

Józsefvárosi Szent Kozma Egészségközpont, Diabétesz szakrendelés,¹ Ferencvárosi Egészségügyi Szolgáltató Közhasznú Nonprofit Kft., Gasztroenterológia²

Fekélybetegség diabetesben – cukorbeteg fekélyesek

Buzás György Miklós dr.^(1,2)

Összefoglalás

A diabetes prevalenciája világszerte növekszik, a peptikus fekélyé csökken. Cukorbetegségben a fekélybetegség ritkább, mint az általános lakosságban. A cukorbetegséggel társult peptikus fekély patogenezisében az agresszív tényezők (HCl-szekréció, *Helicobacter pylori*, nemszteroid gyulladásgátlók) mellett elsősorban a csökkent védekezés játszik szerepet: ennek hátterében a nyálkahártya mikrocirkulációjának zavara és a neuropathia áll: ezek következménye a hypoaciditás. Klinikailag a diabetesben kialakuló fekély gyakran néma. A cukorbetegség a felső tápcsatornai vérzés és perforáció független kockázati tényezője, és emeli a gyógyszerek (nemszteroid gyulladásgátlók, biszfoszfonátok, szelektív szerotonin-újr felvételt gátlók) okozta fekélyek és vérzések kockázatát. A *Helicobacter pylori* eradikációs kezelés cukorbetegéknél az átlagosnál gyengébb eredményeket ér el. A fekélybetegség elektív sebészeti ellátását egyre ritkábban végzik cukorbetegekben is. A sebészet szerepe változatlan a vérzés és perforáció ellátásában, ahol az anyagcsere-állapot perioperatív rendezése életfontosságú. A diabetesben a műtét utáni szövődmények gyakorisága és mortalitása az átlagosnál magasabb. A háziorvos/diabetológus feladata, hogy cukorbetegéknél is gondoljon a peptikus fekély lehetőségére, annak kivizsgálását kezdeményezze és kezelését a mindenkor iránylevek szerint elvégezze.

■ **Kulcsszavak:** diabetes mellitus, gastrointestinalis vérzés, *Helicobacter pylori*, peptikus fekély, perforáció, protonpumpagátlók

Peptic ulcers in diabetics – diabetes in peptic ulcer patients

Summary: The prevalence of diabetes mellitus is increasing worldwide, while that of peptic ulcers is decreasing. Peptic ulcers are less prevalent in diabetics than in non-diabetics. In the pathogenesis of peptic ulcers associated with diabetes mellitus, the role of impaired defensive factors (disturbed microcirculation, neuropathy) is pivotal beside the aggressive factors (HCl secretion, *Helicobacter pylori*, non-steroidal anti-inflammatory drugs), resulting hypoacidity. Clinically, peptic ulcers associated with diabetes are frequently silent. Diabetes mellitus is an independent risk factor of peptic ulcer bleeding and perforation, increasing the risk of peptic ulcers and complications caused by non-steroidal anti-inflammatory drugs, bisphosphonates and selective serotonin reuptake inhibitors. *Helicobacter pylori* treatment achieves lower than usual rates. Elective surgery for peptic ulcers is rarely performed in diabetics. The role of surgery however, has remained unchanged in the management of bleeding and perforation: the adequate monitoring of metabolic parameters in this context is vital. Postoperative complications and their mortality in diabetics are more frequent and more severe than the average rate. The role of family physicians/diabetologists is to be aware of peptic ulcer occurrence in diabetics, to initiate in due time their gastroenterologic investigation and to treat them according to the current guidelines.

■ **Key words:** diabetes mellitus, gastrointestinal bleeding, *Helicobacter pylori*, peptic ulcer, perforation, proton pump inhibitors

DIABETOLOGIA HUNGARICA 25 (Nº5) 313–321. 2017. október

DOI: 10.24121/dh.2017.24

Rövidítések:

11 β -HSD1: 11 β -hidroxiszteroid-dehidrogenáz-1 (11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1); **BII:** Billroth II reszekció (Billroth II resection); **CI:** megbízhatósági tartomány (confidence interval); **COPD:** krónikus obstruktív tüdőbetegség

(chronic obstructive pulmonary disease); **DM:** diabetes mellitus; **T1-, T2DM:** 1-es, 2-es típusú diabetes mellitus (type 1, type 2 diabetes mellitus); **HbA_{1c}:** hemoglobin A_{1c}; **H. pylori:** *Helicobacter pylori*; **H2B:** 2-es típusú hisztaminreceptor-blokkolók (histamine H2 receptor blockers); **IGF-1:** inzulinszerű növekedési faktor 1 (insulin-like growth factor 1); **IL-1 béta:** interleukin 1-béta (interleukin 1 beta); **NSAID:** nemszteroid gyulladásgátlók (nonsteroidal anti-inflammatory drugs); **OR:** esélyhányados (odds ratio); **PPAR-γ:** peroxiszóma-proliferátor aktiválta receptor gamma (peroxisome proliferator-activated receptor gamma); **PPG:** protonpumpagátlók (proton pump inhibitors); **PU:** peptikus fekély (peptic ulcer); **TNF-α:** tumor nekrozis faktor α (tumor necrosis factor alpha); **SSRI:** szelektív szerotoninújrafelvétel-gátlók (selective serotonin reuptake inhibitors); **UD:** nyombélfekély (ulcus duodeni); **UV:** gyomorfekély (ulcus ventriculi)

A diabetes mellitus és a gyomorbetegségek közti összefüggést a 19/20. század fordulóján kezdték tanulmányozni. A korszak vezető gastrologusai radiológiai vizsgálat hiányában csupán a klinikai tünetekre, boncolási adatokra hagyatkozva és a gyomorváladék vizsgálata alapján úgy vélték, hogy diabetesben számos gyomor-rendellenesség felléphet. (Gastrologus az az orvos volt, aki sztetoszkóppal a nyakában járt, de csak a gyomorbetegségekkel foglalkozott: ez akkoriban kiemelt terület volt, bár a gastroenterológia még nem alakult ki. A gyomor auscultatioja, percutioja és palpatoja kötelező vizsgálati módszer volt.) *John Conrad Hemmeter* (1863–1931), *Ismar Isidor Boas* (1858–1938) és *Max Einhorn* (1862–1953) tankönyveikben tárgyalják a diabetes mellitus és a gyomorbetegségek kapcsolatát. A diszpepszia háttérben leggyakrabban gastritist találtak. Felismerték hogy egyes cukorbetegekben gastrectasia vagy megalogastria/gastromegalia lép fel: ez valószínűleg a mai gastroparesis diabetico-rumnak felelt meg.

A magyar gastroenterológiában *Hetényi Géza* (1894–1959) és *Varró Vince* foglalkozott a peptikus fekély és a diabetes kapcsolatával: néhány megfigyelésük máig érvényes.^{1,2}

A 20. században nemcsak a diabetológia és a gastroenterológia vált önálló diszciplínává, de megváltozott a diabetes mellitus és a fekélybetegség arculata is, ezért szükségesnek tűnik a két betegség együttes előfordulásának újraértékelése.

Epidemiológia

A DM és PU prevalenciája és incidenciája jelentős változáson ment át az elmúlt évszázadban: a DM ritka volt a 20. század elején, majd az utóbbi évtizedekben meredeken emelkedni kezdett. A jelen-

kori diabetes-epidémia adatai közismertek. A PU prevalenciája 1840–1920 között tetőzött (előbb az UV, majd az UD), azután fokozatosan csökkeni kezdett, jóval a *H. pylori* felfedezése és eradikációs kezelése előtt.^{3,4} Az 1953–1979 közötti irodalom összegzésével *Vértes László és mtsai* 126001 DM-ben 1810 fekélybetegét találtak (1,65%), ez jóval kisebb, mint a betegség korabeli gyakorisága (5–10%). Fordítva, 7577 PU-ban 174 DM-es eset volt (2,2%), ez az arány kisebb, mint a DM korabeli 4%-os elterjedése. A mindennapi élet változásai során a DM prevalenciája 7–10%-ra növekedett.³ A PU évi incidenciája fejlett országokban a háziorvosi praxisokban 0,12–0,19%, prevalenciája 0,12–4,7% között van, kórházi beteganyagban 0,2–0,4%, jelentős földrajzi különbségekkel.^{4,5} Az eltérő prevalencia miatt az arány a DM és PU között tovább csökken, de erről friss irodalmi adatok nem ismertek.

Születési kohorsz jelenség

Valamely betegség prevalenciája egy kohorszban tükrözi a környezeti tényezők együttes hatását az adott időszakban. A születési kohorsz elemzést az 1960-as években *Mervin Susser* (1921–2014) és munkatársa alkalmazta a fekélybetegben: Angliában a PU prevalenciája fokozatosan csökkent a születési korcsoportok szerint. A jelenséget 18, európai, amerikai, japán és új-zélandi lakosság mortalitási adatainak feldolgozásával igazolták.⁶ A születési kohorsz jelenséget bár sokan vitatták, de kimutatható gyulladásos bélbetegségben és egyes emésztőszervi rákokban is: e betegségek prevalenciája a korcsoportokkal együtt növekszik. Az Egyesült Államokban a NHANES III programban 1910–1989 között 5 éves kohorszokban mérték fel a DM prevalenciáját: az 1910–1919 és

1980–1989 közötti kohorszokban a T2DM gyakorisága 4,9-szeresére növekedett, 25 éves kor felett kezdődött, legkifejezettebb az 55–64 év közötti egyéneknél volt, majd az idősebbeknél csökkent.⁷ Hasonló jelenséget figyeltek meg Kanadában az 1910–1920 és 1961–70 között született kohorszokban.⁸

Kórélettan

A diabetes PU-ban független kockázati tényező, amely a saját mechanizmusai révén segíti elő a felső emésztőtraktus elváltozásait (1. táblázat). Ezek együttes hatásával magyarázható, hogy diabeteses fekélybeteggekben gyakrabban láthatók polimorf endoszkópos elváltozások, mint nem cukorbeteggekben.^{4,5} UD-ben a bazális és stimulált HCl- (hisztamin, pentagasztrin, tetragasztrin, 2-dezoxiglukóz, inzulin) szekréció magasabb,

mint normális egyéneknél. Jellemző a folyamatos éjszakai bazális hypersecretio. DM-ben már az 1920-as évektől felismerték, hogy a HCl-termelés csökkent: gyakori a bazális anaciditás és csökkent a stimulált szekréció szintje, amint arra 1964-es monográfiájában Varró Vince is rámutatott.² A DM-mel társult PU keletkezésében így a védekezési tényezők csökkenése (a nyálkahártya mikrocirkulációja, a barrierfunkció sérülése, a mucuszsekreció és a sejtreplikáció csökkenése) kerültek előtérbe.⁴ A depresszió a modern bio-pszicho-szociális modell szerint mindkét betegségnek patogenetikai tényezője.^{9,10}

Kísérletes fekély és diabetes

Mindkét betegség a kísérletes orvostudomány kedvelt területe. Számtalan modellt dolgoztak ki, egyesekben a DM és PU egymásra gyakorolt ha-

1. táblázat. A fekélybetegség patogenetikai tényezői diabetes mellitusban^{4,5}

Patogenetikai tényező	Peptikus fekély	Peptikus fekély + diabetes	Megjegyzés
Helicobacter pylori	Az UD 90%-át, az UV 60–70%-át okozza	Fekélyes cukorbeteggekben a fertőzés hasonlóan gyakori; a <i>H. pylori</i> prevalenciája nem fekélyes cukorbeteggekben igen változó	A <i>H. pylori</i> a DM-ben jelentkező PU-ban is a legfontosabb patogenetikai tényező
HCl-szekréció	UD-ben bazális és postalimentaris hiperaciditás, UV-ben hipoaciditás („no acid, no ulcer”)	A hyperglykaemia gátolja a bazális és pentagasztrin stimulálta HCl-szekréciót. A neuropathia miatt DM-ben gyakori a hipoaciditás, de a fekély a HCl bármely értékénél kialakulhat a csökkent védekezés miatt	A HCl-szekréciónak valószínűleg másodlagos szerepe van a DM-ben kialakult PU-ban
Gasztrin	PU-ban az antrum gastritis miatt hypergastrinaemia, UV-ben lokalizáció szerint változó gasztrinszint	DM-ben alacsonyabb gasztrinszint jellemző, mivel a hormon felszabadulása vagalisan mediált	Cukorbetegben is ritkán előfordulhat gastrinoma!
Motilitás	UD-ben gyorsult, UV-ben lassabb gyomorürülés az esetek változó arányában	A neuropathia miatt lassabb a gyomorürülés (gastroparesis)	DM-ben a motilitászavar is vezethet UV-hez
Mikrocirkuláció	A PU környezetében a mikrocirkuláció csökkent	A microangiopathia miatt a nyálkahártya vérellátása csökkent és az ischaemiás területen kialakul a fekély	A gyomor-nyálkahártya vérkeringési zavara fontos patogenetikai tényező DM-ben fellépő PU-ban
NAID-ok	Az idősödő lakosság és az elterjedt használat miatt a NSAID-fekélyek aránya növekszik!	DM-ben a vérkeringés zavara miatt fokozódik a NSAID okozta fekélyek és a szövődmények (vérzés, perforáció) aránya	Kevert etiológia (<i>H. pylori</i> + NSAID) mindkét esetben lehetséges
Depresszió	A PU biopszihoszociális modellje szerint depresszió <i>H. pylori</i> hiányában is PU-ra hajlamosít	DM-ben a depresszió önálló kockázati tényező, amely fokozza a PU rizikóját is. A stressz mindkét esetben központi helyet foglal el	A triciklikus antidepresszánsok és SSRI-k adhatók mindkét kórképben

2. táblázat. Kísérletes modellek diabetesben és fekélybetegségben

Év	Szerző	Helység	Kísérleti modell	Eredmény	Megjegyzés
1944	Selye János és mtsa ¹¹	Montreal, McGill Egyetem	Immobilizációs stresszfekély patkányban	A hyperglykaemia kivédi a stresszfekélyt	Emberben is javasolták a fekély hyperglykaemiás kezelését, de soha nem került gyakorlatba ²⁵
1993	Takeuchi KL ¹²	Kiotó, Japán	Streptozocin-diabetes patkányban	A diabeteses patkányokban taurokolát adása után több akut sérülés alakul ki	Cukorbeteg patkányokban sérültek a capsaicin-érzékeny neuronok, ami a nyálkahártya vérellátást csökkenti
2003	Konturek PC ¹³	Jagello Egyetem, Krakkó	Artera coeliaca leszorítása/felengedése Wistar patkányban	A pioglitazon dóziszfüggően csökkenti az ischaemiás-reperfúziós nyálkahártya-sérüléseket	A PPAR- γ -gátló, a TNF- α és IL-1-béta expressziója csökkentése által fejt ki védő hatását
2010	Morsy MA és mtsai ¹⁴	El-Minia Egyetem, Egyiptom	Streptozocin-diabetes patkányban	A pioglitazon és a metformin kivédi az indomethacin okozta gyomorfekélyeket	A PPAR- γ -gátló hatása erősebb volt, mint a metforminé

tását vizsgálták: ezek hozzájárultak a kórképek jobb megismeréséhez. A 2. táblázatban időrendi sorrendben néhány fontosabb kísérletet ismeretünk, amelyek kimutatták, hogy diabeteses patkányokban a stressz (immobilizáció, immerzió), a hiperaciditás és motilitászavar (pylorus ligatura), valamint a gyógyszerek (indomethacin, taurokolát) az egészséges állatokhoz képest több nyálkahártya-sérülést váltanak ki. Az antidiabetikumok közül a pioglitazon, a rosiglitazon és a metformin gasztroprotektív hatását igazolták, de nem ismert, hogy ennek emberben van-e jelentősége.^{11,12,13,14}

Tünettan

Diabetes mellitusban a PU klinikai jellegzetességeit a közös patogenetikai tényezők határozzák meg. DM-ben a hipoaciditás következtében gyakori a tünetmentes fekély: ennek oka a neuropathia és a hyperglykaemia; a gyakori hypoglykaemia viszont a hiperaciditás révén fájdalomhoz vezethet. A „néma fekélyt” (silent ulcer) az 1910-es években leírták és jellemzője, hogy csak valamely szövödmény (perforáció, vérzés) révén ismerhető fel. A néma fekély gyakorisága DM-ben sokkal nagyobb, mint azt a prevalenciaadatok sugallják.

Tajvanon 6457 cukorbeteg endoszkópos vizsgálata során 704 fekélyt találtak (10,9%), 496 eset tünetmentes volt (7,6%).¹⁵ Másik tajvani tanulmány-

ban 7770 betegnél 722 DM-et észleltek (10,2%), a PU aránya 14,8% volt, szemben a nem cukorbetegé 8,5%-ával. A magas HbA_{1c}-érték mellett (>6,5%) a PU gyakorisága 14,4% volt, 5,5% alatt csupán 7,2%. A dyspepsiás tünetek gyakorisága és erőssége alacsonyabb volt DM-ben, mint nem cukorbetegekben, és fordított arányban állt a HbA_{1c} értékével.¹⁶ UV-ben a gyomorürülés elhúzódó, de gastroparesisben nem írták le a gyomorfekély gyakoriságának emelkedését, viszont a gyomorfekély okozhat gastroparesist.¹⁷ A hányinger és hányás megjelenése egyaránt utalhat neuropathiára, ketoacidosisra és/vagy pyloroduodenalis fekélyre. Végstádiumú diabeteses nephropathiában megnövekszik a gyomoreróziók és a PU gyakorisága, és ez elsősorban életveszélyes vérzésben nyilvánul meg.

Az egyéb mikro- és makrovaszkuláris szövödmények DM-ben nem befolyásolják a PU gyakoriságát és kórképét. Aktív, fájdalmas periódusban lévő PU a táplálkozási nehezítettség miatt a szénhidrát-anyagcsere zavarához vezethet az egymás követő hypo- és hyperglykaemiás időszakok révén.

Az endoszkópos szűrés DM-ben egyik nemzetközi konszenzusajánlásban sem javasolt, így a háziorvos/diabetológus odafigyelése dönti el, kinél mikor kerül sor a vizsgálatra: helyes, ha a PU-ra utaló tünetekre aktívan rákérdeznak, a cukorbeteg sok egyéb panaszuk mellett hajlamosak ezekről megfedkezni.

Felső gastrointestinalis vérzés

Természetes lefolyása során a PF az esetek 10–25%-ában vérzik. Endoszkópos tanulmányokban a vérzések 25–50%-a fekélyből származik:⁴ az utóbbi években a NSAID okozta fekélyes vérzés incidenciája növekszik, a *H. pylori* eredetűeké csökken. Egy 19 tanulmány alapján készült meta-analízisben 46674 T2DM-es és 159630 kontrollpáciens adatai alapján a PF eredetű vérzés morbiditása magasabb DM-ben (OR: 1,43, 95%-os CI: 1,25–1,63), mint nem cukorbetegekben, és a vérzés 30 napos mortalitása szintén nagyobb (OR: 1,44, 95%-os CI: 1,24–1,67). Ez a hatás független a vérzés közismert kockázati tényezőitől (életkor, NSAID-ok, szteroidok, antikoaguláns és/vagy antiaggregáns kezelés, dohányzás, cirrhosis, szívelégtelenség, COPD, sebészeti beavatkozás, veseelégtelenség, többszervi elégtelenség).¹⁸ Tajvani populációs tanulmányban 5699 T2DM-es és 11226 kontrollegyenél a diabetes függetlenül a többi kockázati tényezőtől 7 év megfigyelés alatt 1,44-re (95%-os CI: 1,11–1,86) növelte a vérzés kockázatát.¹⁹

Kórházi megfigyelések szerint DM-ben összefüggés van a vérzés súlyossága és a vércukorértékek között, a diabeteses macro- és microangiopathia pedig csökkenti a nyálkahártya védekezőképességét: ez utóbbit kísérleti adatok támasztják alá (2. táblázat).

A biszfoszfonátok direkt, kémiai úton károsítják a nyálkahártyát. Az SSRI antidepresszívumok a thrombocytá szerotoninfelvétel-gátlása révén okozhatnak vérzést. E készítmények szedése esetén a DM önálló kockázati tényező.²⁰

A vérző fekély endoszkópos ellátása azonos a DM-es és nem DM-es betegekben, természetesen kiegészítve a szénhidrát-anyagcsere rendezésével: az endoszkópos kezelés ideje alatt az orális kezelés szüneteltetése és inzulin bevezetése ajánlott, ennek időtartamát a vérzés klinikai lefolyása határozza meg (azonnali hemosztázis vagy recidív vérzés? transzfúzióigény? táplálkozás?).

Perforáció

A perforáció a PU-betegek 2–10%-ában lép fel. A H₂B- és PPG-kezelés bevezetése, valamint a H.

pylori fertőzés eradikációja révén a PU prevalenciája világszerte csökkent. Ugyanakkor az NSAID típusú gyógyszerek egyre kiterjedtebb használata folytán a fekélyek és a következményes perforációk gyakorisága stagnál, a műtétek pedig 20–43%-os posztoperatív morbiditással járnak.²¹ A DM a perforáció önálló kockázati tényezője, amely 2,94-szeresére (95%-os CI: 1,05–8,19) növeli a rizikót és a műtét utáni szövődeményeket. A perforált betegek 10%-a cukorbeteg. A perforáció diagnózisa cukorbetegekben esetenként nehéz, mert el kell különíteni az extrém hyperglykaemiában kialakuló pseudoperitonitis diabetictól, pancreatitistól, epehólyag-gyulladástól, másrészt a neuropathia miatt gyakori a néma perforáció is. Ritkán a vérzés és perforáció egyidejűleg lép fel: ez is 100 éves megfigyelés.

Több mint fél évszázada alkalmazták a provokált hyperglykaemia tesztet a perforáció diagnózisában. Az iv. glukóz adására a csökkent HCl-szekréció és a fájdalom mára feledésbe merült.²²

A rossz glykaemiás kontroll elősegíti a sebfertőzést, húgyúti fertőzést és tüdőgyulladást: ezek összesen 20%-os posztoperatív mortalitást eredményeznek. A DM perioperatív gondozására nagy figyelmet kell fordítani: ez az az időszak, ahol jelentős hiányosságok lehetnek az inzulin adagolásában, a folyadékpótlásban és a vércukorértékek monitorozásában.^{23,24}

Gyógyszeres kezelés

Az antidiabetikumok hatása a fekélybetegségre

A sulfanylureák hypoglykaemizáló hatása hasonló az inzulinéhoz és a HCl-hiperszekréció révén kiválthatják a fekélyes jellegű fájdalmat. Az iv. tolbutamid tesztet az 1960-as években az inzulinteszt alternatívájaként használták, és a tolbutamiddal kezelt betegeknél a PU gyakoriságának emelkedését észlelték. Ennek alapján aktív fekélyben a sulfanylureáknak relatív ellenjavallata van a prolongált hypoglykaemia lehetősége miatt,²⁵ de az újabb sulfanylureákkal (gliclazid, glimepirid) erre vonatkozóan nincs tapasztalat.

A metformin és az inkretinek kiválthatnak diszpepsiás panaszokat a fekélytől függetlenül is.

3. táblázat. A peptikus fekély gyógyszeres kezelése cukorbetegben^{4,5}

Gyógyszercsoport	Vegyület	Hatásmechanizmus	Alkalmazás diabetesben	Megjegyzés	
Savközbősfűk, savgátlók	Antacidumok	Szódabikarbóna	HCl semlegesítése	Alkalmi kezelésben adható. Anyagcsere kisiklásban kerülendő	
		Kalcium-karbonát	HCl semlegesítése, de a Ca ²⁺ rebound hiperszekréciót okozhat	Adható, a sulfanylureák felszívódását növelheti	Nagy adagban tej-alkáli szindrómát okozhat, metabolikus kisiklásokban, veseelégtelenségben nem adható
		Magnézium-oxid, trilisziát	HCl semlegesítése	Ketoacidosisban, hiperozmoláris állapotban nem adható	
		Alumínium-hidroxid	HCl semlegesítése	Diabetesez nefropátiában nem adható	Veseelégtelenségben encefalopathiát okozhat
	Anti-kolinergikumok	Probanthin, propanthelin	A muszkarin M1, M2 receptorok gátlása révén csökkenti a HCl-termelést és lassítja a gyomorürülést	Gyomorürülési zavarban ellenjavallt	A mellékhatások mindig korlátozták adásukat
	Szelektív anti-kolinergikumok	Pirenzepin, telenzepin	Muszkarin M1 receptor gátló; a gyomormotilitást lassítja	Gyomorürülési zavarban ellenjavallt	Magyarországon nincsenek forgalomban
	Hisztamin H ₂ -receptor-blokkolók	Cimetidin, ranitidin, Famotidin	H ₂ -receptor gátlása révén csökkenti a bazális és stimulált HCl-szekréciót	DM-ben biztonságosan adhatók	Hatásuk gyengébb, mint a PPI-ké, tachyfilaxist okoznak, eradikációs kezelésben kevésbé hatásosak
	Protonpumpa-gátlók	Omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol, esomeprazol	A parietális sejt H ⁺ /K ⁺ -ATP-ase-ának irreverzibilis gátlása révén hatnak	DM-ben mindegyik PPG adható, figyelve a hosszú távú mellékhatásokra (B ₁₂ -, Mg-szint csökkenése, patológiás törések, bélflóra túlnövekedése és fertőzések, vesefunkció csökkenése)	Manapság a betegek >80%-a PPG-kezelésben részesül
Káliumcsatorna-gátlók	Vonaprazon	A fali sejt K ⁺ -csatorna reverzibilis gátlása révén csökkenti a HCl-szekréciót	Nincs tapasztalat	A PPG-nél erősebb savgátló hatás magasabb eradikációs arányt eredményez	
Védő hatású szerek	Carbenoxolon	Védőréteget képez a fekélyen, citoprotektív hatású	DM-ben a 11-β-HSD-1 gátlása révén javítja az inzulinérzékenységet, de klinikai tanulmányok nincsenek	Aldoszteronszerű mellékhatása korlátozhatja adását (hypertonia)	
	Szukralfát	Savas környezetben védőréteget képez	Adható	Mellékhatás és gyógyszer-interakció nincs; PPG-vel adni értelmetlen	
Antidepresszánsok	Imipramin, trimipramin, amitriptilin, doxepin	Kontrollált tanulmányokban jó eredményeket értek el, a PPG-k megjelenése után háttérbe szorultak	DM+depressziós betegekben adhatók, de DM+PU kezelésében nincs tapasztalat	Hatásosságuk igazolja a stressz szerepét mindkét betegségben	
Helicobacter pylori eradikációja*	Az eradikációs sémákat az I–V. maastrichti konszenzusokban fogalmazták meg, azokat átvették a nemzeti konszenzusok	Az eradikációs kezelés megváltoztatja a PU természetes lefolyását (gyógyítja a fekélyt, megelőzi a recidívákat és szövődményeket)	DM-ben az eradikációs sémák azonosak az általánosan adott kezelésekkkel	Diabetesben az eradikációs eredmények gyengébbek, mint nem cukorbetegekben	

Fekélyellenes szerek alkalmazásba diabetesben

Akárcsak a diabetes, a fekélybetegség gyógyszeres kezelése is rengeteget fejlődött az elmúlt évtizedek során, több új gyógyszercsoport terjedt el világszerte. A PU kezelése cukorbetegségben nem különbözik az általánostól. Alkalmazásuk esetén cukorbetegségben néhány jellegzetességet figyelembe kell venni, a gyógyszer-mellékhatások és -interakciók elkerülésére: ezeket a 3. táblázatban tüntetjük fel. Az eradikációs kezelés bevezetése után számos gyógyszercsoport alkalmazása jelentősen visszaszorult. Az V. Maastricht/Firenze konszenzus szerint fertőzésben a 4. táblázatban feltüntetett sémákat lehet adni. Célkitűzés, hogy a helyi hatásosság legyen 90% feletti; az eredményt PU-ban minden esetben 6 héttel a kezelés után ¹³C/¹⁴C-urea kilégzési teszttel vagy a széklet monoklonális *H. pylori*-ellenes antitesttartalmának mérésével kell igazolni.²⁶ A

compliance biztosítása különösen fontos DM-ben, hiszen sok más gyógyszer együttes szedése problémát jelenthet. Figyelembe kell venni, hogy DM-ben az antibiotikum- (elsősorban a makrolid és kinolon) rezisztencia az átlagosnál gyakoribb.

A cukorbeteg nagy része aszpirint szed: tekintettel arra, hogy e betegeknek magasabb az NSAID-ok okozta fekély kockázata, indokolt a profilaktikus PPG-kezelés az aszpirin szedésének teljes időtartama alatt: ez a hazai gyakorlatban gyakran elmarad, még ismert fekélybetegeknek is. Minden híresztelés ellenére a statinoknak gastrotoxikus hatása nincs, bár diszpepsiás tüneteket okozhatnak. Tajvanban 48562, 1988–2011 között hyperlipidaemiával kezelt betegnél a PU kockázata lényegesen kisebb volt a statin szedőknél, mint a nem szedőknél; a védőhatás dóziszfüggő volt.²⁷ A jelenséget a statinok pleiotrop, gyulladásgátló hatásával magyarázzák.

4. táblázat. Az V. Maastricht-firenzei konszenzus (2016) javaslatai a *H. pylori* eradikációs kezelésére²⁷

A kezelés típusa	Módszer	Gyógyszerek adagolása	Kezelés időtartama	Megjegyzés
Első vonalbeli kezelés	Hármas kezelés	PPG 2×1, amoxicillin 2×1000 vagy 4×500 mg, claritromycin 2×500 mg	7–10–14 nap	>15% makrolidrezisztencia esetén nem tanácsos adása (pl. Magyarország)
	Egyidejű négyes kezelés	PPG 2×1, amoxicillin 2×1000 mg, metronidazol 4×250 vagy 400 (vagy tinidazol 2×500 mg), clarithromycin 2×500 mg	10–14 nap	Hatásossága >90% feletti, független a makrolidrezisztenciától
	Szekvenciális kezelés	PPG 2×1, amoxicillin 2×1000 mg 5 napig + metronidazol 2×400 mg és clarithromycin 2×500 mg 5 napig	10–14 nap	Hatásossága területenként változó
	Bizmutalapú négyes kezelés	PPG 2×1, bizmut (szubnitrát, szubcitrát) 4×120 mg, amoxicillin 2×1000 mg, metronidazol 2×400	10–14 nap	Hatásossága >90%; hazánkban csak magisztrális készítmény kapható
	Hibrid kezelés	7 nap szekvenciális + 7 nap egyidejű négyes kezelés	14 nap	Hatásossága >90–95%, de kevés a tapasztalat
Második vonalbeli kezelés	Négyes bizmut kezelés	PPG 2×1, bizmut 4×120 mg, tetraciklin 4×500 mg	10–14 nap	Sikertelen hármás, szekvenciális vagy egyidejű négyes kezelés után
	Fluorokinolon alapú kezelés	PPG 2×1, amoxicillin 2×1000 mg, Levofloxacin 1×500 vagy moxifloxacin 500 mg	10 nap	Sikertelen bizmut- vagy egyidejű négyes kezelés után 78–81%-ban sikeres, de a kinolonrezisztencia növekedőben van!
Harmadik vonalbeli kezelés	Fluorokinolon alapú kezelés	PPG 2×1, amoxicillin 2×1000 mg + levofloxacin, moxifloxacin vagy sitafloxacin 500 mg	10 nap	Helyi rezisztenciaviszonyok szerint változó eredményesség
	Rifabutinalapú kezelés	PPG 2×1, amoxicillin 2×1000 mg, rifabutin 2×160 vagy 300 mg	7–10–14 nap	Előzetesen TBC kizárandó; a rifabutin cytopeniát okozhat (vérképpenőrzés kötelező!), hazánkban csak egyedi importra kapható

Elektív sebészet

A H2B- és PPG-kezelés, illetve a *H. pylori* eradikációjának bevezetése óta drasztikusan csökkent az elektív beavatkozások aránya. Az 1970 előtti évtizedekben a fekélybetegek kb. 10–15%-a került előbb-utóbb műtétre, manapság a nem szövődményes PU-ban végzett műtét ritka, leginkább gyógyszeres terápiára refrakter esetekben végzik. Rohamosan terjed a laparoszkópos és endoszkópos sebészet, elhódítva a hagyományos műtétek egy részét.

Reszekciók

Az 1940–50-es években megfigyelték, hogy a gastrectomiának protektív hatása van a diabetesre, míg a diabetes gátolja a fekély kialakulását. A reszekció következtében a HCl-termelés csökken. A motilitás és a gastrointestinalis hormonok felszabadulása megváltozik, ami a szénhidrátok felszívódását befolyásolja. BII műtét után a duodenum endokrin sejtekkel zsúfolt proximális részét kiiktatják. BII anasztomózis után az új T2DM kialakulása sokkal ritkább, mint nem műtött fekélybetegekben.²⁸ Ennek oka a műtét utáni csökkent táplálékfelvétel, az inzulinérzékenység növekedése, és a ghrelinszint csökkenése. A distalis vékonybélben a GLP-1- és az YY-peptid termelése növekszik, ami serkenti az inzulintermelést, csökkenti a β -sejtek apoptózisát és az inzulinrezisztenciát.

Vagotomia

A vagus fontos élettani funkciót tölt be a HCl-szekréció, a gyomorürülés és a gastrointestinalis hormonok szabályozásában. Feltételezték, hogy a vagotomia hajlamosít a cukorbetegség későbbi megjelenésére. Dán eset-kontrollos tanulmányban azonban az 1977–2011 között a vagotomizált betegekben (2772 eset) az új DM kialakulásának esélyhányadosa jelentősebb alacsonyabb volt (OR: 0,63, 95%-os CT: 0,58–0,71), mint a nem operált kontrollgyénekénél (1375567 eset).²⁹ A DM kockázatának 20%-os csökkenését a műtött betegek testsúlyának csökkenésével, az inkretinhatás növe-

kedésével és a vagus mediálta ghrelinfunkció csökkenésével magyarázzák.

Összefoglalás

A háziorvosoknak/diabetológusoknak számolni kell a cukorbetegéknél fellépő PU és szövődményeinek kockázatával, megfelelő időben kezdeményezniük kell a betegek gasztroenterológiai kivizsgálását és a terápiában meg kell találniuk a helyes, de keskeny ösvényt a diabetes holisztikus kezelése és a polipragmázia között, gondot fordítva a lehetséges gyógyszerkölcsonhatások elkerülésére is.

Köszönetnyilvánítás

A szerző köszöni Szilágyi Annának (Simmelweis Egyetem, Élettani Intézet) az irodalomkutatást, Douglas Arnott úrnak (EDMF Language Services Kft.) az angol összefoglaló lektorálását, Józsan Jólánnak a szövegszerkesztést.

Irodalom

1. Hetényi G: A fekélybetegség időszerű kérdései. Akadémiai Kiadó, Budapest, 1954.
2. Varró V: Achlorhydria. Akadémiai Kiadó, Budapest, 1964.
3. Vértés L, Forgács S, Osváth J: Diabetes mellitus és fekélybetegség. Magyar Belorv Arch 1979; 32: 231-236.
4. Chan KL, Lau JYW: Peptic ulcer disease (in: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ /szerk.): Sleisinger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. Pathophysiology, diagnosis, management, 10. kiadás, 1. kötet, Elsevier Saunders, Philadelphia, 2015), pp. 884-901.
5. Tulassay Zs: Peptikus fekélybetegség (in: Tulassay Zs /szerk.): A belgyógyászat alapjai. 5. kiadás, 1. kötet, Medicina Könyvkiadó Zrt., 2016). pp. 951-964.
6. Sonnenberg A: A personal history of giving birth to the cohort phenomenon of peptic ulcer disease (in: Marshall BJ [ed.]: Helicobacter pioneers. Blackwell Science Asia Ltd., Carlton, 2002). pp. 53-74.
7. Fishman EI, Stokes A, Preston, SH: The dynamics of diabetes among birth cohorts in the U.S. Diabetes Care 2014; 37: 1052-1059. doi:10.2337/dc13-1982
8. Thibault V, Bélanger M, LeBlanc E, Babin L, Halpine S, Greene B, et al.: Factors that could explain the increasing prevalence of type 2 diabetes among adults in a Canadian province: a critical review and analysis. Diabetol Metab Syndr 2016; 8: 71. doi:10.1186/s13098-016-0186-9
9. Hsu C-C, Hsu C-H, Chang K-H, Lee C-Y, Chong L-W, Lin C-L et al.: Depression and the risk of peptic ulcer disease. Medicine 2015; 94: 1-7. doi:10.1097/MD.0000000000002333
10. Habtewold TD, Islam A, Radie YT, Tegegne BS: Comorbidity of depression and diabetes: an application of biopsychosocial model. Int J Mental Health Syst 2016; 10: 74. doi:10.1186/s13033-016-0106-2
11. Selye H, MacLean A: Prevention of gastric ulcer formation during the alarm reaction. Am J Dig Dis 1944; 11: 319-322. doi:10.1007/BF02997962
12. Takeuchi K, Ohuchi T, Naritas M, Okabe S: Capsaicin-sensitive sensory nerves recovery of gastric mucosal integrity after damage by sodium taurocholate in rats. Jpn J Pharmacol 1993; 63: 479-486. doi:10.1254/jip.63.479
13. Konturek PC, Brzozowski P, Burnat G, Szlachcic A, Koziel J, Kwiecin S, et al.: Gastric ulcer healing and stress-lesion preventive properties of pioglitazone are attenuated in diabetic rats. J Physiol Pharmacol 2010; 61: 429-436.
14. Morsy A, Ashour OM, Fouad AA, Abdel-Gaber SA: Gastroprotective effect of the insulin sensitizers rosiglitazone and metformin against indomethacin-induced gastric ulcers in Type 2 diabetic rats. Clin Exp Pharmacol Physiol 2010; 37: 172-177. doi:10.1111/j.1440-1681.2009.05250.x
15. Lu CL, Chang SS, Wang SS, Chang FZY, Lee SD: Silent peptic ulcer disease: frequency, factors leading to "silence" and implications regarding the pathogenesis of visceral symptoms. Gastrointest Endosc 2004; 60: 34-38. doi:10.1016/S0016-5107(04)01311-2
16. Tseng P-H, Lee, Y-CH, Chu, H-M, Chen C-C, Liao W-C, Tu, C-H, et al.: Association of diabetes mellitus and HgbA1c levels with gastrointestinal manifestations. Diabetes Care 2012; 35: 1053-1060. doi:10.2337/dc11-1596
17. Chanet V, Fournioux J, Hernier M, Gavet E, Pons B, Ruivard M, et al.: Gastroparesis et l'ulcère gastrique. Presse Med 2004; 33: 1264-1266. doi:10.1016/S0755-4982(04)98903-8
18. Wei F, Lin X: Diabetes increases morbidity and mortality rates in peptic ulcer bleeding: an updated systematic review and meta-analysis. Turk J Gastroenterol 2016; 27: 304-311. doi:10.5152/tjg.2016.15448
19. Peng Y-L, Leu H-B, Lio J-C, Huang C-C, Hou M-C, Lin H-C, et al.: Diabetes is an independent risk factor for peptic ulcer bleeding: a nationwide population-based cohort study. J Gastroenterol Hepatol 2013; 28: 1285-1296. doi:10.1111/jgh.12190
20. Peng Y-L, Hu H-Y, Luo J-C, Huo M-C, Lin H-C, Lee K-Y: Alendronate, a bisphosphonate, increased upper and lower gastrointestinal bleeding: risk factor analysis from a nationwide population-based study. Osteoporosis Int 2014; 25: 1617-1623. doi:10.1007/s00198-014-2647-z
21. Kim J-M, Jeong S-H, Lee Y-J, Park S-T, Choi S-K, Hong S-H et al.: Analysis of risk factors for postoperative morbidity in perforated peptic ulcer. J Gastric Cancer 2012; 12: 26-34. doi:10.5230/jgc.2012.12.1.26
22. Buckley RE: Induction of hyperglycaemia as treatment for peptic ulcers. Lancet 1967; 2: 497-499.
23. Schiff RL, Welsh GA: Perioperative evaluation and management of the patient with endocrine dysfunction. Med Clin N Am 2003; 87: 175-192. doi:10.1016/S0025-7125(02)00150-5
24. Jackson MJ, Patvardhan C, Wallace F, Martin A, Briggs G, Malik RA: Perioperative management of diabetes in elective patients: a region-wide audit. Br J Anaesth 2016; 116: 501-506. doi:10.1093/bja/aev554
25. Aylett P: Effects of tolbutamide upon gastric secretion and emptying. Brit Med J 1965; 1: 1464-1466. doi:10.1136/bmj.1.5448.1464
26. Malfertheiner P, Mégraud F, O'Morain CA, Gisbert JP, Kuipers EJ, Axon AT, et al.: Management of Helicobacter pylori infection – the Maastricht V/Florence Consensus report. Gut 2016; 66: 6-30. doi:10.1136/gutjnl-2016-312288
27. Feng A, Chuang E, Wu SH, Wang JC, Chang SN, Lin CL, Kao CH: The effect of statins on the occurrence of peptic ulcer. Eur J Intern Med 2015; 26: 731-735. doi:10.1016/j.ejim.2015.07.015
28. Chen C-H, Heu C-M, Lin C-L, Chou A-K, Jeng L-B: The development of diabetes after subtotal gastrectomy with Billroth II anastomosis for peptic ulcer disease. PlosOne 2016; 11(11): e0167321. doi:10.1371/journal.pone.0167321
29. Starup-Linde J, Geil M, Boerghammer P, Knop FK, Gregersen S, Rungby J, et al.: Vagotomy and subsequent development of diabetes – a nested case-control study. Metabolism 2016; 65: 954-960. doi:10.1016/j.metabol.2016.04.002

Közlésre érkezett: 2017. január 31.

Közlésre elfogadva: 2017. május 23.

A szerző levelezési címe

Dr. Buzás György Miklós

Józsefvárosi Szent Kozma Egészségügyi Központ,

Diabétesz szakrendelés

1084 Budapest, Auróra utca 22–28.

E-mail: drbgym@mail.com