

A 2-es típusú diabétesz kezelésének hazai szemlélete és gyakorlata a Delphi-konszenzus tükrében

Várkonyi Tamás dr.,¹ Balogh Zoltán dr.,² Brasnyó Pál dr.,³ Mazzag Bálint⁴

¹ Szegedi Tudományegyetem, Szent Györgyi Albert Orvostudományi Kar, Belgyógyászati Klinika, Szeged

² Debreceni Egyetem Klinikai Központ, Általános Orvostudományi Kar, Belgyógyászati Intézet, Debrecen

³ Siófoki Kórház és Rendelőintézet Belgyógyászati Osztály, Siófok

⁴ Budapesti Corvinus Egyetem, Research Flow Kft., Budapest

Kulcsszavak

- klinikai inercia
- Delphi-konszenzus
- betegségmódosító terápia
- 2-es típusú diabétesz
- ajánlás

Összefoglalás

A 2-es típusú diabétesz kezelésében 2008-ban jelentős változást hozott, hogy a glükocentrikus terápiás szemlélet kiegészült további olyan, a diabetológiában mérföldkőnek tekinthető megállapítással, ami azonos fontosságra emelte a vércukorcsökkentéssel a beteg globális állapotát figyelembe vevő, azt akár befolyásolni képes antidiabetikus kezelés fontosságát. Ha nem történik meg időben a megfelelő terápia bevezetése vagy annak intenzifikálása, akkor az érintett betegek életkilátása romolhat. Felmértük tehát, hogy a terápiát érintő elvek hogyan épülnek be a szakmai köztudatba, lehetőséget adva arra, hogy megtaláljuk az eszközöket a naprakész adatokkal alátámasztott terápiaindítás eléréséhez. A Delphi-módszert alkalmaztuk, melynek lényege a diabetológiában jártas szakemberek több fordulóban történő megkérdezése, majd a válaszok több iteráción keresztüli begyűjtése. A résztvevők értékelték a feltett állításokat egy 1-5-ig terjedő Likert-skálán. A hazai diabéteszellátásban dolgozó és licencvizsgával rendelkező szakorvosokat kértünk fel, és összesen két iterációban értékeltük a konszenzus meglétét, mértékét és egységességét. Az első iterációban 47 szakorvos vett részt, mindkét kérdőívet 39 fő töltötte ki. Az eredmények szerint a diabetológusok egységesek a holisztikus megközelítést illetően, a betegséget befolyásoló kezelés fontosságáról, illetve a korai kardio-renális metabolikus kezelés megvalósításáról. Ismerik a legújabb nemzetközi és hazai irányelveket, de azok átültetése

a gyakorlatba nem valósult meg maradéktalanul. Szükséges lehet a metformin utáni terápiaválasztás pontosítása, illetve annak eldöntése, hogy terápiás csoportot vagy egyes evidenciával bíró gyógyszereket válasszanak-e. Fontosnak tartják, hogy a beteg ellátásában részt vevő valamennyi fél együttműködjön és kezdeményező legyen a terápiamódosításban, ha kardiovaszkuláris és renális szempontból előnyös szer válik szükségessé. A betegek gondozásának és önellenőrzésének javítása is fontos cél a diabetológusok számára.

Key words

- clinical inertia
- Delphi consensus
- disease modifying drug
- guideline
- type 2 diabetes

National approach and practice in the treatment of type 2 diabetes in the light of a Delphi consensus

The treatment of type 2 diabetes significantly changed in 2008, when the glucocentric therapeutic approach was supplemented by additional findings about the importance of treatment that takes the global condition of the patient into account. These therapies may modify the metabolic disease nowadays. If the appropriate treatment is not introduced or intensified in time, the life expectations of the patients may deteriorate. We therefore assessed how the principles of the therapy selection are integrated into the professional public opinion, giving the opportunity to support the decision making regarding the initiation of therapy. We applied the Delphi method, the essence of which is to interview experts in diabetes in several rounds, and then collect the answers through several iterations. The participants rated the statements on a 1–5 Likert scale. We asked specialists who work in the national diabetes care and have a license exam. The existence, the extent and the uniformity of the consensus were evaluated in two iterations. 47 specialists participated in the first iteration, 39 of them completed both questionnaires. According to the results, the diabetologists are united in the holistic approach, the importance of treatment modifying the disease, and the implementation of early cardio-renal metabolic treatment. The participants are aware of the latest international and national guidelines, but these have not been fully implemented in practice. It may be necessary to clarify the choice of therapy after metformin, and to decide whether to choose a therapeutic group or certain drugs with evidence. It is considered important that all parties involved in the patient's care cooperate and play an initiative role in changing the therapy if a drug beneficial from a cardiovascular and renal point of view becomes necessary. Improving patient care and self-monitoring is also an important goal for diabetologists.

A 2-es típusú cukorbetegségben (T2DM) a terápia sikere sok tényezőn múlik, ami részben a rendkívül összetett etiológiával, részben pedig az orvostól és a betegtől elvárt teendők sokaságával magyarázható. Nem vitás, hogy a kialakulásért és a progresszióért

felelős kóroktani tényezők közül mindazokat befolyásolnunk kell, amiket a rendelkezésre álló terápiás opciók lehetővé tesznek. Az anyagcsere-állapotot fókuszba helyező „glükocentrikus” terápiás szemlélet 2008 után egészült további olyan, a diabetológiában mérföldkőnek

tekinthető megállapítással, ami azonos fontosságra emelte a vércukorcsökkentéssel a beteg globális állapotát figyelembe vevő, azt akár befolyásolni képes antidiabetikus kezelés fontosságát.¹ Az SGLT-2-gátlókkal, illetve a GLP-1-receptoragonistákkal végzett kardiovaszkuláris (CV) végpontú vizsgálatok robusztus előnyt igazoló eredményei szükségessé tették a T2DM kezelésében alkalmazott terápia új definiálását, mely szerint ezen két terápiás csoport betegséget befolyásoló kezelést biztosít (az eredeti angol elnevezés szerint „disease modifying treatment”). Az előnyös hatással kapcsolatos meggyőződést tovább erősítette az a tény, hogy egyes SGLT-2-gátlók már nem diabéteszes populációban is terápiás befolyással bírnak a szívelégtelenség, illetve a krónikus vesebetegség progressziójára.^{2,3,4,5,6,7}

Annak ellenére, hogy a 2000-es évtized közepe óta egyre bővülő terápiás innováció tanúi lehetünk a diabetológiában, annak eredményei korlátozottan érvényesülnek a mindennapi gyakorlatunkban mind a mai napig. Egy nemzetközi, 13 országban végzett keresztmetszeti vizsgálat egyrészt a T2DM-es betegek CV betegsége prevalenciájának megállapítását, másrészt az igazoltan CV előnnyel bíró antidiabetikumok felírásának feltérképezését tűzte ki célul. A CAPTURE vizsgálatba közel 10 000 T2DM-es beteg került beválasztásra, akiknek 34,8%-a szenvedett CV betegségben.⁸ Az összes beteg 21,9%-a részesült GLP-1-receptoragonista és/vagy SGLT-2-gátló kezelésben; ez az arány nem mutatott érdemi eltérést a CV betegségben szenvedő (21,5%) és nem szenvedő (22,2%) betegek esetében. A betegek egyharmadában tehát számítanunk kell szív- és érrendszeri betegség jelenlétére, azonban közülük az állapotot módosító terápiában csak egyötödük részesül. A szükséges kezelés elmaradása komoly hátrányt okoz ennek a populációnak, hiszen ismert, hogy csökken a várható élettartam együttesen fennálló T2DM és vaszkuláris társbetegségek (akut myocardialis infarctus [AMI], stroke) esetén, ennek kockázata akár 3,7–6,9-szeres is lehet.⁹ Magyarországi adatok szerint is több mint 152 000 beteg adatait követve a T2DM-ben már a diagnózistól számított első 4 hónapban belül szignifikánsan magasabb a mortalitás a kontrollhoz képest (kockázati esélyhányados [HR]: 2,16), és a halálozási arány 8,8% volt a körükben 2,3 év alatt.¹⁰ Ugyancsak hazai adatok szólnak a felírt innovatív szerek

perzisztenciájának drámai romlásáról: 2 év alatt közel a felére csökken ezen szerek kiváltása.¹¹ A beteg számára tehát a metabolikus hatékonyságon túl további célszervvédelmet, illetve a mortalitáscsökkenést biztosító terápiák alkalmazása sok esetben elmarad, ami a kezelés inerciájára utal. A kifejezés az értelmező szótár szerint erőtlenséget, tehetetlenséget jelent. A diabetológiában ez azt jelenti, hogy nem történik meg időben a gyógyszeres terápia bevezetése vagy annak intenzifikálása olyan diabéteszes betegekben, akiknek az egészségi állapota valószínűleg javult volna ezektől a beavatkozásoktól. Azt is inerciának tekintjük, ha hiányzik a megfelelő célok kitűzése, ami a kezelési eredményesség érdekében elengedhetetlen. Az inercia okaként az orvos oldaláról többek között az időhiányt, az irányelvek ismeretének hiányát, az új terápia kezdésével kapcsolatos késlekedést, a titrálás elrendelésének elmaradását és a proaktív szemlélet hiányát említik.¹² Az egészségügyi rendszert illetően az új szerekkel kapcsolatos bürokratikus akadályokat, a rendszeres továbbképzés gyengeségét és a döntéshozatalban nyújtott támogatás hiányát vetik fel.¹³ A betegek szövődményeinek hatékony megelőzése céljából meg kell tudnunk, hogyan gondolkodnak a betegeket gondozó orvosok, mi lehet részükről az oka az inerciának. A fentiek alapján az új terápiás lehetőségek publikálásra kerülnek, részét képezik a mostanában már évente megjelenő hazai és nemzetközi irányelveknek. Nem tudjuk azonban, hogy ezek az elvek, elvárások hogyan épülnek be a szakmai köztudatba, ha igen, akkor hogyan és milyen gyorsan változtatják meg az orvosok hozzáállását. A korábbi inerciát célzó leíró vizsgálatok statikus módon a gyógyszerírás preferenciáit vizsgálták, szükségesnek látszik azonban továbblépni és a szakmai meggyőződést, valamint annak változtathatóságát vizsgálni. Az ezeket megadó új adatok lehetőséget adhatnak arra, hogy a betegek érdekében megtaláljuk az eszközöket a naprakész adatokkal alátámasztott terápiaindítás eléréséhez.

I MÓDSZERTAN

A kérdőívet és az értékelési kritériumokat egy három főből álló steering committee dolgozta ki, melynek elnöke *prof. dr. Várkonyi Tamás*, további két tagja pedig *dr. Balogh*

Zoltán és dr. Brasnyó Pál. A szponzor a Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG Magyarországi Fióktelepe volt.

A Delphi-módszer egy, a jövőre vonatkozó csoportos előrejelzési kvalitatív metódus, melynek segítségével feltárhatóak a fejlődés jövőbeni fő irányvonalai, a várhatóan bekövetkező események és azok időrendi sorrendje. Az eljárás lényege adott témában jártas szakemberek több fordulóban, iterációban történő megkérdezése, majd a válaszok begyűjtése. Iterációnak nevezzük valamely eljárás ismétlődő végrehajtását. A Delphi-módszer alapján elkészült kérdőív mentén kérjük a résztvevőket online felmérés formájában, hogy értékeljék a feltett állításokat egy 1–5-ig terjedő Likert-skálán (1=egyáltalán nem értek egyet; 2=nem értek egyet; 3=valamennyire egyetértek; 4=egyetértek; 5=teljes mértékben egyetértek), amelyben az 1–2-es válaszok az egyet nem értést, míg a 3–5-ös válaszok az egyetértést fejezik ki.

Az iterációkban külön-külön vizsgálható három fő leíró statisztikai jellemző:

1. A konszenzus megléte: amennyiben a válaszadók több mint kétharmada (66,6%-a) 3, 4 vagy 5-ös választ adott, akkor az adott item kapcsán úgy tekintjük, hogy kialakult a konszenzus. Az elemzés során megkülönböztetünk konszenzust (66,6–90%-ig) és erős konszenzust (90%-felett). Fontos kiemelni, hogy ebben a módszertanban csak a pozitív konszenzus keresésére fókuszáltunk.
2. A konszenzus mértéke: azon itemeknél, amelyeknél konszenzus született, a kizárólag konszenzust jelentő (3, 4 és 5-ös) válaszok átlagát számoljuk ki. Ez az érték 3 és 5 közé kell, hogy essen és amennyiben kisebb, mint 4, úgy alacsonyabb mértékű konszenzusról beszélhetünk, míg ellenkező esetben (4 és 5 közötti átlagnál) magasabb mértékű konszenzust jelenthetünk ki.
3. A konszenzus egységessége: szintén azon kérdésekre fókuszálva, amelyeknél konszenzust találtunk, megvizsgáljuk a kizárólag konszenzust kifejező válaszok relatív és abszolút gyakoriságát. Amennyiben egy adott érték tartalmazza a konszenzust kifejező válaszok több mint kétharmadát (66,6%-át), úgy a konszenzust egységessnek nevezzük, míg, ha egyik érték sem tartalmazza a válaszok kétharmadát, úgy nem egységess konszenzust találtunk.

A részvételre olyan, magyarországi diabéteszellátásban dolgozó és diabetológia licencvizsgával rendelkező szakorvosokat kértünk fel, akik a beválasztási kritériumoknak megfeleltek (aktív diabetológus, legalább heti 20 kezelt T2DM-es beteg és legalább 5 év releváns szakmai gyakorlat).

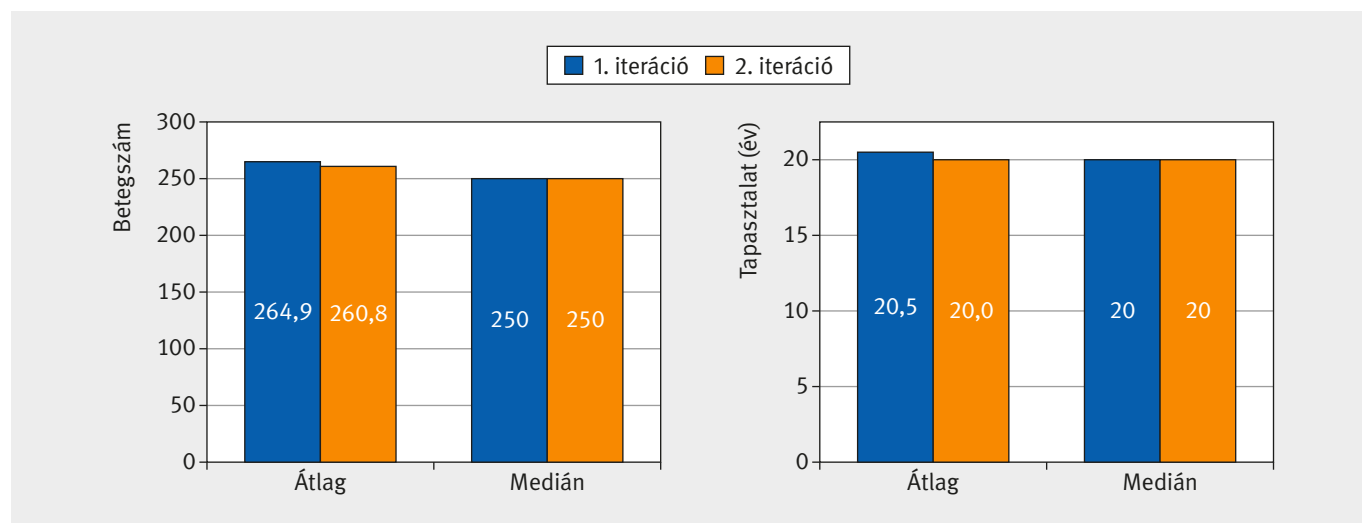
ELEMZÉS

A jelen vizsgálat egy két iterációval tervezett Delphi-típusú konszenzuskutatás, melyben betegek bevonása nem történt. A konszenzus kérdőívet egy, a magyarországi diabetológus szakértőkből álló steering committee segítségével állítottuk össze.

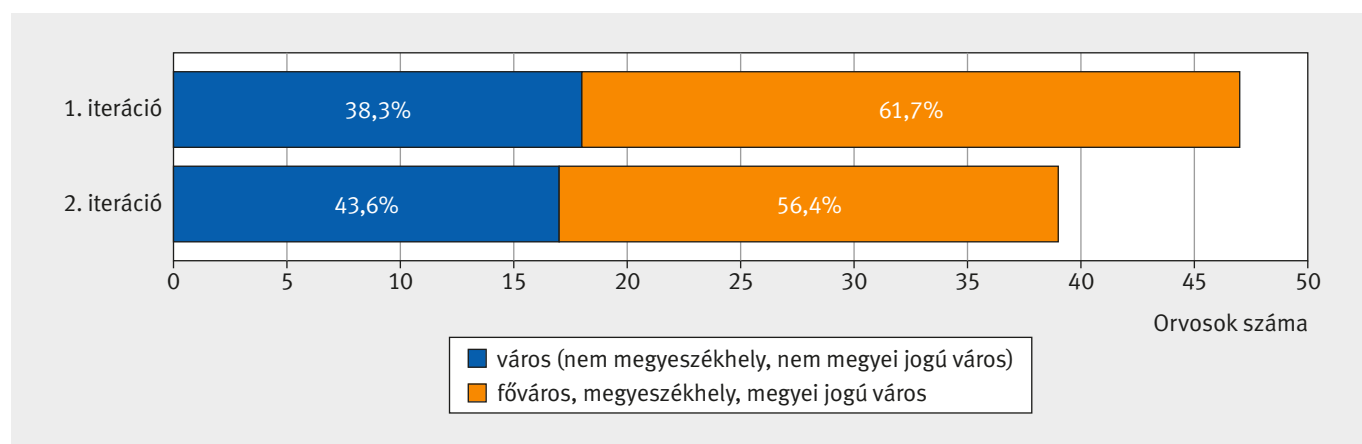
A Delphi-konszenzuskérdőívek két iterációja között több hónapos szünetet tartottunk, így az első iteráció 2022. 03. 08. és 2022. 05. 20. között történt, míg a második iterációra 2022. 09. 16. és 2022. 10. 21. között került sor. Az első iterációban 47 szakorvos vett részt, mindkét kérdőívet 39 fő töltötte ki. A két iteráció között a konszenzusban részt vevő orvosok megkapták az első iteráció összesített eredményeit, valamint a steering committee által megfogalmazott szakmai visszajelzéseket, véleményeket az adott állítások kapcsán.

A lecsökkent mintaelemszám miatt az első iteráció három fő konszenzust leíró statisztikáját újraszámoltuk azon 39 fő válaszaiban is, akik mindkét iterációban részt vettek, hiszen a válaszok változása vagy akár a konszenzus statisztikáinak nominális erősödése vagy gyengülése azonos mintaelemszám mellett hasonlíthatóak össze egy bizonyos kérdésre. Azonban minden kérdésben a legfontosabb mutató a végleges iterációban szereplő konszenzus statisztikái, amelyek a válaszok eloszlására fókuszálnak, így az összehasonlítás folytatódhat.

Az 1. ábra alapján a panelba bevont 47 szakorvosról elmondhatjuk, hogy átlagosan 265 beteget kezeltek, míg átlagos szakmai tapasztalatuk 20,5 év volt. Megállapítható, hogy a kiugró értékek nem nyújtották el az eloszlást, hiszen a medián értékek nagyjából megegyeznek az átlaggal. Ha a két iteráció közötti különbséget nézzük, akkor látható, hogy a második iterációra mind a betegszám, mind pedig a szakmai tapasztalat átlagos értéke minimálisan csökkent, ez azonban nem mondható szignifikánsnak, továbbá a medián értékek ugyanakkorák maradtak.



1. ábra. Az egy főre jutó, rendszeresen kezelt betegek száma, illetve a szakmában eltöltött gyakorlati idő (év) átlagos és medián értéke a felmérésbe bevont szakorvosok körében



2. ábra. A bevont szakorvosok területi megoszlása – Első iterációban 47 orvos, míg a másodikban 39 orvos vett részt

A 2. ábrán látható településtípus szerinti megoszlás alapján a második iterációban kisebb számban vettek részt a fővárosban, megyeszékhelyen vagy megyei jogú városban foglalkoztatott szakorvosok, az első iterációhoz képest 62%-ról 56%-ra csökkent arányuk. Ez a különböző kérdésekre feltett válaszokban ugyan mutathat hatást, azonban a jelen elemzésben a mindkét iterációban részt vevő 39 orvos válaszaiból kapott eredményt vettük alapul.

I EREDMÉNYEK ÉS SZAKÉRTŐI VÉLEMÉNY

Szemlélet: hogy tekintik az orvosok a betegséget és annak kezelését?

A T2DM gondozása során alapvetően fontos a szövődmények és a korai halálozás megelőzése, a diabéteszes egyének életminőségének javítása.¹⁴ Ezt a szemléletet tükrözi vissza a hazai felmérés is.

„A 2-es típusú diabéteszes kezelés legfontosabb célja az életkilátások javítása, a korai halálozás csökkentése.”

A konszenzus az első és második iterációban egyaránt 100% volt, a konszenzus mértéke igen magas 4,8, illetve 4,7 volt.

Jóllehet az egyénileg meghatározott HbA_{1c}-célérték elérése továbbra is kiemelt cél, azonban egyre inkább előtérbe kerül a célszerv-károsodásokat (vesék, szív stb.) megelőző, preventív terápiás szemlélet. Ebben a kérdés-körben a megkérdézett diabetológus szakemberek között igen erős egyetértés volt tapasztalható.

„A 2-es típusú diabétesz önmagában – társbetegség nélkül is – indokolja a kardio-renális szempontból védelmet biztosító antidiabetikum korai indítását.”

A konszenzus mindkét iterációban 100% volt, a konszenzus mértéke is igen magas, 4,7, majd a 2. iterációban még magasabb, 4,8 volt.

A kardio-renális-metabolikus (CRM) megközelítés mellett határozottabbá vált a rizikótényezők alapján holisztikus módon megvalósuló, az egyéni célértékek elérésére irányuló törekvés. Ezt tükrözi az alábbi kérdésre adott válasz:

„Kardiovaszkuláris rizikó esetén euglikémiás betegnél is kardio-renális-metabolikus előnyökkel rendelkező antidiabetikumra kell váltani.”

A konszenzus az első iterációban 97,4%, a 2. iterációban 100% volt, a konszenzus mértéke 4,5-ről 4,6-re emelkedett.

Igazolt CV betegség mellett önmagában már a fokozott szív- és érrendszeri rizikó is szakmailag indokoltá teszi az ún. betegségfolyást módosító DMD-kezelés (disease modifying drugs: SGLT-2-gátlók, igazolt CV előnnyel rendelkező GLP-1-receptoragonisták, 10–15%-os testsúlycsökkentés) alkalmazását, az aktuális HbA_{1c}-értéktől függetlenül, euglikémia esetén is.^{1,15} Ez a szemlélet a megkérdézett diabetológusok között is nagymértékben elfogadott.

„Kardiovaszkuláris társbetegség esetén indokolt a kardio-renális szempontból védelmet biztosító antidiabetikum korai indítása.”

A konszenzus az első és második iterációban egyaránt 100% volt, a konszenzus mértéke kiemelkedően magas 4,9, illetve 5,0 volt.

„Kardiovaszkuláris társbetegség esetén euglikémiás betegnél is kardio-renális-metabolikus előnyökkel rendelkező antidiabetikumra kell váltani.”

A konszenzus az első iterációban 100%, a 2. iterációban 97,4% volt, a konszenzus mértéke mindkét esetben 4,8 volt.

Különböző tényezők szerepe a terápia megválasztásakor

„A HbA_{1c}-érték megbízhatóan jelzi a jó anyagcserekontrollt, megfelelő indikátora a kezelés eredményességének.”

Az állítás esetében megvolt a konszenzus már az 1. iterációban is (84,6%), ami a második iterációra 94,9%-ra emelkedett, így a konszenzus erőssé vált. A konszenzus mértéke 3,3-ról 3,5-re változott a második iterációra, ez mindkét esetben alacsonyabb mértékű egyetértésre utal. Bár nem jelentősen, de emelkedett az ereje a HbA_{1c} megbízhatóságáról szóló állításnak, a konszenzus ugyanakkor gyenge maradt. Ez tükrözi azt a némileg ellentmondásos állapotot, ami szerint a konszenzus-irányelvekben még a HbA_{1c} továbbra is a glikaemiás kontroll „gold standardja”, ami egyetlen vérvétellel (standardizált laborban) az előző 1,5–2 hónap átlagos glükózkontrollját jellemzi, azonban a vércukorértékek ingadozásait (a variabilitást) nem tárja fel.¹⁶ A HbA_{1c}-érték meghatározását zavaró körülmények (pl. anaemia, vérvesztés, krónikus vesebetegség, polyglobulia, haemoglobinopathiák, a gesztációs diabéteszben gyakori hemodilúció) nehezíthetik.¹⁷ Mindezt jól kiegészítik a strukturált és rögzített ujjbegyszúrással készült vércukor-önellenőrzési adatok, valamint a szöveti glükózmonitorozás (CGM) paraméterei, amelyek a rejtett, meg nem érzett hipoglikémiák, markáns posztprandiális hiperglikémiák felderítésében egyedülálló fontosságúak.

A folyamatos méréssel a glükózszt szint variabilitása, illetve a céltartományban vagy az alatt, illetve felett töltött idő is számszerűen kifejezhető, melyek egyre inkább a HbA_{1c} -vel azonos fontosságúvá válnak. Hozzá kell tenni, hogy a kezelés eredményességének megítélésére nem csupán a glikémiás kontroll alkalmas, hanem annak mérlegelése, hogy a beteg a szív- és érrendszeri, illetve mikrovaskuláris szövődményei szempontjából leginkább szükséges globális terápiában részesül-e. A fentiekre nyújtott egyértelmű igazolást a Steno-2 vizsgálat, valamint ennek életév-nyereségben mérhető utánkövetési adatai.¹⁸

„Magas HbA_{1c} esetén az elsődleges terápiás cél a hatékony glikémiás kontroll elérése.”

Az állítás már az első iteráció esetén 95%-os konszenzust kapott, ami 100%-ra emelkedett, a mérték is 4 feletti volt mindkét esetben (4,1, illetve 4,1), így ez egy erős és magas konszenzussal elfogadott állítás.

A szakma egyetért abban, hogy a krónikus hiperglikémia okozta szövődmények megelőzésére, illetve azok progressziójának csökkentésére a glikémiás kontroll hatékonyan beállítandó, ezt számos evidencia alátámasztja a UKPDS vizsgálat óta mind a mai napig.¹⁹ Azonban a korábbi túlzottan glükocentrikus kezelési elv helyett az utóbbi évek adatai és irányelvei alapján a holisztikus, komplex szív- és érrendszeri és renális célszervvédelmet nyújtó terápiás lehetőségeket kell előnyben részesítenünk. A glikémiás célérték elérése önmagában nem biztosítja a megfelelő szív- és érrendszeri védelmet és a CV halálozás csökkenését.²⁰ A fenti teljes konszenzus tehát ki kell hogy terjedjen a globális szemléletre, mert akkor teljes a terápiás hatékonyság, ha a betegközpontúság elvét figyelembe véve kerül a kezelés kiválasztásra.

„A második lépcsős szer megválasztásánál a HbA_{1c} -szintet kell elsősorban figyelembe venni.”

Az első iterációban az egyetértés éppen elérte a konszenzus értékét (66,7%), ami a második iterációban 69,2% lett. A konszenzus mértéke 2,8, illetve 2,9 volt, ami alacsonynak tekintendő.

A határérték és az alacsony mértékű konszenzus teljesen indokolt, hiszen a legutóbbi ADA-EASD állásfoglalás

már egyértelművé teszi, hogy akár az első terápiaválasztás alapelve is az, hogy a beteg CV rizikóstatusza milyen kezelést tesz szükségessé. A gondolatmenet alapján tehát a metformin sem feltétlenül elsőként választandó szer, ha a beteg állapota miatt inkább a betegségmódosító terápiának számító GLP-1-receptoragonistát vagy SGLT-2-gátlót kell indikálni.¹ A HbA_{1c} figyelembevétele sem vesztett jelentőségéből, hiszen nagy esetszámú RCT-k igazolták a kellően korán elért jobb glikémiás kontroll előnyét elsősorban a mikrovaskuláris, kisebb mértékben a makrovaskuláris szövődmények megelőzését, késleltetését illetően.¹⁹ A jelenleg érvényes ajánlás szerint tehát a terápiás döntés előtt fel kell mérni, hogy a betegnek van-e atheroscleroticus szív- és érrendszeri betegsége (atheroscleroticus szív- és érrendszeri betegség [ASCVD], pl. AMI, stroke, revaszkularizáció, instabil angina, transziens ischaemiás cerebrovaszkuláris történet,) vagy az atherosclerosis fokozott rizikója áll-e fenn. Ezekben az esetekben a rizikócsökkentésben evidenciával bíró GLP-1-receptoragonista vagy SGLT-2-gátló preferálandó. Ha szívelégtelenség (megtartott vagy csökkent ejekciós frakció esetén egyaránt) vagy krónikus vesebetegség áll a háttérben, akkor az igazolt előnyt előidéző SGLT-2-gátlók választandók elsőként.

„A túlsúlyos, 2-es típusú diabéteszes betegeknél a gyors testsúlycsökkenés elérésére kell törekedni.”

A konszenzus az első iterációban 92,3% volt, ami a másodikban gyengült 87,2%-ra. A konszenzus mértéke is csökkent 3,8-ról 3,6-ra.

A második iterációra tehát gyengült az egyetértés és a konszenzus mértéke, ami indokoltnak is látszik.

A testsúly csökkenése mérsékli az inzulinrezisztenciát és enyhíti a CV rizikót, csökkenti a mortalitást, de önmagában a testsúlycsökkentés természetesen nem elegendő a kockázat lehető legnagyobb mértékű csökkentésére. Legutóbbi ajánlások szerint 2-es típusú diabéteszben 5–15% súlycsökkentés lehet a cél.²¹ A nagyobb mértékű súlycsökkenés jobb metabolikus hatást eredményez, s annál nagyobb mértékben érvényesül annak betegségmódosító hatása. A testsúlycsökkentésnek semmiképpen sem elsődleges szempontja a gyorsaság, annak sokkal inkább tartósnak kell lennie. A Magyar

Obezitológiai és Mozgásterápiás Társaság állásfoglalása és ajánlása alapján a testtömeg hat hónap alatti 5–10%-os csökkentése lehetséges, vagy 0,5–1 kg/csökkenés hetente.²² A testsúlycsökkentő hatású gyógyszerek alkalmazása előtt és mellett feltétlenül szükséges az életmódváltás, beleértve a kalóriaszegény étkezést és a megfelelő időtartamú és intenzitású fizikai aktivitást.

„Atheroscleroticus társbetegségekkel rendelkező 2-es típusú diabéteszes betegeknél a testsúly csökkentése az elsődleges cél.”

Az első iteráció konszenzusa 89,7%, a másodiké szintén 89,7%, a konszenzus mértéke 3,6, illetve 3,9 volt.

Az atherosclerosis és a túlsúly együtt komoly CV kockázattövekedést jelent T2DM-ben. A megkérdezett szakértők alacsony mértékű konszenzussal elfogadták azt, hogy a súly csökkentése elsődleges cél atheroscleroticus társbetegséggel bíró 2-es típusú diabéteszes betegekben. Az igaz, hogy a súly csökkentése jelentősen hozzájárul a CV rizikó mérsékléséhez, de ezenkívül figyelemmel kell lenni a glikémiás állapotra, a tenzióra, a lipidszintekre, a vese állapotára és az esetleges szívelégtelenség fennállására. Az atherosclerosis jelenléte nem változtat a súllyal kapcsolatos terápiaválasztáson, a súly csökkentése minden körülmény között kívánatos cél. A megállapítás tehát abból a szempontból igaz, hogy a testsúly befolyásolandó, de elsődlegességet nem élvez a további rizikófaktorokkal szemben, azokkal egyenrangúnak tekintendő.

„A 2-es típusú diabéteszes betegeknél szélesebb körben indokolt lenne a vércukor-önellenőrzés.”

A konszenzus mindkét iterációban 100%, a mértéke 4,7, illetve 4,8 volt.

Öröndöletesen erős konszenzus övezi a megállapítást. A jelenleg érvényes ajánlások szerint a cukorbeteg gondozása során alapvető körülmény az egyéni tulajdonságok figyelembevétele, ami a vércukor-önellenőrzés egyénre szabott voltát is jelenti. Az MDT 2020-as irányelve szerint a vércukor-önellenőrzés minden cukorbeteg számára ajánlott a diabéteszgondozás keretein belül.²³ Az önellenőrzés során a 2-es típusú diabéteszes beteg is

információt kaphat korábban kevésbé fontosnak tartott adatokról, mint a posztprandiális vércukor, az éjszakai vagy fizikai aktivitás során kialakuló hipoglikémia, a váratlan helyzetek okozta vércukorváltozás és kiderülhet az alkalmazott terápia dózisának emelését vagy csökkentését szükségessé tévő helyzet. Edukációs szempontból is fontos lehet az önellenőrzés a diétára vonatkozó visszajelzés eszközeként. Hipoglikemizáló terápia alkalmazása esetén gyakoribb vércukormérés javasolt, ezek közé tartozik a szulfonilurea-, illetve az inzulinkezelés is. Sajnálatos módon a per os antidiabetikummal kezelt betegek és naponta egyszer inzulinnal kezelt nem részesülnek társadalombiztosítási támogatásban, ami jelentősen csökkenti az önellenőrzést végző T2DM-es betegek számát. A szakértői grémium egyértelműen kifejezte állásfoglalását az önellenőrzés eszkalálásának indokoltságáról.

„Szívelégtelenség esetén olyan antidiabetikumot kell választani, ami nefroprotektív hatással is rendelkezik.”

A konszenzus mindkét iterációban 100%, a mértéke 4,6, illetve 4,7 volt.

A lehető legerősebb konszenzus volt mindkét alkalommal arról, hogy szívelégtelenség esetén az antidiabetikum nefroprotektív hatása is fontos. A szakmai konszenzus teljes mértékben alátámasztott az irodalmi adatok alapján. Jól ismert tény, hogy a kardio-renális tengely jelentős szerepet játszik a szívelégtelenség hátrányos következményeinek kialakulásában. A szívet volumenterhelés éri, mert nem képes a vénás rendszer felől érkező vérmennyiséget továbbítani, a RAAS-aktiváció miatt Na- és vízretenció, valamint a vesében fibrózis alakul ki.²⁴ A nefroprotektív szerrel csökken a volumenterhelés a fokozódó diuresis miatt, nő a Na-ürítés, csökken a vénás nyomás, csökken a RAAS-aktivitás, javul az artériás stiffness. Jól működő vese nélkül tehát a szívelégtelenség kezelése lehetetlen. Az EMPEROR Reduced vizsgálat is igazolta, hogy a GFR éves csökkenése kisebb volt empagliflozinnal kezelt csökkent bal kamrai ejekciós frakciójú szívelégtelen betegekben (cukorbetegben és nem cukorbetegben egyaránt), és a súlyos veseeredetű végpontok gyakorisága is csökkent.²⁵ A megtartott

ejekciós frakcióval bíró dekompenzált betegek bevonásával végzett EMPEROR Preserved vizsgálatban is a GFR szignifikánsabb kisebb mértékű csökkenését észlelték 26 hónap alatt.⁵

„A 2-es típusú diabétesz kezdő kezelése – kivéve a kontraindikációt és az intoleranciát – mindig metformin-monoterápia kell, hogy legyen.”

A konszenzus az első iterációban 94,9% volt, ami a második iterációban 97,4%-ra nőtt. A konszenzus mértéke: 4,3, illetve 4,4.

A kezdő terápiát illetően nagyon erős konszenzus született a metforminnal kapcsolatban, ami a második iterációra még növekedett is.

„A kombinált kezelés megkezdése előtt minden esetben el kell érni a maximálisan tolerálható metformindózszt.”

A konszenzus az első iterációban 84,6% volt, ami a második iterációban 89,7%-ra emelkedett. A konszenzus mértéke: 3,5, illetve 3,6.

A nagy többség fontosnak tartotta a tolerálható maximális dózis elérését is, mielőtt további kombinációt alkalmaznánk. Itt már nem volt olyan erős a konszenzus, hiszen a napi maximális dózis metformin esetében 3000 mg, ugyanakkor átlagosan napi 2000 mg felett már jelentős hatásnövekedés nem várható, ugyanakkor a mellékhatások gyakoribbak.²⁶

Összességében a kollégák a T2DM kezdő kezelésére (ellenjavallatok hiányában) mindig a metformin-monoterápiát javasolják. Ez összhangban van a Magyar Diabetes Társaság legutóbbi ajánlásával, amely alapján a T2DM elsőként választandó vércukorcsökkentő gyógyszerként metformint kell alkalmazni (kivéve kontraindikációt és az intoleranciát) az életmódi kezelés mellé.²³ Ezt támogatja, hogy a metformin a T2DM patogenetikai tényezőit kedvezően befolyásolja, alapvetően biztonságos és kedvező árú készítmény. Ugyanakkor a legújabb, 2022-es ADA/EASD ajánlás már egyéni mérlegelést javasolt a kezdő gyógyszeres terápiát illetően is. Javasolt figyelembe venni a szövődmények megelőzését, költséget, ellátáshoz való hozzáférést, individualizált terápiás igényt. Ezek

alapján a metforminkezelés helyett egyéb gyógyszeres terápia korai elkezdése is kedvező lehet pl. CV vagy renális rizikó korai csökkentése szempontjából.¹⁵

A metformin utáni második szer kiválasztásában már nem volt teljes egyetértés, hiszen itt már több szempontot is figyelembe kell venni.

Az egyik legrégebbi és legolcsóbb gyógyszercsoportként a szulfonilureák régóta a terápiás paletta részét képezik. Az érvényes magyar ajánlásban az „adható” készítmények kategóriájában vannak. Az ADA-EASD állásfoglalás 2019-es verziójában is valamennyi választási opció végén szerepelnek a szulfonilureák. Választási szempontként kizárólag a finansziális előnyt emeli ki ez az ajánlás. A finansziális kérdéskör a 2022-es változatban külön, kiemelt szempontként már nem szerepel.^{14,15}

A fentiek szerint a szulfonilureák bizonyos betegek számára, alapos mérlegelés alapján második vonalbeli kezelésként alkalmazhatóak. Ebben a kérdésben is konszenzus született, bár gyengébb, mint a metforminkezelést illetően, ami megerősíti másodlagos szerepüket.

„A szulfonilurea bizonyos betegkörben indokolt és elfogadott második vonalbeli, metformin utáni kezelés.”

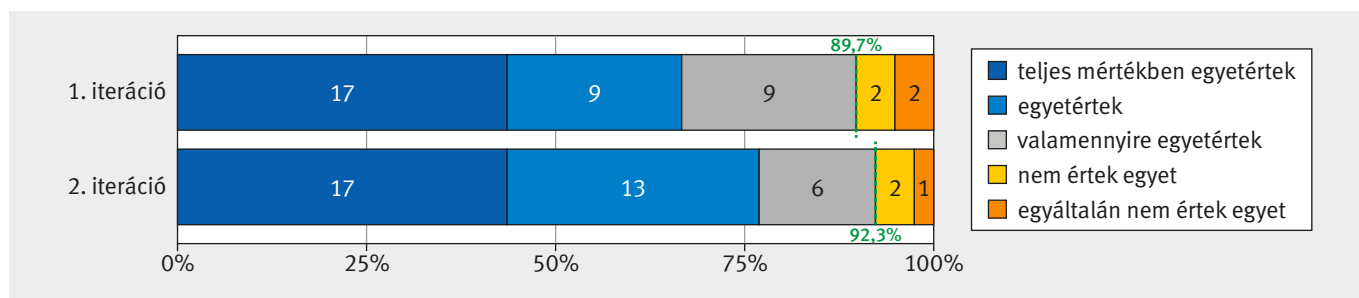
A konszenzus az első iterációban 69,2% volt, ami a második iterációban 74,4%-ra emelkedett. A konszenzus mértéke 3,2, illetve 3,1.

A fokozott hipoglikémia-rizikó tekintetében az újabb szulfonilureák sem kivételek. A gliklazidot biztonságosabbnak tartják, de a „való élet” CGMS-vizsgálat ezt nem igazolta.²⁷ Hasonló eredmény született egy kohorsz-vizsgálat során is, ahol a gliklazid olyan hipoglikémia-rizikót mutatott, mint a többi szulfonilurea.²⁸

„Az újabb szulfonilureák hipoglikémia szempontjából biztonságos szerek.”

Az egyetértés mindkét iterációban 43,6% volt, az egyetértés mértéke mindkét esetben: 2,4.

Ebben a konkrét kérdésben tehát nem született konszenzus, azaz a válaszadók gyakorlati tapasztalata alapján sem lehet az újabb szulfonilureák fokozott hipoglikémia-rizikójától eltekinteni.



3. ábra. A „Kardiovaszkuláris betegség esetén nem elfogadható a szulfonilureakezelés” kérdésre adott válaszok megoszlása

„Kardiovaszkuláris betegség esetén nem elfogadható a szulfonilureakezelés.”

A konszenzus az első iterációban 89,7% volt, átlag: 3,9, ami második iterációban tovább nőtt: 92,3%. A konszenzus mértéke 3,9, illetve 4,1.

Nem meglepő, hogy ebben a tekintetben konszenzus született (ami a 2. iterációra még erősödött is) (3. ábra).

Az állásfoglalás teljesen összhangban van a legújabb ajánlásokkal,¹⁵ amelyek szerint igazolt CV betegség vagy nagy szív- és érrendszeri rizikó esetén CV előnyt mutató SGLT-2-gátló, vagy GLP-1-receptoragonista kezelés indítása javasolt.

További lehetőség metforminkezelés után a DPP-4-gátló kezelés.

„A DPP-4-gátlók korszerű és biztonságos készítmények.”

A konszenzus az első iterációban 69,2% volt, ami a második iterációban 84,6%-ra emelkedett. A konszenzus mértéke 3,4, illetve 3,6.

Ebben a kérdésben is konszenzus született. A DPP-4-gátlókkal végzett III-a fázisú vizsgálatok valóban igazolták, hogy a mellettük megfigyelhető hipoglikémia-eseményráta alacsonyabb a szulfonilureakezeléshez képest,²⁹ és egyéb mellékhatások is nagyon ritkák, ugyanakkor CV és egyéb előnyük nem mutatkozott. Ezen túlmenően a szaxagliptin- és az alogliptinterápia esetén fokozódhat a szívértelenség miatti hospitalizáció kockázata.³⁰

A jelenleg legkorszerűbb készítmények – SGLT-2-gátló, GLP-1-receptoragonista – képesek a betegség lefolyásának, szövődményeinek megváltoztatására. A DMD-kezeléstől várható a legtöbb, az anyagcsere-rendezésem túlmutató előny.¹

„A DPP-4-gátlók adása a legtöbb beteg számára előnyös választás-e metformin után?”

Ebben a kérdésben nem született konszenzus, azaz metformin után a DPP-4-gátlók sem az elsőként választandó készítmények.

Az egyetértés mindkét iterációban 46,2% volt, az egyetértés mértéke mindkét iterációban 2,5. Ezt tükrözi, hogy a magyar ajánlásban is ez a gyógyszercsoport a „javasolt vagy adható készítmény a mérlegelési körülménytől függően” kategóriában található.

„Metformin után SGLT-2-gátló legyen a következő lépcső.”

A konszenzus az első iterációban 94,9%, a második iterációban 89,7% volt. A konszenzus mértéke 3,5, illetve 3,4.

„Metformin után GLP-1-receptoragonista legyen a következő terápiás lépcső.”

A konszenzus az első iterációban 84,6%, a második iterációban 92,3% volt. A konszenzus mértéke 3,3, illetve 3,5.

Metforminkezelés utáni SGLT-2-gátló kezelést, illetve GLP-1-receptoragonista kezelést egyaránt fontosnak tartották a megkérdezett diabetológusok, mindkét kérdésben konszenzus született. Az érvényes magyar ajánlás szerint metforminkezelés után ez a két gyógyszercsoport került a „javasolt készítmény” kategóriába.

Amikor a terápiát mérlegeljük, figyelembe kell venni a társbetegségeket, szövődményeket (ASCVD/kockázati tényező, szívértelenség, idült vesebetegség jelenléte),

valamint egyéb tényezőket (testsúlyfelesleg, hipoglikémia-kockázat, életkor, betegségstadium, gyógyszer mellékhatás lehetősége, beteg preferenciája és anyagi teherbíró képessége).

Az SGLT-2-gátlók igazoltan előnyösek a szívelégtelenség miatti hospitalizációs igény csökkentésében, valamint bizonyított vesevédő hatásuk is. További előnyük az egyszerű alkalmazhatóság, az inzulintól független hatásmechanizmus, illetve hogy bármilyen egyéb antidiabetikummal kombinálhatóak.^{15,23} Az eddigi adatok alapján a 3 pontos MACE tekintetében ezen gyógyszer csoport nem teljesen homogén.

ASCVD magas kockázata vagy manifesztációja esetén metformin után igazoltan CV előnnyel bíró SGLT-2-gátló kezelés mellett hasonló tulajdonságú GLP-1-receptoragonista is választható, a HbA_{1c}-értéktől függetlenül. A legújabb ADA/EASD ajánlás alapján ezen készítmények a fenti kór-állapotok esetén, már metforminkezelés előtt, első gyógyszeres terápiaként is javasolhatóak.¹⁵

A fentiek alapján is látható, hogy a két gyógyszer csoport között az ismert átfedések mellett kardio-renális-metabolikus szempontból van különbség.^{31,32}

Jól ismert, hogy szívelégtelenség, illetve krónikus vesebetegség esetén az igazoltan előnyös SGLT-2-gátlók preferálandók. Krónikus vesebetegségben az SGLT-2-gátlók ellenjavallata, illetve intolerancia esetén GLP-1-receptoragonista adása javasolt, bár ezeknek renoprotektív hatása kisebb mértékben igazolt, jelenleg dokumentáltan a proteinuriát csökkentik. A GLP-1-receptoragonisták között vannak olyanok, amelyek nagyobb mértékben csökkentik a testsúlyt és a HbA_{1c}-t, mint az SGLT-2-gátlók, valamint stroke-preventív hatásukról is van adat.¹⁵

„Az SGLT-2-gátlók és a GLP-1-receptoragonisták között nincs jelentős különbség kardio-renális-metabolikus szempontból.”

Az egyetértés az első iterációban 53,8% volt, ami a második iterációban tovább emelkedett 61,5%-ra. Az egyetértés mértéke mindkét iterációban 2,8.

Ebben a kérdésben, nem született konszenzus.

Ugyanakkor ez az eltérő, egymástól független, több szempontból is kedvező hatásmechanizmus teszi lehetővé kombinációjukat, aminek eredményeként egymás hatását akár potencírozhatják is.³³

„Az egyes gyógyszer csoportokon belüli választásnál is az evidenciákra kell támaszkodni, a csoport hatás feltételezése nem elegendő / helytelen terápiás döntéshez vezethet.”

A konszenzus az első iterációban 92,3% volt, ami a második iterációban 97,4%-ra nőtt. A konszenzus mértéke mindkét iterációban 4,3 volt.

Csoporton belüli választásnál is javasolt figyelembe venni az evidenciákat, ezt a megkérdezettek mindkét iterációnál fontosnak tartották. Ezt tükrözi az ADA/EASD 2022-es ajánlása is, ahol a készítmények nevesítve, rangsorolva helyezkednek el.¹⁵ Fontos azonban megemlíteni, hogy minden klinikai vizsgálatot az elsődleges végpont-ra terveznek, így az esetleges másodlagos végpontokban észlelt különbségekben a véletlen szerepe sem zárható ki. A vizsgálatok elsődleges eredményei közti különbségek hátterében pedig több tényező mellett a beválasztási kritériumok, illetve az elsődleges végpontok eltérő volta is állhat, így a vizsgálatok nem mindig hasonlíthatók össze. Két készítmény közötti különbségről direkt összehasonlító vizsgálat esetén lehet egyértelműen nyilatkozni.

T2DM-ben az akut, jelentős mértékű, akár katabolikus tüneteket is mutató anyagcsere-kisiklás esetén inzulinkezelés bevezetése indokolt, ugyanakkor a vércukorháztartás megfelelő javulásával (szérum C-peptid ellenőrzését követően) az inzulinkezelés leépíthető bázisinzulinnal kiegészített orális terápiára, analóg bázisinzulin-GLP-1-receptoragonista fix kombinációjára, vagy nemegyszer orális antidiabetikum-kezelésre is (step down). A COVID-járvány idején viszonylag sok T2DM-es beteg került inzulinra a fertőzés, kórházi kezelés alatt, indokolt ezen terápiák felülvizsgálata. Természetesen, ha nem inzulin-alapú kezelés mellett a beteg egyéni célértékei nem érhetőek el, szintén inzulinkezelés bevezetése javasolt.

„Az indokoltnál több 2-es típusú diabéteszes beteg kap inzulint, szükséges lenne ennek felülvizsgálata.”

A konszenzus az első iterációban 94,9% volt, míg a második iterációban 100%. A konszenzus mértéke 4,3, illetve 4,5.

A megkérdezett diabetológusoknak egyöntetű véleménye volt ebben a tekintetben, hiszen a T2DM patogenetikai tényezőit figyelembe véve (az egyértelmű

inzulinhiányra utaló állapoton kívül) létezik kedvezőbb terápia cukorbetegünk számára. A kérdés leegyszerűsítése nem engedi meg annak a szintén megoldásra váró kihívásnak a kifejezését, hogy ugyanakkor van olyan beteg, aki nem kapja meg az inzulint annak ellenére, hogy szüksége lenne rá.

Együttműködés egymással és a beteggel

A T2DM-es betegek számára mindenképpen évenkénti egynél több diabetológiai kontroll megvalósítása indokolt. Ezt tükrözi a megkérdezett diabetológusok véleménye is.

„A 2-es típusú diabéteszes betegek jelentős részénél évenkéntinél gyakoribb szakorvosi ellenőrzés lenne indokolt.”

A konszenzus mindkét iterációban 94,9% volt, a konszenzus mértéke 4,4-ről 4,6-ra erősödött a 2. iteráció során.

Jelentős terápiamódosítás, valamint diabéteszes szövődmény, illetve súlyos társbetegség (pl. stroke, szívinfarktus, malignus daganat, vesefunkció lényeges romlása, indokolatlan fogyás, anaemia stb.), vagy antidiabetikum mellékhatása (genitális mycosis, pancreatitis, súlyos hipoglikémia stb.) kialakulása esetén soron kívüli, mielőbbi diabetológiai ellenőrzés indokolt. A diabetológus orvosnak a beteg gondozásba vételekor, majd legalább évente egyszer, súlyos szövődmény, társbetegség jelentkezése esetén akár többször rizikóbecslést szükséges végeznie. Egyúttal az aktuális gyógyszeres és életmódi kezelést optimalizálni kell.

„A 2-es típusú diabéteszes beteg gondozásba vételekor a diabetológusnak el kell végeznie a kardiovaszkuláris rizikóstratifikációt.”

A konszenzus az első iterációban 94,9% volt, ami a 2. iteráción 97,4%-ra változott, a konszenzus mértéke 4,5-ről 4,6-ra erősödött a 2. iteráció során.

Ebben a folyamatban a társszakmák szakorvosainak (pl. kardiológus, nefrológus stb.) is indokolt részt vennie.

„A kardiológusnak indítványoznia kell az antidiabetikus terápia módosítását, ha az kardiovaszkuláris szempontból indokolt vagy előnyös.”

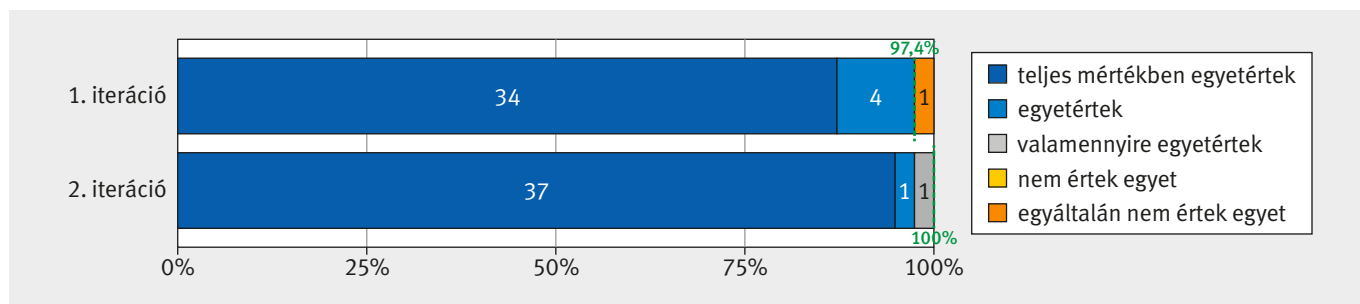
Erre a kérdésre adott válaszadás során a konszenzus mindkét iterációban 100% volt, a konszenzus mértéke 4,4-ről 4,6-ra erősödött a 2. iteráció során.

A beteg tájékoztatásnak, a javasolt gyógyszeres kezelés előnyeinek-hátrányainak-költségének alapvető szerepe van a beteg terápiahűségében és nélkülözhetetlen a kezelés sikerének eléréséhez.³⁴ E tekintetben a szakemberek között erős konszenzus van.

„A kezelőorvosnak tájékoztatnia kell a betegeket a korszerű terápiák nyújtotta várható előnyökről.”

A konszenzus az első iterációban 97,4% volt, ami a 2. iteráción 100%-ra változott, a konszenzus mértéke 4,8-ről 4,9-re erősödött a 2. iteráció során.

Gyakori problémát jelent a korszerű betegellátást illetően a szakmailag korrekt információ hiánya. Ezen



4. ábra. „A kezelőorvosnak tájékoztatnia kell a betegeket a korszerű terápiák nyújtotta várható előnyökről” kérdésre adott válaszok megoszlása

kérdéskörben az egyébként is erős konszenzus tovább erősödött a 2. iterációra (4. ábra). A szakma véleménye egyértelmű: a kezelőorvos kötelessége a DMD terápiával kapcsolatos pontos tájékoztatás.

„A betegek gyakran az információhiány miatt utasítják/hagyják el az antidiabetikum-terápiát.”

A konszenzus az első iterációban 84,6% volt, ami a 2. iteráción 92,3%-ra változott, a konszenzus mértéke viszont 3,7, majd 3,6 volt.

A betegtájékoztatás területén indokolt élni a szóbeli, empatikus, alapos tájékoztatás mellett az írásos és a hiteles online betegtájékoztató kiadványok nyújtotta lehetőségekkel is. A folyamatnak ki kell terjednie a cukorbeteg-ellátásban részt vevő valamennyi egészségügyi szakemberre, ami egyértelműen szoros együttműködést, valódi csapatmunkát igényel (diabetológus-belgyógyász, kardiológus, nefrológus, szemész, neurológus, bőrgyógyász, nőgyógyász, urológus, betegeducátor, dietetikus, podiáter, gyógyszerész között).

A megkérddezett diabetológus szakorvosok között erős egyetértés van azt illetően, hogy a korai, kombinált antidiabetikus terápia megválasztása alapvetően diabetológiai feladat. Ezt tükrözte az alábbi felmérési adat:

„A metformin utáni terápiát a szakorvosnak (diabetológus) kellene meghatároznia.”

A konszenzus mindkét iterációban 94,9% volt, a konszenzus mértéke 4,1, valamint a 2. iterációban 4,3 volt.

A korai, célértékre törekvő, erélyes, holisztikus terápiás megközelítést szolgálhatja a közeljövőben az alapellátásban és a foglalkozás-egészségügyben célzottan (pl. a FINDRISK kérdőív alapján) elvégzendő szűrővizsgálatok kiterjesztett alkalmazása.³⁵ Fontos a gesztációs diabéteszes nőbetegek szülés utáni reklasszifikációja, utánkövetése. A betegek várható életkilátását javítaná a szívinfarktuson, stroke-on átesett, az ismeretlen eredetű neuropathiás panaszokkal rendelkező, a manifeszt szívelégtelen vagy a perifériás érszűkületes betegek 75 grammos OGTT vagy HbA_{1c} alapján történő szűrővizsgálata, korai életmódtérápiája és a DMD típusú antidiabetikumok kiterjedtebb alkalmazása.³⁶ A diabétesz fiatalkori, halmozott családi

előfordulása esetén a monogén diabétesz felismerése érdekében genetikai vizsgálat mérlegelendő.

MEGBESZÉLÉS

Elvégzett vizsgálatunk új adatokkal bővíti ismereteinket a diabetológiai ellátásban dolgozó magyar szakemberek gondolkodásmódjáról, szakmai véleményalkotásáról. A kérdések elsőrendűen a terápiaválasztás szempontjai, a kezelés folytatása, a kombinációk választásának kritériumrendszere és a szakmai, valamint a betegekkel történő együttműködés részleteire irányultak. A konszenzus erőssége és mértéke az egyes témakörökről megbízhatóan jellemzi a gondozást vezérlő szempontok elterjedtségét és megoszlását. Mindezek alapján a szakma szándékai, elvárásai és a további teendők definiálhatóak. A terápiaválasztást illetően a diabetológusok egységesnek bizonyulnak a holisztikus megközelítést illetően, a betegséget befolyásoló kezelés fontosságáról, illetve a korai kardio-renális-metabolikus kezelés megvalósításáról. A 2018 óta megjelent ADA/EASD állásfoglalások alapvető megállapítása, mely szerint a T2DM-es beteg gondozásba vételekor a diabetológusnak el kell végeznie a CV rizikóstratifikációt, erős és nagymértékű konszenzussal támogatott hazánkban is. A HbA_{1c}-érték terápiai célként történő figyelembevétele kiegészül a szívet és a vesét védő terápia korai biztosításának fontosságával. A testsúlycsökkentés elsődlegessége tekintetében ugyan konszenzus volt a szakértők között, de annak alacsony mértéke utal arra a törekvésre, amely a rizikócsökkentést helyezi előtérbe. Fontos továbbá, hogy a vesevédelemre és a CV védelemre nem akkor kell gondolni, amikor már kialakul a betegség, hiszen tudjuk, hogy a legtöbb betegnél ez(ek) az első szövődmény(ek).³⁷ A metformin elsőként választandó szerként szerepel a diabetológusok mérlegelésekor. A szulfonilureák magas hipoglikémia kockázatát figyelembe veszik, és egyértelmű, hogy szív- és érrendszeri betegség esetén nem alkalmazzák ezeket a szereket. A DPP-4-gátlókat biztonságos szernek tartják, de nem osztják azt a véleményt, mely szerint a DPP-4-gátlók adása a legtöbb beteg számára előnyös választás lenne metformin után. Erős, de alacsony mértékű konszenzus született arról, hogy a metformin után SGLT-2-gátló

vagy GLP-1-receptoragonista legyen a választandó terápia, ami a betegséget módosító kezelés előtérbe kerülését tükrözi. A konszenzus arról szól, hogy nemcsak a manifeszt CV betegség, de maga a CV rizikó, illetve akár a T2DM önmagában is felvetheti a DMD bevezetésének igényét, HbA_{1c} -től függetlenül. Abban a kérdéskörben, hogy az SGLT-2-gátlók és a GLP-1-receptoragonisták között nincs jelentős különbség kardio-renális-metabolikus szempontból, nem született konszenzus. Ezek alapján elmondható, hogy e tekintetben a két gyógyszer-csoport között jelentős különbséget látnak a vizsgálat résztvevői, ugyanakkor figyelemre méltó, hogy a válaszadók több mint ötven százaléka egyetértett abban, hogy nincs különbség. Tudjuk, hogy mind a randomizált, kontrollos vizsgálatok, mind az ajánlások egyértelművé teszik, hogy míg ASCVD esetén igazolt szív- és érrendszeri előnnyel rendelkező SGLT-2-gátló vagy GLP-1-receptoragonista javasolt, addig szívelégtelenség esetén SGLT-2-gátló, krónikus vesebetegség esetén pedig elsőként SGLT-2-gátló adandó. Csoporton belüli választásnál a hatóanyag szintjén kell az evidenciákat értékelni, mert az általánosítás tévútra vezethet. A kialakult szívelégtelenség esetén nefroprotektív antidiabetikumot választanak. Magas konszenzusa van annak a megállapításnak, hogy az indokoltnál több T2DM-es beteg kap inzulint, és igény fogalmazódott meg az ilyen terápia felülbírálatára. A szakmák közötti együttműködés igénye is igazolást nyert, mivel a lehető legerősebb konszenzus született arról, hogy a kardiológusnak indítványoznia kell az antidiabetikus terápia módosítását, ha az CV szempontból indokolt vagy előnyös. Meggyőzően támogatott volt az a vélemény, mely a kezelőorvos felelősségét veti fel abban, hogy tájékoztatnia kell a betegeket a korszerű terápiák nyújtotta várható előnyökről. Vizsgálatunkban a hazai diabetológusok kifejezték óhajukat a betegek edukációjának javítására és az otthoni vércek-önellenőrzés társadalombiztosítási támogatottságának kiterjesztésére T2DM-es betegek körében.

Vizsgálatunk limitációját jelenti az a tény, hogy a véleményezésre iterációkban kiküldött megállapítások néhol sommásak, egyirányú, karakteres véleményt jelentenek,

kategorikusak, finom differenciálásra nem adnak lehetőséget. Ilyen az „A 2-es típusú diabetesz önmagában – társbetegség nélkül is – indokolja a kardio-renális szempontból védelmet biztosító antidiabetikum korai indítását” megállapítás, mely nem szerepel az érvényes ajánlásokban. Hasonló okból kiemelhető a „Kardiovaszkuláris rizikó esetén euglikémiás betegnél is kardio-renális-metabolikus előnyökkel rendelkező antidiabetikumra kell váltani” állítás is, ami nem pontosítja a kockázatot. Célunk a vizsgálat során az volt, hogy a szakma képviselői pozitív vagy negatív véleményt nyilvánítsanak terápiás döntéseket illetően, aminek egyik eszköze az akár provokatívnak is tekinthető, szakmailag véleményütköztetést kiváltó állítások megfogalmazása volt.

Az általunk elvégzett vizsgálat igazolta, hogy a magyar diabetológiai ellátásban dolgozó szakorvosok ismerik a legújabb nemzetközi és hazai irányelveket, de azok átültetése a gyakorlatba nem mindig valósul meg maradéktalanul. A továbbiakban még szükség lehet a metformin utáni terápiaválasztás pontosítására, amibe a szulfonilureák, illetve a DPP-4-gátlók az eddigieknél korlátozottabb használata tartozhat, illetve annak eldöntése, hogy terápiás csoportot vagy egyes evidenciával bíró gyógyszereket válasszunk-e. Fontos, hogy a beteg ellátásában részt vevő valamennyi fél (házi orvos, diabetológus, kardiológus, nefrológus) együttműködjön és kezdeményező legyen az elvégzendő terápiamódosításban, ha CV és renális szempontból előnyös szer válik szükségessé. A betegek gondozásának és önellenőrzésének jövőbeni javítása fontos cél a diabetológusok számára.

TÁMOGATÁS

A közlemény megjelenését a Boehringer Ingelheim támogatta. Az itt közölt információk a szerző véleményét tükrözik, amely eltérhet a Boehringer Ingelheim álláspontjától. A megemlíttett készítmények használatakor az érvényes alkalmazási előírás az irányadó. Az empagliflozin nem javallott krónikus vesebetegségben szenvedők kezelésére.

SC-HU-03078 • Lezárás dátuma: 2023. 03. 30.

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

AMI: akut myocardialis infarctus; **ASCVD:** atheroscleroticus CV betegség (atherosclerotic CV disease); **CGM(S):** folyamatos szöveti glükózmonitorozás (continuous glucose monitoring [system]); **CV:** kardiovaszkuláris (cardiovascular); **DMD:** betegségmódosító gyógyszer (disease modifying drug); **RAAS:** renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer (renin-angiotensin-aldosterone system)

IRODALOMJEGYZÉK

- Mosenzon O, Del Prato S, Schechter M: From glucose lowering agents to disease/diabetes modifying drugs: A "SIMPLE" approach for the treatment of type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol* 2021; 20: 92. doi:10.1186/s12933-021-01281-y
- (EMPA-KIDNEY Collaborative Group, Herrington WG, Staplin N, Wanner C, et al.: Empagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2023; 388, 117-127. doi:10.1056/NEJMoa2204233
- Heerspink H, Stefánsson B, Correa-Rotter R, et al. for the DAPA-CKD Trial Committees and Investigators: Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2020(15); 383: 1436-1446. doi:10.1056/NEJMoa2024816
- Packer M, Anker SD, Butler J, et al. for the EMPEROR-Reduced Trial Committees and Investigators: Empagliflozin in patients with heart failure, reduced ejection fraction, and volume overload: EMPEROR-Reduced Trial. *J Am Coll Cardiol* 2021; 77(11): 1381-1392. doi:10.1016/j.jacc.2021.01.033
- Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. for the EMPEROR-Preserved Trial Investigators. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction *N Engl J Med* 2021; 385(16): 1451-1461. doi:10.1056/NEJMoa2107038
- McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. for the DAPA-HF Trial Committees and Investigators: Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2019; 381(21): 1995-2008. doi:10.1056/NEJMoa1911303
- Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, et al. for the DELIVER Trial Committees and Investigators: Dapagliflozin in heart failure with mildly reduced or preserved ejection. *Fraction N Engl J Med* 2022; 387: 1089-1098. doi:10.1056/NEJMoa2206286
- Mosenzon O, Alguwaih A, Leon JLA, et al.: CAPTURE: A multinational, cross-sectional study of cardiovascular disease prevalence in adults with type 2 diabetes across 13 countries. *Cardiovasc Diabetol* 2021; 20: 154. doi:10.1186/s12933-021-01344-0
- Angelantonio E, Kaptoge S, Willeit P, et al. The Emerging Risk Factors Collaboration: Association of cardiometabolic multimorbidity with mortality. *JAMA* 2015; 314(1): 52-60. doi:10.1001/jama.2015.7008
- Kiss Z, Roksztin G, Abonyi-Tóth Z, et al.: Dissimilar impact of type 2 diabetes on cardiovascular outcomes according to age categories: a nationwide population study from Hungary. *Cardiovasc Diabetol* 2018; 17: 107. doi:10.1186/s12933-018-0751-7
- Jermendy Gy, Kiss Z, Roksztin G, et al.: Persistence to Treatment with Novel Antidiabetic Drugs (Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors, Sodium-Glucose Co-Transporter-2 Inhibitors, and Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists) in People with Type 2 Diabetes: A Nationwide Cohort Study. *Diabetes Ther* 2018; 9: 2133-2141.
- Andreozzi F, Candido R, Corrao S, et al.: Clinical inertia is the enemy of therapeutic success in the management of diabetes and its complications: a narrative literature review. *Diabetol Metab Syndr* 2020; 12: 52. doi:10.1186/s13098-020-00559-7
- Khunti K, Aroda VR: Coming full circle: Prioritizing early glycemic control to reduce microvascular and macrovascular complications in people with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2022; 45(11): 766-768. doi:10.2337/dci21-0064
- Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, et al.: Management of hyperglycemia in type 2 diabetes. 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2018; 41(12): 2669-2701. doi:10.2337/dci18-0033
- Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, et al.: Management of hyperglycemia in type 2 diabetes. 2022. A Consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2022; 45(11): 2753-2786. doi:10.2337/dci22-0034
- Nalysnyk L, M. Hernandez-Medina M, Krishnarajah G: Glycaemic variability and complications in patients with diabetes mellitus: evidence from a systematic review of the literature. *Diabetes Obes Metab* 2010; 12: 288-298. doi:10.1111/j.1463-1326.2009.01160.x
- Heinemann L, Freckmann G: Quality of HbA_{1c} Measurement in the Practice: The German Perspective. *J Diabetes Sci Technol* 2015; 9(3): 687-695. doi:10.1177/1932296815572254
- Gæde P, Oellgaard J, Carstensen B, et al.: Years of life gained by multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: 21 years follow-up on the Steno-2 randomised trial. *Diabetologia* 2016; 59(11), 2298-2307. doi:10.1007/s00125-016-4065-6
- Sun S, Hisland L, Grenet G, et al.: Reappraisal of the efficacy of intensive glycaemic control on microvascular complications in patients with type 2 diabetes: A meta-analysis of randomised control-trials. *Therapies* 2022; 77(4): 413-423. doi:10.1016/j.therap.2021.10.002
- Joseph JJ, Deedwania P, Acharya T, et al. on behalf of the American Heart Association Diabetes Committee of the Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; Council on Clinical Cardiology; and Council on Hypertension: Comprehensive management of cardiovascular risk factors for adults with type 2 diabetes: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2022; 145(9): e722-e759. doi:10.1161/CIR.0000000000001040
- Lingvay I, Sumithran P, Cohen RV, et al.: Obesity management as a primary treatment goal for type 2 diabetes: time to reframe the conversation. *Lancet* 2022; 399: 394-405. doi:10.1016/S0140-6736(21)01919-X
- Simonyi G, Pados Gy, Bedros JR (szerk.): Az elhízás kezelésének szakmai és szervezeti irányelvei. A Magyar Obezitológiai és Mozgásterápiás Társaság állásfoglalása és ajánlása, 2012. 44 p.
- Egészségügyi szakmai irányelv – A diabetes mellitus kórismézéséről, a cukorbetegség antihyperglykaemiás kezeléséről és gondozásáról felnőttkorban (szerk.: Jermendy Gy, írta: Gaál Zs, Gerő L, Hidvégi T, Jermendy Gy, Kempler P, Lengyel Cs, Várkonyi T, Winkler G, Wittmann I). *Diabetologia Hungarica* 2020; 28(3): 119-204. doi:10.24121/dh.2020.14
- Tripodikiadis F, Karayannis G, Giamouzis G, et al.: The sympathetic nervous system in heart failure physiology, pathophysiology, and clinical implications. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54(19): 1747-1762. doi:10.1016/j.jacc.2009.05.015

25. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. for the EMPEROR-Reduced Trial Investigators. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med* 2020; 383(15): 1413-1424. doi:10.1056/NEJMoa2022190
26. Sivitz WI, Phillips LS, Wexler DJ, et al.: GRADE Research Group: Optimization of metformin in the GRADE cohort: Effect on glycemia and body weight. *Diabetes Care* 2020; 43(5): 940-947. doi:10.2337/dc19-1769
27. Middleton TL, Wong J, Molyneaux L, et al.: Cardiac effects of sulfonylurea-related hypoglycemia. *Diabetes Care* 2017; 40(5): 663-670. doi:10.2337/dc16-1972
28. van Dalem J, Brouwers MCGJ, Stehouwer CDA, et al.: Risk of hypoglycaemia in users of sulphonylureas compared with metformin in relation to renal function and sulphonylurea metabolite group: population based cohort study. *BMJ* 2016; 354: i3625. doi:10.1136/bmj.i3625
29. Åhrén B: DPP-4 inhibition and the path to clinical proof. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2019; 10: 376. doi:10.3389/fendo.2019.00376
30. Filion KB, Suissa S: DPP-4 inhibitors and heart failure: Some reassurance, some uncertainty. *Diabetes Care* 2016; 39(5): 735-737. doi:10.2337/dci15-0036
31. Kawai Y, Uneda K, Yamada T, et al.: Comparison of effects of SGLT-2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists on cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes mellitus patients with/without albuminuria: A systematic review and network meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2022; 183: 109146. doi:10.1016/j.diabres.2021.109146
32. Palmer SC, Tendal B, Mustafa RA, et al.: Sodium-glucose cotransporter protein-2 (SGLT-2) inhibitors and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists for type 2 diabetes: systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2021; 372: m4573. doi:10.1136/bmj.m4573
33. Gonçalves E, Bell DSH: Combination Treatment of SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists: symbiotic effects on metabolism and cardiorenal risk. *Diabetes Ther* 2018; 9(3): 919-926. doi:10.1007/s13300-018-0420-6
34. Ernawati U, Wihastuti TA, Utami YW: Effectiveness of diabetes self-management education (DSME) in type 2 diabetes mellitus (T2DM) patients: Systematic literature review. *J Public Health Res* 2021; 10(2): 2240. doi:10.4081/jphr.2021.2240
35. Martin E, Ruf E, Landgraf R, et al.: FINDRISK questionnaire combined with HbA_{1c} testing as a potential screening strategy for undiagnosed diabetes in a healthy population. *Horm Metab Res* 2011; 43(11): 782-787. doi:10.1055/s-0031-1286333
36. Avogaro A, de Kreutzenberg SV, Morieri ML, et al.: Glucose-lowering drugs with cardiovascular benefits as modifiers of critical elements of the human life history. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2022; 10 (12): 882-889. doi:10.1016/S2213-8587(22)00247-9
37. Birkeland KI, Bodegard J, Eriksson JW, et al.: Heart failure and chronic kidney disease manifestation and mortality risk association in type 2 diabetes: A large multinational cohort study. *Diabetes Obes Metab* 2020; 22(9): 1607-1618. doi:10.1111/dom.14074