

Péterfy Sándor Utcai Kórház-Rendelőintézet és Manninger Jenő Országos Traumatológiai Intézet, Diabetes Szakrendelő, Budapest,¹ Berlin-Chemie/A. Menarini Magyarország Kft.,² Péterfy Sándor Utcai Kórház-Rendelőintézet és Manninger Jenő Országos Traumatológiai Intézet, Budapest, I. Belosztály,³ Semmelweis Egyetem ÁOK, Belgyógyászati és Onkológiai Klinika,⁴ Budai Irgalmasrendi Kórház, Diabetes Szakrendelő, Budapest⁵

A korszerű inzulinterápia kezdetei Magyarországon a nyolcvanas évek közepétől az ezredfordulóig

Fövényi József dr.,⁽¹⁾ Szövérfy Géza dr.,⁽²⁾ Thaisz Erzsébet dr.,⁽¹⁾ Lehotkai Lajos dr.,⁽¹⁾ Sallai Tamás dr.,⁽³⁾ Kocsis Győző dr.,⁽⁴⁾ Grosz Andrea dr.⁽⁵⁾

Összefoglalás

A szerzők röviden ismertetik a múlt század nyolcvanas éveit elejéig uralkodó abszolút afiziológiás inzulinkezelési módokat, majd rátérnek a nyolcvanas évek közepén elsősorban német nyelvterületről kiinduló új terápiás irányzatokra: a napi 1-2-szeri inzulinadagolás helyett a bázis-bólus elvre és a frissen megjelent vércukor-önellenőrzésre alapozott intenzív inzulinterápiás (ICT) módszerekre. Ennek két fő hazai irányzatát – a SOTE I. Belklinikájának és a Péterfy Sándor Utcai Kórház B Belosztályának a módszereit – tárgyalják bővebben. Majd foglalkoznak az ICT eredményességéhez feltétlenül szükséges betegoktatás kérdéseivel és a terápiás sikerek alapját képező vércukor-önellenőrzés eszközeinek hazai előállításával és a minőségbiztosítás fontos eszközét képező HbA_{1c}-meghatározások automatizálásának elterjedésével. Külön kitérnek a „hajnali jelenség” elleni küzdelemre, amelynek eszköze a kilencvenes években a lefekvés előtt adagolt amorf cinkinzulin volt. Röviden foglalkoznak a BOT terápia és a szemi-intenzív inzulinkezelés 2-es típusú diabetesben történő alkalmazásával, utalnak a DCCT vizsgálat világméretű hatásaira, majd az inzulinanalógok megjelenésével zárják az értekezést.

■ **Kulcsszavak:** **inzulinterápia, intenzív inzulinkezelés (ICT, majd MDI), bázis-bólus inzulinadagolás, betegoktatás, vércukor-önellenőrzés, hajnali jelenség, szemi-intenzív inzulinkezelés, BOT kezelés, inzulinanalógok**

Beginnings of modern insulin therapy in Hungary from the mid-1980s to the turn of the millennium

Summary: The authors briefly describe the absolute aphysiological insulin treatments prevailing until the early 1980s, and then turn to the new therapeutic trends based mainly on German language areas in the mid-1980s: the intensive insulin therapy (ICT) – instead of the daily 1-2 insulin injections - based on the basal-bolus principle and the newly released blood glucose self-monitoring methods. Two main Hungarian trends are discussed in more detail: the SOTE I. Internal clinic and the Internal Dept. B of the Péterfy Sándor Street Hospital. They will address the issues of patient education strictly necessary for the effectiveness of ICT and the domestic production of the tools for blood glucose self-monitoring on which therapeutic successes are based, and the proliferation of automation of HbA_{1c} determinations, which are an important tool

Közlésre érkezett: 2020. április 9. • Közlésre elfogadva: 2020. augusztus 14.

A levelezésért felelős szerző: **Dr. Fövényi József**

Péterfy Sándor Utcai Kórház-Rendelőintézet és Manninger Jenő Országos Baleseti Intézet, Diabetes Szakrendelő
1076 Budapest, Péterfy Sándor utca 8–20.
E-mail: j.fovenyi@gmail.com

for quality assurance. In particular, they focus on combating the “dawn phenomenon”, which in the 1990s was the result of amorphous zinc insulin administered before bedtime. They briefly deal with the use of BOT therapy and semi-intensive insulin therapy in type 2 diabetes, refer to the worldwide effects of the DCCT study, and then close the treatise with the appearance of insulin analogues.

■ **Keywords:** *insulin therapy, intensive insulin therapy (ICT, then MDI), basal-bolus insulin delivery, patient education, blood glucose self-monitoring, dawn phenomenon, semi-intensive insulin therapy, BOT treatment, insulin analogues*

DIABETOLOGIA HUNGARICA 28 (Nº4) 245–254. 2020. szeptember

DOI: 10.24121/dh.2020.18

Rövidítések

ICT: intenzív konvencionális inzulinterápia (intensive conventional insulin therapy)

A napjainkban korszerűnek tartott inzulinkezelés kezdetei a múlt század nyolcvanas éveire tehetőek. Azonban ennek voltak előzményei. Az inzulinkezelés korszakos úttörője, *Elliott Proctor Joslin* (1869–1962) már a húszas évek második felében az inzulinadagolás céljául tűzte ki a glycosuriamentességet. Az akkor még mai fogalmaink szerint minimális mértékben tisztított sertés-, illetve marhainzulinokból csak az ún. „gyors hatású” változat („regular”, illetve német nyelvterületen „alt” inzulinnak nevezett készítmény) állt rendelkezésre. Ennek napi háromszori alkalmazásához igazították az étkezéseket, és minden inzulinadás, illetve étkezés előtt ellenőrizték a vizelet cukortartalmát az akkor rendelkezésre álló módszerrel, kémcsőben melegített vizelettel, Nylander-próbával, amellyel csak a glycosuriamentességet vagy a glycosuria tényét tudták megállapítani, a vizelet cukorkoncentrációját viszont nem. A napi háromszori inzulinadás azért működhetett, mert az akkori inzulinok hatástartama elérte a 8 órát, és korai reggelizés, valamint késői időpontban történő vacsorázás esetén az inzulinhatás gyakorlatilag lefedte a nap 24 óráját. A harmincas évek második felétől a pusztán kvalitatív vizeletcukor-meghatározást felváltották a kvantitatív meghatározás módszerei, elsősorban a polariméterrel történő glycosuriameghatározás.^{1,2}

Ezt a módszert fejlesztette a kor szintjén tökélyre a harmincas években a Breslauban (ma Wrocław), majd a II. világháború után a greifswaldi, majd rostocki egyetem gyermekklinikáján dolgozó *Karl Stolte* (1880–1951), aki nem csupán minden étkezés és inzulinadás előtt ellenőriztette a vizeletet, hanem a glycosuria ténye mellett figyelembe

vette a beteg étkezési igényét és engedélyezte, hogy nagyobb szénhidrátbevitel esetén a beteg arányosan több inzulint injiciáljon.³ Halála után, és főként a hosszabb hatástartamú cinkprotamin, majd az NPH inzulinok megjelenésével és azok napi egyszeri-kétszeri alkalmazásával tanításai feledésbe merültek.⁴

A nyolcvanas évek elején Magyarországon rendelkezésre álló inzulinkészítmények az 1. ábrán láthatók.⁵

A készítmények közül három nagyfokban tisztított (monokomponens, MC) sertésinzulin volt. A Semilente viszonylag rövid hatástartamú amorf cinkinzulin, a Monotard pedig 30% amorf, 70% kristályos cinkinzulin keveréke volt. Ettől a Lente abban különbözött, hogy benne a kristályos cinkinzulin marhából származott, ezért volt hosszabb a hatástartama is. Az Isophan inzulin volt a Novo első NPH-készítménye. Az elhúzódó hatástartamú Hoechst inzulinok surfent tartalmaztak, amely gyakran allergiás reakciót váltott ki, ezért mi gyakorlatilag nem alkalmaztuk azokat. Az igen hosszú hatástartamú marha Ultralente inzulin felszívódásában olyan nagymérvű (>40%) intraindividuális különbséget mutatott, hogy az esetek többségében alkalmazását szintén mellőzni kényszerültünk.

Ez idő tájt az inzulinkezelés módozatai az alábbiakban láthatók:

- 1-es típusú (akkori terminológiával juvenilis) cukorbetegeknek (ma T1DM) naponta kétszer adtunk közepes hatástartamú (Lente, Monotard, Isophan) inzulint reggel, esetenként este is gyors hatású (Actrapid) inzulinnal kiegészítve. Amennyiben a Lente vagy Monotard inzulint az Actrappal egy fecskendőben

| | Készítmény neve | Készítmény eredete | Hatásgörbe | | | | | | | | | | | | | | Hatás-tartam (óra) | Hatásmaximum beadás után (óra) |
|----------------------|-----------------|--------------------|------------|---|----|----|----|----|----|-------|----|---|---|---|---|--|--------------------|--------------------------------|
| | | | nappal | | | | | | | éjjel | | | | | | | | |
| | | | 7 | 9 | 11 | 13 | 15 | 17 | 19 | 21 | 23 | 1 | 3 | 5 | 7 | | | |
| Gyors hatású | Hoechst S | sertés | | | | | | | | | | | | | | | 5–6 | 1–2. |
| | Actrapid | sertés | | | | | | | | | | | | | | | 5–6 | 1–2. |
| | Actrapid MC | sertés | | | | | | | | | | | | | | | 5–6 | 1–2. |
| Közepes hatástartamú | Semilente | sertés | | | | | | | | | | | | | | | 8–12 | 3–4. |
| | Semilente MC | sertés | | | | | | | | | | | | | | | 8–12 | 3–4. |
| | Hoechst Komb | sertés | | | | | | | | | | | | | | | 11–14 | 1–2., 4–6. |
| | Hoechst Depot | sertés | | | | | | | | | | | | | | | 12–16 | 4–7. |
| | Isophan | sertés | | | | | | | | | | | | | | | 14–18 | 5–8. |
| | Rapitard | marha + sertés | | | | | | | | | | | | | | | 16–22 | 1–2., 4–9. |
| | Monocard (MC) | sertés | | | | | | | | | | | | | | | 16–22 | 6–10. |
| Elhúzó hatású | Lente | marha + sertés | | | | | | | | | | | | | | | 18–24 | 6–12. |
| | Hoechst Long | sertés | | | | | | | | | | | | | | | 22–26 | 6–14. |
| | Ultra Lente | marha | | | | | | | | | | | | | | | 28–36 | 10–26. |

1. ábra. Magyarországi forgalomban lévő inzulinkészítmények 1985-ben

keverve adagoltuk, a felszívás után azonnal injiciálni kellett, mivel a cinkinzulin rövid idő alatt elhúzóóvát tette a gyors hatású inzulin.

- 2-es típusú (akkori terminológiával érettkori) diabeteseseknek (ma T2DM) az orális terápia (glibenclamid) elégtelensége esetén váltottunk napi egyszeri Lente inzulinra, esetenként Actrapid inzulinnal kiegészítve és a szulfanilurea adását megszüntetve.^{5,6,7}

Áttörés a nyolcvanas években

A hetvenes évek végén jelent meg, a nyolcvanas évek elején kezdett elterjedni a vércukor-önellenőrzés, amely alapvetően kiterjesztette az inzulinkezelés lehetőségeit. Két évtizeddel később erre az időszakra visszatekintve *Skyler* az alábbi megállapítást tette: „A vércukor-önellenőrzés nélkül teljességgel lehetetlen lett volna az anyagcsere javítását célzó bármely kezelési módszert kidolgozni, vagy bármely olyan

nagyobb klinikai vizsgálatot lefolytatni, amely a jó anyagcsere-vezetés fontosságát volt hivatott igazolni.”⁸ Az ágymelletti, illetve a betegek tartózkodási helyén (point of care) történő vércukor-meghatározás története a hazai irodalomban többszörösen feldolgozva részletesen megismerhető.¹

A nyolcvanas évek elején két európai centrumban, Düsseldorfban a Heinrich Heine Egyetem Belklinikája Táplálkozástudományi és Anyagcsere Osztályának vezetője, *Michael Berger* professzor irányítása mellett, valamint Bécsben a Bécsi Orvosegyetem *Werner Waldhäusl* professzor által vezetett Belklinikáján dolgozó *Kinga Howorka* megtették az első lépéseket a korszerű intenzív inzulinterápia bevezetéséhez, szorosan kapcsolva ehhez a strukturált teljeskörű betegoktatást.^{9,10,11}

Napi kétszeri NPH vagy Monotard (30% amorf, 70% kristályos cink) inzulinbázis mellett a főétkezések előtt gyors hatású inzulin adagolásával megvalósították az intenzív inzulinterápiát, amelyet akkor intenzív konvencionális inzulinterápiának

(intensive conventional insulin therapy, ICT), később a napi többszöri inzulinadagolás angol kifejezésének (multiple daily insulin) rövidítésével MDI-nek nevezték el. A terápia bevezetésének előfeltételét Düsseldorfban ötnapos bennlakásos tanfolyamok, Bécsben többfázisú, többhetes betegoktatás képezte. A bécsi módszer, amelyet *Howorka* funkcionális inzulininterápiának nevezett el, az akkori fogalmak szerint a táplálkozás és életmód-alakítás szempontjából legliberálisabb inzulinkezelési mód volt, amelyen belül a bázis- és bólusterápiát élesen szétválasztották és maximális mértékű autonómiát adtak a betegnek inzulinkezelése irányításához, aminek alapját természetesen a napi 5-6-szori vércukor-önellenőrzés képezte. A nyolcvanas években még kizárólag ampullás, 40 E/ml koncentrációjú inzulinokkal rendelkeztek. Ezeket a betegeket 1 ml-es, ráhelyezett tűs, holttérrel rendelkező inzulinfejszűvel, egyre gyakrabban külföldről behozott, állítható tűhosszúságot biztosító „belövőkkel” adagolták.^{3,12}

Az intenzív inzulinkezelés (ICT/MDI) kezdetei Magyarországon

1984–85 körül a SOTE I. Belklinikáján a *Tamás Gyula* által vezetett diabetológusok alkalmazni kezdték az intenzív inzulinkezelést^{13,14,15,16,17} az alábbi kritériumok szem előtt tartásával:

- bázis-bólus rendszer
- napi egyszeri (többnyire lefekvés előtt alkalmazott NPH) bázisinzulin, ritkán kétszeri bázis (reggeli és lefekvés előtti)
- a táplálék mennyisége, az étkezési idők és a fizikai aktivitás összehangolása
- rendszeres vércukor-önellenőrzés
- intenzív (túlnyomórészt egyéni) betegoktatás
- fix étkezési időpontok: napi hatszori étkezés: ez esetben a szénhidrát-anyagcsere napi ritmusát kellett szem előtt tartani
- étkezés előtti és utáni vércukorpárok vizsgálatával a tendenciákat megállapítani
- az inzulinok adagját nem lehetett változtatni az aktuális vércukorértékek függvényében, ami azt jelentett, hogy viszonylag merev volt a rendszer.

A kezdetben merev rendszer azonban a gyakorlatban gyorsan egyre flexibilisabbá vált. *Tamás*

Gyula a kilencvenes években már deklarálta, hogy „[az ICT] végrehajtásában egyaránt részt vesz a beteg és az őt irányító egészségügyi csapat. A szisztéma elengedhetetlen része a rendszeres vércukor-önellenőrzés, valamint azon ismeretek megtanítása és elsajátítása, amelyek lehetővé teszik egy előzetesen beállított alaprendszer életstílusnak és élethelyzeteknek megfelelő, flexibilis alkalmazását. A betegnek tudnia kell insulinját tervezett mozgásának, étkezési rendjének megfelelően előre szabályozni. Ismernie kell teendőit különböző élethelyzetekben. Az ICT ennek megfelelően javítja az életminőséget, biztosítja az egészséges életmódot folytató nem cukorbeteg egyén szokásaihoz hasonló napi ritmus követését.”¹⁸ Az I. Belklinikai *Tamás* által vezetett csapatának külön érdeme, hogy egyedüli módon dolgozták ki a menstruáló nők inzulinigénye ciklikus ingadozásainak az algoritmusaikat,¹⁹ valamint elsőként dolgozták ki a pregesztációs diabetikák inzulininterápiáját is.²⁰

Ezzel egy időben, 1984-től kezdve a Péterfy Sándor Utcai Kórház-Rendelőintézet *Fövényi József* által vezetett csapata *Berger* és főleg *Howorka* nyomán bevezette a „funkcionális” inzulinkezelést 1-es típusú cukorbeteg esetében.^{21,22,23,24,25,26,27,28}

Ennek elvei a következők:

- szétválasztani a bazális és prandiális inzulinadást, napi kétszeri NPH bázist alkalmazva;
- kititrálni az egyéni inzulin algoritmusokat;
- a páciensnek legalább naponta 5-ször vércukrot mérni;
- a vércukrot szisztematikusan korrigálni;
- az inzulint az egyéni igények függvényében rugalmasan alkalmazni, a dózisoskat sz. sz. korrigálni;
- mindezeket speciális többfázisú, strukturált betegoktatással biztosítani;
- mindezek által az inzulinkezelést maximálisan a beteg életviteléhez lehetett illeszteni, hogy az ne legyen számára „Prokrasztész ágya”;
- ezek nyomán lehetővé vált a diéta liberalizálása mind az étkezési időpontok, mind az elfogyasztott szénhidrát-mennyiségek tekintetében;
- viszont: magának a betegnek legalább 80%-ban át kellett vállalnia a terápiaért a felelősséget!

Ami a vércukor-korrekción, illetve az étkezési inzulinok kititrálását illeti, azt az 1. táblázat mutatja.

1. táblázat. A hyperglykaemia esetén a napi össz-inzulinmennyiség függvényében alkalmazandó, gyors hatású inzulinral történő korrekció és az étkezéskor elfogyasztott szénhidrát mennyiségét ellensúlyozandó gyors hatású inzulin

| Napi inzulinigény | <20 NE | 21–30 NE | 31–40 NE | 41–60 NE | 61–80 NE | 81–120 NE | >120 NE |
|--|---------|----------|----------|----------|----------|-----------|---------|
| Hány mmol/l-rel csökkenti a vércukrot 1 NE gyors hatású inzulin? | 2,5 | 2,2 | 2,1 | 1,9 | 1,8–1,5 | 1,4–1,2 | 1,1–0,6 |
| Hány NE inzulin szükséges 10 g szénhidrát vércukoremelő hatásának kivédéséhez? | 0,5–0,8 | 0,9–1,0 | 1,0–1,1 | 1,1–1,3 | 1,4–1,8 | 1,9–2,6 | 2,7–4,0 |

Ennek alapját az első 15 funkcionális inzulinkezelésen lévő betegünk tapasztalatai képezték. A táblázat 1986-ban készült, és a 20–120 E közötti napi összinzulin-mennyiség esetében közel egyezik a másfél évtizeddel később, az inzulinpumpa-kezelés algoritmusainak kialakítását segítő 100-as (főlső sor), illetve 450-es (alsó sor) szabállyal.¹²

Mindezek mellett megjegyeznénk, hogy viszonylag korán magunk is elkezdtünk foglalkozni mind az 1-es típusú, mind pedig a gesztációs diabetesesek inzulinterápiájával, amit munkacsoportunkon belül dominálónak *Thaisz Erzsébet* menedzselte a korszerű terhesgondozási elveket alkalmazva.²⁹

Más szerzők szerint is az ICT/MDI a betegek számára jelentős életminőség-javulást eredményezett.³⁰ Ami pedig a két „iskola”, vagyis a SOTE I. Belklinikája és a Péterfy Kórház munkacsoportjainak az ICT koncepcióját illeti, az ezredfordulóra lényegében eltűntek a különbségek, és az ICT/MDI az inzulinanalógok megjelenésével országosan meghatározóvá vált elsősorban a T1DM, de egyre gyakrabban a T2DM inzulinterápiájában is.

Betegoktatás

A funkcionális inzulinkezeléshez szükséges ismeretek lehető legjobb elsajátítása érdekében düsseldorf mintára, a *Kinga Howorkánál* szerzett tapasztalatok szerint módosítva 1986-tól a Péterfy Sándor Utcai Kórház B Belosztályán ötnapos bennlakásos tanfolyamokat rendeztünk 14 éven át. Ezeket összesen 836, túlnyomórészt 1-es típusú beteg vett részt. Délelőttönként oktatónővér, illetve dietetikus általi elméleti és gyakorlati betegoktatás folyt, amit követően délután a tanfolyamot vezető

orvos a diabeteses, illetve inzulinterápiás ismereteket adta át és gyakorolta a betegekkel. Ezen belül külön napon történt a bázisinzulin, illetve az étkezési és korrekciós inzulin titrálási módjainak az ismertetése, a 8–12 fős csoportokon belül lehetőleg az adott betegre lebontva. A napi 5-6-szori vércukormérés függvényében került sor az egyéni inzulinadagolás kitérítésére is. A tanfolyamok részletes programja, valamint az oktatók (orvosok, dietetikusok, nővérek), továbbá a nálunk elsajátított tapasztalatok alapján az ország legalább hat pontján hosszabb-rövidebb ideig folytatott tanfolyamos betegoktatások részletei a Magyar diabetológia története keretében olvashatók.^{31,32,33}

Külön kiemelendő, hogy tőlünk, illetve a felnőtt-diabetológiai szakellátástól teljesen függetlenül a gyermekdiabetológusok a 70-es évek végétől nyári rehabilitációs, majd a nyolcvanas évektől oktatótáborokat szerveztek: *Barta Lajos* volt a kezdeményező, majd *Madácsy László*, *Soltész Gyula*, *Barkai László*, *Blatniczky László*, *Békefi Dezső*, *Niederland Tamás*, *Karádi Zsuzsa*, *Körner Anna* és még sokan mások rendszeresen vezettek és még ma is sokan közülük vezetnek nyári táborokat. Rajtuk kívül:

- tizenévesek oktató nyári táborait szervezte 1987-től évente *Keglevich Pál* gyermekpszichológus,
- az ezredfordulót követően évente nagy sikerrel szervezik a Bátor Tábor, amelyen sok diabeteses gyermek vesz részt és tanulja meg a nem cukorbetegkéhez hasonló minőségű életvitelt.

(Megjegyzendő, hogy míg a felnőtt-diabetológusok tanfolyamok keretében történő betegoktató tevékenysége az ezredforduló táján jelentős

mértékben csökkent, a gyermekdiabetológusok továbbra is rendszeresen megtartják az ország több helyén edukációs aktivitásukat.)

Az orvosok által vezetett tanfolyamos betegoktatás mellett a nyolcvanas évek végétől országszerte indultak betegoktató tevékenységek a helyi cukorbetegklubok és -egyesületek kezdeményezésére szakdolgozók és esetenként orvosok irányításával.

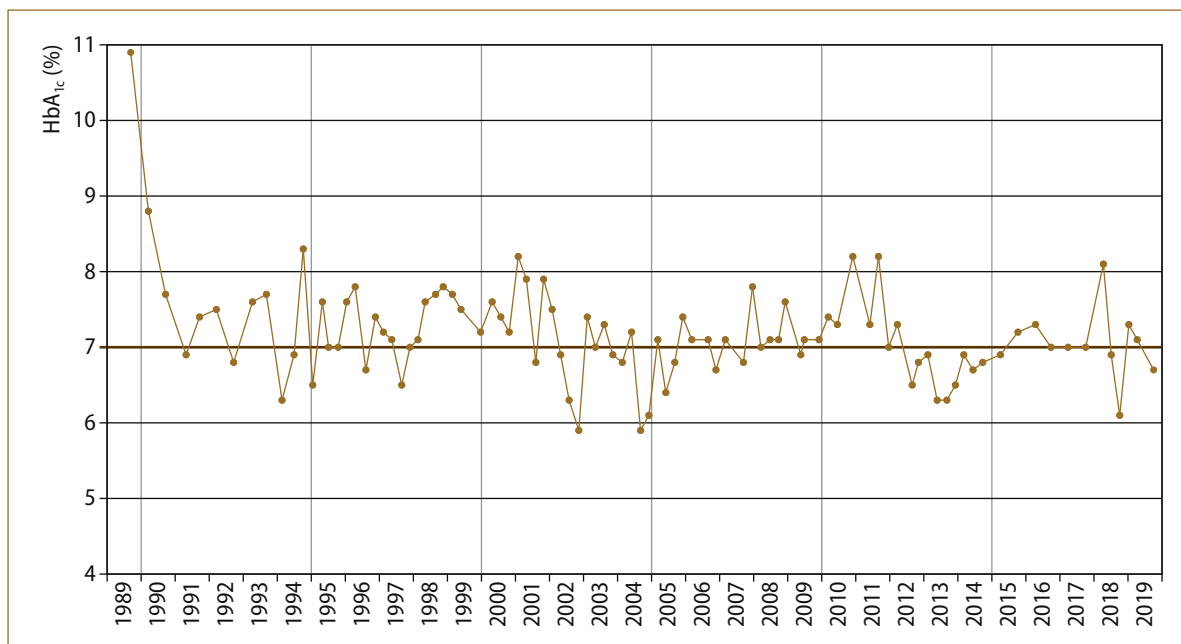
Jó érzés volt olvasni 2017-ben a 2008-ban az MDT által Somogyi Awardban részesült *Simon Heller* véleményét, amely szerint „Nem megfelelő anyagcserevezetés esetén nem arra van szükség, hogy a beteget inzulinpumpa-kezelésre állítsák, hanem mindenképp arra, hogy kiképezzék az intenzív önmenedzselésre. (Ótnapos tanfolyamok keretében.)”³⁴

A további lépés feltételei: áttörés a hazai vércukor-önellenőrzésben, valamint a HbA_{1c}-mérés rutinszerű bevezetésében 1987–88-ban

Egy kis családi vállalkozásnak indult cég, a későbbi 77 Elektronika Kft. 1987-ben alkotta meg az első hazai vércukormérőt, a DCont I-et. Ez a készülék kizárólag a rendelkezésre álló hazai gyártású

alkatrészek felhasználásával készült a Dextrostix-szel történő vércukormérés egzakt kiértékelésére. Első változatából csupán néhány száz, a kissé javított DCont II változatból 1990-ig több mint tízezer készült, ami megindította a hazai cukorbeteg felzárkózását önellenőrzés tekintetében is a nyugat-európai országokban élő diabetesesekhez. Egyúttal lehetővé tette a korszerű intenzív inzulinterápia országos szinten történő rohamos terjedését az 1-es típusú betegek körében.¹

Ugyanezen évben került sor az ország első HbA_{1c}-automatájának beszerzésére és üzembe helyezésére a Péterfy Sándor Utcai Kórházban. Ez volt a másik áttörés, mert a példánkat gyorsan követték az ország kórházaiban és egyetemi klinikáin, és néhány év alatt megteremtődött a diabetesesek kezelésének rendszeres „minőségi” ellenőrzése. Magunk egy 1988-ban *Szövérfy Géza* által megalkotott beteggondozói program, majd ennek továbbfejlesztett változatai révén ez időtől fogva gondozott betegeink minden adatát folyamatosan megőrizhettük, egyes paramétereket pedig grafikus formában is rögzíthettünk. A 2. ábrán egy akkor még fiatal 1-es típusú férfi betegünk HbA_{1c}-szintjének alakulása látható 1989–2019-ig.



2. ábra. Egy férfi betegünk HbA_{1c}-értékeinek változása 1989 és 2019 között

A hazai inzulinterápia helyzete a kilencvenes évek elején

Nem sokkal a rendszerváltást követően a Novo cég bioszintetikus humán inzulinjai mellett 1992-ben megjelentek a Lilly cég szintén bioszintetikus humán inzulinjai. Így az alábbi inzulinok álltak rendelkezésünkre:

- Actrapid HM, Humulin R;
- Monotard HM;
- humán NPH inzulin: Protaphan, majd Insulatard HM, Humulin N.

A humán inzulinok mellett akkor még rendelkezésre állt a sertés amorf cinkinzulin, a Semilente MC, amelynek kulcsszerep jutott a kilencvenes években (l. később).

Az inzulinok 40 E/ml-es koncentrációjú ampullás változatban, valamint (a Monotard és a Semilente kivételével) 100 E/ml-es töménységű, 1,5 ml-es patronos változatban is rendelkezésre álltak. A legelső patronot befogadó pen készülék a NovoPen 1 volt, amelynél nem a gomb forgatásával, hanem a végén lévő gomb nyomogatásával 2 E-enként lehetett beadni az inzulint. Amennyiben a gombot félig nyomták be, páratlan E-ek is injicálhatók voltak. Kezdetben a két cég pen készülékei csereszabatosak voltak, 10 évvel később a már 3 ml-es, cégspecifikus inzulinpatronokat csak saját penjükbe lehetett behelyezni. Az ampullás inzulinok adagolásához már rendelkezésre álltak a piros színű, 40 E/ml-es inzulinra kalibrált, beépített vékony tűs, holttér nélküli fecskendők, ami a korábbiakhoz képest komoly előrelépést jelentett a beteg-komfort szempontjából.

A hajnali jelenség problémája és a Semilente MC „intermezzo” a kilencvenes években

A kilencvenes évekre egy korábban is észlelt probléma nehezítette meg az intenzív (funkcionális) inzulinkezelést, ez a hajnali jelenség egyre gyakoribb észlelése volt. Ennek oka a humán inzulinok hatástartamában volt keresendő. Ugyanis a korábban rendelkezésre álló, marhainzulinokat is tartalmazó készítmények hatástartama igen hosszú volt, később pedig a sertésinzulinoké ugyan rövidebb, de pl. a Monotard MC (30% sertés amorf, 70% sertés kristályos cinkinzulin) hatástartama még mindig

hosszabb volt, mint a humán NPH vagy a Monotard HM inzulinoké.^{35,36}

1991-ben svájci diabetológusok írták le először, hogy a sertés amorf cinkinzulin, a Semilente MC sajátos hatásgörbével rendelkezik.^{37,38} A hatástartama végén – a beadást követő 8-9 óra táján – a vérben az inzulinszint megemelkedik, majd rohamosan csökken. Ennek nyomán kezdtük magunk is alkalmazni funkcionális inzulinkezelés keretei között a Semilente MC inzulint, amellyel lefekvés előtt helyettesítettük az NPH inzulint – sikerrel. Egyre több 1-es típusú betegünk ébredt jó vércukrokkal, csökkentek az éjjeli hypoglykaemiák és stabilizálódott az anyagcsere-helyzetük.^{39,40}

Tapasztalataink nyomán is a Semilente MC lefekvés előtti adása gyorsan elterjedt mind a felnőtt-, mind a gyermekdiabetológusok gyakorlatában.⁴¹ Sajnos a gyártó 2000-ben beszüntette a Semilente MC gyártását és forgalmazását. Betegeink többsége jelentős készleteket halmozott fel belőle, és nagy részük 2001-2002-ig tudta alkalmazni, majd NPH inzulinra visszaváltva a hajnali jelenség újra súlyos problémává vált egészen a glargin inzulin (Lantus) 2003-as megjelenéséig.

A BOT terápia bevezetése 1993-ban

A T2DM-es betegek inzulinra történő állítása 3-4 évtizede komoly nehézségeket okozott. A betegek tiltakoztak, úgy vélték, hogy ha már inzulint kapnak, az diabetesük súlyosbodását jelenti, féltek a tűszúrástól, és többségük végsőig kitarított az orális terápia fenntartása mellett, amely a kilencvenes évek első felében szulfanilurea, elsősorban glibenclamid, majd gliclazid szedését, mellette acarbose és esetleg az igen alacsony hatékonyságú butilbiguanid-készítmény, az Adebit alkalmazását jelentette. A szulfanilurea mellé éjjelre adott bázisinzulin⁴² hamar felkeltette érdeklődésünket, és 1993-ban elkezdtünk szulfanilurearezisztens betegeknek éjjelre Monotard vagy NPH bázisinzulint adni (a betegek felé) azzal az indokkal, hogy az éjjeli inzulin pihenteti a hasnyálmirigyet, fokozza a szulfanilureára való reagálóképességet és nem befolyásolja az életvitelt. Ebbe a terápia-ba egyre több beteg egyezett bele, és azt találtuk, ha 9% alatti HbA_{1c}-szintnél kezdtük el az éjjeli

bázisinzulin adását, akkor az esetek többségében hosszú éveken át fenntartható volt ez a kombinált terápia, ha viszont már e fölött volt a HbA_{1c}-szint, az éjjeli inzulinadás nem vezetett eredményre. Ekkor viszont már a betegek megszokták az inzulinadást, és nem tiltakoztak nagyon a napi kétszeri inzulinra történő átálláskor. Úgy fogalmaztunk, hogy a nappal szulfanilurea, éjjel inzulin kombináció az inzulinkezelés „előszobáját” jelenti, amiből viszonylag könnyű továbblépni (a betegek kevésbé állnak ellent) a napi kétszeri vagy többszöri inzulinadás irányába.^{43,44,45,46}

A következő néhány évben – példánk nyomán is – a későbbi BOT (basal augmented oral therapy) egyre jobban terjedt Magyarországon is. Meg kell jegyezni, hogy 1997-ig az Egyesült Államokban sem alkalmazták a metformint, amely 1999-ben jelent meg Magyarországon, és ezért akkor másképp értelmezték azt a BOT kezelést, amely napjainkban metformin + más (manapság folyamatosan változó és bővülő) orális antidiabetikum melletti éjjeli inzulinadást jelent.

A DCCT és előzményei Európában és az Egyesült Államokban

Az eddigi fejtegetésektől függetlenül az intenzív inzulinkezelés irányába a kilencvenes években világszerte végbement elmozdulást az amerikai DCCT eredményeinek közzététele jelentette.⁴⁷ Ugyanis a hazai diabetológia akkortájt szorosabban kötődött a német nyelvterület diabetológiai gyakorlatához, illetve az EASD-hez, amelyben dominált a német hatás. Mivel az ICT (MDI) az eddig leírtak alapján e területről (NSZK, Ausztria) indult ki, a kilencvenes évek elején már a hazai 1-es típusú diabetesesek legalább 80%-át napi 4-5-szöri inzulinadagolással kezelték. Ezzel egy időben viszont az Egyesült Államokban a T1DM kezelési gyakorlatában az esetek több mint 99%-ában a napi egyszeri vagy kétszeri inzulinadás volt a jellemző. Ezt a falat törte át a DCCT, és bár lassan, de a tengerentúlon, majd világszerte domináló kezelési móddá vált az ICT mind a felnőtt, mind a gyermek 1-es típusú diabeteses kezelésében,⁴⁸ valamint egyre inkább előretört az inzulinkezelésre szoruló 2-es típusú diabetesesek terápiajában is.⁴⁹

Szemi-intenzív inzulinkezelés

Már a nyolcvanas évek közepén, amikor az ICT-re történő átállást elkezdtük, esetenként 1-es típusú diabeteses betegeinknél, de főként 2-es típusúak esetében a kétszeri inzulinadásról történő továbblépést a napi háromszori inzulinadás formájában oldottuk meg. Ezalatt azt értettük, hogy a reggeli gyors hatású + elhúzódó hatástartamú inzulin kombinációjának (később gyárilag előkevert inzulinok) alkalmazása mellett az esti kombinált inzulin két részre bontottuk: vacsora előtti gyors hatású, majd lefekvés előtti elhúzódó hatású inzulinra.¹² Erre azért volt szükség, hogy a reggeli vércukor-emelkedést – akár a vacsora előtt alkalmazott elhúzódó hatású inzulin nem kielégítő hatástartamára, akár a hajnali jelenségre volt visszavezethető – lehetőség szerint kivédjük, vagy legalábbis mérsékeljük. Másfél évtizeddel később ennek a kezelési módnak *Jermendy* a „szemi-intenzív inzulinkezelés” elnevezést adta.⁵⁰

Az inzulinpumpa-kezelés kezdetei

Bár szélesebb körben az ezredforduló után terjedt el, már a nyolcvanas évek derekán elkezdődött az inzulinpumpa-kezelés Magyarországon is. A felnőtt diabetológiában *Tamás* és *mtsai*,⁵¹ a gyermekdiabetológusok között pedig dominálón *Soltész* és *mtsai* tették meg a pumpahasználatban az első lépéseket.^{52,53}

Analóg inzulinok megjelenése

Akármilyen mértékű előrelépést jelentett is a múlt század utolsó másfél évtizedében az ICT/MDI bevezetése, a rendelkezésre álló humán inzulinok alkalmazásával nem tudtuk leképezni a fiziológias inzulinszekréciót. Ez mind az étkezések előtt alkalmazott gyors hatású inzulinok túl lassú hatáskezdetére és túl hosszú hatástartamára, mind pedig az étkezési szünetekben és éjjel nem a fiziológias-hoz közeli inzulinszinteket biztosító bázisinzulinokra volt visszavezethető.

Ebben a helyzetben jelentett minőségi változást az első gyors hatású inzulinanalóg-készítmény, a lispro megjelenése hazánkban is 1997-ben.^{54,55,56,57}

Az első analóg bázisinzulin, a glargin (Lantus) 2003. évi megjelenésével újabb forradalmi változás következett be az intenzív inzulinkezelésben, amit a második generációs új bázisinzulinoknak az új évezred második évtizede közepén történő megjelenése tett teljessé.

Az új évezred kihívásai

A múlt század utolsó másfél évtizede a korszerű inzulinterápia virágkorának és szárba szökkenésének az időszaka volt világszerte, így hazánkban

is. A diabetológusoknak számos kihívással kellett szembesülniük, amelyeket a lehetőségek függvényében sikerült egyre jobban megoldani. Az e területen Magyarországon végbement fejlődés hazánkat az európai diabetológia élvonalába emelte, ahol napjainkig is sikerült megmaradnia. Az új évezred kihívásai középpontjában az újabb és újabb inzulinanalógok, az inzulinpumpa-kezelés és a szöveti glükóz-monitorozás áll, amelyek nagymértékben megpezsdítették a hazai szakemberek publikációs aktivitását is, amely szinte exponenciális növekedést mutatott. Ennek a bemutatása azonban már nem a szerzők feladata.

Irodalom

- Fövényi J: A vércukor-önellenőrzés hazai története. *Diabetologia Hungarica* 1995; 3(5): 273-282.
- Fövényi J: Extrém hosszú tartamú 1-es típusú diabetes mellitus ritka esete. *Orv Hetil* 2020; 161(5): 193-197. DOI: 10.1556/650.2020.31663
- Berger M, Jörgens V, Fövényi J: Gyakorlati inzulinterápia. Springer Hungarica, Budapest, 1991.
- Poulsen JE: Features of the history of diabetology. Munksgaard, Copenhagen, 1982.
- Tamás Gy: Inzulin a diabetes gyógyításában. (in: Magyar I, Tamás Gy [szerk.]: *Diabetes mellitus*. Medicina Könyvkiadó, 1979.) pp. 192-202.
- Fövényi J: Az inzulinkezelés (Fövényi J, Arnold C, Andor M [szerk.]: *Cukorbetegség. Megelőzés-Kezelés-Gondozás*. 2. átdolgozott kiadás, Medicina Könyvkiadó, Budapest, 1986.) pp. 101-165.
- Jermendy Gy: Az inzulinkezelés fejlődésének lehetőségei Magyarországon. (in: Winkler G, Jermendy Gy [szerk.]: *A magyar diabetológia története*. Tudomány Kiadó, 2008.) pp. 93-99.
- Skyler JS: Self monitoring of blood glucose. (in: Defronzo RA, Ferranini E, Keen H, Zimmet P [Eds.]: *International Textbook of Diabetes mellitus*. Wiley, 2003.) pp. 1671-1683.
- Czerwenka-Howorka K, Bratusch-Marrain P, Waldhäusl W: Algorithmen der normoglykämischen Insulinsubstitution bei Typ I Diabetes: Erste Langzeitergebnisse. *Wiener klin Wschr* 1984; 14: 558-559.
- Mühlhauser I, Jörgens V, Berger M, Graninger W, Gürtler W, Kunz A, et al.: Bicentric evaluation of a teaching and treatment programme for type I (insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetologia* 1983; 25: 424-430. DOI: 10.1007/BF00284453
- Berger M, Jörgens V, Mühlhauser I: Die Bedeutung der Diabetikerschulung in der Therapie des Typ I Diabetes. *Dtsch Med Wschr* 1983; 11: 424-430. DOI: 10.1055/s-2008-1069573
- Fövényi J: Inzulinkezelés. (in: Fövényi J, Halmos T, Pogátsa G [szerk.]: *Diabetológia*. Háziorvosi könyvek. 1. kiadás, Springer Hungarica, Budapest, 1993.) pp. 31-49.
- Tamás Gy, Kerényi Zs, Iván G: Multiple insulin injection regimens. *Diabetic Med* 1991; 8: 391.
- Tamás Gy, Baranyi É, Kerényi Zs: Diabetes mellitus és normoglykaemia: A Magyar-iskola korai törekvései. *Magy Belorv Arch* 1994; 47: 227-228.
- Tamás Gy, Kerényi Zs: Intenzív inzulinkezelés 1. A megvalósítás eszköztára. *Magy Belorv Arch* 1995; 48: 153-157.
- Iván G, Kerényi Zs, Tamás Gy: Intenzív inzulinkezelés 2. Az egyszeri és kétszeri bázisinzulint alkalmazó rendszerek retrospektív összehasonlító vizsgálata IDDM-ben. *Magy Belorv Arch* 1995; 48: 159-161.
- Tamás Gy, Kerényi Zs: Intenzív inzulinkezelés I. típusú diabetesben. *Diabetologia Hungarica* 1996; 4(Suppl. 2): 73-76.
- Tamás Gy: Insulinkezelés. (in: Halmos T, Jermendy Gy [szerk.]: *Diabetes mellitus*. Medicina, 1997.) pp. 231-259.
- Tabák GyÁ, Tamás Gy, Vargha P, Kerényi Zs: Az inzulinigény változása a menstruációs ciklus során IDDM-es betegekben. *Diabetologia Hungarica* 1998; 6(2): 85-92.
- Baranyi É, Tamás Gy, Egedy J: Terhesség és diabetes. (in: Halmos T, Jermendy Gy [szerk.]: *Diabetes mellitus*. Medicina, Budapest, 1997.) pp. 561-574.
- Fövényi J, Szövérfy G, Thaisz E, Lehotkai L: Funkcionális inzulinkezeléssel szerzett tapasztalatok: az anyagcserehelyzet és a paciens-együtműködés alakulása. *Orv Hetil* 1991; 132: 1963-1970.
- Fövényi J, Szövérfy G, Thaisz E, Lehotkai L: Anislerung der die Effektivität der intensivierten konventionellen Insulintherapie (ICT) beeinflussenden Faktoren. *Akt Endokrin Stoffw* 1991; 12: 165.
- Fövényi J, Szövérfy G, Thaisz E, Lehotkai L, Sallai T: Experiences with functional insulin substitution: a follow-up study on control and patient compliance. *Act Med Hung* 1992/93; 49: 53-64.
- Fövényi J: Funkcionális inzulinterápia. (in: Halmos T, Jermendy Gy [szerk.]: *Diabetes mellitus*. A cukorbetegség klinikai vonatkozásai. Medicina Könyvkiadó, 1997.) pp. 260-267.
- Howorka K, Fövényi J: Funkcionális inzulinterápia. Springer Hungarica, Budapest, 1997.
- Fövényi J: Az intenzív inzulinkezelés ábcéje. Medicina Könyvkiadó, 2000.
- Fövényi J, Hidvégi T, Jermendy Gy, Karádi I, Pogátsa G, Tamás Gy: A diabetes mellitus kórisztémzése, kezelése és gondozása. (Módszertani levél) *Diabetologia Hungarica* 1999; 7(1): 43-57.
- Fövényi J, Thaisz E, Lehotkai L, Grosz A, Sallai T, Kocsis Gy: Long term intensive insulin treatment in type 1 diabetic patients: effect on HbA_{1c}, body weight, serum lipids and renal function. *Diabetes Res Clin Pract* 2000; 50(Suppl. 1): S221.
- Thaisz E, Rappai Á, Fövényi J, Sallai T: Screening and care of gestational and insulin-dependent diabetic pregnancies: The first four years' experience. *Diabetes Nutr Metab* 1993; 6: 373-375.
- Vándorfi Gy: Életminőség intenzív inzulinkezelés mellett. *Diabetologia Hungarica* 1996; 4(2): 95-98.
- Fövényi J: Cukorbeteg gondozás, a paciensnevelés jelentősége. (in: Halmos T, Jermendy Gy [szerk.]: *Diabetes mellitus*. A cukorbetegség klinikai vonatkozásai. Medicina Könyvkiadó, 1997.) pp. 293-300.
- Berger M, Fövényi J: I „postgraduate courses” dell EASD in Europa centrale e orientale dal 1991 al 1995. Un' esperienza di solidarietà. *Giornale Italiano di Diabetologia* 1995; 15: 199-203.

33. Fövényi J: A páciensedukáció hazai története. (in: Winkler G, Jermendy Gy [szerk.]: A magyar diabetológia története. Tudomány Kiadó, 2008.) pp. 263-280.
34. Heller S: Relative effectiveness of insulin pump treatment over multiple daily injections and structured education during flexible intensive insulin treatment for type 1 diabetes: cluster randomised trial (REPOSE). *BMJ* 2017; 356: j1285. DOI: 10.1136/bmj.j1285
35. Bolli GB, Gerich J: The „dawn phenomenon” – a common occurrence in both non-insulin-dependent and insulin-dependent Diabetes mellitus. *NEJM* 1984; 310: 746-751. DOI: 10.1056/NEJM198403223101203
36. Perriello G, De Feo P, Bolli GB: The dawn phenomenon: nocturnal blood glucose homeostasis in insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetic Med* 1988; 5: 13-21. DOI: 10.1111/j.1464-5491.1988.tb00934.x
37. Strasser D, Nützi E, Spinass GA, Berger W: Treatment of early morning hyperglycemia in Type I diabetics with amorphous zinc insulin (Semilente®) at bedtime. *Horm Res* 1993; 39: 173-178. DOI: 10.1159/000182731
38. Holl RW, Teller WM, Heinze E: Semilente insulin at bedtime is superior to NPH insulin in adolescents with Type-I-diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1996; 104: 360-364. DOI: 10.1055/s-0029-1211468
39. Fövényi J, Szóvérfy G: A „hajnali jelenség” jelentősége és kivédési lehetőségei a korszerű inzulinterápia keretei között. *Diabetologia Hungarica* 1993; 1: 21-26.
40. Fövényi J, Thaisz E, Lehotkai L, Grosz A: A „hajnali jelenség” (dawn phenomenon) kezelése amorf cinkinzulinnal (Semilente MC) intenzív inzulinterápián lévő cukorbetegekben. *Magy Belorv Arch* 1995; 3: 147-150.
41. Barkai L, Soós A, Madácsy L: A hajnali jelenség kezelése amorf cinkinzulinnal (Semilente MC) serdülőkorú inzulin-dependens cukorbetegekben. *Diabetologia Hungarica* 1998; 6(3): 143-148.
42. McIntire HD, Ma A, Bird DM, Patterson CA, Cameron DP: Chronic sulfonylurea therapy augments basal and meal-stimulated insulin secretion while attenuating insulin responses to sulfonylurea per se. *Diabetes Care* 1992; 15: 1534-1540. DOI: 10.2337/diacare.15.11.1534
43. Fövényi J, Thaisz E, Lehotkai L, Grosz A, Sallai T: Szulfanilurea és inzulin kombinációs kezelés késői szulfanilurea rezisztens cukorbetegekben. *Med Univ* 1996; 29: 369-374.
44. Fövényi J: Sulfonylurea és inzulin együttes alkalmazása. (in: Halmos T, Jermendy Gy [szerk.]: Diabetes mellitus. A cukorbetegség klinikai vonatkozásai. Medicina Könyvkiadó, 1997.) pp. 267-271,
45. Fövényi J, Grosz A, Thaisz E, Lehotkai L, Sallai T, Kocsis Gy: Nappal szulfanilurea – este inzulin kombinált kezelés II. típusú diabetesben. *Magy Belorv Arch* 1997; 50: 607-613.
46. Fövényi J, Thaisz E, Lehotkai L, Grosz A, Sallai T, Kocsis Gy: Combined bedtime insulin-daytime sulphonylurea vs. insulin therapy alone in secondary failure of NIDDM patients. *Diabetologia* 1996; 39(Suppl.1): A33.
47. DCCT Research Group: The effect of intensive treatment of the diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *New Engl J Med* 1993; 329: 977-986. DOI: 10.1056/NEJM199309303291401
48. Mosdósi B, Hermann R, Soltész Gy: A gyermekkori inzulin-dependens diabetes mellitus kezelési protokolljainak összehasonlító vizsgálata. *Diabetologia Hungarica* 1999; 7(2): 109-112.
49. Pogátsa G: A DCCT és a UKPDS adatainak retrospektív elemzése – gondolatok a Hoechst-Marion-Roussel (Aventis) által 1999-ben rendezett EASD praesymposium alapján. *Diabetologia Hungarica* 2000; 8: 115-119.
50. Jermendy Gy és a „Szemi-intenzív inzulinterápia munkacsoport tagjai: Szemi intenzív inzulinkezeléssel szerzett tapasztalatok 2-es típusú cukorbetegségben. *Diabetologia Hungarica* 2001; 9(3): 125-130.
51. Hermányi I, Tamás Gy, Flautner LZ, Szabó L, Egyed J: Hordozható, folyamatos insulint adagoló pumpa perioperatív alkalmazása diabetes mellitusban szenvedő betegekben. *Orv Hetil* 1984; 125(18): 1013-1019.
52. Soltész Gy, Molnár D, Decsi T, Hamar E, Klujber L: Hordozható insulín pumpa-kezelés diabeteses gyermekekben. *Orv Hetil* 1988; 129(10): 601-608.
53. Soltész G, Molnár D, Decsi T, Hamar A, Klujber L: The metabolic and hormonal effects of continuous subcutaneous insulin infusion therapy in diabetic children. *Diabetologia* 1988; 31: 30-34.
54. Gerő L: Insulin analógok kifejlesztésének és alkalmazásának elméleti háttere. *Diabetologia Hungarica* 1997; 5(1): 13-18.
55. Tamás Gy: Az első elérhető humán inzulinanalóg: irodalmi áttekintés és gondolatok a lispro (Humalog) klinikai alkalmazási lehetőségeiről. *Diabetologia Hungarica* 1997; 5(2): 77-82.
56. Fövényi J: Inzulinkezelés. (in: Fövényi J, Halmos T, Pogátsa G (szerk.): *Diabetologia*. 4. átdolgozott kiadás, Springer Tudományos Kiadó, 1999.) pp. 64-86.
57. Barkai L, Soós A, Fehér A: Lispro inzulin kezelés hatásának vizsgálata diabeteses gyermekekben és adollescensekben. *Diabetologia Hungarica* 2000; 8(4): 229-233.