

# A 2-es típusú diabetes mellitus kezelése – per os és fix kombinációs terápia

HASITZ ÁGNES

## TREATMENT OF TYPE 2 DIABETES MELLITUS – ORAL AND FIXED COMBINATION THERAPY

Mind az 1-es, mind a 2-es típusú diabetes mellitus (T1DM, T2DM) kezelésének célja, hogy elkerüljük a betegség okozta akut és krónikus szövődményeket, hogy a beteg számára optimális életminőséget biztosítsunk. Erre akkor van lehetőség, ha minél előbb, egyénre szabottan alkalmazzuk az életmódi és gyógyszeres kezelést, figyelembe véve a betegség heterogén természetét, a háttérben álló patofiziológiai folyamatokat és a betegek egyéni élethelyzetét. Napjainkban erre a modern terápiás lehetőségek mellett, hypoglykaemia-kockázat nélkül, szigorúbb célértékekre törekvéssel nagyobb esély van, mint egy-két évtizeddel korábban.

A klinikai inercia elkerülésének lehetősége pedig jórészt a családorvosok kezében van, hiszen ők ismerik a betegeiket a legjobban, betegségekkel, élethelyzetükkel együtt, ők követik a betegeket hosszú éveken át. A szakellátásba az általuk delegált betegek kerülnek, rajtuk is múlik, hogy az érintettek ne veszítsenek időt a megfelelő terápia megkezdéséig.

A friss nemzetközi és magyar ajánlások mind gyógyszeres, mind nem gyógyszeres vonatkozásban részletes útmutatást adnak a korszerű kezelési lehetőségekről. Az összefoglalóban a teljesség igénye nélkül néhány olyan gyógyszer/gyógyszercsoport kerül ismertetésre, amelyek a rendelkezésünkre állnak. Családorvosként is fontos tudni, hogy hová kell helyezni ezeket a modern és kevésbé modern szereket a terápiás palettán, a gyógyszerválasztás során milyen szempontokat kell figyelembe venni, és hogyan kell célzottan, időben továbbbírányítani a betegeket a szakellátás felé.

The purpose of treating both type 1 and type 2 diabetes is to avoid acute and chronic disease specific complications for providing optimal quality of life of patients. This is viable by earliest and individually tailored lifestyle and pharmaceutical treatment while concerning also the heterogeneous nature of the disease, the underlying pathophysiological processes as well as the patients' individual social situation. Today, with all modern therapeutic options and without risk of hypoglycaemia there is a greater chance by stricter target values than a decade or two ago.

The possibility of avoiding clinical inertia is largely in the hands of family physicians, since they know their patients the best with their illnesses and life situations, and they follow them through many years. They delegate the patients to specialist care and it is their responsibility not to lose time until starting the appropriate therapy.

The most recent international and Hungarian recommendations about pharmaceutical and non-pharmaceutical treatment provide a comprehensive guide of all options. This overview presents some specific medicines and drug classes currently available. As for GPs it is important to put on right place these modern and less modern drugs along the therapeutic spectrum and recognize the criteria of therapeutic choices for delegating the patients in a direct way and at the right time to the specialist care.

**diabetes kezelése, egyénre szabott terápia, klinikai inercia, betegségmódosító terápia, cardiovascularis, renalis prevenció, családorvos szerepe**

**treatment of diabetes, personalized therapy, clinical inertia, disease modifying drugs, cardiovascular, renal prevention, the role of family doctors**

dr. HASITZ Ágnes (levelezési cím/correspondence): Doktor HÁ Egészségügyi Szolgáltató Kft.; H-2000 Szentendre, Bükkös part 27. E-mail: hasitz@doktorha.hu

Érkezett: 2023. január 22. Elfogadva: 2023. március 29.

<https://doi.org/10.33616/lam.33.0193>

**M**ind az 1-es, mind a 2-es típusú diabetes kezelésének célja a betegség okozta akut és krónikus szövődmények elkerülése és a beteg számára az optimális életminőség biztosítása. Erre akkor van lehetőség, ha minél előbb, illetve minden élethelyzetben egyénre szabottan alkalmazzuk az életmódi és gyógyszeres kezelési lehetőségeket.

A modern terápiás lehetőségek látványosan átalakították a 2-es típusú diabetes terápiás megközelítését (1). A kétezres évekig a fő szempont a vércukorszint-csökkentés volt, majd a szakemberek 2008-tól kezdtek arra figyelni, hogy az alkalmazott gyógyszereknek ne legyenek cardiovascularis (CV) mellékhatásaik. 2015-ben jött az áttörés, amikor kiderült, hogy a készítmények egy részének nemcsak a szénhidrát-anyagcsere szempontjából van kedvező hatása, hanem direkt, attól független cardiovascularis és renalis előnnyel is bírnak. Ilyenek a nátrium-glükóz kotranszporter-2- (sodium-glucose-transport protein 2-, SGLT-2-) gátlók és a glukagonszerű peptid-1 (glucagon-like peptid-1, GLP-1) receptor-agonisták (RA). A 2020-as évektől pedig már arról beszélünk, hogy komplexen értékeljük ezeket a szereket, és az antidiabetikus hatástól független cardiovascularis és nefroprotektív hatásuk révén betegségmódosító szerekként aposztrofálhatjuk őket (1).

## RÖVIDÍTÉSEK

ADA: Amerikai Diabetes Társaság (American Diabetes Association)  
 CGM: folyamatos szöveti glükózmonitorozás  
 CH: szénhidrát  
 CV: cardiovascularis  
 DM: diabetes mellitus  
 DPP-4: dipeptidil-peptidáz-4  
 EASD: Európai Diabetes Társaság (European Association for the Study of Diabetes)  
 eGFR: becsült glomerularis filtrációs ráta  
 GI: gastrointestinalis  
 GLP-1: glukagonszerű peptid-1 (glucagon-like peptid-1)  
 HbA<sub>1c</sub>: glikált hemoglobin  
 HDL: nagy sűrűségű lipoprotein (high density lipoprotein)  
 MDT: Magyar Diabetes Társaság  
 MODY: maturity onset diabetes of young  
 RA: receptoragonista  
 SGLT-2: nátrium-glükóz kotranszporter-2 (sodium-glucose-transport protein 2)  
 SU: szulfanilureák  
 TG: triglicerid

### 1. ábra. Az antidiabetikumok hatástani felosztása (3)

A. Nem inzulin természetű vércukorszintcsökkentők
1. Inzulinfüggő hatásmechanizmusú szerek
a) Orális antidiabetikumok
Inzulinhatást erősítő szerek
– metformin*
– pioglitazon**
Inzulinelválasztást serkentő készítménycsoportok
– hagyományos szekretagóg szerek
szulfanilureák (gliclazid, glimepirid, gliquidon, glipizid, glibenclamid)
glinidek (nateglinid, repaglinid)
– inkretinmechanizmusú szerek
DPP-4-gátlók (sita-, vilda-, lina-, saxa-, alogliptin)
b) Parenterális antidiabetikumok
GLP-1-receptor-agonisták (inkretin-hatásmechanizmusú szerek)
– rövid hatású készítmények (exenatid napi 2×, lixisenatid)
– hosszú hatású készítmények (exenatid heti 1×, lira-, dula-, albi-, semaglutid)
2. Inzulinától független hatásmechanizmusú szerek
SGLT-2-gátlók (dapa-, empa-, cana-, ertugliflozin)
α-glükozidáz-gátlók***
B. Inzulinok

\* A metformin a biguanidok nemzetközi forgalomban egyedül hozzáférhető képviselője (a /di/butilbiganid már csak hazánkban és az egykori Szovjetunió néhány utódállamában van forgalomban).

\*\* A tiazolidindionok Európában egyedülként forgalmazott képviselője, hazánkban forgalmazását 2019-ben beszüntették.

\*\*\* Hazánkban közülük csak az akarbóz van regisztrálva.

Az orvos feladata, hogy a diagnózis felállítását követően azonnal és a gondozás során folyamatosan, a beteg és környezetének szempontjait figyelembe véve, a beteggel közösen, úgynevezett megosztott döntéshozatal révén határozza meg a terápiás célokat, mind a szénhidrát- (CH-) anyagcsere, mind a klasszikus CV rizikótenyezők (dohányzás, lipidértékek, vérnyomás, testsúly) szempontjából. Ezek alapján tudja kialakítani az egyénre szabott kezelést, amelyben segítséget nyújt számára mind a Magyar Diabetes Társaság (MDT) 2020-as, mind pedig az American Diabetes Association (ADA) és a European Association for the Study of Diabetes (EASD) 2022-es, közös szakmai ajánlása (2, 3).

A diabetesgondozás teljes spektruma (a prevenció, a szűrés, a korai diagnózis felállítás, az egyéni célok meghatározása, a terápia megkezdése, az anyagcserehelyzet nyomon követése, a szövődmények szűrése és kezelése) leginkább családorvosi feladat, természetesen a szakellátással karöltve.

Az életmód-terápia mellett, amely egyre nagyobb hangsúlyt kap a kezelés során, szinte minden beteg esetében szükség van valamilyen gyógyszeres terápiára is. Az alkalmazható ké-

szítmények legegyszerűbb hatástani felosztását az MDT 2020-as ajánlása alapján az 1. ábra mutatja.

A nem inzulin természetű szerek között megkülönböztetünk inzulintól függő és inzulintól független hatásmechanizmusú (SGLT-2-gátlók,  $\alpha$ -glükózidáz-gátló) szereket. Az inzulinfüggő készítmények között beszélhetünk az inzulinhatást erősítő (metformin, pioglitazon) és az inzulinválasztást serkentő (szulfanilureák, inkretin-alapú) gyógyszerekről. A jelen összefoglalóban a leggyakrabban alkalmazott és legfontosabb készítményekről, illetve azok kombinációiról ejtünk szót.

## Metformin

Az inzulinhatást erősítő metformin csökkenti a máj glükózkibocsátását és fokozza e szerv inzulinérzékenységét. Növeli az inzulin hatását a perifériás receptorokon, lassítja a bélben a glükózfelszívódást, fokozza a GLP-1-szekrúciót. Nem okoz hypoglykaemiát, csökkenti a triglicerid (TG) és növeli a high density lipoprotein (HDL) szintjét.  $HbA_{1c}$ -csökkentő hatása erőteljes, átlagosan 1,5% és testsúlysemleges. Mind monoterápiában, mind kombinációban nagyon jól alkalmazható. Számos egyéb előnyös tulajdonsága is van, például a daganatellenes (csökkenti az emlő-, a colon-, a hepar-, a pancreas-, a prostata-, az endometrium- és a tüdő tumor rizikóját, és ezek esetében bizonyos mértékig a túlélést is javítja), a bélmikrobiomot kedvezően befolyásoló és az antioxidáns hatása (4). Ez utóbbival függ össze, hogy 2-es típusú diabetes miatt a halálozás valószínűsége a Covid-19-diagnózist megelőzően metformint szedő betegeknél szignifikánsan kisebb volt, mint azoknál, akik nem szedtek ilyen készítményt (5).

Mellékhatása viszonylag kevés van (3, 4, 6), a legfontosabbak az emésztési zavarok. A betegek körülbelül 50%-ában jelentkezik puffadás, hasidiszkomfort-érzés, esetleg hasmenés. Fokozatos dózistitrálással, háromszori alkalmazással, az étkezés elején történő bevétellel, elhúzódó felszívódású készítmény használatával sokkal ritkább lesz a gastrointestinalis (GI) mellékhatás. A betegek egy részénél a  $B_{12}$ -vitamin felszívódásának zavara tapasztalható, erre a vérképben az emelkedett mean corpuscular volume (MCV) érték hívja fel a figyelmet. A  $B_{12}$ -vitamin-pótlást ebben az esetben elegendő per os alkalmazni. Fontos, hogy a veseműködés beszűkülésével a metformin dózisát csökkenteni szükséges, hiszen változatlan formában ürül a vizelettel, így a veseműködés befolyásolja a vérszintet. Maximális dózisa napi

### 1. táblázat. Metformindózis a GFR függvényében

eGFR (ml/min)	Metformindózis (mg)
≥90	maximum 3000
89–60	2 × 1000
45–59	2 × 500
30–44	2 × 500
0–30	–

3000 mg lehet, de döntően 2 × 1000 mg-ot használunk. 45–60 ml/min becsült glomerularis filtrációs ráta (eGFR-) értéknél 2 × 1000 mg adható, 30–45 ml/min között 2 × 500 mg, míg 30 ml/min GFR alatt nem alkalmazható a metformin (1. táblázat). A tejsavas acidózis ritka mellékhatás (2–4).

Mikor érdemes alkalmazni ezt a hatóanyagot? Már praediabetesben is, ha életmód-változtatással nem érünk el hathatós eredményt, illetve minden 2-es típusú diabeteses betegnél, akinél nem kontraindikált és nem jelentkezik intolerancia, a betegségkarrier során végig, bármivel kombináltan. Nem javasolt az alkalmazása súlyos májbetegségben, pancreatitisben, krónikus alkoholfogyasztás esetén, perioperatív időszakban, parenterális jódos kontrasztanyag alkalmazásakor (ezért is kell elhagyni CT-vizsgálatok, angiográfiák előtt), lázas betegségek esetén, illetve ha a GFR 30 ml/min alatti (3, 6).

A dózisleépítést fokozatosan, 500 mg-onként vagy akár még kisebb dózissal, 250 mg-onként érdemes végezni, így ugyanis sokkal ritkábban lép fel gastrointestinalis mellékhatás.

## Szulfanilureák

A következő gyógyszercsoport a szekretagóg szereken belül a szulfanilureák (SU) csoportja, amelyek a metformin mellett a legrégebben és ma is viszonylag gyakran alkalmazott antidiabetikumok, hiszen alapellátási körülmények között is írhatók, ahogy a metformin is. Ma már csak néhány képviselőjüket alkalmazzuk.

Ezek a készítmények az inzulinszekrúciót a pillanatnyi vércukorszinttől függetlenül serkentik, csökkentik a májban az inzulin lebontását, gátolják a glükagonszekrúciót.  $HbA_{1c}$ -csökkentő hatásuk nagyon erélyes – 0,5–1,5% –, de főként a kezelés első éveiben, később, a betegség hosszabb fennállása során ez a hatékonyság az inzulinválasztás romlásával csökken. Olcsók, hozzáférhetőek, más szerekkel jól kombinálhatók (2, 3, 6).

Legfontosabb, kiemelendő mellékhatásuk,

hogy glükózsztintól függetlenül fokozzák az inzulintermelést, és ezért hypoglykaemizálnak. Alkalmazásuk során akár 20–40%-ban is előfordul hypoglykaemia, gyakran az éjszakai órákban, ahogy azt a folyamatos szöveti glükózmonitor (CGM-) vizsgálatok is bizonyítják, és 1–7%-ban súlyos hypoglykaemia is kialakulhat (6). A SU-k, de különösen az első generációs SU-k (például glibenclamid) által okozott hypoglykaemiák igen elhúzódóak lehetnek, az ilyen betegek ellátása során erre is gondolni kell. Mindemellett sajnos testsúlynövelő hatásúak, és az évek előrehaladtával csökken a hatékonyságuk.

A szulfanilureák kapcsán számos gyógyszer-kölcsönhatást ismerünk, hatásukat fokozzák a kumarinok, a szulfonamidok, az antimikotikumok (6).

Alkalmazásuknak ma szinte egyetlen indikációja, hogy igen olcsó szerekről van szó, illetve egyes maturity onset diabetes of young (MODY-) betegek esetén a gliclazid-specifikus alkalmazás jöhet szóba. Napjainkban már szinte csak a gliclazid preferált, esetleg a gliquidon, mivel az a májon át történő kiválasztása révén beszűkült veseműködés esetén is használható. Használatukat kifejezetten kerülni kell hypoglykaemiára való hajlam, hosszú ideje fennálló diabetes, túlsúly, illetve gyógyszer-interakciók veszélye esetén (3, 6).

## Inkretintengelyen ható szerek

A glükagonszerű peptid-1 (glucagon-like peptid-1, GLP-1) és a glükózdependens inzulinotrop polipeptid (glucose-dependens-insulinotrop peptid, GIP) bélben termelődő hormonok, a táplálék szénhidrát- és zsírkomponensei hatására az inzulin-elválasztást glükózdependens módon serkentik, az  $\alpha$ -sejtek glükagonszekrúcióját gátolják, de a hypoglykaemiára adott glükagonválaszt nem befolyásolják. Gátolják a gyomorürülést, serkentik a  $\beta$ -sejt-proliferációt, csökkentik az apoptózist.

A vércukorcsökkentő hatás mellett számos egyéb pleiotrop hatással is rendelkeznek, amelyek mind a testsúlycsökkenés, mind a CV prevenció szempontjából nagyon előnyösek (6).

2-es típusú diabeteses betegekben az inkretinhatás csökkent mértékű (7). Ez kétféle módon fokozható és javítható a CH anyagcsere: egyrészt az inkretinokat pillanatok alatt elbontó dipeptidil-peptidáz-4 (DPP-4) enzim gátlása révén (ezek a DPP-4-gátlók), másrészt GLP-1 RA-k alkalmazásával.

A DPP-4-gátlóknak jelenleg öt képviselője van forgalomban (2. táblázat). Hatékonyság tekintetében

### 2. táblázat. Magyarországon forgalomban lévő DPP-4 gátlók

<i>Szitagliptin</i>
CV szempontból biztonságos
100 mg/nap
GFR 50-30 ml/min – 50 mg
GFR 30-15 ml/min – 25 mg
<i>Vildagliptin</i>
2 × 50 mg/nap
Májfunkció-ellenőrzés. Ha az enzim a normális érték 2×-ese vagy ennél több, akkor a szer nem adható.
GFR 50-15 ml/min – 50 mg/nap
<i>Linagliptin</i>
5 mg/nap
Májon át ürül
SU-val nem adható együtt
GFR nem befolyásolja
<i>Saxagliptin</i>
5 mg/nap
Szívelégtelenségben nem adható!
<i>Alogliptin</i>
25 mg/nap

tében hasonló, néhány tulajdonságukban azonban eltérnek egymástól. A veseműködés beszűkülésével egyes készítmények dózisát módosítani szükséges (3, 6).

Mi szól az alkalmazásuk mellett? Tabletta formájában állnak rendelkezésre, HbA<sub>1c</sub>-csökkentő hatásuk mérsékelt, de szignifikáns, 0,5–0,8%. Testsúlysemlegesek, inzulinszekretagóg szerek, de hatásuk glükózdependens módon valósul meg, így nem növelik a hypoglykaemia kockázatát. A  $\beta$ -sejteket nem merítik ki, sőt elősegítik a  $\beta$ -sejt-regenerációt, cardiovascularis szempontból biztonságosak. Mivel a fiziológiás inkretinhatást állítják helyre, nagyon ritkán van mellékhatásuk. Esetenként emésztőrendszeri panaszok, ízületi fájdalmak fordulhatnak elő (3, 6).

Bár kizorolni látszanak a terápiás palettáról, van olyan betegcsoport is, akiknél kifejezetten előnyösek lehetnek: ahogy ezt az ajánlások is megfogalmazzák, elsősorban az idős, nem kifejezetten túlsúlyos, mérsékelt rossz anyagcserejű, sérülékeny, hypoglykaemiára hajlamos betegek csoportja, akiknél a célértékek tekintetében engedékenyebbek vagyunk (2). Számukra ideális gyógyszerek lehetnek, hiszen biztonságos, megfelelő hatékonyságú kezelést jelentenek. Ráadásul most nagy számban jelentek meg olyan generikumok, amelyek alkalmazását a háziorvos is elkezdheti, és e gyógyszerek felválthatják a hypoglykaemia szempontjából veszélyes SU-kezelést. Rendetlen anyagcserejű, elhízott, CV rizikó szempontjából veszélyeztetett betegeknek inkább ne SU-t adjunk.

## GLP-1-receptor-agonisták

E szerek HbA<sub>1c</sub>-csökkentő hatása (hatóanyagtól függően változó módon) robusztus, 1-2%. Nagy előnyük, hogy nem okoznak hypoglykaemiát, csökkentik az étvágyat, lassítják a gyomorürülést, ezért kifejezett testsúlycsökkentő hatásuk van – és nem csak diabetesbetegekben (6). Mindazokat az atherogen tényezőket, amelyek 2-es típusú diabetesben jelen vannak, a GLP-1 RA-k előnyösen befolyásolják, így megakadályozzák a plakk-képződést (8, 9). Ezáltal kifejezett CV és stroke-rizikót mérséklő hatásuk van, és az albuminuriát is csökkentik. Igazi „disease/diabetes modifying drug” készítmények (DMD) (2). Peptidek lévén az orális felszívódásuk nehézkes, ezért – egy kivételével – injektábilis készítmények. Napjainkban már a semaglutid szájon át szedhető, tablettás formája is rendelkezésre áll.

Léteznek rövid (exenatid, lixisenatid) és hosszú hatású (liraglutid, dulaglutid, semaglutid) készítmények, de ma már döntően a hosszú hatásúakat alkalmazzuk, ezek közül is a hetente alkalmazhatóakat, illetve a most megjelent per os készítményt (3. táblázat).

### 3. táblázat. Magyarországon forgalomban lévő GLP-1-analógok

Rövid hatású szerek	Hosszú hatású szerek
Exenatid naponta 2 × 10 µg hetente 2 mg	Liraglutid naponta 1 × 0,6/1,2/1,8 mg
Lixisenatid naponta 1 × 10/20 µg	Dulaglutid hetente 1 × 0,75/1,5 mg
	Semaglutid hetente injektábilis (1 × 0,25/0,5/1 mg) naponta per os (3/7/14 mg)

Mellékhatásaik közül a gastrointestinalis (GI) mellékhatások (hányinger, hányás, hasmenés) emelendők ki. Ezek többszöri, kisebb mennyiségű étel és több folyadék fogyasztásával enyhíthetők. Fontos, hogy megfelelő legyen az egyes készítmények dózistitrlása, ezzel is enyhítve az esetleges GI mellékhatásokat. Használatuk mellett kis százalékban epekövesség előfordulását írták le, illetve enyhe amiláz- és lipázszint-emelkedettség is előfordulhat, de ezek csak ritkán okoznak pancreatitist. Megfigyelték a retinopathia rosszabbodását – főként semaglutid alkalmazása mellett, a gyors HbA<sub>1c</sub>-csökkenés miatt – proliferatív retinopathia esetében (6).

Alkalmazásuk kifejezetten javasolt nagy és igen nagy CV rizikó, valamint igazolt CV beteg-

ség esetén, illetve obesitasban; továbbá a terápia intenzifikálása céljából bázis inzulin mellé adva, a bázis-bolus inzulin kezelés alternatívájaként, hiszen ez sokkal kényelmesebb, jobb életminőséget és adherenciát biztosító terápia. Nem javasolják gastroparesisben, vagy azoknál, akik anamnézisében pancreatitis szerepel; ha a családban előfordult pajzsmirigy medullaris carcinoma vagy multiplex endokrin neoplasia 2; ha proliferatív retinopathia áll fenn, vagy alacsony a C-peptid-szint, hiszen ezek nem megfelelő inzulinválaszt fognak eredményezni (2, 3, 6).

## SGLT-2-gátlók

A következő gyógyszercsoport a szintén a DMD-k közé tartozó, inzulinhatástól független SGLT-2-gátlók csoportja. Közülük Magyarországon ma három hatóanyag van forgalomban: az empagliflozin, a dapagliflozin és az ertugliflozin.

Ezek a készítmények a vese proximális tubulusaiban található Na-glükóz kotranszporter fehérjét gátolják, így glycosuria alakul ki. A napi cukorürítés – veseműködéstől és glykaemiás állapottól függően – 60–90 g/nap. Az SGLT-2-gátlók hatása független az inzulinhatástól (a β-sejt működéstől) és az inzulinrezisztenciától. A HbA<sub>1c</sub>-csökkentés esetükben mérsékeltebb, 0,6–0,8%, de van némi testsúlycsökkentő hatásuk, csökkentik a vérnyomást, a húgysavszintet, és ami kiemelkedő, hogy egyértelműen csökkentik a szívelégtelenség kialakulásának kockázatát, valamint a meglévő szívelégtelenséget is enyhítik mind diabeteses, mind nem diabeteses betegekben, mind csökkent, mind pedig megtartott ejeciósi frakció (EF) esetén. Csökkentik a CV összhálózást, a myocardialis infarktus kockázatát, javítják a veseműködést – nefroprotektív hatásuk van (10, 11). A szívelégtelenség prevenciója és terápiaja szempontjából is óriási jelentősége van ennek a gyógyszercsoportnak (2, 3, 6, 11, 12). Az SGLT-2-gátlók okozta kardio- és nefroprotektív hatás patológiai hátterében számtalan tényező áll (9).

A fentebb említett glycosuria magában hordozza, hogy gyakrabban fordul elő húgyúti fertőzés, genitális mycosis. Ennek súlyos, de nagyon ritka formája a Fournier-gangraena, a gáttáj fulmináns necrotizáló fasciitise. A glycosuriával só- és folyadékvesztés is jár, ami alapvetően előnyös a keringés szempontjából, de adott esetben hypovolaemiához, hipotenzióhoz vezethet. Ritka szövödmény az euglykaemiás ketoacidosis, de erre is figyelni kell! Hányás, hasmenés, lázas betegségek esetén, illetve perioperatív időszakban érdemes a kezelést felfüggeszteni. Ne kapjon

SGLT-2-gátló készítményt ketoacidózisra hajlamos személy, így 1-es típusú cukorbeteg sem (2, 3, 5, 10).

A GFR csökkenésével párhuzamosan a glükózürítés is csökken, így az antidiabetikus hatékonyság romlik: 45 ml/min GFR alatt erre számítani kell. Ugyanakkor a szívelégtelenségre gyakorolt előnyös hatás és a veseptekció egészen alacsony GFR-ig (20 ml/min) megmarad. Ezzel az indikációval nem diabetes betegekben is javasolt az alkalmazásuk.

Összességében, szívelégtelenség szempontjából nagy rizikójú vagy szívelégtelen betegeknek, illetve krónikus vesebetegeknek mindenképpen hasznos az SGLT-2-gátlók alkalmazása. Azonban óvatosan kell használni ezeket olyan betegeknek, akik anamnézisében gyakori húgyúti fertőzések, vizeletincontinentia, prostatamegnagyobbodás, vizeletürítési gondok szerepelnek. Ha a kezelés közben visszatérően jelentkezik a fertőzés, azt megfelelően kell kezelni, és ezek ismétlődése esetén kell csak felfüggeszteni a terápiát. Illetve hányás, hasmenés, lázas betegség esetén is átmenetileg abba kell hagyni a kezelést.

## Fix kombinációk

Ebben a csoportban léteznek tablettás és injektabilis fix kombinációk.

A metforminnak mind DPP-4-gátlókkal, mind SGLT-2-gátlókkal való kombinációja nagy számban és ma már generikumok formájában is rendelkezésre áll, de létezik DPP-4-gátló + pioglitazon és SGLT-2-gátló + DPP-4-gátló kombináció is. A fix kombinációk előnye, hogy a betegek nagyobb valószínűséggel szedik be a gyógyszereket, jobb a compliance, az adherencia és a szinergista hatások kiaknázása végett is hasznos az együtt adás, jobb anyagcserekontroll érhető el vele.

A GLP-1 RA-k analóg bázisinzulinnal való fix kombinációi jelentős terápiás palettaszélesedést jelentenek, hiszen egy szűrással kétfajta készítményt adnak be a betegnek, amelyek hypoglykaemizáló hatása így sokkal kisebb, és mind a terápia intenzifikálására, mind deeszkalációra, azaz terápiaredukcióra is nagyon alkalmasak (13). Nem megfelelő anyagcsere esetén, többszöri inzulinkezelés bevezetése helyett a GLP-1-receptor-agonisták biztonságos és hatékonyan

adhatók analóg bázisinzulinnal fix kombinációban, ráadásul az intenzifikált inzulinkezelésről a terápiás rezimmel vissza is lehet lépni. Ez a betegek számára sokkal jobb életminőséget, egyszerűbb, betarthatóbb, biztonságosabb, hypoglykaemiamentes kezelést nyújthat (3, 6).

## Összefoglalás

Ez a széles gyógyszeres terápiás paletta (metformin, SU-k, DPP-4-gátlók, GLP-1-receptor-agonisták, SGLT-2-gátlók) – és nem is beszéltünk mindenről –, a modern inzulinkezelések az életmódi, étrendi terápiákkal együtt óriási lehetőséget nyújtanak arra, hogy az orvos valóban egyénre szabott módon és holisztikusan, minden szempontot mérlegelve, a beteggel közös döntést hozva határozza meg a célokat és a kezelési módokat.

Amennyiben a cardio- és cerebrovascularis betegség rizikója nagy, a hagyományos rizikótényezők csökkentése mellett érdemes elsősorban GLP-1-receptor-agonistákat vagy SGLT-2-gátlókat választani. Ha a klinikai képben a szívelégtelenség dominál, akkor az SGLT-2-gátlóké az elsődleges szerep. Ha krónikus vesebetegség áll fenn, akkor is az SGLT-2-gátlókat kell preferálni. Ha e szereket a vércukorcsökkentő hatékonyságuk alapján szeretnénk rangsorolni, akkor a GLP-1-receptor-agonisták vezetnek, majd az inzulin és a fix kombinációk következnek. Ezeket követik az SGLT-2-gátlók, a SU-k és tiazolidindionok (TZD)-k, a sereghajtók e tekintetben a DPP-4-gátlók. Ha a testsúlycsökkentés fontos, akkor a GLP-1-receptor-agonistáké a vezető szerep. A metformin mindig kombinálható a fenti terápiákkal és továbbra is első gyógyszer a T2DM kezelésében, de – HbA<sub>1c</sub>-től vagy társbetegségtől függően – kiegészíthető GLP-1 RA-val vagy SGLT-2-gátlóval (2, 3). Ezek a legfrissebb, 2022-es ADA/EASD ajánlásban és a Magyar Diabetes Társaság 2020-as irányelvében szereplő javaslatok (2, 3).

A vércukorcsökkentő kezelés megválasztásakor tehát számos szempontot kell figyelembe venni (2, 3), és mindezek fényében kell az egyéni célértékeket meghatározni, amelyek ma már a kevésbé hypoglykaemizáló szerek révén lehetnek szigorúbbak is, közelítve a céltartomány (6-8%) alsó határát.

Ebben a folyamatban a családorvos feladata a mielőbbi diagnózis felállítása, a rizikó felmérése, a beteg szempontjainak értékelése, az egyéni célértékek meghatározása (és nem csak vércukor tekintetében), a terápiára vonatkozóan a beteggel

A családorvos feladata többek között a mielőbbi diagnózis felállítása, a rizikó felmérése és a beteg szempontjainak értékelése.

együtt kialakított döntéshozatal, figyelembe véve az egyes gyógyszerek előnyeit és hátrányait. Ugyancsak a családorvos feladata a metformin-kezelés megkezdése (ha lehet, a SU-k kerülése), illetve a megfelelő gyakorisággal végzett ellenőrzés és szükség esetén a terápiamódosítás, majd – a klinikai inercia elkerülése érdekében – a beteg delegálása a szakorvos felé.

Kit küldjön tovább a családorvos szakrendelésre?

1. Azokat a betegeket, akiknél az egyéni célértéket meghaladó glykaemiás állapot áll fenn, és az addigi terápia nem elegendő.

2. Akik ugyan célértéken belül vannak, de az

esetleges társbetegségek, szövődmények felvetik, hogy más gyógyszercsoport alkalmazása előnyösebb lenne számukra.

3. Azt az egyébként célértéken lévő beteget, akinél az addigi terápia mellett mellékhatások jelentkeznek.

4. Azt a beteget, akinek élethelyzete olyan módon változott meg, ami terápiamódosítást igényel.

Ahhoz, hogy ezeket a modern, betegségmódosító készítményeket időben és a megfelelő betegnél lehessen alkalmazni, szoros együttműködés szükséges a családorvos, a diabetológus, a kardiológus és a nefrológus között.

## Irodalom

- Mosenzon O, Prato SD, Schechter M, Leiter LA, Ceriello A, DeFronzo RA, Raz I. From glucose lowering agents to disease/diabetes modifying drugs: a "SIMPLE" approach for the treatment of type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol* 2021;20:92. <https://doi.org/10.1186/s12933-021-01281-y>
- Davis M J, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2022. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2022. okt. 22. <https://doi.org/10.2337/dci22-0034>
- Jermendy Gy, et al. Egészségügyi szakmai irányelv. (2020. július 16.) A diabetes mellitus kórismézéséről, a cukorbeteg antihyperglykaemiás kezeléséről és gondozásáról felnőttkorban. *Egészségügyi Közlöny* 2020;LXX(12):1759-856.
- Sanchez-Ragler E, Inzucchi SE. Metformin: clinical use in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2017;60(9):1586-93. <https://doi.org/10.1007/s00125-017-4336-x>
- Course AB, et al. Metformin use is associated with reduced mortality in a diverse population with COVID-19 and diabetes. *Front Endocrinol* 2021;11:600439. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.600439>
- Kenneth R. Oral and injectable (non-insulin) pharmacological agents for the treatment of type 2 diabetes. Endotext [Internet] *South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000. 2022 Aug 26.*
- Nauck M, Meier J. The incretin effect in healthy individuals and those with type 2 diabetes: physiology, pathophysiology, and response to therapeutic interventions. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016;4(6):525-36. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(15\)00482-9](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(15)00482-9)
- Nauck M, Quast D. Cardiovascular safety and benefits of semaglutide in patients with type 2 diabetes: Findings from SUSTAIN 6 and PIONEER 6. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2021;12:645566. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.645566>
- Winkler G. Komplementer és additív hatások - a GLP-1 receptoragonisták és az SGLT-2 gátlók kardiorenális előnyeinak patobiokémiai háttere. *Diabetologia Hungarica* 2021;29(5):279-87. <https://doi.org/10.24121/dh.2021.17>
- Wittmann I, Ladányi, Kárpáti I, et al. Az Emberi Erőforrások Minisztériuma egészségügyi szakmai irányelve a felnőttkori idült vesebetegség diagnosztikájáról és kezeléséről. *Egészségügyi Közlöny* 2021;71:1761-826.
- Yau K, Dharia A, Alrowiyti I, Cherney D. Prescribing SGLT2 inhibitors in patients with CKD: Expanding indications and practical considerations. *Kidney Int Rep* 2022;7(7):1463-76. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2022.04.094>
- Wittmann I. A nátrium-glükóz-kotranszporter-2-gátlók a diabetológián innen és túl. *Metabolizmus* 2022.I XXIII. Budapest Diabetes Szimpózium Különszám.
- Taybani Z, et al. Komplex inzulinkezelési rezsimek deeszkalációja a jó glikémiás kontroll megőrzésével 2-es típusú diabetes mellitusban. *Diabetologia Hungarica* 2020;28(1):33-42. <https://doi.org/10.24121/dh.2020.4>