

Dél-budai Egészségügyi Szolgálat, Diabetológiai Szakrendelés, Budapest,¹
Szent Margit Kórház, Taraba István Művese Állomás, Budapest²

A hypoglykaemia megelőzése előrehaladott veseelégtelenségben szenvedő diabeteses betegek kezelése során

Mácsai Emília dr.^(1,2)

Összefoglalás

Az előrehaladott veseelégtelenség stádiumába kerülő cukorbeteg növekvő száma indokolja diabetológiai kezelésük speciális szempontjainak megfogalmazását. A morbiditási és mortalitási adatok ismeretében előtérbe kerül a hypoglykaemia elkerülése. Több tényező nehezíti ezen betegcsoport szénhidrát-anyagcseréjének korrekcióját, maga a krónikus veseelégtelenség állapota is változást okoz a glykaemiás egyensúlyban. A hemodialízis és a peritoneális dialízis – technológiai okokból eredően – szintén befolyásolja a vércukorszintet. Ezen faktorok részletezése mellett az összefoglalóban kitérünk az újabb terápiás lehetőségek e betegcsoporttal kapcsolatos szakirodalmára.

■ **Kulcsszavak:** hypoglykaemia, diabeteses vesebetegség, dialízis, antidiabetikus kezelés

Prevention of hypoglycaemia in diabetic patients with advanced chronic kidney disease

Summary: The increasing number of diabetic patients entering the stage of advanced chronic kidney disease justifies the formulation of special aspects of their diabetic treatment. Considering the morbidity and mortality data, avoiding hypoglycemia comes into view. In this group of patients several factors make it difficult to control carbohydrate metabolism, in addition the state of chronic kidney disease itself causes a change in glycemic balance. For technological reasons hemodialysis and peritoneal dialysis also affect blood sugar levels. In addition to summarizing these factors, the review covers the literature on newer therapeutic options for diabetic kidney disease patient population.

■ **Keywords:** hypoglycaemia, diabetic kidney disease, dialysis, antidiabetic treatment

DIABETOLOGIA HUNGARICA 28 (N°4) 209–216. 2020. szeptember

DOI: 10.24121/dh.2020.15

Rövidítések

CKD: krónikus vesebetegség (chronic kidney disease); **DKD:** diabeteses vesebetegség (diabetic kidney disease); **EPS:** enkapszuláló peritoneális sclerosis (encapsulating peritoneal sclerosis); **GDP:** glükózdegradációs produktum; **HD:** hemodialízis; **PD:** peritoneális dialízis

Közlésre érkezett: 2020. május 13. • Közlésre elfogadva: 2020. augusztus 14.

A levelezésért felelős szerző: **Dr. Mácsai Emília**

Dél-budai Egészségügyi Szolgálat, Diabetológiai Szakrendelés
1221 Budapest, Káldor Adolf u. 5-9.
E-mail: macsaim1@gmail.com

A hypoglykaemia epidemiológiája és jelentősége CKD3–5 stádiumú betegek körében

A korábbi évtizedek nagy diabetológiai felméréseiben (DCCT, EDIC, UKPDS) a szigorú glykaemiás kontroll a diabetesszövődmények megelőzésében kedvező hatásúnak mutatkozott. A diabetológiai gondozásban később individualizált kezelési célértékeket vezettek be, aminek a CKD3–5 stádiumú betegek csoportja esetében kiemelt jelentősége van. A szénhidrátanyagcsere-vezetés megengedőbb lehet rövidebb várható élettartam, súlyos társbetegségek, nehezen monitorozható vércukorértékek, rossz szociális háttér, mentális hanyatlás esetén.¹ Előtérbe került ebben a betegcsoportban a hypoglykaemia mint életminőséget és prognózist negatívan befolyásoló tényező. Az egyre idősebb életkorú, veseelégtelen betegpopulációban a demencia, a „frailty” állapot (elesettség, gyengeség) mellett a – hosszabb diabetestartamból eredően – nagyobb valószínűséggel jelen lévő autonóm neuropathia miatt a hypoglykaemia-érzet megváltozhat, atípusos tünetek jelentkezésére is számítanunk kell.² A multimorbid populáció speciális szempontjainak figyelembevétele céljából az egyes nemzetközi társaságok az aktuális diabetológiai kezelési irányelveket folyamatosan optimalizálják.³

A hypoglykaemiával szorosan összefüggő fogalom a glükózvariabilitás. A jelentős ingadozást mutató vércukorszint szabad gyökök termelődéséhez vezet, ami egyben a diabeteses szövődmények, így a diabeteses vesebetegség (DKD) patogenezisének is egyik lényeges faktora.⁴ Az ingadozó vércukorszint gyulladáshoz és profibrotikus molekuláris folyamatokat indít el. A korábbi klinikai tapasztalatok bizonyították a vércukor-labilitás kapcsolatát a nephropathiával, a retinakárosodással és a neuropathiával, továbbá gyakoribb a coronariabetegség és az ischaemiás stroke.⁵ Egyre bővülnek ismereteink a vesekárosodás kezdeti fázisának molekuláris történéseiről, ezáltal érthetőbbé válik az újabb antidiabetikus készítmények „vesevédő” hatása.⁶

A krónikus vesebetegség predialitikus stádiumában lévő (eGFR 60–15 ml/min/1,73 m²), inzulinnal vagy szulfanilureával kezelt veseelégtelen betegekben (n=81) 6 napos glükózmonitorozást (CGMS) végezve azt találták, hogy a páciensekben havonta 5-6 hypoglykaemiás esemény lép fel, és naponta körülbelül 28 percet töltenek a 3,9 mmol/l alatti

tartományban.⁷ Különösen az újonnan vesepótló kezelési programba kerülő betegek veszélyeztetettek ebből a szempontból. A dialízis indítása előtti 1 évben a páciensek kb. 11,5%-a él át legalább egy súlyos hypoglykaemiát. A dialízis elkezdését követően ez a ráta 5,88%-ra, majd 2 év körül 4%-ra csökken. A hospitalizációt igénylő hypoglykaemiás események előfordulása mind a dialízist megelőző, mind pedig a későbbi időszakban jelentősen növeli a mortalitási rizikót (HR: 1,28–1,72). A hemodialízis (HD) (n=42 563) nagyobb hypoglykaemia-veszélyt jelentett a peritoneális dialízishez (PD) (n=4216; HR: 1,4) képest.⁸ A dialízist megelőző szakban a hypoglykaemiával kapcsolatba hozható kórházi felvételek száma és gyakorisága összefüggött a dialízisindítás utáni mortalitással (n=30 156 beteg; átlagos HR: 1,25, 95%-os CI: 1,17–1,34). Fontos lenne tehát az inzulinnal és hypoglykaemizáló orális szerekkel kezelt, progresszív GFR-hanyatlást mutató páciensek számára speciális kezelési stratégiák megfogalmazása.⁹

Dializált betegek kórházi felvételekor, vagy annak folyamán észlelt hypoglykaemia közel 30%-os mortalitással társult. A nem-hypoglykaemizáló antidiabetikus szerek előnyben részesítése mellett több irányelv szerint ebben a betegcsoportban a vércukor-célértéket kb. 8,0–11,0 mmol/l közé lenne indokolt beállítani.¹⁰ Inzulinkezelés alatt álló, hemodializált betegek kórházi felvétele során a betegek 51%-ában észleltek legalább egy alkalommal 4 mmol/l alatti vércukorszintet. A magasabb HbA_{1c}, a nagyobb vércukor-ingadozás, a T1DM fennállta és a napi, testsúlyra korrigált inzulinösszdózis mutatott ezzel összefüggést. A bázisinzulin-adag szignifikánsan magasabb volt (0,198 E/kg vs. 0,136 E/kg) a hypoglykaemiás csoportban.¹¹ Mindezek alapján a veseelégtelenségben szenvedő diabeteses betegek szénhidrátanyagcsere-vezetésére vonatkozó, normoglykaemiára törekvő korábbi álláspontunk átértékelést igényel. Tovább erősíti ezt, hogy az újabb elemzések (14 tanulmány; n=29 141 beteg; metaanalízis) szerint a CKD3–4 stádiumú betegek szigorú glykaemiás korrekciója (HbA_{1c} <7%, éhgyomri vércukor 6,6 mmol/l alatt) a veseelégtelenség progressziója, a major kardiovaszkuláris események és a halálozás szempontjából lényeges előnyt nem jelentett. Egyelőre nem rendelkezünk pontos adatokkal arról, hogy ebben milyen szerepe lehet a hypoglykaemiának.¹²

A hypoglykaemia kialakulásának okai CKD-s betegekben

A hypoglykaemia előrehaladott veseelégtelenségben gyakori, és nemcsak a diabeteses páciensekben fordul elő. Az eredendően nem diabeteses beszűkült veseműködésű betegekben az endogén inzulin csökkent renális eltávolítása miatt a C-peptid- és inzulinszint kissé emelkedettebb az egészséges kontrollokhoz képest. Ez az alacsony vércukorértékkel és típusos klinikai tünetekkel járó állapot nemegyszer olyan társbetegségekkel hozható kapcsolatba, mint például a mellékvese-elégtelenség, egyes szisztémás infekciók, bizonyos gyógyszerek (kinolonok, szulfametoxazol-származékok) szedése és az alultápláltság. Ismert T1DM esetében évente 1–3 alkalommal, T2DM esetén legalább évi egyszer súlyos hypoglykaemiás epizóddal számolhatunk.¹³

A vese glükózhomoeosztázisban betöltött szerepe a vesefunkció beszűkülésével átalakul. Élettani körülmények között a renális glükoneogenezis biztosítja az éhezéskor keringésbe kerülő glükóz 20–25%-át, a veseelégtelenségben megfigyelt hypoglykaemia-hajlam részben tehát ennek kiesésére vezethető vissza.¹⁴ A GFR-csökkenéshez társuló fokozott hypoglykaemia-rizikó másik összetevője a diabetes kezelésében használatos hypoglykaemizáló szerek csökkent renális eliminációja, a várhatónál intenzívebb és elhúzódó hatása.

A renális anaemia kezelésére alkalmazott eritropoetin nem-hemopoetikus hatásai között szerepel a fokozott energiabevitel nyomán kialakuló obezitás mérséklése, az inzulinrezisztencia csökkentése, aminek molekuláris alapja részben a fehér zsírszövet inflammatorikus folyamatainak enyhítése.¹⁵ Állatkísérlésben az eritropoetin vércukorcsökkentő hatását már igazolták, *in vitro* alkalmazása a sejtek glükózfelvételét fokozta.¹⁶ A javuló glükóztolerancia másik lehetséges oka a pancreatikus béta-sejtek eritropoetinreceptorain keresztül megvalósuló protektív hatás. A béta-sejtek károsodását veseelégtelenségben több faktor is előidézi, az uraemiás toxinok direkt hatása, az acidózis, a D-vitamin-hiány, a szekunder hyperparathyreosis.¹⁷ Feltételezhető, hogy az eritropoetin ezeket bizonyos mértékben ellensúlyozza, javítja az endogén inzulintermelést. A HbA_{1c} a beszűkült veseműködésű betegek csoportjában kevésbé tekinthető a glykaemiás állapot markerének,

ennek egyik legfontosabb oka az anaemia miatti eritropoetinkezelés, hiszen a fiatal vörösvértestek keringésbe kerülése ál-alacsony HbA_{1c}-t okoz. Fontos tehát úgy gondolkodni, hogy az alacsony HbA_{1c} nem feltétlenül jár együtt gyakori hypoglykaemiás állapotokkal, és a magasabb HbA_{1c} nem jelent kisebb hypoglykaemia-rizikót. Az inzulin és a hypoglykaemizáló gyógyszerek dózísát tehát semmiképpen nem szabad pusztán a HbA_{1c}-re alapozva megváltoztatni.

A vesepótló kezelés megkezdése, a HD és a PD további változásokat okoz a szénhidrát-anyagsere egyensúlyában.¹⁸ A dializálóoldat glükózkonzentrációjától függően a vesepótló kezelés alatt glükózt veszít a szervezet, vagy glükóz lép be a HD vénás érbehatolási pontján, illetve a peritoneális membrán feszínén keresztül. A dializálófolyadék-ból a szervezetbe kerülő glükóz aktuálisan felerősíti az uraemiás állapot okozta inzulinrezisztenciát és hyperinsulinaemiát. A glükózmentes dializálóoldatok használata ugyanakkor fokozhatja a vércukoresés rizikóját.¹⁹

Hypoglykaemia a hemodialízisben

A HD-ben periodikusan változik az inzulinigény a HD napján, illetve a köztes napokon. A CGMS technikával szignifikáns különbséget találtak az átlagos vércukorszintben, az értékek szórása a dialízis napján nagyobb volt.²⁰ A HD indukálta hypoglykaemia gyakrabban lép fel diabeteses betegekben, elősegítheti a glükózmentes dializálófolyadék használata, a nem megfelelő táplálkozás, az inzulin clearance megváltozása, a vörösvértestek HD során megfigyelt fokozott glükózfelvétele. Ezt a hypoglykaemiás fázist néhány órával később ellenregulációs hyperglykaemia követheti. A jelenséget 2015-től „glycaemic disarray”-nak, azaz „glykaemiás rendetlenségnek” nevezi a szakirodalom.²¹ Krónikus hemodialízis-programban szereplő, hagyományos premix vagy hagyományos bázisinzulin-kezelésben részesülő T2DM-es betegek (n=51) körében végzett klinikai megfigyelésekkel megerősítették, hogy az inzulin dózísát a dialízis utáni periódusban 25%-kal csökkentve, a hypoglykaemiás esetek gyakorisága (3,3% vs. 0,7%) és a hypoglykaemiára jellemző klinikai tünetek kialakulásának valószínűsége (6,9% vs. 0,7%) lecsökkenthető.

Általában a HD után a vércukorszint csökkenésének bekövetkeztével, de legalábbis az inzulinigény változásával kell számolnunk napról napra megfigyelhető periodicitással.²² Minden beteg esetében különböző diabetesterápiás javaslat lenne szükséges a HD napjára és a köztes napokra.

Nem tisztázott kérdés a HD alatti per os szénhidrátbevitel szükségessége és megengedhetősége. A HD alatti étkezés – az emésztéssel kapcsolatos, adott egyénre jellemző mértékű hasi vazodilatáció miatt – növeli a hypotóniás epizódok előfordulási rizikóját, és – az érbehatolás áramlási viszonyainak kedvezőtlen módosításával – rontja a dialízis hatásfokát.²³ Ugyanakkor még glükóztartalmú hemodialízis-mosófolyadék (8,33 mmol/l) használata mellett is megfigyelhető diabeteses betegekben a metabolikus állapot éhezéshöz hasonló eltolódása (diabeteses páciensek esetében csökken a laktát, piruvát és az alanin szintje, amíg a 3-hidroxi-vajsav és a ketontestek szintje növekszik). A HD során a plazma inzulinszintje csökkenhet a filtráció (nagy pórusú membránon át távozik a keringésből) és adszorpció (egyes membránokhoz kötődik) révén, amit a hiányos endogén inzulinszekréciónak kapacitással rendelkező (elsősorban T1DM-es) diabeteses betegek nem tudnak kompenzálni. Mindez a glikolízis csökkenése miatti alternatív energiamobilizálásra, a zsír- és fehérje-anyagsere katabolikus eltolódására, a glükoneogenezis fokozódására utal. Hasonló eltérések a nem diabeteses hemodializált betegek esetében nem voltak megfigyelhetőek. A HD utáni állapotban emiatt akár

– adott páciens esetében – szükség lehet az inzulin exogén szupplementációjára.²⁴

Az uraemiás toxinok szintjének HD alatti gyors csökkentése az inzulinrezisztencia szinte egyidejű párhuzamos javulását eredményezi, ami növelheti a vércukoresés rizikóját. Hemodifiltrációval (HD-modalitás, amelyenél nem a diffúzió, hanem a membránfelszín két oldalán létrehozott nyomáskülönbségből eredő, nagy pórusnagyságú membránnal megvalósítható filtráció a méreganyag-eltávolítás domináló metódusa) a közép-molekula-súlyú tartományba eső uraemiás toxinokat hatékonyabban eltávolítva – hosszabb időfaktorial – szintén a felépítő-anabolikus folyamatokat segíthetjük. Már 12 hónapos megfigyelés alatt csökkent a malnutriációs állapot, a fehérje-alultápláltság rizikója, amit az inflammatorikus folyamatok aktivitását jelző CRP-érték párhuzamos javulása is kísért.²⁵ A CKD-s betegek hypoglykaemiára vonatkozó kockázati tényezőit az 1. táblázat mutatja.

Hypoglykaemia peritoneális dialízisben

A konvencionálisan használt PD-oldatok a magas glükóztartalomból (76–126 mmol/l) eredően fejtenek ki ozmotikus szívóhatást, ez a szervezetből történő folyadékeltávolítás technikai háttere, így a hashártya felszínéről bejutó glükóz miatt elsősorban vércukor-emelkedéssel kell számolnunk. A PD-t diabetológiai szempontból tulajdonképpen folyamatos, parenterális glükózfelvételi útvonalnak tarthatjuk. A jelenség pontosabb megközelítésére alkalmas CGMS módszerrel azt találták, hogy a vércukorértékek átlaga nem mutatott összefüggést a HbA_{1c}-értékkel, ugyanakkor számos esetben ezúton sikerült tünetmentes hypoglykaemiás periódusokra fényt deríteni.²⁶ A DKD-s betegek – így a PD-vel kezelt páciensek – vércukor-korrekciója a hétköznapi életben döntően a megfelelő adhérencián múlik, ehhez kapcsolódik a rendszeres otthoni vércukor-ellenőrzés kiemelt szerepe, hiszen ezen eredmények alapján modellálható tovább a terápiás rezsim. Mind az alacsony, mind a magas vércukortartományok kifejezetten fokozzák a morbiditást.²⁷ A PD-ben az oldatcserek, az étkezés és az antidiabetikus kezelés időbeli igazítása a cél.

A glükóz lokális és – a peritoneális felszínről felszívódó glükózhányad miatti – szisztémás károsító

1. táblázat. A hypoglykaemia kockázati tényezői CKD-ben

- Az endogén és sc. adott inzulin csökkenő renális eliminációja, orális antidiabetikumok hatásának felerősödése
- Hypoglykaemia-hajlamot okozó társbetegségek, pl. hypadrenia, alultápláltság
- A renális glükoneogenezis kiesése
- Nefrológiai aktivitás: eritropoetinkezelés, hyperparathyreosis- és acidóziskorrekció, diéta
- Poszt-HD glykaemiás egyensúlyzavar
- PD-ben az antidiabetikus kezelés adaptációja elmarad a glükózmentes oldatok napszakában
- PD-ben a hashártya degenerációja miatti fokozott átteresztőképesség vércukor-labilitást okoz
- Pusztán a HbA_{1c} alapján, önellenőrzési adatok nélkül intenzifikált antidiabetikus kezelés

hatásainak kivédésére újabban alacsony GDP-tartalmú (GDP: glükózdegradációs produktum; a glükóztartalmú oldatok sterilizálása során alkalmazott hevítéskor keletkezik) oldatok használata van terjedőben, kiváltképpen a diabeteses betegek körében. Jelenleg azonban még nem rendelkezünk megbízható adatokkal ezen „biokompatibilis” oldatok technikai túlélésre vagy a klinikai kimeneteli mutatókra megfigyelt előnyös hatásaira vonatkozóan.²⁸ A glükózalapú oldatok bevezetését követően, azok alkalmazásának ideje alatt – a PD-t megelőző időszakhoz képest – a vércukor-önellenőrzés eredményeitől függően növelnünk szükséges a szénhidrát-anyagcsere korrekcióját biztosító szerek adagját. Elhúzódó hatású antidiabetikus készítményeket alkalmazva a peritoneális glükózfelszívódás nélküli fázisokban azonban fennáll a hypoglykaemia veszélye.

A tartós glükózexpozíció degeneratív elváltozásokat okoz a peritoneális felszínen, egyelőre még nem tisztázott módon „remodelling”-hez vezet, ami a mesothel sejtréteg károsodásával az alapvető élettani antiadhezív tulajdonság elvesztésével (előrehaladott esetben passage-zavart okozó bélkonglomerátum megjelenésével) járhat. Az encapsuláló peritoneális sclerosis (EPS) ritka, de veszélyes, kizárólag a peritoneális dialízishez társuló szövödmény, amely szövettanát tekintve a diabeteses microangiopathiával analóg folyamat. Kialakulásának faktorai között maga a peritoneális dialízis ideje a legerősebb, független rizikófaktor, ami a kumulált peritoneális glükózexpozíció lehetséges szerepét támasztja alá. A PD-hez társuló peritonitises epizódok és a gyors transzportkarakter (a hashártya mintegy fokozottan áteresztővé válik mindkét irányban a kismolekulákra) megjelelése – mint az EPS további rizikótényezői – ugyancsak a nagyobb lokális glykaemiás terheléssel való összefüggésre utalnak. A peritoneális membránfelszín – a szöveti struktúra változásait kísérő – transzportkarakter-változása a glükóz átjutási sebességének módosulása miatt labilis szénhidrát-anyagcsere kialakulását okozhatja.²⁹

Alternatív ozmotikus ágens is használt a klinikai gyakorlatban, ez az icodextrin (monoszacharid egységekből álló, maltóztartalmú polimer, glükózt nem tartalmaz). Ellentétben a glükózalapú oldatokkal ez hosszabb idő alatt sem szívódik fel a hashártya üregéből, így tartós ozmotikus szívóhatást

fejt ki. A különböző peritoneális rezsimekben a hosszú benttartás idejére (nappalra vagy éjszakra) ezt használó betegekben – a kizárólag glükózalapú oldatok használó betegcsoporthoz képest – kedvezőbbnek mutatkoztak a glükózmétabolizmus paraméterei: az éhgyomri vércukor, a napi inzulinösszdózis és a HbA_{1c}-szint ($0,79 \pm 0,79\%$ vs. $0,98 \pm 0,51\%$; $p < 0,01$).³⁰ Mivel az icodextrin-oldat glükózmentes, abban a napszakban, amíg a beteg ezt használja (pl. éjszakai alvás alatt), nagyobb a hypoglykaemia kialakulásának rizikója, ha nem adaptáljuk ennek megfelelően a diabetológiai kezelést. Például ezekben a betegekben célszerű bázisinzulinként nem ultrahosszú hatású készítményt választani, hogy a glükózalapú oldatok alkalmazási ideje alatti és a glükózmentes icodextrin használata alatti fél-fél napszak különböző bázisinzulin-igénye biztosítható legyen. Jól ismert probléma az icodextrin-tartalmú peritoneális dializálóoldattal (Extraneal) kezelt betegek körében, hogyha glükóz-dehidrogenáz pirrolo-kinolin-kinon (GDH-PQQ) reakciót használó vércukormérőt alkalmaznak, fals magas értéket kapnak a hasi dializálóoldatban lévő polimerből leszakadó maltózmolekulák glükózzal való interferáló hatása miatt. Az álmagas értékek miatti intenzifikált diabeteses terápia hypoglykaemiához vezethet.³¹

Terápiás lehetőségek a hypoglykaemia megelőzésére

Az életmódi és diétás kezelés megtervezésekor tekintetbe kell vennünk az adott beteg már meglévő egyéb diabeteses szövödményeinek együttesét, a mobilitást a kardiális, neuropathiás, mozgásszervi státusz korlátozhatja. Intenzív fizikai aktivitáshoz kapcsolható vércukoresés általában a fiatalabb T1DM-es betegek esetében fordul elő, idősebb korban a tartósan végzett kertészkedés vagy a házimunka lehet az ok, amire emlékeztetnünk kell betegeinket. Az étrend összeállítása a fehérje-, foszfor- és káliumbevitel egyidejű kalkulációja miatt komplex feladat. Új terápiás lehetőséget jelenthet a bélflóra befolyásolása. Hemodializált diabeteses betegek (n=60) 12 hetes probiotikus kezelése során szignifikáns csökkenést találtak az éhgyomri vércukor- és inzulinszintekben, valamint bizonyos inflammatorikus és oxidatív markerek

2. táblázat. Terápiás lehetőségek a hypoglykaemia kivédésére CKD-ben

- Csökkenő GFR mellett folyamatos önellenőrzés és az OAD/inzulin terápia redukciója
- Hypoglykaemiát okozó társbetegségek feltárása, korrekciója
- Intenzívebb betegedukáció a mozgás, diéta, esetleg az inzulinbeadás kérdéseiben
- Nefrológiai kezelésben is részesülő beteg glykaemiás állapotának gyakori ellenőrzése
- Hypoglykaemizáló antidiabetikumok lehetőség szerinti kerülése
- Inzulinigény esetén analógkészítmények választása, ezek dialízisre szimhez adaptálása:
 - HD-ben a dialízis utáni inzulinigény-változás pontos felmérése
 - PD-ben a PD-oidat típusától függően napszakonként változó antidiabetikum-igény

szintjében.³² A terápiás lehetőségeket a 2. táblázat szemlélteti.

Az általános diabetológiai kezelési irányelvekkel párhuzamban az orális antidiabetikus kezelésben előtérbe kerül a veseelégtelenség korai fázisában lévő páciensek SGLT-2-gátlókkal és GLP-1R-agonistákkal való terápiája, a DPP-4-gátlók és a metforminkezelés az elmúlt években átértékelődött.³³ Az újabb gyógyszer csoportok közös – mortalitást is kedvezően érintő – sajátossága, hogy általában nem okoznak hypoglykaemiát, és kivédik a veseelégtelenség kialakulását vagy lassítják annak súlyosbodását. A terápiás állásfoglalást nehezíti, hogy a hemodializált és a peritoneális dialízisprogramban szereplő betegek esetében egyelőre nincsenek egyértelmű kezelési irányelvek a glükózananyagcse-re optimális vezetésére, a kisebb beteglétszámú vizsgálatok metaanalízisének eredményei sem teszik lehetővé evidenciák megfogalmazását. Nagyon fontos az önellenőrzés eredményeinek figyelembevétele, hiszen számos esetben „burnt-out” diabetezzel találkozunk. Ha még van az adott betegnek valamennyi saját inzulintermelése, a vesefunkció-beszűkülés miatt ennek renális eliminációja lelassul, így jelentősen csökkenthető az orális és parenterális készítmények dózisa, nemritkán ezek akár el is hagyhatóak. Ilyenkor beszélhetünk „kiségett” diabetestről, amely egy sajátos diabetesforma. Amennyiben a béta-sejtek teljes kimerülése miatt mindenképpen inzulin szükséges, preferált a kis dózisu analóg bázis-bólus rezsím.³⁴ A klinikai gyakorlatban a predialízisben javasolható az inzulinkészítmények dózisének GFR-beszűküléssel

párhuzamos, fokozatos csökkentése, az önellenőrzés során nyert vércukorpárok ismeretében folyamatosan mérlegelve a inzulin elhagyását vagy az orális szerekre való áttérést.

Az egyes antidiabetikumok nefrológiai betegcsoportban történő alkalmazására vonatkozó újabb vizsgálatok közül néhány kiemelhető. A hazánkban már hosszabb ideje elérhető dapagliflozin nefroprotektív hatását a DERIVE Study, az empagliflozin kedvező renális hatásait az EMPA-REG OUTCOME tanulmány vizsgálta.⁶ Az SGLT-2-gátló csoport legújabb tagja, az ertugliflozin 5 mg-os és 15 mg-os adagja a 30–60 ml/min/1,73 m² GFR-értékű veseelégtelen betegek csoportjában (n=468; 52 hetes követés) a testsúly és az éhgyomri vércukor csökkentése mellett nem fokozta szignifikáns mértékben a hypoglykaemiás események rizikóját, figyelmet érdemel azonban a szisztolés vérnyomást csökkentő és hypovolaemiát okozó hatása, ami veseelégtelenség fennálltakor a folyadékforgalom egyénre szabott korrekcióját teszi szükségessé.³⁵ Fontos kiemelni, hogy SGLT-2-gátlót 60 ml/min/1,73 m² alatti eGFR-érték esetén nem kezdhetünk, és 45 ml/min/1,73 m² eGFR alatt elhagyandó.

A GLP-1-RA-k közül legrégebben alkalmazott liraglutid hozzáadott terápiaként nem növelte a hypoglykaemiás események előfordulásának gyakoriságát (n=279 beteg; 26 hetes követés) 30–60 ml/min/1,73 m² GFR-értékű betegek csoportjában.³⁶ Az 1,5 mg/hét és 0,75 mg/hét adagú dulaglutid, valamint a glargin hatását 60–15 ml/min/1,73 m² GFR-tartományú veseelégtelen betegekben összehasonlítva azt találták, hogy 1 éves követés során szinte azonos mértékben csökkent a HbA_{1c} (1,1–1,0%), de a GLP-1-RA mellett kisebb volt a hypoglykaemiás események száma (4,4–4,3/beteg vs. 9,6/beteg).³⁷ A semaglutid vesevédő hatását a SUSTAIN-6 tanulmányban mutatták be.

A metforminkezelés a 60–30 ml/min/1,73 m² GFR-tartományban a hypoglykaemia előfordulását tekintve kedvező hatású, a társbetegségként jelen lévő szívelégtelenség és májlezió esetén további előnyös hatásai is vannak. Jól ismert, hogy a 30–45 ml/min/1,73 m² GFR-tartományban napi maximum 1000 mg metformin adható, a 45–60 ml/min/1,73 m² tartományban pedig 1500 mg. A DPP-4-gátlók közül a linagliptin adható a GFR-beszűkülés valamennyi fázisában dóziszváltoztatás nélkül, a gyógyszer csoport egyéb tagjait tekintve a dózis GFR-re

való adaptációja szükséges. A szulfanilurea-csoportból a gliquidon és az elhúzódó hatású gliclazid (GFR 30 ml/min/1,73 m²-ig) adása említhető, de a klinikai alkalmazásuk egyre inkább háttérbe szorul. A tiazolidindion-készítmények elméletben bármilyen stádiumú veseelégtelenségben adhatóak, de a folyadéktöbblet kialakulását elősegítő mellékhatás miatt nem használatosak ebben a betegcsoportban.

Peritoneálisan dializált, inzulinlal kezelt T1DM-es és T2DM-es betegek (n=47) körében 3 hónapos edukációs tréninggel egybekötve, detemir-aszpart bázis-bólus rezsimet bevezetve az átlagos vércukorszint (p=0,0015) és a HbA_{1c}-érték (p<0,0001) csökkent, miközben nem növekedett a hypoglykaemiás események incidenciája. A CGMS-eredmények alapján az alacsony vércukortartomány görbe alatti területe nem változott, és a 10 mmol/l feletti görbeterület szignifikánsan (p<0,01) csökkent.³⁸ Pilot vizsgálatban a degludec inzulin farmakokinetikájában nem találtak különbséget a normális

vesefunkciójú, a különböző mértékű GFR-beszűküléssel rendelkező és a hemodializált betegek között. A polimer struktúrából történő lassú felszabadulás miatt a clearance-ét sem befolyásolja a HD, a hatásvariabilitása pedig a jelenlegi inzulinok közül a legkisebb.³⁹

A csökkent veseműködésű betegek csoportjában az intenzívebb edukáció további lehetőséget jelenthet a hypoglykaemia elkerülésére. Inzulinkezelés alatt álló, hemodializált betegek körében a lipohypertrophia előfordulását több mint 50%-nak találták, ezekben a betegekben gyakoribb volt a hypoglykaemia előfordulása, nagyobb volt a glykaemiás variabilitás. A hypoglykaemia elkerülését segítő magatartástudományi vizsgálatok módszereinek veseelégtelen betegek csoportjára történő adaptációja valószínűleg javíthatná ez ebből eredő morbiditást. Magyarországon már több nefrológiai központban elkezdődött a diabetológiai ismeretek betegellátásba való integrálása.⁴⁰

Irodalom

- Panduru NM, Nistor I, Groop PH, Van Biesen W, Farrington K, Covic A: Considerations on glycaemic control in older and/or frail individuals with diabetes and advanced kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2017; 32(4): 591-597. DOI: 10.1093/ndt/gfx021
- Kristin K, Clemens KK, O'Regan N, Rhee JJ: Diabetes management in older adults with chronic kidney disease. *Curr Diab Rep* 2019; 19(3): 11. DOI: 10.1007/s11892-019-1128-3
- Kékes E: A 2-es típusú diabetes mellitus kezelése, gondozása – ADA-EASD, 2018-2019. *Hypertonia és Nephrologia* 2020; 24(1): 27-31.
- Subramanian S, Hirsch IB: Diabetic kidney disease: Is there a role for glycaemic variability? *Curr Diab Rep* 2018; 18(3): 13. DOI: 10.1007/s11892-018-0979-3
- Zhang ZY, Miao LF, Qian LL, Wang N, Qi MM, Zhang YM, et al.: Molecular mechanisms of glucose fluctuation on diabetic complications. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2019; 10: 640. DOI: 10.3389/fendo.2019.00640
- Wittmann I: Újdonságok a nefro-diabetológiában. *Diabetologia Hungarica* 2017; 3: 195-203.
- Ahmad I, Zelnick LR, Batacchi Z, Robinson N, Dighe A, Manski-Nankervis JE, et al.: Hypoglycemia in people with type 2 diabetes and CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2019; 4(6): 844-853. DOI: 10.2215/CJN.11650918
- Hsiao CC, Tu HT, Lin CH, Chen KH, Yeh YH, See LC: Temporal trends of severe hypoglycemia and subsequent mortality in patients with advanced diabetic kidney diseases transitioning to dialysis. *J Clin Med* 2019; 8(4): pii: E420. DOI: 10.3390/jcm8040420.
- Rhee CM, Kovesdy CP, You AS, Sim JJ, Soohoo M, Streja E, et al.: Hypoglycemia-related hospitalizations and mortality among patients with diabetes transitioning to dialysis. *Am J Kidney Dis* 2018; 72(5): 701-710. DOI: 10.1053/j.ajkd.2018.04.022
- Gianchandani RY, Neupane S, Iyengar JJ, Heung M: Pathophysiology and management of hypoglycemia in end-stage renal disease patients: a review. *Endocr Pract* 2017; 23(3): 353-362. DOI: 10.4158/EP161471.RA
- Gianchandani RY, Neupane S, Heung M: Hypoglycemia in hospitalized hemodialysis patients with diabetes: An observational study. *J Diabetes Sci Technol* 2018; 12(1): 33-38. DOI: 10.1177/1932296817747620
- Ruospo M, Saglimbene VM, Palmer SC, De Cosmo S, Pacilli A, Lamacchia O, et al.: Glucose targets for preventing diabetic kidney disease and its progression. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 6(6): CD010137. DOI: 10.1002/14651858.CD010137.pub2
- Gosmanov AR, Gosmanova EO, Kovesdy CP: Evaluation and management of diabetic and non-diabetic hypoglycemia in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2016; 31(1): 8-15. DOI: 10.1093/ndt/gfv258
- Alsahli M, Gerich JE: Renal glucose metabolism in normal physiological conditions and in diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2017; 133: 1-9. DOI: 10.1016/j.diabres.2017.07.033
- Suresh S, Rajvanshi PK, Noguchi CT: The many facets of erythropoietin physiologic and metabolic response. *Front Physiol* 2020; 10: 1534. DOI: 10.3389/fphys.2019.01534
- Mikolás E, Cseh J, Pap M, Szijarto IA, Balogh A, Lacy B, et al.: Effects of erythropoietin on glucose metabolism. *Horm Metab Res* 2012; 44(4): 279-285. DOI: 10.1055/s-0032-1301901
- de Boer IH, Utzschneider KM: The kidney's role in systemic metabolism - still much to learn. *Nephrol Dial Transplant* 2017; 32(4): 588-590. DOI: 10.1093/ndt/gfx027
- Mácsai E: Alteration of glycaemic balance due to chronic kidney disease. *EMJ Nephrol* 2019; 7(1): 66-77.
- Stegmayr B: Dialysis procedures alter metabolic conditions. *Nutrients* 2017; 9(6): E548. DOI: 10.3390/nu9060548.
- Mirani M, Berra C, Finazzi S, Calvetta A, Radaelli MG, Favareto F, et al.: Inter-day glycaemic variability assessed by continuous glucose monitoring in insulin-treated type 2 diabetes patients on hemodialysis. *Diabetes Technol Ther* 2010; 12(10): 749-753. DOI: 10.1089/dia.2010.0052
- Abe M, Kalantar-Zadeh K: Haemodialysis-induced hypoglycaemia and glycaemic disarrays. *Nat Rev Nephrol* 2015; 11(5): 302-313. DOI: 10.1038/nrneph.2015.38
- Singhsakul A, Supasynndh O, Satirapoj B: Effectiveness of dose adjustment of insulin in type 2 diabetes among hemodialysis patients with end-stage renal disease: A randomized crossover study. *J Diabetes Res* 2019; 2019: 6923543. DOI: 10.1155/2019/6923543
- Agarwal R, Georgianos P: Feeding during dialysis - risks and uncertainties. *Nephrol Dial Transplant* 2018; 33(6): 917-922. DOI: 10.1093/ndt/gfx195

24. Fujiwara M, Ando I, Satoh K, Shishido Y, Totsune K, Sato H, et al.: Biochemical evidence of cell starvation in diabetic hemodialysis patients. *PLoS One* 2018; 13(9): e0204406. DOI: 10.1371/journal.pone.0204406
25. Molina P, Vizcaíno B, Molina MD, Beltrán S, González-Moya M, Mora A, et al.: The effect of high-volume online haemodiafiltration on nutritional status and body composition: the ProtEInStoresprEservaTion (PESET) study. *Nephrol Dial Transplant* 2018; 33(7): 1223-1235. DOI: 10.1093/ndt/gfx342
26. Lamine F, Chtioui H, Schwotzer N, Pruijm M, Nobre D, Phan O, et al.: Challenges in managing diabetes in chronic hemodialysis. *RevMed Suisse* 2019; 15(653): 1132-1139.
27. Pecoits-Filho R, Abensur H, Betônico CC, Machado AD, Parente EB, Queiroz M, et al.: Interactions between kidney disease and diabetes: dangerous liaisons. *Diabetol Metab Syndr* 2016; 8: 50. DOI: 10.1186/s13098-016-0159-z
28. Szeto CC, Johnson DW: Low GDP solution and glucose-sparing strategies for peritoneal dialysis. *Semin Nephrol* 2017; 37(1): 30-42. DOI: 10.1016/j.semnephrol.2016.10.005
29. Hsu HJ, Yang SY, Wu IW, Hsu KH, Sun CY, Chen CY, et al.: Encapsulating peritoneal sclerosis in long-term peritoneal dialysis patients. *Biomed Res Int* 2018; 2018: 8250589. DOI: 10.1155/2018/8250589
30. Paniagua R, Ventura MD, Avila-Díaz M, Cisneros A, Vicenté-Martínez M, Furlong MD, et al.: Icodextrin improves metabolic and fluid management in high and high-average transport diabetic patients. *Perit Dial Int* 2009; 29(4): 422-432.
31. Sloand JA: Dialysis patient safety: safeguards to prevent iatrogenic hypoglycemia in patients receiving icodextrin. *Am J Kidney Dis* 2012; 60(4): 514-516. DOI: 10.1053/j.ajkd.2012.06.020
32. Soleimani A, Mojarad MZ, Bahmani F, Taghizadeh M, Ramezani M, Tajabadi-Ebrahimi M, et al.: Probiotic supplementation in diabetic hemodialysis patients has beneficial metabolic effects. *Kidney Int* 2017; 91(2): 435-442. DOI: 10.1016/j.kint.2016.09.040
33. Iyengar R, Franzese J, Gianchandani R: Inpatient glycemic management in the setting of renal insufficiency/failure/dialysis. *Curr Diab Rep* 2018; 18(10): 75. DOI: 10.1007/s11892-018-1044-y
34. Clemens KK, O'Regan N, Rhee JJ: Diabetes management in older adults with chronic kidney disease. *Curr Diab Rep* 2019; 19(3): 11. DOI: 10.1007/s11892-019-1128-3
35. Grunberger G, Camp S, Johnson J, Huyck S, Terra SG, Mancuso JP: Ertugliflozin in patients with stage 3 chronic kidney disease and type 2 diabetes mellitus: The VERTIS RENAL randomized study. *Diabetes Ther* 2018; 9(1): 49-66. DOI: 10.1007/s13300-017-0337-5
36. Davies MJ, Bain SC, Atkin SL, Rossing P, Scott D, Shamkhalova MS, et al.: Efficacy and safety of Liraglutide Versus placebo as add-on to glucose-lowering therapy in patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment (LIRA-RENAL): A randomized clinical trial. *Diabetes Care* 2016; 39(2): 222-230. DOI: 10.2337/dc14-2883
37. Tuttle KR, Lakshmanan MC, Rayner B, Busch RS, Zimmermann AG, Woodward DB: Dulaglutide vs. insulin Glargine in patients with type 2 diabetes and moderate-to-severe chronic kidney disease (AWARD-7): A multicentre, open-label, randomised Trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018; 6(8): 605-617. DOI: 10.1016/S2213-8587(18)30104-9
38. Gómez AM, Vallejo S, Ardila F, Muñoz OM, Ruiz AJ, Sanabria M, et al.: Impact of a basal-bolus insulin regimen on metabolic control and risk of hypoglycemia in patients with diabetes undergoing peritoneal dialysis. *J Diabetes Sci Technol* 2018; 12(1): 129-135. DOI: 10.1177/1932296817730376
39. Kiss I, Arolt G, Roepstorff C, Böttcher SG, Klim S, Haahr H: Insulin degludec: pharmacokinetics in patients with renal impairment. *Clin Pharmacokinet* 2014; 53(2): 175-183. DOI: 10.1007/s40262-013-0113-2
40. Mácsai E, Halmi R, Nemere É, Brasnyó P, Kiss I: Diabetológia a dialízisben. Hypertonia és Nephrologia 2019; 23(2): 63-68. DOI: 10.33668/hn.23.010