

A 2-ES TÍPUSÚ DIABETES MELLITUS ANTIHYPERGLYKAEMIÁS KEZELÉSÉNEK AKTUALITÁSAI

Ilyés István dr.

Debreceni Egyetem, ÁOK,
Családorvosi és
Foglalkozás-egészségügyi Tanszék,
Debrecen



A cikk online változata
megtekinthető a
www.olo.hu weboldalon.

A legutóbbi években a 2-es típusú diabetes mellitus (2TDM) kezelésének gyakorlatában az Amerikai Diabetes Társaság és az Európai Diabetes Társaság 2018. évi konszenzus-állásfoglalásának nyomán jelentős szemléleti változás következett be. A felnőttkori diabétesz ellátásával foglalkozó, 2020-ban megjelent hazai klinikai egészségügyi szakmai irányelvben már a konszenzus-állásfoglalás ajánlásai tükröződnek. A 2TDM alapellátásban történő kezelésének kérdéseit pedig a Primary Care Diabetes Európe (PCDE) ugyancsak 2020-ban publikált szakmai irányelve taglalja részletesen. Jelen összefoglaló célja a 2TDM nem inzulintermesztető antihyperglykaemiás készítményekkel folytatott kezelése legfontosabb szempontjainak bemutatása az említett szakmai irányelvek alapján, a háziorvos nézőpontjából.

KIINDULÓPONT: A 2TDM DIAGNOSZTIKÁJA

A diabétesz hazai szakmai irányelve a 2TDM és a prediabétesz megállapítására a vércukorszint meghatározását vagy a HbA_{1c} mérését javasolja. A vizsgálatok elvégzése a klasszikus klinikai tünetek esetén a kórisme biztosítása céljából szükséges, a veszélyeztetett, de tünetmentes egyének körében szűrővizsgálat végzését jelenti, de epidemiológiai vizsgálatokra is alkalmazható. A szénhidrátanyagcsere-zavar megítélése az OGTT 2 órás értéke alapján a WHO 2006. évi kritériumai alkalmazásával, a HbA_{1c}-értéken alapuló megítélés pedig az Amerikai Diabetes Társaság (American Diabetes Association, ADA) 2010. évi ajánlása alapján történik. Ha a HbA_{1c}-érték $\leq 5,6\%$, akkor az anyagcsere-állapot normális; ha $5,7-6,4\%$, akkor prediabétesz áll fenn; ha $\geq 6,5\%$, akkor diabetes mellitus diagnózisa állapítható meg.

A GYÓGYSZERVÁLASZTÁS SZEMPONTJAI A 2TDM KEZELÉSÉBEN

Az utóbbi két évben a 2TDM gyógyszeres kezelésében bekövetkezett változások elindítójának az Amerikai Diabetes Társaság (ADA) és az Európai Diabetes Társaság (European Association for the Study of Diabetes, EASD) közös konszenzus-állásfoglalása tekinthető. A dokumentum leszögezte, hogy az elsőnek választható antidiabetikum továbbra is a metformin legyen. Ha alkalmazásával a kezelési célérték nem érhető el, akkor a további teendőket az szabja meg, hogy a diabétesz kezelésekor milyen egyéb körülményt szükséges még figyelembe venni. A kezelés meghatározásának tényezői lehetnek az ateroszklerotikus eredetű kardiovaszkuláris betegség (atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD) egyidejű fennállása, továbbá a krónikus vesebetegség (chronic



kidney disease, CKD) vagy a szívelégtelenség (heart failure, HF) jelenléte. Fontos szempont lehet még a hypoglykaemia kockázatának csökkentése, vagy az elhízás elkerülése vagy mértékének csökkentése, végül pedig a kezelés költségének minimalizálása. 2019 végén megújították az ADA-ESD konszenzus-állásfoglalását, amit az időközben ismertté vált tanulmányok eredményei tettek indokoltá.

A felnőttkori diabétesz hazai ellátásáról 2020-ban megjelent klinikai szakmai irányelvekben már tükröződnek az ADA-EASD konszenzus-állásfoglalásnak és a dokumentum megújításának ajánlásai. A hazai diabétesz-irányelv az újonnan felismert 2TDM-esetek kezelésének indításakor és a további kórfolyás során alkalmazott kezelés lépéseinek meghatározásakor egyaránt ún. mérlegelési követelményeket vesz figyelembe. Ezek a következők: ateroszklerotikus kardiovaszkuláris betegség vagy kockázati tényező, szívelégtelenség fennállása, a renális funkció alakulása, illetve idült vesebetegség jelenléte, testsúlyfelesleg, a hypoglykaemia kockázata, életkor, betegségstadium, gyógyszer mellékhatás lehetősége, a beteg preferenciája és anyagi teherbíró képessége. Látható, hogy a lista voltaképpen az ADA-EASD konszenzus-állásfoglalás kezelést meghatározó tényezőit tartalmazza.

A PCDE szakmai irányelve az életmód-terápia és a gyógyszeres kezelés első vonalát jelentő metforminkezelés folytatásakor a kardiovaszkuláris rizikóstratifikáció elvégzését ajánlja. Ezt követően az ASCVD és a kardiovaszkuláris rizikótényezők jelenléte esetén, a szívelégtelenség, a krónikus vesebetegség, az elhízás fennállásakor, továbbá az idős vagy sérülékeny betegek esetében foglalja össze a 2TDM kezelésének javasolt gyakorlatát.

A 2TDM GYÓGYSZERES KEZELÉSÉNEK SZAKASZAI

A diabétesz hazai szakmai irányelvének ajánlása leszögezi, hogy a 2TDM-ben a várhatóan legeredményesebb antihyperglykaemiás kezeléssel tartósan jó anyagcserehelyzetre, vagyis közel-normoglykaemia elérésére kell törekedni a micro- és a macroangiopathiás szövödmények megelőzése érdekében. A jó anyagcserehelyzet emellett számottevő kedvező utóhatást eredményezhet a mortalitás csökkentésében is az ún. metabolikus örökség megnyilvánulásaként.

A 2TDM gyógyszeres kezelésében az elsőként választható vércukorszint-csökkentő gyógyszer a metformin, ha ellenjavallat vagy intolerancia nem áll fenn. A metformin kedvezően befolyásolja 2TDM alapvető patogenetikai tényezőit: csökkenti az inzulinrezisztenciát, a glukagonszerű peptid-1 (GLP-1) elválasztásának serkentésével pedig javítja az inzulinelválasztást. Pleiotróp hatása révén csökkenti a kardiovaszkuláris kockázatot. Jelenleg abban nincs egységes álláspont, hogy a metformin adására a 2TDM felfedezésekor, vagyis az életmódkezelés elkezdésével egyidejűleg, vagy csak ezt követően, néhány hónap múlva kerüljön sor. A gyógyszer bevezetése fokozatos dóziszemeléssel történjék. Gasztroenterális mellékhatások lehetségesek, ilyenkor elhúzódó kioldódású készítmény adása indokolt. Az alkalmazás veseelégtelenség fennállásakor (eGFR <30 ml/min/1,73 m²) kontraindikált. A súlyos mellékhatást jelentő tejsavacidózis ritkán fordul elő.

A metforminintolerancia vagy ellenjavallat esetén a gyógyszeres kezelés első készítményét a törzskönyvi előírás szerint adható antidiabetikumok közül kell választani. A metformin helyett indítandó antidiabetikum kiválasztásakor a beteg meghatározta és az antidiabetikumtól függő szempontokat egyaránt figyelembe kell venni. A metformin helyett dipeptidil-peptidáz-4-gátló (DPP-4-G), nátrium-glükóz-kotranszporter-2-gátló (SGLT2-G), a GLP-1-RA-csoportba tartozó készítmény javasolt, és szulfanilurea- (SU-) készítmény is adható.

Az elsőként bevezetett antidiabetikum egyedüli alkalmazására a HbA_{1c} 7-8% értéktartománya esetén kerül sor. A HbA_{1c} >8-9% értéktartományban azonban már kettős kombináció indítása szükséges. A HbA_{1c} >9% értéktartományban pedig hármas kombináció alkalmazására van szükség. A kettős és a hármas kombináció bevezetésekor a már említett mérlegelési követelmények figyelembe vétele ajánlott. A választás az antihyperglykaemiás készítmények egyes csoportjaiból lehetséges. Ezek a következők: javasolt készítmények (SGLT2-G, GLP-1-RA); a körülményektől függően javasolt/adható készítmény (DPP-4-G); adható készítmények (szulfanilurea, bázisinzulin).

Amennyiben pedig a HbA_{1c} >9% érték mellett a diabétesz klinikai tünetei is észlelhetők, inzulinterápia indítása szükséges. Akut anyagcsere-kisiklás észlelésekor, új és már kezelt betegek esetében egyaránt, szintén inzulinkezelésre van szükség.



mális tubulusaiban gátolják a nátrium-glükóz-kotranszporter-2 (SGLT2) hatását, és az inzulinelválasztástól és -hatástól függetlenül fokozzák a glucosuriát, valamint csökkentik a vércukorszintet.

Ha a bemutatott kezelés ellenére további intenzifikálás szükséges, erre kardiovaszkuláris szempontból igazoltan biztonságos szerek alkalmazhatók.

DIABÉTESZKEZELÉS KRÓNIKUS VESEBETEGSÉG VAGY SZÍVELÉGTLENSÉG FENNÁLLÁSÁKOR

A krónikus vesebetegség (CKD) esetén, ha az eGFR 30-60 ml/min/1,73 m², továbbá szívelégtelenség (HF) fennállásakor, ha a bal kamrai ejekciós frakció <45%, a metformin kiegészítésére SGLT2-G készítmény alkalmazható (ha a CKD esetén ezt az eGFR lehetővé teszi). Ha az SGLT2-G adása nem lehetséges, akkor a kardiovaszkuláris előnnyel rendelkező GLP-1-RA is adható.

Az SGLT2-G-k fő nefroprotektív hatása abban áll, hogy csökkentik a glomeruláris hiperfiltrációt, és emellett a renális albuminvesztés csökkentését eredményezik. A GLP-1-R-agonisták is csökkentik a diabéteszes albuminuriát, az okozott natriuresissal és a glomeruláris nyomás csökkenésével összefüggően.

Ha az említett kezeléssel a célérték nem érhető el, kardiovaszkuláris szempontból igazoltan biztonságos szerek alkalmazhatók. A DPP-4-G készítmények közül a saxagliptin a szívelégtelenséggel társuló diabétesz kezelésében nem ajánlott. Az ugyancsak nem ajánlott tiazolidin-dionok hazánkban ma már nem érhetőek el.

DIABÉTESZKEZELÉS A HYPOGLYKAEMIA KOCCÁZATÁNAK MINIMALIZÁLÁSA ESETÉN

A hypoglykaemia minimalizálására a metformin kiegészítésére a DPP-4-gátló, az SGLT2-G és a GLP-1-RA készítmények alkalmazása egyaránt ajánlott. Ha a HbA_{1c} célérték feletti, ezen három készítményből kettőnek az együttadása javasolt. Ha szükséges, a kezelés bázisinzulin hozzáadásával egészíthető ki.

DIABÉTESZKEZELÉS A TESTSÚLY-CSÖKKENTÉS PRIORITÁSA ESETÉN

Ha a hízás elkerülése vagy a testsúlycsökkenés elérése a gondozás során fontos követelménnyé válik, a metformin kiegészítésére GLP-1-RA vagy SGLT2-G adása egyaránt

adható. Ha a HbA_{1c} célérték feletti, a kiegészítésre e két készítmény másik tagja javasolható. Ha ez nem bizonyul hatékonynak, a DPP-4-G is alkalmazható.

DIABÉTESZKEZELÉS IDŐS ÉS SÉRÜLÉKENY BETEGEK ESETÉBEN

Az idős és sérülékeny betegek esetében az életminőség elsődleges tényező. A szigorú glikémiás célértékek tartása nem célszerű, minthogy mikrovaszkuláris előny elérésére már nem számíthatunk, a hypoglykaemia nagyobb rizikója viszont veszélyes következménnyel járhat. A metformin legyen az elsőnek választott antidiabetikum, ha intolerancia vagy kontraindikáció nem áll fenn. Emellett a DPP-4-G biztonságos és könnyen alkalmazható készítményt jelent. Az adherenciát követni szükséges, a napi több injekciót jelentő kezeléstől viszont óvakodni kell.

DIABÉTESZKEZELÉS A KEZELÉS KÖLTSÉGÉNEK ELSŐDLEGESSÉGE ESETÉN

Ha a diabéteszkezelés költsége meghatározó körülményt jelent, a metformin kiegészítésére a szulfanilurea-készítmények alkalmazása válik szükségessé. A szulfanilureák az inzulinszekréciót fokozzák, jellemző a testsúlynövelő és a hypoglykaemiát fokozó hatásuk. A gliklazid és a glimepirid az inzulinszekréció első fázisát hatékonyan fokozza. A glimepirid kevésbé hipoglikemizál, és inzulinérzékenységet fokozó hatása is van. A gliklazid viszont kedvező hemoreológiai hatással is rendelkezik. A gliquidon a májon át választódik ki, beszűkült vesefunkció esetén is alkalmazható. Ha a metformin és a szulfanilurea kombinációjának kiegészítése válik szükségessé, e célra a legalacsonyabb költségű bázisinzulin vagy DPP-4-gátló, vagy SGLT2-gátló ajánlható a kombinációra.

A GONDOZÁS KÉRDÉSEI, A SZAKELLÁTÁS ÉS AZ ALAP-ELLÁTÁS EGYÜTTMŰKÖDÉSE

A hazai diabétesz-irányelv a betegközpontú vércukorszint-csökkentő kezelés döntési ciklusát, amelynek alkalmazása a diabéteszes betegek gondozásának alapját képezi, az ADA és az EASD konszenzusnyilatkozata alapján mutatja be.



A döntési ciklus lépései a következők: a betegre jellemző tulajdonságok felmérése, a terápiát befolyásoló speciális tényezők számbavétele, a közös döntéshozatal a kezelési terv kialakításában, a beteg beleegyezése a kezelési tervbe és a kezelés céljainak meghatározása, a kezelési terv implementálása orvos-beteg találkozásokon, folyamatos ellenőrzés és támogatás, a kezelési terv áttekintése és egyeztetése. Ezen a ponton a ciklus újraindítódik; alkalmazása évente egyszer-kétszer javasolt.

A döntési ciklusok rendszeres működtetése a diabéteszkezelés céljainak elérését szolgálja; ezek a szövődmények megelőzésének, valamint az életminőség javításának célkitűzéseit

együtt jelentik. A ciklusok alkalmazása a folyamatos edukáció és támogatás révén segítséget nyújt a gondozottaknak a diabéteszre vonatkozó önmenedzselési készségük kialakításában is. A diabéteszes betegek gondozása hazánkban az alapellátás és a szakellátás együttműködésével valósul meg. A diagnózis pontos megállapítása és a kezelés módjának meghatározása a szakellátás feladata, az alapellátás kompetenciája a diabéteszes betegek folyamatos ellátásának, problémáik megoldásának biztosítása. Az együttműködés fejlesztését szolgálja, ha az alapellátás dietetikai szolgáltatást közvetlenül is igénybe vehetne, és bővülne a gyógyszerek felírásának lehetősége.

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 Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2018; 41: 2669–2701. *Diabetologia* 2018; 61: 2461–2498.
2. Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, et al. Update to: Management Of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2020; 43: 487–493. *Diabetologia* 2020; 63: 221–228.
3. Egészségügyi Szakmai Kollégium: Egészségügyi szakmai irányelv. A diabétes mellitus kórisméjéről, a cukorbetegség antihyperglykaemiás kezeléséről és gondozásáról felnőttkorban. *Diabetologia Hungarica* 2020; 28: 121–204.
4. Seidua S, Cos X, Bruntonc S, et al. A disease state approach to the pharmacological management of Type 2 diabetes in primary care: A position statement by Primary Care Diabetes Europe. *Primary Care Diabetes* 2020. doi.org/10.1016/j.pcd.2020.05.004