2-es típusú diabéteszes személyek <10 éves ismert betegség-tartammal, keringési kockázati tényezők nélkül

Igen nagy kockázat esetén keringési eredetű halálozás 10 éven belüli kockázata >10%, nagy kockázat esetén 5–10%, mérsékelt kockázat esetén <5%

szabott étrend tervezését és azon belül a mediterrán étrend preferálását. Metformin első antidiabetikumként történő választását javasolja túlsúlyos, ACVD-ben nem szenvedő, mérsékelt keringési kockázatú T2DM-es személyek esetében. Más betegcsoportokban a keringési kockázat mértékéhez igazodóan (1. táblázat) határozza meg az elsőként választandó vércukorcsoökkentő csoportot.

Antidiabetikus gyógyszeres kezelésben addig nem részesült személyekben ASCVD vagy más eredetű nagyon magas/magas kockázat esetén az igazolt keringési előnnyel rendelkező SGLT-2-gátló vagy GLP-1 RA adását tanácsolja, amelyhez a glikémiás cél (általában  $<7,0\%$  HbA<sub>1c</sub>) el nem érő esetekben másodikként metformin hozzáadása jöhet szóba. ASCVD, illetve nagyon magas/magas kockázat hiányában lehet metformin az első választás. Már metforminkezelést kapó személyeknél ASCVD fennállása, vagy más nagyon magas/magas kockázat esetén az igazolt keringési előnnyel rendelkező SGLT-2-gátló vagy GLP-1 RA hozzáadása javasolt, mérsékelt kockázat esetén más antidiabetikumok hozzáadása sem kifogásolható. Szívelégtelenség fennállásakor az SGLT-2-gátló csoporté a vezető szerep. Cukorbetegség és kardiovaszkuláris betegség fennállásakor a keringési halálozás kockázatának csökkentésére az evidenciák az empagliflozin adását támasztják alá (1).

A dapagliflozin szívelégtelenség előfordulását befolyásoló hatásának felmérésére indított, nemrég lezárult DAPA-HF vizsgálat fontos megállapítása, hogy a T2DM-es és a nem cukorbeteg alcsoportban a keringési kimenetel összetett végpontja csaknem azonos mértékű kockázatcsökkentést igazolt (HR 0,75 [95% CI 0,63–0,90], illetve 0,73 [0,60–0,88]) (15). Ez az alapja annak a – kardiológusoktól eredő – ma széleskörűen vitatott álláspontnak, miszerint az SGLT-2 gátlók adása túlmutat a diabetológiai előnyökön és nem cukorbetegekben is a csökkent ejekciós frakciójú szívelégtelenség gyógyszer lehet. Ennek megválaszolása a jövő feladata, ma e gyógyszercsoportot keringési előnyökkel rendelkező antidiabetikumként tartjuk számon.

#### AZ ERA–EDTA KEZELÉSI IRÁNYELVE

E kezelési ajánlás az egyes gyógyszercsoportok kardiovaszkuláris és renális előnyeinek együttes figyelembevételét javasolja, kiemelten vizsgálva a  $<60$  ml/min GFR-értékkel, illetve a  $>60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> eGFR-értékkel rendelkező és mikro- vagy makroalbuminuriás cukorbetegekkel kapcsolatos evidenciákat. Első antidiabetikumként metformin adását támogatja, ha azonban a fenti csoportba tartozók glikémiás kontrollja metformin mellett elmarad a kívántól (HbA<sub>1c</sub>  $>7,0\%$ ), vagy metformin-ellenjavallat/-intolerancia miatt nem

#### RÖVIDÍTÉSJEGYZÉK:

**ADA:** Amerikai Diabetes Társaság (American Diabetes Association); **ASCVD:** ateroszklerotikus eredetű keringési betegség (atherosclerotic cardiovascular disease); **CKD:** krónikus vesebetegség (chronic kidney disease); **DPP-4:** dipeptidil peptidáz-4; **EASD:** Európai Diabetes Társaság (European Association for the Study of Diabetes); **(e)GFR:** (becsült) glomeruláris filtráció ([estimated] glomerular filtration rate); **ERA-EDTA:** Európai Vese-, Dialízis és Transzplantációs Társaság (European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association); **ESC:** Európai Kardiológiai Társaság (European Cardiological Society); **GLP-1:** glukagonszerű peptid (glucagon-like peptide)-1; **HF:** szívelégtelenség (heart failure); **MACE:** súlyos adverz keringési esemény (major adverse cardiovascular event); **MARCE:** súlyos adverz renális és keringési esemény (major adverse renal and cardiovascular event); **RA:** receptoragonista; **SGLT-2:** nátrium-glukóz kotranszporter (sodium-glucose cotransporter)-2; **SIADH:** ADH regulációs zavaron alapuló tünetegyüttes (syndrome of inappropriate ADH secretion); **T2DM:** 2-es típusú diabétesz; **UGDP:** Egyesült Királyság Prospektív Diabetes Vizsgálat (University Group for Diabetes Program [Study])

adható, mellé, illetve helyette az igazolt keringési és renális előnnyel rendelkező SGLT-2 adása indítandó. Ha SGLT-2 adása ellenjavallt vagy nem tolerált, helyette ugyancsak igazolt kardiorenális előnnyel rendelkező GLP-1 RA a helyes választás. Ugyanez a terápiaválasztás javasolt a fenti betegcsoportokban HbA<sub>1c</sub>  $<7,0\%$  esetén, ha az addigi kombinációban igazolt kardiorenális előnnyel rendelkező SGLT-2-gátló nem szerepelt. Ilyen esetekben az addigi vércukorcsoökkentők valamelyikének SGLT-2-csoportú szerrel való felváltása tanácsolt. Ha a HbA<sub>1c</sub>  $7,0\%$  fölé emelkedik vagy SGLT-2 gátló nem tolerált, illetve ellenjavallt, helyette GLP-1 RA bevezetése a helyes lépés (4).

#### MI LEHET A KÖVETENDŐ HAZAI GYAKORLAT

Prospektív randomizált-kontrollált vizsgálatok fényében nem kétséges, hogy az SGLT-2 gátlók, valamint az intermedier és hosszú hatású GLP-1 RA-k előnyösek a keringési kockázat csökkentésében, valamint igazolt renoprotektív hatásuk is. Metaanalízisek szerint a kompozit kimeneteli mutatók tekintetében relatív kockázatot csökkentő természetük felülmúlja a metforminét és a DPP-4 gátlókat (9, 11–14). A szívelégtelenség csökkentésében egyértelműen az SGLT-2 gátlóké a vezető szerep (1, 3, 9, 14).

Mindazonáltal jelenlegi ismereteink nem kérdőjelezzik meg a metformin elsőként történő választását a T2DM súlyos anyagcsere-kisiklással nem kísért eseteiben (ez utóbbi esetén inzulin adása, majd az állapot rendeződése után a kezelés revíziója a helyes döntés).

Emellett szól a készítmény biztonságossága, súlyleadást elősegítő és nefroprotektív természete, alacsony hipoglikémia-kockázata, a keringési kimenetel tekintetében neutrális – túlsúlyos személyek körében igazoltan előnyös – volta, nem utolsósorban az innovatív szerekénél lényegesen kedvezőbb árfekvése (2, 7). Alkalmazásával hosszú tapasztalat áll rendelkezésre, ugyanez a másik két gyógyszercsoportra még nem igaz. Továbbá, a hivatkozott vizsgálatok szinte mindegyike metformin mellett

(„add-on” jelleggel) vizsgálta a kimeneteli mutatókat, azaz a megfigyelések monoterápiás alkalmazásra csak közvetve vetíthetők.

A metformin körül kialakult vita némileg mesterkéltnek tűnik. Ezt támasztja alá, hogy csaknem ugyanaz a szerzőcsoport a szert egy neves szaklapban a keringési előnnyel rendelkező készítmények közé sorolta, majd ugyanazon folyóirat következő számában, az előzővel egyébként

egyező ábrában már egy másik csoportban tüntette fel (5, 6). Figyelembe kell venni azt is, hogy a T2DM klinikai spektruma igen széles, s mind több a korai stádiumban felismert esetek száma, amikor nagy valószínűséggel ASCVD, HF és/vagy CKD még nem áll fenn, s a keringési kockázati tényezők is célértékre kezelettek.

Ezekben a betegcsoportokban kifejezett előnyökkel rendelkező készítménycsoportoknak tehát inkább

a metformin utáni korai kombinációban van a helyük. Akkor az előtérben álló ok függvényében SGLT-2-gátló vagy GLP-1 RA hozzáadása a helyes választás, ha pedig a glikémiás cél nem teljesül, akár az addig nem alkalmazott másik kiemelt előnyű készítménycsoport valamelyik tagjának kiegészítő adása is szóba jön (9, 12, 14).

Nehezebb a kérdés az első antidiabetikum megválasztásában metforminintolerancia/-ellenjavallat esetén. Az előbbi esetén felmerülhet SGLT-2-gátló adása, de előnyös mellékhatásspektrumára tekintettel mérlegelhető a keringési kockázat tekintetében neutrális, a szívelégtelenség kockázatát nem növelő DPP-4-gátló adása is (tehát nem saxa- és lehetőség szerint nem alogliptin). A metformin-ellenjavallatok többsége azonban az SGLT-2-gátló adását is kontraindikálja. GLP-1 RA adható mindkét esetben, de a parenterális adagolás szükségessége és a készítmények magas ára e választást nem támogatja. Az orális GLP-1 RA-k szé-

➤ [Folytatás a 14. oldalon](#)

&gt; Folytatás a 13. oldalról

lesebb körű hozzáférhetősége e kérdést is árnyaltabbá teheti majd.

DR. WINKLER GÁBOR

ÉKC Új Szent János Kórház  
és Szakrendelő, BudapestMiskolci Egyetem Egészségügyi Kar,  
Elméleti Egészségtudományi Intézet

## IRODALOM

- Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*. 2018;61(12):2461–2498. és *Diabetes Care*. 2018;42(11):2663–2701. (párhuzamos közlés)
- Gaál Zs, Gerő L, Hidvégi T, et al. A diabetes mellitus kórimázása, a cu-korbetegyek kezelése és gondozása felnőttkorban. Az Egészségügyi Állam-titkárság és a Magyar Diabetes Társaság szakmai irányelve, 2014. (szerkesztette: Jermendy Gy.). *Diabetol Hung*. 2014;22(Suppl. 1):2–84.
- Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2019; doi:10.1093/eurheartj/ehz486, korrekció: ehz828
- Sarafidis P, Ferro CJ, Morales E, et al. SGLT-2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists for nephroprotection and cardioprotection in patients with diabetes mellitus and chronic kidney disease. A consensus statement by the EURECA and the DIABESITY working groups of the ERA-EDTA. *Nephrol Dial Transpl*. 2019;34:208–230.
- Abdul-Ghani M, DeFronzo RA, Del Prato S, et al. Cardiovascular disease and type 2 diabetes: has the dawn of a new era arrived? *Diabetes Care*. 2017;40(7):813–820.
- Abdul-Ghani M, DeFronzo RA. Is it time to change the type 2 diabetes treatment paradigm? Yes! GLP-1 RAs should replace metformin in the type 2 diabetes algorithm. *Diabetes Care*. 2017;40(8):1121–1127.
- Bailey CJ. Metformin – historical overview. *Diabetologia*. 2017;60(9):1566–1576.
- Rangaswami J, Bhalla V, Blair JEA, et al. Cardiorenal syndrome: classification, pathophysiology, diagnosis, and treatment strategies. A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139:e840–e878.
- Doumas M, Imprialos K, Stavropoulos K, et al. Combination of SGLT-2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists: potential benefits in surrogate and hard endpoints. *Curr Pharm Des* 2018;24(17):1879–1886.
- Muskiet MHA, Tonneijck L, Smits MM, et al. GLP-1 and the kidney: from physiology to pharmacology and outcomes in diabetes. *Nature Rev Nephrol*. 2017;13(10):605–628.
- Simes BC, Mac Gregor GG. Sodium-glucose cotransporter-2 (SGLT2) inhibitors: a clinician's guide. *Diabetes Metab Syndr Obes Targ Ther*. 2019;12:2125–2136.
- Wilding J, Fernando K, Milne N, et al. SGLT2 inhibitors in type 2 diabetes management: key evidence and implications for clinical practice. *Diabetes Ther*. 2018;9:1757–1773.
- Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet*. 2019;393(10166):31–39.
- Fe Y, Tsoi M-F, Cheung BMY. Cardiovascular outcome trials of new antidiabetic drug classes: a network meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol*. 2019;18:112. <https://doi.org/10.1186/s12933-019-0916-z>
- McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*. 2019;381(21):1995–2008.

## Új kutatási irányvonalak a cukorbetegség kezelésében

## Őssejtkezelés és mesterséges pancreas

A cukorbetegség gyógyítása napjainkban sem megoldott, ezért érthetőek azok az útkeresések, melyek az endokrin hasnyálmirigy pótlására törekednek. A több évtizedes múltra visszatekintő pancreas- és szigetsejt-transzplantáció korlátai és visszafogott eredményei miatt előtérbe kerültek azok a kutatási irányvonalak, melyek biológiai, illetve műszaki-informatikai rendszerek fejlesztésére irányulnak. Ezek az alternatívák napjainkban az őssejtkezelés és a mesterséges pancreas alkalmazási területeit jelenthetik.

## ŐSSEJTKEZELÉS

A humán őssejt inzulintermelő sejtekké történő differenciálódásában elért kísérletes eredmények arra utalnak, hogy a módszer klinikai bevezetése is egyre közelebb kerül. Az elmúlt években nagyszámú publikáció jelent meg az *in vitro*, illetve experimentális állatkísérletes területen, ehhez képest azonban a humán klinikai vizsgálatok száma igen kevés.

Egy brazil munkacsoport újonnan diagnosztizált 1-es típusú cukorbetegéknél alkalmazott, autológ, nonmyeloablatív hemopoetikus őssejt transzplantációról számolt be. Inzulinentességet sikerült elérniük 6–52 hónap időtartamra, azonban számos mellékhatást írtak le (Graves-betegség, rhabdomyolysis, hypogonadismus, oligospermia) (1). Egy floridai (2) és egy német (3) munkacsoport őssejtforrásként autológ köldökzsinórvér-transzfúziót alkalmazott diabéteszes gyermekek kezelésére, mely terápia teljesen biztonságos volt, azonban klinikailag hatástalannak bizonyult. Ezzel szemben egy kínai munkacsoport köldökzsinór mesenchimalis őssejtkezelést alkalmazott újonnan felismert diabéteszes betegeknek egy randomizált kontrollált klinikai vizsgálatban, és a biztonságosság mellett biztató eredményeket közöltek az anyagcsere, az inzulinszükséglet és a C-peptid szekréció vonatkozásában. Ezek a vizsgálatok azonban egyes esetekben etikai kérdéseket vetnek fel (4).

Az utóbbi években a kutatók figyelme a humán pluripotens őssejtek, mint az embrionális őssejtek és az indukált őssejtek (pl. saját bőr fibroblaszt eredetű) alkalmazása felé

fordult. Számos protokoll látott napvilágot, mely ezen őssejt béta-sejtek irányába történő differenciálódását írta le *in vitro*, illetve experimentális körülmények között. A közelmúltban elindultak az első humán klinikai vizsgálatok is, azonban az eredmények még váratnak magukra (5).

## FELMERÜLŐ KÉRDÉSEK ÉS NEHÉZSÉGEK

A humán pluripotens őssejtkezeléssel kapcsolatosan is számos kérdés merül fel. Ilyen például az a tény, hogy a differenciálódási protokoll eredményeként az őssejtből „béta-szerű sejtek” (beta-like cells) képződnek, melyek éretlen fenotípusúak és az inzulinszekréciós kapacitásuk elmarad a teljesen érett béta-sejtekétől. Ezen túlmenően a tumorképződés lehetősége (teratómák és egyéb tumorok) is előtérben áll, melyekre az eddigi kísérletes munkák is rámutatnak. A „béta-szerű sejtek” rejeckiója, illetve hypoxia és tápanyaghiány miatti apoptózis is nehézséget jelent, melyet újabban enkapszulációs módszerekkel igyekeznek kivédeni, illetve a tápanyagok és oxigén bejutásának megkönnyítésére porózus technikákat („open device”) és sajátos polimereket alkalmaznak. Ezeknek a nehézségeknek a megoldása és a klinikai-etikai kérdések megválaszolása a jövőben csak igen intenzív kutatómunka és klinikai vizsgálatok eredményeként válhat lehetségessé.

Az eddigi közlések alapján jelenleg úgy tűnik, hogy a legígéretesebb eredmények 1-es típusú diabéteszben várhatóak CD34<sup>+</sup> hemopoetikus őssejtkezelés alkalmazásával, 2-es

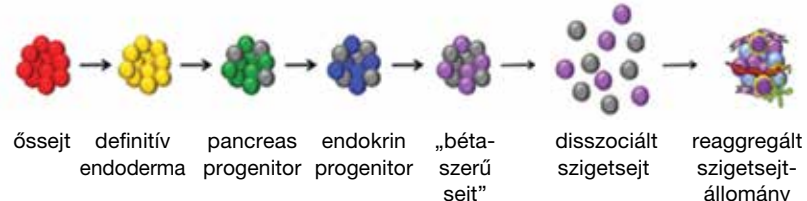
típusú diabétesz esetében azonban a szórványos klinikai adatok következtetések levonására még nem alkalmasak (6).

## MESTERSÉGES PANCREAS

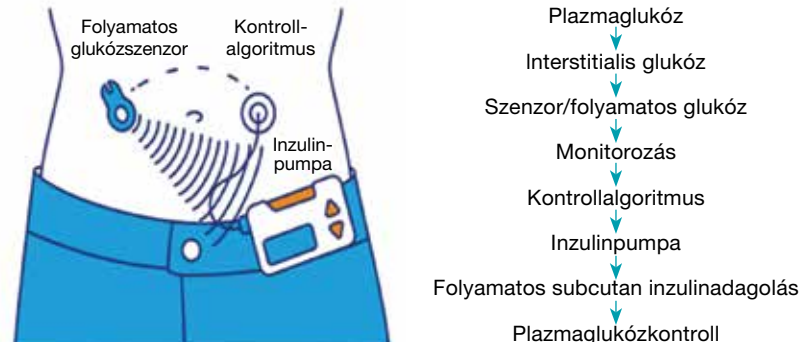
A szigetsejtműködés pótlásának másik lehetséges módja az információtechnológia fejlődésével válhat elérhetővé (7). A klinikai gyakorlatban már jó ideje rendelkezésre áll a hordozható inzulinpumpa (CSII: continuous subcutaneous insulin infusion) és a valós idejű folyamatos glükózmonitor (rtCGM: real-time glucose monitoring). Az elmúlt néhány évben két funkciót is kifejlesztettek a hypoglykaemia elkerülése érdekében: az inzulínbevitel felfüggesztése alacsony glükózszint esetén (LGS: low glucose suspend) és az inzulínbevitel prediktív felfüggesztése alacsony glükózszint esetén (PLGS: predictive low glucose suspend). Mindezek ellenére a tartós normoglykaemia biztosítása a betegek többségénél nem valósítható meg. Ennek legfontosabb gátja a félelem a hypoglykaemiától. Ennek elkerülése céljából látszik fontos irányvonalnak a mesterséges pancreas (AP: artificial pancreas, vagy más néven CLS: closed loop system) fejlesztése (8).

A mesterséges pancreas olyan rendszer, mely képes az inzulín adagolását a glükózszinthez igazítani. Az első, kizárólag kórházi körülmények között alkalmazható prototípusokat („biostator”) a 70-es években fejlesztették ki, azonban az elmúlt évtizedben már a hordozható rendszerek is megjelentek, és a közelmúltban az USA-ban a klinikai felhasználásra is engedélyt kaptak.

1. ábra. A szigetsejtállomány kialakulása őssejtből



2. ábra. A mesterséges pancreas általános felépítése és működési folyamata



A mai mesterséges pancreas egy subcutan interstitialis glükózszenzorral kommunikáló hordozható inzulinpumpából és az eredményeket elemző algoritmusból áll, mely az inzulín bevitelét szabályozza.

A pumpák két fő típusa alkalmazható: a hagyományos, szereléssel ellátott pumpa és a közvetlenül a bőrre rögzíthető, belső szerelékkel tartalmazó pumpa („patch pump”). A CGM az interstitialis glükózszintről folyamatos információt küld az algoritmus részére, mely ezek alapján ad utasítást a pumpa számára a szükséges inzulínbevitelhez. A legfejlettebb szenzorok enzimatikus módszert használnak és az adatátvitel kábelkapcsolat nélkül történik („wireless data transmission”). A legújabb CGM modellek pontossága már igen nagy, mely 10% alatti MARD-értékkel jellemezhető (MARD: mean absolute relative difference, átlagos abszolút relatív differencia), és amely elfogadott szabvány kritériumnak tekinthető. Egyes modellek mobiltelefon segítségével figyelmeztető funkcióval is el vannak látva hypoglykaemia és hyperglykaemia esetére. Az algoritmus a rendszer központi eleme, mely szintén intenzív és folyamatos kutatás-fejlesztés alatt áll (9). Az egyes kutatócsoportok az informatika, illetve a robotika területéről ismert különféle algoritmusokat fejlesztenek. Ilyenek például a modellprediktív (MPC), a proporcionális integrál derivatív (PID), a „fuzzy” (lágú, elmosódott) logikájú (FL) és a robusztus szabályozási algoritmusok.

## A MESTERSÉGES PANCREAS KÉT FŐ TÍPUSA

A mesterséges pancreasnak az alkalmazott hormon alapján két fő típusa különböztethető meg: 1) a csak inzulínadagolású (single-hormone AP) és 2) az inzulín és glukagon adagolására alkalmas bionikus rendszer (bihormonal AP). Egyes pumpák a beteg által megjelölt étel alapján adagolnak étkezési inzulint (hibrid pumpa), mások már a beteg közreműködése nélkül is képesek étkezési inzulín adagolására (teljes automata pumpa).

## CSAK INZULINT ADAGOLÓ AP

A csak inzulint adagoló AP tesztelését elsőként kórházi körülmények között végezték. Ezek a vizsgálatok igazolták a biztonságosságot és a hatékonyságot az éjjeli vércukorkontroll és a hypoglykaemiák vonatkozásában. A későbbiekben kórházon kívül is elvégezték a vizsgálatokat: a biztonságosság és hatékonyság megfelelő

&gt; Folytatás a 15. oldalon

> Folytatás a 14. oldalról

nek bizonyult. Mindazonáltal ellentmondásos eredmények is születtek, ugyanis egyes szerzők a vércukorérték céltartományon belüli időtartamban javulást tudtak kimutatni, míg másoknak ezt nem sikerült igazolni, csak a hypoglykaemiák csökkenését. Újabban egy 12 hetes, a mindennapi élet körülményei között elvégzett vizsgálatban mind az anyagcsere, mind a hypoglykaemia vonatkozásában kifejezett javulást sikerült demonstrálni (10). Egy közelmúltban publikált 6 hónapos multicentrikus vizsgálatban az anyagcserekontroll javulása tekintetében szintén kedvező eredményt igazoltak (11).

### BIONIKUS AP

A bionikus AP tesztelése is elkezdődött diabéteszes betegeken. Az első eredmények a biztonságosság és hatékonyság vonatkozásában biztatóak voltak, és később egy diabétesztábor körülményei között lefolytatott vizsgálat eredményei is megerősítették a korábbi adatokat (12). Egy közelmúltban végzett vizsgálatban a bihormonális AP alkalmazásával kedvezőbb vércukorkontrollt és alacsonyabb hypoglykaemia-rátát lehetett elérni, mint a csak inzulinval működő AP, illetve a hagyományos inzulinpumpa használatával (13). A rendelkezésre álló viszonylag kevés vizsgálat azonban ma még nem elégséges annak megállapítására, hogy a jelenleg alkalmazott bionikus AP hordoz-e egyértelmű előnyöket. Ennek megállapítására további hosszabb távú klinikai vizsgálatok szükségesek.

### NEHÉZSÉGEK A FEJLESZTÉS SORÁN

A mesterséges pancreas fejlesztése során több nehézség is felmerül. Az egyik a latencia a vércukor és az interstitialis glükózsintek között, mely miatt az inzulinadagolás adaptációja késik. A másik az étkezési inzulin késői hatáskezdeté és a még mindig túl hosszú hatástartam, mely miatt a postprandialis vércukor-emelkedés jelentős, illetve a késői hypoglykaemia kockázata az étkezés után fokozott. További nehézség a nem tervezett fizikai aktivitás anyagcserehatásainak követése és kivédése. A bionikus AP esetében nehézséget jelent a glukagonkészítmények instabilitása is, mely miatt a hormon pótlása naponta szükséges.

### ÖSSZEFOGLALÁS

A cukorbetegség kezelése és gyógyítása vonatkozásában évtizedek óta intenzív kutatás és fejlesztés folyik. Jelenleg a mesterséges pancreas fejlesztése már rövidebb távon is a klinikai alkalmazás lehetőségét jelenti annak ellenére, hogy számos akadály leküzdése várat még magára. Hosszabb távon a megoldást az összejtkezelés jelentheti, azonban a kutatások ebben

a tekintetben elsősorban kísérletes fázisban vannak, és a széles körű klinikai alkalmazhatóság ma még belátatlan időtávtatban van.

DR. BARKAI LÁSZLÓ

Miskolci Egyetem, Egészségtudományi Kar, Elméleti Egészségtudományi Intézet, Miskolc;  
Óbudai Egyetem, Élettani Szabályozások Kutatóközpont, Budapest;  
Kassai PJ Safarik Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Gyermekgyógyászati Klinika, Kassa

### IRODALOM

1. Voltarelli JC, Couri CE, Straciari AB et al. Autologous nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation in newly diagnosed type 1 diabetes mellitus. *JAMA*. 2007;297(14):1568–1576
2. Haller MJ, Wasserfall CH, Hulme MA et al. Autologous umbilical cord blood transfusion in young children with type 1 diabetes fails to preserve C-peptide. *Diabetes Care*. 2011;34(12):2567–2569.
3. Giannopoulou EZ, Puff R, Beyerlein A et al. Effect of a single autologous cord blood infusion on beta-cell and immune function in children with new onset type 1 diabetes: a non-randomized, controlled trial. *Pediatr Diabetes*. 2014;15(2):100–109.
4. Hu J, Yu X, Wang Z et al. Long term effects of the implantation of Wharton's jelly-derived mesenchymal stem cells from the umbilical cord for newly-onset type 1 diabetes mellitus. *Endocr J*. 2013;60(3):347–357.
5. Bartlett ST, Markmann JF, Johnson P et al. Report from IPITA-TTS opinion leaders meeting on the future of  $\beta$ -Cell replacement. *Transplantation*. 2016;100:Suppl(2):S1–44.
6. El-Badawy A, El-Badri N. Clinical efficacy of stem cell therapy for diabetes mellitus: a meta-analysis. *PLoS ONE*. 2016;11(4):e0151938.
7. Kovács L, Szalay P, Almássy Zs, Barkai L. Applicability results of a nonlinear model-based robust blood glucose control algorithm. *J Diabetes Sci Technol*. 2013;7(3):708–716.
8. Nijhoff MF, de Koning EJP. Artificial pancreas or novel beta-cell replacement therapies: a race for optimal glycaemic control? *Curr Diab Rep*. 2018;18(11):110.
9. Kovács L, Eigner Gy, Siket M, Barkai L. Control of diabetes mellitus by advanced robust control solution. *IEEE Access*. 2019;7:125609–125622.
10. Thabit H, Tauschmann M, Allen JM et al. Home use of an artificial beta cell in type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373:2129–2140.
11. Brown SA, Kovatchev BP, Raghinaru D et al. Six-month randomized, multicenter trial of closed-loop control in type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2019;381:1707–1717.
12. Russell SJ, Hillard MA, Balliro C et al. Day and night glycaemic control with a bionic pancreas versus conventional insulin pump therapy in preadolescent children with type 1 diabetes: a randomised crossover trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016;4:233–243.
13. Haidar A, Legault L, Messier V et al. Comparison of dual-hormone artificial pancreas, single-hormone artificial pancreas, and conventional insulin pump therapy for glycaemic control in patients with type 1 diabetes: an open-label randomised controlled crossover trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3(1):17–26.

Akkreditált szoftvert készített a Pan-Inform

## Segítség az EESZT-hez való csatlakozáshoz magánszolgáltatóknak

**Idén januárban az egészségügyi magánszolgáltatóknak is csatlakozniuk kellett az Elektronikus Egészségügyi Szolgáltatási Térhez, legkésőbb június 1-jétől pedig már online kell adatokat szolgáltatniuk a központi állami rendszerbe. Mindehhez azonban megfelelő szoftverre is szükség van; a T-Systems Magyarország új rendszerét kifejezetten magánszolgáltatók számára fejlesztették ki.**

Három évvel ezelőtt, 2017 őszén kezdte meg működését az Elektronikus Egészségügyi Szolgáltatási Tér (EESZT), amelyhez azóta folyamatosan újabb és újabb intézményi körök csatlakoznak. Ez a folyamat – a korábban jelzeteknek megfelelően – hamarosan újabb állomáshoz érkezik, amikor is minden egészségügyi magánszolgáltatóknak csatlakoznia kell az EESZT-hez, és júniustól már folyamatosan kell adatokat is szolgáltatniuk az általuk végzett ellátásokról.

Az adatszolgáltatást online, csak az Állami Egészségügyi Ellátó Központ (ÁEEK) által akkreditált szoftver segítségével lehet megvalósítani – mondja lapunknak *Somogyi Tamás*, a T-Systems Magyarország 100 százalékos tulajdonában álló Pan-Inform ügyvezető igazgatója, jelezve, hogy tapasztalatai szerint jelentős elmaradásban vagyunk ezen a téren. Az idő fogy, és a szolgáltatók sok helyen még nem készültek fel a feladatra.

Magyarországon jelenleg mintegy 20 ezer magánpraxis működik, amelyek digitalizáltsága igencsak eltérő szinten áll, és jelenleg sokszor elmarad az ideálistól – osztja meg tapasztalatait az ügyvezető, aki szerint valamilyen betegnyilvántartást mindenki vezet, de még mindig gyakran találkozhatunk Excel-táblákkal, s nem ritka a klasszikus kockás füzet sem. Olyan integrált betegnyilvántartó rendszer, amely adatokat is tudna szolgáltatni, még igen kevés helyen működik – teszi hozzá *Somogyi Tamás*.

### MÉG NEM ÉBREDTEK FEL A MAGÁNSZOLGÁLTATÓK

A cég az új kötelezettségtől függetlenül is nyitni szeretett volna a magánszolgáltatók felé, amikor azonban nyilvánvalóvá vált a kormányzati szándék, a tavalyi év közepén eldöntötték, hogy új fejlesztésekbe kezdenek, s az ősz folyamán a piaci igény is megjelent. Megkezdődött az intenzív fejlesztési időszak, s tavaly év végén sikeresen akkreditáltatták is új rendszerüket, amely kifejezetten a magánszolgáltatók számára képes segítséget nyújtani az EESZT-hez való csatlakozási kötelezettség és az adatszolgáltatás megkönnyítésében.

*Somogyi Tamás* szerint a valódi piaci igény „még nem robbant be”, jelenleg „türelmi időszak van”, az „intenzív mozgás” április–május folyamán várható. Bár a mindenki számára szükséges, akkreditált szoftverekből viszonylag széles választék érhető

el a magyar piacon, a meghatározó piaci szereplők száma öt alatt van, s egyedül a T-Systems Magyarország 100 százalékos tulajdonában álló Pan-Informról mondható el, hogy multinacionális céggel állnak szoros kapcsolatban, ami nyilvánvalóan minden tekintetben komoly előnyt jelent egy rendszer működtetésében. A cég a meghatározó kórházi szereplők közül a legtöbb felhasználóval rendelkezik; jelenleg 42 intézménnyel vannak szerződéses viszonyban. Ezek között találjuk a hazai orvosképzést nyújtó egyetemeket éppen úgy, mint számos megyei kórházat, de magánintézményeket is. A háziorvosok ugyan már korábban kapcsolódtak az EESZT-hez, de a startMedSol alkalmas az ő kiszolgálására is – jelzi az ügyvezető igazgató.

### MIRE KÉPES A STARTMEDSOL?

A cég újonnan kialakított rendszerre, a startMedSol a magánszolgáltatóknak képes segítséget nyújtani. A rendszer kialakításakor az elsődleges szempontok között volt, hogy az orvosok minél gyorsabban használatba vehessék, és minél könnyebben kezelhessék azt. Ennek megfelelően egy teljes egészében felhőalapú megoldást hoztak létre, amely az orvostól csupán egy számítógépet, böngészőt és stabil, nagy sávszélességű internetkapcsolatot igényel.

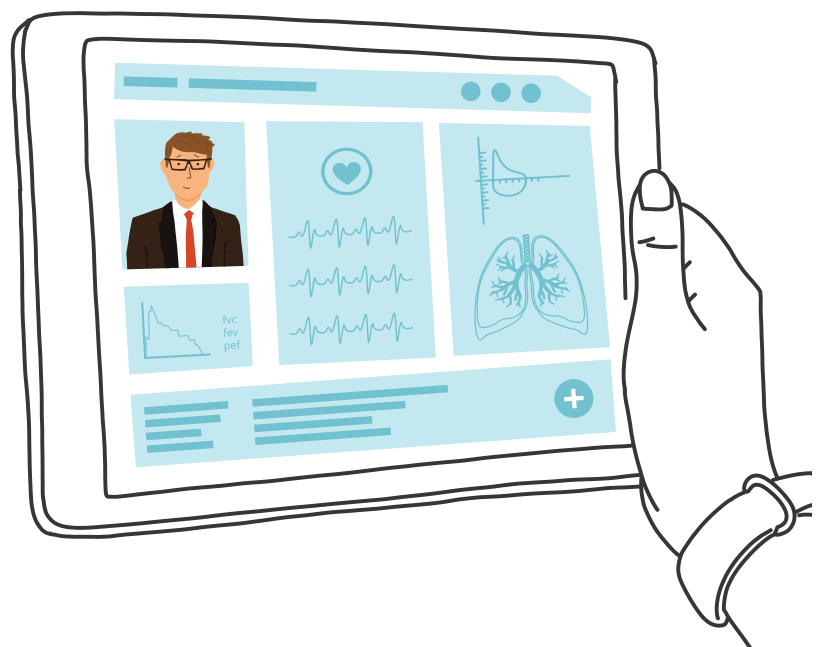
A rendszer moduláris felépítésű. Az alapfunkcionalitást az e-receptek felírása, illetve az EESZT adatszolgáltatás jelenti. A további modulok lehetőséget adnak saját arculattal tervezett ellátási dokumentáció (beutalók, vizsgálatkérések) létrehozására, elektronikus időpontfoglalási

rendszer kialakítására vagy a készletgazdálkodás és a raktározás nyomon követésére. Ha egy praxisban több orvos dolgozik, lehetőség van a saját betegkör és önálló előjegyzési naptár használatára is. Mindezeket túl a különféle praxisokhoz (például fogászat) egyedi szakrendszerek is kérhetők.

**Minden egészségügyi magánszolgáltatóknak csatlakoznia kell az EESZT-hez, és júniustól már folyamatosan kell adatokat is szolgáltatniuk az általuk végzett ellátásokról**

szerbe küldjenek, de mód nyílik arra is, hogy egy alapösszeg mellett pár tíz forintot fizessenek esetenként.) A rendszert nem kell telepíteni, az orvosok saját internetes böngészőjükből elérik a szolgáltatást. Tudnivaló azonban, hogy az EESZT-hez való csatlakozáshoz és a kötelező adatszolgáltatáshoz szükség van elektronikus személyi igazolványra és a hozzá tartozó kártyaolvasóra is, hiszen csak ilyen módon lehet belépni az Elektronikus Egészségügyi Szolgáltatási Térbe. Ha azonban az egészségügyi szolgálta-

san integrálják a rendszerbe a portál használatára alkalmas applikációkat is. Mint *Somogyi Tamás* elmondja, a Pan-Inform már készül arra, hogy rendszerét ellássa a jelenlegi adminisztrációs feladatokon túlmutató funkciókkal is. Ennek egyik fontos területe a korábbinál szorosabb orvos-beteg kapcsolat kiépítése, például távdiagnosztikával. Mivel egyre több páciens használ olyan okos eszközöket, amellyel folyamatosan monitorozható például a vércukor- vagy a koleszterinszint, a vérnyomás, s az



*Somogyi Tamás* jelzi, amennyiben két éves szolgáltatási szerződést kötnek velük a magánegészségügyi szolgáltatók, több versenytárs gyakorlatával szemben, náluk nem kell költeni a szolgáltatási rendszer megvásárlására. A minimális megoldást jelentő alapsomagot – amellyel a csatlakozást és az e-receptek felírását lehet megvalósítani – havonta néhány ezer, a full csomagot kevesebb mint havi 15 ezer forintért tudják biztosítani. (Lehetőség van arra, hogy havi fix összegért bármennyi adatot a rend-

től náluk rendeli meg a szolgáltatást, a multinacionális anyavállalati háttér következtében, viszonteladó partnereiknél kedvezményesen tudnak hozzájutni a szükséges kártyaolvasókhoz is.

### SZÉLES KÖRŰ INFORMÁCIÓK A BETEGRŐL

A kormányzati szervezetek korábbi tájékoztatása alapján várhatóan az idei év végétől biztosít az EESZT lehetőséget a távleletezésre, s hamar-

adatok ily módon is továbbíthatók az orvosnak, ezen funkciókat is integrálják a startMedSol-ba. Ha ezek a funkciók megjelennek a rendszerben, akkor az képes lehet a riasztásra, de használható lesz az adatok elemzésére is. Az ügyvezető szerint mindez fejlesztés alatt áll, s várhatóan az év vége felé lesz elérhető. Mindez nagy lehetőségeket kínál a praxisok megfelelő menedzselésére is, hiszen az adatelemzést követően a legkülönbözőbb jelentéseket lehet elkészíteni az ellátásokról, a gyógyszerek és eszközök felhasználásáról, a kezelésekre szükséges időkről – egyebek között. Ezen információk birtokában pedig az orvos vagy a szolgáltatót vezető menedzser sokkal könnyebben és pontosabban tudja megtervezni a praxis működését.

A startMedSol mindezeket túl egy belső kommunikációs felületet is tartalmaz, amelynek segítségével a praxis tulajdonosa a gyógyászati eszközök készítőivel és a beszállítókkal is kommunikálhat. A megoldás felhőalapú, a mögöttes infrastruktúra folyamatosan rendelkezésre áll, az esetleges kibertámadások ellen pedig szoftveres és hardveres védelmet biztosítanak.

### NAGY TAPASZTALAT AZ EGÉSZSÉGÜGYI INFORMATIKÁBAN

**A fejlesztést végző cég több mint 20 éves tapasztalattal rendelkezik az egészségügyi informatika területén, ahol Magyarországon piacvezető szerepet tölt be. Az T-Systems Magyarország Zrt. anyavállalat szakmai és kapcsolati támogatásával a Pan-Inform Kft. szakértői nagyobb figyelmet tudnak fordítani a folyamatban lévő megbízásokra, gyorsabban és rugalmasabban tudnak reagálni a piac és az ügyfelek igényeire, amit a fejlesztési folyamatok felgyorsításával és nagy létszámú, magasan képzett, hatékony támogató csapattal tudnak megvalósítani.**

**A vállalat egészségügyi portfóliójában az intézményközi kommunikációtól az integrált egészségügyi gazdasági rendszeren át az mHealth-ig a megoldások széles választéka megtalálható. Termékeiket sokéves egészségügyi informatikai tapasztalataikra építve, az aktuális jogszabályoknak és a GDPR követelményeinek megfelelően fejlesztik. Korszerű megoldásokat nyújtanak, amelyek hatékonyan segítik az egészségügyben dolgozók munkáját, és képviselik a betegek érdekeit.**

**Az ügyfelekkel szoros kapcsolatot tartanak, felhasználóbarát működést alakítottak ki. Szerződéseikben vállalják a szoftver- és jogszabálykövetést, a HelpDesk szolgáltatást, valamint olyan egyéb kiegészítő tevékenységeket is, mint például készenléti szolgáltatás, tanácsadás. Támogatják a bevezetést és az emelt szintű üzemeltetést egyaránt.**



## Szenzorok, szabályozók

## Az inzulinpumpa-kezelés aktualitásai

A modern diabetológia egyik legdinamikusabban fejlődő területe az inzulinpumpa-kezelés, a szöveti glükózmonitorozás. Az utóbbi 10 esztendőben olyan rohamléptekkel jelentek meg újabb és újabb technológiák, hogy ma valóban csak rövid idő választ el minket a „mesterséges hasnyálmirigy” (AP) piacra kerülésétől. 2020. január 1-jétől a Nemzeti Egészségügyi Alapkezelő (NEAK) társadalombiztosítási támogatással teszi lehetővé a szenzoros technológia hozzáférését 1-es típusú diabéteszsel élők számára.

A napi gyakorlatban a cukorbeteg páciensek kezelése általában szubkután inzulininjekció adásával történik. Az egyik leggyakoribb eljárás az inzulin-tollakkal (ma már ritkán fecskendők használatával) történő inzulinadagolás, amely évtizedek óta bevett eljárás-ként a konvencionális megközelítést reprezentálja; míg a másik az inzulinpumpa segítségével történő adagolás, amely során egy összetett elektromechanikai készüléket használnak – ez az elmúlt években vált elterjedté.

Mindkét kezelés célja a páciens vércukorszintjének normoglikémiás tartományban [3,9–10,0 mmol/l (70–180 mg/dl)] tartása (1). Bizonyos speciális állapotok – például terhesség – során ennél szűkebb tartományt [3,5–7,8 mmol/l (63–140 mg/dl)] kell célba venni, ami komoly kihívást jelent a beteg és a gondozó csapat részére egyaránt. A terápia tervezésének fontos aspektusa, hogy az adagolás során figyelembe kell venni a páciens fiziológiai állapotát, például a testtömegét, fizikai aktivitásának mértékét, életkorát, valamint egyéb élettani paramétereket. A terápia alkalmazásakor a páciens aktívan jár el, önálló döntéseket hoz, és saját életviteléhez, táplálékbeviteléhez igazítja a terápiás tervben foglaltakat.

Az inzulinpumpák, valamint a szöveti glükózszintet folyamatosan mérő szenzorok segítségével az elmúlt években a diabéteszben szenvedő betegek automatikus kezelése realiztikus elképzeléssé vált. Ezen koncepció neve a mesterséges hasnyálmirigy (AP), amely jelenleg a legkorszerűbb ismert mérnöki megoldás a diabétesz kezelésére (2, 3).

A közeljövő mesterséges hasnyálmirigyrendszerei három fő komponensből tevődnek össze (2, 4):

- Inzulinpumpa, amely az inzulint tárolja és injektálja;
- Folyamatos glükózmonitor (CGM) rendszer a vércukorszint pontos követéséhez;
- Megfelelő szoftveres támogatás, amely magába foglalja a szabályozó algoritmust, a felhasználói felületet, valamint a szükséges tárolók implementációját.

## INZULINPUMPAK NAPJAINKBAN

Az inzulinpumpa tartalmaz egy inzulin-tartályt, egy grafikus interfészt, egy akkumulátort, valamint az inzulin injektálására szolgáló mechanikus és

hardveres komponenseket. Számos különböző, a piacon is elérhető megoldás született ezen készülékek megvalósítására (1. ábra) (5, 6).

A hagyományos, injekciós gyakorlattal szemben az inzulinpumpa választók száma az utóbbi időben folyamatosan növekszik, jelenleg több mint egymillióra becsülik számukat világszerte (7).

Hazánkban elterjedése kisebb mértékű, körülbelül 2900 beteg használ ilyen eszközt, ami az 1-es típusú diabéteszben szenvedő betegek 4,5%-át teszi ki. A CSII (continuous subcutan insulin injection pump) inzulinpumpáknak két fő típusa ismert: a katéteres és a „patch”.

Az utóbbi 15 évben az Animas, a Medtronic és a Roche pumpái váltak elterjedté, 2019 nyara óta azonban csak két gyártó eszközei érhetőek el, mivel az Animas cég beszüntette

a pumpák gyártását és fejlesztését. A pumpák a bőr alá helyezett fém- vagy műanyag kanült a pumpa inzulin-tartályával egy vezetéken keresztül kötik össze. Ezzel ellentétben a „patch” rendszerű pumpáknak nincs szükségük vezetékre, mivel az inzulin-tartály a befecskendezési pont felett van rögzítve. Mindkét esetben három-hat naponta javasolt cserélni a kanült. Egy nemrégiben elvégzett átfogó vizsgálat eredménye nem mutatott ki szignifikáns különbséget HbA<sub>1c</sub>-érték tekintetében az egyes gyártók és típusok között. Megfigyelhető viszont, hogy míg a kétezres években a hagyományos pumpák terjedtek el, manapság a „patch” típusúak lesznek egyre népszerűbbek.

Itthon a „patch” rendszerű pumpa nincs forgalomban, elterjedését jelentős mértékben befolyásolja a magasabb ára. Az inzulinpumpák

ultragyors hatású inzulinkészítményeket használnak (pl. a Magyarországon elérhető inzulinok közül az aszpartot, a lisprót vagy a glulizint alkalmazzuk.) Pár hónapon belül nálunk is megjelenik a fenti inzulinokhoz képest a kezdeti időszakban – első 25–35 percben – gyorsabban és intenzívebben ható analóg inzulin, amely precízebb és hatékonyabb kezelést tesz lehetővé a pumpás betegek körében, ezáltal megkönnyítheti az AP rendszerek sikerét.

Teljesen automatizált rendszer irányába azonban azok a megoldások mutatnak, ahol az AP három fő komponensét egyre jobban integrálják. Ilyen fontos mérföldkő volt a CGM rendszer és az inzulinpumpa együttes használata. Az első ilyen típusú rendszert 2006-ban mutatták be, akkor a „vezérlő algoritmus” még a betegek és az őket kiképző egészségügyi személyzet fejében működött, ezért a rendszer sikeres használata sok oktatást és folyamatos ellenőrzést igényelt. A 2009-ben bemutatott következő integrált rendszer már lehetővé tette, hogy hipoglikémia esetén egy algoritmus leállítsa a bazálisinzulin-adagolást. Ennek az egyik továbbfejlesztett funkciója (amely Medtronic esetén a 600-as szériától érhető el) már hipoglikémia bekövetkezése előtt képes megszakítani az inzulinbevitelt (8). A Medtronic legújabb MiniMed 670G rendszere már képes részben autonóm módon működni a bazális inzulin folyamatos állításával. A rendszer a későbbiekben részletesebben említett „Proportional-Integral-Derivative” (arányos-integráló-deriváló, röviden PID) szabályozási algoritmust használ (9). A rendszert 2016 óta használják az Amerikai Egyesült Államokban, míg Európa számos országában 2018 őszén vezették be. Az azóta publikált, valós klinikai gyakorlaton alapuló vizsgálati eredmények nagyon meggyőzőek: a betegek 70% feletti időt töltenek a céltartományban [3,9–10,0 mmol/l (70–180 mg/dl)], a kalkulált HbA<sub>1c</sub>-érték 6,9%.

Továbbá, a CGM rendszer és a pumpa integrálása lehetővé teszi a „single-port” technikát is, ugyanakkor a CGM rendszerek 7–14 napos üzemidejével szemben az inzulinpumpák kanüljeit 3–6 naponta cserélni kell. Így a jelenleg használt rozsdamentes acél- és teflonkanül között nem mutatott ki szignifikáns különbséget a gyulladásos folyamatok, illetve az élettartam tekintetében (10).

## RÖVIDÍTÉSEK:

**HbA<sub>1c</sub>:** glikohemoglobin

**AP:** mesterséges hasnyálmirigy (artificial pancreas)

**CGM:** folyamatos glükózmonitorozó rendszer (continuous glucose monitoring system)

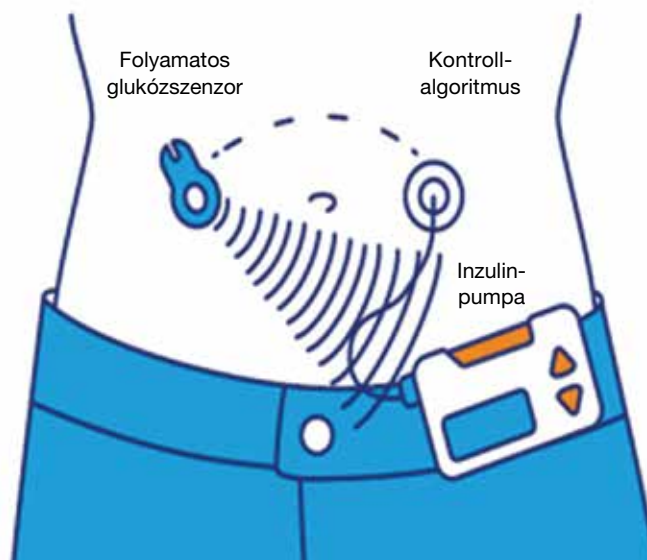
**CSII:** folyamatos inzulininfúzió – inzulinpumpa (continuous insulin infusion)

**GOx:** glükóz-oxidáz (glucose-oxidase)

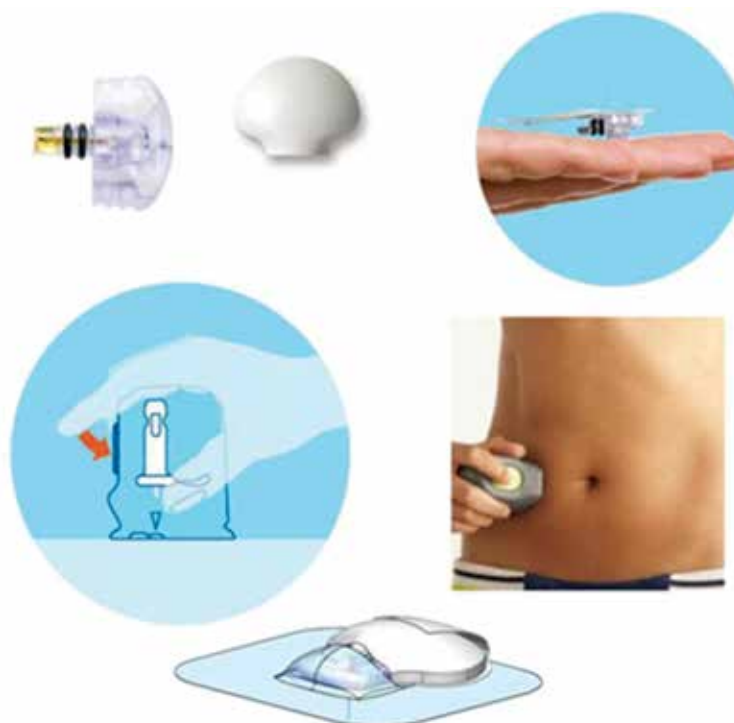
**PID:** arányos-integráló deriváló (proportional-integral-derivate) algoritmus

**MPC:** modellalapú prediktív szabályozás (model-based predictive regulation)

1. ábra. Szenzoros inzulinpumpa felépítése



2. ábra. CGM – folyamatos szöveti glükózmonitor



> Folytatás a 17. oldalról

## A CGM RENDSZEREK

A CGM rendszerek használata egyre elterjedtebb a mindennapokban, annak ellenére, hogy költségvonzatuk jelentősen nagyobb, mint a klasszikus ujjbegyes méréseké. Legnagyobb előnyük az, hogy folyamatos visszajelést tudnak adni a páciens vércukorszintjéről, ami az állandó információnyújtásnak köszönhetően jelentős segítséget jelent a terápia beállítása szempontjából. Emellett a páciensek számára is fontos: szorosabb glikémiás kontroll segítségével könnyebb elérniük a kitűzött glikémiás célokat, akár csak elérni, valamint megtartani a kívánt  $HbA_{1c}$ -szintet. A CGM használata az inzulinpumpa használatától függetlenül is minden cukorbeteg páciens számára hasznos. Számos olyan klinikai kísérletet végeztek, amelyek bizonyították, hogy egy ilyen rendszer használata minden korosztály és minden betegségtípus esetén segítséget jelent.

A CGM rendszerek alapvetően három fő egységből tevődnek össze:

szere: szenzorból, jeladóbból és vevőből (2. ábra). A szenzor és a jeladó technológiától függően egy készülékben is implementálásra kerülhet. A CGM rendszerek megvalósítására eltérő mérési elveken alapuló megoldások is léteznek. Az esetek többségében a szerkezet a páciens has-, tompor-, illetve felkartájékán van rögzítve, ahol egy vékony katéteren keresztül csatlakozik a bőr szubkután rétegéhez. A leggyakrabban alkalmazott mérési módszer a glukóz-oxidáz (GOx) enzim alapszik, amely alapján a beteg vércukorszintje a szenzor valamilyen elektromos tulajdonsága változásának monitorozásával állapítható meg. Az enzim a glukóz glukonsavvá alakulását katalizálja, a reakcióban közvetlen elektromos töltés jön létre. Az elektródban létrejövő töltés nagyságából – megfelelő analóg és digitális jelfeldolgozás segítségével – kiszámolható a glukózkoncentráció.

Az CGM-eknek az ismert előnyök mellett hátrányaik is vannak, amelyek egyrészt a szenzorhasználók edukációjakor, másrészt a mérnöki alkalmazások szempontjából jelen-

tenek kihívást. A szenzoros mérések adatai a technológiai korlátok miatt átlagosan ötpercenként állnak rendelkezésre, vagyis ötperces mintavételi idővel lehet számolni. Napi gyakorlatban az 5 perces vércukorszintmérés adat rendelkezésre állása megfelelő, „kvázi-folytonos”.

Magyarországon jelenleg hivatalosan a Medtronic Enlite szenzora, a Dexcom G4 érhető el. Reményeink szerint a közeli jövőben a Dexcom G6 rendszer bevezetésére is sor kerülhet, amely az egyik legfejlettebb CGM rendszer a piacon. A szenzor legnagyobb újdonságát a 10 napos hordási idő, az újfajta adathozzáférési lehetőségek és az okostelefonos megjelenítés, valamint a gyári beállítások használata jelenti. Ez utóbbi lehetővé teszi, hogy a páciensek a szenzor felhelyezését követően ujjbegyes kalibráció nélkül is használhassák a szenzort, amely referenciaérték nélkül is képes megfelelő minőségű méréseket végezni (11).

Érdemes megemlíteni, hogy az elmúlt években a beültethető CGM szenzorok is megjelentek, ezek közül

nemrégiben a Senseonics Eversense 90 napos időtartamra beültethető szenzora kapott FDA-engedélyt (Magyarországon sajnos nem érhető el) (12).

## SZABÁLYOZÁSI ALGORITMUSOK, ÚTON A MESTERSÉGES PANCREAS MEGVALÓSULÁSÁHOZ

Az AP implementációjának harmadik fontos összetevőjét maga a szabályozási algoritmus jelenti, amely az automatizált módszertan „lelke”. Az élettani folyamatokat leíró matematikai modellek és hatékony szabályozási algoritmusok nélkül nem lehetne meghatározni a megfelelő inzulinmennyiséget, amit adott esetben a páciensnek manuálisan kell adagolnia.

A használt szabályozási algoritmusok miatt a sikeres AP koncepció megköveteli, hogy a mérési adatok megfelelő időközönként rendelkezésre álljanak. Ez jelenleg csupán CGM rendszer használatával lehetséges. A szabályozási algoritmusok kiértékelik a beérkező CGM adatokat egy bizonyos módszertan szerint. Általánosságban, ha eltérés van a mért és az előírt vércukorszint között, akkor hibajel képződik, és az aktuálisan adagolandó inzulin mennyisége a hibajel mértékével összefüggésben kerül kiszámításra. Ahogy azt korábban már említettük, az először 2006-ban bemutatott integrált rendszer folyamatos fejlődése ma már automatizált, precíz inzulinadagolást tesz lehetővé.

Mivel a cukorbetegség az egészségügyi mérnöki tudományterület (biomedical engineering) egyik igen intenzíven kutatott területe, az irodalomban számos szabályozási módszer AP-hoz való adaptációjára találhatunk példát. A legígéretesebb irányok közé a Modell Prediktív Szabályozás (MPC), a lágy számítás (pl. fuzzy) szabályrendszeren alapuló, valamint a klasszikus PID és a robusztus szabályozási megoldások használata tartozik (13). A mostanában divatos gépi tanuló algoritmusok (machine learning) alkalmazására is vannak kísérletek, azonban ezek használata még csupán kísérleti stádiumban van.

A leírt megközelítéseken kívül, amelyek csak inzulint adagolnak, léteznek még kettős (duál) hormon alapú szabályozók is, amelyek nemcsak inzulin, hanem glukagon hormont is tudnak adagolni. A hagyományos AP koncepcióval szemben a kettős hormonszabályozók nagy előnye az, hogy hatékonyabban képesek kezelni a külső zavarokat, mint például a nagyobb mennyiségű, előre nem jelzett ételmiszer-bevitelt, valamint a nagy intenzitású testmozgást. Ugyanakkor bizonyos korcsoportoknál a kutatások nem mutattak ki szignifikáns eltérést a hagyományos módszerrel szemben, és azt is figyelembe kell venni, hogy a kettős hormonkezelés miatt a módszer alkalmazhatósága is bonyolultabb (14–16).

## KÖVETKEZTETÉS

Bár a cukorbetegség a mai napig gyógyíthatatlan betegségnek számít, az évek során kifejlesztett gyógymódok automatizálásával az AP vonzó lehetőséget kínál számos páciensnek, mivel nem igényel annyi interakciót, mint a konvencionális módszerek. Az elmúlt évek nagyszabású klinikai vizsgálatainak köszönhetően a piacon már elérhetőek biztonságos AP eszközök, ugyanakkor még számos fejlesztés szükséges ahhoz, hogy az AP széleskörűen alkalmazott és teljesen automatizált módszerrel váljon a cukorbetegségben szenvedő emberek számára.

DR. KOCSIS GYÖZÖ

Péterfy Sándor utcai Kórház-  
Rendelőintézet és Manning János  
Országos Traumatológiai Intézet,  
II. Kardiovaszkuláris-Belgyógyászati  
Osztály, Diabetes Gondozó Budapest

## IRODALOM

- Battelino T, et al. Diabetes Care. 2019;42:1593–1603.
- Chee F, Fernando T. Closed-Loop Control of Blood Glucose. Springer-Verlag, 2007.
- Boughton CK, Hovorka R. Advances in artificial pancreas systems. Science Translational Medicine. 2019; 11:eaaw4949.
- Kovatchev, B. The artificial pancreas in 2017: The year of transition from research to clinical practice. Nat Rev Endocrinol. 2018;14:74–76.
- Sherr J, Tamborlane WV. Past, present, and future of insulin pump therapy: better shot at diabetes control. Mt Sinai J Med. 2008;75:352–361.
- Valla, V. Therapeutics of Diabetes Mellitus: Focus on Insulin Analogues and Insulin Pumps. Journal of Diabetes Research. 2010; doi:10.1155/2010/178372.
- Nimri R, et al. Adjusting insulin doses in patients with type 1 diabetes who use insulin pump and continuous glucose monitoring: Variations among countries and physicians. Diabetes Obes Metab. 2018;20:2458–2466.
- Abraham MB, et al. Reduction in Hypoglycemia With the Predictive Low-Glucose Management System: A Long-term Randomized Controlled Trial in Adolescents With Type 1 Diabetes. Diabetes Care. 2018;41:303–310.
- Messer LH et al. Optimizing Hybrid Closed-Loop Therapy in Adolescents and Emerging Adults Using the MiniMed 670G System. Diabetes Care. 2018;41:789–796.
- Hauzenberger JR et al. Systematic in vivo evaluation of the time-dependent inflammatory response to steel and Teflon insulin infusion catheters. Scientific Reports. 2018;8:1132.
- Dexcom. Dexcom G6, Continuous Glucose Monitoring System, User Guide. Dexcom, 2018.
- Christiansen MP et al. A Prospective Multicenter Evaluation of the Accuracy of a Novel Implanted Continuous Glucose Sensor: PRECISE II. Diabetes Technol Ther. 2018;20:197–206.
- Szalay P, Eigner G, Kovács LA. Linear Matrix Inequality-based Robust Controller design for Type-1 Diabetes Model. IFAC Proceedings Volumes. 2014;47:9247–9252.
- Batora V, et al. Bihormonal model predictive control of blood glucose in people with type 1 diabetes. Proceedings of the IEEE Conference on Control Applications (CCA), 2014 doi:10.1109/CCA.2014.6981556
- Gingras V, et al. Efficacy of dual-hormone artificial pancreas to alleviate the carbohydrate-counting burden of type 1 diabetes: A randomized crossover trial. Diabetes Metab. 2016;42:47–54.
- Abitbol A et al. Overnight Glucose Control with Dual- and Single-Hormone Artificial Pancreas in Type 1 Diabetes with Hypoglycemia Unawareness: A Randomized Controlled Trial. Diabetes Technol Ther. 2018;20:189–196.

Amit a diabetológusnak is ismernie kell

## Krónikus inflammációs demielinizációs neuropátia

Kezelést alkalmazva (ami lehet IVIG, plazmacsere vagy tartós szteroid adása) a betegek legalább 80%-ában a tüneti progresszió (ami döntően perifériás típusú bénulás) jelentősen lassítható, megelőzhető.

A CIDP autoimmun betegség, amely kezelés nélkül súlyos, maradandó rokkantsághoz vezethet. A CIDP heterogén megjelenésű, egyre sokszínűbb, egyre több új, speciális variánsal lehet találkozni (2).

Egy hazai vizsgálat 61%-ban talált nem kívánatos eseményeket neuroimmunbetegségben szenvedők kezelése során.

Az említett kezelésekre nem vagy nem kellően reagáló CIDP-ben szenvedők esetében azathioprin, cyclophosphamid, methotrexat, cyclosporin, mycophenolat mofetil, eculizumab, rituximab adása megkísérélhető (esetleg az alapterápiák kiegészítéseként). Extrém terápiarezisztens esetekben még autológ őssejt-

transzplantáció elvégzése is mérlegelhető. Az utóbb felsorolt kezelések hatékonyságáról kevés információ áll rendelkezésre, és (az eculizumab kivételével), adásuk alkalmazási előíraton kívüli („off label”).

DR. KOMOLY SÁMUEL  
PTE KK Neurológiai Klinika

### IRODALOM

1. Brill V, Blanchette CM, Noone JM, Runken MC, Gelinas D, Russell JW. The dilemma of diabetes in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Diabetes Complications*. 2016 Sep-Oct;30(7):1401-7. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2016.05.007. Epub 2016 May 10.
2. Diószeghy P. Immunmediált neuropathiák – Diagnosztikától a terápiáig. *Neurológiai Praxis* 2018;1:10–11
3. EFNS Task Force/CME article: European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society – First Revision. *European Journal of Neurology*. 2010;17:356–363.

### PATOMECHANIZMUS

A CIDP patomechanizmusában kóros (auto)immun reakció játszik szerepet (ennek részleteiről keveset tudunk), ami az érző- és mozgatóidegeket károsítja, demielinizációt okoz, így az ingerületvezetés lassul, és kezelés nélkül másodlagos axonkárosodás alakul ki, aminek következtében a klinikai tünetek (perifériás bénulás, következményes izomatrofia, érzészavar, neuropátiás fájdalom) irreverzibilissé válnak.

### DIAGNOSZTIKA

A CIDP diagnosztikájában a részletes anamnézis és a fizikális vizsgálat mellett kiemelkedő fontossága van az elektrofiziológiának. A elektroneurográfia nélkülözhetetlen a korai diagnosztikában, a károsodott rosttípus meghatározásában (motoros, szenzoros, kevert) és alapvető a demielinizáció, az axonkárosodás igazolásában, a progresszió követésében. A neurográfias vizsgálati leletből kiemelendő a vezetés meglassulása és a temporális dispersio jelensége. A CIDP diagnosztikájában 2010 óta a European Federation of Neurological Societies (EFNS) és a Peripheral Nerve Society (PNS) által publikált kritériumrendszert használjuk, mely 81%-ban szenzitív és 96%-ban specifikus CIDP-re (2).

CIDP-ben a likvorban emelkedett fehérjekoncentráció mellett a sejtszám normális (fehérje-sejt disszociáció). CIDP-t igazoló laboratóriumi lelet („biomarker”) nincs, a különböző szerológiai vizsgálatok elsősorban a differenciáldiagnosztikában segíthetnek. Szövetteni (ideg, izom) vizsgálatra csak ritkán, kivételes esetekben van szükség. A képkötő vizsgálatok közül az UH és az MRI egyre inkább létjogosultságot szerez ezen a területen is (1).

### TERÁPIA

A CIDP első vonalbeli kezelése a nagy dózisu intravénás immunglobulin (IVIG) vagy a plazmacsere, de érdemes megjegyezni, hogy a betegek kb. kétharmada reagál egyik vagy másik kezelésre. Irodalmi adatok alapján a PE hosszú távon kevésbé hatékony, mint az IVIG. Szteroidokat évtizedek óta alkalmaznak immunbetegségek kezelésére, így CIDP-ben is, a szteroidkezelés hosszú távú mellékhatásai azonban behatárolják az alkalmazhatóságát különösen diabétesz esetében.

A cukorbetegség majdnem felénél előfordul!

## A cukorbetegség manifesztációi az emésztőtraktusban

Cukorbetegségben gyakran lépnek fel emésztőszervi panaszok, a korai teltségérzés vagy a hasi fájdalom akár a cukorbetegség 30–50%-ában is jelentkezhet. A kóroktan rendkívül összetett, mert a diabéteszes anyagcsere hosszú távú károsító hatásai, a kialakuló neuropátia mind befolyásolják az emésztőszervi motilitást.

Szakirodalmi adatok szerint a betegek 50%-ának lehet valamilyen nyelőcső-motilitási eltérése, a gyomor működészavara pedig a leggyakoribb gasztrointesztinális szövődmény diabéteszben. Az etiológiában elsősorban az autonóm neuropátia miatti vagális diszfunkció, illetve a vegetatív idegrendszeri zavar okozta viscerális hipo- vagy hiperszenzitivitás szerepel. A megnövekedett, meglassult epehólyag évtizedek óta ismert klinikai entitás hosszú ideje fennálló diabéteszben. A vastag- és a vékonybelek szintjén obstipáció, hasmenés és inkontinencia egyaránt gyakori lehet az autonóm neuropátia kialakulásával. A pancreas exokrin funkciójának mérsékelt súlyosságú zavara mindkét diabétesztípusban jellemző lehet. Mivel a tünetek és panaszok sokszor nem korrelálnak a funkcionális eltérés súlyosságával, így nehezen beállítható anyagcsere esetén gondolnunk kell a motilitást, a szekréciót és abszorpciót egyaránt befolyásoló emésztőszervi manifesztációkra.

### EMÉSZTŐSZERVI PANASZOK

Az emésztőszervi panaszok gyakran lépnek fel cukorbetegségben, egyes szerzők szerint a korai teltségérzés vagy a hasi fájdalom akár a cukorbetegség 30–50%-ánál is jelentkezhet (1), felső gasztrointesztinális eredetű eltérést pedig 18%-uk panaszol (2). A diabéteszes emésztőszervi szövődmények általános jellemzői közé tartozik, hogy nőknél gyakrabban lépnek fel, elsősorban funkcionális, főleg motilitási eltérések, exacerbációjuk periodikus, jellegük pedig progresszív.

### VÁLTOZATOS TÜNETEK, ÖSSZETETT ETIOLÓGIA

Az irodalomban található prevalencia adatok különbözőségének egyik magyarázata az, hogy a szerteágazó tüneteket egymástól eltérő metodikákat alkalmazva mérték fel. A tünetek sokféleségét magyarázza, hogy a krónikus

etiológiai tényezők mellett az aktuális glükózszt szint is befolyásolja a panaszok érzetét. Az irodalmi adatok arra utalnak, hogy a tünetek és a motilitás mért eltérései közti kapcsolat nem nyert egyértelmű igazolást, aminek egyik oka az lehet, hogy kóros szenzoros afferenciáció vagy központi idegrendszeri percepció zavar is állhat a háttérben. A kóroktan rendkívül összetett, mert mind a hiper-, mind a hipoglikémia befolyásolja az emésztőszervi motilitást, a kórosan alacsony cukorszint a gyomor ürülését prompt gyorsítja, míg a 8 mmol/l feletti érték számos zsiger ürülését lassítja, akár egészséges emberben is. Bonyolítja az etiológiát, hogy az alacsony vagy magas inzulinszt szint hátrányos hatást fejthet ki az emésztőszervi funkciókra. A cukorbetegéknél gyakori elektroliteltérések (például az alacsonyabb kálium- vagy magnéziumszint) is rontják a gasztrointesztinális működést. Általánosságban megállapítható, hogy az emésztőszervi eltérések kialakulásának egyik fő oka a szervezet hosszú távú expozíciója a diabéteszes, kóros anyagcsere okozta károsító hatásoknak, a másik fő oknak pedig a neuropátia kialakulása tekintendő, melynek összes manifesztációja (szenzoros, autonóm, centrális, enterális) felelős lehet a tünetekért. A zsigerek falában kialakuló microangiopathia is hátrányos hatású. A diabéteszben gyakori gasztrointesztinális endokrinológiai eltérések kóros szerepe is hangsúlyos lehet, ezek közé a motilin, a vasoaktív intesztinális polipeptid (VIP) vagy a cholecystokinin (CCK) szekréció anomáliái tartoznak. A 2-es típusú diabétesz terápiájában alkalmazott szerek közül több is hatással lehet az emésztőtraktusra, ezek közé az inkretinrendszeren ható szerek, az alfa-glukozidáz-gátlók, illetve a metformin tartoznak.

### DIAGNOSZTIKA

A gasztrointesztinális szövődmények diagnosztikája során az első feladat a tünetek, panaszok felmérése, jellemzőinek explorációja. A leggyakoribb tünetek közé a korai teltségérzés, hányinger, visszatérő hányás és puffadás tartoznak. Szintén jellemző lehet az éjszakai hasmenés, illetve a székletinkontinencia is. Paradox módon az obstipáció is gyakori tünet, nemcsak a hasmenés. A következő lépés annak kizárása, hogy a panaszokat párhuzamosan fennálló szervi vagy funkció-

A gasztrointesztinális szövődmények egyrészt nagymértékben rontják az életminőséget, másrészt pedig komoly szerepük lehet az anyagcsere-instabilitás létrejöttében



### A GYOMOR MŰKÖDÉSZAVARA

A gyomor működészavara a leggyakoribb gasztrointesztinális szövődmény diabéteszben, prevalenciája 30–50% közötti. Az esetek többségében súlyos tüneteket okoz (posztprandialis feszülés, korai teltségérzés, nauzea, hányás, puffadás, hasi fájdalom). Az etiológiában elsősorban az autonóm neuropathia miatti vagális diszfunkció, illetve a vegetatív idegrendszeri zavar okozta viscerális hipo- vagy hiperszenzitivitás szerepel. A tünetek súlyossága és a gyomorürülés zavara közt gyenge összefüggést találtunk/találtak korábban (2). Az ürülés a gyomor érintettsége esetén általában lassú (főleg, ha hosszú a betegség tartam) és mértéke az étel állagától is függ. Szilárd táplálék lassabban, folyékony pedig valamelyest gyorsabban ürül a gyomorból. A klinikai kép összetettségét jelzi, hogy diabéteszben a gyomorürülés lehet felgyorsult is (főleg rövid ideje fennálló 2-es típusú diabéteszben, ami a magas posztprandialis glükóz oka is lehet). A panaszok és a tünetek súlyossága nincs szoros kapcsolatban az autonóm neuropathiával vagy a motilitásromlással, ami az említett megváltozott érzetközvetítés vagy -feldolgozás központi idegrendszeri eltéréseivel magyarázható. A lassult motilitás okai között szerepel a gyomorba érkező ételre bekövetkező akkomodáció hiánya, a perisztaltika aritmiai, az antrum-pylorus-duodenum koordinációjának zavara, valamint a pylorus spazmusa. Saját megfigyeléseink szerint hosszú ideje fennálló 1-es és 2-es típusú diabéteszben azonos mértékben, a betegek mintegy 26–31%-ában észlelhető lassult gyomorürülés szcintigráfiai vizsgálat során (5). Az extrém mértékben instabil vércukorértékekkel kísért diabéteszes anyagcsere egyik fő oka a gyomorürülés ütemének lassulása, ami azért okoz súlyos hipoglikémiát, mert a vércukorcsökkentő inzulin vagy antidiabetikum hatáscsúcsa idején nem szívódik meg fel a glükóz a duodenumból, hiszen a gyomorból nem jut oda időben a táplálék (6). Akkor pedig, amikor

az ürülés végbement, és az abszorpció megtörténik, már nincs vércukorcsökkentő gyógyszerhatás, ezért nagymértékű hiperglikémia következik be. Mivel sokszor nem okoz klasszikus tüneteket a gastroparesis, ezért erre a szövődményre akkor is gondolni kell, ha egyéb okból nem magyarázható extrém vércukor-ingadozást találunk egy betegnél.

### EPEHÓLYAG-SZÖVŐDMÉNYEK

Az epehólyag szövődményei közül cukorbetegségben az epekövesség dominál, gyakorisága az egészséges populációhoz képest 2-3-szor magasabb. A megnövekedett, meglassult epehólyag, a „cholecystomegalia” évtizedek óta ismert klinikai entitás hosszú ideje fennálló diabéteszben. Klinikai vizsgálatok során cukorbeteg epehólyag-ürülését vizsgálva azt találták, hogy a meglassult kontrakciók ugyanolyanok, mint amit az egészségesek atropinkezelése után észleltek, ez pedig a vagus működésének fontosságát igazolja fiziológiás viszonyok között. A motilitás érintettségét vélik az egyik fő eltérésnek, hozzátevé, hogy obez 2-es típusú diabéteszes betegekben a litogén epe szekréciója is fontos tényező. Saját megfigyeléseink szerint (7) vagusdiszfunkcióval bíró, autonóm neuropathiás 1-es típusú diabéteszes betegek epehólyag-ürülése mintegy harmada az egészséges kontrollszemélyekénél.

### VASTAG- ÉS VÉKONYBÉLTÜNETEK

A vastag- és a vékonybelek szintjén obstipáció, hasmenés és inkontinencia egyaránt gyakori lehet autonóm neuropátia kialakulása után diabéteszben (8). Az antro-duodenális koordináció zavara is az autonóm neuropátia részjelensége, és a hasmenést okozó fokozott intesztinális folyadéksekreció, a kóros szimpatikus funkció jele lehet. Autonóm neuropátia esetén csökkent ganglionméretet és fokozott enterális neuronapoptosist írtak le.

### ERRATUM

A Medical Tribune 2020;18(2):9-10. oldalán helytelen címmel jelent meg dr. Fodor Mariann cikke. A Helyes cím: Nem infekzív uveitisek modern kezelési szemlélete. A szerzőtől és olvasóinktól is elnézést kérünk.

> Folytatás a 20. oldalról

Az ilyenkor szintén jellemző enterális ideg-„remodelling” kóros motilitást okoz, mert a kontraktilitást károsítja. A külső anusszfinkter gyengesége és az anorektális inkoordináció a neuropátia okozta perifériás, paraszimpatikus vagy centrális diszfunkció miatt jön létre, melyek inkontinenciát vagy éppen obstpációt okoznak.

#### PANCREASKÁROSODÁS

A pancreas exokrin funkciójának mérsékelt súlyosságú zavara mindkét diabétesztípusban jellemző lehet. 1-es típusú cukorbetegségben ez az autoimmun pancreaskárosodás részjelensége lehet, 2-es típusban egyelőre nem teljes mértékben ismert az oka. A hosszabb diabétesztartam és a súlyosabb exokrin diszfunkció közötti arányosság igazolást nyert mindkét cukorbetegség-típusban (9). A hasnyálmirigy károsodott emésztőfunkciója felelős lehet egyes hasi panaszokért, és a szénhidrát-tartalmú táplálék zavart felszívódása miatt az anyagcsere instabilitását is okozhatja.

#### AZ OPTIMÁLIS ANYAGCSERE-ÁLLAPOT ELÉRÉSE

A gasztrointesztinális szövődmények terápiájának legfontosabb eleme az optimális anyagcsere-állapot elérése, ami a motilitás lassulása esetén komoly kihívást jelenthet. Inzulinnal kezelt betegek esetében a bázisinzulin-hatás maximalizálása és a gyors hatású inzulin készítmények lehető legkisebb hatásos dózisének alkalmazása javasolt. Általában az ultragyors hatású analógok túl hamar bekövetkező vércukorcsökkentő hatása nem előnyös gastroparesises betegeknél, az ő esetükben tehát inkább humán reguláris gyors hatású inzulin javasolt. Gastroparesis esetén kis volumenű étkezések ajánlottak 6–8-szor naponta, melyeknek alacsony rost- és zsírtartalmú ételekből kell állniuk. Jelenleg a hazai gyakorlatban két prokinetikus szer alkalmazható, a metoklopramid és a domperidon. Elsősorban központi idegrendszeri mellékhatások és nemkívánatos események miatt kúraszerű adásuk javasolt csupán, hosszú távon tehát nem alkalmazhatóak. Mivel a gasztrointesztinális szövődmények kialakulásában a diabéteszes neuropátia központi szerepet játszik, igazolt idegrendszeri szövődmény esetén, patogenetikai alapon nyugvó neuropátiaként, alfa-liponsav és/vagy benfotiamin adható (10). Hasmenés esetén az opioidszármazék difenoxilát vagy az opioidreceptor-agonista loperamid alkalmazható tüneti szerként. Elhúzódó, terápiareszisztens hasmenés esetén szomatostatinreceptor-agonista is szóba jön. Puffadás, diszpepszia ellen – ismerve a pancreas exokrin érintettségének lehetőségét diabéteszben – a hasnyálmirigyzim-pótlás megfontolandó. Diszbakteriózis gyanúja esetén probiotikum is segíthet.

#### ÖSSZEFOGLALÁS

Nagy számú kóroktani tényező befolyásolja az emésztőtraktus működését diabéteszben, ami magyarázza a tünetek és a következmények komplexitását és variabilitását.

Összefoglalva tehát a gasztrointesztinális szövődmények egyrészt nagymértékben rontják az életminőséget, másrészt pedig komoly szerepük lehet az anyagcsere-instabilitás létrejöttében. A tünetek és panaszok sokszor nem korrelál-

nak a funkcionális eltérés súlyosságával, ezért nehezen beállítható anyagcsere esetén gondolnunk kell a cukorbetegség motilitást, szekréciót és abszorpciót egyaránt befolyásoló emésztőszervi manifesztációira, melyek befolyásolása javíthatja betegeink életminőségét és glikémiás kontrollját.

DR. VÁRKONYI TAMÁS

egyetemi tanár

Szegedi Tudományegyetem,

I. Sz. Belgyógyászati Klinika, Szeged

#### IRODALOM

- Du YT, Rayner CK, Jones KL, et al. Gastrointestinal symptoms in diabetes: Prevalence, assessment, pathogenesis, and management. *Diabetes Care*. 2018;41(3):627–637.
- Horváth VJ, Izbéki F, Lengyel C, et al. Diabetic gastroparesis: functional/morphologic background, diagnosis, and treatment options. *Curr Diab Rep*. 2014;14(9):527.
- Kempler P, Amarengo G, Freeman R et al. Management strategies for gastrointestinal, erectile, bladder, and sudomotor dysfunction in patients with diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2011;27(7):665–677.
- Kempler P, Várkonyi T, Körei AE, et al. Gastrointestinal autonomic neuropathy in diabetes: The unattended borderline between diabetology and gastroenterology. *Diabetologia*. 2016;59(3):401–403.
- Várkonyi T, Lengyel Cs, Takács R, et al. Manifestations of diabetic polyneuropathy in the

- digestive tract and the central nervous system. *Diabetol Hung*. 2002;10(Suppl. 2):44–50.
- Nyiraty Sz, Fehértemplomi K, Orosz A, et al. Ismétlődő súlyos hypoglykaemiákhoz vezető neuropathia pancreatogen diabéteszes betegeknél (esetismertetés). *Diabetol Hung*. 2017;25(2):117–124.
  - Várkonyi T, Lengyel C, Madácsy L, et al. Gallbladder hypomotility in diabetic neuropathy. *Clin Auton Res*. 2001;11(6):377–381.
  - Horváth VJ, Putz Z, Izbéki F, et al. Diabetes-related dysfunction of the small intestine and the colon: Focus on motility. *Curr Diab Rep*. 2015;15(11):94.
  - Søfteland E, Poulsen JL, Starup-Linde J, et al. Pancreatic exocrine insufficiency in diabetes mellitus - prevalence and characteristics. *Eur J Intern Med*. 2019;68:18–22.
  - Várkonyi T, Körei A, Putz Z. Advances in the management of diabetic neuropathy. *Minerva Med*. 2017;108(5):419–437.

Heti egyszeri injekciós kezelés

## GLP-1 receptor agonisták a kardiovaszkuláris kockázat tükrében

A 2-es típusú diabetes mellitus (T2DM) korábbi, döntően a glikémiás kontrollra fókuszáló terápiás megközelítése helyett a legújabb nemzetközi ajánlások holisztikus kezelést, valamint az antihyperglykaemiás terápia megtervezésekor az ateroszklerotikus kardiovaszkuláris betegség (ASCVD), a pangásos szívelégtelenség, illetve a diabéteszes vesekárosodás felmérésén alapuló egyéni gyógyszerválasztást preferálnak. Mindehhez a jól edukált beteg megnyerése, reálisan elérhető, időben behatárolt egyéni célkitűzések egyeztetése szükséges, a beteg személyes preferenciáit is figyelembe véve.

Az ADA-EASD 2018. évi közös terápia-ajánlásában az életmódkezelést kiegészítő metformin mellé a nátrium-glükóz-kotranszporter-2 inhibitorok (SGLT-2 gátlók) vagy a GLP-1 receptor agonisták (GLP-1 RA-k) alkalmazását tekintik elsőként választandónak. Amennyiben az ASCVD bármilyen megjelenése dominál, akkor az igazoltan cardiovascularis (CV) előnyt felmutató GLP-1 RA-k, így a napi egyszeri liraglutid (a LEADER vizsgálat

kedvező adatai alapján), a heti egyszeri szubkután (sc.) injekció formájában elérhető semaglutid (SUSTAIN-6) és a REWIND tanulmány pozitív eredményei alapján a heti 1×-i dulaglutid preferálandó (1). A HARMONY OUTCOMES adatai szerint szintén egyértelmű CV előnyt felmutató heti egyszeri GLP-1 RA albiglutid forgalmazását a gyártó cég 2018 nyarán üzletpolitikai okokból visszavonta (2). Az SGLT-2-gátlók és a GLP-1 RA-k ki-

emelt helyét a diabétesz CV és renális szövődményeinek megelőzésében az ESC-EASD 2019. augusztusi nyilatkozata is megerősítette, itt már felvették a metforminkezelést megelőző, primer alkalmazás elvi lehetőségét is, azonban e téren a jövőben további fejlődés várható (3). A napi egyszeri alkalmazású, rövid hatású lixisenatid az ELIXA vizsgálatban, míg a heti 1×2 mg dózisban alkalmazott exenatid-LAR az EXSCEL vizsgálatban szu-

perioritást nem, viszont a CV biztonságosságot jelző non-inferioritást mutatott placebóval szemben, az addigi standard antihyperglykaemiás kezelés kiegészítéseként adva. Ezen CV kemény végpontú vizsgálatok eredményei a jelentősen eltérő betegpopuláció, esetszám, medián követési idő, kiindulási glykaemiás értékek, valamint az induláskor már meglévő CV szövődmények nagymértékű különbözősége miatt közvetlenül nem hasonlíthatók össze.

### A GLP-1 RECEPTOR AGONISTÁK KEDVEZŐ HATÁSAI

A GLP-1 RA-k a plazma glükózszintjétől függően stimulálják a β-sejtek inzulinszekrécióját és hasonlóan gátolják az α-sejtek glukagontermelését, minimális hypoglykaemia-rizikó mellett csökkentik a máj glükóztermelését, a gyomorürülést lassítva korai teltségérzést okoznak, az agyban csökkentik az étvágyat, és megőrzik a β-sejtek működését, tartós glykaemiás kontrollt biztosítva, mindezt testsúlycsökkenés mellett.

A szisztolés vérnyomás csökkenésének hátterében a javuló posztprandiális endothelműködési zavar, a natriuresis és a diuresis fokozódása, illetve a glomeruláris filtrációs ráta (GFR) és a vese vérátáramlásának javulása, valamint a fogyás eredményeként a korábban fokozott szimpatikus tónus mérséklődése állhat, bár minimális mértékben növelik a nyugalmi szívfrekvenciát, javítják a perifériás inzulinrezisztenciát.

A GLP-1 RA-k csökkentik a vékonybélben az apoB 48 szintézisét, következményesen a posztprandiális trigliceridszint emelkedését. A cukorbetegre kifejezett gyulladás és fokozott oxidatív stressz miatt a vulnérabilis, azaz ruptúrára hajlamos plakkok jellemzőek. A GLP-1 RA-k ezeket a plakkokat stabilizálják.

Egyes adatok szerint a GLP-1 RA kezelés akut szívinfarktus angioplasztikáját követően javítja az ejekciós frakciót, csökkenti a korai kórházi mortalitást és lerövidíti a kórházi kezelés időtartamát. A GLP-1 receptor aktivációja csökkenti a szívizomsejtek apoptosist és mérsékli a szívinfarktus méretét akut koszorúér-elzáródás után. A fentiek magyarázhatják a kedvező CV eredményeket (4).

### KLINIKAI VIZSGÁLATOK

Az alábbiakban a hazánkban is alkalmazott heti egyszeri adagolású semaglutiddal végzett SUSTAIN-6 és a szintén heti egyszer adandó dulaglutid CV kemény végpontokra gyakorolt hatásait tükröző REWIND vizsgálat főbb eredményeit tekintjük át.

A heti 0,5, illetve 1,0 mg semaglutid kiváló (a SUSTAIN 1-5 és -7 vizsgálatokban az eddig alkalmazott komparátor antihyperglykaemiás gyógyszeret meghaladó) glykaemiás hatékonyságú és testsúlycsökkentő, minimális hypoglykaemia-rizikó és a fokozatos dózisztitrálás mellett vállalható, az első hónapban átmeneti, többnyire enyhe emésztőszervi mellékhatásokkal rendelkezik. Jelen adatok szerint sem az akut pancreatitis, sem a pancreasrák gyakoriságát nem növeli (5).

### SUSTAIN-6

A 4–8 hetes dózisztitrálási időt követően, összesen 109 hetes (~2,1 éves) időtartamú SUSTAIN-6 CV kemény végpontú vizsgálatban 3297, átlagosan 13,9 év diabétesztartamú, 64,6 év életkorú, 8,7%-os kiindulási HbA<sub>1c</sub>-szintű, 83%-ban már CV eseményen átesett, döntően szekunder CV prevenció T2DM-beteget randomizáltak heti 1×0,5, heti 1×1,0 mg semaglutidot vs. placebót kapó csoportokba, az addigi antidiabetikus terápiát kiegészítve. Primer végpontként a 3-pontos MACE (CV halál, nem fatális szívinfarktus és nem halálos stroke együttese) kialakulását értékelték. Másodlagos végpontként a 3 pontos MACE mellett a revaszkularizáció, az instabil angina vagy szívelégtelenség miatti hospitalizáció, illetve a retinopathia, az új vagy romló nephropathia szerepelt. A 3 pontos MACE-t illetően szuperioritás igazolódott, 26%-os, szignifikáns relatív kockázat-csökkenéssel (HR: 0,74; 95%-os CI: 0,58–0,95; p=0,016). Ezen kedvező hatás hátterében döntően a nem halálos stroke kialakulásának értékelhető csökkenése igazolódott (HR: 0,61; 95%-os CI: 0,38–0,99; p=0,04). A nem fatális szívinfarktus (p=0,12), illetve a CV halálozás tekintetében (p=0,92) nem volt szignifikáns előny, akárcsak önmagában a másodlagos végpontként kijelölt szívelégtelenség vagy instabil angina miatti kórházi felvétel szükségességét illetően sem. A revaszkularizációs igény viszont 35%-kal csökkent (HR: 0,65; 95%-os CI: 0,50–0,86; p=0,003). A semaglutidkaron az új vagy romló renális szövődmények jelentősen ritkábbak (HR: 0,64; 95%-os CI: 0,46–0,88; p=0,005), míg – váratlanul – a diabéteszes retinopathiás szövődmények gyakoribbak voltak a semaglutidot kapók körében vs. placebo (HR: 1,76; 95%-os CI: 1,11–2,78; p=0,02).

Jelen ismereteink szerint az ismert diabéteszes retinopathia, valamint egyidejű inzulinadagolás mellett fokozott óvatosság, a rövid idő alatt

> Folytatás a 22. oldalról

túlzottan erélyes (2%-ot meghaladó) HbA<sub>1c</sub>-szint-csökkentést kerülő, megfontolt dózisztitrálás, rendszeres személetesi kontroll ajánlott (6). Az alkalmazási előírás szerint a kezdő adag semaglutid 4 hétig heti 1×0,25 mg sc., majd a dózis heti 1×0,5 mg-ra növelendő. Ezt követően (legkorábban újabb 4 hét múlva) a jobb glykaemiás kontroll érdekében heti 1×1,0 mg-ra növelhető a semaglutid adagja.

## REWIND

A 9901, induláskor átlagosan 66,2 éves életkorú, 9,5 éves medián diabétesztartamú, a nem túl magas, 7,3%-os kiindulási HbA<sub>1c</sub>-szintű T2DM-beteg (köztük aránylag sok nő: 46% szerepelt) a zajló antihyperglykaemiás terápia kiegészítésére heti 1×1,5 mg sc. dulaglutidot vs. placebót kapott. Csak a betegek 31,5%-ának volt megelőzően igazolt CV eseménye, ezért döntően primer prevenciónak tekinthető a tanulmány. Primer végpontként a 3 pontos MACE szerepelt a hosszú, átlagosan 5,4 éves követési idő alatt. E tekintetben superioritás igazolódott, 12%-os, szignifikáns relatív kockázat-csökkenéssel (HR: 0,88; 95%-os CI: 0,79–0,99; p=0,026). Ezen kedvező hatás hátterében elsősorban a nem fatális stroke kialakulásának jelentős csökkenése állt (HR: 0,76; 95%-os CI: 0,62–0,94; p=0,01). A nem halálos szívinfarktus, illetve a CV halálozás tekintetében nem volt szignifikáns előny, akárcsak a másodlagos végpontként meghatározott revaszkularizációs igény, szívelégtelenség vagy instabil angina miatti hospitalizációs igényt illetően sem. Ezzel szemben az összetett renális végpontokban (újra kialakuló macroalbuminuria, az eGFR legalább 30%-os romlása, illetve vese-pótló kezelés szükségessége) 15%-os, szignifikáns relatív kockázat-csökkenést észleltek a dulaglutid-ágon (HR: 0,85; 95%-os CI: 0,77–0,93; p=0,0004) (7). Az egy CV esemény megelőzését jelző NNT (number needed to treat) érték 18 volt a CV eseményen már korábban átesettek, míg a csupán CV rizikótényezővel rendelkezők körében az NNT-érték 60 volt (8).

A dulaglutid dózisztitrálás nélkül, monoterápiában, elesett idős betegekben heti 1×0,75 mg, kombinációban heti 1×1,5 mg sc. dózisban alkalmazandó, mindez a kényelmes adagoló eszközzel igen előnyös a betegek perzisztenciájára, a kezeléssel kapcsolatos elégedettségére.

## ÖSSZEFOGLALÁS

A dokumentáltan CV előnnyel rendelkező GLP-1 RA-k preferálandók T2DM-ben ASCVD fennállásakor, előnyt jelent testsúlycsökkentő és minimális hypoglykaemia-rizikóval járó hatásuk. Szakmailag helyük van kettős-hármas antidiabetikum-kombinációban, preferálandók első

injektábilis készítményként, valamint bázisinzulin-analógokkal is kombinálhatók. A heti egyszeri adagolás a gyógyszeralkalmazás adherenciájára és perzisztenciájára, valamint az életminőségre igen kedvező (9, 10).

DR. BALOGH ZOLTÁN  
Debreceni Egyetem Klinikai Központ,  
Belgyógyászati Intézet

## IRODALOM

1. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes,

2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2018;41(12):2669–2701.

2. Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S et al; Harmony Outcomes committees and investigators. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2018;392(10157):1519–1529.

3. Grant PJ, Cosentino F. The 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 2019;40:3215–3217.

4. Davidson MH. Cardiovascular effects of glucagonlike peptide-1 agonists. *Am J Cardiol*. 2011;108 (3 Suppl):33B–41B

5. Aroda V, Ahmann A, Cariou B et al. Comparative efficacy, safety, and cardiovascular outcomes with once-weekly subcutaneous semaglutide in the treatment of type 2 diabetes: Insights from the SUSTAIN 1-7 trials. *Diabetes Metab*. 2019;45(5):409–418.

6. Marso SP, Bain SC, Consoli A et al. SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375:1834–1844.

7. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR et al. REWIND Investigators: Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes

(REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2019;394(10193):121–130.

8. Verma S, Mazer CD, Perkovic V. Is it time to REWIND the cardiorenal clock in diabetes? *Lancet*. 2019;394(10193):95–97.

9. Kristensen SL, Rørth R, Jhund PS et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7(10):776–785.

10. Hupfeld C, Mudaliar S. Navigating the „MACE” in Cardiovascular Outcomes Trials and decoding the relevance of Atherosclerotic Cardiovascular Disease benefits versus Heart Failure benefits. *Diabetes Obes Metab*. 2019;21(8):1780–1789.