

Belügyminisztérium – Egészségügyért Felelős Államtitkárság – Egészségügyi Szakmai Kollégium

# Egészségügyi szakmai irányelv

## A diabetes mellitus kórismézéséről, a cukorbetegek antihyperglykaemiás kezeléséről és gondozásáról felnőttkorban

Típusa: Klinikai egészségügyi szakmai irányelv

Azonosító: 002243

Megjelenés dátuma: 2023. augusztus 2.

Érvényesség időtartama: megjelenést követő 3 évig érvényes

Kiadja: Belügyminisztérium

Megjelenés helye

Nyomtatott verzió: Egészségügyi Közlöny LXXIII. évf. 13. szám (2023. augusztus 2.): 1137-1246.

Elektronikus elérhetőség: <https://kollegium.aeek.hu>

Ez a mű a Creative Commons  
Nevezd meg! – Ne add el! – Ne változtasd!  
4.0 Nemzetközi Licenc feltételeinek  
megfelelően felhasználható.



# Tartalomjegyzék

I. Irányelvfejlesztésben részt vevők .....	335
Társszerző Egészségügyi Szakmai Kollégiumi tagozat(ok) .....	335
Véleményező Egészségügyi Szakmai Kollégiumi tagozat(ok) .....	335
Az irányelvfejlesztés egyéb szereplői .....	335
Betegszervezet(ek) tanácskozási joggal .....	335
Egyéb szervezet(ek) tanácskozási joggal .....	335
Szakmai társaság(ok) tanácskozási joggal .....	335
Független szakértő(k) .....	335
II. Előszó .....	336
III. Hatókör .....	336
IV. Meghatározások .....	337
1. Fogalmak .....	337
A diabetes mellitus definíciója .....	337
Az egyénre szabott, individualizált kezelési elv – a kezelési célérték fogalma .....	337
Mérlegelési szempontok a gyógyszeres antihyperglykaemiás kezelés megválasztásakor .....	337
2. Rövidítések .....	338
3. Bizonyítékok szintje .....	340
4. Ajánlások rangsorolása .....	340
V. Bevezetés .....	343
1. A témakör hazai helyzete, a témaválasztás indoklása .....	343
A mérlegelési körülmények hangsúlyainak változása 2015 után .....	346
2. Felhasználói célcsoport .....	349
3. Kapcsolat a hivatalos hazai és külföldi szakmai irányelvekkel .....	349
Egészségügyi szakmai irányelv előzménye .....	349
Kapcsolat külföldi szakmai irányelvekkel .....	349
Kapcsolat hazai egészségügyi szakmai irányelvekkel .....	352
VI. Ajánlások szakmai részletezése .....	353
A diabetes mellitus diagnózisa .....	353
A diabetes mellitus klasszifikációja .....	357
A diabétesz klasszifikációja (WHO, 1999) .....	357
1-es típusú diabetes mellitus .....	358
2-es típusú diabetes mellitus .....	358
Egyéb speciális diabéteszformák .....	359
Gesztációs diabetes mellitus .....	360
A diabétesz klasszifikációja (WHO 2019) .....	361
Új klasszifikációs törekvések .....	361

A diabetes mellitus kezelése .....	361
Orvosi táplálkozásterápia/dietoterápia .....	362
Fizikai aktivitás .....	367
Gyógyszeres kezelés .....	368
Az 1-es típusú diabetes mellitus antihyperglykaemiás kezelése .....	368
Kezelés humán inzulinnal .....	370
Kezelés inzulinanalogokkal .....	370
Gyors hatású inzulinanalogok .....	370
Hosszú hatástartamú inzulinanalogok .....	371
A 2-es típusú diabetes mellitus antihyperglykaemiás kezelése .....	373
Kezelés nem inzulintermészetű vércukorcsökkentőkkel 2-es típusú diabéteszben .....	374
Metformin .....	383
Inkretinhatású szerek (DPP-4-gátlók, GLP-1-RA-k) .....	384
SGLT-2-gátlók .....	385
Szulfanilureák .....	385
Inzulin .....	385
Kettős, GIP/GLP-1-RA-k .....	385
Kezelés inzulinnal 2-es típusú diabéteszben .....	386
Orális antidiabetikum + bázisinzulin kombinációja (BOT-terápia) .....	387
Orális antidiabetikum + prandiális (humán reguláris, gyors hatású) inzulin kombinációja .....	388
Konvencionális inzulinkezelés humán inzulinnal 2-es típusú diabetes mellitusban .....	388
Bifázisos inzulinanalogok adása 2-es típusú diabéteszben .....	388
Szemiintenzív humán inzulinkezelés 2-es típusú diabetes mellitusban .....	388
Intenzív konzervatív inzulinkezelés (ICT) 2-es típusú diabetes mellitusban – szekvenciális intenzifikálás prandiális inzulinanaloggal .....	388
A 2-es típusú diabetes mellitus kezelésének életkori vonatkozásai .....	391
A diabetes mellitus kezelése palliatív ellátásban részesülő betegek körében .....	392
A vesefunkció jelentősége, a vesevédelem lehetőségei .....	392
Pancreas- és Langerhans-sziget-transzplantáció .....	395
A súlytöbblet/elhízás kezelése cukorbetegségben .....	397
Diabétesz és várandósság .....	400
Prekonceptcionális gondozás, pregesztációs diabetes mellitus .....	400
Gesztációs diabetes mellitus (GDM) .....	402
Vércukor-önellenőrzés cukorbetegségben .....	406
Folyamatos szövetiglcükóz-monitorozási rendszer (CGMS: continuous glucose monitoring system) .....	408
Gondozás, betegoktatás cukorbetegségben .....	411
A diabétesz megelőzésének lehetőségei .....	414
Az 1-es típusú diabétesz megelőzése .....	414
A 2-es típusú diabétesz megelőzése .....	415

VII. Javaslatok az ajánlások alkalmazásához .....	417
1. Az alkalmazás feltételei a hazai gyakorlatban .....	417
2. Alkalmazást segítő dokumentumok listája .....	418
3. A gyakorlati alkalmazás mutatói, auditkritériumok .....	419
VIII. Irányelv felülvizsgálatának terve .....	420
IX. Irodalom .....	421
X. Fejlesztés módszere .....	441
1. Fejlesztőcsoport megalakulása, a fejlesztési folyamat és a feladatok dokumentálásának módja .....	441
2. Irodalomkeresés, szelekció .....	441
3. Felhasznált bizonyítékok erősségének, hiányosságainak leírása (kritikus értékelés, „bizonyíték vagy ajánlás mátrix”), bizonyítékok szintjének meghatározási módja .....	441
4. Ajánlások kialakításának módszere .....	442
5. Véleményezés módszere .....	442
6. Független szakértői véleményezés módszere .....	442
XI. Melléklet .....	443
1. Alkalmazást segítő dokumentumok .....	443
1.1. Betegtájékoztató, oktatási anyagok .....	443
1.2. Tevékenységsorozat elvégzésekor használt ellenőrző kérdőívek, adatlapok .....	443
1.5. Egyéb dokumentumok .....	443

# I. Irányelvfejlesztésben részt vevők

## TÁRSSZERZŐ EGÉSZSÉGÜGYI SZAKMAI KOLLÉGIUMI TAGOZAT(OK)

### 1. Belgyógyászat, endokrinológia, diabétesz és anyagcseretbetegségek tagozat

*Dr. Bedros J. Róbert* PhD, belgyógyász, reumatológus, foglalkozás-egészségügyi szakorvos, elnök, társszerző  
Fejlesztő munkacsoport tagjai:

- *Dr. Jermendy György* PhD, DSc, belgyógyász, endokrinológus, kardiológus, belgyógyászati angiológia szakorvosa, kapcsolattartó, társszerző
- *Dr. Gaál Zsolt* belgyógyász, endokrinológus, klinikai farmakológus, társszerző
- *Dr. Gerő László* PhD, DSc, belgyógyász, endokrinológus, társszerző
- *Dr. Hidvégi Tibor* PhD, belgyógyász, társszerző
- *Dr. Kempler Péter* PhD, DSc, belgyógyász, társszerző
- *Dr. Lengyel Csaba* PhD, belgyógyász, kardiológus, klinikai farmakológus, társszerző
- *Dr. Várkonyi Tamás* PhD, belgyógyász, endokrinológus, társszerző
- *Dr. Winkler Gábor* PhD, DSc, belgyógyász, endokrinológus, társszerző
- *Dr. Wittmann István* PhD, DSc, belgyógyász, nefrológus, társszerző

## VÉLEMÉNYEZŐ EGÉSZSÉGÜGYI SZAKMAI KOLLÉGIUMI TAGOZAT(OK)

### 1. Fog- és szájbetegségek tagozat

*Dr. Hermann Péter*, fog- és szájbetegségek szakorvosa, konzerváló fogászat és fogpótlástan szakorvosa, parodontológus, elnök, véleményező

### 2. Geriátria és krónikus ellátás tagozat

*Dr. Zöllei Magdolna*, belgyógyász, geriáter, elnök, véleményező

### 3. Dietetika, humán táplálkozás tagozat

*Gubicskóné Dr. Kisbenedek Andrea*, dietetikus, elnök, véleményező

### 4. Ápolási, szakdolgozói és szülésznő tagozat

*Ujváriné Dr. Siket Adrienn*, diplomás ápoló, egészségfejlesztési szakember, elnök, véleményező

### 5. Szülészeti és nőgyógyászati tagozat

*Dr. Nagy Sándor*, szülész-nőgyógyász, klinikai genetikus, elnök, véleményező

### 6. Orvosi laboratórium tagozat

*Dr. Miseta Attila*, klinikai laboratóriumi vizsgálatok szakorvosa, elnök, véleményező

### 7. Háziiorvostan tagozat

*Dr. Szabó János*, háziorvos, elnök, véleményező

**Az egészségügyi szakmai irányelv készítése során a szerzői függetlenség nem sérült.**

**Az egészségügyi szakmai irányelvben foglaltakkal a fent felsorolt tagozatok dokumentáltak egyetértenek.**

## II. AZ IRÁNYELVFEJLESZTÉS EGYÉB SZEREPLŐI

### Betegszervezet(ek) tanácskozási joggal

Nem vett részt.

### Egyéb szervezet(ek) tanácskozási joggal

Nem vett részt.

### Szakmai társaság(ok) tanácskozási joggal

1. Magyar Kardiológusok Társasága

### Független szakértő(k)

Nem vett részt

## II. Előszó

A bizonyítékokon alapuló egészségügyi szakmai irányelvek az egészségügyi szakemberek és egyéb felhasználók döntéseit segítik meghatározott egészségügyi környezetben. A szisztematikus módszertannal kifejlesztett és alkalmazott egészségügyi szakmai irányelvek, tudományos vizsgálatok által igazoltan, javítják az ellátás minőségét. Az egészségügyi szakmai irányelvben megfogalmazott ajánlások sorozata az elérhető legmagasabb szintű tudományos eredmények, a klinikai tapasztalatok, az ellátottak szempontjai,

valamint a magyar egészségügyi ellátórendszer sajátosságainak együttes figyelembevételével kerülnek kialakításra. Az irányelv szektorsemleges módon fogalmazza meg az ajánlásokat. Bár az egészségügyi szakmai irányelvek ajánlásai a legjobb gyakorlatot képviselik, amelyek az egészségügyi szakmai irányelv megjelenésekor a legfrissebb bizonyítékokon alapulnak, nem pótolhatják minden esetben az egészségügyi szakember döntését, ezért attól indokolt esetben dokumentáltan el lehet térni.

## III. Hatókör

Egészségügyi kérdéskör:	diabetes mellitus (cukorbetegség; 1-es típusú diabetes mellitus, 2-es típusú diabetes mellitus, egyéb speciális típusú diabetes mellitus, gesztációs diabetes mellitus)
Ellátási folyamat szakasza(i):	szűrés, diagnosztika, terápia, gondozás, megelőzés
Érintett ellátottak köre:	felnttkorban (>18 év) diabetes mellitusban szenvedő betegek
Szakterület:	0100 belgyógyászat 0105 nefrológia 0113 endokrinológia 0123 diabetológia 0400 szülészet-nőgyógyászat 5000 orvosi laboratóriumi diagnosztika 6301 háziiorvosi ellátás 7600 diétetika
Ellátási forma:	A1 alapellátás – alapellátás J1 járóbeteg-szakellátás – szakrendelés J7 járóbeteg-szakellátás – gondozás D1 diagnosztika – diagnosztika F1 fekvőbeteg-szakellátás – aktív fekvőbeteg-ellátás

**Progresszivitási szint:** I–II–III. progresszivitási szint

**Egyéb specifikáció:** Nincs

## IV. Meghatározások

### 1. FOGALMAK

#### A diabetes mellitus definíciója

A diabetes mellitus (cukorbetegség, cukorbeteg) olyan anyagcsere-betegség, amelynek központjában a szénhidrát-anyagcsere zavara áll, de a kórfolyamat következményesen érinti a zsír- és a fehérje-anyagcserét is. A cukorbetegség alapvető oka az inzulin viszonylagos vagy teljes hiánya, illetve az inzulinhatás elmaradása. Bizonyos körülmények között mindkét eltérés együttesen fordulhat elő. A cukorbeteg okozta patofiziológiai eltérések számos szerv működését károsíthatják. A cukorbetegségnek ismeretesen heveny és idült (micro- és macroangiopathiás) szövődményei. A diabetes mellitus és szövődményei kezelése nagy terhet jelent a betegnek és a társadalomnak egyaránt, miután – az esetek döntő többségében – életre szóló megbetegedést jelent. A diabetes mellitus csak látószólag egységes kórkép.<sup>1,2</sup>

#### Az egyénre szabott, individualizált kezelési elv – a kezelési célérték fogalma

Az egyénre szabott, individualizált kezelés elve először kellő hangsúllyal az ADA/EASD 2012. évi szakmai állásfoglalásában jelent meg,<sup>3</sup> a 2015. évi megújított változat az elvet minimális módosítással átvette,<sup>4</sup> majd a 2018. és 2019. évi, illetve a 2022. évi ajánlás<sup>5,6,7</sup> továbbfejlesztette. A betegközpontú megközelítés azt jelenti, hogy a terápia megválasztásakor maximálisan tekintettel kell lenni az adott beteg egyedi körülményeire, tulajdonságaira. A betegközpontú megközelítésből adódik, hogy a kijelölt kezelési célértéket individuálisan kell meghatározni,

fenn lehet tartani a korábban sokat hangoztatott glykaemiás kezelés célértéket ( $HbA_{1c} < 7,0\%$ ) általános célként, de arra alkalmas betegnél a kezelési cél lehet ennél szigorúbb (alacsonyabb  $HbA_{1c}$ -érték), illetve idősebb, szövődményekben vagy társbetegségekben szenvedő, rövidebb várható élettartammal rendelkezők esetén sokkal engedékenyebb is (olykor a  $8,0\%$  feletti  $HbA_{1c}$ -célérték is elfogadható). Így helyesebb glykaemiás kezelési célérték ( $HbA_{1c} < 7,0\%$ ) helyett kezelési céltartományról ( $HbA_{1c}$  6,0–8,0%) beszélni.

#### Mérlegelési szempontok a gyógyszeres antihyperglykaemiás kezelés megválasztásakor

A terápia megválasztásakor – mérlegelve a beteg egyéni tulajdonságait, kérését – lehetünk szigorúbbak vagy kicsit engedékenyebbek, s minden esetben a választandó gyógyszer előnyeit és alkalmazásának kockázatát kell mérlegelnünk, mielőtt a döntést – a beteggel együtt – meghozzuk.

A mérlegelendő körülmények az alábbiak:

- életkor,
- betegségstartam,
- várható élettartam,
- hyperglykaemia mértéke,
- társbetegségek, kialakult érrendszeri szövődmények, kardiovaszkuláris és renális kockázat, eGFR értéke
- hypoglykaemia kockázata,
- a beteg motivációja és várható közreműködése a kezelés során,
- anyagi erőforrások, támogatási rendszer,
- a választandó antidiabetikum jellegzetességei, hatása, potenciális mellékhatása.



A mérlegelési körülmények jelentősége terén az utóbbi néhány évben számottevő hangsúlyeltolódás következett be.<sup>5,6,7,8,9</sup> Döntő jelentőségűvé vált a kardiovaszkuláris kockázat felmérése és a besorolás alapján – nagy vagy igen nagy kardiovaszkuláris kockázat esetén – olyan antihyperglykaemiás szer választása, amely ebből a szempontból a beteg számára a vércukorcsökkentő hatáson túlnyúló, további kardiovaszkuláris előnyt biztosít. Hasonló jelleggel kiemelt jelentőségűvé vált a szívelégtelenség és a renális funkció mérlegelése, miután olyan antihyperglykaemiás szerek váltak elérhetővé, amelyek ezeket a cukorbetegségben gyakran előforduló klinikai körülményeket szintén előnyösen befolyásolják.<sup>10,11,12</sup>

## I 2. RÖVIDÍTÉSEK

<b>AACE</b>	Amerikai Klinikai Endokrinológusok Társasága (American Association of Clinical Endocrinologists)	<b>CKD</b>	idült vesebetegség (chronic kidney disease)
<b>ACE</b>	Amerikai Endokrinológiai Kollégium (American College of Endocrinology)	<b>CGM</b>	folyamatos szövetiglükóz-monitorozás (continuous glucose monitoring)
<b>ADA</b>	Amerikai Diabetes Társaság (American Diabetes Association)	<b>CGMS</b>	folyamatos szövetiglükóz-monitorozási rendszer (CGM system)
<b>ANDIS</b>	All New Diabetes in Scania (vizsgálat)	<b>CPAP</b>	folyamatos pozitív légúti nyomás (continuous positive airway pressure)
<b>APN</b>	kiterjesztett hatáskörű ápoló (advanced practice nurse)	<b>CVD</b>	kardiovaszkuláris betegség (cardiovascular disease)
<b>ARB</b>	angiotenzinreceptor-blokkoló	<b>DASH</b>	Dietary Approaches for Stop Hypertension (diéta egyik fajtája)
<b>ASCVD</b>	atherosclerotikus kardiovaszkuláris betegség (atherosclerotic cardiovascular disease)	<b>DCCT</b>	Diabetes Control and Complications Trial (vizsgálat neve)
<b>BMI</b>	testtömegindex (body mass index)	<b>DKD</b>	diabéteszes vesebetegség (diabetic kidney disease)
<b>BÁZIS INZ</b>	bázisinzulin	<b>DPA</b>	dokozapenténsav (docosa penthenic acid)
<b>BNP</b>	B-típusú natriuretikus peptid (brain [or B-type] natriuretic peptide)	<b>DPP</b>	dipeptidilpeptidáz
<b>BOT</b>	bázisinzulinnal kiegészített orális kezelés (basal insulin supplemented oral treatment)	<b>DSMES</b>	diabetes önmenedzselési edukáció és támogatás (diabetes self-management education and support)
<b>BPD+DS</b>	duodenumszájzattal összekötött biliopancreatic duodenumdiversio (biliopancreatic duodenum diversion et duodenal switch)	<b>EASD</b>	Európai Diabetes Társaság (European Association for the Study of Diabetes)
<b>CDA</b>	Kanadai Diabetes Társaság (Canadian Diabetes Association)	<b>EDTA</b>	Európai Dialízis és Transzplantációs Társaság (European Dialysis and Transplant Association)
		<b>eGFR</b>	becsült glomeruláris filtrációs ráta
		<b>EMA</b>	Európai Gyógyszerügynökség (European Medicines Agency)
		<b>ENSZ</b>	Egyesült Nemzetek Szervezete
		<b>EPA</b>	eikozapenténsav (eicosa penthenic acid)
		<b>EPO</b>	eritropoetin
		<b>ERA</b>	Európai Vese Társaság (European Renal Association)
		<b>ESC</b>	Európai Kardiológiai Társaság (European Society of Cardiology)
		<b>FDA (US)</b>	Amerikai Gyógyszer- és élelmiszerellenőrző Hatóság ([US] Food and Drug Administration)
		<b>FSA</b>	telített zsírsav (Saturated Fatty Acid)
		<b>GADA</b>	glutaminsav-dekarboxiláz elleni antitest (glutamic acid dextarboxilase antibody)
		<b>GCK</b>	glükokináz (glucokinase)
		<b>GDM</b>	gesztációs diabetes mellitus



<b>GDPR</b>	Általános adatvédelmi rendelet (general data protection regulation)	<b>MACE</b>	súlyos, nem várt kardiovaszkuláris esemény (major adverse cardiovascular event)
<b>GFR</b>	glomeruláris filtrációs ráta (glomerular filtration rate)	<b>MDT</b>	Magyar Diabetes Társaság
<b>GI</b>	glykaemiás index	<b>MET</b>	metformin
<b>GIP</b>	glükózdependens inzulinotrop polipeptid (glucose-dependent insulinotropic polypeptide)	<b>MIDD</b>	anyai ágon öröklődő diabetes és sükettség (maternally inherited diabetes and deafness)
<b>GL</b>	glykaemiás terhelés (glycaemic load)	<b>MNT</b>	orvosi táplálkozásterápia/dietetoterápia (medical nutrition therapy)
<b>GLP-1</b>	glükagonszerű peptid-1	<b>MODY</b>	felnőttkori cukorbetegség fiatalokban (maturity onset diabetes of the young)
<b>GLP-1-RA</b>	GLP-1-receptoragonista	<b>MUFA</b>	egyszeresen telítetlen zsírsav (monounsaturated fatty acid)
<b>GYEMSZI</b>	Gyógyszerészeti és Egészségügyi Minőség- és Szervezetfejlesztési Intézet	<b>NAFLD</b>	nem alkoholos zsírmájbetegség (non-alcoholic fatty liver disease)
<b>HbA<sub>1c</sub></b>	hemoglobin A <sub>1c</sub>	<b>NASH</b>	nem alkoholos steatohepatitis (non-alcoholic steatohepatitis)
<b>HDL</b>	nagy sűrűségű lipoprotein (high density lipoprotein)	<b>NIDDM</b>	nem inzulindependens diabetes mellitus (noninsulin-dependent diabetes mellitus)
<b>hsCRP</b>	nagy szenzitivitású C-reaktív protein (high sensitivity C-reactive protein)	<b>NE</b>	nemzetközi egység
<b>ICA</b>	szigetsejtellenes antitest (islet cell antibodies)	<b>NEAK</b>	Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő
<b>ICT</b>	intenzív konzervatív inzulinterápia	<b>NGS</b>	új generációs szekvenálás (next-generation sequencing)
<b>IDDM</b>	inzulindependens diabetes mellitus (insulin-dependent diabetes mellitus)	<b>NPH-inzulin</b>	neutrális protamin Hagedorn inzulin
<b>IDF</b>	Nemzetközi Diabetes Szövetség (International Diabetes Federation)	<b>NT-pro-BNP</b>	N-terminális prohormon agyi [B-típusú] natriuretikus peptid (N-terminal prohormone of brain [B-type] natriuretic peptide)
<b>IFG</b>	emelkedett éhomi vércukor (impaired fasting glycaemia)	<b>OAD</b>	orális antidiabetikum
<b>IGT</b>	csökkent glükóztolerancia (impaired glucose tolerance)	<b>OAGB</b>	egy anasztomózással végzett gyomor bypass (one anastomosis gastric bypass)
<b>IMT</b>	intenzív keverék (inzulin) terápia (intensive mixture therapy)	<b>OBDK</b>	Országos Betegjogi, Ellátottjogi, Gyermekjogi és Dokumentációs Központ
<b>ISO</b>	Nemzetközi Szabványügyi Szervezet (International Organization for Standardization)	<b>OCT</b>	optikai koherencia tomográfia (optical coherence tomography)
<b>LADA</b>	lappangó kialakulású autoimmun diabetes a felnőttkorban (latent autoimmune diabetes in adults)	<b>OEP</b>	Országos Egészségbiztosítási Pénztár
<b>LAGB</b>	laparoscopos gyomorszűkítés (laparoscopic gastric bandage)	<b>OGTT</b>	orális glükóztolerancia-teszt
<b>LDL</b>	kis sűrűségű lipoprotein (low density lipoprotein)	<b>OSAS</b>	obstruktív alvási apnoe szindróma (obstructive sleep apnea syndrome)
<b>LGA</b>	terhességi kor szerint nagy (magzat) (large for gestational age)	<b>PCOS</b>	policisztás ovárium szindróma (polycystic ovary syndrome)
		<b>PGDM</b>	pregesztációs diabetes mellitus (pregestational diabetes mellitus)

PPAR	peroxisoma proliferációt aktiváló receptor
PPT	prandiális premix terápia (prandial premix therapy)
PUFA	többszörösen telítetlen zsírsav (polyunsaturated fatty acid)
RYGB	Roux-Y gyomorbypass (Roux-en-Y gastric bypass)
SFA	telített zsírsav (Saturated Fatty Acid)
SGLT	nátrium-glükóz kotranszporter (sodium-glucose co-transporter)
SMBG	vércukor-önellenőrzés (self-monitoring of blood glucose)
SU	szulfanilurea (sulfanylurea)
TAR	céltartomány feletti vércukorértékekkel eltöltött idő (time above range [time above target glucose range])
TBR	céltartomány alatti vércukorértékekkel eltöltött idő (time below range [time below target glucose range])
TIR	céltartományban lévő vércukorértékekkel eltöltött idő (time in range [time within target glucose range])
UKPDS	United Kingdom Prospective Diabetes Study (vizsgálat neve)
WHO	Egészségügyi Világszervezet (World Health Organization)

### I 3. BIZONYÍTÉKOK SZINTJE

A bizonyítékok szintjének meghatározása az ADA (Amerikai Diabetes Társaság) évek óta használta, lényegében változatlan rendszerén nyugszik.<sup>9</sup>

#### I. szint

Egyértelmű, általánosítható bizonyíték randomizált, kontrollált, jól tervezett és vezetett, megfelelő statisztikai erővel rendelkező klinikai tanulmányokból, mint pl.

- multicentrikus tanulmányból származó bizonyíték,
- metaanalízisből származó bizonyíték, amely magába foglalja a tanulmányok minősítését is.

Támogató jellegű bizonyítékok kellően kivitelezett, randomizált, kontrollált, megfelelő statisztikai erővel rendelkező vizsgálatokból, pl.

- kellően kivitelezett, egy vagy több intézetben végzett vizsgálatból származó bizonyíték,
- metaanalízisből származó bizonyíték, amely magába foglalja a tanulmányok minősítését is.

#### II. szint

Támogató jellegű bizonyíték kellően kivitelezett kohorsz-tanulmányokból, mint pl.

- kellően kivitelezett, prospektív jellegű vizsgálatból vagy regiszterből származó bizonyíték,
- kellően kivitelezett, metaanalízisből vagy kohorsz-vizsgálatokból származó bizonyíték.

Támogató jellegű bizonyíték kellően kivitelezett eset-kontroll tanulmányokból.

#### III. szint

Támogató bizonyíték gyengén kivitelezett vagy kontroll nélküli tanulmányokból, mint pl.

- bizonyíték randomizált klinikai tanulmányokból, amelyek esetében egy vagy több nagyobb, illetve három vagy több kisebb módszertani gyengeségből adódóan az eredmények megbízhatósága kétséges,
- bizonyíték obszervációs jellegű vizsgálatból, ahol a befolyásolás lehetősége nagy (pl. történelmi kontrollt használó eset-kontroll vizsgálatok),
- bizonyíték esetközlésből vagy néhány esetet felölelő tanulmányból.

Az ajánlást támogató bizonyíték ellentmondásos.

#### IV. szint

Szakértői konszenzus vagy klinikai tapasztalat.

### I 4. AJÁNLÁSOK RANGSOROLÁSA

Az ajánlások rangsorolása az ADA évek óta használta, lényegében változatlan rendszerén nyugszik.<sup>9</sup>

Rangsor	Ajánlások
A	Az ajánlás I. szintű bizonyítékon nyugszik. A terápia vagy beavatkozás előnyével kapcsolatban általános a szakmai egyetértés. A terápia vagy beavatkozás hatékony, hatásos, előnyös, ezért az javasolt.
B	Az ajánlás II. szintű bizonyítékon nyugszik. A terápia vagy beavatkozás előnyével kapcsolatban kisebb a szakmai egyetértés. A terápia vagy beavatkozás előnyét, hatékonyságát kevesebb bizonyíték támasztja alá. A terápia vagy beavatkozás adható, alkalmazható.
C	Az ajánlás III. szintű bizonyítékon nyugszik. A terápia vagy beavatkozás előnyével kapcsolatban a szakmai egyetértés nem teljesen egyöntetű. A terápia vagy beavatkozás előnyét, hatékonyságát szerény bizonyíték támasztja alá. A terápia vagy beavatkozás szóba jön, mérlegelhető.
E	Csak szakértői állásfoglalás (expert opinion), klinikai tapasztalat áll rendelkezésre (IV. szintű bizonyíték). A terápia, beavatkozás szóba jön. Az aktuális gyakorlat a későbbiekben változhat az újabb bizonyítékok fényében.

A bizonyítékok mérlegelése a klinikai döntéshozatalnak csak egy komponensét jelenti. A klinikus mindig egy adott beteget és nem betegcsoportot kezel. A beteg egyedi sajátosságai (társuló betegségek, életkor, várható élettartam, iskolázottsági szint, mozgáskorlátozottság és mindegyik a beteg kívánsága) olyan körülmények, amelyek az ajánlásokban megfogalmazott kezelési céloktól és terápiás stratégiától való eltéréshez vezethetnek.

A szakmai irányelvek döntően a tényeken alapuló orvostudomány (evidence-based medicine) eredményein alapulnak. A tényeken alapuló orvostudomány számos értékes adattal bővítette ismereteinket az elmúlt két-három évtizedben. A diabetológiai tevékenység egyik alapvető tényét, a jó anyagcserekontroll szövődményeket megelőző, illetve azok progresszióját lassító hatását ma már tényként kezeljük, miután azt 1-es típusú diabéteszben a DCCT, 2-es típusú diabéteszben pedig a UKPDS eredményei igazolták. Ezeknek a vizsgálatoknak késői utánkövetési eredményeiből ismertük meg a metabolikus memória fogalmát, amelyet ma már szélesebb kontextusban vaszkuláris memóriaként is említhetünk. Az anyagcserehelyzet és a 2-es típusú diabétesz makrovaszkuláris

szövődményeinek alakulása terén a mintegy 10–15 évvel ezelőtti klinikai vizsgálatok (ADVANCE, ACCORD, VADT, ORIGIN, HEART2D) eredményei bővítették ismereteinket, több vizsgálatnak utánkövetése is ismertté vált (ADVANCE-ON, ACCORDION, VADT-F, ORIGINALE). A STENO-2 vizsgálat a 2-es típusú diabétesz intenzív, multifaktoriális kezelésének előnyét dokumentálta a standard kezeléssel szemben, az előnyt az utánkövetéses analízisek tovább erősítették. Számos vizsgálat nyomán tudjuk ma, hogy a diabéteszhez társuló hypertonia kezelésében kiemelt jelentősége van az ACE-gátlóknak (HOPE, MICRO-HOPE), illetve 2-es típusú diabéteszben a nephropathiához csatlakozó hypertonia kezelésében az ARB-nek (IRMA, RENAAL, IDNT, NESTOR). A 2-es típusú diabéteszt ma megelőzhető betegségként tartjuk számon, több vizsgálat (STOP-NIDDM, DPP, FDPS, DREAM, ACT-NOW, PIPOD, TRIPOD) és metaanalízis eredményei alapján. A vércukor-önellenőrzés fontosságát 2-es típusú diabéteszben több tanulmány (ROSSO, SHEP) és metaanalízis igazolta. A sztatinok adása 2-es típusú diabéteszben ma már szinte kivétel nélkül kötelező, mert ennek előnyét több tanulmány (ACCORD, CARDS) és metaanalízis bizonyította.

Számos gyógyszer a napi kezelési gyakorlatban elfoglalt helyét annak köszönheti, hogy előnyét randomizált, kontrollált klinikai tanulmányban igazolni lehetett. Ugyanígy, randomizált, kontrollált tanulmányok eredményei nyomán, egyes vélt előnyök szerény vagy hiányzó bizonyítéka alapján a kezelés nem vált a mindennapi gyakorlat kötelező részévé, illetve randomizált, kontrollcsoportos vizsgálatok metaanalízise nyomán készítmény (rosiglitazon) felfüggesztésére, majd kivonására is sor került.

Az utóbbi évek jellegzetessége, hogy a forgalomba kerülő új antidiabetikumokkal kapcsolatban randomizált, kontrollált klinikai tanulmányokon alapuló komplex vizsgálatssorozatokat terveztek, illetve végeztek, amelyek megalapozták az új gyógyszer regisztrálását (pl. saxagliptin: SAVOR, sitagliptin: TECOS, empagliflozin: EMPAREG, dapagliflozin: DECLARE, ertugliflozin: VERTIS, liraglutid: LEAD, exenatid QW: DURATION, lixisenatid: GET GOAL, dulaglutid: AWARD, semaglutid injektábilis: SUSTAIN, degludek + liraglutid fix kombináció: DUAL, glargin + lixisenatid fix kombináció: LIXILAN, semaglutid orális: PIONEER).

Az új, innovatív diabetológiai gyógyszerek befogadásával kapcsolatban 2008-ban hatósági előírásként jelent meg, hogy a készítmények kardiovaszkuláris biztonságosságáról megfelelően tervezett, kontrollcsoportos vizsgálatot kell végezni. Az inkretintengelyen ható DPP-4-gátló készítményekkel kapcsolatban 2015–2020 között öt vizsgálatot végeztek (saxagliptin: SAVOR, alogliptin: EXAMINE, sitagliptin: TECOS, linagliptin: CAROLINA, CARMELINA), a GLP-1-RA készítményekkel zajló vizsgálatok közül öt fejeződött be (lixisenatid: ELIXA, liraglutid: LEADER, exenatid QW: EXSCEL, albiglutid [végül nem került forgalomba]: HARMONY, dulaglutid: REWIND), s megismerhettünk két úgynevezett pre-approval (regisztráció előtti), kardiovaszkuláris kimenetelt analizáló vizsgálat (injektábilis semaglutid: SUSTAIN-6, orális semaglutid: PIONEER-6) eredményeit is, 2015–2019 között. Az SGLT-2-gátlók közül már szintén több vizsgálat eredményei láttak napvilágot (empagliflozin: EMPA-REG OUTCOME, canagliflozin [hazánkban nem forgalmazzák]: CANVAS Program, dapagliflozin: DECLARE, ertugliflozin: VERTIS CV). Kardiovaszkuláris biztonságossági vizsgálatot végeztek a degludek-inzulinnal kapcsolatban is (DEVOTE).

Az új, innovatív antihyperglykaemiás készítmények között először az empagliflozinnal végzett EMPA-REG OUTCOME 2015-ben, illetve a liraglutiddal végzett LEADER 2016-ban utalt arra, hogy az SGLT-2-gátlók, illetve a GLP-1-RA-k a kardiovaszkuláris biztonságosságon túl előnyt is biztosítanak a 2-es típusú cukorbetegségben szenvedők számára. Az SGLT-2-gátló készítményekkel a későbbiekben (2019–2022 között) további célzott vizsgálatokat végeztek a szívelégtelenséget, illetve renális funkciót előnyösen befolyásoló tulajdonságainak feltárása érdekében. Ezek az utóbbi vizsgálatok már túlmutattak a diabetológián, miután kiderült, hogy az előny diabétesztől függetlenül is igazolható (dapagliflozin: DAPA-HF, DELIVER, DAPA-CKD; empagliflozin: EMPEROR-Reduced, EMPEROR-Preserved, EMPA-KIDNEY, canagliflozin: CREDENCE). Így 2021–2022-ben a GLP-1-RA-k és az SGLT-2-gátlók megjelentek a kardiológiai és nefrológiai betegségek terápiás armamentáriumában is.

A GLP-1-RA és az SGLT-2-gátló készítményekkel kapcsolatban 2021-ben jelent meg a „disease/diabetes modifying drug” koncepciója, amiből adódóan ez a két hatástani csoport preferálandó a 2-es típusú diabétesz

kezelésében, mert alkalmazásukkal az antihyperglykaemiás hatáson túlnyúló, kardiovaszkuláris/renális előnyt is biztosíthatunk az érintett betegek számára.<sup>13</sup> Noha a megnevezés helyessége vitatható, az nem kétséges, hogy ezek a készítmények a 2-es típusú diabétesz idült kardiovaszkuláris és renális szövődémeinek lefolyását módosítják, azt – a korábbi antidiabetikumokhoz viszonyítva – kedvezőbben alakítják.<sup>14</sup>

A klinikai gyakorlatban az antidiabetikumok előnye mellett a mellékhatásokra is mindig figyelem fordult. Az új készítmények és a daganatos betegségek potenciális összefüggése érthetően az érdeklődés előterében állt. A tisztánlátáshoz nyilvánvalóan olyan klinikai vizsgálatok voltak szükségesek, amelyek megfeleltek a tényeken alapuló orvostudomány elveinek. Több év telt el addig, amíg a glargin és a daganatos betegségek közötti esetleges összefüggés megnyugtató módon tisztázódott (nem igazolódott). Néhány évvel ezelőtt ugyanez a kérdés az inkretintengelyen ható készítményekkel kapcsolatban került le a napirendről (nem igazolható a daganatos betegségek fokozott kockázata). Ugyanakkor még mindig zajlik az adatgyűjtés (pl. SGLT-2-gátlók és alsó végtagi gangraena kockázata).

A fenti példák a teljesség igénye nélkül szemléltetik, hogy a tényeken alapuló orvostudomány számos vonatkozásban gazdagította, szilárd alapokra helyezte az orvoslást,<sup>15</sup> közte a diabetológiai betegellátást. Ugyanakkor tudnunk kell arról is, hogy a tényeken alapuló orvostudománynak vannak sajátosságai,<sup>16,17</sup> s ezekre is tekintettel kell lennünk akkor, amikor egy gyógyszerről vagy eljárásról véleményt formálunk. Összefoglalva az alábbiakat érdemes szem előtt tartani:

- A tényeken alapuló orvostudomány nélkül az orvosi tevékenység helyessége, indokoltsága bizonytalanabb lenne.
- A randomizált, kontrollált klinikai tanulmányokat és a metaanalíziseket eredetiben célszerű tanulmányozni, nem elégséges szóróanyagokból tájékozódni.
- Az eredményeket kritikus szemmel kell értékelni.
- Nem lehet minden orvosi beavatkozás vagy gyógy-mód létjogosultságát randomizált, kontrollált klinikai vizsgálattal alátámasztani.
- A betegek ellátása során a betegség patofiziológiai alapjainak ismerete alapvetően szükséges, ennek

jelentőségét a tényeken alapuló orvostudomány eredményei sem halványíthatják el.

- A szakmai irányelv sohasem egy adott betegre vonatkozó, mérlegelés nélkül alkalmazandó útmutatás. A beteg egyéni tulajdonságaira mindig tekintettel kell lenni, s a szakmai irányelvtől adott esetben – megfelelő indok alapján és dokumentált módon – el is lehet térni.

- Orvosi döntés előtt az összes körülmény mérlegelése szükséges, a mérlegelés körébe mindig bele kell vonni az adott kérdéssel kapcsolatban rendelkezésre álló bizonyítékokat és az adott beteg/betegség egyedi tulajdonságait/jellegzetességeit is.
- A tényeken alapuló orvostudomány fokozatos térnyerése sohasem iktathatja ki a gondos orvosi mérlegelés szükségességét.

## V. Bevezetés

### 1. A TÉMAKÖR HAZAI HELYZETE, A TÉMAVÁLASZTÁS INDOKLÁSA

A diabetes mellitus a XXI. század elejének egyik legjelentősebb népegészségügyi problémájává vált és előkező helyet foglal el a nem fertőző úgynevezett „civilizációs” betegségek sorában (az ENSZ véleménye szerint világméretűekben a 4 egészségügyi közellenség egyike). A világméretű gondot az International Diabetes Federation (IDF) két évente megjelenő Diabetes Atlas kiadványában számszerű adatok támasztják alá. Az utóbbi időben két évente megújított Diabetes Atlas általános tanulása az, hogy az évekre előre vonatkozó betegszám-növekedés becslését az élet mindig felülírta, azaz a növekedés végül mindig nagyobbak bizonyult a korábbi becsléshez viszonyítva.

A 2019-ben kiadott Diabetes Atlas (kilencedik kiadás) szerint a 20–79 év közötti cukorbetegek száma a világon 2019-ben 463 millió volt (prevalencia: 9,3% az adott életkori tartományban).<sup>18</sup> Az előre vonatkozó becslések szerint a cukorbetegek száma a 20–79 év közötti életkori tartományban világméretűben növekedni fog (2030-ban 578 millió [prevalencia: 10,2%], 2045-ben 700 millió [prevalencia: 10,9%] cukorbeteggel számolhatunk). Az egyes régiókban a növekedés eltérő lesz, a növekedés mértéke 31%-tól (nyugati csendes-óceáni régió) 143%-ig (Afrika) becsülhető. Átlagosan a világméretű várható növekedés 2030-ra 25%, 2045-re 51% lesz. A 65 éven felüliek között a cukorbetegek száma 2019-ben 111,2 millió volt

(prevalencia: 19,9%), más szóval ebben az életkori tartományban minden ötödik ember cukorbetegségben szenved. A 20–79 év közötti populáció cukorbetegjei között 2019-ben a fel nem ismert cukorbetegek száma 232 millióra tehető (azaz minden második eset fel nem ismert). Az IGT előfordulása 2019-ben a 20–79 év közötti egyének között 374 millió volt (prevalencia: 7,5%), más szóval minden tizenharmadik felnőtt egyénnél IGT állapítható meg. Az IGT előfordulása várhatóan nőni fog: 2030-ban 453,8 millió, 2045-ben 548,4 millió IGT-s egyén lesz a világon. A diabétesssel kapcsolatos egészségügyi kiadások 2019-ben elérték a 760 milliárd USA-dollárt, a növekedés mértéke 2017 óta 4,5%-ra tehető.

A 2021-ben kiadott Diabetes Atlas (tizedik kiadás) szerint a 20–79 év közötti felnőtt egyének körében 2021-ben a diabetes mellitus világméretű prevalenciája 10,5% volt (537 millió cukorbeteg), ez az előfordulási gyakoriság 2045-re várhatóan 12,2%-ra fog emelkedni (783 millió cukorbeteg), ami a világméretű prevalencia 46%-os növekedését jelenti.<sup>19</sup> A diabetes mellitus előfordulása azonos volt férfiak és nők körében, a leggyakoribb előfordulás a 75–79 évesek körében mutatkozott. A 2021-es prevalencia nagyobb volt a városokban (12,2%), mint a vidéken élők körében (8,3%). A prevalencia nagyobb volt a gazdaságilag fejlett (11,1%), mint a gazdaságilag elmaradott országokban (5,5%). A diabetes mellitus prevalenciájának 2021–2045 közötti növekedése várhatóan a közepesen fejlett országokban lesz a legkifejezettebb (elérve a 21,1%-ot),



szemben a gazdaságilag fejlett és elmaradott országokkal, ahol a várható prevalencia ennél alacsonyabb (12,2% és 11,9%) lesz. A diabetes mellitus ellátásával összefüggő világméretű egészségügyi kiadás 2021-ben 966 milliárd USD volt, ez a költség 2045-re várhatóan 1054 milliárd USD-re fog emelkedni. A világon élő cukorbetegek száma 2021-ben meghaladta a félmilliárdot, ami azt jelenti, hogy a föld felnőtt lakosságának 10,5%-át érinti ez a betegség.

Magyarországon a felnőttkorban előforduló ismert cukorbetegség gyakoriságát sokáig 6,0–7,0%-ra becsültük, a cukorbeteg-populáción belül a döntő hányadnál (90%-ot meghaladó többségnél) 2-es típusú diabéteszt feltételezve. Egy hazai, 2010-ben publikált reprezentatív szűrővizsgálat eredményei alapján a 20–69 év közötti populációban a diabetes mellitus előfordulása 8,65% volt, ami a teljes 20–69 éves populációra vetítve 7,47%-os súlyozott előfordulási gyakoriságot jelentett.<sup>20</sup> Az IDF Atlas 2013-ban a cukorbetegek prevalenciáját Magyarországon a 20–79 év közötti populációban 7,51%-ban adta meg.<sup>21</sup> A Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő (NEAK, korábban: OEP) adatbázis-elemzésén alapuló<sup>22</sup> hazai közlés a nyilvántartott, antidiabetikumot szedő, ismert 2-es típusú cukorbetegségben szenvedők számát 2014-ben 727 000-nek találta (teljes lakosságra vonatkoztatott gyakoriság: 7,3%).<sup>23</sup> A standardizált prevalencia közel másfél évtized alatt 4,2%-ról 6,4%-ra nőtt, ezek a szám adatok jól illeszkednek a korábbi becslésekhez, illetve az említett reprezentatív szűrés eredményéhez. A hazai adatbázis-analízis újabb eredménye szerint a felnőttkorban (>18 év) regisztrált, antidiabetikumot szedő 2-es típusú cukorbetegségben szenvedők évenkénti száma 2001–2016 között 422 700 főről 743 800 főre emelkedett (a tartam-prevalancia fokozatosan nőtt 2011-ig, majd három évig tartó tetőzés után szerény csökkenésnek indult). Érdeklőség, hogy az újonnan felismert 2-es típusú cukorbeteg évenkénti száma (incidencia) ugyanezen időtartam alatt 76 600 főről 29 100 főre csökkent, ami kedvező epidemiológiai jelként értékelhető.<sup>24</sup> A 2016. január 1-én regisztrált prevalens esetek száma (pont-prevalencia) 714 978 fő volt (férfi: 324 702, nő: 390 276). A férfiak átlagéletkora 64,2 év, a nőké 67,6 év volt. A prevalencia (figyelemmel az adott időpontban élő össznépesség számára [9 830 485]) a teljes lakosságra vonatkoztatva 7,27%-nak adódott (férfiak: 6,93%, nők: 7,59%). A prevalens esetek

ötéves betegcsoportok és nemek szerinti értékelése alapján az előfordulás a 65–84 év közötti korcsoportban elérte a 20–25%-ot, ami azt jelenti, hogy ebben az életkori tartományban minden negyedik-ötödik egyén gyógyszerrel kezelt 2-es típusú diabéteszben szenved.<sup>25</sup>

A felnőttkori, ismert 2-es típusú cukorbetegség prevalencianövekedése eléggé általános jelenség,<sup>26,27</sup> ez leginkább a várható élettartam emelkedésével, a lakosság elöregedésével áll összefüggésben. Hazánkban a várható élettartam a rendszerváltást követő években értékelhetően növekedett,<sup>28</sup> az ezredforduló utáni évek hazai epidemiológiai történései a krónikus nem fertőző betegségek progressziójának késleltetésével és az elhalálozás időpontjának posztponálásával jellemezhető.<sup>29</sup> Meg kell azonban említeni, hogy a hazai várható élettartam alakulását, a diabéteszrel kapcsolatos epidemiológiai adatokat a COVID-19-pandémia kedvezőtlenül befolyásolta 2020 után. Ugyanakkor a beinduló vakcináció hatásosságát szám adatok igazolták.<sup>30</sup>

Az utóbbi egy-két évtized jellegzetes gondja, hogy a 2-es típusú diabétesz manifesztációja egyre fiatalabb életkor felé tolódik el.<sup>31</sup> Ezzel összefüggésben új, korábban nem észlelt diabétesztípus, a gyermek- és ifjúkori 2-es típusú cukorbetegség észlelése már hazánkban sem számít ritkaságnak.<sup>32</sup> A gyermekkori diabétesz kérdéskörével hazánkban külön szakmai irányelv foglalkozik.<sup>33</sup>

Említésre érdemes, hogy 2019-ben tudósítottak először arról az IDF kongresszusán, hogy a világ egyes régióiban (néhány fejlett országban) a 2-es típusú diabétesz incidenciacsökkenését lehetett megfigyelni az utóbbi években. A hazai adatbázis-elemzés eredményei ezzel összhangban állnak.<sup>24</sup> Felvetődött a szakmai közvéleményben, hogy egyes régiókban talán napjainkban kezd megfordulni az eddig következetesen kedvezőtlen epidemiológiai trend a 2-es típusú diabétesz alakulása terén.<sup>34</sup> Természetesen a végső vélemény kialakításához még további megfigyelés és adatgyűjtés szükséges.

A hazai, felnőttkorban észlelt ismert cukorbetegség epidemiológiai adataival kapcsolatban fontos, nemzetközi összehasonlítást is lehetővé tévő adatok láttak napvilágot 2022-ben.<sup>35,36,37</sup> Felnőttkori, ismert cukorbetegségben a standardizált összhálakozás hazánkban 2009–2016 között csökkent, de annak számértéke (per 1000 beteg-év) 2016-ban a felmérésben szereplő 19 adatbázis között

a második legmagasabb volt. A standardizált összhalálozás éves átlagos csökkenése (%/év) minimális volt (-0,5%), az összehasonlításban a csökkenést mutató országok között Magyarország a legutolsó helyen áll. A diabéteszes többlethalálozás éves százalékos alakulását (%/év) tekintve Magyarország azon 5 ország/területi egység közé tartozott, ahol annak értéke növekedett (+1,2%).<sup>36</sup> A 2018–2019-es éveket vizsgálva 20 éves életkorban a hazai 2-es típusú cukorbeteg férfiak várható élettartama 47,2 év, a nőké 54,9 év volt, míg a diabétesz nélküliek csoportjában a várható élettartam férfiak esetén 53,7 év, nőknél pedig 60,4 év volt, azaz a 2-es típusú diabétesz a várható élettartamot kb. 6 évvel rövidíti.<sup>37</sup>

Külön gondot jelent a felnőttkori fel-nem-ismert cukorbetegség. Az IDF 2021-ben kiadott Diabetes Atlas kiadványa hangsúlyozza, hogy a felnőttkori diabétesz jelentős hányadában fel nem ismert (undigánosed) esetről van szó. A teljes felnőttkori cukorbeteg-populáción belül a fel nem ismert cukorbeteg arányát világméretben 44,7%-ra teszik. Ez a szám Európában valamivel kedvezőbb (35,7%), Magyarországon egy korábbi felmérés nyomán ezt az arányszámot 16,7%-ban adják meg.<sup>19,38</sup>

A felnőttkori nem ismert 2-es típusú diabétesz és kórmegelőző állapotainak (IFG/IGT) előfordulási gyakoriságáról a Magyar Diabetes Társaság által szervezett, kockázatalapú szűrés eredményei tudósítanak.<sup>39</sup> A felnőtt egyének körében, házi orvosok bevonásával 2010–2011-ben végzett szűrés első fázisában a nemzetközileg validált FINDRISC kérdőív magyar változatának kitöltésére került sor, második fázisában pedig a  $\geq 12$  pontértékekkel rendelkezők körében orális glükózterhelés (OGTT) történt. A szűrővizsgálatban 70 432 felnőtt, házi orvosi rendelőben bármely okból megjelent személy vett részt, végül előírás szerinti OGTT 22 846 esetben történt, e csoportban 3217 fő (14,08%) esetében IFG, 5663 esetben (24,77%) IGT, 1750 esetben (7,66%) manifeszt, de a szűrés időpontjáig nem ismert diabetes mellitus volt kórismézhető. Összeségében véve az OGTT eredményével rendelkezők között 46,53%-ban diabetes mellitus vagy kórmegelőző állapota (IGT, IFG) volt megállapítható.

Az utóbbi évek felismerése, hogy 2-es típusú diabétesz klinikai képében megjelenhet a lassú kialakulását, felnőttkori autoimmun diabétesz (LADA) is, amelyet a diagnosztikus lehetőségek bővülésével egyre gyakrabban

kórisméznek.<sup>40</sup> A LADA prevalenciája a 2-es típusnak kórismézettekben belül a UKPDS adatai alapján kb. 10%-ra tehető, egyes felmérések alapján a hazai gyakoriság a 2-es típusúnak tartott cukorbeteg körében hasonló nagyságrendű lehet.<sup>41</sup>

Hazánkban is egyre gyakrabban ismerjük fel felnőttkorban a monogén diabéteszt, amire elsősorban családi halmozódás esetén érdemes gondolni.

Az 1-es típusú diabétesz a gyermek- és serdülőkorban kezdődő cukorbetegség jellemző megjelenési formája. Kialakulása azonban nem korlátozódik erre az életkorra. Az IDF Atlas 2022 Reports közlése szerint a világon 2022-ben 530 000 új 1-es típusú esetet ismertek fel, az az érintettek 62%-ában az 1-es típusú diabétesz a 20. életévben, vagy a felett kezdődött. További jellegzetesség, hogy napjainkban már egyre több olyan felnőtt cukorbetegét látunk, akinek 1-es típusú cukorbetegsége gyermekkorban kezdődött. Az IDF Atlas 2022 Reports adatai szerint a világon 2022-ben 8,75 millió 1-es típusú cukorbeteg élt, 17%-uk 20 év alatti, 64%-uk 20–59 év közötti, míg 19,9%-uk életkora  $\geq 60$  év. Ez a közlés Magyarországra vonatkozóan az alábbi adatokat tartalmazza: összes 1-es típusú diabétesz esetszáma: 37 087 (életkor  $< 20$  év:  $n = 4594$ , 20–59 év között:  $n = 23 033$ , életkor  $\geq 60$  év  $n = 9485$ ).<sup>42</sup>

Az epidemiológiai adatok alapján nyilvánvaló, hogy hazánkban a cukorbetegség népbetegség-jellegűnek tekinthető. A betegek nagy száma, az idült szövődmények előfordulása jelentős terhet jelent az érintett egyéneknek és a teljes egészségügyi ellátó hálózatnak. Az egészségügyi szakmai irányelv kiadásának és időszakos megújításának indokát képezi ugyanakkor az is, hogy a terápiás lehetőségek az évek folyamán jelentősen bővültek, a gyógyszerkutatás és -fejlesztés különösen napjainkban intenzív és eredményes. Számos új készítménnyel bővült a terápiás paletta az elmúlt néhány évben, amelyeknek helyét a kezelési rendszerben nemzetközi szinten is szakmai állásfoglalások jelölik ki. Indokolt hazánkban is a terápiás lehetőségeket áttekinteni, és kijelölni a tényeken alapuló orvostudomány elve szerint az adott készítményeknek a terápiás rendszerben elfoglalt helyét.

A cukorbetegség kezelése terén az inzulin felfedezése a XX. század egyik legjelentősebb orvostudományi áttérése volt: a korábban halálos kimenetelű, mai nevezéktan szerint 1-es típusú cukorbetegségben szenvedő egyének



élete megmenthetővé vált. Az elmúlt 100 évben az inzulin kutatás hatalmas ívet futott be, a harmincas években megjelent az NPH-inzulin, az 50-es években pedig a Lente-inzulin. A 80-as éveket a nagyfokban tisztított, monokomponens (MC) sertésinzulinok elterjedése jellemezte, míg a 90-es évek elején a humán inzulin (HM) teljes térhódítása következett be. A következő fejlesztési lépcső nyomán az inzulinanalógok különböző képviselői (gyors hatású, hosszú hatású, illetve bifázisos készítmények) váltak elérhetővé. A bázisinzulinok terén az elmúlt években új készítmények jelentek meg, az ellátásban már rendelkezésre áll az első biohasonló inzulin (bioszimilert glargin) is. Az új bázisinzulinanalóg-készítményekkel számos vizsgálat eredménye vált ismertté az elmúlt néhány évben. Az inzulin beadását biztosító eszközök az évtizedek alatt folyamatosan megújultak, ma már történelemnek számít az otthoni sterilizálást igénylő, fémből készült tű és fecskendő. Napjainkban már minden gyógyszerhasználatos, az inzulin készítmények legtöbbször előre töltött penben is a betegek rendelkezésére áll. Hatalmas fejlődésnek lehettünk tanúi a pumpakezelés és a vércukor-önellenőrzés terén, elérhetőkké váltak a folyamatos szövetglükóz-monitorozás egyre korszerűbb eszközei is.

A cukorbetegség orális antidiabetikus kezelési lehetőségei az elmúlt 10–15 évben új hatástani csoportokkal bővültek. Hazánkban elérhető a DPP-4-gátlók öt képviselője (és metforminnal fix kombinációi), egyes DPP-4-gátlók generikus változatai is piacra kerültek 2022 végén. Egyre jobban teret nyernek az SGLT-2-gátlók (és metforminnal fix kombinációi). Megjelent a DPP-4-gátló és SGLT-2-gátló első fix kombinációja is. Az orális kezelési lehetőséget bővíti a GLP-1-RA semaglutid tablettás kiszerezésű változata. A fejlődéssel összefüggésben néhány orális készítmény (akarbóz, prandiális glükózregulátorok) alkalmazása túlhaladottá vált, a tiazolidindion-készítmények (rosiglitazon, pioglitazon) biztonsági, illetve üzletpolitikai okokból eredően kikerültek a gyakorlatból.

Az inkretintengelyen ható GLP-1-RA készítmények szerepe a 2-es típusú diabétesz kezelésében az elmúlt néhány évben fokozatosan megerősödött, számos előnyös tulajdonságuk révén. A választási lehetőség a hatástani csoporton belül széles, a naponta egyszer adandó lehetőség mellett egyre népszerűbbek a hetente egyszer adható készítmények. Egyre gyakrabban használjuk

a bázisinzulin-analóg + GLP-1-RA készítmények fix kombinációt is.

A szakmai közvélemény fokozott érdeklődéssel kíséri a GIP/GLP-1-RA kettős inkretinhatású tirzepatid-készítménnyel kapcsolatos fejleményeket, új adatokat. A tirzepatidot az Egyesült Államokban már regisztrálták a 2-es típusú diabétesz kezelésére, az Európai Unió hatósága 2022 második felében ugyanezzel az indikációval szintén befogadta a készítményt.

Az egészségügyi szakmai irányelvben szereplő ajánlásokban azokat a gyógyszerhatóanyagokat említjük, amelyek a kézirat összeállításának időpontjában hazánkban (és az Európai Unióban) regisztrálva vannak és azok a hazai betegek számára ténylegesen el is érhetőek.

A cukorbetegség kezelési lehetőségei nemcsak a szorosan vett és egyre korszerűbb antidiabetikus gyógyszerek elérhetőségével, hanem a technikai újdonságok révén a gyógyászati segédeszközök és a műtéti eljárások terén is rohamosan fejlődtek. Indokolt, hogy a cukorbeteg-ellátással szoros összefüggésben álló ezen lehetőségeket az egészségügyi szakmai irányelv is áttekintse.

Az egészségügyi szakmai irányelv a fejlesztő munkacsoport álláspontja szerint általános jellegű irányelvek összefoglalására hivatott. Egyes társszakmák feladatainak és kompetenciáinak részletes felsorolása nem lehet a szakmai irányelv szerves része, azok kidolgozása és publikálása a társszakmák feladatát képezik.

A szakmai irányelvben szereplő ábrák/táblázatok esetében a forrást minden esetben feltüntetjük akkor, ha tartalmi/formai átfedés mutatható ki. A fejlesztőcsoport által készített ábrák/táblázatok esetében forrás értelemszerűen nincs feltüntetve.

## **A mérlegelési körülmények hangsúlyainak változása 2015 után**

A 2-es típusú diabéteszben végzett kardiovaszkuláris biztonságossági vizsgálatok eredményei nyomán, főleg 2015 után, kiemelt figyelem fordult a kardiovaszkuláris kockázat mérlegelésére. Kiderült ugyanis, hogy egyes antidiabetikumok kardiovaszkuláris szempontból nemcsak biztonságosak, hanem előnyösek is. Ezen eredmények nyomán a mérlegelési körülmények között alapvető jelentőségűvé vált a kardiovaszkuláris kockázat megítélése,

a kockázat becslése (rizikóstratifikáció), ami nem öncélú, miután a kockázatbesorolás a szükségessé váló teendőket is meghatározza.

A kardiovaszkuláris kockázat becslése mellett a terápiás döntéshozatal során hasonlóan fontossá vált – szintén a kardiovaszkuláris biztonságossági vizsgálatok, illetve néhány kifejezetten erre a célra tervezett tanulmány nyomán – a szívelégtelenség kockázatának, illetve a renális protekció szükségességének a megítélése. Az eGFR-érték ismerete is fontos, mert több antidiabetikum esetében az alkalmazás megkezdése és fenntartása eGFR-értékhez kötött.

A randomizált, nagy klinikai tanulmányokban megítélt klinikai végpontok az évek során fokozatosan egységesebbé váltak. Az egyes tanulmányokban szereplő klinikai végpontokat azért fontos követni, mert ezek szolgáltatják azokat a tényeket, amelyek az ajánlások alapulnak.

A kardiovaszkuláris események terén elsődleges végpontként leggyakrabban az úgynevezett 3 pontos MACE (maior adverse cardiovascular event; súlyos, nem várt kardiovaszkuláris esemény) szerepel, amely összevontan értékeli a kardiovaszkuláris halál, a nem végzetes myocardialis infarctus és a nem végzetes stroke alakulását. Más végpontokat (instabil angina miatti hospitalizáció, revaszkularizáció szükségessége, ösztörtalitás) is értékelni szoktak (másodlagos vagy harmadlagos végpontként), önmagukban, vagy bizonyos kombinációkban.

A szívelégtelenség terén klinikai végpontként a szívelégtelenség miatti hospitalizáció, a szívelégtelenség rosszabbodása (szívelégtelenség miatti hospitalizáció vagy szívelégtelenség miatti sürgős orvosi ellátás) és

a szívelégtelenség rosszabbodása + kardiovaszkuláris eredetű halál szokott szerepelni.

A renális események terén az albuminuria változását értékelni szokták, de ez a végpont klinikailag kevésbé jelentős (köztes végpont), ezért előtérbe került az eGFR-érték követésének jelentősége. Klinikailag fontos („kemény”) végpontként általában összevontan értékelik a szérumkreatinin kétszeres növekedését, az eGFR-érték csökkenését (általában 30%-os vagy 40%-os, legújabban 50%-os csökkenés az eGFR <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> tartományig), a vesepótló kezelés megkezdését és a renális eredetű halált.

A kardiovaszkuláris kockázat becslése az ESC 2019-ben közzétett szakmai irányelve<sup>8</sup> nyomán megújult, egyrészt könnyebben áttekinthetővé vált, másrészt az új ismeretek nyomán kissé módosult (1. táblázat). Ezt a kockázatbesorolást a 2020. évi irányelvünk átvette, és azt továbbra is követendőnek tartjuk. Igen nagy kockázat esetén a kardiovaszkuláris halálozás 10 éven belüli valószínűsége >10%, nagy kockázat esetén 5–10% közötti, míg mérsékelt kockázat esetén <5%.

A szívelégtelenség jeleinek értékelése szintén fontos mérlegelési körülmény. A klinikai megjelenést tekintve három stádium különíthető el, a kritériumokat a 2. táblázat tartalmazza. A körülmények mérlegelésekor néhány alapvető ténytet szem előtt kell tartani. Diabétesz vagy prediabétesz esetén a szívelégtelenség kialakulásának kockázata fokozott. A diabétesz és a szívelégtelenség összefüggése kétirányú: A cukorbetegség a HFrEF vagy HFpEF gyakoribb előfordulásával, a szívelégtelenség pedig a diabétesz nagyobb kockázatával jár együtt. Diabétesz

1. táblázat. Kardiovaszkuláris kockázati kategóriák cukorbetegségben<sup>8</sup>

<b>Igen nagy kockázat</b>	Cukorbetegség és igazolt CVD vagy más célszervkárosodás* vagy három vagy több nagy kockázati tényező** vagy korán kialakult T1DM, hosszú (>20 év) betegségstartammal
<b>Nagy kockázat</b>	Cukorbetegség ≥10 év betegségstartammal célszervkárosodás nélkül, de más kockázati tényezővel
<b>Mérsékelt kockázat</b>	Fiatalkorú cukorbeteg (T1DM <35 év vagy T2DM <50 év) 10 évnél rövidebb betegségstartammal, más kockázati tényezők nélkül

CVD: kardiovaszkuláris betegség; T1DM: 1-es típusú diabetes mellitus; T2DM: 2-es típusú diabetes mellitus

\* kóros albuminuria, vesefunkció-károsodás: eGFR <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, balkamra-hypertrophia, vagy retinopathia

\*\* életkor (T1DM: >35 év 10 évnél hosszabb betegségstartammal, T2DM: >50 év 10 évnél hosszabb betegségstartammal), hypertonia, dyslipidaemia, dohányzás, elhízás

2. táblázat. A bal kamrai diszfunkció klinikai megjelenési formái (fenotípusai) cukorbetegségben<sup>a</sup>

HFpEF	HFmrEF	HFrEF
Tünetek és/vagy klinikai jelek	Tünetek és/vagy klinikai jelek	Tünetek és/vagy klinikai jelek
LVEF $\geq 50\%$	LVEF 40–49%	LVEF $< 40\%$
1. a natriuretikus peptid emelkedett szintje* 2. legalább egy további kritérium: a) strukturális szívélváltozás (balkamra-hypertrophia, balpitvar-tágulat) b) diasztolés diszfunkció	1. a natriuretikus peptid emelkedett szintje* 2. legalább egy további kritérium: a) strukturális szívélváltozás (balkamra-hypertrophia, balpitvar-tágulat) b) diasztolés diszfunkció	nincs további adatra szükség a kórisme megállapításához

HFpEF: megtartott ejekciós frakcióval járó szívelégtelenség (heart failure with preserved ejection fraction); HFmrEF: szívelégtelenség közepes ejekciós frakcióval (heart failure with mid-range ejection fraction); HFrEF: csökkent ejekciós frakcióval járó szívelégtelenség (heart failure with reduced ejection fraction); LVEF: bal kamra ejekciós frakció (left ventricular ejection fraction)

\* BNP  $\geq 35$  pg/ml és/vagy NTproBNP  $\geq 125$  pg/ml

és szívelégtelenség együttes előfordulása esetén a szívelégtelenség miatti hospitalizáció, a kardiovaszkuláris halálozás és az ösztörtalitás növekszik. A szívelégtelenség szakmai irányelvekben rögzített gyógyszeres és műszeres kezelése azonos módon hatásos diabéteszben szenvedő és attól mentes egyénekben. Az igen nagy kardiovaszkuláris kockázatú, idült vesebetegségben szenvedő, 55 évnél idősebb 2-es típusú cukorbeteg szívelégtelenség-irányú szűrésében az NT-proBNP- vagy BNP-vizsgálat segíthet. Amennyiben a cukorbeteg előzményi adatai, aktuális panasza, fizikális lelete szívelégtelenségre utal, akkor kardiológiai konzílium javasolt.

A renális eseményekkel kapcsolatos mérlegelés-kor tekintettel kell lenni a veseműködésre (3. táblázat). Idült vesebetegségről (CKD: chronic kidney disease) akkor beszélünk, ha kóros albuminürítés és/vagy 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> alatti eGFR-érték van jelen 3 hónapnál

hosszabb időintervallum során. Klinikai körülmények között mindig követjük az albuminuria alakulását, miután az nemcsak a renális szövődmény progressziójának, hanem az általános kardiovaszkuláris állapot alakulásának is jó prediktív markere. Korábban az albuminuriának három stádiumát különítettük el (normoalbuminuria: albumin/kreatinin hányados  $< 3,0$  mg/mmol vagy napi albuminürítés  $< 30$  mg/24 óra, microalbuminuria: albumin/kreatinin hányados 3,0–30,0 mg/mmol vagy napi albuminürítés 30–300 mg/24 óra, macroalbuminuria: albumin/kreatinin hányados  $> 30,0$  mg/mmol vagy napi albuminürítés  $> 300$  mg/24 óra). Ma a kóros albuminuria kifejezés használata került előtérbe, ami magába foglalja a korábbi micro- és macroalbuminuria-kategóriákat.

A veseműködés/idült vesebetegség stádiumának ismerete nemcsak a renális protekció szükségességének mérlegeléskor, hanem az antidiabetikum megválasztásakor

3. táblázat. A veseműködés stádiumai az eGFR alapján

Stádium	Jellemző	eGFR-érték (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )
1.	normális vagy fokozott veseműködés	$\geq 90$
2.	enyhén csökkent veseműködés	60–89
3a.	mérsékelten csökkent veseműködés	45–59
3b.	középsúlyosan csökkent veseműködés	30–44
4.	súlyosan csökkent veseműködés	15–29
5.	végstádiumú veseelégtelenség	$< 15$

is fontos, miután az egyes készítmények alkalmazásának megkezdése és folytatása megadott eGFR-értékhez kötött.

Hazánkban 2021-ben jelent meg a felnőttkori idült vesebetegség diagnózisával és kezelésével foglalkozó egészségügyi szakmai irányelv, amelyben a cukorbetegséghez társuló vesebetegség kérdéskörével kapcsolatos legújabb ismeretek és ajánlások kellő részletességgel megtalálhatók.<sup>43</sup>

## 2. FELHASZNÁLÓI CÉLCSOPORT

Felnőttkorú (>18 év) cukorbetegekkel foglalkozó egészségügyi szolgáltatók, akik a diabetes mellitus szűrésével, diagnosztizálásával, kezelésével, gondozásával és megelőzésével foglalkoznak.

Közvetlen cél a cukorbeteg-ellátásban jelenleg még tapasztalható egyenetlenség és esetlegesség felszámolása. Az ellátás színvonalának emelését, biztonságosságát olyan egységes módszerek ajánlása szolgálja, amelyek megfelelnek a tényeken alapuló orvoslás követelményeinek.

További cél, hogy a jelenlegi ajánlások támpontul szolgáljanak országos és helyi szintű eljárásrendek, folyamat-szabályozások (pl. finanszírozás) kidolgozásában.

Hosszú távon cél, hogy a cukorbeteg korszerrű gondozása az alapellátástól a centrumokig bezárólag a megfelelő kompetenciaszinten megvalósuljon, de meghatározhatóvá váljanak azok a betegutak is, amelyek lehetővé teszik a progresszív betegellátáshoz való akadálytalan hozzáférést.

## 3. KAPCSOLAT A HIVATALOS HAZAI ÉS KÜLFÖLDI SZAKMAI IRÁNYELVEKSEL

### Egészségügyi szakmai irányelv előzménye

A jelenlegi egészségügyi szakmai irányelv szerves folytatását és naprakész megújítását jelenti a 2020. július 16-án az Egészségügyi Közlöny hasábjain publikált egészségügyi szakmai irányelvnek.<sup>44</sup>

A jelen fejlesztés egy jelenleg érvényes szakmai irányelv felülvizsgálata.<sup>44</sup>

Azonosító szám: 2029

Cím: A diabetes mellitus kórismézéséről, a cukorbeteg antihyperglykaemiás kezeléséről és gondozásáról felnőttkorban

Megjelenés adatai: Egészségügyi Közlöny 2020; LXX. évf. 12. szám (2020. július 16.): 1759-1857.

Elérhetőség: <https://kollegium.aEEK.hu>

### Kapcsolat külföldi szakmai irányelvekkel

A jelenlegi irányelv az alábbi külföldi irányelvek ajánlásainak adaptációjával készült.

Szerző(k): Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G, et al.

Tudományos szervezet: ADA-EASD

Cím: 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).

Megjelenés adatai: Diabetes Care 2018; 41: 2669-2701. doi:10.2337/dci18-0033; Diabetologia 2018; 61:

2461-2498. doi:10.1007/s00125-018-4729-5 (szimultán közlés)

Elérhetőség: Szabadon letölthető.

Szerző(k): Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, Rossing P, Mingrone G, Mathieu C, et al.

Tudományos szervezet: ADA-EASD

Cím: 2019 update to: 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).

Megjelenés adatai: Diabetes Care 2020; 43: 487-493.

doi:10.2337/dci19-0066; Diabetologia 2020; 63: 221-228. doi:10.1007/s00125-019-05039-w (szimultán közlés)

Elérhetőség: Szabadon letölthető

Szerző(k): Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, Gabbay RA, Green J, Maruthur NM, et al.

Tudományos szervezet: ADA-EASD

Cím: Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the American Diabetes

Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD).

*Megjelenés adatai:* Diabetes Care 2022; 45: 2753-2786.

doi:10.2337/dci22-0034; Diabetologia 2022; 65:

1925-1966. doi:10.1007/s00125-022-05787-2

(szimultán közlés)

*Elérhetőség:* Szabadon letölthető

*Szerző(k):* Holt RIG, DeVries JH, Hess-Fischl A, Hirsch IB, Kirkman MS, Klupa T, et al.

*Tudományos szervezet:* ADA-EASD

*Cím:* The Management of Type 1 Diabetes in Adults.

A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD).

*Megjelenés adatai:* Diabetes Care 2021; 44: 2589-2625.

doi:10.2337/dci21-0043; Diabetologia 2021; 64:

2609-2652. doi:10.1007/s00125-021-05568-3

(szimultán közlés)

*Elérhetőség:* Szabadon letölthető

*Szerző(k):* Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, Blonde L, Bloomgarden ZT, Bush MA, et al.

*Tudományos szervezet:* AACE-ACE

*Cím:* Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm – 2019 Executive summary.

*Megjelenés adatai:* Endocr Pract 2019; 25: 69-100.

doi:10.4158/CS-2018-0535

*Elérhetőség:* Letölthető.

*Szerző(k):* Garber AJ, Handelsman Y, Grunberger G, Einhorn D, Abrahamson MJ, Barzilay JI, et al.

*Tudományos szervezet:* AACE-ACE

*Cím:* Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm – 2020 Executive summary.

*Megjelenés adatai:* Endocr Pract 2020; 26: 107-139.

doi:10.4158/CS-2019-0472

*Elérhetőség:* Szabadon letölthető

*Szerző(k):* Blonde L, Umpierrez GE, Reddy SS, McGill JB, Berga SL, Bush M, et al.

*Tudományos szervezet:* AACE

*Cím:* American Association of Clinical Endocrinology Clinical Practice Guideline: Developing a Diabetes Mellitus Comprehensive Care Plan – 2022 Update.

*Megjelenés adatai:* Endocr Pract 2022; 28: 923-1049.

doi:10.1016/j.eprac.2022.08.002

*Elérhetőség:* Szabadon letölthető

*Szerző(k):* Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee

*Tudományos szervezet:* Canadian Diabetes Association

*Cím:* Diabetes Canada 2018 clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada.

*Megjelenés adatai:* Can J Diabetes 2018; 42(Suppl 1): A1-S325.

*Elérhetőség:* Szabadon letölthető:

[https://www.canadianjournalofdiabetes.com/issue/S1499-2671\(17\)X0005-1](https://www.canadianjournalofdiabetes.com/issue/S1499-2671(17)X0005-1)

*Szerző(k):* Professional Practice Committee (PPC) of the ADA

*Tudományos szervezet:* ADA

*Cím:* American Diabetes Association: Standards of medical care in diabetes – 2019.

*Megjelenés adatai:* Diabetes Care 2019; 42(Suppl 1): S1-S193.

*Elérhetőség:* Szabadon letölthető:

[https://diabetesjournals.org/care/issue/42/Supplement\\_1](https://diabetesjournals.org/care/issue/42/Supplement_1)

*Szerző(k):* Professional Practice Committee (PPC) of the ADA

*Tudományos szervezet:* ADA

*Cím:* American Diabetes Association: Standards of medical care in diabetes – 2022.

*Megjelenés adatai:* Diabetes Care 2022; 45(Suppl 1): S1-S264.

*Elérhetőség:* Szabadon letölthető:

[https://diabetesjournals.org/care/issue/45/Supplement\\_1](https://diabetesjournals.org/care/issue/45/Supplement_1)

*Szerző(k):* Riddle MC, Cefalu WT, Evans PH, Gerstein HC, Nauck MA, Oh WK, et al.:



*Tudományos szervezet:* ADA

*Cím:* Consensus report: definition and interpretation of remission in type 2 diabetes.

*Megjelenés adatai:* Diabetes Care 2021; 44: 2438-2444.

doi:10.2337/dci21-0034

*Elérhetőség:* Szabadon letölthető

*Szerző(k):* Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, et al.

*Tudományos szervezet:* ESC (in collaboration with EASD)

*Cím:* 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD.

*Megjelenés adatai:* Eur Heart J 2020; 41:

255-323. doi:10.1093/eurheartj/ehz486;

Corrigendum: Eur Heart J 2020; 41(45): 4317.

doi:10.1093/eurheartj/ehz828

*Elérhetőség:* Szabadon letölthető

*Szerző(k):* Seferović PM, Coats AJS, Ponikowski P, Filippatos G, Huelsmann M, Jhund PS, et al.

*Tudományos szervezet:* ESC

*Cím:* European Society of Cardiology/Heart Failure Association position paper on the role and safety of new glucose-lowering drugs in patients with heart failure.

*Megjelenés adatai:* Eur J Heart Fail 2020; 22: 196-213.

doi:10.1002/ejhf.1673

*Elérhetőség:* Szabadon letölthető

*Szerző(k):* Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al.

*Tudományos szervezet:* ESC

*Cím:* 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice.

*Megjelenés adatai:* Eur Heart J 2021; 42: 3227-3337.

doi:10.1093/eurheartj/ehab484

*Elérhetőség:* Szabadon letölthető

*Szerző(k):* Czupryniak L, Barkai L, Bolgarska S, Bronisz A, Broz J, Cypryk K, et al.

*Tudományos szervezet:* Central-Eastern European Expert Group

*Cím:* Self-monitoring of blood glucose in diabetes: from evidence to clinical reality in Central and Eastern Europe – Recommendations from the International Central-Eastern European Expert Group.

*Megjelenés adatai:* Diabetes Technol Ther 2014; 6: 460-475.

doi:10.1089/dia.2013.0302

*Elérhetőség:* Szabadon letölthető

*Szerző(k):* Bailey TS, Grunberger G, Bode BW, Handelsman Y, Hirsch IB, Jovanović L, et al.

*Tudományos szervezet:* AACE-ACE

*Cím:* 2016 Outpatient Glucose Monitoring Consensus Statement.

*Megjelenés adatai:* Endocr Pract 2016; 22: 231-261.

doi:10.4158/EP151124.CS

*Elérhetőség:* Letölthető.

*Szerző(k):* Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, Amiel SA, Roy Beck R, et al.

*Tudományos szervezet:* International expert panel

*Cím:* Clinical targets for continuous glucose monitoring data interpretation: Recommendations from the international consensus on time in range.

*Megjelenés adatai:* Diabetes Care 2019; 42: 1593-1603.

doi:10.2337/dci19-0028

*Elérhetőség:* Szabadon letölthető

*Szerző(k):* Sarafidis P, Ferro CJ, Morales E, Ortiz A, Malyszko J, Hojs R, et al.

*Tudományos szervezet:* ERA-EDTA

*Cím:* SGLT-2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists for nephroprotection and cardioprotection in patients with diabetes mellitus and chronic kidney disease. A consensus statement by the EURECA-m and the DIABESITY working groups of the ERA-EDTA.

*Megjelenés adatai:* Nephrol Dial Transplant 2019; 34(8): 208-230. doi:10.1093/ndt/gfy407; Erratum in: Nephrol Dial Transplant 2020; 35(2): 1452.

doi:10.1093/ndt/gfz047

*Elérhetőség:* Szabadon letölthető

A jelenlegi szakmai irányelv a nemzetközi ajánlások közül elsősorban az alábbiakkal kapcsolódik egyes vonatkozásokban:

- ADA-EASD szakmai állásfoglalása (2012., 2015., 2018., a 2018. évi konszenzusi riport 2019. december 19-én megjelent frissítése, illetve a 2022. évi konszenzusi riport) a 2-es típusú diabétesz antihyperglykaemiás kezeléséről.<sup>3,4,5,6,7</sup> A két szakmai társaság közös állásfoglalásának előzményei egészen 2006-ig nyúlnak vissza, a jelenlegi szakmai irányelv az utóbbi évek (2018, 2019, 2022) számos ajánlását (egyénre szabott kezelés elve, a 2-es típusú diabétesz kezelésének algoritmus, a terápiaválasztáskor mérlegelendő körülmények jelentősége) átvette, hazai viszonyokra adaptálta.
- ADA-EASD 2021. évi konszenzusi riportja a felnőttkorban észlelt 1-es típusú diabétesz kezeléséről.<sup>45</sup>
- AACE és ACE kezelési algoritmus (2019, 2020),<sup>46,47</sup> illetve AACE 2022. évi irányelve.<sup>48</sup> Az újonnan felismert 2-es típusú diabétesz kezelésének szemléletét több vonatkozásban átvettük és hazai viszonyokra adaptáltuk.
- Kanadai Diabetes Társaság klinikai gyakorlati útmutatója (2018).<sup>49</sup> Az újonnan felismert 2-es típusú diabétesz kezelésének szemléletét, a renális szövődmények esetében alkalmazható gyógyszerek áttekintését átvettük és hazai viszonyokra adaptáltuk.
- ADA gyakorlati útmutató a diabétesz gondozáshoz. Évente megújul, a Diabetes Care januári supplementumában jelenik meg, szabadon letölthető és használható. A jelenlegi irányelvünkben a 2019. és 2022. évi változatra támaszkodtunk.<sup>9,50</sup>
- Az ADA által kezdeményezett 2021. évi konszenzusi riport a diabétesz remissziójáról, a kidolgozásban több szakmai társaság (ADA, EASD, Diabetes UK, Endocrine Society, Diabetes Surgery Summit) szakértői vettek részt.<sup>51</sup>
- Az ESC irányelve (amelyet az EASD-vel együttműködve állítottak össze) a prediabétesz, diabétesz és kardiovaszkuláris betegségek gyakorlati ellátásáról – 2019;<sup>8</sup>; a megújított irányelv számos téren újdonságot tartalmazott az előző, 2013-ban megjelent változathoz képest. Az ESC 2020-ban közzétett szakmai állásfoglalása az új vércukorcsoökkentő készítmények alkalmazásáról szívelégtelenségben.<sup>52</sup> Az ESC

2021-ben publikált klinikai útmutatója a kardiovaszkuláris betegségek prevenciójáról.<sup>53</sup>

- Közép-kelet-európai diabétesztársaságok szakmai állásfoglalása a vércukor-önellenőrzésről 2014.<sup>54</sup> A vércukor-önellenőrzéssel kapcsolatban több javaslatot átvettünk.
- AACE-ACE közös állásfoglalása a glükózmonitorozásról (2016).<sup>55</sup> A vércukor-önellenőrzéssel, a glükózmonitorozással kapcsolatban több javaslatot átvettünk.
- Nemzetközi konszenzus a folyamatos glükózmonitorozásról (2017, 2019).<sup>56,57</sup>
- Nefrológiával foglalkozó szakemberek (ERA-EDTA: European Renal Association, European Dialysis and Transplant Association) konszenzusnyilatkozata (2019) a 2-es típusú diabéteszben és idült vesebetegségben szenvedő betegek antidiabetikus kezeléséről.<sup>58</sup>

### Kapcsolat hazai egészségügyi szakmai irányelvekkel

A jelen irányelv az alábbi, a közzététel időpontjában érvényes hazai egészségügyi szakmai irányelvekkel áll kapcsolatban. A gyermekkori diabetes mellitus ellátásáról szóló szakmai irányelv a gyermekek/serdülők cukorbetegségével kapcsolatos ajánlásokat fogalmaz meg.<sup>33</sup> A betegek a 18. életév körül átkerülnek a felnőttbeteg-ellátásba, a korábbi életkorra vonatkozó ajánlások az életkor előrehaladtával egyre jobban illeszkednek a felnőttkori diabétesz ellátásával kapcsolatos ajánlásokhoz. A felnőttkori idült vesebetegséggel kapcsolatos hazai irányelv a diabéteszhez társult vesebetegség vonatkozásaival van kapcsolatban.<sup>43</sup>

Azonosító szám: 002075

Cím: A gyermekkori diabetes ellátásáról

Megjelenés adatai: Egészségügyi Közlöny LXXI. évfolyam 7. szám (2021. április 30.): 596-676.

Elérhetőség: <https://kollegium.aeek.hu>

Azonosító szám: 002169

Cím: A felnőttkori idült vesebetegség diagnózisa és kezelése

Megjelenés adatai: Egészségügyi Közlöny LXXI. évf. 18. szám (2021. október 19.): 1761-1826.

Elérhetőség: <https://kollegium.aeek.hu>



# VI. Ajánlások szakmai részletezése

## I A DIABETES MELLITUS DIAGNÓZISA

### Ajánlás 1

A diabetes mellitus/prediabétesz megállapítása érdekében vércukor-meghatározás/HbA<sub>1c</sub>-mérés indokolt

- a) diabéteszre utaló klasszikus klinikai tünetek esetén a kórisme biztosítása céljából;
- b) veszélyeztetett, tünetmentes egyének körében szűrővizsgálati jelleggel;
- c) epidemiológiai jellegű vizsgálatok kapcsán. **(C)**

Vércukor-meghatározás indokolt diabéteszre utaló tünetek (polyuria, polydipsia, más okkal nem magyarázható fogyás, pruritus vulvae, balanitis) fennállása, illetve súlyos tudatzavar vagy coma esetén. Ez esetekben egyetlen vércukor-meghatározás eredménye diagnosztikus lehet, ugyanis ilyen esetekben a vércukor magas, és a vizeletben is cukor mutatható ki. A cukorbetegség klasszikus klinikai tünete a polyuria (a vizelet mennyiségének megnövekedése), a polydipsia (fokozott folyadékfelvétel az állandó szomjúságérzés miatt) és az egyéb okkal nem magyarázható fogyás. A fogyás kialakulhat átlagos, fokozott (polyphagia) vagy rossz étvágy mellett. A fentiekén kívül a beteg panaszok lehetnek fáradtságra, az étvágytalanság mellett hányingerre, hányásra; ez utóbbiak már a ketózis tünetei lehetnek. Időnként homályos látás lép fel, amit a szemlencsének a hyperosmolaris csarnokvíz miatt megváltozott fénytörése okoz. Nőkön gyakran pruritus vulvae, férfiakon ritkán balanitis alakulhat ki. Visszatérő, nehezen gyógyuló infekciók is felhívhatják a figyelmet a cukorbetegságra. Olykor lábikragörcs vagy a kezujjakon zsibbadás jelentkezik. Súlyos esetben a kialakuló hyperglykaemiás ketoacidosis vagy a nem ketotikus hyperosmolaris állapot tudatzavarhoz, eszméletvesztéshez vezethet, és kezelés nélkül halált okozhat. Elsősorban a 2-es típusú diabétesz azonban gyakran lehet tünetszegény, ilyenkor a diagnózis egy már elszenvedett szövődmény – myocardialis infarctus, stroke – kapcsán derülhet ki. Természetesen

a diabétesz kórisméjének megállapítását követően azonnal terápiás teendők válnak szükségessé.

Vércukor-meghatározás szűrővizsgálat-jelleggel indokolt a veszélyeztetett egyének körében (a részletek A diabétesz megelőzésének lehetőségei c. fejezetben leírhatók fel). Tünetmentes egyének esetén a diabétesz kórisméjét sohasem szabad egyetlen kóros vércukorérték alapján kimondani. Követelmény, hogy ilyen esetben legalább egy további, más alkalommal történő vizsgálat eredménye is kóros legyen. Ha diabétesz vagy prediabétesz megállapítható, indokolt, hogy a beteg kezelésbe vonása azonnal megtörténjen, és egyben a további klasszikus kardiológiai rizikófaktorok (vérnyomás, lipidértékek) meghatározását is kezdeményezni kell. Ha a szűrővizsgálat eredménye negatív, ismételt szűrés kb. 3 év eltelte után indokoltá válik.

Epidemiológiai vizsgálatok céljára az éhomi vércukor-meghatározás önmagában elfogadható. Sokkal megbízhatóbb és költséghatékonyabb módszer azonban az úgynevezett kockázatalapú szűrés, amelynek keretén belül kérdőíves (pl. FINDRISC) előszűrést követően a veszélyeztetett egyének körében az előírás szerinti OGTT végzése ajánlott.<sup>39,59,60,61</sup>

Klinikai körülmények között, egyedi esetekben, tünetmentes egyénekben diabétesz vagy prediabétesz gyanúja esetén mindig OGTT végzendő. Az utóbbi években ezen a téren is előtérbe került a HbA<sub>1c</sub>-meghatározás jelentősége.<sup>62,63,64,65</sup> A HbA<sub>1c</sub>-mérés epidemiológiai vizsgálatokban is elfogadott módszer lett.

### Ajánlás 2

A szénhidrátanyagcsere-zavar stádiumai az éhomi vércukorszint és az OGTT 2 órás értéke alapján állapíthatók meg, de a kategorizálásban hasznosítható a HbA<sub>1c</sub>-érték is. **(C)**

Az OGTT végzésekor a helyes kivitelezés kritériumait be kell tartani, a mintavételi időpontok pontos betartására

#### 4. táblázat. Az OGTT (orális glükóztolerancia-teszt) helyes kivitelezésének kritériumai

- A vizsgálatot reggel, éhombra kell végezni, előzetes (minimum 10 órán keresztül tartó) koplalást követően.
- A terhelést megelőző 3 napon keresztül a szokásos, de legalább napi 150 gramm szénhidrátot tartalmazó étrend tartása szükséges.
- A vizsgálatot megelőző napokban a terhelendő személynek átlagos fizikai tevékenységet kell végeznie.
- A vizsgálatot nyugalmi körülmények között, dohányzás és fizikai aktivitás mellőzésével kell lebonyolítani.
- A vizsgálat eredményét és értékelését esetleg befolyásoló tényezők (infekciók, gyógyszerhatások stb.) fennállását figyelembe kell venni – egyes esetekben indokolt lehet a terheléses vizsgálat halasztása is.
- A teszt elvégzéséhez szükséges 75 gramm glükózt 250–300 ml vízben feloldva, 5 perc alatt kell elfogyasztani.
- A szénhidrát-anyagcsere kategorizálásához elégséges a terheléses vizsgálat 0. és 120. percében mért értéket figyelembe venni. Egyéb klinikai és experimentális célok további időpontokban történő vizsgálatot is indokoltá tehetnek.

#### 5. táblázat. A normális glükóztolerancia és a szénhidrátanyagcsere-zavarok diagnosztikai kritériumai (WHO, 2006)<sup>2</sup>

A szénhidrát-anyagcsere állapota	Glükózkoncentráció, mmol/l (véna plazma, laboratóriumi mérés)
<b>Normális glükóztolerancia</b> • Éhomi vércukorszint • OGTT 2 órás érték	≤6,0 <7,8
<b>Emelkedett éhomi vércukor (IFG)</b> • Éhomi vércukorszint és • OGTT 2 órás érték	≥6,1, de <7,0 (azaz: 6,1–6,9) <7,8
<b>Csökkent glükóztolerancia (IGT)*</b> • Éhomi vércukorszint és • OGTT 2 órás érték	<7,0 ≥7,8, de <11,1 (azaz: 7,8–11,0)
<b>Diabetes mellitus</b> • Éhomi vércukorszint vagy • OGTT 2 órás érték	≥7,0 ≥11,1

\*Ha a 2 órás értéket nem mérik, akkor a kórisme bizonytalan marad. Abban az esetben, ha a 2 órás érték megfelel az IGT-nek és az éhomi vércukorérték <6,0 mmol/l, akkor izolált IGT áll fenn. Az IGT egyéb esetei IFG és IGT együttes fennállását valószínűsítik meg, a hivatalos nevezéktan azonban csak az IGT kategórianevet használja.

#### 6. táblázat. A HbA<sub>1c</sub>-érték kategóriái az ADA ajánlása alapján<sup>9</sup>

HbA <sub>1c</sub> -érték	Anyagcsere-állapot
≤5,6%	normális
5,7–6,4%*	prediabetesz
≥6,5%*	diabetes mellitus

\* Az ADA 2010-ben tett először közzé ajánlást, amely javasolta a HbA<sub>1c</sub>-érték bevonását a diagnosztikai kritériumrendszerbe (diabeteszre jellemző érték: ≥6,5%, fokozott diabetesz kockázatra utaló érték: 5,7–6,4%). A javaslatot a WHO 2011-ben, az IDF 2012-ben elfogadta azzal, hogy a standard módon mért, a 6,5%-ot elérő vagy meghaladó HbA<sub>1c</sub>-érték diagnosztikus a diabetesz jelenlétére, az 5,7–6,4% közötti tartomány jelentőségéről egyelőre kevés adattal rendelkezünk. Az ADA a 2016. évi állásfoglalástól kezdődően már határozottabban fogalmaz: a DCCT szerint kalibrált méréssel a HbA<sub>1c</sub> ≥6,5% diabeteszre, az 5,7–6,4% érték prediabeteszre utal.

különös figyelmet kell fordítani (4. táblázat). A HbA<sub>1c</sub>-érték alapján történő kategorizálás csak standardizált módszerrel történt mérés eredménye alapján lehetséges. Bizonyos állapotok (pl.: haemoglobinopathiák, haemolysis, uraemia, EPO-kezelés) zavarhatják a HbA<sub>1c</sub>-mérést.

Az OGTT eredménye alapján megállapíthatók a glükózanycsere stádiumai (normális glükóztolerancia, emelkedett éhomi vércukor – IFG, csökkent glükóztolerancia – IGT, diabetes mellitus). Hazánkban a kategorizálás a WHO 2006. évi kritériumrendszere<sup>2</sup> alapján történik (5. táblázat).

A HbA<sub>1c</sub>-érték alapján történő stádiumbesorolás határértékeit a 6. táblázat tartalmazza.<sup>9</sup>

Élettani körülmények között – nem terhes állapotban – az éhomi vércukorszint  $\leq 6,0$  mmol/l és az OGTT 2 órás értéke  $< 7,8$  mmol/l. A WHO 2006. évi ajánlása nem ad meg pontos számadatot a normoglykaemia definiálására, csupán azt tünteti fel, hogy normoglykaemiának tekintendő az az állapot, amely esetében a diabetes mellitus és a kardiovaszkuláris megbetegedések kialakulásának kockázata kicsi (a vércukor-számértékek pedig a prediabeteszre jellemző számértékek alatt maradnak).

A diabetes mellitus diagnosztikus kritériumát el nem érő, de a fiziológiás értékektől eltérő vércukorszintek a szénhidrát-anyagcsere enyhébb zavarára utalnak. Az emelkedett éhomi vércukorszint (impaired fasting glycaemia, IFG) és a csökkent glükóztolerancia (impaired glucose tolerance, IGT) a cukoranyagcsere átmeneti állapotai a normális glükóztolerancia és a diabetes mellitus között. Az IFG és az IGT egymással nem helyettesíthető fogalom. Az IFG az éhomi, az IGT pedig a posztprandiális állapotnak az élettanitól való eltérését jelenti. Az IFG-t és IGT-t együttesen régebben károsodott glükózreguláció (impaired glucose regulation), illetve köztes hyperglykaemia (intermediate hyperglycemia) névvel illették, napjainkban azonban a prediabetesz elnevezés vált általánosan elfogadottá.<sup>66,67,68</sup>

IFG (emelkedett éhomi vércukor) állapítható meg, ha az éhomi plazmaglükóz értéke 6,1 mmol/l vagy nagyobb, de kisebb, mint 7,0 mmol/l. Egyedi esetekben minden emelkedett éhomi vércukor (IFG) esetén indokolt az OGTT elvégzése. Ennek elvégzésekor a 2 órás érték alapján az adott egyén lehet IGT-s vagy diabéteszes is, de ez utóbbi két kategóriát csak az OGTT eredménye alapján

lehet kimondani. Ha a 2 órás vércukorérték normális, IFG állapítható meg, és az egyén követése ajánlott.

Meg kell jegyezni, hogy 2003 második felében az ADA az éhomi vércukor normális-kóros határát 5,5 mmol/l-re (vénás plazmában mért érték) javasolta leszállítani, következésképpen az IFG kritériuma ezek szerint az 5,6–6,9 mmol/l közötti tartomány lenne. Az új határérték helyességét a szakirodalom erősen vitatja, és az egyelőre Európában nem terjedt el, és azt a WHO sem fogadta el.

IGT (csökkent glükóztolerancia) csak OGTT-vel ismerhető fel. IGT akkor állapítható meg, ha az éhomi vércukorszint  $< 7,0$  mmol/l és az OGTT 2 órás értéke  $\geq 7,8$  mmol/l, de  $< 11,1$  mmol/l (egyszerűbben kifejezve 7,8–11,0 mmol/l közötti, beleértve természetesen a két szélső értéket). Abban az esetben, ha a 2 órás érték megfelel az IGT-nek és az éhomi vércukorérték 6,1–6,9 mmol/l közé esik, akkor IGT + IFG együttes fennállása állapítható meg. Ha az éhomi vércukor  $\leq 6,0$  mmol/l és a terhelés utáni 120 perces vércukorérték 7,8–11,0 mmol/l közötti, akkor izolált IGT állapítható meg.

Diabetes mellitus állapítható meg,

- ha klasszikus tünetek figyelhetők meg és
  - az éhomi (az utolsó energiafelvételt követően minimum 10 óra múlva mért) vércukorszint kóros, azaz értéke vénás plazmában, enzimatikus módszerrel meghatározva eléri vagy meghaladja a 7,0 mmol/l értéket, vagy
  - étkezés után bármely időpontban mért (random) vércukorszint eléri vagy meghaladja a 11,1 mmol/l értéket;
- ha klasszikus tünetek hiányában
  - az éhomi vércukorszint értéke két különböző alkalommal mérve eléri vagy meghaladja a 7,0 mmol/l értéket;
  - az OGTT kapcsán az éhomi vércukor eléri vagy meghaladja a 7,0 mmol/l értéket és/vagy a 120 perces érték eléri vagy meghaladja a 11,1 mmol/l értéket (a kóros terhelési eredmény egy másik időpontban végzett méréssel megerősítendő);
  - a standard módon mért HbA<sub>1c</sub>-érték  $\geq 6,5\%$ .

Klasszikus tünetek hiányában a három módszer (éhomi vércukor, OGTT kapcsán 0. és 120. perces vércukor, HbA<sub>1c</sub>) választási lehetőséget jelent, mindegyiknek

vannak előnyei és korlátai. A klinikai gyakorlatban OGTT végzése vagy HbA<sub>1c</sub>-mérés ajánlott.

A vércukorérték alapján történő diagnózis megállapításához professzionális szintű laboratóriumi meghatározás szükséges. A fent közölt számszerű vércukor-határértékek laboratóriumban, enzimes módszerrel, vénás plazmából történő meghatározásra érvényesek. Bár a kisméretű, hordozható, a cukorbeteg ellenőrzésére vagy önellenőrzésre használt vércukormérők mérési megbízhatósága napjainkban sokkal jobb, mint évekkel ezelőtt, a jelenleg érvényes szakmai állásfoglalás szerint glükómeter mérési eredménye alapján a cukorbetegség kórisméjét megállapítani nem lehet. A HbA<sub>1c</sub>-értékre alapozott kórisme csak akkor állapítható meg, ha a HbA<sub>1c</sub>-mérés laboratóriumban, standard módszerrel történt.

Tünetmentes egyénekben a diabétesz/prediabétesz kórisméjének megállapításához két, időben elkülönülő mérés egybehangzó eredménye szükséges. A megismételt mérés módszere lehet azonos (pl. OGTT – ismételt OGTT), vagy különböző (pl. OGTT után HbA<sub>1c</sub>-mérés). Ha az ismételt mérés az előző méréssel nem egyezik a kategóriát illetően, akkor az a mérés ismétlődő, amelyik esetében eltérés mutatkozott. A megismételt mérés eredménye lesz a mérvadó. A kórisme megállapítható akkor is, ha egy mintában két különböző módszerrel végzett mérés (pl.: éhomi vércukor és HbA<sub>1c</sub>) azonos kategóriába esik, ez esetben nem szükséges más időpontban megerősítő mérést végezni.

A diabétesz/prediabétesz felismerése érdekében végzett OGTT kapcsán a plazma inzulinszintjének meghatározása szakmailag nem indokolt.

### Ajánlás 3

A metabolikus szindrómát klinikai diagnózisként nem javasolt használni, az elnevezést inkább edukációs koncepcióként kell hasznosítani a napi klinikai gyakorlatban. (A)

A metabolikus szindróma a fogalom megteremtése (1988) után a klinikai kutatás érdeklődésének az előterébe került.<sup>69,70</sup> Közel két évtized után ismertté vált az is, hogy

a metabolikus szindróma, illetve a talaján kifejlődő 2-es típusú diabetes mellitus és a daganatos kórképek, egyes mentális betegségek, az alvási apnoe szindróma és a nem alkoholos steatohepatitis gyakran együtt fordulnak elő. Egyre több adat szól a mellett is, hogy a központi idegrendszernek jelentős szerepe van az anyagcsere és az energiaforgalom szabályozásában, és a napszaki bióritmus genetikai vagy környezeti okokból eredő megváltozása – többek között – a kardiovaszkuláris és metabolikus kockázat növekedését vonja maga után.<sup>71</sup> Ugyanakkor 2005–2006 táján erős kritikákat is megfogalmaztak a metabolikus szindrómával kapcsolatban.<sup>72,73</sup> Az ADA és az EASD a 2005-ben kiadott közös közleményükben<sup>74</sup> a szindrómával kapcsolatos kételyeket nyolc pontban foglalták össze:

1. A szindróma egyik kritériumrendszere sem kellően megalapozott.
2. A diabétesz bevonása a kritériumrendszerbe indokolatlan, kérdéses.
3. Nem kellően bizonyított, hogy az inzulinrezisztencia a háttérben álló alapvető, egyedüli oki tényező.
4. Több kardiovaszkuláris kockázati tényező bevonása vagy mellőzése esetleges.
5. A szindróma kardiovaszkuláris kockázatot előre jelző értéke attól függően változik, hogy az adott személynél mely kockázati tényezők vannak jelen.
6. A szindróma által jelzett kardiovaszkuláris kockázat nem nagyobb, mint az egyes összetevőké összegezve.
7. Az egyes összetevők kezelésén túl a szindrómának egyéb, specifikus terápiája nincs.
8. A szindróma diagnosztizálásának klinikai hasznosága kérdéses.

A WHO 2010-ben,<sup>75,76</sup> az MDT Metabolikus Munkacsoportja 2011-ben<sup>77</sup> áttekintette a metabolikus szindróma klinikai jelentőségét. Ennek nyomán megállapítható, hogy

- a metabolikus szindróma nevezéktanilag nem tartozik a prediabétesz közé;
- a metabolikus szindrómát klinikai diagnózisként nem javasolt használni;
- a metabolikus szindrómát inkább edukációs koncepcióként kell hasznosítani, a metabolikus szindróma klinikai gyakorlati haszna erősen korlátozott.

## A DIABETES MELLITUS KLASSZIFIKÁCIÓJA

A diabétesz típusmeghatározása terén a WHO klasszifikációját a szakmai közvélemény mindig mérvadónak tekintette. A WHO először 1965-ben tette közzé a klasszifikációs útmutatást, amelyet később időről időre megújítottak. Hosszú időn keresztül a WHO 1999-ben publikált etiológiai alapú klasszifikációs rendszere formálta szemléletünket, segítette, egységesítette a mindennapi klinikai munkát.<sup>78</sup> A WHO 2019-ben megújította a korábbi klasszifikációs rendszert, az osztályozás csak kismértékben módosult.<sup>79</sup> Az irodalomban 2018-ban egy új szemléletű, döntően fenotípusjegyeken alapuló klasszifikációra tettek javaslatot skandináv szerzők,<sup>80</sup> bár a közlemény élénk szakmai érdeklődést keltett, a napi gyakorlatban még nem vált elfogadottá.

### Ajánlás 4

A diabétesz kórisméjének megállapítását követően törekedni kell a diabétesz típusának meghatározására, a diabétesz klasszifikációjára. (C)

## A diabétesz klasszifikációja (WHO, 1999)<sup>78</sup>

A WHO 1999-ben publikált etiológiai jellegű klasszifikációja alapján négy alapvető típus (1-es típusú diabétesz mellitus, 2-es típusú diabétesz mellitus, egyéb speciális típusok, gesztációs diabétesz mellitus) különíthető el (1. ábra).<sup>78</sup> A diabétesz két alapvető típusa az 1-es típusú és a 2-es típusú diabétesz mellitus (korábban IDDM: inzulindependens diabétesz mellitus, illetve NIDDM: nem inzulindependens diabétesz mellitus). Külön csoportot képeznek az egyéb, speciális típusok és a gesztációs diabétesz mellitus (7. táblázat). Az egyes diabétesztípusok megállapításánál nincs jelentősége annak, hogy aktuálisan milyen terápiával kezelik a beteget (pl. a 2-es típusú diabétesz típusa nem változik akkor, ha az orális antidiabetikus kezelés helyére inzulininterápia lép). A metabolikus rendellenesség az évek során stagnálhat, de romolhat vagy javulhat is, az ábrán ezt szemlélteti a kétirányú nyíl. Egy adott beteg esetében a kórlefolyás nem szükségszerűen halad végig az összes stádiumon.

A diabétesz klasszifikációja átlagos esetben nem okoz nehézséget. Mindig vannak azonban olyan esetek, ahol

Stádiumok Típusok	Normoglykaemia	Hyperglykaemia			
	Normális glükózreguláció	Csökkent glükóztolerancia vagy Emelkedett éhomi vércukor (prediabétesz)	Diabétesz mellitus		
			Inzulint nem igénylő	Inzulin szükséges az anyagcserekontrollhoz	Inzulin szükséges a túléléshez
1-es típus*	←	→	→	→	→
2-es típus	←	→	→	→	→
Egyéb speciális típusok**	←	→	→	→	→
Gesztációs diabétesz**	←	→	→	→	→

\* Előfordul, hogy ketoacidosis tünetei után rövid időn belül normoglykaemia detektálható, s antidiabetikus gyógyszeres kezelés nem szükséges („honeymoon” periódus).

\*\* Ritkán előfordul, hogy ide tartozó betegek esetében a túléléshez inzulin adása válik szükségessé (pl.: Vacor-mérgezés, 1-es típusú diabétesz kialakulása terhesség alatt).

1. ábra. A glükózanyagcsere rendellenességei: típusok és stádiumok (WHO, 1999)<sup>78</sup>



7. táblázat. A szénhidrátanyagcsere-zavarok etiológiai klasszifikációja (WHO, 1999)<sup>78</sup>

1-es típusú diabetes mellitus (béta-sejt-károsodás következtében általában abszolút inzulinhiány áll elő)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• autoimmun mechanizmusú</li> <li>• idiopathiás</li> </ul>
2-es típusú diabetes mellitus (a diabetes mellitus széles tartományát átfogja, a dominálónan inzulinrezisztencián alapuló, relatív inzulinhiánnyal társuló formáktól az elsődlegesen szekréciós zavarra visszavezethető, inzulinrezisztenciával társuló vagy anélkül megjelenő formákig)
Egyéb speciális típusok
<ul style="list-style-type: none"> <li>• a béta-sejt-működés genetikai zavarai</li> <li>• az inzulinhatás genetikai zavarai</li> <li>• a pancreas exocrin részének megbetegedéseivel társuló formák</li> <li>• endocrinopathiák</li> <li>• gyógyszerek és kémiai anyagok kiváltotta típusok</li> <li>• infekciókhoz társuló</li> <li>• az immunogenezisű diabetes mellitus szokatlan formái</li> <li>• más, esetenként diabéteszel társuló genetikai szindrómák</li> </ul>
Gesztációs diabetes mellitus

a klasszifikáció nehéz, és a pontos típusmeghatározásban végül a kórlefolyás és az ismételt laboratóriumi vizsgálatok segítenek. Ezekben az esetekben sem szabad azonban késlekedni a kezelés megkezdésével, de szem előtt kell tartani, hogy a kezdeti terápia revíziója később szükségessé válhat.

### 1-es típusú diabetes mellitus

A béta-sejtek károsodása olyan diabetes mellitus létrejöttét eredményezik, ahol az érintett egyén életben maradásához inzulin alkalmazása szükséges. Inzulin nélkül ketoacidoticus coma, végül halál következik be. A kórkép általában klasszikus klinikai tünetekkel, zömében 35 év előtt manifesztálódik (korábbi nomenklatura: IDDM), de az életkor alapján önmagában nem lehet a diabétesz típusát megállapítani. Az 1-es típusú diabéteszt a korai stádiumban autoimmun folyamat fennálltát jelző autoantitestek (szigetsejt-, GAD-, tirozinfoszfátáz- vagy inzulinellenes antitestek, cinktranszporter-8-fehérje elleni antitest [ZnT8-A]) kimutathatósága jellemzi (a meghatározásra kiemelt laboratóriumokban van lehetőség). Az 1-es típusú diabéteszre gyermekek és serdülők esetén a klinikai kép gyors progressziója jellemző, bár a betegségre vezető autoimmun folyamat lényegesen korábban elkezdődik. Felnőttkorban ismeretesebben lassan kialakuló

formák is, amelyeket latens autoimmun formaként (latent autoimmune diabetes in adults, LADA) írtak le. A pancreas béta-sejt-funkciójának károsodására a C-peptid-mérés eredményeiből lehet következtetést levonni. A genetikai sajátosságok, az autoantitest-profil és az inzulin- (C-peptid-) szekréció vizsgálata alapján a LADA nem önálló kórkép, hanem az 1-es típusú diabetes mellitus lassú progressziójú formája és ezért kórismézésekor inzulinkezelés indokolt. Klinikailag a 2-es típustól az elkülönítése nehéz lehet, a diagnózisában az autoantitest (GADA, ICA) kimutatása a döntő.<sup>31</sup> Az 1-es típusú diabéteszben szenvedők egy részénél más autoimmun betegségek (Basedow-Graves-betegség, Hashimoto-thyreoiditis, Addison-kór, gluténszenzitiv enteropathia) társulása is kimutatható.

Az 1-es típusú diabétesznek vannak olyan formái is, ahol a kóreredet nem ismert és nem mutatható ki autoimmun folyamat jelenléte sem. Ezeket az eseteket „idiopathiás 1-es típusú diabetes mellitus” formaként jelölik. Ez a forma gyakrabban észlelhető ázsiai, illetve afrikai származású egyéneknél.

### 2-es típusú diabetes mellitus

A diabétesz leggyakoribb formája, amelyet az inzulin-érválasztás és az inzulinhatás károsodása jellemez, ezek

közül valamelyik kórtani folyamat az adott esetben meghatározó lehet. Típusos esetben klasszikus tünetek nélkül, elhízáshoz társulva, 35 év felett jelenik meg (korábbi nomenklatura: NIDDM).

### Egyéb speciális diabéteszformák

E csoportban a béta-sejt-működés genetikai zavarai (MODY, MIDD), az inzulinhatás genetikai zavarai, a pancreas exocrin állományának megbetegedéseivel társuló formák, endocrinopathiákhoz csatlakozó, gyógyszerek és kémiai anyagok kiváltotta, infekciókhoz társuló formák, illetve az immunogenezisű diabétesz szokatlan formái és más, esetenként diabéteszhez társuló genetikai szindrómák találhatók.

Jelentőségüknél fogva külön említést érdemelnek az úgynevezett monogén diabéteszformák.

A monogén diabéteszek egy gén egy vagy több öröklődő mutációi következtében alakulnak ki. Ezek a formák a 30 év alatti cukorbeteg 1–3%-ánál fordulnak elő. A gyermekgyógyászati diabéteszes populációban a monogén diabéteszformák 2,5–6,5%-ban vannak jelen. A monogén diabéteszeseket döntő többségét (kb. 90%-át) kezdetben nem ismerik fel, 1-es vagy 2-es típusú diabétesznek diagnosztizálják.<sup>81</sup>

A monogén diabéteszformák közé tartozó különböző MODY-k (Maturity-Onset Diabetes of the Young) genetikai hátterében legalább 13 gén mutációja áll. Ezen diabéteszformákban általában nincs szükség inzulinkezelésre, évekig kimutatható a C-peptid, jellemző a fiatalkori, a 25. életév előtti kezdet, a kifejezett családi halmozódás. A GCK-MODY (korábban MODY2) mögött a glükokinázgén heterozigóta inaktiváló mutációi állnak, míg az úgynevezett transzkripciófaktor MODY-k, (HNF-1A, HNF-4A, HNF-1B, IPF, NeuroD-1) a béta-sejtfejlődést és -működést befolyásoló gének mutációi következtében alakulnak ki. A MODY-esetek mintegy 10%-ában nem ismert, hogy mely gén mutációja következtében alakul ki a MODY (MODY X). Kiemelendő, hogy a monogén diabéteszformák mellett kialakulhat egyéb diabéteszforma is egy adott betegnél. A MODY-betegekre a kialakulás kezdetén a normális testalkat jellemző, de nem megfelelő életmód mellett náluk is elhízás alakul ki.<sup>82</sup>

Amennyiben egy családon belül halmozottan fordul elő stabil, éhomi hyperglykaemia, akkor monogén diabétesz, GCK-MODY valószínűsíthető. Az éhomi vércukorértékek 5,4–8,3 mmol/l között, a HbA<sub>1c</sub>-értékek pedig 5,8–7,6% között szoktak mozogni. A GCK-MODY esetében az enyhe hyperglykaemia születéstől megfigyelhető, farmakológiai kezelésre legtöbbször nincs szükség, a szövődmények nem jellemzők, a betegek csaknem mindig tünetmentesek. Ez a forma nőknél gyakran gesztációs diabéteszként jelentkezik. Bár gyógyszeres kezelés, inzulin legfeljebb terheesség alatt szükséges, fontos ezen betegek követése is. Számukra is javasolható a megfelelő orvosi táplálkozásterápia és a vércukor-önellenőrzés.

Ezzel szemben a leggyakoribb MODY, a HNF1A-MODY esetében szövődmények alakulhatnak ki, a vércukorszintek gyorsan emelkednek. Ez a forma általában serdülőkben vagy fiatal felnőttkorban manifesztálódik. Jellemző ezen MODY-típusnál a renális glükozúria, az alacsony veseküszöb, a nagyfokú szulfanilurea-érzékenység (az érzékenység kb. négyszerese a szokásosnak). A betegek többsége egy idő után inzulinra szorul.<sup>81</sup>

Az anyai ágon öröklődő MIDD (Maternally Inherited Diabetes and Deafness) a mitokondriális DNS-ben bekövetkező mutáció miatt alakul ki. Szenzoneuronális sükettség vagy nagyothallás és a klinikai tünetek nagy változatossága jellemzi ezt a diabéteszformát. Hazánkban is észlelték már ezt a diabétesztípust.<sup>83</sup>

Neonatalis diabéteszről beszélünk akkor, ha a diabétesz az élet első hat hónapjában manifesztálódik. Ez a diabétesz lehet permanens vagy tranziens jellegű. Az esetek mintegy felében spontán javulás észlelhető (tranziens neonatalis diabetes mellitus), míg az esetek másik felében a diabétesz perzisztál (permanens neonatalis diabetes mellitus). Korábban ezeket a betegeket 1-es típusúnak tartották, ma tudjuk, hogy leggyakrabban monogén diabéteszről van szó. A permanens neonatalis diabetes mellitus genetikai hátterében az esetek felében a béta-sejtek ATP-szenzitív káliumcsatornájának KIR6.2-alegységét kódoló KCNJ11-gén, illetve a SUR1-alegységet kódoló ABCC8-gén mutációi állnak. Ezek a cukorbeteg leggyakrabban jól kezelhetők nagy dózisos szulfanilurea-terápiával. Akár évtizedekkel a diabétesz kialakulását követően is sikerrel átállítható a betegek egy része inzulinról szulfanilureára.<sup>84,85</sup> Magyarországon írták le először a KCNJ11-gén



mutációja által okozott neonatalis diabéteszes anya terhesség alatti sikeres szulfanilurea-kezelését, nem észleltek sem anyai, sem magzati szövődményeket.<sup>86</sup>

#### Ajánlás 5

A beteg aktuális életkorától függetlenül minden esetben azonnali genetikai vizsgálat indokolt, ha a diabetes mellitus az élet első hat hónapjában alakult ki. **(A)**

#### Ajánlás 6

Ha a diabetes mellitus az élet 6–12. hónapja között manifesztálódott, akkor indokolt a genetikai vizsgálat, ha az 1-es típusú diabéteszre jellemző autoantitestek negatívak. **(B)**

#### Ajánlás 7

Olyan gyermekek és fiatal felnőttek esetében, akiknél a diabétesz nem jellemző 1-es vagy 2-es típusra és a családfe felveti az autoszomális domináns öröklődésment lehetőséget, genetikai vizsgálat indokolt a monogénes diabétesz igazolása/kizárása érdekében. **(A)**

#### Ajánlás 8

Monogénes diabetes mellitus megalapozott gyanúja esetén célszerű olyan diabetológiai központ segítségét igénybe venni, ahol a monogénes diabéteszesetek kimutatásával/kezelésével kapcsolatban kellő tapasztalattal rendelkeznek. **(E)**

Hazánkban 2009-től van lehetőség a leggyakoribb monogénes diabéteszek genetikai diagnosztizálására. Magyarországon ennek révén sikerült azonosítani több, különböző típusú MODY-családot.<sup>87,88,89</sup> Ma már az úgynevezett új generációs szekvenálás (NGS) révén egyidejűleg 13 MODY-gén vizsgálata történik. 2021-ben sikerült összesíteni először a hazai monogénes diabéteszes betegek adatait. Meglepő módon Magyarországon a leggyakoribb MODY-altípusnak a GCK-MODY bizonyult, az esetek mintegy 70%-ának hátterében ez a típus igazolódott.<sup>90,91</sup>

A genetikai diagnózis megállapítása lehetővé teszi az egyénre szabott, hatékony terápia megtervezését (pl. inzulin helyett szulfanilurea), a prognózis meghatározását, a család részére pedig a genetikai tanácsadást. A genetikai vizsgálatok drágák, de költséghatékonyak tekinthetők.

A monogénes diabéteszek diagnosztizálása nem könnyű feladat. A családi halmozódás, a diabétesz felfedezésekor észlelt életkor az egyik legfontosabb gyanújel lehet, de a családi halmozódás hiánya (de novo mutáció) és az idősebb életkor sem zárja ki a MODY lehetőséget. Amennyiben egy 1-es típusúnak tartott betegnél nem detektálhatók autoantitestek, felmerülhet a MODY gyanúja, különösen akkor, ha az alkalmazott inzulin dózisa igen alacsony. Segítséget nyújthatnak egyes biomarkerek is. A C-peptid vizsgálata a saját inzulinszekréciónról szolgáltat információt, mérése mindenképpen szükséges, ha atípusos diabéteszről van szó. A hsCRP szintje HNF1A-MODY-ban határérték alatti lehet, ilyen értékek valószínűsítik ezt a monogénes diabéteszt. Ma már egyes diagnosztikus applikációk is sokat segíthetnek, az úgynevezett MODY-kalkulátor néhány egyszerű paraméter megadásával kiszámolja a MODY pozitív prediktív értékét 35 év alatti betegeknél, megkönnyítve a MODY diagnosztizálását.<sup>92</sup>

### Gesztációs diabetes mellitus

(A részleteket l. a Diabétesz és várandósság fejezetben)

A gesztációs diabetes mellitus olyan, különböző súlyosságú hyperglykaemiát okozó szénhidrátanyagcsere-zavar, amely első ízben a várandósság során kezdődik vagy kerül felismerésre. Fogalma nem zárja ki annak a lehetőségét, hogy a glükózintolerancia már a várandósság előtt is fennállt, csak korábban nem került kórismézésre. A meghatározás nem tesz különbséget aszerint, hogy az állapot igényel-e inzulinkezelést, vagy sem, illetve hogy fennáll-e a várandósságot követően is, vagy sem.

A várandósok általános diabéteszszűrését a terhesség 24–28. hetében indokolt elvégezni. A szűrés a 75 gramm glükózzal történő, standard OGTT formájában kell lebonyolítani. Szülés után leghamarabb 6 héttel, általános esetben ennél később, újabb OGTT végzendő, a reklaszifikáció céljából. A reklaszifikációt elősegítő OGTT

eredménye lehet normális, de a terhelés utáni 2 órás érték alapján IGT vagy diabetesz is megállapítható.

A gesztációs diabeteszben szenvedő várandós egy későbbi manifesztálódó diabetesz szempontjából fokozott kockázatú egyénnek tekintendő akkor is, ha a reklasszifikáció során normális glükóztolerancia állapítható meg.

### A diabetesz klasszifikációja (WHO 2019)

A WHO 2019-ben megújított klasszifikációs rendszerében a korábbiakhoz viszonyítva kismértékű módosítás található.<sup>79</sup> Az új klasszifikációban megjelent a hibrid diabetesz típusa, amely lényegében a korábbi LADA, illetve a 2-es típusú diabetesz ketózisra hajlamos eseteit foglalja magában. Megjelenítik a nem klasszifikálható típust, amikor is csak követés, újbóli vizsgálat segíthet a pontos típusbesoroláshoz. A terhességi alatti diabetesz csoportban elkülönítve szerepel a terhesség alatti diabetesz és a gesztációs hyperglykaemia. Az új klasszifikációt a 8. táblázat tünteti fel.

### Új klasszifikációs törekvések

Skandináv (svéd- finn) szerzőcsoport 2018-ban, döntően fenotípusjegyek figyelembevételével új klasszifikációs rendszerre tettek javaslatot, a prospektív jellegű ANDIS (All New Diabetes in Scania) vizsgálat eredményei nyomán. Az újdonságot az jelenti, hogy fenotípusjegyeket is figyelembe véve öt, új elnevezésű alcsoportot hoztak létre.<sup>80</sup> Az elképzelés újabb vizsgálatokat generálva élénk szakmai érdeklődést váltott ki.<sup>93,94,95,96,97</sup> Az új klasszifikációs javaslat jelenleg olyan klinikai kutatás eredményeként értékelhető, amely segítheti a személyre szabott terápia megvalósítását.

### A DIABETES MELLITUS KEZELÉSE

A cukorbetegség kezelési lehetőségei nem gyógyszeres (életmódbeli) és gyógyszeres formákra oszthatók,

8. táblázat. A szénhidrátanyagcsere-zavarok klasszifikációja (WHO, 2019)<sup>79</sup>

Diabetes mellitus típusa	Változás az 1999. évi WHO klasszifikációhoz viszonyítva
1-es típus	egy alcsoportját máshová sorolták
2-es típus	egy alcsoportját máshová sorolták
<b>Hibrid diabetes mellitus</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>lassan előrehaladó, immunmediált diabetes mellitus felnőttkorban</li> <li>ketózisra hajlamos 2-es típus</li> </ul>	új csoport <ul style="list-style-type: none"> <li>megfelel a korábbi LADA-nak</li> <li>csak áthelyezés történt</li> </ul>
<b>Egyéb speciális típusok</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>monogénes diabetes mellitus <ul style="list-style-type: none"> <li>a béta-sejt-működés genetikai zavarai</li> <li>az inzulinhatás genetikai zavarai</li> </ul> </li> <li>a pancreas exocrin részének megbetegedéseire társuló formák</li> <li>endocrinopathiák</li> <li>gyógyszerek és kémiai anyagok kiváltotta típusok</li> <li>infekciókhoz társuló</li> <li>az immunogenezisű diabetesz szokatlan formái</li> <li>más, esetenként diabéteszrel társuló genetikai szindrómák</li> </ul>	nincs változás
<b>Nem klasszifikálható diabetes mellitus</b>	új típus
<b>Hyperglykaemia a várandósság alatt felismerve</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>diabetesz a terhesség alatt (1-es/2-es típus)</li> <li>gestációs diabetesz (gestációs hyperglykaemia)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>nincs változás</li> <li>az érvényes kritériumok szerint</li> </ul>

válogatott esetekben kezelési lehetőségként műtéti jellegű beavatkozás (pancreas- vagy Langerhans-szigetsejt-transzplantáció, bariátriai sebészet) is szóba jön.

A nem gyógyszeres kezelés magában foglalja a megfelelő étrend tartását és a napi rendszerességű fizikai aktivitás végzését. Az étrendi és a fizikai aktivitásra („exercise”) vonatkozó előírások együttese az úgynevezett „életmód-kezelés”. A korábban elterjedt „diéta” szóhasználat helyett ma a fogalmat pontosabban kifejező orvosi táplálkozásterápia (medical nutrition therapy [MNT]) vagy dietoterápia elnevezést használjuk, ami a makro- és mikrotápanyagok, élelmi rostok, élvezeti szerek és cukorhelyettesítők alkalmazásával kapcsolatos megfontolások és irányelvek összességét jelenti.

### Orvosi táplálkozásterápia/dietoterápia

A cukorbeteg étrendje alig különbözik az egészséges étkezéstől: kerülendők a finomított cukrok, a cukrozott üdítőitalok, az édes sütemények, a telített zsírsavakat nagyobb arányban tartalmazó, valamint a magas sótartalmú élelmiszerek, előnyben részesítendőek a szénhidrátokat természetes formában tartalmazó élelmiszerek, a rostban gazdag teljes értékű gabonafélék, a zöldségek és gyümölcsök. Kívánatos továbbá, hogy igazodjon az érintett személy kezeléséhez, kezelési céljaihoz, egyéni igényeihez és a társadalmi-kulturális szokásokhoz.

Az étrendi előírások célja:

- elősegíteni és támogatni egészséges étkezési minták elsajátítását, a hasznos tápanyagban gazdag élelmiszerek, ételek és ajánlott mennyiségeik megismerését az egészség lehető legteljesebb megőrzése céljából, különös tekintettel
  - a tápláltsági állapottal kapcsolatos egyéni célok elérésére és fenntartására,
  - az egyéni glykaemiás, vérnyomás- és vérzsír-céltértékek biztosítására,
  - a fentiek elérésével és hosszú távú fenntartásával a szövődmények megelőzésére vagy késleltetésére;
- az egyéni táplálkozási szükségletek meghatározása, a fenti célok megvalósítását segítő beteggyüttműködés biztosítása,
- választási lehetőségek felkínálásával, étrendi minták kidolgozásával annak erősítése, hogy az érintett

személynek a kialakult állapot ellenére sem kell lemondania az étkezés örömeiről,

- a megszokott, makro- és mikronutriensekre fókuszáló információnyújtással szemben az egyéni igényekhez igazodó, élelmiszeralapú étrend gyakorlati ismeretekkel történő segítése.

Az adekvát dietoterápia/táplálkozásterápia a diabétesz-prevenció, a kezelés és az önmenedzselés eszköztárának integráns része. Gyakorlott dietetikus irányításával történő elsajátítása 1-es típusú diabéteszben 0,3–1,0%-os, 2-es típusú diabéteszben 0,5–2,0%-os HbA<sub>1c</sub>-csökkenést eredményezhet.<sup>77</sup> Kilenc, 2-es típusú diabéteszben szenvedő személy körében folytatott, egyaránt >12 hetes, megfelelően tervezett étrend glykaemiás hatását vizsgáló tanulmányt feldolgozó network-analízis 0,47–0,82% közötti HbA<sub>1c</sub>-csökkenést talált a szokásos étrendet folytató kontrollcsoportokhoz képest. Különösen előnyösnek bizonyult a mediterrán és az alacsony szénhidrátartalmú (lowcarb, l. később) étrend.<sup>798</sup>

Az étrendtervezés szempontjai a diabétesz különböző formáiban részben azonosak (az étrend helyesen tervezett összetétele), részben eltérőek (energiatartalom, az étkezések gyakorisága). Ez utóbbiakat befolyásolja az érintett személy tápláltsági állapota, energiaszükséglete, fizikai aktivitása, az alkalmazott vércukorcsökkentő gyógyszeres kezelés formája (nem inzulintermészetű szerek, inzulin), valamint az egyes készítmények farmakokinetikája-farmakodinamikája is (hatáskezdet és -tartam, humán vagy analóg inzulin készítmények).

#### Ajánlás 9

A cukorbetegség minden formájában szükséges az egyénre adaptált és az érintett személlyel egyeztetett dietoterápia/orvosi táplálkozásterápia alkalmazása a betegség felismerésétől kezdve, ennek érdekében kívánatos testre szabott dietetikai tanácsadás nyújtása, lehetőség szerint szakképzett dietetikus közreműködésével. **(A)**

1-es típusú diabéteszben a kívülről bejuttatott inzulin biztosítja mind a nyugalmi, mind az étkezési inzulinszükségletet. 2-es típusú diabéteszben késik a prandiális szekréció korai fázisa, késik és elhúzódó a második, késői fázisa, továbbá, a keringésbe jutó inzulin az inzulinrezisztenciából

adódóan nem képes hatását teljes értékűen kifejteni. Az inzulinválasz késéséből adódóan elégtelen vagy elmarad a hepatikus glükózkibocsátás gátlása is, ami tovább emeli az étkezést követő vércukorszintet. Hosszú időn keresztül fennálló 2-es típusú diabéteszben is kialakulhat az endogén inzulintermelés teljes megszűnése. A naponta több részre elosztott, szénhidrát tartalmában meghatározott étrend segít az étkezések vércukoremelő hatásának korlátozásában. Ennek elsajátítása érdekében kívánatos, hogy minden cukorbeteg esetében meghatározásra kerüljenek a kezelési célértékek, és megismerjék az elérésüket és fenntartásukat biztosító, egyénre adaptált étrendi elveket.<sup>5,99</sup>

#### Ajánlás 10

A 2-es típusú diabetes mellitus minden szakaszában ajánlott a táplálék energiatartalmának tervezése, a szénhidrát felvétel követése, számolása. **(A)**

Normális testtömegű cukorbeteg számára naponta anynyi energia felvétele szükséges, amennyit az – életkor, testmagasság, az anyagcsere jellemzői, a végzett napi tevékenység jellege, tartama, intenzitása függvényében – megkíván. Felnőtt, átlagos testalkatú és fizikai aktivitású cukorbeteg napi energiaszükséglete általában 7600–10500 kJ, azaz 1800–2500 kcal (ami 25–30 kcal/kg energiabevitelt jelent). A napi energiaigény betegségeket követő lábadozás, terhesség, szoptatás idején nő, idősek esetében csökken.<sup>5</sup>

Nem ismert az egészséges, normális testsúlyú, átlagos fizikai aktivitású felnőtt személyek optimális napi szénhidrát felvétele. Nem cukorbeteg, 19 év fölötti személyek esetében, az agy glükózfelvétele és a szervezet átlagos fizikai aktivitás melletti energiaigényének figyelembevétele alapján a napi ajánlott szénhidrát mennyiség minimálisan 130 gramm, amely gazdag növényi rostokban, vitaminokban és ásványi anyagokban, csak szükséges mennyiségben tartalmaz hozzáadott cukrot, zsír- és sótartalma pedig alacsony. A rosttartalom 1000 kcal-ra számítva 14 gramm, s legalább fele intakt gabonából származzon. Egyes vizsgálatok +50 gramm élelmi rost fogyasztása esetén további kismértékű (0,2–0,3%) HbA<sub>1c</sub>-csökkenést igazoltak. Kevés adat ismert vesekárosodással nem társuló diabéteszes/prediabéteszes személyek

optimális fehérjebeviteléről. Egyes adatok szerint a napi energiafelvétel 15%-át kitevő hányad kedvezőbb az éhomi széruminzulinszint és a testsúly alakulása tekintetében, mint a nagyobb, 30%-nyi mennyiség. Egyszerűsítve számolhatunk 0,8–1,0 g fehérje/testsúlykg/nap bevitellel. Az össz-zsírbevitel tekintetében az ajánlások többsége az energia 25–30%-ának fedezését tekinti optimálisnak. Ez idő szerint azonban ellentmondóak az adatok az étrendi koleszterin felvétel és az érlelmeszesedés közötti összefüggésről.<sup>99,100</sup>

#### Ajánlás 11

Súlytöbblettel rendelkező, 2-es típusú diabéteszben szenvedő egyének többsége számára elsődleges terápiás cél a 5–15%-os súlycsökkenés elérése és az elért súlyleadás életmódterápiával történő – a szükség szerinti gyógyszeres támogatással kiegészített – hosszú távú fenntartása. **(A)**

A 2-es típusú diabéteszben szenvedők többsége túlsúlyos. Az étrendi összetevők arányának és az egészséges táplálkozás szempontjainak biztosítása mellett szükséges az energiabevitel korlátozása.<sup>9</sup> A folyamatos, nem erőltetett mértékű súlycsökkenés a glykaemiás kontroll javulása mellett hozzájárulhat a vérnyomás- és a vérzsírértékek rendeződéséhez is.<sup>100,101</sup> Az energiaszükséglet napi 500–750 kcal-val történő csökkentése révén (férfiak esetében napi 1500–1800, nők esetében napi 1200–1500 kcal előírányzása, legalább 30 percnyi fizikai aktivitással és magatartásterápiával kiegészítve) fél év alatt ≥5% testsúlycsökkenés biztosítható.<sup>102</sup>

A 2-es típusú diabéteszrel élők többsége számára 5–15% súlycsökkenés elérése meghatározó jelentőségű. Minél nagyobb mértékű a túlsúly csökkenése, annál kedvezőbb a kimeneteli hatása. Már 5–10% testsúlyvesztés érdemi anyagcserejavulást eredményez, 10–15% vagy több pedig betegségmódosító hatású lehet és a diabétesz remisszóját eredményezheti.<sup>103</sup>

Hangsúlyozni szükséges, hogy az energiatartalom megszorítása a kívánt súlyleadás és/vagy a glykaemia eléréséhez önmagában rendszerint nem eredményes, kellő eredmény csak a napi rendszerességű fizikai tevékenység növelésével együtt várható.<sup>104</sup>



**Ajánlás 12**

A cukorbetegek táplálkozása során célszerű a napi szénhidrát- és energiafelvétel több alkalomra történő elosztása. **(E)**

Évtizedek során kikristályosodott klinikai tapasztalat, hogy a napi szénhidrát-mennyiséget inzulin nélkül kezelteken – az esetlegesen alkalmazott antidiabetikus kezelés függvényében – három-ötszöri, inzulinnal kezelteken a készítmény típusától függően három-hatszori alkalomra javasolt elosztani. Az alkalmanként kisebb szénhidrátterhelés mérsékli az étkezést követő vércukoremelkedést, az étkezések gyakoriságának növelése pedig megelőzheti a nem kívánt vércukoresést. Napi háromnál többszöri étkezés esetén az egyes étkezések szénhidrát-tartalmát fő (hazai viszonyaink között reggeli, ebéd, vacsora) és köztes étkezésekre (szokásosan tízórai és uzsonna) javasolt elosztani.<sup>5</sup> Indokolt esetben – pl., ha vércukoresés bekövetkezése a gyógyszeres terápia módosításával nem előzhető meg –, az étkezések száma a mért értékekhez vagy az érintett személy kívánságához igazítva növelhető. Ugyanígy, egyenletes vércukorértékek esetén az érintett személy kívánságára az étkezések száma csökkenthető is.

Az étkezést követő vércukorszint-emelkedés maximuma általában egy óra múlva alakul ki, s három órán belül rendszerint lecseng. Az inzulinszekréciót nem befolyásoló tablettás vércukorcsökkentők (metformin, SGLT-2-gátlók, akarbóz) önmagukban alkalmazva általában nem okoznak vércukoresést, s ennek kockázata alacsony a vércukorfüggő inzulinelválasztást okozó készítmények (DPP-4-gátlók, GLP-1-RA-k, a duális GIP/GLP-1-RA tirzepatid) esetében is. A hagyományos szekréciófokozó szerek (elsősorban a szulfanilureák, de a glinidek is) azonban „mindent vagy semmit” típusú, vércukorszinttől független inzulinelválasztást eredményeznek, ami vércukoresés fokozott kockázatával jár. Ezt mérsékli az étkezések több részletre történő elosztása.

A különböző inzulinok hatásgörbéje ettől eltérő, s a vércukorszint alakulását az étkezési (prandiális) és bázisinzulinként alkalmazott készítmények esetleges interferenciája is befolyásol(hat)ja. Humán inzulinnal (gyors hatású reguláris és közepes hatású NPH-inzulinnal) történő kezelés mellett általában 6–7-szeri étkezés javasolt

a táplálékfelszívódás és az inzulinok hatásdinamikájának eltéréseiből adódó vércukoresések kiküszöbölésére.

Még az úgynevezett intenzív inzulinkezelés keretei között sem védhető ki a vércukor túlzott megemelkedése nagyobb mennyiségű – 80–90 grammot meghaladó – szénhidrát egyszerre történő bevitelét követően, mert a szubkután beadott reguláris, gyors hatású inzulin nem képes olyan gyors ütemben felszívódni és olyan magas vérszintet létrehozni, mint az az egészséges szervezet esetében megfigyelhető. Bár gyors hatású inzulinanalóggal folytatott intenzív konzervatív inzulinkezelés során az alkalmanként nagyobb mennyiségű szénhidrát vércukoremelkedést okozó hatása is jobban ellensúlyozható, a nagy egyszeri szénhidrátbevitel inkább kerülendő.

A fentiekből adódóan gyors hatású inzulinanalóggal (lizpro-, aszpart-inzulin, glulizin) vagy ultragyors hatású aszpart-inzulinnal történő kezelés során – étkezési vércukorszint-szabályozó típusú (prandiális glükózregulátor, korábban „glinideknek” nevezett) orális készítményekkel (repaglinid) kezeltekhez hasonlóan – elégséges lehet az étkezés három alkalomra történő meghatározása. Háromszori étkezés általában elegendő napi 2–3 alkalommal bifázisos analóg készítményeket kapók esetében is (úgynevezett prandiális premix [PPT], más elnevezéssel intenzív keverék terápia [IMT]), ritkábban azonban kis köztes étkezés beiktatása, elsősorban délelőtt, ilyenkor is szükséges lehet.<sup>5,99</sup>

Az utóbbi időben több vizsgálat elemezte az intermitáló koplalás, illetve időbeli korlátok közé szorított étkezések glykaemiás kontrollra gyakorolt hatását. Egy ilyen tanulmányokat összegző metaanalízis nem igazolta e próbálkozások HbA<sub>1c</sub>-szintet kedvezően befolyásoló hatását. Ugyanakkor az éhezés vagy a táplálkozás hosszabb időtartamra történő korlátozása fokozhatja a nem kívánatos vércukoresések előfordulását.<sup>7</sup>

**Ajánlás 13**

A cukorbetegek étrendi összetevőinek arányát és szénhidrát-tartalmát minden esetben egyénre szabottan kell meghatározni. **(B)**

A korábbi merev előírásokkal (50–55% szénhidrát – benne >30 gramm élelmi rost, 20–25% zsír, 15–20% fehérje)

szemben ma nincs mindenki számára egységesen ajánlott étrendösszetevő-arány. Ezt támasztja alá, hogy különböző étrendek (mediterrán, DASH [Dietary Approaches for Stop Hypertension], vegán, lowcarb/lowfat) között nem találtak érdemi különbséget a glykaemiás hatékonyság tekintetében.<sup>5,99,101,104,105</sup> Továbbá, felmérések szerint nem terhes, középkorú felnőttek körében a napi energiaszükséglet kb. 45%-ának szénhidrátokból, kb. 36–40%-ának zsírból és kb. 16–18%-ának fehérjéből történő fedezése a leggyakoribb. A tapasztalatok azt támasztják alá, hogy az a leghelyesebb, ha a tápanyag-összetevők megoszlását az egyéni szükséglethez és szokásokhoz igazítják. Irányelvként 2-es típusú diabéteszben elfogadható a 45–60% szénhidrát-, 15–20% fehérje-, 20–35% zsírhányad. A napi szénhidrátbevitelen belül 30–50 gramm ételmi rost beépítése tanácsolt, ezen belül  $\geq 30\%$  legyen a szolúbilis ételmi rostok – pentozánok, pektinek, mucilago stb.– részesedése.<sup>106</sup> Egyes vizsgálatok a glykaemiás kontroll és a súlyleadás tekintetében előnyösebbnek találták az alacsony szénhidráttartalmú – a napi energiabevitel  $< 36\%$ -át biztosító – lowcarb étrendet, a hosszabb távú követések azonban nem erősítették meg a 3–6 havi biztató eredményeket.<sup>7</sup> Alkalmazásuk kerülendő várandósság, szoptatás idején, vesebetegség, evészavarok fennállása esetén és SGLT-2-gátlókat is tartalmazó gyógyszeres kezelés során.<sup>5</sup>

Bár az étrend döntő hányadát a szénhidrátok alkotják, s mind mennyiségük, mind összetételük jelentősen befolyásolja a posztprandiális vércukoremelkedés mértékét, nincs egyértelmű bizonyíték ideális napi bevitelük tekintetében. Kívánatos, hogy – különösen az inzulinnal kezelt – cukorbeteg elsajátítsák a szénhidrátszámolás alapjait.<sup>99,100,105</sup> A szénhidrátforrás tekintetében előnyben részesítendő a zöldségfélék, a teljes kiőrlésű gabonából készült ételek, a gyümölcsök és a tejtermékek, míg kerülni kell a hozzáadott zsírt, cukrot vagy sót tartalmazó ételeket és italokat. Az ételmi rostok étrendi aránya cukorbeteg esetében legalább azonosnak kell lennie a nem cukorbetegnek ajánlott mennyiséggel. A rosttartalom növelése előnyös a szénhidrátok felszívódásának lassítása tekintetében, emellett telítő értékénél fogva növeli a jóllakottságérzetet, javítja a bélműködést.

A szukróz (nádcukor, szaharóz) fogyasztása helyett más szénhidrátok izokalóriás mennyiségét ajánlott választani. Az elemi cukrot tartalmazó ételek gyors és jelentős

vércukoremelkedést okozhatnak. Azonos szénhidrátmennyiség más formában, pl. összetett szénhidrátként vagy ételmi rostokkal kiegészítve történő bevitelével a vércukorszint egyenletesebb, elhúzódóbb emelkedése érhető el.<sup>99</sup>

Ajánlott, hogy a gyümölcs-cukor bevitel természetes formában (gyümölcsökkel, zöldségfélékkel) történjék. Bár újabb adatok szerint a fruktóz-fogyasztás nem emeli a trigliceridszintet, ha napi mennyisége csekély (kiseb, mint az összes energia bevitel 12%-a), a fruktózzal készült italok és édességek fogyasztása kerülendő, mert a fenti határ átlépésével járó többletkalóriák súlynövekvő, valamint vérzsír-szintet befolyásoló hatása a keringési kockázatot fokozza.<sup>99</sup>

A napi optimális fehérjebevitel tekintetében megoszlának az ajánlások, a legelfogadottabb a nem cukorbetegkével egyező, 1,0 gramm/testsúlykg, illetve túlsúlyos személyek esetében az ugyanennyi gramm/ideális testsúlykg mennyiség. A bevitel  $< 0,8$  gramm/testsúlykg-nál nagyobb mértékű csökkentése beszűkült veseműködés esetén sem tanácsolt. Az ennél nagyobb megszorítás ugyanis érdemben nem javítja a glykaemiás kontrollt, nem mérsékli a keringési kockázatot és nem lassítja a glomeruláris filtráció további romlását.<sup>101,107</sup> Egy 54 randomizált, kontrollált vizsgálatot magában foglaló metaanalízis szerint a magasabb – az össz-energiabevitel 20–45%-ának megfelelő – fehérjetartalmú étrend eredményesebb a súlyleadás, illetve súlytartás tekintetében az alacsonyabb, az össz-energiabevitel 10–23%-át biztosító fehérjetartalmú étrendhez képest.<sup>106</sup>

A zsírok étrendi arányát és a zsiradékokat tartalmazó táplálékok összetételét minden esetben egyénre szabotlan, a keringési kockázat figyelembevételével célszerű meghatározni. Korábbi ajánlások előíranyozták az étrend optimális telített (saturated fatty acid: SFA,  $< 10\%$ , de LDL  $> 2,5$  mmol/l esetén  $< 7\%$ ), többszörösen (polyunsaturated fatty acid: PUFA, kb. 10%), illetve egyszerűen telítetlen zsírsav (monounsaturated fatty acid: MUFA, kb. 10–12%) tartalmát, hozzátéve, hogy a szénhidrátok és a MUFA együttes aránya 60–70% legyen. Újabb tanulmányok nem szolgáltatottak evidenciát ezen étrendi előírások egyértelmű előnyeire, bár több vizsgálat megerősítette, hogy a MUFA-gazdag mediterrán étrend csökkenti a 2-es típusú diabéteszt kísérő keringési kockázatot.<sup>99,100</sup> A 2-es típusú diabéteszt az esetek többségében

atherogen dyslipidaemia kíséri, amelyet a szérumtriglicerid, valamint a kis, nagy sűrűségű LDL-koleszterin tartalmának emelkedése, s a HDL-koleszterin szintjének csökkenése jellemez.<sup>108</sup> Hasonló eltérések figyelhetők meg metabolikus szindrómával társult 1-es típusú diabetesben is („double diabetes”), míg a kívánttól elmaradó glykaemiás kontroll a diabetes mindkét típusában emeli a triglicerid- és csökkenti a HDL-koleszterin-szintet. A dyslipidaemia felgyorsítja az atherogenezist, az emelkedett vércukorértékekkel együtt fokozza az oxidatív stresszt, a lipidperoxidáció bekövetkeztét. A transz-zsír-savak e folyamatok további károsodását okozhatják, ezért bevitelüket a lehetőségek határáig csökkenteni javasolt. A telített zsírok (SFA) fogyasztása az össz napi energia-bevitel legfeljebb 7-9%-ig tanácsolható. Előnyben részesítendő az omega 3/6 zsírsavakat tartalmazó táplálékok.<sup>106</sup>

Nincs egyértelmű bizonyíték az eikoz- (eicosapenthenic acid: EPA), illetve dokozapenténsav (docosapenthenic acid: DPA) étrendi pótlásának a 2-es típusú cukorbetegség keringési eseményeit megelőző hatására. Bár az EPA, DPA, valamint az  $\alpha$ -linolénsav étrendi pótlása nem szolgáltatott meggyőző adatokat a 2-es típusú diabetes keringési eseményeinek csökkentésére, arányuk étrendi növelése diabeteses és nem cukorbeteg személyeknek egyaránt tanácsolható, mivel előnyösen befolyásolják a vér lipoprotein-összetételét és csökkenthetik az állapotot kísérő keringési kockázatot. Ajánlott hetente két alkalommal hal, főleg zsírban gazdag tengeri hal étrendbe illesztése.<sup>99,101</sup>

Dyslipidaemiával szövődött diabetesben előnyös lehet napi 1,6–3,0 gramm növényi szterol vagy szterol fogyasztása. A növényekben található szterinek a szervezetbe jutva receptoraikhoz történő kapcsolódásuk révén mérséklék a táplálékkal fölvetett koleszterin felszívódását. A fitoszterinokkal dúsított élelmiszerek fogyasztása ezért kedvező, mert csökkenthetik a szérum össz- és LDL-koleszterin-tartalmát.<sup>5,99</sup>

A cukorbeteg az étrendjét a szokásosan ajánlott – azaz egészséges és értékes tápanyagforrásokban gazdag – élelmiszerekből állítsa össze és ne „diétás” termékeket fogyasszon. A köztudatban keringő „diétás élelmiszer” fogalom sok félreértéshez vezetett. Ilyen jelölésű ételek választásakor gyakran feledésbe ment, hogy – a napi szénhidrát-mennyiségbe beszámítható cukorhelyettesítővel (pl. fruktóz, xilit, szorbit) együtt – szénhidrát-tartalmuk

egyező, sőt akár nagyobb is lehet a „nem diétás” azonos termékhez viszonyítva (pl. a „diétás” sörök egy része, a „diétás” méz). A finomított szénhidrátokat (pl. az elemi állapotú cukrot), hozzáadott cukrot tartalmazó élelmiszerekkel és italokkal szemben a természetes alapanyagok előnyben részesítése ajánlott.<sup>101</sup> Az ilyen és hasonló tévedések megelőzése céljából született az Európai Parlament és Tanács határozata nyomán 2016. július 20-án hazánkban is hatályba lépett rendelet, amely a diétás/diabetikus élelmiszerek jelzést megszüntette.

Cukorbeteg számára csak mérsékelt alkoholfogyasztás tanácsolható, mert az alkoholfogyasztás fokozhatja a nem kívánt vércukoresés kockázatát, különösen inzulinelválasztást fokozó szereket vagy inzulin(oka)t kapó személyek esetében. A szervezetben jelen lévő alkohol – lebomlásáig – gátolja a májban történő glikogénbontást és következményesen a vércukoresés ellensúlyozását szolgáló hepatikus glükózkibocsátást.<sup>101</sup> Tanácsolható ezért, hogy a cukorbeteg – ha kívánja – elsősorban a főétkezésekhez kapcsolódóan fogyasszon alkoholt. Cukorbeteg nők számára naponta legfeljebb 1, férfiak részére 2 egység fogyasztása tanácsolható.<sup>101</sup> A WHO korábban meghatározta a különféle szeszes italok egy egységnyi mennyiségét, ami 1–1,5 dl bornak, 3 dl sörnek, 3 cent töményitalnak, azaz kb. 15 gramm tiszta alkoholnak felel meg.<sup>34</sup> Napi 1–3 – babkávéből készült – eszpresszó kávé, illetve 2–4 csésze tea fogyasztható. A koffein, thein nem emeli a vércukorszintet.

Vitamin-, illetve ásványisó-készítmények kedvező hatása nem igazolt. Antioxidánsok rutinszerű adása nem ajánlott – szövődmények megelőzésére/késleltetésére gyakorolt hatásuk eddig nem igazolódott –, megadózisok tartós adása ártalmas.

#### Ajánlás 14

A glykaemiás index fogalmának elsajátíttatása célszerű, mert az segítheti az anyagcserekontroll javulását. (C)

A glykaemiás index (GI) fogalmának megismertetése általában ajánlható cukorbeteg számára.<sup>9</sup> A magas glykaemiás indexszel rendelkező ételek gyorsabb felszívódásuk révén korai vércukor-emelkedést okoznak. Azonos tápértékű élelmiszerek, élelmi anyagok alacsony glykaemiás indexű változatainak fogyasztása, vagy alacsony



glykaemiás indexű étel választása mérsékelheti az étkezés utáni vércukorszintet.<sup>101</sup> A források egy részében a GI mellett vagy helyette matematikai modellje, a glykaemiás terhelés (glycaemic load: GL) szerepel. Ez a GI-nek az elfogyasztandó élelmiszeradagra eső szénhidrátmenyiséggel módosított értéke. Kiszámításában úgy kell eljárni, hogy a GI-t százaléknak véve megszorozzuk az elfogyasztandó élelmiszeradagra eső szénhidrátmenyiséggel (a szénhidráttartalomtól kivonva a grammban kifejezett rostmennyiséget). A napi gyakorlatban mind a GI, mind a GL számítása nehézkes. Adatbázis-elemzések ellentmondásos eredményt mutatnak e mutatók diabéteszprevencióban betöltött szerepéről.<sup>109</sup>

#### Ajánlás 15

Energiamentes és alacsony energiataralmú édesítőszer használata ajánlott, mert ezek csökkenthetik a napi szénhidrát- és energiafelvételt. **(B)**

A korábbi – nevezéktanilag is összekeverhető – cukorhelyettesítő és cukorpótszer, illetve természetes és mesterséges édesítőszer csoportok helyett ma energiamentes (étrendi beszámítás nélkül fogyasztható) és étrendbe beszámítandó csoportokat különböztetünk meg. Az előbbiek egy része szintetikus előállított (szacharin, ciklamát, aceszulfám-K, aszpartám, szukralóz), más része természetben előforduló (sztívia, édes fehérjék: taumatin, neoheszperidin, monellin, mabinlin stb., többségük nincs kereskedelmi forgalomban). A beszámítást nem igénylő változatok fehérjetartalmuk révén – csekély – energiát tartalmaz(hat)nak. Az étrendbe beszámítandó származékok a fruktóz és a tagatóz kivételével – amelyek elemi cukrok – cukoralkoholok (xilit/ol/, laktit/ol/, szorbit/ol/, mannit/ol/, maltit/ol/, izomaltit/ol/). Valamennyi esetében meghatározottak tanácsolható napi adagjukat (adviseable daily intake: ADI), amely dózis alatti mennyiségben történő használatuk egészségkockázat nélkül folytatható.

E szerek különböznek egymástól édesítőerejükben, esetleges mellékízt okozó hatásukban, valamint hőstabil- (ízhatását melegítést követően is megtartó: ciklamát, aceszulfám-K), illetve hőlabilis természetükben (szacharin, aszpartám, szukralóz). Az aszpartám fényérzékeny is, s a lejáratú időn túl elbomlik (a felhasználásával készült

termékek édes ízüket elveszítik). Ez utóbbi vegyület fenilalanin-származék, fenilketonuriában szenvedők ezért nem használhatják. A forgalomban lévő mesterséges édesítőszer (újabb elnevezéssel: intenzív édesítőszer) kisebb része egykomponensű, többségük azonban kombináció, amelyek élvezeti, hasznosíthatósági sajátosságai az összetevők függvényében változnak.<sup>110</sup>

#### Fizikai aktivitás

##### Ajánlás 16

Javasolt, hogy minden cukorbeteg felnőtt hetente  $\geq 150$  percnyi közepes intenzitású aerob mozgást folytasson (a maximális szívfrekvencia 50-70%-ával), lehetőség szerint napi rendszerességgel. **(A)**

A rendszeres testmozgás javítja a vércukorszintet, kedvezően befolyásolja a keringési kockázati tényezőket, továbbá a diabétesz előállapotaiban csökkenti a diabéteszbe történő konverziót. A teherbíró képességhez és az edzettségi állapothoz igazodó fizikai tevékenység ezért az „intenzív életmódkezelés” része kell, hogy legyen. A glykaemiás kontrollt, valamint a keringési kockázat mutatóit a megfelelő étrend és a fizikai aktivitás külön-külön is kedvezően érinti, együttes alkalmazásuk hatékonysága azonban kifejezettebb.<sup>104,111</sup>

Több vizsgálat igazolta az életmódba épített fizikai aktivitás anyagcserét javító és keringési kockázatot csökkentő természetét: a glykaemiás kontroll javulása szorosan korrelált a fizikai terhelés mértékével és időtartamával. A fizikai tevékenység eredményezte többlet-energiaigény elősegítheti a testsúly csökkenését is.<sup>111,112</sup>

Minden egészséges felnőttet, beleértve a cukorbetegeket is, ösztönözni kell, hogy csökkentsék a tétlenséggel töltött időt. Helyes, ha a felnőtt, mozgásában nem korlátozott cukorbeteg szabadidejében nem tölt egyfolytában 90 percnél hosszabb időt valamilyen mozgástevékenységgel nélkül.<sup>99</sup>

Ellenjavallat hiányában kívánatos, hogy felnőtt cukorbeteg legalább heti két alkalommal rezisztenciátípusú terhelést is végezzenek. A fizikai tevékenység intenzitását, időtartamát, formáját és gyakoriságát egyénre szabottan kell meghatározni. Különböző terhelési módzatok ismeretese. Az állóképességi edzés során folyamatos, ciklikus,

az aerob tartományban maradó, nagy izomcsoportokat igénybe vevő sportok jönnek szóba (gyaloglás, gyors séta, kerékpározás, úszás, tánc, vízi torna, szobakerékpár). A statikus mozgás nem abszolút kontraindikált, de csak egyénre szabottan építhető be a mozgáskezelésbe. A rezisztenciatréning az izomerő növelését, illetve a testösszetétel változását célozza, az alapanyagcsere megemelésével nagyobb energiafelhasználást biztosít. Folytatható stretching, illetve javasoltak lehetnek mindennapi mozgások (séta, lépcsőzés, házkörüli munka végzése). Az artériás értorna a perifériás erek szűkületének megelőzésére célzottan alkalmazott gyakorlatok végzését jelenti.<sup>7,113</sup>

Helyes, ha a mozgásprogram megkezdése előtt a cukorbeteg konzultál orvosával, illetve gyógytornással. Az előzetes állapotfelmérésnek ki kell terjednie az általános állapot, különös tekintettel a cardiopulmonalis terhelhetőség megítélésére, valamint a diabéteszspecifikus szempontokra (esetleges szövődmények feltérképezése, különös tekintettel a mozgásszervek állapotára, neuro-, retino-, osteoarthropathia fennállására).

A mozgásprogram alatt/után kiemelten fontos az anyagcsere monitorozása, lehetőség szerint vércukor-önellenőrzés végzése. Az antidiabetikus gyógyszeres kezelést és/vagy inzulin dózist a mozgáshoz kell igazítani a vércukoresés elkerülése érdekében. Ha az edzés előtti vércukorérték  $<6,5$  mmol/l, akkor terhelés előtt (s hosszabb fizikai aktivitás során terhelés közben is) javasolt pluszszénhidrát bevitel. Ketózis (acetonuria), vagy magas vércukorérték (általában  $>15-16$  mmol/l) esetén a fizikai aktivitás halasztása javasolt. Az inzulinhatás csúcán végzett fizikai aktivitás hypoglykaemiát okozhat. Inzulinkezelésben nem részesülő betegeknél a terheléssel összefüggő hypoglykaemia előfordulása nagyon ritka.<sup>5,112,113</sup>

#### Ajánlás 17

Az egészséges alvás a 2-es típusú diabétesz életmódkezelésének kulcstényezője, ezért a kellő tartamú és mélységű, nyugodt alvás jelentőségét az életvezetési tanácsok között hangsúlyozni indokolt. **(B)**

Megfigyelések igazolják, hogy az alvás tartama U-görbeszerű kapcsolatban áll mind a testsúllyal, mind a glykaemiás kontrollal. Az optimálisnál rendszeresen hosszabb

( $>8$  óra), illetve rövidebb ( $<6$  óra) tartamú alvás egyaránt negatív hatású. A „rövidalvók” alvástartamának hosszabítása fokozhatja az inzulinérzékenységet és csökkentheti az energiafelvétel iránti igényt. Önmagában a „lemaradást behozó” – a kimaradt alvásórakat pótló („catch-up”) – hétvégi alvás nem állítja helyre a kialvatlanság károsító hatását.<sup>7,114</sup>

## Gyógyszeres kezelés

### Az 1-es típusú diabétes mellitus antihyperglykaemiás kezelése

Az 1-es típusú cukorbeteg inzulinnal kezelendők. A tartós inzulinkezelés minden formáját kezelési rendszerben kell alkalmazni, amely magában foglalja az inzulininjekciók számát, a beadás időpontját, az étkezések számát, időpontját és javasolt szénhidrát tartalmát, valamint az étkezések inzulinbeadáshoz történő illesztését.

Lehetőség szerint a betegség felfedezésétől kezdődően normo- vagy euglykaemia, az egészséges egyének vércukorszintjét leginkább megközelítő beállítás elérésére és fenntartására kell törekedni. Ez az anyagcserehelyzet alkalmas a cukorbetegség késői szövődményei kialakulásának késleltetésére, kivédésére, egyes, már kialakult szövődmények progressziójának lassítására, sőt megállítására.

Az inzulinkezeléssel többnyire törvényszerűen együtt járó anyagcsere-labilitásra tekintettel csupán a vércukor céltartományokon belül tartására törekedhetünk: ez éhgyomorra elfogadható esetben  $4,0$  és  $6,5$  mmol/l közötti, étkezés után  $90-120$  perccel pedig  $6,0$  és  $10,0$  mmol/l közötti értékeket jelent. Az éjszakai hypoglykaemia elkerülése céljából a lefekvés előtti vércukorértéket kívánatos kicsit magasabban,  $6,0-8,0$  mmol/l között tartani. Amennyiben a mért esetek legalább  $70\%$ -ában a vércukor a fenti céltartományokon belül mozog, és a  $HbA_{1c}$  szintje az egyénileg megállapított célértéken ( $6,0-8,0\%$  közötti céltartományon belül a kockázat nélkül elérhető legalacsonyabb értéken) van, a glykaemiás kontroll jónak tekintendő. Bár széles körben elfogadott, hogy a  $HbA_{1c}$  céltartományban tartása a legmagasabb szintű evidenciával bizonyítottan befolyásolja a krónikus szövődmények kialakulását vagy progresszióját, újabb vizsgálatok arra utalnak, hogy az idő, ameddig a glükóz céltartományon belül van, szintén összefüggést

mutathat a szövődményekkel. A céltartományban töltött idő pontos mértékének (TIR: time in range) megállapítását az új glükózmonitorozó módszerek (CGM) 1-es típusú diabéteszben bekövetkezett elterjedése teszi lehetővé.<sup>57</sup>

Az 1-es típusú diabétesz kórisméjének megállapítása-  
kor az inzulinkezelés abszolút indikált. Ugyanígy abszolút indikált az inzulin adagolása a bármely okból létrejövő diabéteszes ketoacidosisban és nem ketotikus hyperosmolaris állapotban.

Az orális antidiabetikumok az 1-es típusú diabetes mellitus kezelésében csak igen korlátozott mértékben jönnek szóba és kizárólag az inzulinkezelés kiegészítéseként alkalmazhatók. Az SGLT-2-gátlók közül a dapagliflozin került törzskönyvezésre korábban az inzulinkezelés mellé olyan betegek számára, akiknek súlytöbbletük van. A ketoacidosis nagymértékű kockázatnövekedése miatt azonban jelenleg sem az amerikai, sem az európai gyógyszerengedélyezéssel foglalkozó hatóságok (FDA, EMA) nem javasolják használatát 1-es típusú diabéteszben. Amennyiben klinikai adatok a 2-es típusú diabétesz fenotípusjegyeire is utalnak – ami hazai adatok szerint is gyakori az 1-es típusú diabéteszben szenvedőkben<sup>115</sup> –, off label indikációval metformin adása szóba jön, amely az inzulinigény csökkenését is eredményezheti.<sup>116</sup>

#### Ajánlás 18

Felnőttkorban, 1-es típusú diabéteszben intenzív konzervatív inzulinkezeléssel/pumpakezeléssel tartósan közel-normoglykaemia biztosítására kell törekedni, a jó anyagcserehelyzet elérésének nemcsak aktuális előnyére, hanem késői kedvező utóhatására is számítani lehet a metabolikus memória révén. **(A)**

A DCCT adataiból 1993 óta tudjuk, hogy a tartósan jó anyagcserehelyzetre való törekvés (alacsonyabb HbA<sub>1c</sub>-érték biztosítása) számottevően csökkenti a microangiopathiás szövődmények kialakulásának és progressziójának kockázatát.<sup>117</sup> Ez a ténykedés rövid távon szerény mértékben, hosszabb távon bizonyítottan csökkenti a macroangiopathiás szövődmények kialakulásának és progressziójának kockázatát is.<sup>118</sup> A jobb anyagcserehelyzetnek a micro- és macroangiopathiás szövődmények progresszióját előnyösen befolyásoló hatása az intervenció után évtizedekkel is

kimutatható,<sup>119</sup> a DCCT-EDIC vizsgálatban megfigyelt jelenséget az irodalom metabolikus memóriának nevezi.<sup>120,121</sup>

Az intenzív konzervatív inzulinterápia (ICT) a felnőtt 1-es típusú cukorbetegek döntő többsége számára ajánlott kezelési forma. Az intenzív inzulinkezelés többkomponensű kezelési rendszer, melynek célja az egyes étkezések, valamint az étkezésmentes napszakok ideális inzulinszükségletének biztosítása, napjában többször adott inzulin segítségével. Végrehajtásában egyaránt részt vesz a beteg és az őt irányító egészségügyi csapat. A rendszer elengedhetetlen része a rendszeres vércukor-önellenőrzés, illetve lehetőség szerint a folyamatos szövetiglükóz-monitorozás (CGM), valamint azon ismeretek megtanítása és elsajátítása, amelyek lehetővé teszik egy előzetesen beállított alaprendszer életstílusnak és élethelyzeteknek megfelelő, rugalmas alkalmazását. A betegnek tudnia kell inzulinját tervezett mozgásának, étkezési rendjének megfelelően előre szabályoznia. Ismernie kell teendőit különböző élethelyzetekben. Az intenzív inzulinkezelés ennek megfelelően javítja az életminőséget, biztosítja az egészséges életmódot folytató nem cukorbeteg egyén szokásaihoz hasonló napi ritmus követését.

Az intenzív inzulinkezelés alkalmazásának feltételei:

- Személyi feltételek:
  - a kezelést irányító team: diabetológus orvos, diabetológiai szakápoló/edukátor, dietetikus, pszichológus,
  - megfelelő ismeretek az ICT alapjairól, alkalmazásáról,
  - a beteg motiválása,
  - oktatás csapatmunkában, a beteg (és családja) pszichés támogatása mellett, probléma esetén a team valamelyik tagja – legalább telefonon
  - mindig elérhető legyen a csapat egyenrangú tagjaként kezelt beteg számára.
- Tárgyi feltételek:
  - a vércukor-önellenőrzés, illetve lehetőség szerint a folyamatos szövetiglükóz-monitorozás eszközei,
  - a beteg motivációját és flexibilis életvitelét segítő, inzulint adagoló eszközök,
  - a megfelelő inzulinkészítmények.

Az ICT alkalmazásának korlátai is vannak. Meggondolandó az ICT alkalmazása olyan betegek esetében, akik alkalmatlanok a szükséges tudásanyag megtanulására,

alkalmazására, nem hajlandók vagy nem képesek rendszeres vércukor-önellenőrzésre. Kérdéses az ICT használata, ha az egyén azonos rend szerint él, életvitele stabil, vércukor- és HbA<sub>1c</sub>-értékei elfogadhatók és így az intenzív kezeléstől sokoldalú előny nem várható.

Az inzulinkezelés kockázatát a hypoglykaemia és a testsúlygyarapodás jelenti. Lokális szövődmény (allergia, infekció) jelentkezése igen ritka. Az intenzív inzulinkezeléssel elért HbA<sub>1c</sub>-érték inverz összefüggést mutat a hypoglykaemia kockázatával.

#### Ajánlás 19

Az 1-es típusú cukorbetegék intenzív inzulinkezelési rendszerében az inzulinanalógokat előnyben kell részesíteni a humán inzulinokhoz viszonyítva. **(A)**

Az ICT rendszer felépíthető humán inzulinnal és inzulinanalógokkal is. A kevert (hibrid) kezelési rendszer (humán inzulin és inzulinanalóg együttes alkalmazása) kerülendő. Mind a gyors hatású, mind a bázisinzulinanalógok kedvezőbbek a megfelelő humán inzulinokhoz viszonyítva a felnőttkorú 1-es típusú cukorbetegék számára, ezért azok inkább preferálandók. A hosszú hatású, napjában egyszer (glargin U100, bioszimiler glargin U100, glargin U300, degludek), illetve egyszer vagy kétszer adott inzulinanalóg (detemir) + napjában többször adott gyors hatású inzulinanalóg adása jobb beállítást eredményezhet, és csökkenti a hypoglykaemia kockázatát a hagyományos, humán bázis-bólus kezelési rendszerhez viszonyítva.<sup>122,123,124,125,126,127,128</sup>

#### Kezelés humán inzulinnal

1-es típusú diabéteszben szenvedők tartós kezelésére – az inzulinanalógok elterjedése óta – jelentősen háttérbe szorult kezelési forma, használata csak szűk betegkörben ajánlott.

- Ha az 1-es típusú cukorbetegnek még van bizonyos mértékű saját inzulinszekréciója, akkor a napjában egyszer alkalmazott humán, intermedier, NPH-inzulin lefekvés előtt, az étkezések előtt adott három gyors hatású reguláris humán inzulinnal kombinálva biztosíthatja az anyagcsere-egyensúlyt. Ilyenkor

a főétkezéseket megelőzően beadott gyors hatású reguláris humán inzulin (a még meglévő saját inzulinszekrécióval együtt) biztosítja az adott – 5–7 óras – napszak bázális inzulinszükségletét is (pl.: reggel 8–14 NE, délben 6–12 NE, késő délután 8–14 NE gyors hatású humán inzulin, lefekvéskor adott 8–14 NE intermedier humán inzulin).

- Napjában kétszer – reggel és lefekvés előtt – egyaránt sor kerülhet intermedier humán inzulinkészítmény alkalmazására. Ilyenkor az étkezések előtt kevesebb gyors hatású reguláris humán inzulin adására szorul a beteg (pl.: reggel 6–10, délben 4–6, késő délután 8–12 NE gyors hatású humán inzulin, valamint reggel 10–16 NE, illetve lefekvés előtt 8–14 NE intermedier humán inzulin).

#### Kezelés inzulinanalógokkal

##### Gyors hatású inzulinanalógok

A 2022 végén Magyarországon is forgalomban levő, gyors hatású inzulinanalógok (lizpro-inzulin, aszpart-inzulin, glulizin-inzulin) reguláris gyors hatású humán inzulin helyett történő alkalmazása az alábbi esetekben javasolható ICT rendszerekben:

- Amennyiben a korábban alkalmazott ICT során gyors hatású humán inzulin adása mellett megfelelő anyagcserehelyzet (HbA<sub>1c</sub> <8,0%) nem volt biztosítható, vagy a posztprandiális vércukorérték ismételt meghaladta a 10,0 mmol/l értéket; vagy dokumentáltan gyakori, tünetekkel járó hypoglykaemia jelentkezett.
- A betegség remissziós fázisa esetén a főétkezések előtt adva, lefekvéskor adott bázisinzulinnal kombinálva.
- Jelentős, egyéb módszerekkel nem befolyásolható posztprandiális vércukor-emelkedés esetén, napi egy vagy kétszer adagolt hosszú hatástartamú inzulinanalóg mellett.
- Mivel ezen inzulinok adása esetén közti étkezés elvileg nem szükséges, így az étkezések számának csökkentése – testsúlycsökkentési céllal vagy rendszertelenebb életmód miatt – relatív indikációt képez.

Gyors hatású inzulinanalógok adása mellett az étkezést követő vércukor-emelkedés jóval kisebb mértékű, a hypoglykaemiák száma csökken, a megfelelő humán



inzulinokhoz viszonyítva. A lizpro-inzulin 200 E/ml koncentrációban is elérhetővé vált, ami az injekció beadásának körülményeit könnyítheti egyes esetekben.<sup>129</sup> Az aszpart-inzulin ultragyors aszpart-inzulin változatát 2021-ben hozták forgalomba, alkalmazása során kisebb mértékű posztprandiális vércukor-emelkedést igazoltak 1-es típusú diabéteszben, mint a hagyományos aszpart-inzulin alkalmazásakor.<sup>130</sup> A diabétesz remissziós fázisa kivételével gyors hatású inzulinanalógot csak megfelelő bázisinzulinnal (1-es típusú diabétesz esetén napjában egyszer adott glargin U100-zal, bioszimiler glarginnal vagy glargin U300-zal, degludekkel, illetve egyszer vagy kétszer adott detemirrel) együtt lehet hatásosan alkalmazni.

### Hosszú hatástartamú inzulinanalógok

Amennyiben az ICT részeként hosszú hatástartamú inzulinanalógot (glargin U100, detemir, bioszimiler glargin, glargin U300, degludek) alkalmazunk, általában este lefekvés előtt (detemir esetében általában kétszer, reggel este), akkor az az alkalmazott teljes inzulinmennyiség kb. 50%-át teszi ki. Hosszú hatástartamú inzulinanalóg mellé gyors hatású inzulinanalógot adunk a prandiális inzulin-szükséglet biztosítása érdekében, alapesetben napjában háromszor, a dózist igazítva az aktuális étkezés szénhidráttartalmához.

Az először forgalomba került hosszú hatástartamú inzulinanalógok (glargin U100, detemir) – humán NPH-inzulinhoz viszonyítva – a betegek számára jobb életminőséget biztosítottak, s alkalmazásuk során kevesebb – főleg éjszakai – hypoglykaemia fordult elő. A később elérhetővé vált hosszú hatástartamú inzulinanalógok (degludek, glargin U300) előnyét glarginnal szemben tesztelték, a biohasonló (bioszimiler) glargin hasonlóságát értelemszerűen az originális glarginnal összehasonlítva vizsgálták.

A degludek-inzulin alkalmazásának előnye a csúcsmentes, 24 órát meghaladó hatástartam, melynek révén tovább csökkenthető az éjszakai hypoglykaemiák kockázata, további előny a rugalmas, napszaktól független beadás lehetősége. Degludek mellett alacsonyabb hypoglykaemia-gyakoriságot igazoltak glargin U100-hoz viszonyítva nagy hypoglykaemia-kockázattal rendelkező betegek esetében.<sup>131</sup> Nagyobb mértékű volt az éhomi

vércukorszint-csökkenés degludek alkalmazása esetén glargin U100-hoz képest 1-es típusú cukorbeteg bázis-bolus kezelése során.<sup>132</sup> Degludek mellett alacsonyabb az intraindividuális variabilitás glargin U100-hoz képest 1-es típusú cukorbetegben,<sup>133</sup> továbbá glargin U300-hoz hasonlítva is kisebb mértékű a napok közötti variabilitás.<sup>134</sup>

A glargin U300 inzulin adásának előnye, hogy a glargin U100-hoz képest 24 órán túli hatást és kisebb variabilitást biztosít, így a hypoglykaemia kockázata csökkenhet.<sup>135</sup> A glargin U300 inzulin glykaemiás hatékonysága a glargin U100-zal összevethető, de állításkor a glargin U300-ból valamelyest nagyobb dózisra lehet szükség, a korábbi glargin U100-hoz viszonyítva.<sup>136,137</sup> A glargin U300 adása mellett kisebb mértékű testsúlynövekedést dokumentáltak egy 3-as fázisú vizsgálatban, mint glargin U100 alkalmazásakor.<sup>138</sup> A glargin U100 és a bioszimiler glargin glykaemiás hatékonysága és biztonságossága között érdemi különbség nem mutatható ki.<sup>139</sup>

A testsúlygyarapodás detemir mellett kevésbé kifejezett, egyes esetekben szerény testsúlycsökkenés is remélhető.<sup>140</sup>

Az inzulinkezelés, különösen az ICT beállítása és alkalmazása során ismernünk kell azokat a – részben a betegtől független, részben a beteg szokásain, viselkedésén alapuló – tényezőket, amelyek a kezelést befolyásolhatják. Ilyen – betegtől független – kezelést befolyásoló esemény pl. a meteorológiai fronttevékenység. A kettős fronthatás vagy a labilis melegfront hypoglykaemiához, egyes hidegfrontok hyperglykaemiához vezethetnek. Ismerni kell a menstruációs ciklus inzulinigényt módosító hatását (a premenstruumban az inzulinigény jelentősen növekszik, a peteérés idején csökken), a hajnali jelenség (dawn phenomenon), délutáni-alkonyi (dusk phenomenon) jelenség vagy a szezonális inzulinigény-változások hatását az adott betegben.

- A hajnali jelenség kezelésében általában hosszú hatástartamú inzulinanalóg adása javasolt, de alternatívaként szóba jön humán inzulin napi ötszöri adása (főétkezésekhez, 22:00 és 03:00 órakor – amennyiben a beteg ezt vállalja), illetve inzulinpumpa alkalmazása is.
- Somogyi-hatás: hypoglykaemiás vagy ahhoz közeli – esetenként meg nem érzett – vércukorértékek mintegy 6 óra múlva és 12–72 órán keresztül tartó ellenregulációt válthatnak ki a szervezetben, jelentős



hyperglykaemiás értékeket eredményezve. Ha nem ismerjük fel e magas vércukorértékek okát, vagy nem megfelelően (túl)korrigáljuk azokat, az inzulin-csökkentés elmaradása vagy az inzulinemelés jelentős stabilitáshoz vezet.

Mind az ICT-vel, mind a pumpával történő szubkután inzulinadagolás által elért anyagcsere-paraméterek ( $HbA_{1c}$ , TIR) javultak abban az esetben, ha a korábbi terápiát folyamatos szövetiglükóz-monitorozással egészítették ki.<sup>141</sup> Ebben az esetben nagyobb számban derülnek ki korábban rejtett magas vagy alacsony vércukorértékek, amelyek elhárítása javítja a globális anyagcsere-állapotot és sokkal inkább „interaktívva” teszi a terápiát.

#### Ajánlás 20

Felnőttkorban 1-es típusú cukorbetegség kezelésénél konvencionális inzulinterápia folytatása nem ajánlott. **(A)**

A konvencionális inzulinkezelés – amelyen ma a napi kétszeri inzulinadást értjük – az 1-es típusú diabétesz kezelésében teljesen háttérbe szorul, minthogy a jellemzően nagy napi vércukor-ingadozások kiküszöbölésére, a kívánt normoglykaemia biztosítására nem alkalmas.<sup>142</sup> Bizonyított, hogy az ICT-hez viszonyítva tartósan rosszabb anyagcserehelyzetet biztosít, ami az idült szövődmények kialakulásának fokozott kockázatával jár.<sup>117</sup>

#### Ajánlás 21

Az inzulinpumpa-kezelés felnőttkorú 1-es típusú cukorbetegség számára válogatott esetekben, megfelelő indikáció alapján ajánlott kezelési forma. **(A)**

Az inzulinadagoló készülék (pumpa) használata világszerte elfogadott, speciális, intenzív kezelési mód. Hazánkban mintegy 3000 beteg, döntően gyermek és serdülő alkalmazza, de használata válogatott esetekben, megfelelő indikáció alapján szóba jön felnőttkorú 1-es típusú cukorbetegség körében is.

Az inzulinpumpa elemmel működő elektromechanikus szerkezet, amely tartállyal rendelkezik az inzulinpatron számára, és folyamatosan adagol gyors hatású

inzulinanalógot a bőr alatti szövetbe. A posztprandiális vércukoremelkedést bólusinzulin pumpával történő beadásával előzi meg a beteg. Rendkívül fontos leszögezni azt, hogy a nagyon hatékony technikai összetevők mellett a legújabb inzulinpumpa sem a beteg felügyelete nélkül működő automatizált eszköz. Az utóbbi években bekövetkezett innováció eredményeként CGM-mel összekapcsolt pumpák váltak elérhetőkké, előbb olyan, amely a bazális folyamatos inzulinadagolást fel tudja függeszteni hypoglykaemia esetén. A közelmúltban pedig egy önszabályozó inzulinpumpa-rendszer jelent meg, új, automatikus korrekciófunkcióval, amely segít elkerülni a kiugróan magas vagy a céltartománynál alacsonyabb vércukorértékek kialakulását.<sup>143</sup> Az új rendszerek az étkezés előtti bólusinzulin mennyiségére is javaslatot tesznek. Természetesen mind a bazális, mind a bólusinzulin adagolását a beteg felül tudja bírálni a rendelkezésére álló paraméterek alapján. A kanült 2–4 naponta cserélni kell.<sup>144</sup>

Az inzulinpumpa-kezelés előnyei:

- kevesebb és kevésbé súlyos hypoglykaemia fordul elő,
- a vércukorértékek variabilitása csökken,
- a várandósság korai szakában a vércukorértékek és a szénhidrát-anyagcsere könnyebben kezelhető (pl. hyperemesis esetén),
- az inzulinhatás reprodukálása könnyebb,
- az inzulin-hatásprofil 24 órás változásának élettanhoz közelítő megvalósítása lehetséges,
- életminőséggel kapcsolatos előnyök:
  - flexibilisebb életmód (a napi aktivitások megszervezése, nem várt események, pl. fizikai aktivitás, több étkezés)
  - kevesebb inzulininjekció
  - burn-out szindróma esetén a beteg számára segítséget jelent.

Az inzulinpumpa-kezelés társadalombiztosítási támogatással megvalósítható indikációja felnőttkorban (a gyermekkori kezelés indikációit és a kivitelezés körülményeit a felsorolás nem tartalmazza):

Legalább három éve 1-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegek számára rendelhető, ha a

- $HbA_{1c}$ -érték ismételten  $>7,0\%$ , prekoncepcionális gondozás során  $>6,5\%$ , vagy
- a napi vércukoringadozása jelentős ( $\geq 10,0$  mmol/l), vagy

- hajnali jelenség igazolható (reggeli éhomi vércukor ismételten  $>8,0$  mmol/l), vagy
- havonta legalább 3 alkalommal észlelhető klinikai tünetekkel járó hypoglykaemia, vagy
- a hypoglykaemia-érzet csökkenése vagy elvesztése dokumentálható, vagy
- súlyos hypoglykaemia (vércukor  $<3,0$  mmol/l) jelentkezik legalább 1 ízben 6 hónap alatt.

Ismétlődő (évente háromszor vagy több alkalommal jelentkező), súlyos (kórházi felvételt igénylő), nem a beteg együttműködési hiánya okozta ketoacidosis esetén a HbA<sub>1c</sub>-értéktől és a diabétesztartamtól függetlenül is rendelhető 1-es típusú diabéteszben.

Ismételt rendelés esetén:

- az utolsó fél évben mért HbA<sub>1c</sub>-értékek átlaga  $<8,0\%$ , és
- az utolsó fél évben mért napi vércukoringadozás kisebb, mint a pumpakezelés megkezdése előtti érték, vagy
- a hypoglykaemiás epizódok száma csökkent a pumpakezelés előtti időszakhoz viszonyítva, vagy
- a beharangozó tünetek nélküli hypoglykaemiák száma csökkent a pumpakezelés előtti időszakhoz viszonyítva.

A pumpakezelés válogatott esetekben, megfelelő indikáció alapján folytatható. Nem ajánlott a pumpakezelés:

- súlyos fogyatékoság fennállásakor (érzékszavar, alapvető kézügyesség hiánya, a vérárvadás zavarai stb.);
- pszichés ellenállás esetén: a diabétesz tényének elutasítása, az önellenőrzés képtelensége vagy elutasítása;
- ha rossz, vagy nem elegendő az együttműködés a gondozó csoport és a páciens között;
- társuló súlyos pszichiátriai kórképek esetén;
- a szociális támogatás (család, barátok) bizonytalansága; analfabétizmus esetén.

Napjainkban pumpainzulinként gyors hatású vagy ultragyors hatású inzulinanalógok használatosak. Aszpart-inzulin mellett ritkább a pumpaelzáródás és az indokolatlan hyperglykaemiás epizódok előfordulása.<sup>145,146</sup>

Az inzulinpumpa hazánkban pumpaközpontokban áll a betegek rendelkezésére, a készülék beszerzése társadalombiztosítási támogatásban részesül. Az inzulinpumpa „kihordási ideje” 4 év, az újrendelés akkor részesül

társadalombiztosítási támogatásban, ha a pumpakezelés eredményességét megadott paraméterek igazolják.

#### Ajánlás 22

**A pancreatogen diabétesz kezelése során inzulinterápia választandó. (E)**

A felnőttkorban kialakuló diabétesz – hazánkban nem túl ritkán – pancreatogen eredetű is lehet. Pancreasbetegség okozta diabétesz esetén az első kezelési lépés az adekvát diéta – amennyiben az alkoholos eredet egyértelmű, teljes absztinenciát javasolva. Kísérlet tehető metforminterápia indításával, bár figyelembe véve a béta-sejtek fennálló és várható lézióját, a diéta elégtelensége esetén orális terápia helyett idejekorán inzulinkezelést kell kezdeni. Előrehaladott esetekben a táplálék felszívódása kiszámíthatatlan, az állapot labilis, így a főétkezések előtt adott gyors hatású inzulin és lefekvéskor adagolt bázisinzulin rendszer a választandó, rendszeres önellenőrzés mellett. Terápiás törekvéseinket a hasnyálmirigy-enzimek megfelelő szubsztitúciójával kell kiegészíteni.<sup>147</sup>

#### A 2-es típusú diabetes mellitus antihyperglykaemiás kezelése

A 2-es típusú cukorbetegség döntő hányada az életmód-terápia mellett gyógyszeres antihyperglykaemiás kezelést is igényel, amelyek egy része hosszabb ideje ismert és alkalmazott, más része az utóbbi idők fejlesztésének eredménye. Az antidiabetikumok között ez idő szerint nem inzulinszerű készítményeket és inzulinokat különböztünk meg. Az előbbieket nagyobb része orálisan alkalmazható, kisebb része injektábilis. Ez utóbbiak közé tartozik a GLP-1-RA-k döntő többsége és az FDA által már jóváhagyott és az EMA által is befogadott tirzepatid, amely duális GIP/GLP-1-RA készítmény. A kezelés további lehetőségét jelentik a GLP-1-RA + bázisinzulin-analóg fix kombinációt tartalmazó injektábilis készítmények.

Gyakori, hogy a monoterápiás gyógyszeres kezelés nem biztosít megfelelő anyagcserekontrollt, ilyenkor felépítő (step up) kombinációs kezelés megkezdésének van helye. Nem ritka azonban, hogy a fizikai aktivitás fokozódása, jelentős testsúlycsökkenés vagy az inzulinhatás

elleni tényezők jelentős csökkenése/megszűnése, illetve a vesefunkció romlása az alkalmazott kombinációs kezelés leépítését, a kombinációban szereplő készítmények dózisének csökkentését, a terápia egyszerűsítését, szerencsés esetben a gyógyszeres antihyperglykaemiás kezelés teljes elhagyását is indokoltá, illetve lehetővé teszi (terápiás deeszkaláció, vagy step down kezelés).<sup>5</sup>

### Ajánlás 23

2-es típusú diabéteszben az adott helyzethez igazodó, várhatóan legeredményesebb antihyperglykaemiás kezeléssel tartósan jó anyagcserehelyzet (közel-normoglykaemia) elérésére kell törekedni a micro- és macroangiopathiás szövődmények megelőzése érdekében, e ténykedésnek nemcsak aktuális előnyére, hanem késői kedvező utóhatására is számítani lehet a metabolikus örökség révén. **(A)**

Legelőször a UKPDS igazolta, hogy újonnan felismert 2-es típusú cukorbetegség körében az intenzív kezeléssel elért jobb anyagcserehelyzet (vs. konvencionális [leginkább csak diétás előírásokból álló] kezelés) csökkenti a microangiopathiás szövődmények (retino-, neuro- és nephropathia diabetica) kialakulását és progresszióját. A vizsgálat randomizált periódusában a macroangiopathiás szövődmények alakulása terén egyértelmű csökkenést nem lehetett igazolni.<sup>148</sup> A tanulmány zárását követő, 10 évre terjedő obszervációs adatgyűjtésből (UKPDS follow up) azonban kiderült, hogy a korai jó anyagcserehelyzet késői kedvező utóhatására is számíthatunk, s ez már a macroangiopathiás szövődmények és a mortalitás

statisztikailag értékelhető csökkenésében is megnyilvánult.<sup>149</sup> Legutóbb (2022-ben) az EASD kongresszusán a UKPDS összesen 44 évre terjedő követésének kedvező eredményeit is prezentálták.<sup>150</sup> A jelenséget metabolikus örökség névvel illették az irodalomban, ami szélesebb értelemben vaszkuláris memóriának is nevezhető.<sup>151,152</sup> Az ADVANCE vizsgálat a gliclazid alapú terápiával elért jobb anyagcserehelyzet vs. standard kezeléssel elért szerényebb glykaemiás kontroll hatását vizsgálta.<sup>153</sup> Igazolható volt, hogy a jobb anyagcserehelyzet megelőzi a microangiopathiás szövődmények kialakulását, az ADVANCE-ON utánkövetés<sup>154</sup> eredményeiből az is kiderült, hogy késői előnyös hatással lehet számolni a vese szövődmények alakulása terén (metabolikus memória effektus). Hasonló kedvező memóriahatást regisztráltak a szemészeti szövődmények terén az ACCORD vizsgálat<sup>155</sup> utánkövetése során az ACCORDION vizsgálatban is.<sup>156</sup>

### Kezelés nem inzulintermesztű vércukorcsökkentőkkel 2-es típusú diabéteszben

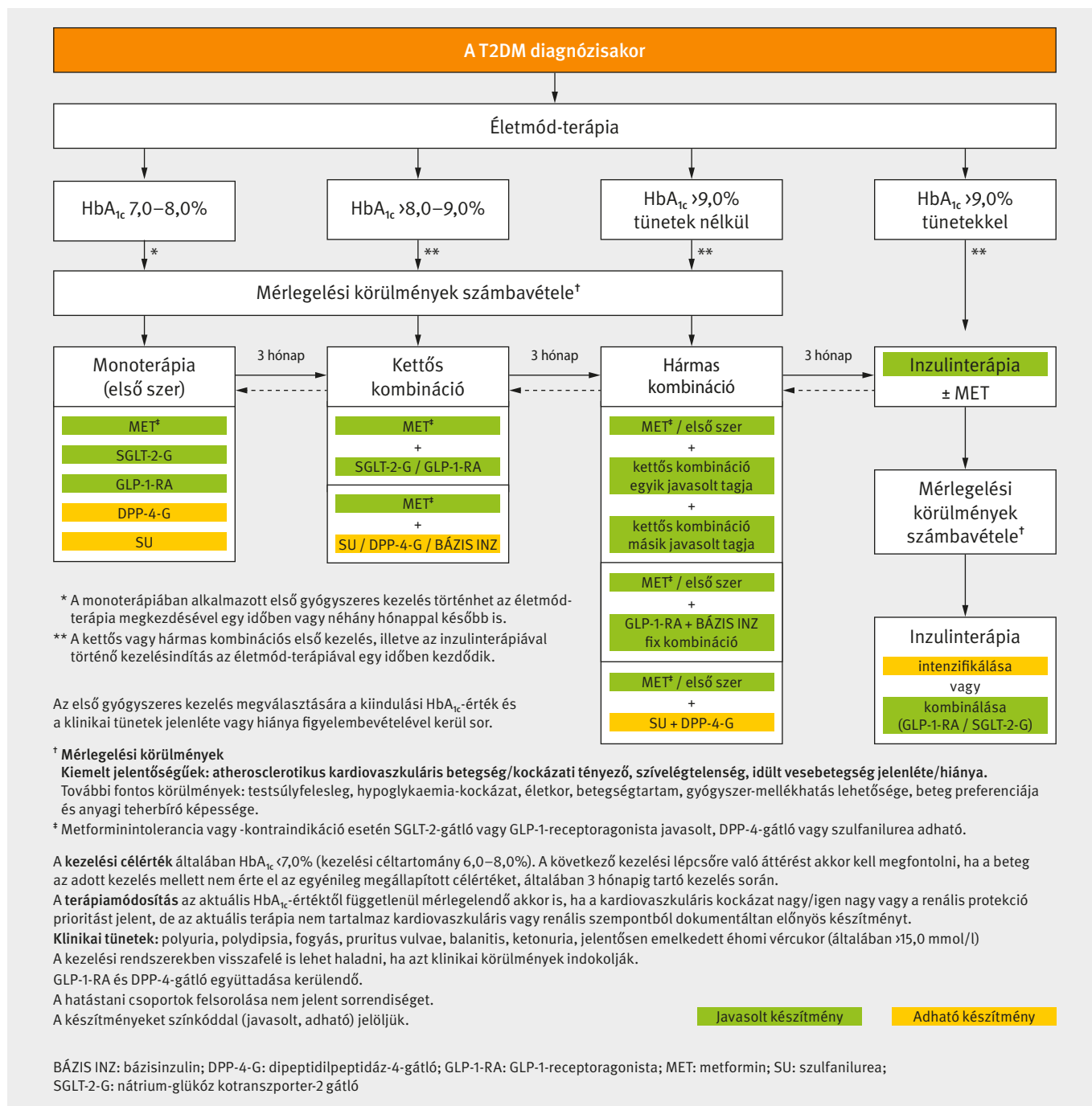
Már a 2017-ben publikált, majd később a 2020-ban megújított hazai egészségügyi szakmai irányelvben különbséget tettünk abban a tekintetben, hogy újonnan kezelésbe/gondozásba kerülő, vagy már kezelt/gondozott személy antidiabetikus terápiájának tervezése-e a feladat.<sup>44</sup> Ezen a téren a nemzetközi útmutatások nem egységesek.<sup>9,46,49</sup> Bár a kezelés alapelvei mindkét esetben lényegében azonosak, a széles gyógyszerválasztékot, valamint a felismeréstől kezdve egyedi célértékre és a kardiovaszkuláris kockázat csökkentésére törekvő kezelés jelentőségét szem előtt tartva, indokoltnak látszott

### 9. táblázat. A heveny anyagcsere-kisiklás formái 2-es típusú diabéteszben

<b>Diabéteszes ketoacidosis</b>
<b>Hyperglykaemiás hyperosmolaris állapot</b>
<b>Kifejezett katabolizmussal járó állapotok</b> Diabétesz jellemző panaszai és/vagy jelentős laboratóriumi eltérések:
<ul style="list-style-type: none"> <li>• éhomi vércukor &gt;13,9 mmol/l és/vagy</li> <li>• random vércukor &gt;16,7 mmol/l és/vagy</li> <li>• HbA<sub>1c</sub> &gt;10,0% és/vagy</li> <li>• ketonúria</li> </ul>

a kezelési irányelvet ezen szempontok szerint különválasztani. E törekvés helyes voltát a diabetológiai gyakorlat

is igazolta, ezért e különbségtétel fenntartását a továbbiakban is követendőnek tartjuk.



2. ábra. Szakmailag megalapozott terápiás lépések az újonnan felismert 2-es típusú diabetes mellitus (T2DM) antihyperglykaemiás kezelésekor

A heveny anyagcsere-kisiklással járó esetek (9. táblázat) kivételével az újonnan felismert 2-es típusú cukorbetegség kezelésének első és alapvető fontosságú lépése a helyesen felépített életmódkezelés.<sup>5,9</sup> Ennek az orvosi táplálkozásterápia és életmódra épített – napi gyakoriságú – fizikai aktivitás mellett integráns része az érintett személy részletes tájékoztatása betegségéről, a kezelés sikeréhez szükséges együttműködése és önmenedzselése jelentőségéről, valamint lehetőségeiről (páciensedukáció).<sup>5,9</sup>

Nincs egységes nemzetközi gyakorlat a tekintetben, hogy az újonnan felfedezett 2-es típusú cukorbetegségben – szövődmények hiányában – életmódkezelés legyen-e az első lépés, avagy kerüljön sor egyidejűleg vércukorcsökkentő gyógyszer alkalmazására is.<sup>5,9</sup> A korábbi hazai gyakorlat megengedhetőnek tartotta életmódkezelés önmagában történő alkalmazását első kezelési lépésként, ha a glykaemiás kontroll csak kismértékben tér el a kívánttól ( $HbA_{1c} \leq 8,0\%$ ), a diabétesz valószínűsíthetően rövid ideje áll fenn (a rendelkezésre álló adatok szerint a manifesztálódásától <1 év telt el), s nincs ismert diabétesz szövödmény. Ezekben az esetekben ugyanis az életmódkezelés elsajátítása kínálta edukációs előny nagyobb lehet, mint a szoros anyagcserekontroll időben elcsúszó kialakulása jelentette veszély.

Elsőként a Kanadai Diabétes Társaság (Canadian Diabetes Association: CDA) emelte követendő gyakorlattá az anyagcsere-állapothoz igazodó intenzitású vércukorcsökkentő kezelést, majd az Amerikai Endokrinológiai Társaságok (American Association of Clinical Endocrinologists [AAACE] és American College of Endocrinology

[ACE]) is hasonló álláspontra helyezkedett.<sup>46,49</sup> E szemlélet klinikai előnyeit felismerve a Magyar Diabétes Társaság (MDT) ezt az elvet már a 2017-ben publikált ajánlása középpontjába állította, és azóta is ezt javasolja követni.

Az újonnan felismert 2-es típusú diabétesz első kezelésénél metabolikus dekompenzáció klinikai tünetei esetén inzulinterápia választandó, amelynek szükségességét a későbbi kórlefordulás során újra kell értékelni. Ugyanakkor, ha az anyagcsere jelentősebb mértékben károsodott ( $HbA_{1c} > 8,0\%$  vagy  $> 9,0\%$ ), de kifejezett diabétesz tünetek nem állnak fenn, primer (kettős vagy hármas) kombinált kezelés indítása javasolt (2. ábra). Az egyes készítmények választásakor a mérlegelési tényezők között – a  $HbA_{1c}$ -értéktől függetlenül – az atherosclerotikus kardiovaszkuláris betegség/kockázati tényező, szívelégtelenség, idült vesebetegség jelenléte/hiánya a legfontosabbak.

#### Ajánlás 24

A 2-es típusú diabétesz mellitus elsőként választandó vércukorcsökkentő gyógyszereként metformint kell alkalmazni, ellenjavallat/intolerancia hiányában. **(A)** Elsőként javasoltak az SGLT-2-gátlók és a GLP-1-RA-k is, metforminintolerancia vagy -kontraindikáció esetén. **(A)**

Metformin első antidiabetikumként történő választását a 2-es típusú diabétesz alapvető patogenetikai tényezőit befolyásoló természete (csökkenti az inzulinrezisztenciát, a GLP-1-elválasztás serkentésével közvetve javítja az inzulinelválasztást), keringési kockázatot csökkentő

### 10. táblázat. A metformin alkalmazásának biztonsági előírásai

Kerülendő a metformin adása, ha

- májelégtelenség jelei észlelhetők,
- a napi szénhidrátbevitel – pl. fogyókúra céljából – <100 gramm,
- hypoxia áll fenn, illetve annak ismételt előfordulásával kell számolni.

Ellenjavallt a metformin adása, ha

- az eGFR értéke\* <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

Egyes források idesorolják a rendszeres alkoholfogyasztást és ismétlődő hasnyálmirigygyulladások előfordulását is.

A gyorsan felszívódó (IR) metformin napi dózisa függ az eGFR értékétől (>60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>: 3000 mg, 45–59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>: 2000 mg, 30–44 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>: 1000 mg). Az elhúzódó felszívódású (XR) metformin napi maximális dózisa 2000 mg, a dózis csökkentendő a csökkenő eGFR-értékkel összefüggésben.

\* eGFR: becsült (estimated) glomeruláris filtrációs ráta



pleiotrop hatásspektruma, valamint az alkalmazásával kapcsolatos előírások (10. táblázat) betartása mellett biztonságos alkalmazása és kedvező ára indokolja.<sup>9,157,158,159</sup>

Az első gyógyszeres kezelés bevezetése történhet az életmód-terápia megkezdésével egy időben vagy néhány hónappal később is.

Atherosclerotikus szívbetegség, szívelégtelenség, illetve krónikus vesebetegség esetén az utóbbi időben vita alakult ki a metformin első választandó antidiabetikumként történő megtartása, vagy az előzőek fennállása esetén helyette igazolt kardiovaszkuláris/renális előnnyel rendelkező SGLT-2 gátló vagy hosszú hatású („nem prandiális” természetű) GLP-1-RA-készítmény választása vonatkozásában. Nem vitás, hogy az ADA-EASD legújabb keletű, 2022. évi konszenzusrportjában a metformin-kezdőterápia egyértelmű, kizárólagos ajánlása már nem szerepel.<sup>7</sup> A jelenlegi hazai szakmai irányelv megtartja a metformin-kezdőterápia ajánlását azzal, hogy kezdőterápiaként javasolja az SGLT-2-gátló- vagy GLP-1-RA-készítményeket is, metforminintolerancia vagy -kontraindikáció esetén (az alkalmazási előírásoknak megfelelően). A klinikai gyakorlatban az antihyperglykaemiás farmakoterápia megválasztásakor a mérlegelendő körülmények között kiemelt jelentőségű az atherosclerotikus kardiovaszkuláris betegség, a szívelégtelenség és az idült vesebetegség jelenléte/hiánya, de természetesen a beteg további klinikai adataira, a tervezett gyógyszer hatására/mellékhatására és a kezelés anyagi vetületére is tekintettel kell lenni (11. táblázat).

Az újonnan felismert 2-es típusú diabetesz terápiai algoritmusában (2. ábra) zöld színnel kiemelve szerepelnek a preferálandó (javasolt), sárgával a megengedhetően

választandó (adható) antidiabetikumok. Az egyes készítmények választásánál a javallatok és ellenjavallatok, az érintett személy diabéteszének és egészségi állapotának – kiemelt jelentőséggel szívelégtelenség, krónikus vesebetegség, illetve atherosclerotikus szívbetegség fennállásának –, továbbá kéréseinek, egyéni igényeinek gondos mérlegelése kívánatos.

#### Ajánlás 25

**Metformin intolerancia/ellenjavallat esetén első vércukorcsökkentőként más, a törzskönyvi előírás alapján ugyancsak adható antidiabetikum választása javasolt. (A)**

A metformin a betegek egy kisebb hányadában – kellemetlen mellékhatásként – gastrointestinalis jellegű panaszokat (hasmenés, hasi panasz) okozhat. A tervezett céldózis fokozatos, lépcsőzetes elérésével a mellékhatás gyakorisága csökkenthető. A metformin XR (extended release) ebben a vonatkozásban kedvezőbb, mint a metformin IR (instant release). A metformin dózisa igazodik a vesefunkcióhoz, GFR <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> esetén adása kontraindikált.

Metforminintolerancia vagy -ellenjavallat esetén a metformin helyett más készítményt indokolt választani. Intolerancia esetén javasolt a szintén első szerként szereplő SGLT-2-gátló, vagy GLP-1-RA (elsősorban orális semaglutid) választása. Ellenjavallat (alacsony eGFR-érték) esetén szem előtt kell tartani, hogy az SGLT-2-gátlók antihyperglykaemiás hatása a GFR csökkenésével összefüggésben mérséklődik, és eGFR <25 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> esetén pl. a dapagliflozin-terápia megkezdése nem ajánlott.

11. táblázat. A 2-es típusú diabetes mellitus vércukorcsökkentő kezelésének választásakor mérlegelendő körülmények

Beteg meghatározta szempontok	Antidiabetikumtól függő szempontok
<ul style="list-style-type: none"> <li>• életkor, várható élettartam, diabétesztartam</li> <li>• atherosclerotikus kardiovaszkuláris betegség/kockázati tényező, szívelégtelenség</li> <li>• renális kockázat és funkció</li> <li>• testsúly/elhízás</li> <li>• hyperglykaemia mértéke</li> <li>• hypoglykaemia kockázata</li> <li>• szociális környezet</li> <li>• a beteg preferenciája, anyagi teherbíró képessége</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• glykaemiás hatékonyság és annak tartóssága</li> <li>• kardiovaszkuláris előny</li> <li>• renális előny</li> <li>• hipoglikemizáló tulajdonság</li> <li>• testsúlyra gyakorolt hatás</li> <li>• potenciális mellékhatások</li> <li>• a kezelés költsége</li> </ul>

A GLP-1-RA-készítmények eGFR 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> értékig adhatók. Alacsony eGFR-érték esetén így előtérbe kerülnek a DPP-4-gátlók, amelyek dóziskorrekcióval (a linaagliptin dóziskorrekció nélkül) alacsonyabb GFR esetén is adhatók. Metforminintolerancia vagy -ellenjavallat esetén a szulfanilureák nem javasoltak, de szintén adhatók.

#### Ajánlás 26

Jelentősebb anyagcsere-károsodás fennállásakor (HbA<sub>1c</sub> >8,0–9,0%, illetve >9,0%) kezdőterápiaként kettős vagy hármas kombinációs kezelés javasolt. **(A)** Kifejezett katabolikus tünetek egyidejű észlelésekor inzulinkezelés ( $\pm$ metformin) választása indokolt. **(B)** Az inzulinterápia megkezdése után a későbbiekben az inzulinterápia szükségességét újra kell értékelni. **(E)**

2-es típusú diabéteszben az antihyperglykaemiás kezelés a hazánkban rendelkezésre álló antidiabetikumok alkalmazásával történik (12. táblázat). Mindig figyelemmel kell lenni az választandó készítmény indikációs területére és az esetleges ellenjavallatokra. Egymással való kombinációs lehetőségeiket az alkalmazási előírások szabályozzák.

Az akarbóz és a prandiális glükózregulátor repaglinid hazai forgalma marginális, azokat az algoritmusábrákban nem szerepeltetjük.

A fix kombinációjú orális készítmények, illetve a fix kombinációjú GLP-1-RA + inzulinanalóg injektábilis készítmények az egyes összetevőik jellegzetességeit együttesen hordozzák.

A semaglutid heti 1-szer injektábilis készítményként és – naponkénti bevétellel – tablettás kiszerezésben is elérhető.

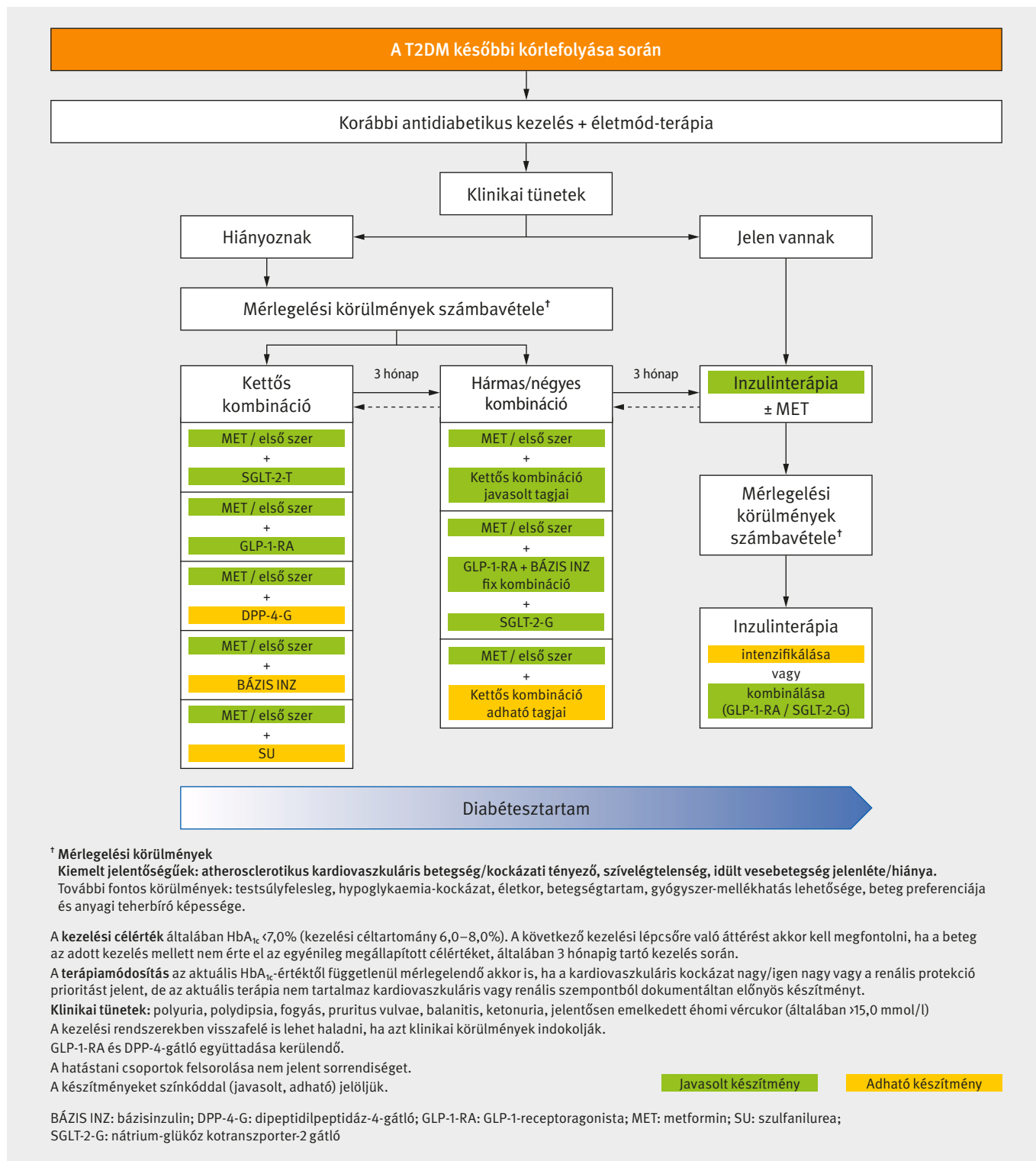
12. táblázat. A hazánkban 2022 végén elérhető antidiabetikumok hatástani felosztása

A. Nem inzulin természetű vércukorcsökkentők
<p>1. Inzulinfüggő hatásmechanizmusú szerek</p> <p>a) Orális antidiabetikumok</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• inzulinhatást erősítő szerek               <ul style="list-style-type: none"> <li>– metformin*</li> <li>– pioglitazon**</li> </ul> </li> <li>• inzulinelválasztást serkentő készítménycsoportok               <ul style="list-style-type: none"> <li>– hagyományos szekretagóg szerek                   <ul style="list-style-type: none"> <li>· szulfanilureák (gliclazid, glimepirid, gliquidon, glipizid, glibenclamid)</li> <li>· glinidek (repaglinid; a nateglinidet 2022-ben törölték a törzskönyvből)</li> </ul> </li> <li>– inkretinmechanizmusú szerketagóg szerek                   <ul style="list-style-type: none"> <li>· DPP-4-gátlók (sita-, vilda-, lina-, saxa-, alogliptin)</li> <li>· orális GLP-1-RA (semaglutid)</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul> <p>b) Parenterális antidiabetikumok</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• GLP-1-RA (inkretin-hatásmechanizmusú szerek)               <ul style="list-style-type: none"> <li>– rövid hatásúak (exenatid napi 2×, lixisenatid)</li> <li>– hosszú hatásúak (exenatid heti 1×, líra-, dula-, semaglutid)</li> </ul> </li> </ul> <p>2. Inzulintól független hatásmechanizmusú szerek:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• SGLT-2-gátlók (dapa-, empa-, ertugliflozin)</li> <li>• alfa-glükózidáz-gátlók***</li> </ul>
B. Inzulinok

\* a biguanidok egyetlen képviselője hazánkban

\*\* a tiazolidindionok Európában egyedülként forgalmazott képviselője, hazánkban forgalmazását 2019-ben beszüntették (kivéve az egyetlen pioglitazon/alogliptin fix kombinációt)

\*\*\* hazánkban közülük csak az akarbóz van regisztrálva



**3. ábra.** Szakmailag megalapozott antihyperglykaemiás terápiás lépések a 2-es típusú diabetes mellitus (T2DM) évekre elnyúló kórlefolyása során

**Ajánlás 27**

A 2-es típusú diabétesz már megkezdett antidiabetikus kezelésének folytatásakor vagy váltásakor a HbA<sub>1c</sub>-vel jellemzett anyagcsere-állapotot, valamint a katabolikus tünetek jelenlétét vagy hiányát indokolt figyelembe venni. A HbA<sub>1c</sub>-értéktől függetlenül az atherosclerotikus kardiovaszkuláris betegség/kockázati tényező, a szívelégtelenség fennállása vagy ezek hiánya, illetve a renális protekció szükségessége a terápiaválasztás kiemelt jelentőséggel rendelkező mérlegelési szempontjai közé tartoznak. **(A)**

Már megkezdett vércukorcsökkentő kezelés folytatásakor az anyagcsere kívánttól elmaradó állapota esetén a 3. ábra szerint kettős vagy hármas (olykor négyes) antidiabetikum-kombinációra való áttérés indokolt. A farmakoterápia javasolt hatástani csoportjait zöld, az adható készítményeket tartalmazó hatástani csoportokat sárga színkód jelzi. Atherosclerotikus kardiovaszkuláris betegség/kockázati tényező, szívelégtelenség vagy renális protekció szükségességének fennállása esetén a terápiamódosítás az aktuális HbA<sub>1c</sub>-értéktől függetlenül mérlegelendő akkor, ha az aktuális terápia nem tartalmazott kardiovaszkuláris/renális szempontból dokumentáltan előnyös készítményt. Jelentősége van azonban a választandó készítmény testsúlyra gyakorolt hatásának és a hypoglykaemia-kockázatnak is.

**Ajánlás 28**

2-es típusú diabéteszben igen nagy vagy nagy kardiovaszkuláris kockázat esetén az antihyperglykaemiás kombinált farmakoterápiának kardiovaszkuláris szempontból előnyös készítményt (GLP-1-RA-t vagy SGLT-2-gátlót) indokolt tartalmaznia. **(A)**

A kardiovaszkuláris kockázat becslése az ESC besorolása alapján történik (l. A témakör hazai helyzete, a témaválasztás indoklása c. fejezet, 1. táblázat).

A GLP-1-RA hatástani csoporton belül olyan készítmény választandó, amelynek kardiovaszkuláris előnyét megfelelően kivitelezett, randomizált, kontrollált

tanulmány eredménye igazolja. Ennek a kritériumnak hazánkban a liraglutid, a semaglutid és a dulaglutid felel meg. Az SGLT-2-gátló hatástani csoporton belül dokumentált kardiovaszkuláris előnnyel hazánkban a dapagliflozin és az empagliflozin rendelkezik. Ezeknek a készítményeknek a választása a kombinációs kezelésben ezért indokolt.

Ha bármely okból eredően GLP-1-RA nem választható, akkor SGLT-2-gátló adása jön szóba, és fordítva, ha bármely okból nem adható SGLT-2-gátló, akkor GLP-1-RA-készítmény választandó.

A diabétesz kórlefolyása során hármas vagy négyes kombináció szükségessége esetén a GLP-1-RA kombinálható SGLT-2-gátló adásával, bár ennek a terápiás kombinációnak kardiovaszkuláris előnyét célzott vizsgálatban még nem tesztelték.

**Ajánlás 29**

2-es típusú diabéteszben szívelégtelenség esetén az antihyperglykaemiás kombinált farmakoterápiának SGLT-2-gátló készítményt indokolt tartalmaznia. **(A)**

A szívelégtelenség kórisméjének megállapítása a klinikai tünetek mellett a biomarker (nátriuretikus peptidek) emelkedésén és az echocardiographia leletén alapul (l. A témakör hazai helyzete, a témaválasztás indoklása c. fejezet, 2. táblázat).

A szívelégtelenség kezelése a hazánkban elérhető három SGLT-2-gátló készítmény közül 2022 végén a dapagliflozin és az empagliflozin indikációs körében szerepel, ezért kardiológiai indikációval is lehetséges azok választása. A legújabb eredmények alapján mind a dapagliflozin, mind az empagliflozin a balkamra-funkciótól (ejekciós frakció számszerű értékétől) függetlenül csökkentik a szívelégtelenséget és több más kardiovaszkuláris végpontot. A klinikai diabetológiai gyakorlatban a készítmény indikálásakor nem szabad megfigyelünk az indikáció pontos szövegéről és a támogatott formában történő rendelés szabályáról. Ha diabéteszhez társuló szívelégtelenség SGLT-2-gátló adását indokoltá teszi, de a készítmény valamely ok miatt nem adható, akkor helyette GLP-1-RA választása javasolt.

**Ajánlás 30**

2-es típusú diabéteszben idült vesebetegség, a renális védelem prioritása esetén az antihyperglykaemiás kombinált farmakoterápiának SGLT-2-gátló készítményt indokolt tartalmaznia. **(A)**

A 2-es típusú diabéteszhez társuló vesebetegség stádiumáról az eGFR-érték és az albuminuria meghatározásával tájékozódhatunk (l. A témakör hazai helyzete, a témaválasztás indoklása c. fejezet, 3. táblázat).

Az SGLT-2-gátlók nefrológiai jellegű protektív hatását több, megfelelően tervezett randomizált, kontrollált vizsgálat (dapagliflozin: DAPA-CKD, empagliflozin: EMPA-KIDNEY) dokumentálta, ezért indokolt, hogy ezek a készítmények az idült vesebetegség kombinált farmakoterápiájának részét képezzék.<sup>43</sup> Diabéteszhez társuló vesebetegség esetén a választáskor tekintettel kell lennünk az eGFR-értékre és a támogatotti formában történő rendelés szabályaira. Csökkenő eGFR-érték esetén az SGLT-2-gátlók nefroprotektív hatása nem vesz el, de az antihyperglykaemiás hatás fokozatosan gyengül.

Ha vesebetegségben bármely okból nem adható SGLT-2-gátló, akkor helyette GLP-1-RA adása jön szóba, bár ennek a hatástani csoportnak a renális előnyös tulajdonságai mérsékeltebbek az SGLT-2-gátlókéhoz viszonyítva. Részleteket illetően l. A vesefunkció jelentősége, a vesevédelem lehetőségei c. fejezetet.

**Ajánlás 31**

A 2-es típusú diabéteszben bevezetett terápiás törekvések a diabétesz remisszióját is eredményezhetik. A remisszió új keletű, nemzetközi konszenzuson nyugvó kritériumrendszerének hazai bevezetése indokolt. **(A)**

A 2-es típusú diabéteszben szenvedő betegek egy részében a glykaemiás kontroll spontán, vagy valamilyen intervenció (farmakoterápia, bariátriai sebészet) eredményeképpen oly mértékben javulhat, hogy a vércukor-értékek a normális tartományba kerülnek és tartósan ott maradnak a farmakoterápia beszüntetését követően is. Ezzel a lehetőséggel napjainkban egyre gyakrabban

találkozhatunk, részben a korszerű antihyperglykaemiás szerek, részben a bariátriai sebészet elterjedésével összefüggésben. A szakirodalomban nem volt egységesség ennek a jelenségnek az elnevezését, kritériumait és értelmezését illetően. Az ADA ezért 2021-ben szakértői megbeszélést kezdeményezett, amelyen több szakmai társaság (ADA, EASD, Diabetes UK, Endocrine Society, Diabetes Surgery Summit) szakértői vettek részt. A konszenzussal kialakított álláspont négy szaklapban szimultán jelent meg.<sup>51</sup> A konszenzusriport szerint a diabétesz remissziója az alábbi kritériumok alapján állapítható meg:

- A 2-es típusú diabéteszben megfigyelhető, közel normális helyzetet eredményező, tartós metabolikus javulás elnevezésére a diabétesz remissziója megnevezés ajánlott.
- A remisszió kritériuma a  $HbA_{1c} < 6,5\%$  értéke, amely spontán vagy valamilyen intervenció eredményeképpen alakul ki, s az tartósan kimutatható a szokásos antihyperglykaemiás kezelés legalább 3 hónapra terjedő felfüggesztését követően is.
- Ha bármely okból eredően a  $HbA_{1c}$  vizsgálata nem eredményez megbízható adatot, akkor az éhomi vércukor  $< 7,0$  mmol/l, vagy a CGM-mel becsült átlagos  $HbA_{1c} < 6,5\%$  értéke helyettesítő kritériumként használható.
- A remissziót dokumentáló  $HbA_{1c}$ -értéket az intervenció előtt és után vizsgálni kell (a második vizsgálat az intervenció megkezdése és bármely glükózcsökkentő gyógyszer adásának beszüntetése után, legalább 3 hónap elteltével történjen).
- A remisszió tartósságának megítélése érdekében ezt követően a beteget legalább évente egyszer ellenőrizni szükséges, ekkor a diabétesz esetleges szövődményei is vizsgálандók.

**Ajánlás 32**

Az antidiabetikus kezelés megválasztásakor törekedni kell arra, hogy a javasolt antihyperglykaemiás farmakoterápia egyénre szabott legyen. **(E)**

A kiemelt jelentőségű mérlegelési szempontokat (kardiovaszkuláris kockázat, szívelégtelenség jelenléte/hiánya, renális protekció) és több fontos további mérlegelési



13. táblázat. A 2-es típusú diabétesz antihyperglykaemiás kezelésekor mérlegelendő körülmények és a 2022 végén hazánkban használatos hatástani csoportok főbb jellemzői

	MET	SGLT-2-G	GLP-1-RA	DPP-4-G	SU	INZ
ASCVD esetén	előnyös	előnyös*	előnyös**	↔	↔	↔
Szívelégtelenség kockázata	nem változik	csökken***	mérsékelten csökken	nem változik****	↔	↔
Renális protekció	↔	igazolt	igazolt	↔	↔	↔
Antihyperglykaemiás hatás	↑↑-↑↑↑	↑↑-↑↑↑	↑↑↑	↑↑	↑↑	↑↑↑
Hypoglykaemia-kockázat	nem változik	nem változik	nem változik	nem változik	nő	nő
Genitális fertőzés (mellékhatás)	↔	nő	↔	↔	↔	↔
Gastrointestinalis mellékhatás	nő	↔	nő	↔	↔	↔
Beteget terhelő kezelési költség	átlagos	jelentősebb	legjelentősebb	jelentősebb†	átlagos	átlagos

ASCVD: atherosclerotikus kardiovaszkuláris betegség; MET: metformin; SGLT-2-G: SGLT-2-gátló; GLP-1-RA: GLP-1-receptoragonista; DPP-4-G: DPP-4-gátló; SU: szulfanilurea; INZ: inzulin

Hatás/mellékhatás: ↑: mérsékelt, ↑↑: közepes erősségű, ↑↑↑: kifejezett, ↔: semleges

\* empagliflozin, dapagliflozin esetében igazolt

\*\* liraglutid, dulaglutid, semaglutid esetében igazolt

\*\*\* empagliflozin, dapagliflozin, ertugliflozin esetében igazolt

\*\*\*\* kivétel a saxagliptin (a SAVOR TIMI vizsgálatban a szívelégtelenség miatti hospitalizáció kockázatának növekedését figyelték meg)

† 2022 végén a sitagliptin és vildagliptin generikus készítményei elérhetőkké váltak, ami a korábbi kezelési költséget csökkentette

körülményt, illetve az antidiabetikumcsoportok főbb jellemzőit a 13. táblázat tartalmazza.

Az új hatástani csoportok (DPP-4-gátlók, SGLT-2-gátlók, GLP-1-RA-k) kardiovaszkuláris/renális kockázatot befolyásoló tulajdonságait az úgynevezett kardiovaszkuláris biztonságossági vizsgálatokból ismerhettük meg.<sup>160</sup> Hasonló jellegű, de más indíttatású klinikai vizsgálatok hosszabb ideje használatos készítmények (metformin, szulfanilureák, inzulin) esetében is rendelkezésre állnak. A 12. táblázatban feltüntetett hatástani csoportok fontosabb tulajdonságait randomizált, kontrollált klinikai vizsgálatok eredményei támasztják alá.

A metformin 65 éve áll a klinikusok rendelkezésére. Kardiovaszkuláris biztonságosságát újabb vizsgálatok – pl. a UKPDS elhízott betegek metforminkezelését vizsgáló, immár 44 éves követési adatai – is megerősítették.<sup>150</sup> Előnyös, mind szélesebb körben feltáruló pleiotrop hatásspektrummal rendelkezik.<sup>161,162,163</sup>

Az SGLT-2-gátlók csoportján belül az EMPA-REG OUTCOME vizsgálat<sup>164</sup> az empagliflozin keringési eseményeket csökkentő hatását, a DECLARE<sup>165</sup> a dapagliflozin kardiovaszkuláris biztonságosságát igazolta. A DAPA-HF<sup>166</sup> azt is demonstrálta, hogy csökkent ejekciós

frakcióval járó szívelégtelenségben a dapagliflozin szívelégtelenséget vagy a kardiovaszkuláris halálozás kockázatát csökkentő markáns hatása nemcsak 2-es típusú diabéteszben, hanem abban nem szenvedők körében is igazolható. A DELIVER vizsgálat<sup>167</sup> megtartott ejekciós frakciójú szívelégtelenségben szenvedők körében zárult hasonlóan kedvező eredménnyel. A DAPA-CKD vizsgálat azt dokumentálta, hogy dapagliflozin szedése a cukorbetegség fennállásától függetlenül a placebohoz képest szignifikáns mértékben csökkentette az eGFR legalább 50%-os romlását vagy a végstádiumú vesebetegség kialakulását.<sup>168</sup> Az empagliflozin a szívelégtelenség előnyös befolyásolását igazolta a csökkent és megtartott szívelégtelenségben szenvedők körében (EMPEROR-Reduced és EMPEROR-Preserved vizsgálatok,<sup>169,170</sup>) míg a renális előnyt az erre a célra tervezett EMPA-KIDNEY dokumentálta, bár ez utóbbi indikációval a készítmény nem rendelkezett 2022 végén.<sup>171</sup> Az ertugliflozinnal végzett VERTIS CV adatai szerint az ertugliflozin előnyös befolyásolja a szívelégtelenséget és a renális funkció romlását,<sup>172</sup> de ezzel az indikációval a készítmény nem rendelkezett 2022 végén. A rendelkezésre álló adatok alapján a szívelégtelenség kockázatát csökkentő és

a vesevédő tulajdonság az SGLT-2-gátlók csoport hatásának tekinthető.<sup>173</sup>

A GLP-1-RA-csoportban a LEADER,<sup>174</sup> a SUSTAIN-6,<sup>175</sup> a PIONEER-6<sup>176</sup> és a REWIND<sup>177</sup> vizsgálatok a liraglutid, a semaglutid és a dulaglutid kardiovaszkuláris előnyét dokumentálták. Az ELIXA<sup>178</sup> a lixisenatid, az EXSCEL<sup>179</sup> a heti egyszer adandó exenatid kardiovaszkuláris biztonságosságát igazolta.

A DPP-4-gátlók – bár a saxagliptin (SAVOR-TIMI), az alogliptin (EXAMINE), a sitagliptin (TECOS) és a linagliptin (CARMELINA, CAROLINA) kardiovaszkuláris biztonságosságát a kardiovaszkuláris kimenetelt vizsgáló tanulmányok dokumentálták<sup>180,181,182,183,184</sup> – az utóbbi néhány évben fokozatosan háttérbe szorultak, miután kardiovaszkuláris/renális előny nem volt igazolható ezekben a vizsgálatokban. A hatástani csoport képviselői az erőteljesebb glykaemiás hatású, szélesebb pleiotrop hatással és kardioresztázis előnnyel rendelkező GLP-1-RA- és SGLT-2-gátló-csoporttal szemben fokozatosan háttérbe kerültek. Megemlítendő, hogy a SAVOR-TIMI vizsgálatban a saxagliptin (vs. placebo) a szívelégtelenség miatti hospitalizáció szükségességét statisztikailag értékelhetően növelte. A vildagliptinnel és metforminnal végzett VERIFY vizsgálat igazolta, hogy újonnan felismert 2-es típusú diabéteszben a primer, korai kettős kombinációs kezelés metabolikus hatékonysága kifejezettebb és tartósabb, mint a metformin-monoterápiával induló, lépcsőzetes kombinációs kezelési elv szerint folytatott kezelés.<sup>185</sup>

A szulfanilurea-készítmények hagyományos inzulin-szekretagóg szerek. Választásuk vércukorszinttől független inzulinválasztást fokozó és ezáltal fokozott hypoglykaemia-kockázattal járó, súlygyarapodást elősegítő természetük folytán kevéssé tanácsolható.<sup>5</sup> A szulfanilurea-csoporton belül egyedi előnyei révén gliclazid választása célszerű.<sup>186</sup> Kedvezőtlen keringési hatásoktól mentes a funkcionálisan pancreasselektív természetű glimepirid is.<sup>186</sup> A CAROLINA vizsgálatban a kardiovaszkuláris biztonságosság szempontjából a glimepirid és a linagliptin között nem mutatkozott értékelhető különbség.<sup>184</sup> Gliquidon választása nem renális eliminációja révén beszűkült veseműködés esetén képezheti mérlegelés tárgyát.<sup>186</sup>

Az inzulin adása 2-es típusú diabéteszben – a heveny metabolikus dekompenzáció eseteitől eltekintve – napjainkban egyre kevésbé választott kezelési forma. Ennek

oka részben a parenterális beviteli móddal, a hypoglykaemia-kockázat és a testsúly növekedésével kapcsolatos. A háttérbe szorulást ugyanakkor az új, innovatív készítmények hatásossága, étvágy- és testsúlycsökkentő tulajdonsága és kardiovaszkuláris/renális előnye is magyarázza. A 2-es típusú diabétesz inzulinterápiájával kapcsolatos részletek az Ajánlás 34 – Ajánlás 37 részben lehetők fel.

### Ajánlás 33

Vércukorcsökkentő kombinációs terápia megválasztásakor az összetevők egyedi sajátosságainak figyelembevétele kívánatos. (C)

Fontos annak szem előtt tartása, hogy két vagy három vércukorcsökkentő készítmény együttes adása egymás hatását erősítheti (pl.: metformin és GLP-1-RA, metformin és DPP-4-gátló), de gyengítheti is (pl.: szulfanilurea és DPP-4-gátló kombinációjának testsúlyra gyakorolt hatása). Ugyanígy, kombinálásukkor adásuk külön-külön ellenjavallatait is mérlegelni szükséges. A készítményválasztást több mérlegelési szempont együttes értékelése (a vércukorszint-emelkedés típusa [étkezés utáni és/vagy éhomi], a választandó készítmény inzulinhatást vagy inzulinválasztást erősítő természete, experimentálisan, illetve humán közvetett adatok alapján igazolt béta-sejtkímélő hatás fennállása vagy hiánya, az érintett személy tápláltsági állapota, életkora, társbetegségei, a választandó készítmény keringési kockázatot, atherogenezist befolyásoló tulajdonsága stb.) segíti.<sup>5</sup>

Az előzőekben részben már érintett vércukorcsökkentő hatástani csoportok főbb jellegzetességei az alábbiak szerint foglalhatók össze.

### Metformin

Hatása részben a microbiomon keresztül, részben a máj glükóz kibocsátásának csökkentésén keresztül valósul meg, alkalmazása csökkenti az egész test inzulinrezisztenciáját. Az adásával kapcsolatos ellenjavallatok/biztonsági előírásokat a 9. táblázat tartalmazza. A szer legsúlyosabb potenciális mellékhatása a tejsavacidosis, fellépése azonban ritka, 0,01–0,084/1000 betegév.

Egyéb mellékhatásai között gastrointestinalis diszkomfort-panaszok, lágyabb széklet, hasmenés, igen ritkán B<sub>12</sub>-vitamin-hiány – és annak klinikai következményeként hátsóköteg-károsodás, funicularis myelosisra emlékeztető kép – fordulhatnak elő. A hasi panaszok kis kezdőadag (500 mg) alkalmazásával, s fokozatos dózisemeléssel nagyrészt elkerülhetők. Enyhe panaszok esetén kísérlet tehető napi egyszer, lefekvéskor egy adagban beveendő, elhúzódó hatóanyag-felszabadulást biztosító (extended release) készítményváltozattal. Önmagában adva nem okoz hypoglykaemiát. Maximális napi adagja 3000 mg – az elhúzódó hatóanyag-kioldódású (XR) változat esetében 2000 mg –, de 2250 mg napi adag felett a dózis-hatás görbe ellapul. Jódos kontrasztanyaggal történő radiológiai vizsgálat előtt 48 órával a metformin elhagyandó, az újrakezdés a vizsgálat után 24–48 órával történhet. A metformin fenntartása – intolerancia, ellenjavallat hiányában – a 2-es típusú diabétesz egész tartama alatt javasolt.<sup>157,158</sup> Adása előnyeit és az óvatossági előírások betartása mellett történő adagolása biztonságos voltát szem előtt tartva a veseműködés adását korlátozó határértékét néhány évvel ezelőtt lejjebb szállították: metformin 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> eGFR-értékig adható. A metformin azonnal oldódó (IR) változata 30–45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> tartományban csak csökkentett dózisban (maximum napi 1000 mg), 45–59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> tartományban pedig maximum 2000 mg/nap dózisban adható. XR-formulációval történő terápiakezdés eGFR <45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> esetén nem javasolt, a már megkezdett kezelés folytatása – 1000 mg-os napi dózisban – egyéni mérlegelést igényel.<sup>187</sup>

### Inkretinhatású szerek (DPP-4-gátlók, GLP-1-RA-k)

Az inkretinhatású szerek közé a DPP-4-gátlók és a GLP-1-RA-k tartoznak. A DPP-4-gátlók a GLP-1 inaktiválását végző DPP-4-enzim blokkolása révén tartósan az élettanhoz közeli inkretinszintet biztosítanak. A GLP-1-RA-k ezzel szemben olyan strukturálisan módosított peptidok, amelyek ellenállnak a DPP-4-enzim inaktiváló hatásának, ugyanakkor alkalmazott dózisukban – szerkezetüktől függően – rövidebb vagy hosszabb hatástartammal farmakológiai koncentrációban fejtik ki a GLP-1-receptort aktiváló hatásukat. Mindkét hatástani csoport glükózfüggő módon fokozza az inzulinelválasztást és gátolja

a glükagonelválasztást. A DPP-4-gátlók testsúlysemlegek, míg a GLP-1-RA-k testsúlycsökkentő (2–7 kg) hatásúak. A GLP-1-RA-k hatástartamuk függvényében (rövid > hosszú) lassíthatják a gyomorürülést. A vércukorcsökkentés glükózfüggő mechanizmusa révén alkalmazásukkor a hagyományos inzulinszekretagóg szerekéhez képest alacsonyabb a hypoglykaemia kialakulásának kockázata.

A DPP-4-gátlók mindegyike (alogliptin, linagliptin, sitagliptin, saxagliptin, vildagliptin) adható monoterápiában is, más vércukorcsökkentőkkel való kombinálhatóságuk a törzskönyvi előírások függvényében változik. Beszűkültes veseműködés esetén a napi dózis csökkentendő, ez alól kivétel a linagliptin, amely esetében dózismódosításra nincs szükség egészen alacsony eGFR-értékig.

A GLP-1-RA-k közül a rövid hatású változatok esetében dózistitrálás szükséges. A naponta kétszer adandó exenatid esetében a kezdő adag 2×5 µg, ami panaszmentesség esetén négy hét elteltével 2×10 µg-ra emelhető. A lixisenatid kezdőadagja 1×10 µg, amit két hét elteltével 1×20 µg-ra kell emelni. A napi egyszer adagolandó liraglutid jóval hosszabb hatástartamú az előzőeknél, ezért a hosszú hatású származékok közé sorolják. Kezdőadagja 1×0,6 mg, ami két hét elteltével 1×1,2 mg-ra emelhető. A kívánt hatás elmaradása esetén az adag egy hónap elteltével tovább növelhető 1×1,8 mg-ra. A heti egyszeri exenatid adagja heti 1×2 mg, amelyet mindig a hét azonos napján kell beadni, folyamatos adagolás esetén a terápiás szint az 5–6. hétre alakul ki. A dulaglutid dózisa monoterápiás alkalmazás esetén heti 1×0,75 mg, kombinációs alkalmazásakor heti 1×1,5 mg. Szerkezeti sajátosságai és eltérő szervezeti viselkedése révén a terápiás gyógyszer szint a heti egyszeri exenatidhoz viszonyítva valamivel előbb, már a 2–3. héten kialakul. A szubkután adagolt semaglutid kezdeti adagja hetente 1×0,25 mg. Négy hét után a dózist hetente 1×0,5 mg-ra kell növelni. Legalább 4 hetes kezelés után a glykaemiás kontroll javítása érdekében az adag tovább növelhető heti 1×1,0 mg-ra.<sup>188,189,190</sup> A korábbi injektábilis semaglutid mellett 2021-ben elérhetővé vált a semaglutid per os adható, tablettás változata is. A napi dózist fokozatosan kell felépíteni (1×3 mg – kezdő adag, 1×7 mg – átlagos felnőtt dózis, majd 1×14 mg – maximális felnőtt dózis, havonta emelkedve) a potenciális gastrointestinalis mellékhatás elkerülése/csökkentése

érdekében. A gyógyszer csak üres gyomorból szívódik fel megbízható módon, erre a körülményre a betegek figyelmét mindig fel kell hívni.

### SGLT-2-gátlók

A vesék proximális tubulusainak S1 szegmentumában elhelyezkedő nátrium-glükóz kotranszporter (SGLT)-2 reverzibilis gátlása útján fokozzák a glükózuriát. Vércukorszint csökkentő hatásuk független mind az inzulinválasztástól, mind az inzulinhatástól. Rendszeres adásuk esetén napi 70 gramm glükóz ürülhet a szervezetből.<sup>191</sup> Hazánkban a dapagliflozin, az empagliflozin és az ertugliflozin érhető el. Monoterápiában átlagos HbA<sub>1c</sub>-csökkentő hatásukat 0,6–0,8%-osnak találták. Adhatóak metforminnal, illetve szulfanilurea-típusú szerrel kettős, sőt hármas kombinációban is. Alkalmazási előírása megengedi inzulinnal együtt történő adását is. A dapagliflozin napi adagja 1×10 mg, az empaglifloziné 1×10 mg vagy 1×25 mg, az ertuglifloziné pedig napi 1×5 mg vagy 1×15 mg. Kellemetlen, de ártalmatlan mellékhatásként a genitális mikotikus infekciók gyakoribb voltát figyelték meg. Ritka, de súlyos szövődményként euglykaemiás ketoacidosis alakulhat ki.<sup>192</sup>

### Szulfanilureák

Az étkezésre bekövetkező inzulinválasztás első vagy mindkét fázisát serkentik, de fokozzák a bázisinzulin termelődését is. E tulajdonságuk eredményezi a vércukorszint csökkenését, de potenciális mellékhatásukat, a vércukor esését (hypoglykaemiát) is. A szulfanilurea-receptorhoz való kötődésük alapján megkülönböztetünk pancreas-szelektív (gliclazid és a funkcionálisan pancreas-szelektív glimepirid) és nem szelektív – más szövetek, elsősorban a kardiovaszkuláris rendszer szulfanilurea-receptoraihoz (káliumcsatornához) is kötődő – vegyületeket (az összes többi készítmény). Ez utóbbiak a glimepirid kivételével gátolják az ischaemiás prekondicionálás mechanizmusát. Választásuk (gliclazid, glimepirid; beszűkült veseműködés esetén gliquidon) elsősorban finansziális gondok felmerülésekor jöhet szóba, ha a hypoglykaemiakockázat alacsony.<sup>183,193</sup> A GUIDE vizsgálat adatai szerint a gliclazid MR a hypoglykaemia-kockázat szempontjából

kedvezőbb, mint a glimepirid.<sup>194</sup> A gliclazid (kivételes esetben a glibenclamid) adásának speciális területét képezheti a MODY típusú diabetesz.<sup>82</sup>

### Inzulin

A 2-es típusú diabeteszben szóba jövő inzulinterápiát az Ajánlás 34–Ajánlás 37 rész tekinti át.

### Kettős, GIP/GLP-1-RA-k

A 12. táblázatban nem szereplő hatástani csoport (miután 2022-ben hazánkban nem érhető el). Indokolt azonban röviden említeni, miután első képviselőjét (tirzepatid) a 2-es típusú diabetesz kezelésére az Egyesült Államokban 2022-ben már regisztrálták, az Európai Unió 2022 második felében szintén befogadta a készítményt. Remélhető ezért, hogy ez a készítmény a terápiás palettát a közeljövőben már hazánkban is bővítheti.

A GLP-1 inzulin- és glükagonválasztást érintő hatásai egészségesekben és 2-es típusú diabeteszben már hosszabb ideje jól körvonalazottak, a GIP hatásainak diabeteszben való érvényesüléséről alkotott korábbi ismereteink új megfigyelések tükrében alapvetően módosultak. A korábbi állásponttal szemben – miszerint inzulinválasztást serkentő hatása nem érvényesül – az újabb ismeretek azt támasztják alá, hogy a GIP az inzulinszekréció és a glükagonválasztás szabályozásában úgynevezett „bifunkcionális vércukorstabilizáló tényezőként” viselkedik. Nem cukorbeteg személyeken a vércukorszint étkezéseket követő emelkedésekor erőteljesen serkenti az inzulinszekréciót, de nem hat a glükagonválasztásra (sőt, gátolja azt). Éhezéskor vagy hypoglykaemia fellépése esetén azonban fokozza a glükagon release-t (míg az inzulinválasztás változatlan marad). Ez a felismerés vezetett a két inkretinreceptor egyidejű stimulálásának, a „twincretin” alkalmazásának gondolatához: az inzulintermelés serkentése tekintetében erősíthetik egymás hatását, a zsírszöveti hatások tekintetében pedig – a GLP-1 ebben a tekintetben neutrális, a GIP lipotrop természetű – kiegészíthetik egymást. Az elsőként az Egyesült Államokban regisztrált készítmény, a tirzepatid úgynevezett kiegyensúlyozatlan duális agonista, erőteljesebb GIP-hatással. A regisztrációhoz szükséges randomizált,



kontrollált vizsgálatok (SURPASS, SURMOUNT) során anyagcsere-javító és testsúlycsökkenést elősegítő természete erőteljesebbnek bizonyult a metaanalízisek alapján ebben a tekintetben leghatékonyabbnak talált semaglutidénál. Az eddigi megfigyelések szerint keringési hatások tekintetében biztonságos, de kemény végpontú kardiovaszkuláris biztonságossági tanulmányok eredménye még nem áll rendelkezésre. Parenterálisan, szubkután injekció formájában alkalmazandó, hetente egy alkalommal, fokozatos dózisemeléssel.<sup>195,196,197</sup>

### Kezelés inzulinnal 2-es típusú diabéteszben

A jelenlegi fejezet áttekinti a 2-es típusú diabéteszben alkalmazható inzulinterápia általános elvét (amely napjainkra sokat változott a korábbi évekhez képest), a fejezet az inzulinterápia válfajaival, illetve kombinációs kezelési lehetőségeivel folytatódik, majd a komplex inzulinkezelési rendszerek deeszkalációjának kérdéskörével zárul.

#### Ajánlás 34

2-es típusú diabéteszben a GLP-1-RA-terápia preferálandó az inzulinkezeléssel szemben, ha a beteg körülményeinek mérlegelése nyomán a GLP-1-RA-készítményre épített terápiás rezsim ténylegesen megvalósítható. **(A)**

Hosszú éveken keresztül széles körben elterjedt volt az a terápiás megfontolás, hogy olyan esetekben, amikor életmódkezelés + orális antidiabetikum megfelelő javallattal és adagban történő alkalmazása három hónap elteltével sem biztosítja a kívánt glykaemiás kontrollt ( $HbA_{1c}$  6,0–8,0%), felmerül az inzulinkezelés bevezetésének szükségessége. Napjainkban azonban más terápiás megoldási lehetőségek kerültek előtérbe az új, innovatív antidiabetikumok elérhetősége révén. Az a nézet alakult ki, hogy az inzulinkezelés indítását érdemes a diabétesz kórelfolyásának minél későbbi szakaszára eltolni, mivel az új antidiabetikumok egy része jobb terápiás opciót biztosíthat. Elsősorban az injektábilis, nem inzulinszerű készítmények (GLP-1-RA-k) jelentenek terápiás alternatívát, mert hosszú ideig jó anyagcserehelyzetet biztosítanak az inzulinra jellemző előnytelen mellékhatások (testsúlygyarapodás, hypoglykaemia-kockázat növekedése)

nélkül.<sup>188</sup> Egyes készítményeknél kardiovaszkuláris/renális előny várható, ami fontos mérlegelési körülmény. Egyre több hazai tapasztalat áll rendelkezésre a GLP-1-RA + bázisinzulin-analóg fix kombinációval is, amely szintén a teljes inzulinterápiára való fordulás érdemi alternatíváját jelenti.

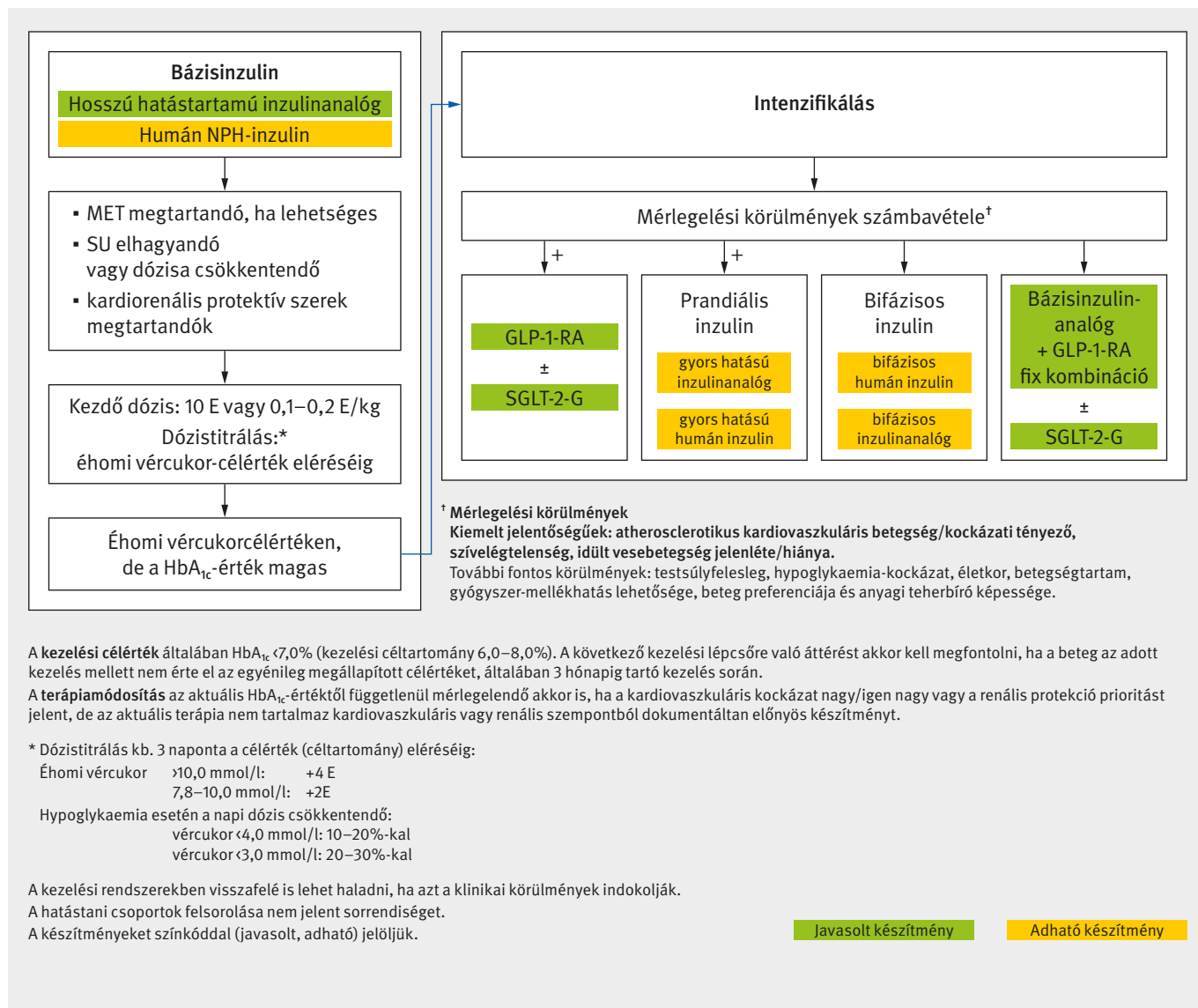
#### Ajánlás 35

A 2-es típusú cukorbetegségben szenvedők körében az inzulinkezelés számos válfaja közül lehet választani, a mérlegeléskor mindig figyelembe kell venni az adott beteg egyéni tulajdonságait, körülményeit. **(E)**

Már évek óta mérlegelni indokolt az életkort, a várható életkilátásokat, a diabétesz időtartamát, a hypoglykaemia-kórtörténetet és -kockázatát, a kardiovaszkuláris szövődmények és egyéb társbetegségek jelenlétét, a várható testsúlygyarapodást, továbbá a beteg életvitelét, életkörülményeit és a glykaemiás kontroll megvalósíthatóságát.<sup>4</sup> Az idősebb betegek körében az orális antidiabetikum + bázisinzulin kombinációja (BOT-terápia: basal insulin supplemented oral treatment) évekkel ezelőtt népszerű volt, de a stabil életvitelű betegek körében helye lehet a konvencionális inzulinterápiának, illetve a szemiintenzív és prandiális premix rezsimnek is. A betegek kis hányadában végül ICT (intenzív konzervatív inzulinterápia) felépítésére is sor kerülhet. Függetlenül attól, hogy egy 2-es típusú cukorbeteg esetében végül milyen inzulinkezelési rezsim mellett születik döntés, a korábbi metforminterápia megtartása indokolt, ha nincs mellékhatás vagy kontraindikáció. A korábbi szulfanilurea elhagyandó vagy a dózis jelentősen csökkentendő a hypoglykaemia elkerülése érdekében.

Korábban orális antidiabetikus kezelésben részesülő beteg esetében a kezdő inzulinterápia igen gyakran esti bázisinzulin bevezetését jelenti, ez esetben preferálandók a bázisinzulin-analógok. A dózis fokozatosan titrálendő, ehhez az éhomi vércukorérték alakulása nyújt segítséget. Ha az éhomi vércukor célértéken van, de a  $HbA_{1c}$ -érték magas, akkor prandiális inzulin hozzáadása vagy bifázisos (premix) inzulin adása válhat szükségessé. Ebben a stádiumban mérlegelendő a GLP-1-RA és/vagy SGLT-2-gátló hozzáadása vagy GLP-1-RA és bázisinzulin-analóg





4. ábra. Az inzulinterápia intenzifikálása 2-es típusú diabeteszben (kiindulási helyzet: bázisinzulin-terápia)

fix kombináció választása (4. ábra). A kezelési lépések kétirányúak, adott esetben a terápiában visszafelé is haladhatunk, ez a terápiás deeszkaláció, l. Ajánlás 38.

#### Orális antidiabetikum + bázisinzulin kombinációja (BOT-terápia)

A bázisinzulin-hatás biztosítására bázisinzulin-analógot alkalmazunk, NPH-inzulin adására lényegében csak

anyagi gondok esetén szokott sor kerülni. Régebben az inzulint a kívánt éhomai vércukorszint elérése érdekében lefekvéskor (a magyar nyelvben is meghonosodott angol kifejezéssel „bedtime”) adagoltuk. A hosszú hatású inzulinalalógok (glargin 100 E/ml, detemir, glargin 300 E/ml, degludek) forgalomba kerülése lehetővé tette a beadás más időpontra helyezését. Alkalmazásuk emellett nemcsak az éhomai, hanem az étkezések előtti (preprandiális) vércukorszintek kedvezőbb alakulását is elősegítheti.<sup>199,200</sup>

A BOT-kezeléstől 8,5%-os HbA<sub>1c</sub>-érték felett általában kevésbé várható hosszú távú eredmény.

### **Orális antidiabetikum + prandiális (humán reguláris, gyors hatású) inzulin kombinációja**

Napjainkban elvétve használt kezelési forma. Ez a kombináció olyan esetekben választható, amikor az inzulinválasztást serkentő antidiabetikum adása nem jön szóba, vagy metformin és inzulinszekretagog hatású szer együttadása a kívánt posztprandiális vércukorcsökkenést nem biztosítja, de az éhomi vércukorszint a beállított kezelés mellett elfogadható. Fenti megfontolás alapján metformin és étkezések előtt (prandiálisan) alkalmazott gyors hatású inzulinanalóg együtt adása is szóba jöhet azon ritka esetekben, amikor a metformin a kívánt mértékű bázisinzulin-hatást biztosítja, de a posztprandiális vércukor-emelkedés kifejezett és más módon biztonságosan nem csökkenthető.

### **Konvencionális inzulinkezelés humán inzulinnal 2-es típusú diabetes mellitusban**

A 2-es típusú diabetesben szenvedő, általában idősebb betegeknél választható, ami általában napjában kétszer adott, bifázisos (gyors és intermedier hatástartamú komponens 25/75 vagy 30/70 arányban tartalmazó) humán inzulin adását jelenti. Ilyen esetekben a reggeli és esti inzulinadagok aránya 2: 1, vagy 3: 2 szokott lenni. E betegek életmódja, étrendje ugyanis eléggé stabil, a konvencionális kezelés viszonylag könnyen kivitelezhető, az esetek többségében az elért eredmény is megfelelő.<sup>142</sup>

### **Bifázisos inzulinanalógok adása 2-es típusú diabetesben**

Az inzulinanalógot tartalmazó bifázisos inzulinkészítmények is választhatók a 2-es típusú cukorbetegség kezelésére. Bár adhatók napjában kétszer, reggel, illetve az esti főétkezés előtt, régebben népszerű volt a napi háromszori, a három főétkezéshez kapcsolódó alkalmazásuk. E kezelési formát intenzív keverékterápiaként (intensive mixture therapy: IMT), vagy prandiális premix kezelésként (prandial premix therapy: PPT) említették. A magas

gyorskomponens-arányú változat adása akkor javasolt – általában reggel, az esetek egy részében ebéd előtt is –, ha az érintett személy nagyobb szénhidrát-tartalmú ételeket fogyaszt. Sok betegben azonban a kezelés bonyolultságának elkerülése érdekében mindhárom főétkezést megelőzően azonos összetételű keverék adása a célszerű.<sup>201</sup>

### **Szemiintenzív humán inzulinkezelés 2-es típusú diabetes mellitusban**

A betegek egy részében régebben úgynevezett szemiintenzív kezelési formát is választani lehetett, főleg akkor, ha az étkezések között inkább a vacsora volt a hangsúlyos. Ilyenkor reggeli előtt humán bifázisos inzulin, délután öt óra körül gyors hatású és lefekvéskor intermedier típusú humán inzulint választottunk, amivel a vacsoratáji vércukor-emelkedés jól kivédhető, s a másnap reggeli, éhomi vércukorérték sem magas. Egy másik kezelési lehetőséget jelentett a kétszer (reggel-este) adott bifázisos humán inzulin kiegészítése gyors hatású inzulinnal a déli órákban, az ebéd előtt (ha ez az étkezés jelentősebb). A bifázisos inzulinanalógok forgalomba kerülésével a szemiintenzív humán inzulinkezelés lényegében kiszorult a gyakorlatból.

### **Intenzív konzervatív inzulinkezelés (ICT) 2-es típusú diabetes mellitusban – szekvenciális intenzifikálás prandiális inzulinanalóggal**

A 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegek egy részében végül intenzív konzervatív inzulinkezelésre (ICT) kerülhet sor. Az inzulinkezelés intenzifikálása prandiális inzulinanalóggal szekvenciálisan/lépcsőzetesen is megvalósítható, az azonnali teljes bázis-bólus rendszerhez hasonló hatékonysággal és biztonságossággal. Ezt a megoldást régebben a nemzetközi gyakorlatban erősen szorgalmazták. Ilyen esetben az analóg BOT-kezelés elégtelensége esetén a prandiális inzulinnal való kiegészítés úgy valósulhat meg, hogy első lépésben egy étkezési inzulininjekcióval egészül ki a bázisinzulinkezelés, a legnagyobb szénhidrát-tartalmú étkezés vagy a legnagyobb posztprandiális vércukor-emelkedéssel járó étkezés vagy egységesen a reggeli étkezés előtt (bázis plusz kezelésként is szokták említeni). Ha a glykaemiás kontroll nem megfelelő, hasonló módon történik

a második és szükség esetén a harmadik étkezés előtti inzulininjekció bevezetése.<sup>4</sup>

### Ajánlás 36

A 2-es típusú cukorbeteg inzulinkezelési rendszerben az inzulinanalógokat előnyben kell részesíteni a humán inzulinokhoz viszonyítva. **(A)**

Az inzulinanalógok előnyét a megfelelő humán kezelési rendszerhez viszonyítva számos terápiás rezsim során igazolták 2-es típusú diabéteszben. Gyors hatású inzulinanalógok adása mellett mind a posztprandiális vércukorértékek, mind pedig a HbA<sub>1c</sub> szignifikáns mértékű javulását figyelték meg.<sup>202,203</sup> A BOT-terápia ma már klaszikusan bázisinzulin-analóggal történik, miután a glargin U100 inzulinnal, később a detemirrel folytatott vizsgálatok NPH-inzulinnal szemben igazolták az éjszakai hypoglykaemia-események csökkenését.<sup>204</sup> A degludek ugyanakkor előnyösebb volt, mint a glargin U100 inzulin, mind a BOT-, mind a bázis-bolus kezelési rendszerben.<sup>205,206</sup> A degludek előnyét a hypoglykaemia-kockázat csökkenése terén a glargin U100 inzulinnal szemben kettős vak, keresztezett vizsgálatban is igazolták.<sup>207</sup> Glargin U300 inzulin adása esetén – glargin U100 inzulinnal összevetve – azonos glykaemiás kontroll mellett a napi hypoglykaemiás ráta relatív kockázata, valamint a kezelés nyolcadik hetétől az éjszakai hypoglykaemiák relatív kockázata szignifikánsan csökkent.<sup>208,209,201,211</sup> A glargin és a bioszimilér glargin előírt hasonlóságát megfelelő vizsgálatokkal dokumentálták.<sup>212,213</sup> A glargin U300 és a degludek BOT-terápiában alkalmazva a nyílt, randomizált BRIGHT vizsgálatban azonos hatékonyságúnak bizonyult, ugyanakkor a titrálás fázisában a glargin U300 mellett kisebb hypoglykaemia-incidenciát észleltek, de a fenntartó fázisban a hypoglykaemia-incidencia azonos volt.<sup>214</sup> A szintén nyílt és randomizált CONCLUDE vizsgálatban ugyancsak BOT-terápiában alkalmazva a glargin U300 inzulint és a degludeket, az utóbbi mellett jobb glykaemiás kontrollt igazoltak. Az elsődleges végpontként vizsgált súlyos vagy mérésrel igazolt tüneti hypoglykaemiák száma a fenntartó kezelési periódusban nem különbözött, azonban a szekunder megerősítő végpontok közül 11 hypoglykaemia-végpont szignifikáns előnyt mutatott a degludek javára.<sup>215</sup> A CONFIRM

vizsgálatban „való világ” adatgyűjtés keretei között jobb anyagcserét és kisebb hypoglykaemia-rátát találtak BOT-kezelésben alkalmazott degludek mellett glargin U300 inzulinhoz képest.<sup>216</sup> A glargin U100 inzulin és a degludek hosszú távú primer kardiovaszkuláris végpontú vizsgálatban kardiovaszkuláris szempontból biztonságosnak, malignitás szempontjából neutrálisnak bizonyult.<sup>217,218</sup>

### Ajánlás 37

Inzulinkezelésben részesülő 2-es típusú cukorbeteg esetében az inzulininterápia intenzifikálása helyett GLP-1-RA és/vagy SGLT-2-gátló készítménnyel történő kombinációja javasolt, ha azt a társuló körülmények (anyagcserehelyzet, kardiovaszkuláris/renális kockázat, testsúlyfelesleg, hypoglykaemia-kockázat) indokolják. **(A)**

Ez a kezelési lehetőség a bázisinzulin + GLP-1-RA készítmények szabad vagy fix kombinációjával valósítható meg. Ezek a kezelési rendszerek a bázisinzulin prandiális inzulinval történő intenzifikálásának alternatíváját jelentik. E kombinált kezelési forma patogenetikai háttere, hogy a bázisinzulin jól kontrollálja az éhomi és étkezési előtti vércukorértékeket, a hozzáadott GLP-1-RA pedig a posztprandiális vércukorérték csökkentését biztosítja.<sup>219,220</sup> A bázisinzulin, illetve a napi vagy heti adagolású GLP-1-RA szabad kombinációja lehetővé teszi, hogy a kezelés két komponensének dózisa külön-külön változtatható legyen. A kombinálásakor a mindenkori gyógyszer alkalmazási előírásában rögzítettek a mérvadók.

A bázisinzulin + GLP-1-RA fix kombinációja a bázisinzulin-kezeléshez képest kedvezőbb glykaemiás kontrollt, alacsonyabb hypoglykaemia-kockázatot és kedvezőbb testsúlyprofilot biztosít.<sup>221</sup> A degludek + liraglutid kombináció kezdő adagja inzulinnai betegek esetében 10 adagolási egység, korábban bázisinzulint vagy GLP1-RA-t kapó betegek esetében 16 adagolási egység, ami a megelőző három nap éhomi vércukorértékek átlagának megfelelően titrálendő tovább. A degludek + liraglutid fix kombinációval végzett 3-as fázisú vizsgálat szerint azonos glykaemiás kontrollt eredményezett a bázis-bolus kezeléssel, de testsúlycsökkenést okozott a testsúlynövekedéssel szemben, a napi teljes inzulinigény kisebb volt, és a hypoglykaemia-kockázat csökkent.<sup>222</sup> A glargin U100

+ lixisenatid fix kombinációját szintén 10 adagolási egységgel javasolt kezdeni, ha a beteg korábban nem részesült inzulinkezelésben. Amennyiben a beteg korábban már kapott bázisinzulint, akkor az induló adagolási egység a korábbi inzulin típusától és dózistól függ. A szükséges adag titrálását hetente javasolt elvégezni az éhomi vércukorértékek alapján. A beállításnál figyelembe veendő, hogy a fix kombinációjú készítmény két különböző arányú adagolási lehetőséget biztosító injekciós tollban áll rendelkezésre.

Az inzulinanalóggal folytatott bázis-bólus kezelés alternatívája lehet még a GLP-1-RA + prandiális gyors hatású inzulinanalóg szabad kombinációja is, melynek előnyei a dulaglutid és naponta többször adott prandiális lisproinzulin együttes adásával kapcsolatban igazoltak.<sup>223</sup>

Mind bázisinzulin, mind napi többszöri inzulin adás esetén kombinációs lehetőség az SGLT-2-gátló. A kombináció logikus, mivel az inzulin hatását jól kiegészíti az inzulintól független hatásmechanizmusú SGLT-2-gátló, a glykaemiás kontroll javulása a testtömeg és a vérnyomás csökkenésével társul, a hypoglykaemia-kockázat növekedése nélkül. Az együttes adás a napi inzulinigény csökkenését eredményezi.<sup>224,225,226</sup>

### Ajánlás 38

A 2-es típusú cukorbetegség körében – ha a körülmények indokolják, illetve lehetővé teszik – terápiás deeszkaláció javasolt. **(B)**

A 2-es típusú diabetes mellitus – természetes kórlefordulásából adódóan – előrehaladó, progresszív jellegű, idült megbetegedés. Ezzel a ténnyel áll összefüggésben az, hogy az antihyperglykaemiás kezelés során a terápiában fokozatosan előre kell lépni a megfelelő glykaemiás kontroll biztosítása érdekében. A korábbi szakmai irányelvek egybehangzóan hangsúlyozták, hogy a kezelés intenzifikálása, eszkalációja, a kombinációs terápiák fokozatos, lépcsőzetes bevezetése alapvető szükségszerűség a betegek gondozása során. Az utóbbi években azonban kiderült, hogy 2-es típusú diabetesben helye van az antidiabetikus terápiában való visszafelé lépésnek, összetettebb kezelési formák helyett egyszerűbb terápiák választásának is. Ez a terápiás deeszkaláció, amelynek lehetőségével napjainkban – a bővülő terápiás lehetőségek nyomán – egyre gyakrabban élünk.

A 14. táblázat összegzi azokat a klinikai körülményeket, amikor 2-es típusú diabetesben a terápiás deeszkaláció lehetőségét indokolt mérlegelni.<sup>227</sup> Elsőként a hypoglykaemia kockázatát növelő terápiákat (inzulin, szulfanilurea) kell górcső alá venni. Különösen időskorban, társuló betegségek esetén gyakran „a kevesebb több”, azaz a beteg javát az szolgálja, ha egyszerűbb, könnyebben kivitelezhető, a hypoglykaemia lehetőségét mérséklő kezelési rendszerre való visszalépés mellett döntünk. Hazai adatok szerint a korábbi inzulinrezsimek egyszerűsítése (deeszkalációja) történhet GLP-1-RA és bázisinzulin-analóg fix kombinációjával, jó anyagcserehelyzet esetén. Detektálható C-peptid és relatíve alacsony teljes

14. táblázat. Klinikai körülmények, amikor 2-es típusú diabetesben a terápiás deeszkaláció lehetőségét indokolt mérlegelni<sup>227</sup>

1.	Bariátriai (metabolikus) sebészeti beavatkozás után
2.	Bármely okból bekövetkező jelentős testsúlyvesztés során
3.	Komplex inzulinterápiában részesülő betegek körében, amennyiben <ul style="list-style-type: none"> <li>• évek óta változatlan a kezelés, de annak indokoltsága kétséges,</li> <li>• újonnan, indokoltan megkezdett a kezelés, de a terápia folytatásának újraértékelése elmaradt,</li> <li>• szülést követően, ha a várandósság alatt vagy pregesztációs gondozás során inzulinterápia kezdésére volt szükség,</li> <li>• az átmenetileg indokolt napi többszöri inzulinadás további szükségességének megítélése elmaradt, pl. sebészeti beavatkozás vagy interkurrens betegség után</li> </ul>
4.	Renális funkció romlása
5.	Előrehaladó életkor, komorbiditások megjelenése
6.	A beteg szociális helyzetének romlása

napi inzulin dózis esetén a napi két, három vagy négy alkalommal adagolt inzulin felváltható a napi egyszeri adagolású fix kombinációval, ami fenntarthatja a megfelelő anyagcsereállapotot, előnyösebb hatása lehet a testsúlyra és csökkentheti a napi inzulinigényt, valamint a hypoglykaemia kockázatát is, a korábbi kezeléshez viszonyítva.<sup>228,229</sup>

A jelenlegi szakmai irányelvünkben az antihyperglykaemiás terápia választását szemléltető algoritmusábránál (2. és 3. ábra) a nyilak kétirányúak, azaz az előrelépés szükségességét jelző nyilak mellett megtalálhatók a visszalépés lehetőségét szemléltető, ellenirányú nyilak is. Ezt a kétirányú terápiás lépések lehetőségét már a korábbi irányelvünkben is szerepeltettük.<sup>44</sup> Ez azért helyes, mert így kerül az algoritmusábra összhangba a glükózanyagcsere rendelleneségeit (típusokat és stádiumokat) feltüntető alapvető ábrával (1. ábra). Látható, hogy a 2-es típusú diabetes mellitus stádiumaival összefüggésben változik a terápia – az anyagcsere-rendellenesség romolhat, stagnálhat vagy javulhat, amivel összefüggésben a terápia bővíthet, változatlan maradhat vagy egyszerűsödhet.

### A 2-es típusú diabetes mellitus kezelésének életkori vonatkozásai

A 2-es típusú diabetes kezelésének megválasztásakor a mérlegelendő körülmények között szerepel – többek között – az életkor is. Két életkori csoportra – más-más okból eredően – kiemelt figyelmet indokolt fordítani.

#### Ajánlás 39

A fiatal- és középkorú 2-es típusú cukorbeteg gondozására fokozott figyelmet kell fordítani, miután többletmortalitási és -morbiditási arányuk rosszabb, mint az idősebb életkorúaké. (A)

Mind hazai, mind nemzetközi adatbázis-elemzések<sup>35,36,37</sup> egybehangzóan igazolták, hogy a 2-es típusú cukorbetegek mortalitási és morbiditási mutatói rosszabbak, mint a nem diabéteszes egyéneké. Az úgynevezett többletmortalitási és -morbiditási hányados értéke (mortalitás vagy morbiditás 2-es típusú diabetesben / nem

diabéteszben) fordított összefüggésben áll az életkorról, azaz a fiatal- és középkorú 2-es cukorbetegek többletmortalitási és -morbiditási arányszáma nagyobb, mint az idősebb életkorúaké. További gond, hogy az ezredforduló után a naptári évek növekedésével a trend nem javult, hanem romlott. Mindez arra utal, hogy napjainkban fokozott figyelmet kell fordítani a fiatal- és középkorú 2-es típusú cukorbeteg gondozására annak érdekében, hogy ezt a rossz trendet megállítani, majd megfordítani lehessen.

#### Ajánlás 40

Idős vagy nagyon idős korban a 2-es típusú diabetes mellitus kezelésének általános szabályai mellett speciális szempontokat is figyelembe kell venni. (A)

Az idős (konszenzus alapján >65 év) vagy nagyon idős (>80 év) cukorbeteg aránya a teljes cukorbeteg-populáción belül jelentős, az utóbbi egy-két évtizedben növekvő jellegű, ezt hazai adatbázis-elemzés is igazolta.<sup>23</sup>

A kórismézéskor fontos tudni, hogy a diagnosztikai kritériumok (5. táblázat) nem életkorfüggőek, azok tehát magas életkorban is érvényesek. Tisztában kell lenni ugyanakkor azzal is, hogy a 2-es típusú diabetes az accelerált biológiai öregedés élettani modellje.<sup>230</sup>

A kezelés megtervezésekor mérlegelni kell az érintett személy egészségi állapotát (esetleges kísérőbetegséget), várható élettartamát, életvezetését (aktív / fizikailag korlátozott / fizikailag és mentálisan korlátozott), valamint szociális körülményeit, anyagi tehervállaló képességét. Mindazonáltal a kezelési célok meghatározásakor az életkortól függetlenül kiemelt szempont a kardiovaszkuláris előny és a vesevédelem. A fenti szempontok figyelembevételével mellett előnyben kell részesíteni az alacsony hypoglykaemia-kockázatú gyógyszer-csoportokat.<sup>7</sup> A HbA<sub>1c</sub>-célérték tekintetében az ADA <7,5%-ot javasol az aktív, általános állapotuk alapján „egészségesnek” minősíthető, <8,0–8,5%-ot a többszörös komorbiditással, rövidebb életkilátással rendelkezők esetében.

Az életmód-terápia ebben az életkori tartományban is fontos, természetesen a fizikai aktivitásnak igazodni kell a beteg általános állapotához. Magas életkorban a fizikai



aktivitás leginkább sétálást, kertészkedést jelent a betegek többségében.

Az antidiabetikus terápia megválasztásakor a legfontosabb mérlegelési körülmény az, hogy olyan készítményeket kell választani, amelyek nem növelik a hypoglykaemia kockázatát. Időskorban a hypoglykaemia (olykor a fel nem ismert éjszakai hypoglykaemia) kognitív funkciózavart, szerencsétlen esetben maradandó cerebrális károsodást okozhat, de olykor fatális is lehet, miután a hypoglykaemia növelheti a kardiovaszkuláris események kockázatát is. Fontos mérlegelési körülmény a vese-funkció esetleges károsodása, miután e betegek körében nem ritka a GFR csökkenése. A választott készítmény dózisének minden esetben illeszkednie kell a GFR-értékhez. Idős betegek körében az inzulinterápia lehetőség szerint kerülendő, ha az mégis indokolt, akkor ebben a korban általában a GLP-1-RA + bázisinzulin fix kombináció, BOT-rendszer vagy a kétszeri adagolású előkevert (premix) inzulin elégséges szokott lenni, és az inzulinterápia intenzifikálására nincs szükség. Az élekor előrehaladtával egyre gyakrabban lehet élni a terápiás deeszkaláció lehetőségével.<sup>227</sup>

### A diabetes mellitus kezelése palliatív ellátásban részesülő betegek körében

Daganatos betegségben szenvedő, palliatív kezelésben részesülő cukorbeteg esetében speciális szempontok érvényesülnek a diabetes mellitus terápiájában. Ebben a betegcsoportban az antihyperglykaemiás terápia különbözik a kuratív ellátásban részesülő cukorbetegéknél megszokottaktól, aminek megértetése, elfogadtatása a beteggel, a családtagokkal és a beteget kezelő személyzettel alapvető fontosságú.

#### Ajánlás 41

Palliatív kezelésben részesülő cukorbeteg esetén a diabetes mellitus ellenőrzésének és antihyperglykaemiás terápiájának egyéni, liberálisabb módszerei alkalmazhatók. **(E)**

Azoknál a betegeknél, akiknek a prognózisa kedvezőbb, hónapokra, évekre tehető, eltérő terápiás célokat kell

kitűzni azokhoz képest, akiknél a prognózis órákban, napokban, hetekben mérhető. A beteggel és családjával jó kommunikációs kapcsolatot kell kialakítani, segítséget kell nyújtani ahhoz, hogy megértsék: nem a betegségük elhanyagolását jelenti a diétás megszorítások lazítása (a legfontosabb, hogy a végstádiumú kórképben szenvedő beteg a kedve szerint étkezessen), a szélesebb vércukor-céltartomány (6,0–15,0 mmol/l) bevezetése, a kevesebb vércukormérés. Amennyiben az addig alkalmazott antidiabetikumkezelés már nem biztosít kellő anyagcserekontrollt, a leggyakrabban gliclazid vagy nem megfelelő hatása esetén napi egy alkalommal adott, hosszú hatású bázisinzulin választható 2-es típusú diabetesben. A beteg általános állapotának romlásával ennek dózisa csökkentendő, majd a terminális fázisban a szer el is hagyható. 1-es típusú diabetesben hosszú hatású inzulin adása javasolt, terminális állapotban csökkentett dózisban. Az esetleges szteroidkezelés melletti szénhidrátanyagcsere-zavar kezelése szintén gliclaziddal vagy naponta egyszer adott inzulinnal történhet. A palliatív ellátásban a liberálisabb kezelési rendszer az anyagcsere-kisiklások, a hypoglykaemia és a tüneteket okozó hyperglykaemia elkerülését és az elfogadható életminőséget biztosítja.<sup>231</sup>

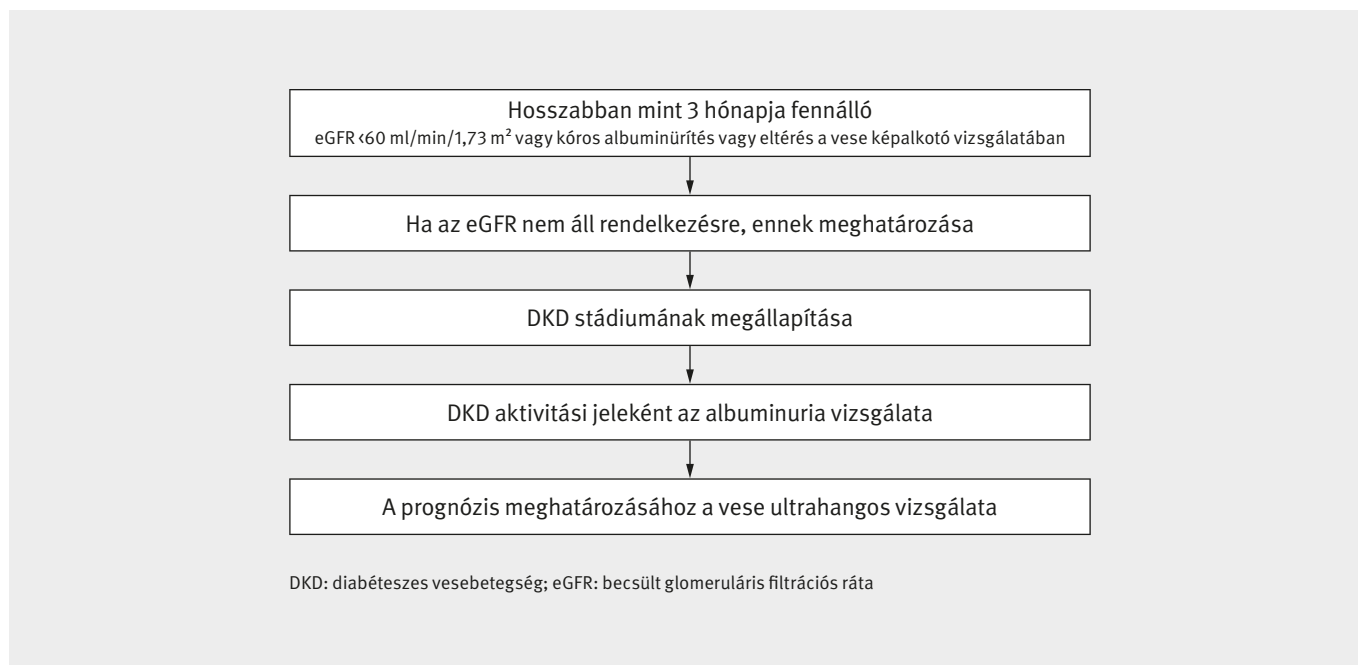
### A vese-funkció jelentősége, a vesevédelem lehetőségei

Cukorbetegségben az idült vesebetegséget diabeteszes vesebetegségnek (diabetic kidney disease, DKD) nevezzük. A DKD diagnózisát és az aktivitás, valamint a progresszió meghatározását az 5. ábra alapján javasolt elvégezni.

A DKD-t a hosszabban (>3 hónap) fennálló csökkent eGFR, a kóros albuminürítés vagy a vese kóros képalkotó vizsgálati jele alapján diagnosztizálhatjuk. A képalkotó vizsgálati jel lehet vesemegnagyobbodás parenchyma-kiszéledéssel a DKD kezdetén és lehet vesezsugorodás parenchymacsökkenéssel a kórlefordulás végén.

Amennyiben a DKD diagnózisa az albuminuria vagy a képalkotó vizsgálat alapján történt, szükséges az eGFR meghatározása is, mert így tudjuk megadni a DKD stádiumát és ez alapján tudjuk meghatározni, hogy antidiabetikum adható-e, illetve az milyen dózisban alkalmazható.

Tartósan változatlan kezelés mellett újonnan megjelenő kóros albuminuria vagy annak növekedése a DKD



5. ábra. A diabéteszes vesebetegség diagnózisa, aktivitásának és progressziójának követése

aktivitási jeleként értékelendő, aminek terápiás következménye kell, hogy legyen.

A DKD prognózist illetően a vese ultrahangos vizsgálata során mért veseátmérő- és veseparenchyma-változások fontos információt szolgáltatnak.

Az utóbbi években paradigmaváltás következett be a cukorbeteg antidiabetikus kezelése révén megvalósuló vesevédelemben.<sup>5,6,7,58</sup> A bizonyítékokon alapuló orvoslás rendszerében közepesen erős szekunder végpontokra vagy post hoc analízisre alapozva,<sup>164,165,174,175,176,177,232,233</sup> de újabban erős, renális primer végpontú vizsgálatra<sup>234,235</sup> építve is megállapítható, hogy az új és hatékony antidiabetikumok némelyike csökkent a vesevégpont kialakulásának kockázatát. Lezárult két, SGLT-2-gátlót tanulmányozó, randomizált, kontrollált vizsgálat (DAPA-KD, EMPA-Kidney), amelyek primer vesevégpontúak voltak és igazolták, hogy a dapagliflozin és az empagliflozin hatékony vesevédelmet nyújt mind cukorbetegben, mind nem cukorbetegben.<sup>168,171</sup>

Az eddigi tanulmányok vesevégpontja általában kombinált volt: macroalbuminuria + tartós szérumkreatininszint-kétszereződés + tartós eGFR-vesztés +

végállapotú veseelégtelenség + veseeredetű halál, vagy ugyanez a macroalbuminuria nélkül. Néhány tanulmány vizsgálta a gyógyszer eGFR-stabilizáló hatását is, ami egy közepesen erős végpontként minősíthető (erősebb, mint a kóros albuminürítés, de gyengébb, mint pl. a végállapotú veseelégtelenség). Ezeknek a végpontoknak a változása alapján szabjuk meg a veseállapotot figyelembe vevő antidiabetikus terápiát.

A DKD jelenléte két okból is módosíthatja az antidiabetikus kezelést. Egyrészt DKD-ban preferálandók az arra kedvezően ható antidiabetikumok, másrészt az eGFR csökkenésével összefüggésben egyes gyógyszereket el kell hagyni, másoknak a dózist csökkenteni kell.

#### Ajánlás 42

A glykaemiás kontroll optimalizálása alapvetően fontos a DKD megelőzése és a progresszió lassítása érdekében. **(A)**

Ezt az általános elvet 1-es típusú diabéteszben a DCCT és a DCCT/EDIC,<sup>117,118,119</sup> 2-es típusú diabéteszben pedig

a UKPDS és utánkövetéses elemzése<sup>148,149,150</sup> meggyőző erővel igazolták, az adatok mára már tankönyvi adattá szilárdultak.

#### Ajánlás 43

2-es típusú cukorbetegség és vesebetegség esetén a DKD progressziója és a nagy kardiovaszkuláris kockázat mérséklése érdekében SGLT-2-gátló készítmény alkalmazása javasolt, ha a vizelet albumin/kreatinin hányados >20 mg/mmol **(A)** vagy <20 mg/mmol. **(B)**

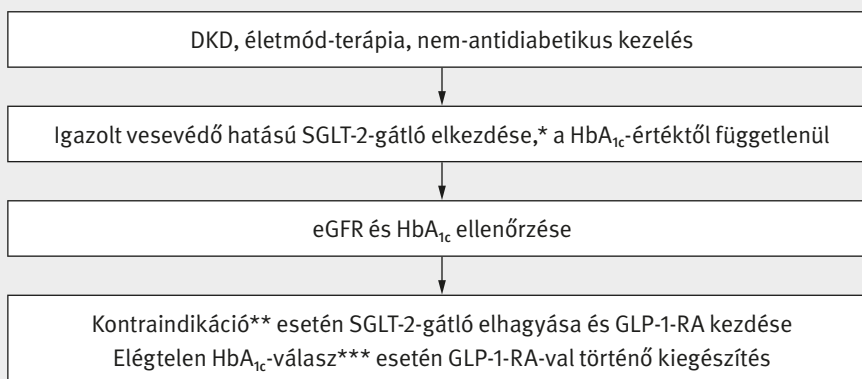
Számos antidiabetikum használatos a cukorbeteg-gondozás során. 2-es típusú cukorbetegség és vesebetegség esetén a DKD progressziója és a nagy kardiovaszkuláris kockázat mérséklése érdekében SGLT-2-gátló készítmény alkalmazása javasolt, ha a vizelet albumin/kreatinin hányados >20 mg/mmol vagy <20 mg/mmol.

Ismert, hogy ma már a DKD-s betegek nagyobbik része normoalbuminuriás. Míg az SGLT-2-gátlóval és

GLP-1-RA-val az eddig kóros albuminuriások körében végzett vesevizsgálatok a hatékonyságukat bizonyították, addig ahol normoalbuminuriások is bevonásra kerültek, ott nem volt szembetűnő a vesehatás (EMPA-KIDNEY normoalbuminuriás alcsoport analízise). Ugyanakkor, egy kardiovaszkuláris végpontú vizsgálat, a DECLARE-TIMI másodlagos, exploratív analízise során az volt kimutatható, hogy a normoalbuminuriások körében is hatékony volt a dapagliflozin a vesevédelemben.<sup>236</sup>

A GLP-1-RA-k alkalmazása megfontolható DKD esetén 2-es típusú diabéteszben, valamint szóba jön SGLT-2-gátlóval történő kombinációja is a HbA<sub>1c</sub>-cél tartomány elérése érdekében (6. ábra). Mind az SGLT-2-gátló, mind a GLP-1-RA esetében fontos kontraindikációt jelent az alkalmazhatósági eGFR-határ.<sup>237</sup>

CKD-ban szenvedő 2-es típusú cukorbeteg vesefunkciótól (eGFR-értéktől) függő antidiabetikus kezelését a 15. táblázat mutatja. Fontos felhívni a figyelmet arra, hogy az eGFR-küszöbértékek az utóbbi években folyamatosan módosultak, dominálón csökkentek.



\* Magyarországon dapagliflozin, empagliflozin, bár az empagliflozin alkalmazási előiratában 2022. 12. 31-én még nem szerepel a DKD terápiás javallatként.

\*\* Dapagliflozin esetén eGFR <25 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, empagliflozin esetén eGFR <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> és egyéb kontraindikáció esetén.

\*\*\* A glykaemiás elégtelenség akkor várható, ha az eGFR <45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, mert ekkor az antihyperglykaemiás hatás mérséklődik.

DKD: diabéteszes vesebetegség; eGFR: becsült glomeruláris filtrációs ráta; GLP-1-RA: GLP-1-receptoragonista

6. ábra. A diabéteszes vesebetegség antidiabetikus farmakoterápiás kezelése 2-es típusú diabéteszben

15. táblázat. Az antidiabetikumok dózisa a vesefunkció (eGFR-érték) függvényében (a mértékegység nélküli számok az eGFR kitüntetett értékeit jelölik)

Gyógyszer	eGFR-érték (ml/perc/1,73 m <sup>2</sup> )					Hemodialízis
	>90	60–89	30–59	15–29	<15	
Metformin	Teljes adag	Teljes adag	45–59: 2000 mg	Nem adható	Nem adható	Nem adható
			30–44: 1000 mg			
Gliclazid	Teljes adag	Teljes adag	Teljes adag	Nem adható	Nem adható	Nem adható
Gliquidon	Teljes adag	Teljes adag	Teljes adag	Teljes adag	Teljes adag	Teljes adag
Glimepirid	Teljes adag	Teljes adag	Teljes adag	Nem adható	Nem adható	Nem adható
Alogliptin	Teljes adag	Teljes adag	30–50: 12,5 mg	6,25 mg	6,25 mg	6,25 mg
Linagliptin	Teljes adag	Teljes adag	Teljes adag	Teljes adag	Teljes adag	Teljes adag
Saxagliptin	Teljes adag	Teljes adag	<45: 2,5 mg	2,5 mg	2,5 mg	Nem adható
Sitagliptin	Teljes adag	Teljes adag	30–50: 50 mg	25 mg	25 mg	25 mg
Vildagliptin	Teljes adag	Teljes adag	50 mg	50 mg	50 mg	50 mg
Dulaglutid	Teljes adag	Teljes adag	Teljes adag	Teljes adag	Nem adható	Nem adható
Exenatid	Teljes adag	Teljes adag	Teljes adag	Nem adható	Nem adható	Nem adható
			<50: Retard nem adható			
Liraglutid	Teljes adag	Teljes adag	Teljes adag	Teljes adag	Nem adható	Nem adható
Lixisenatid	Teljes adag	Teljes adag	Teljes adag	Nem adható	Nem adható	Nem adható
Semaglutid	Teljes adag	Teljes adag	Teljes adag	Teljes adag	Nem adható	Nem adható
Akarbóz	Teljes adag	Teljes adag	Teljes adag	<25: nem adható	Nem adható	Nem adható
Pioglitazon	Teljes adag	Teljes adag	Teljes adag	Teljes adag	<4: nem adható	Nem adható
Dapagliflozin	Teljes adag	Teljes adag	Teljes adag	<25: nem adható	Nem adható	Nem adható
Empagliflozin	Teljes adag	Teljes adag	Teljes adag	Nem adható	Nem adható	Nem adható
Ertugliflozin	Teljes adag	Teljes adag	45-ig kezdhető	Nem adható	Nem adható	Nem adható
Inzulin	Teljes adag	Teljes adag	Empirikus dóziscsökkentés	Empirikus dóziscsökkentés	Empirikus dóziscsökkentés	Empirikus dóziscsökkentés

A metformin azonnal oldódó (IR) változata eGFR 30–45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> tartományban csak csökkentett dózisban (maximum napi 1000 mg), 45–59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> tartományban pedig maximum 2000 mg/nap dózisban adható; adása 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> alatt kontraindikált. Az elhúzódnó hatóanyag-kioldódású (XR) formulációval történő terápiakezdés eGFR <45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> esetén nem javasolt, a már megkezdett kezelés folytatása – 1000 mg-os napi dózisban – egyéni mérlegelést igényel.

## Pancreas- és Langerhans-sziget-transzplantáció

A pancreas- és Langerhans-sziget-transzplantáció csak az 1-es típusú cukorbeteg szelektált hányadában végezhető. Sikeres átültetés esetén viszont a beavatkozással tökéletes normoglykaemia érhető el.

### Ajánlás 44

Szimultán vese- és pancreas-transzplantáció jön szóba olyan 1-es típusú cukorbeteg esetében, akik végstádiumú veseelégtelenség állapotába jutottak és vesetranszplantációra várnak. **(A)**

A pancreas beültetését a világon az esetek 85%-ában kombinált módon, szimultán vese + pancreas-átültetés formájában végzik. Az eredmények felülmúlják a „csak” pancreasbeültetés eredményeit, akár a graft-túlélés, akár az immunológiai „graft-failure” szempontjából.<sup>238,239</sup> Sikeres kombinált vese + pancreas transzplantáció esetén mind az uraemiás toxicosis, mind a szénhidrát-anyagcsere, mind az életminőség jelentősen javul. A microangiopathiás szövödmények közül a nephropathia és a neuropathia javulását írták le, a retinopathia vonatkozásában ellentmondó eredményeket közöltek. A macrovascularis szövödmények az esetek egy részében romolhatnak. Transzplantációt követően a beteg tartós immunszuppresszív kezelést igényel. A műtéti beavatkozás perioperatív mortalitása 3–4%.

Kombinált vese + pancreas transzplantáció végzése indokolt minden olyan 1-es típusú cukorbeteg esetében, aki a végstádiumú veseelégtelenség állapotába került és vesetranszplantációra vár. A világon eddig közel 80 000 transzplantáció történt, többségükben (az esetek kb. 75%-ában) szimultán vese + pancreas átültetés formájában. A betegek 18%-ában a pancreas átültetését a vesetranszplantáció után végezték, az esetek 7%-ában pedig szoliter pancreasátültetésre került sor.<sup>238,239</sup> Nephropathia diabetica esetén a kombinált transzplantáció már akkor mérlegelendő, ha a GFR 30 ml/min alá csökken.

Szoliter pancreastranszplantáció csak kellően szelektált beteganyagban, megfelelő indikáció alapján végezhető. Ilyen indikációk lehetnek

1. a hypoglykaemia-érzet hiánya gyakori eszméletvesztéssel,
2. valódi „brittle” diabétesz,
3. intenzív inzulinkezelés ellenére gyorsan progrediáló retinopathia,
4. súlyos (gyakori ketoacidosishoz vezető) diabéteszes gastroparesis.

A világon eddig mintegy 57 000 pancreasátültetés végeztek, ebből az esetek 75%-a volt szimultán vese- és pancreasátültetés, 18%-ban végezték a pancreas átültetését a vesetranszplantáció után és az esetek 7%-ában szoliter pancreas-átültetés történt.<sup>238,239</sup>

#### Ajánlás 45

Langerhans-sziget-transzplantáció mérlegelhető azoknál a labilis anyagcseréjű, 1-es típusú cukorbetegéknél, akik már egyéb szervtranszplantációban (pl. vese-transzplantációban) részesültek és immunszuppresszív kezelést kapnak. **(E)**

A Langerhans-sziget-transzplantáció során az intervenciós radiológus képernyő alatt katétert vezet a portális vénába és lassú infúzióban juttatja a májba az izolált szigeteket tartalmazó tápoldatot. A szövödmények elhanyagolhatóak, a beavatkozás szükség szerint ismételt, s erre egy idő eltelte után szinte kivétel nélkül szükség is van. A transzplantációt követően tartós immunszuppresszív kezelés szükséges. Az úgynevezett Edmonton-protokoll javította az inzulinmentességet, de gyakori, ismételt szigetinfúzióra volt szükség.<sup>240</sup>

Amíg a pancreastranszplantáció nagy sebészi beavatkozás, a Langerhans-sziget-átültetés alig terheli a beteget. Ezért ez a beavatkozás választandó akkor, ha a beteg általános állapota rossz, vagy ha esetleg már veseátültetésben részesült, és utólag kerül sor a szigettranszplantációra.<sup>241,242</sup>

Hosszabb távon az inzulinadás csak a betegek egy kisebb hányadában válik elkerülhetővé. Ugyanakkor az anyagcsere még a kis mennyiségű inzulintermelés mellett is jelentősen stabilizálódik, a súlyos hypoglykaemiák szinte teljesen elmaradnak.

A 2000-es évek elején az első poszttranszplantációs évben az inzulinmentesség bő 50%, az ötödik évben kb. 20% volt. A közelmúltban az első évben az átlagos graft-túlélés már kb. 78%, az ötödik évben 48% volt. A szigetgraft tartós működését (és így az inzulinmentességet) elősegíti a jól megválasztott immunszuppresszív kezelés, a beültetett graft előzetes sejt kultúrában tartása, nagyobb mennyiségű szigetgraft bevitel, alacsonyabb donor- és magasabb recipiens-életkor. A beavatkozás természetesen ismételt, ha van donorsziget. Az indikációk azonosak a pancreasátültetés indikációjával, de a beavatkozás lényegesen kisebb.<sup>243</sup>

Mivel a donorsziget meglehetősen kevés, próbálkozások folynak pluripotens őssejtekből vagy szomatikus



sejtekből átalakított „szigetsejtek” beültetésével, amit immunhálóba történő helyezés után pl. a szubkután zsírszövetbe helyeznek. Egyelőre csak néhány biztató eredmény áll rendelkezésünkre.

Megemlítjük még, hogy a pancreas egyéb okokból (tumor, krónikus gyulladás) történő eltávolításakor a szervből izolált szigetek autotranszplantációját is sokan végzik, s ennek eredményei igen jók (nyilván a „saját” szigetgraft miatt).

### A súlytöbblet/elhízás kezelése cukorbetegségben

A túlsúly (BMI >25,0 kg/m<sup>2</sup>) és az elhízás (BMI ≥30,0 kg/m<sup>2</sup>) kezelése kiemelt jelentőségű a diabetes megelőző állapotokban és cukorbetegségben. Megszüntetése/mérséklése csökkenti a cukorbetegség előállapotainak diabéteszbe történő átmenetét, mérsékli az inzulinrezisztenciát, javítja a glykaemiás kontrollt, már kialakult diabéteszben csökkent(het)i az alkalmazott vércukorcsökkentő gyógyszerek számát és adagját, továbbá mérsékli az ezen állapotokat kísérő keringési kockázatot.<sup>244,245,246,247</sup> A kockázat – kiemelten az NAFLD/NASH, a HFpEF és az OSAS előfordulása – annál nagyobb, minél nagyobb mértékű és minél hosszabb fennállású a súlytöbblet. Legveszélyeztetettebbek a „morbid elhízással” (BMI ≥40 kg/m<sup>2</sup>) rendelkezők.<sup>7,248,249</sup>

A súlyleadás elősegíthető intenzív életmódkezelés – az étrendi energiatartalom megszorítása és életmódba emelt fizikai aktivitás – bevezetésével<sup>250</sup> (l. Orvosi táplálkozástérápia/dietoterápia és Fizikai aktivitás fejezetek), ennek kiegészítéseként étvágycsökkentő, illetve különböző tápanyagok felszívódását gátló gyógyszerek alkalmazásával,<sup>251</sup> valamint manifeszt diabéteszben az antidiabetikus kezelés megfelelő megválasztásával, a súlyleadást segítő gyógyszerkombináció – GLP-1-RA, SGLT-2-gátló – preferálásával. Ezen a téren a terápiás paletta várhatóan tovább fog bővülni a legújabbban fejlesztett, de még bevezetés előtt álló duális GIP/GLP-1-RA tirzepatid elérhetőségével.<sup>244,245</sup> Jelentős súlytöbblet (BMI >35,0 kg/m<sup>2</sup>) fennállása és a felsorolt lehetőségek kellő eredményességének elmaradása esetén mérlegelés tárgyát képezheti testsúlycsökkentő műtét, a bariátriai sebészet körébe tartozó eljárás végzése is.<sup>244,245,248</sup>

Bariátriai sebészetben a súlyleadást segítő műtétek összességét értjük. Az ide sorolt beavatkozások egy része elsősorban a táplálékfelvételt korlátozza (úgynevezett restrictiv műtéttípusok: gyomorszűkítő, illetve megkisebítő eljárások, pl. csögyomor vagy ingujj-gastrectomia [sleeve gastrectomy: SG]), más része a felszívó felületet hosszabb-rövidebb bélszakasz kiiktatásával csökkenti (úgynevezett malabsorbtív műtéttípusok). A beavatkozások harmadik formáját a két eljárást kombináló beavatkozások (Roux-Y gyomorbypass [RYGB], duodenumszájzattal [DS] összekötött biliopancreaticus duodenumreversio [BPD]) képezik. A hosszú távon legeredményesebbnek tartott megoldások ez utóbbi csoportba tartoznak. Az eljárások egy része reverzibilis beavatkozást jelent (pl. a laparoscoposan alkalmazható gyomorszűkítés [LAGB]), többségük azonban irreverzibilis változást eredményez.<sup>248,249</sup>

#### Ajánlás 46

A súlycsökkentő kezelés első lépése az intenzív életmódkezelés: 6 hónapon belül 5%-os súlycsökkenés előirányzása célszerű minden olyan túlsúlyos 2-es típusú diabéteszes személynek, aki kész a súlyleadásban együttműködni. (A)

Cukorbeteg minden vizsgálata alakalmával elengedhetetlen a tápláltsági állapot felmérése és az adat betegdokumentációban történő rögzítése. A tápláltsági állapot és az érintett személy testsúlya két ellenőrzés közötti változásának ismerete jelentős orientáló tényező az antidiabetikus kezelés megválasztásában.<sup>7,244,250</sup> Célszerű a haskőrfogat rögzítése is, mivel ez a BMI-nél jobban tájékoztat a hasi zsírszövet nagyságára. A hasi zsírszövet nagysága szorosan korrelál az inzulinrezisztencia mértékével.<sup>252,253</sup>

A kezelés megtervezéséhez dietetikus igénybevétele szükséges, a súlyleadás ütemét pedig rendszeres ellenőrzésekkel kell követni. Elengedhetetlen feltétel a beteg motivációjának fenntartása, ami magatartástérápia alkalmazásával biztosítható. A kitűzött kezelési cél akkor teljesíthető, ha a napi energiabevitel a szükséglethez képest 500–750 kcal-val kevesebb.<sup>244</sup> Az étrend csökkentett energiatartalmát célszerű a fizikai aktivitás fokozásával kiegészíteni: túlsúllyal rendelkező 2-es típusú

cukorbetegség esetében szorgalmazni kell a heti >150 perc mérsékelt vagy intenzív fizikai aktivitás életmódba építését. Az aerob, dinamikus aktivitást javasolt 2-3 rezisztencia- és/vagy egyensúly-tréninggel kiegészíteni. Ez utóbbiak különösen ajánlottak idős vagy mozgásukban korlátozott személyek számára.

Azon személyek esetében, akiknél a rövid távú súlyleadás teljesül, a súlycsökkentő kezelés hosszú ( $\geq 1$  év) tartamú folytatása javasolt. Az e programban részt vevők ellenőrzését is havi gyakorisággal kell folytatni. Az anyagcsere mutatók követése mellett kívánatos a testsúly hetenkénti rögzítése is. A dietetikussal történő konzultáció szükség szerinti gyakorisággal ismételni kell.<sup>244</sup>

Rövid tartamú (3 hónapos) jelentős kalóriamegvonással válogatott betegcsoportban szoros ellenőrzés mellett >5% súlycsökkenés is elérhető. A szükséglethez képest napi  $\geq 800$  kcal-val csökkentett (úgynevezett igen alacsony energiataartalmú étrend, intenzív életmódkezelés) alkalmazásával jelentős súlycsökkenés érhető el. Ilyen esetekben azonban fokozott ellenőrzés szükséges. A szoros étrend leállításakor nagyobb a visszahízás esélye a kevésbé intenzív programban részt vevőkön tapasztaltnál képest.<sup>254</sup>

Ha a helyesen beállított életmód-terápia, a súlytöbbletet figyelembe vevő antidiabetikus kezelés és az elhízás kezelésére alkalmazott kiegészítő gyógyszeres terápia ellenére a kívánt súlyleadás elmarad, a kezelés felülvizsgálata szükséges. A diabéteszt kísérő betegségek/állapotok kezelésére alkalmazott gyógyszerek közül kiemelt figyelmet kell fordítani azon készítménycsoportokra, amelyek adását súlygyarapodás kísérheti (pl.: atipikus antipszichotikumok [clozapin, olanzapin stb.], antidepresszánsok [szelektív szerotoninreuptake-gátlók], monoamino-oxidáz-gátlók, glükokortikoidok, progesztineket tartalmazó orális fogamzásgátlók stb.). Egyéb tényezők kizárása esetén mérlegelni kell a súlyleadás elmaradásban feltételezeten szerepet játszó készítmény felváltását is.<sup>244</sup>

#### Ajánlás 47

Bariátriai sebészeti beavatkozás jöhet szóba felnőtt 2-es típusú cukorbetegéknél, ha a BMI  $>35,0$  kg/m<sup>2</sup> és az életmódkezelés, valamint a kiegészítő gyógyszeres terápia a súlyleadás tekintetében érdemben eredménytelen maradt. **(B)**

A beavatkozásból a legtöbbet a BMI  $\geq 40,0$  kg/m<sup>2</sup> értékkel rendelkezők profitálnak, de a beavatkozás szóba jön a BMI  $>35,0$  kg/m<sup>2</sup> értékkel rendelkezők körében is.<sup>255</sup>

Megfigyelések szerint már a bariátriai műtétet követő egy-két hét elteltével javul a glykaemiás kontroll, noha ebben az időben a testtömeg – és vele együtt a kedvezőtlen anyagcserehatások szempontjából meghatározó jelentőségű visceralis zsírszövet mennyisége – érdemben még nem változik. A kedvező hatás hététerében hormonális okot tételeznek fel: a GLP-1-elválasztás felerősödését és szekréciójának rövidebb időn belül történő fokozódását valószínűsítik.<sup>249,256,257</sup> A későbbiekben érvényesül az energiafelvétel csökkenésének hatása is. Megváltozik a microbiom összetétele és a bélhormonok termelődése is. Ez utóbbiban az intestinalis inkretinreceptorok megváltozott táplálékérzékelésének van szerepe.<sup>248,257</sup> A glykaemiás kontroll javulása e műtéten átesett és kiegészítő gyógyszeres kezelésben részesülő személyeknél a vizsgálatok túlnyomó többségében felülmúlta a csak gyógyszerrel kezeltéket.<sup>258</sup> Számos esetben megfigyelték a diabétesz remisszióját is, bár relapszus is előfordulhat. A diabétesz remissziójával összefüggésben a microvascularis szövődmények kialakulásának kockázata is csökken.<sup>259</sup> Fiatalabb életkor, a 2-es típusú diabétesz manifesztálódásától/felismerésétől eltelt rövidebb idő, a beavatkozás előtti alacsonyabb HbA<sub>1c</sub>-érték, magasabb széruminzulin-tartalom, valamint inzulin nélküli antidiabetikus kezelés növeli a diabétesz remissziójának esélyét.<sup>248,260</sup> Prediabéteszes személyeken végzett beavatkozások esetén szignifikáns mértékben csökkent az új diabéteszesetek előfordulása.<sup>260</sup> A teljesség kedvéért meg kell jegyezni, hogy noha ismertek beszámoló a bariátriai műtét anyagcserejavító hatásáról morbid elhízással társult 1-es típusú diabéteszben is, e diabétesztípusban elegendő számú és követési tapasztalat még nem áll rendelkezésre megfelelő következtetések levonásához.<sup>261</sup>

A bariátriai sebészeti beavatkozások költsége magas és van kockázatuk is: a laparoscopos eljárások 30 napos halálózása 0,2% (egyezik más laparoscopos műtétekével), nyílt műtétek esetében azonban 2,1%. A Svéd Obesitas Vizsgálatban a 90 napos halálózás a műtéten átesett csoportban 0,25%, a kontrollcsoportban 0,1% volt.<sup>262</sup>

A 42 ország 185 centrumának bevonásával 2020. 10. 31. és 2022. 05. 01. között folytatott GENEVA vizsgálatban három műtéttípus, az ingujj-gastrektomia (SG), az egy

anasztomózisos gyomorbypass (one anastomosis gastric bypass: OAGB) és a Roux-en-Y gyomorbypass (RYGB) 30 napos morbiditását és mortalitását elemezték. Összesen 6770 személy adatait értékelték. Közülük 3983 esetben SG, 702 beteg OAGB, 2085 személynél RYGB-műtét történt. A csoportokban 649 (16%), 229 (33%), illetve 484 (23%) személy esetében állt fenn 2-es típusú diabétesz is. Az eredmény azt igazolta, hogy a három műtéttípus 30 napos morbiditási és mortalitási adataiban nincs érdemi különbség. Fokozott szövődménygyakoriságot észleltek azon cukorbetegknél, akik inzulinkezelésben is részesültek, illetve akiknél a hypercholesterinaemia jelentős volt.<sup>263</sup>

Posztoperatív mellékhatásként émelygés, híg széklet, dumping-szindróma, hypoglykaemia, hosszabb távon hypovitaminosis (A-, E-, K-, B1-, B12-, folsav-, 1,25-dihidroxi-kolekalciferol-hiány és következményeikként osteopenia, osteoporosis, paraesthesiák megjelenése, szürkületi homályos látás, hyperparathyreosis, hyperhomocysteinaemia) fordulhat elő. Az enterális oxalátfelszívódás fokozódása hyperoxaluriát, oxalátkövek kialakulását segítheti elő. Fokozódhat az epe litogenitása, ami epekövesség gyakoribb előfordulását eredményezheti. Egyes vizsgálatok alkoholizmus és drogfogyasztás gyakoribbá válását figyelték meg az e műtéteken átesettek körében.<sup>264</sup>

A bariátriai műtéten átesett 2-es típusú diabéteszes személyek életen át tartó követést és legalább évenkénti orvosi ellenőrzéseket igényelnek. A beavatkozások túlnyomó többsége irreverzibilis anatómiai változásokat eredményez. A kívánt anyagcsere-javulás és súlyleadás elmaradása vagy kisebb mértéke, továbbá a műtétet követő mellékhatások tartós előfordulása ezért az érintett személy számára fokozott pszichés megterhelést jelenthet. Éppen ezért kiemelt jelentőségű az alkalmas személyek kiválasztása. A beavatkozások mérlegelésének sebészi szempontjait a 16. táblázat foglalja össze.<sup>265</sup>

Egy amerikai feltételrendszerben szerepel a testsúly felső határa is (<450 font, azaz <204,0 kg), a szokásos képkalkoló berendezések technikai korlátai folytán. A kritériumok között feltüntetett BMI-adatok eltérnek az egyes forrásokban.

Bár több kisebb vizsgálat igazolta bariátriai műtétek kedvező glykaemiás és keringési kockázatot csökkentő hatását 30,0–35,0 kg/m<sup>2</sup> közötti BMI-értékkel rendelkező 2-es típusú diabéteszes személyeken is, jelenleg kevés a bizonyíték arra, hogy e beavatkozások ≤35,0 kg/m<sup>2</sup> BMI esetében is biztonsággal ajánlhatók legyenek. Rendkívül nagy a jelentősége a bariátriai műtétekre való alkalmaság előzetes pszichológiai felmérésének.<sup>266</sup>

#### 16. táblázat. Bariátriai műtetre való alkalmasság sebészi szempontjai<sup>265</sup>

- Életkor 18–65 év\*
- BMI >40 kg/m<sup>2</sup>, vagy >35,0 kg/m<sup>2</sup>\*\* és az elhízással összefüggő társbetegségek (pl.: koronáriabetegség, NAFLD/NASH, CPAP-kezelést igénylő OSAS, gyógyszeres kezelést igénylő hypertoniabetegség, osteoarthritis vagy a musculoskeletalis rendszer más súlyos betegsége, dyslipidaemia, asthma, PCOS, infertilitás), illetve a felsoroltakat elősegítő kockázati tényezők fennállása
- BMI 30–35 kg/m<sup>2</sup> és 2-es típusú diabétesz, illetve előállapota fennállása, ha konzervatív kezelés nem vezetett érdemi súlycsökkenésre
- Korábbi, legalább 6 hónapos konzervatív súlyleadó programban való részvétel legalább 5%-os súlycsökkenést biztosító eredménye, a kívánt terápiás cél elérése nélkül vagy tartós siker hiányában
- Vállalható műtéti kockázat
- Stabil pszichéjű személy
- Kellő informáltság és a tartós súlyleadás iránti motiváció megléte
- Elkötelezettség az életmódváltás iránt
- Támogató családi/szociális háttér
- Együttműködési készség a hosszú távú követés vonatkozásában
- Aktív stádiumú skizofrénia és kezelést igénylő depresszió hiánya

\* Kivételes esetekben mérlegelhető 13–17 éves korúaknál is.

\*\* Ázsiai rassz esetében alacsonyabb a BMI-határ.

## Diabétesz és várandósság

A diabetes mellitus a várandóssághoz társuló egyik leggyakoribb kóros állapot. Irodalmi adatok szerint a fogamzóképes korú nők 0,3%-a cukorbeteg. Az esetek egy részében a diabétesz már a várandósságot megelőzően is fennáll. Ez az úgynevezett pregesztációs diabetes mellitus (PGDM) képezi az összes esetek mintegy 10%-át. A nagyobb hányadot –90%-ot – a gesztációs diabetes mellitus (GDM) képezi, azaz a cukorbetegség felismerésére a terhesség idején kerül sor. Ez utóbbi állapot a szülést követően reklasszifikációt igényel: az esetek egy részében a szénhidrát-anyagcsere normalizálódik, más részében IGT, ritkábban manifeszt diabetes mellitus marad vissza. Tekintettel arra, hogy az aktuálisan rendezett anyagcsere-helyzetű asszonyok is egy következő terhesség szempontjából, illetve – ettől függetlenül – életük egész tartama során diabéteszre fokozottan veszélyeztetettnek tekintendők, követésük és szénhidrát-anyagcseréjük időszakos ellenőrzése elengedhetetlen követelmény.

### Prekoncepcionális gondozás, pregesztációs diabetes mellitus

#### Ajánlás 48

Minden  $\geq 14$  éves, újonnan felismert cukorbeteg nő (leány, asszony) figyelmét fel kell hívni arra, hogy tekintet nélkül a diabétesze típusára gyermekvállalás tervezésekor prekoncepcionális gondozáson kell részt vennie. **(A)**

A prekoncepcionális gondozás célja a leendő anya és a születendő gyermek lehető legjobb egészségi állapotának biztosítása, a terhesség anyai és magzati szövődményeinek – elsősorban a fejlődési rendellenességek kialakulásának – megelőzése. A beteg ezzel kapcsolatos felvilágosítása az öt először észlelő vagy gondozó orvos feladata. Az érintett személlyel rendszeres kapcsolatot tartó orvos – háziorvos, gyermekorvos, belgyógyász – feladata a megfelelő gondozóhelyre történő irányítás is. A prekoncepcionális gondozást a kívánt terhességet megelőző fél-egy évvel korábban kell elkezdni. A gondozást minden esetben e

téren jártassággal és megfelelő interdiszciplináris szakmai háttérrel rendelkező centrumban kell végezni.<sup>7</sup>

#### Ajánlás 49

Gyermeget tervező prediabéteszes nő gondozását multidiszciplináris ellátást biztosító szakellátóhelyen javasolt folytatni. **(B)**

Minden pregesztációs, gyermeket kívánó vagy várandóssá vált diabéteszes nő figyelmét fel kell hívni arra, hogy a terhesség során – az addig fel nem ismert, illetve már felfedezett – szövődmények (kiemelt jelentőséggel a retinopathia) progrediálhatnak. Kívánatos ezért már a prekoncepcionális gondozás során felmérni a lehetséges károsodásokat, a retinopathia meglétét/állapotát pedig minden trimeszterben, majd egy évvel a szülést követően is ellenőrizni kell. A prekoncepcionális gondozás során főleg kell mérni a leendő anya egészségi állapotát, diabétesze esetleges szövődményeit – azok aktuális stádiumát – és társbetegségeit, gondoskodni kell a tartósan normoglykaemiás anyagcsere-állapotról. Számos megfigyelés igazolja ugyanis a diabéteszes embriopathia (anencephalia, microcephalia, szívfejlődési rendellenességek, caudalis regressziós szindróma) és az emelkedett HbA<sub>1c</sub>-érték szoros összefüggését, különösen a terhesség első 10 hetében. A szénhidrát-anyagcsere kezelésére – ha az „életmódkezelés” önmagában a kívánt cél elérését nem biztosítja – csak inzulinadás – az intenzív inzulinkezelés valamelyik formája – jön szóba.<sup>267</sup> A prekoncepcionális gondozás feladatait a 17. táblázat, a gondozás során elérendő és fenn tartandó kezelési célértékeket a 18. táblázat foglalja össze.

Gyermeket tervező, illetve várandós 1-es típusú cukorbeteg nők számára több mértékadó vizsgálat eredményei alapján tanácsolt a CGM alkalmazása. Ez idő szerint a kívánatos anyagcserekontroll tekintetében nincsenek külön céltartományok a várandósságra vonatkozóan. A nem terhes állapottal egyezően a kezelési cél, hogy a mért értékek 70%-a a céltartományba (TIR: 3,5–7,8 mmol/l) essen, <25%-uk legyen a célértékek fölött (TAR: >7,8 mmol/l) és legfeljebb 4%-uk a célérték alatt (TBR: <3,5 mmol/l).<sup>267,270</sup>

Obszervációs tanulmányok adatai szerint PGDM esetében a legkedvezőbb terhességi kimenetel akkor várható, ha a koraterhességi HbA<sub>1c</sub> értéke <6,0–6,5%. Az anyai



**17. táblázat.** A preconcepcionális gondozás feladatai az alapellátásban és az intenzív, interdiszciplináris szakellátásban**Az alapellátás során**

Minden generatív korban lévő cukorbeteg nő esetében tisztázandó, hogy a közeljövőben kíván-e gyermeket:

- ha nem: felvilágosítás és hatékony antikoncepció
- ha igen: egyelőre antikoncepció és tervezett preconcepcionális gondozási program elindítása

**Az intenzív, interdiszciplináris szakellátás és gondozás során**

Részletes felvilágosítás és a beteg kooperációjának megnyerése

- részletes táplálkozási útmutatás
  - a kívánt tápláltsági állapot jelentőségének ismertetése
  - az étrend tervezés szempontjainak bemutatása
  - az élvezeti szerek használatának (koffein, alkohol) egyeztetése
  - ételkészítési technikák ismertetése
- életvezetési tanácsadás
  - a rendszeres, mérsékelt intenzitású mozgás életmódba emelése
  - figyelemfelhívás a szélsőséges hőmérsékleti körülmények kerülésére
  - a megfelelő tartamú és minőségű alvás jelentőségének ismertetése
- a diabétesz önmenedzselési technikáinak ismertetése
- a leendő várandósság diabéteszt érintő hatásainak ismertetése (az inzulinérzékenység változása a graviditas előrehaladásával, glykaemiás célok, az ellenőrzési gyakoriság egyeztetése, figyelemfelhívás a fentiek elmaradásából eredő esetleges következményekre)
- kiegészítő gyógyszeres kezelés megbeszélése
  - a társbetegségek miatt alkalmazott gyógyszerek áttekintése
  - folsavpótlás (rutinszerűen 400 µg/nap)
  - a vény nélkül kapható gyógyszerek/termékek használatának egyeztetése
- az immunizáltság áttekintése
  - rubeola
  - varicella
  - hepatitis B
  - influenza
  - egyéb (pl. COVID-19)
- a várandósság diabétesztől független genetikai kockázatának felmérése (egyéni és családi anamnézis alapján: cystás fibrosis stb.)

**Általános vizsgálatok**

- anamnézis, fizikális vizsgálat
- alapvető laboratóriumi vizsgálatok: vérkép, májfunkciós paraméterek, szérum össz-koleszterin, HDL-koleszterin, LDL-koleszterin (mérve vagy becsülve), triglicerid, kreatinin, eGFR, vizeletcukor és -aceton, üledék, szükség esetén vizelettenyésztés, kvantitatív albuminürítés (microalbuminuria)
- EKG, mellkas-rtg
- nőgyógyászati vizsgálat

**Diabéteszes érszövődmények vizsgálata**

- retinopathia: fundusvizsgálat (fundusfotó, indokolt esetben: fluoresceinangiográfia, OCT (optikai koherencia tomográf) vizsgálat
- nephropathia: a vesék állapotának és működésének felmérése (eGFR, microalbuminuria, ultrahangvizsgálat, indokolt esetben nefrológus bevonása)
- neuropathia: a perifériás idegműködés vizsgálata, tájékozódás autonóm neuropathiás károsodás esetleges fennállásáról (indokolt esetben ezek célzott vizsgálata)

**Az anyagcsere-állapot felmérése**

- vércukorszint, vizelettel történő cukorürítés meghatározása
- vércukor-önellenőrzés eredményeinek áttekintése
- HbA<sub>1c</sub> és/vagy szérumfruktózamin meghatározása

**Pajzsmirigy-működés vizsgálata**

Állandó edukáció és motiváció közben a kóros eltérések rendszeres ellenőrzése és kezelése

A tervezett várandósság prognózisának megítélése

- időpontjának optimalizálása („startjel”)
- esetleges ellenjavallatának megítélése



hypoglykaemia-kockázat – egyéb tényezők által meghatározott – eltérő voltára tekintettel azonban a célérték individuális meghatározása javasolt a <6,0 – <7,0% tartományban.<sup>271</sup> A felső tartomány fokozott anyai hypoglykaemia-kockázat esetén mérlegelendő. A második és harmadik trimeszterben a <6,0% HbA<sub>1c</sub>-érték esetén a legkisebb a terhességi korra számított nagy magzat, a koraszülés és a preeclampsia előfordulása. Figyelembe kell venni, hogy a vörösvértest-turnover felgyorsulása és a fiziológias haemodilutio eredményeként a HbA<sub>1c</sub>-érték életani okokból is alacsonyabb várandósságban a nem terhes állapothoz képest. Ezért önmagában a HbA<sub>1c</sub> az anyagcsere monitorozására nem alkalmas, az csak a vércukorértékekkel együtt használható.<sup>267</sup> A hosszabb távú anyagcsereállapotról várandósságban megbízhatóbb képet ad a 3–4 hét glykaemiás kontrollját tükröző szérumszén-dioxid-érték.<sup>272</sup>

A várandósság vállalása bizonyos körülmények esetén nem tanácsos, ezeket a 19. táblázat összegzi.<sup>272</sup> E mellett is hangsúlyozni kívánjuk, hogy az egészségügyi

ellátórendszer feladata csak a tanácsadásra korlátozódhat. Annak eldöntése, hogy a kapott tanács figyelembevételével a várandós nő meg kívánja-e tartani terhességét, vagy sem, a gravida kizárólagos joga. Amennyiben tanács ellenére terhessége megtartása mellett dönt, az egészségügyi ellátórendszer feladata a legoptimálisabb gondozás biztosítása.

### Gesztációs diabetes mellitus (GDM)

A terhesség alatt felismeretlenül maradó emelkedett vércukorszint az anyát és magzatot egyaránt veszélyezteti. Anyai oldalról gyakrabban alakul ki preeclampsia-toxaemia, intrauterin elhalás, koraszülés, magzati oldalról születési időre számított nagy súly (large for gestational age: LGA), szülési trauma, újszülöttkori hypoglykaemia, hypocalcaemia, respiratorikus distress szindróma, hyperbilirubinaemia.<sup>273</sup> GDM után 10 évvel közel 50% a diabétesz kialakulásának kockázata.<sup>274</sup> GDM-es anyák gyermekeinél nő a fiatalkori elhízás, az IGT és a diabétesz kockázata is.<sup>272,273</sup> Mindezen okok folytán a terhesség alatti

18. táblázat. Várandósság alatt követendő „vércukor-célértékek” a különböző társaságok ajánlásában<sup>267,268,269</sup>

Állásfoglalást jegyző szervezet	Éhomi vércukor (mmol/l)	1 órás posztprandiális vércukor (mmol/l)	2 órás posztprandiális vércukor (mmol/l)
ADA, 2022	3,9–5,3	6,1–7,8	5,6–6,7
CDA, 2018	≤5,3	≤7,5	≤6,7
NICE, 2020*	≤5,3	≤7,8	≤6,4
MDT, 2020	3,5–6,0	<7,0	<6,1

ADA: Amerikai Diabétes Társaság, CDA: Kanadai Diabétes Társaság, NICE: angol Egészségminőség Biztosítási Intézet, MDT: Magyar Diabétes Társaság

\* a NICE 2020-as irányelve a várandósság tekintetében a 2015-ös állásfoglalásra hivatkozik

19. táblázat. Klinikai körülmények, amikor a várandósság szakmai szempontok alapján nagy kockázatú (nem tanácsolt) cukorbetegségben<sup>272</sup>

- Kezelésre nem reagáló, látást veszélyeztető proliferatív retinopathia
- A vesefunkció csökkenését eredményező előrehaladott nephropathia
- Panaszokat okozó gastroparesis
- Súlyos ischaemiás szívbetegség
- Magas glikálthemoglobin-szint a koraterhességben (HbA<sub>1c</sub> >10%)
- Diabéteszes ketoacidosis a koraterhességben
- 38 évesnél idősebb cukorbeteg nő, 2 gyermekkel
- Tinédzser diabetika nem tervezett terhessége

szénhidrátanyagcsere-zavarok időben történő felismerése alapvető jelentőségű.

#### Ajánlás 50

A gesztációs diabetes mellitus (GDM) időben történő felismerése céljából teljes körű terhességi diabéteszszűrést kell végezni. (A)

A jelenleg hatályos nemzeti és nemzetközi ajánlások egyezségek a teljes körű terhességi diabéteszszűrés tekintetében, de részben különböznek az alkalmazandó módszert

illetően. Számos tudományos társaság – új irodalmi adatok<sup>275</sup> nyomán – kifejtette álláspontját,<sup>276,277,278,279,280,281</sup> e helyen az MDT által elfogadott állásfoglalást<sup>273</sup> ismertetjük. Az állásfoglalás egy éves felülvizsgálata – az eredeti vállalásnak megfelelően – megtörtént, az interdiszciplináris értekezlet további adatgyűjtést látott szükségesnek és módosításra egyelőre nem tett javaslatot.

A szűrés ajánlott menetét, a GDM-re utaló vércukorhatárértékeket a 20. táblázat mutatja be. A diabétesz tekintetben fokozott kockázatot jelző állapotokat – ahol már koraterhességben is indokolt OGTT végzése – a 21. táblázat foglalja össze.

20. táblázat. Gesztációs diabetes mellitus (GDM) szűrése (az MDT Terhesdiabetológiai Munkacsoportja hatályos állásfoglalása<sup>273</sup>)

1.	Koraterhességben, az 1–12. héten, lehetőség szerint minél előbb, a várandós első laboratóriumi vizsgálata során, manifeszt diabétesz szűrése a terhesgondozás új szakmai javaslatának (EMMI-rendelet) megfelelően. Javasolt módszer: éhomi vércukor vizsgálata és/vagy random vércukor meghatározása. Terhesség alatt manifesztálódott diabétesz kórismézhető,* ha <ul style="list-style-type: none"> <li>• az éhomi vércukor (véna-s plazmában mérve) <math>\geq 7,0</math> mmol/l és/vagy</li> <li>• random (tetszőleges időpontban vett) vércukor (véna-s plazmában mérve) <math>\geq 11,1</math> mmol/l</li> </ul>
2.	GDM szempontjából nagy kockázatú személyeken (l. 21. számú táblázat) manifeszt diabétesz kizárása után a 16–18. terhességi hét között 75 grammos OGTT végzése szükséges a gesztációs hyperglykaemia felismerésére, a 3. pontban felsorolt értékelési szempontokkal. Amennyiben ezen OGTT negatív eredményű, a 24–28. héten megismétlendő.
3.	A terhesség 24–28. hetében 75 grammos OGTT végzése (amennyiben korábban manifeszt diabétesz kizárható volt). Gesztációs hyperglykaemia áll fenn, ha <ul style="list-style-type: none"> <li>• az éhomi vércukor (véna-s plazmában mérve) <math>\geq 5,6</math> mmol/l és/vagy</li> <li>• a kétórás érték <math>\geq 7,8</math> mmol/l</li> </ul> (A cukoroldat elfogyasztása előtt ujjbegyes vércukorméréssel tájékozódó vércukormérés javasolt diabétesz kizárására)
4.	Rizikócsoporthoz tartozóknál a 3. pontban felsoroltak szerint negatív OGTT esetén egyéni mérlegelés alapján a terhesség 30–32. hetében ismételt vizsgálat szöba jön

\* Diabéteszre jellemző panaszok hiányában az érték másik alkalommal történő ellenőrzése szükséges. A két érték eltérése (normális, illetve emelkedett) esetén OGTT végzendő. Az 1. és a 3. pontban szereplő értékhatarok eltérnek. Ennek az az oka, hogy koraterhességben manifeszt diabétesz szűrése, a 24–28. terhességi héten gesztációs hyperglykaemia szűrése történik.

21. táblázat. Gesztációs diabetes mellitus (GDM) szempontjából fokozott kockázatú egyének

- Anyai életkor  $>35$  év
- BMI  $>30$  kg/m<sup>2</sup>
- Diabétesz előfordulása az elsőfokú rokonok között
- Anamnézisben korábbi szénhidrátanyagcsere-zavar
- Terhelő szülészeti anamnézis (halvaszülés, koraszülés, méhen belüli elhalás, fejlődési rendellenességgel világra hozott gyermek,  $>4000$  g-os, illetve terhességi korra számított nagy magzat világrahozatala)
- Ikerterhesség hordozása
- Asszisztált reprodukcióval létrejött terhesség

## Ajánlás 51

A gesztációs diabetes mellitus (GDM) vércukorcsökkenő kezelésének első lépéseként megfelelő étrend és életmód kialakítását (életmódkezelést) kell tanácsolni. **(A)**

A GDM-es esetek többségében életmódkezelés – kvantált, szénhidrát- és energiatartalmában meghatározott, napi 5–6 alkalomra elosztott étrend, valamint a terhelhetőséghez/edzettséghez igazodó napi gyakoriságú fizikai aktivitás, a testsúly kontrollja – elegendő a kívánt glykaemiás állapot eléréséhez és fenntartásához. A glykaemiás célok GDM-ben nem különböznek a PGDM-ben követetektől<sup>267</sup> (17. táblázat). A megfelelő étrend célja az anya és a magzat számára szükséges tápanyagok biztosítása, normoglykaemia fenntartása mellett. A ketonuria/ketonaemia elkerülése érdekében az első trimeszterben testsúlytól függően napi 140–160 gramm szénhidrát, kb. 1500–1600 kcal (6300–6720 kJ) energia bevitele szükséges. Bár a szokásos napi energiafelvételt 22–35 kcal/testsúlykg között tartják optimálisnak, a GDM-es terhesek gyakori túlsúlyára tekintettel az esetek jelentős részében ennél kisebb energiabevitel, a terhesség előtti testsúly függvényében akár 12 kcal/testsúlykg-ig terjedő megszorítás lehet szükséges. A második trimesztertől kezdve a naponta beviendő energia szükséglete 250–300 kcal-val (1050–1260 kJ) nő. Az étrend ajánlott összetétele nem különbözik a nem terhes cukorbeteg részére is tanácsolttól.<sup>271</sup>

Ez idő szerint nincs egységesen elfogadott nemzetközi ajánlás a GDM-ben követendő étrend tekintetében. Egyes irányelvekben 170–175 gramm szénhidrát (benne 28 gramm élelmi rost) és 70 gramm fehérje szerepel,<sup>267</sup> ez azonban hazai gyakorlatunkban nem tanácsolható. Az étrend energiatartalmát és összetételét az életmódi tanácsok fejezetben összefoglaltakkal összhangban, minden esetben személyre szabottan kell meghatározni. Bár a szokásos napi energiafelvételt 22–35 kcal/testsúlykg között tartják optimálisnak, a GDM-es várandósok gyakori túlsúlyára tekintettel az esetek jelentős részében ennél kisebb energiabevitel, a terhesség előtti testsúly függvényében akár 12 kcal/testsúlykg-ig terjedő megszorítás lehet szükséges.

A ketonuria/ketonaemia elkerülése érdekében az első trimeszterben testsúlytól függően napi 140–160 gramm szénhidrát, kb. 1500–1600 kcal (6300–6720 kJ) energia bevitele

szükséges. A második trimesztertől kezdve a naponta beviendő energia szükséglete 250–300 kcal-val (1050–1260 kJ) nő. Az étrend ajánlott összetétele nem különbözik a nem terhes cukorbeteg részére is tanácsolttól.<sup>272</sup>

A gyakori, alkalmanként kis szénhidrát-tartalmú étkezések az étkezés utáni vércukorcsúcs mérséklését szolgálják. A reggeli és a tízórai szénhidrátelosztása a nem terhesek számára ajánlottól eltér: itt reggelire valamivel kevesebb, tízóraitra a reggelivel azonos mennyiségű, vagy valamivel több szénhidrát fogyasztása ajánlott. Cél, hogy a terhesség alatti testsúly növekedése ne legyen több 8 kg-nál. A teherbíró képességhez igazodó fizikai tevékenység GDM-ben is kifejezetten ajánlott. Javítja az anyagcserehelyzetet, csökkenti a macrosomia előfordulását, de nem igazolták a császármetszések számát csökkentő hatását.

## Ajánlás 52

Gesztációs diabetes mellitusban – ha az önmagában alkalmazott életmódkezelés elégtelen a kívánt glykaemiás állapot biztosítására – inzulin adása javasolt. **(C)**

Az anyagcserekontroll alapja a helyesen tervezett és kivitelezett életmódkezelés. Bár a metformin átjut a placentán és kiválasztódik az anyatejvel is, és a várandósság alatti alkalmazásával folytatott tanulmányok részben ellentétes eredményekhez vezettek, újabb vizsgálatok eredménye alapján, egyéni mérlegeléssel, meghatározott feltételek fennállása esetén (l. a Kezelés nem inzulintermesztű vércukorcsökkentőkkel 2-es típusú diabéteszben c. fejezetet) adása megengedhető. Más orális antidiabetikum alkalmazása, az FDA által korábban terhességi B osztályba sorolt glibenclamidot is beleértve, várandósság idején ellenjavallt.

Mivel a GDM-es esetek többségében közel normális éhomi vércukorszint mellett kifejezett az étkezést követő vércukorszint emelkedése, ha az életmódkezelés nem biztosítja a kívánt glykaemiás kontrollt, napi 1–3, főétkezések előtt (prandiálisan) adandó humán gyors hatású inzulin bevezetése javasolt. (Előfordulhat, hogy csak reggel, máskor reggel és a vacsorához szorulunk inzulin adására.) Ha az éhomi vércukorszint is emelkedett, szükség lehet bázisinzulin, elsősorban humán NPH készítmény adagolására is. Ez utóbbi kezdőadagjaként 4–8 E adása javasolt.

Két, reggel és lefekvéskor adott „bázis”-inzulin adása az inzulinhatások potenciális interferenciája folytán nem ajánlott. Inzulinkezelés esetén a normoglykaemia eléréséhez szükséges inzulinadag napi 6–7 vércukorméréssel titrálható ki, a napi inzulinigény még túlsúlyos várandósokon sem nagy (átlagosan 12–24 E). GDM-ben csak elvétve kényszerülünk az 1-es típusú diabéteszben nem ritka napi 5–7-szeri humán gyors hatású inzulin alkalmazására (ilyen esetekben feltehetően az 1-es típusú diabétesz késői manifesztálódásáról van valójában szó).<sup>272,282</sup>

Inzulinanalógok adása terhességben általában nem tanácsolható. A kifejezett étkezést követő vércukoremelkedési tendencia miatt ugyanis kívánatos minél gyakoribb étkezések alkalmazása. Az analóg inzulinokkal végzett kezelési rendszerekben a napi étkezések szokásos száma három, ami esetenként jelentős posztprandiális vércukoremelkedést okozhat. Az analóg prandiális inzulinok közül az aszpart és a lizpro korábban az FDA terhességi „B”, a glulizin terhességi „C”, az analóg bázisinzulinok közül a detemir terhességi „B”, a glargin terhességi „C” kategóriájú besorolást kapott. C besorolású volt a degludek-inzulin is. A korábbi besorolás mára érvényét veszítette (l. a Kezelés nem inzulintermészetű vércukorcsökkentőkkel 2-es típusú diabéteszben c. fejezetben írtakat), helyette minden készítmény külön szöveges értékelést kapott. A várandósság alatti alkalmazás minden esetben a hatályos hazai alkalmazási előírásokban foglaltak szerint történhet. Inzulinpumpa-kezelés alkalmazását GDM-ben semmilyen megfontolás nem támogatja. Önmagában a terhesség nem indikáció a pumpakezelés megkezdésére pregesztációs cukorbetegségben sem, de inzulinpumpán lévő pregesztációs cukorbetegség pumpakezelése rendezett anyagcsere-állapot esetén folytatható.<sup>272</sup>

#### Ajánlás 53

Gesztációs diabetes mellitus esetén a szülést követően – leghamarabb a szülés után 6–12 héttel – az anyagcsere ismételt vizsgálata szükséges (reklassifikáció). **(A)**

A GDM későbbi diabétesz fokozott kockázatát jelző állapot. Fontos az anyagcsere tisztázása már a szülést követően. A reklassifikáció eszköze az OGTT, amelyet két időpontban, a 0. és a 120. percben vett minta vércukorszintjének

meghatározásával kell végezni.<sup>272</sup> Az értékelés a nem terhes állapotban szokásos határértékekkel történik. Tekintettel arra, hogy a vörösvértestek turnovere még a szülést követő időszakban is fokozott, a HbA<sub>1c</sub>-érték megtévesztően alacsony lehet, ezért ilyenkor a szénhidrát-anyagcsere megítélésére nem alkalmas.<sup>35</sup>

#### Ajánlás 54

A pregesztációs és gesztációs diabetes mellitus kezelése interdiszciplináris szakellátást és gondozást igényel, ezért az érintett nők olyan intézetbe irányítandók, ahol a megfelelő feltételek rendelkezésre állnak. **(E)**

A pregesztációs és gesztációs diabetes mellitus kezelése teammunkát igényel, ami során az előzőekben említettek túlmenően az alábbi körülményekre is figyelemmel kell lenni.

#### Vérnyomás

Normotenzív személyeken terhességben a vérnyomás kismértékben csökken a nem terhes állapothoz képest. Terhesség során felismert, illetve krónikus hypertóniás személyek kezelési célértéke 110–129 Hgmm-es systolés, illetve 65–79 Hgmm-es diastolés érték. Az ennél alacsonyabb érték az uteroplacentaris keringést veszélyeztetheti.<sup>267</sup> Terhességben a vérnyomás kezelésére elsősorban methyldopa választandó, ennek kiegészítésére adható nifedipin, labetalol, diltiazem, clonidin és prazosin is. Diuretikumok rendszeres adása kerülendő, mert csökkenti az anyai plazmavolument és károsíthatja az uteroplacentaris perfúziót.<sup>267,283,284</sup> A potenciálisan teratogén ACE-gátlók és ARB-csoportú szerek nem alkalmazhatók terhesség alatt.<sup>267</sup>

#### Lipidértékek

A terhesség az LDL-koleszterin és trigliceridszint emelkedésével jár, utóbbi azonban 11,0 mmol/l-es értékéig gyógyszeres kezelést nem igényel. Familiaris hypercholesterinaemia fennállásakor legfeljebb epesavkötő gyanták adása engedhető meg a koleszterinszint gyógyszeres csökkentéseként. A >11,0 mmol/l-t meghaladó

trigliceridszintel járó állapotok gyógyszeres kezelése azonos a nem terhes állapotban követendővel.<sup>283</sup> Bár több, változó esetszámú kohorszvizsgálatban az első trimeszterben adott statinok teratogén hatása nem volt megerősíthető, prospektív, randomizált vizsgálatok hiányában e gyógyszercsoport adása terhességben ellenjavallt.<sup>267,283,284,285</sup>

### Vércukor-önellenőrzés cukorbetegségben

A vércukor-önellenőrzés (angol nyelvű irodalomban SMBG: self-monitoring of blood glucose) jelentősen segíti a cukorbeteg és kezelőorvosát, miután az

- az aktuális vércukorértékről tájékoztat késedelem nélkül,
- lehetővé teszi az éhomi (étkezés előtti) és posztprandiális vércukor meghatározását,
- növeli a kezelés biztonságát a hypoglykaemia felismerése révén,
- segítséget jelent az antidiabetikus kezelés szerinti módosításának eldöntésében, illetve annak elfogadásában,
- rendszeres használat eredményeképpen hozzájárulhat az anyagcserehelyzet javulásához és a késői szövődmények mérsékléséhez.

A rendszeres vércukor-önellenőrzést végzők gondozását tovább segíti az internetalapú, telemedicinális rendszer, amely átlagok, tendenciák, mérési naplók, grafikonok, statisztikai adatok megjelenítésével támogatja a minél jobb glykaemiás kontroll elérését.<sup>286,287,288,289</sup>

A vércukor-önellenőrzés céljai 1-es és 2-es típusú diabéteszben azonosak:

1. éhomi/étkezés előtti és posztprandiális vércukor mérése,
2. segítség az inzulin dózis változtatásához,
3. hypoglykaemia megelőzése,
4. fokozottabb ellenőrzés biztosítása fizikai aktivitás, interkurrens betegség esetén,
5. silent hypoglykaemia felismerése,
6. vércukor hirtelen változásának felismerés annak gyanúja esetén.<sup>54</sup>

A vércukor-önellenőrzés napjainkban a cukorbeteg-gondozás szerves részét képezi. A módszer világméretben elterjedt, bár jelentős különbségek észlelhetők az egyes országok, régiók gyakorlatában. A hazai diabetológia

lehetőségei ezen a téren jók, azonosak az európai, fejlett országokéval.<sup>288,290</sup>

A vércukor-önellenőrzés mellett az elmúlt évtizedben rohamosan fejlődött a folyamatos szövetiglköz-monitorozás (CGM) módszere, amely a glykaemiás helyzetről való tájékozódás szerepét fokozatosan átvette, elsősorban az 1-es típusú diabéteszben szenvedők körében.

#### Ajánlás 55

A vércukor-önellenőrzés minden cukorbeteg számára ajánlott a diabéteszgondozás keretén belül. **(E)**

A vércukor-önellenőrzés segíti mind az 1-es típusú, mind a 2-es típusú diabéteszben szenvedőket a hypoglykaemiás epizód felismerésében, a hyperglykaemiás anyagcsere-kisiklás időben történő azonosításában, az antidiabetikus terápia aktuális élethelyzethez történő igazításában. A vércukor-önellenőrzés alapvető fontosságú gesztációs diabetes mellitus esetén is (I. Diabétesz és várandósság c. fejezet). Széles körű szakmai vita után ma úgy látjuk, hogy a rendszeres vércukor-önellenőrzés 1-es típusú és inzulinnal kezelt 2-es típusú diabéteszben jobb anyagcserehelyzetet eredményez, ami a szövődmények visszaszorításához vezethet el. Inzulinnal nem kezelt 2-es típusú diabéteszben a szervezett, úgynevezett strukturált vércukor-önellenőrzés – a betegoktatás részeként – szintén jobb anyagcserehelyzetet eredményezhet. Mindezek miatt a vércukor-önellenőrzést már évek óta a cukorbetegek széles köre, gyakorlatilag minden cukorbeteg számára ajánljuk.<sup>44</sup>

#### Ajánlás 56

A vércukor-önellenőrzés gyakoriságát, módját, gyakorlati kivitelezését egyénre szabottan kell megállapítani. **(A)**

A vércukor-önellenőrzés gyakorlati ajánlása igazodik a diabétesz típusához és a választott terápiához.<sup>54,55</sup> Fontos mérlegelendő körülmény, hogy az adott terápia növeli-e a hypoglykaemia kockázatát, vagy sem. Cukorbeteg-gondozása során alapvető körülmény az egyéni tulajdonságokat figyelembe vevő kezelési elv, amely a vércukor-önellenőrzés egyénre szabott voltát is jelenti.



Az 1-es típusú diabeteszben szenvedő valamennyi cukorbeteg számára elsősorban CGM használata ajánlott. Amennyiben ez bármilyen okból eredően nem valósítható meg, akkor a rendszeres vércukor-önellenőrzés választandó, amely az intenzív konzervatív inzulinterápia (ICT) és a pumpakezelés alapvető elemét képezi. A DCCT volt az első tanulmány, amely felhívta a figyelmet arra, hogy 1-es típusú cukorbetegségben szenvedők körében az ICT vagy a pumpakezelés (vs. konvencionális inzulinkezelés) számottevően jobb anyagcserehelyzetet biztosít, hozzájárulva az idült szövődmények kialakulásának megakadályozásához, illetve progressziójuk lassításához.<sup>117</sup> A kezelésnek szerves részét képezte a szisztematikusan kivitelezett vércukor-önellenőrzés és a talált értékek alapján történt inzulin dózis-adaptálás.

A 2-es típusú diabeteszben szenvedő, inzulinterápiában részesülő, ICT-vel kezelt cukorbeteg számára elsősorban CGM használata ajánlott. Ha ez bármely okból eredően nem valósítható meg, vagy a beteg egyszerűbb inzulinkezelésben részesül, akkor a rendszeres vércukor-önellenőrzés választandó. Az ebben a diabetesztípusban alkalmazandó vércukor-önellenőrzés klinikai hasznosságát több vizsgálat, köztük Cochrane-adatok elemzése során tanulmányozták.<sup>291,292,293</sup> Az irodalomban az ilyen vizsgálatokban elkülönítve analizálják az inzulinnal kezelt és nem kezelt 2-es típusú cukorbetegeket. Egyértelmű, hogy az inzulinnal kezelt 2-es típusú cukorbeteg profitálnak a vércukor-önellenőrzésből, mert jobb anyagcserehelyzet és a késői szövődmények visszaszorítása érhető el a rendszeres vércukor-önellenőrzést végző (vs. nem végző), inzulinnal kezelt 2-es típusú cukorbeteg körében.<sup>294,295</sup>

A 2-es típusú diabeteszben szenvedő, inzulinkezelésben nem részesülő cukorbeteg számára az úgynevezett strukturált formában kivitelezett vércukor-önellenőrzés javasolt. Az ebben a betegcsoportban végzett vércukor-önellenőrzés klinikai hasznosságáról az irodalmi állásfoglalás kevésbé egyöntetű.<sup>54,55</sup> Találhatók a vércukor-önellenőrzés hasznosságát támogató és azt kétségbe vonó tanulmányok is, a támogató tanulmányok<sup>296,297,298,299</sup> többségben vannak. Ugyanakkor egyértelmű az állásfoglalás a tekintetben, hogy a vércukor-önellenőrzés hasznossága (anyagcserekontroll javulása és/vagy a hypoglykaemia-kockázat csökkenése) csak a strukturált betegoktatás keretén belül képzelhető

el.<sup>54,300</sup> Ez azt jelenti, hogy minden esetben meg kell találni azt a módot, amellyel a mért értékek jelentősége a betegek számára kommunikálható. Csak így remélhető, hogy a rendszeres vércukor-önellenőrzés nem a mért adatok gyűjtését, hanem azok hatékony felhasználását jelenti a jobb anyagcserehelyzet elérése, a hypoglykaemia elkerülése érdekében. Az irodalomban vitatott, hogy ebben a betegcsoportban a vércukor-önellenőrzés hozzájárul-e az idült szövődmények megelőzéséhez, vagy sem.

A vércukor-önellenőrzés legfontosabb gyakorlati szempontjai az alábbiak:

- 1-es típusú diabetes mellitus:
  - Alaphelyzetben naponta indokolt a mérés éhomyra, étkezések előtt, étkezések után és lefekvéskor. További mérés indokoltá válhat inzulinpumpa használatakor, hypoglykaemia-érzékenység esetén, gépjárművezetéskor, fizikai aktivitás, interkurrens betegség, várandósság esetén, illetve a napi szokásos életmód megváltozásakor.<sup>54</sup>
- 2-es típusú diabetes mellitus, inzulinterápia:
  - bázis-bolus kezelési rendszer: az elv azonos az 1-es típusú diabetesznél leírtakkal.
  - premix inzulin: alaphelyzetben éhomi mérés naponta, egy további mérés lépcsőzetesen változó időpontban. További mérések indokoltá válnak szulfanilurea-terápia, hypoglykaemia tünetei, gépjárművezetés, fizikai aktivitás, várandósság, napi szokásos életmód megváltozása, illetve magas HbA<sub>1c</sub>-érték esetén.
  - bázisinzulin: alaphelyzetben éhomi vércukor naponta, egy étkezés utáni vércukor naponta, lefekvés előtti mérés hetente. További mérések indokoltá válnak szulfanilurea-terápia, hypoglykaemia tünetei, gépjárművezetés, fizikai aktivitás, várandósság, napi szokásos életmód megváltozása, illetve magas HbA<sub>1c</sub>-érték esetén.
- 2-es típusú diabetes mellitus, inzulinterápia nélkül:
  - monoterápiás vagy kombinációs kezelés, amelyben szulfanilurea vagy glinid szerepel: alaphelyzetben napi egyszeri mérés és heti egyszeri rövid profil. További mérések indokoltá válnak hypoglykaemia tünetei, gépjárművezetés, fizikai aktivitás, terhesség, napi szokásos életmód megváltozása, illetve magas HbA<sub>1c</sub>-érték esetén.

- monoterápiás vagy kombinációs kezelés szulfanilurea vagy glinid nélkül: alaphelyzetben heti egyszeri rövid profil. További mérések indokoltá válnak hypoglykaemia tünetei, fizikai aktivitás, várandósság, illetve magas HbA<sub>1c</sub>-érték esetén.
- életmód-terápia: alaphelyzetben havonta egy rövid profil. További mérések indokoltá válnak hypoglykaemia tünetei, fizikai aktivitás, interkurrens betegség, várandósság esetén.

#### Ajánlás 57

A vércukor-önellenőrzés során megbízható, az ISO 15197 (2013) előírásainak megfelelő vércukormérő készülékek használata javasolt. **(E)**

A vércukor-önellenőrzésre használt készülékek pontossága, megbízhatósága nagy jelentőségű. Ma a vércukormérő készülékek pontosságának megállapításához az ISO 15197 (2013) kritériumait kell használni.<sup>301</sup> A kérdést azért kell komolyan venni, mert több országban elterjedtek olyan készülékek, amelyeknek eredete bizonytalan, pontossága kétséges, ezek használata nyilvánvalóan nem preferálható. A hazánkban forgalmazott vércukormérők pontosságát már évek óta az ISO 15197 (2013) kritériumai szerint állapítják meg.<sup>302</sup>

Itt jegyezzük meg, hogy noha a vércukor-önellenőrzésre használt vércukormérő készülékek mérési megbízhatósága napjainkban sokkal jobb, mint egy-két évtizeddel ezelőtt, a jelenleg érvényes szakmai állásfoglalás szerint a glükométer mérési eredménye a cukorbetegség kórismézésére nem alkalmas, e célra a glükométerek használata nem ajánlott.

#### Folyamatos szövetglükóz-monitorozási rendszer (CGMS: continuous glucose monitoring system)

A glükózmonitorozásra alkalmas első, engedélyezett eszköz a Minimed által kifejlesztett CGMS volt, amely csaknem 20 éve Magyarországon is megjelent. A glükózoxidáz-alapú szenzor az extracelluláris folyadék glükóztartalmát méri. A kapilláris glükózmeghatározással, a kalibrálással együtt a CGMS által mért értékek megfelelően tükrözik a vércukorszintet. A szenzor

glükózoxidáz-alapú platinaelektróda. A glükózoxidáz katalizálja a glükóz oxidációját az intersticiális folyadékban, és ez elektromos áramot generál. Ezt az elektromos változást (áramot) kábel vezette az első monitorokba, amelyek 10 másodpercenként analizálták az adatokat, és az átlagértékek alapján ötpercenként megadták a glükózkoncentrációt. Ez napi 288 mérést jelentett, ezek megfelelő pontosságát a beteg glükométer által mért kapilláris vércukorszinttel történő napi négy kalibrálása biztosította. Ez az eszköz még nem szolgáltatott real-time adatokat és csak 72 órán át mért. A modern eszközök már több mint 168 órától szolgáltatnak adatokat, de használatos olyan implantálható CGM is, amely több hónapot lefed.<sup>303,304,305,306</sup>

A mai CGM-eszközök többsége real-time (rsCGM), azaz folyamatosan mutatja a glükózértékeket, riaszt a hypoglykaemiás és hyperglykaemiás kilengések esetén. A CGM-eszközök másik hányada intermittálisan szolgáltat adatokat és nem riaszt. Az isCGM (intermittently scannig CGM), más néven „flash” CGM esetében az intersticiális glükózértékeket egy 0,4 mm-nél vékonyabb, bőr alá helyezett szenzorfilamentum méri. Ez a CGM 2014-től nagyon népszerűvé vált Európában. A FreeStyle Libre első változatában riasztásra még nem volt lehetőség, a beteg intermittálisan olvashatta le az értékeket, ha a szenzorhoz közelítette a leolvasóeszközt. Az adatokat számítógépre is le lehet tölteni. A legújabb ilyen eszközök már riasztásra is képesek. A szenzorok gyárilag kalibráltak, nem igényelnek vércukor-önellenőrzés révén történő kalibrálást. Összevetve a vércukor-önellenőrzés értékeivel, ezeknek a CGM-eszközöknek a pontossága elfogadható, de a pontosság csökken a magas, illetve alacsony glükózértékeknél.

Mivel az intersticiális folyadék és a vénás plazma glükózkoncentrációja között jelentős különbség lehet gyorsan változó glükózértékeknél, a terápiás döntések meghozatala előtt vércukor-önellenőrzésre lehet szükség bizonyos CGM-rendszereknél. Ma már több olyan CGMS is forgalomban van, amely nem igényel vércukor-önellenőrzést a terápiás döntések előtt.

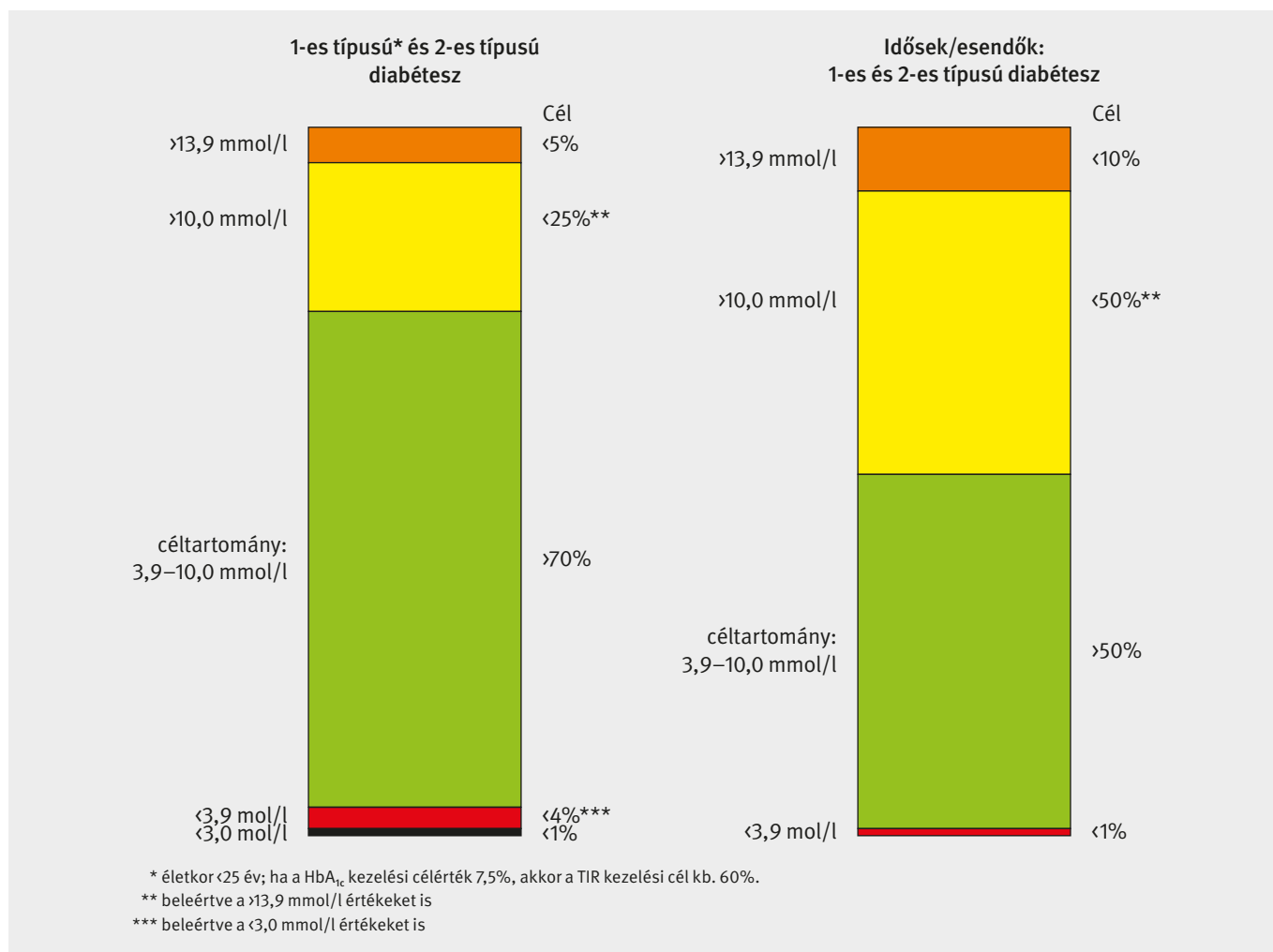
A CGM optimális használatának alapfeltétele, hogy mind a beteg, mind az egészségügyi dolgozó, a gondozó munkacsoport kellő ismeretek birtokában legyen. Edukáció nélkül hiába kap a beteg rengeteg adatot, azokat nem tudja felhasználni. Fontos, hogy a beteg és a gondozó orvos hatékonyan át tudja tekinteni az adatokat és

azokat megfelelően interpretálja. A CGM használatának gyakoriságát a betegek specifikus igényei és céljai határozzák meg.<sup>303</sup>

A CGM-adatok elemzésére többféle módon nyílik lehetőség, erre a célra több paramétert konstruáltak. Ezek közül leggyakrabban az alábbiakat használják: átlagos glükózértékek, a hypoglykaemiás tartományban töltött idő, a céltartományban töltött idő (time in range), a hyperglykaemiás tartományban töltött idő. Leginkább a standardizált elemzések adnak lehetőséget a megfelelő terápiás döntések meghozatalához. Ezek közül kiemelkedik az AGP (ambulatory glucose profile). A CGM-adatokból becsülhető a HbA<sub>1c</sub> értéke, ezt korábban becsült

eHbA<sub>1c</sub>-nek (estimated HbA<sub>1c</sub>), nevezték, ma a GMI (glucose management indicator) fogalma használatos.<sup>307</sup>

A CGM egyre szélesebb körű felhasználása előtérbe helyezte azt az igényt, hogy a CGM-mel mért adatok leírása, értékelése, a kezelési célok meghatározása egységesen történjen. E célból 2017-ben, majd 2019-ben nemzetközi konszenzusértekezletet tartottak,<sup>56,57</sup> az új fogalmak fokozatosan bekerültek a mindennapi klinikai gyakorlatba. Bevezették a TIR (time within target glucose range [röviden: time in range]: időtartam, amely során a vércukor céltartományon belül volt), a TAR (time above target glucose range [röviden time above range]: időtartam, amely során a vércukor a céltartomány felett volt) és a TBR (time below



7. ábra. CGM-alapú kezelési célok diabetes mellitusban<sup>57</sup>

target glucose range [röviden time below range]: időtartam, amely során a vércukor a céltartomány alatt volt) fogalmát. A TIR, TAR és TBR esetén megadják a tényleges időtartamot (óra, perc), és azt, hogy az adott tartományon belüli időtartam a vizsgált teljes időtartam hány százalékát teszi ki. Konszenzus alapján megállapították az 1-es és 2-es típusú diabetes mellitus esetén javasolt értékeket (7. ábra), javaslatot tettek a várandósok esetén követendő értékekre is.<sup>57</sup>

A CGM-et használó 1-es típusú cukorbetegéknél a szenzorhasználat gyakorisága a legjobb prediktora a HbA<sub>1c</sub>-csökkenés mértékének. A csökkenés a 25 év feletti betegeknek a legnagyobb. Várandós cukorbetegéknél különös jelentőséggel bír a normoglykaemia biztosítása, a hyperglykaemiás, illetve hypoglykaemiás kilengések elkerülése. Kellő adat gyűlt már össze a CGMS teresség alatti használatáról, hasznáról is.<sup>308,309</sup> Általánosságban véve nem vitatható, hogy a CGM – megfelelő használat esetén – javítja a cukorbeteg életminőségét és életkilátását.<sup>56,57</sup>

A vércukor-önellenőrzés az elmúlt két-három évtizedben vált az inzulinkezelés integráns részévé, elsősorban 1-es típusú diabetesben. Az elmúlt években egyre több betegnél a CGM vette át ezt a szerepet. A szenzorokkal kapcsolatos egyik legfontosabb vizsgálat (COMISAIR) igazolta 1-es típusú cukorbeteg körében, hogy a legjobb glykaemiás eredményeket szenzorhasználat révén lehet elérni. Kiderült, hogy nem az inzulinbeadás eszköze (pumpa vagy napi többszöri inzulin), hanem a szenzorhasználat a döntő tényező a jobb glykaemiás kontroll elérése terén.<sup>141</sup>

A modern inzulinpumpák és CGM-rendszerek integrálása lehetővé tette, hogy megszülessenek az első „closed loop” (zárt láncú) rendszerek. A mesterséges hasnyálmirigy rendszerekben (AP: artificial pancreas) a CGM-adatai alapján megfelelő algoritmusok segítségével lehetőség nyílik az automatikus inzulinadagolásra. Ezek kereskedelmi forgalomban még nem kaphatók, de számos vizsgálatban már bizonyították hatékonyságukat. Érdekes jelenség, hogy megjelentek az úgynevezett csináld magad (do it yourself – DIY) closed loop eszközök, ami azt jelenti, hogy a betegek, illetve más közreműködők a kereskedelemben megvásárolható pumpákból, CGM-rendszerekből, elérhető algoritmusok segítségével saját maguk építenek fel ilyen rendszereket.

Az Egyesült Államokban már 2020 előtt kereskedelmi forgalomba került a több biztosító által támogatott

Minimed 670G, amely úgynevezett hibrid, zárt láncú szisztéma. Ezekben a rendszerekben a bázisinzulin adagolása már automatikusan történik. Az eredmények szerint sikerült a HbA<sub>1c</sub>-értékeket és a hypoglykaemiák számát csökkenteni, különös tekintettel az éjszakai hypoglykaemiákra.<sup>310</sup> Forgalomba került azóta már az úgynevezett AHCL (advanced hybrid closed loop: fejlett, hibrid, zárt láncú) MiniMed 780G inzulinpumpa, ami további segítséget jelent a betegek számára.

Fontos hazai fejlemény, hogy az 1-es típusú diabetesben szenvedők számára megadott feltételek esetén 2020-tól kezdődően Magyarországon emelt (98%: <18 év alatt és 18–24 év közötti nappali tagozatos továbbtanulók) vagy normatív (80%: felnőttkorú betegek) támogatással rendelhető a CGM. A felírható szenzorok választéka is lényegesen bővült 2022 végére.

#### Ajánlás 58

##### Real-time CGM használata javasolt

- az inzulinpumpa-kezelést vagy bázis-bolus kezelési rendszert alkalmazó gyermekeknél, serdülőknél annak érdekében, hogy optimalizálni lehessen a vércukorértékeket és csökkenteni lehessen a hypoglykaemiák veszélyét; **(A)**
- 25 évnél idősebb, 1-es típusú diabetesben szenvedő cukorbeteg pumpakezelése vagy ICT-rendszerű kezelése során a glykaemiás kontroll javítása és a hypoglykaemia-események csökkentése érdekében; **(A)**
- azoknál az inzulinnal kezelt betegeknek, akiknél a hypoglykaemia-érzet jelentősen csökkent vagy hiányzik; **(B)**
- azoknál a betegeknek, akiknél gyakoriak a hypoglykaemiás epizódok, vagy ismételt súlyos hypoglykaemiát szenvedtek el. **(A)**
- pregesztációs 1-es típusú diabeteses várandósok körében a glykaemiás kontroll javítása érdekében. **(B)**

A Continuous Glucose Study Group Trial volt az első vizsgálat, amely bizonyította 1-es típusú cukorbetegnek a CGM előnyeit. Azóta számos vizsgálat kellő evidenciával alátámasztotta a CGM használatát. Hypoglykaemia-érzet hiánya és/vagy gyakori hypoglykaemiás periódusok esetében

a vércukor-önellenőrzés mellett a CGM segít a hypoglykaemiás epizódok azonosításában, megszüntetésében (A). A CGM használata javasolt a 25 évesnél idősebb, 1-es típusú cukorbeteg ICT-kezelése során, a módszer hozzájárul a HbA<sub>1c</sub>-értékek csökkentéséhez (A). Fiatalabb betegeknél (gyermekeknél, tinédzsereknél, fiatal felnőtteknél) ez az összefüggés nem ilyen erős, a siker mértéke korrelál az eszköz folyamatos használatával, az adherenciával (B). A real-time CGM hatékonyan használható 1-es típusú diabéteszben szenvedő várandósok HbA<sub>1c</sub>-értékeinek és az újszülöttek paramétereinek javításában is. (B)

#### Ajánlás 59

A CGM megfelelő használata érdekében elengedhetetlen az adott beteg kezdeti edukációja, későbbi folyamatos oktatása, kontrollja, tréningje és támogatása. (E)

A CGM által nyújtott előnyök korrelálnak a betegek együttműködésével, a kezeléssel kapcsolatos adherenciával. A különböző technológiák kiválasztásának individualizálnak kell lennie. A beteg (gyermek esetén a szülő) egyéni szükségleteit, preferenciáit, oktatási szintjét ismerni kell ahhoz, hogy az ideális technológia kiválasztása közösen megtörténhessen. Az eszköz felírása előtt meg kell győződni arról, hogy az oktatás és a tréning kellően sikeres volt-e. CGM idősebb korban is alkalmazható, ha az adott beteg már fiatalabb korban sikerrel használta ezt a lehetőséget. A real-time CGM előnyeit a minél gyakoribb használattal lehet maximalizálni.

### Gondozás, betegoktatás cukorbetegségben

A legtöbb krónikus betegség, így a diabétesz is, a gondozó munkacsoport és a beteg együttműködését igényli. A betegek és laikusok betegséggel kapcsolatos ismeretei egyre bővülnek, ugyanakkor az igény is egyre nagyobb, hogy a legjobb, legkorszerűbb kezelés álljon rendelkezésre mindenki számára. A diabétesz kezelésének alapja az életmódkezelés, ami a beteg eddigi táplálkozási szokásainak, életmódjának, megváltoztatását feltételezi. A kezelési célok, prioritások a beteg és kezelést végző szakemberek szempontjai nem mindig azonosak. A beteg együttműködésének javítása az orvosi

kommunikáció fortélyainak megtanulása és alkalmazása útján biztosítható.

A 2-es típusú cukorbetegségben szenvedők gondozása a komplex házi orvosi ellátás keretében valósulhat meg a legeredményesebben, a szakorvosi ellátórendszernek konzultáció céljából elérhetőnek kell lennie. Helyes, ha inzulinkezelésben részesülő, illetve szövődémmel terhelt 2-es típusú cukorbeteg, valamint az 1-es típusú cukorbeteg, illetve a terhes diabetikák diabétesz-szakambulancián állnak gondozás alatt, szorosan együttműködve a házi orvossal.

#### Ajánlás 60

A cukorbeteg időszakos, rendszeres ellenőrzése, gondozása a diabétesz felismerésétől kezdődően életük végéig indokolt. (A)

A sok időt és egyéni törődést igénylő feladat feltételezi a jól képzett, önállóan (is) dolgozó diabetológiai szakápolót (edukátor), illetve dietetikus jelenlétét a szakgondozást végző munkacsoportban,<sup>311,312</sup> ezt egyébként a hazai minimumfeltétel-rendszer rendelete elő is írja. Jó lenne, ha a gondozásba be tudnának kapcsolódni a kiterjesztett hatáskörű ápolók (APN: advanced practice nurse) is.

A cukorbeteg-gondozás célja:

- az akut tünetek megszüntetése;
- a glykaemiás kontroll javítása;
- a beteg önmenedzselési képességének segítése;
- a jó életminőség tartós biztosítása;
- a szövődmények kialakulásának megelőzése;
- a fennálló szövődmények kezelése.

A cukorbeteg-gondozás keretében megvalósítandó feladatok attól függenek, hogy a beteget első alkalommal látjuk-e, vagy ismételten jelenik meg a szakrendelésen.

A diabétesz felismerésekor, illetve a beteg első megjelenése kapcsán tisztázandó körülmények, illetve elvégzendő feladatok:

- anamnézis (családi is, nőknél szülészeti események), táplálkozási és életmódi szokások, foglalkozás, fizikai aktivitás, iskolai végzettség, korábbi gyógyszeres kezelés tisztázása;
- teljes körű fizikális vizsgálat: testsúly, testmagasság, haskörfogat, vérnyomás mérése, a láb vizsgálata



- (talp, deformitások, gombásodás, perifériás artériák tapintása, panasz esetén neuropathia ellenőrzése hangvillával), BMI meghatározása;
- szemfenék (gyakorlott szemész általi) vizsgálata, tárgított pupillák mellett;
  - laboratóriumi vizsgálatok: HbA<sub>1c</sub>, vércukor éhóra (és szükség esetén posztprandiálisan), szérumösszcholesterin, HDL-cholesterin, LDL-cholesterin (mérve vagy becsülve), triglicerid, kreatinin, eGFR, vizeletvizsgálat (vizeletcukor és -aceton, üledék, szükség esetén vizelettenyésztés és kvantitatív albuminürítés [microalbuminuria])
  - kardiovaszkuláris/renális kockázat becslése
  - a betegoktatás megkezdése;
  - dietetikai tanácsadás;
  - az orális antidiabetikumok alkalmazásának elmagyarázása (ha aktuális);
  - inzulinterápia beállítása (ha szükséges), az ehhez szükséges injekciós technika megtanítása;
  - vércukor-önellenőrzés jelentőségének elmagyarázása (ha aktuális: megtanítása);
  - dohányzással kapcsolatos tanácsadás;
  - a szájüregi egészség jelentőségének, a rendszeres fogorvosi ellenőrzés fontosságának hangsúlyozása.

A beteg ellenőrzésének (gondozásának) gyakoriságát a betegség típusa, a kezelés módja, a beteg életkora, életkörülményei, valamint az esetleges szövődmények jelenléte határozza meg. 1-es típusú betegek esetében általában évi 4–6, 2-es típusú (nem inzulinnal kezelt) beteg gondozása során évi 2–4 alkalommal javasolt az ellenőrzés.

Minden orvos-beteg találkozáskor elvégzendő:

- az oktatás folytatása,
- testsúly és haskörfogat mérése, BMI meghatározása,
- vérnyomásmérés,
- vércukormérési adatokról történő tájékozódás (önellenőrzést végző betegnél a kezelési napló vagy internetalapú elektronikus napló alapján az anyagcsere-vezetés megbeszélése, CGM-et használó betegnél a CGM-adatok értékelése)
- terápiahűség értékelése, erősítése

Évente legalább egy alkalommal elvégzendő:

- teljes körű vizsgálat (mint első alkalommal), különös tekintettel a láb vizsgálatára,
- a szemfenék ellenőrzése,

- teljes körű laboratóriumi vizsgálat (mint első alkalommal),
- a kezelés áttekintése,
- az önellenőrzési technika ellenőrzése,
- az étrendi és táplálkozási ismeretek áttekintése.

A HbA<sub>1c</sub> vizsgálata (laboratóriumi méréssel) évi 3–4 alkalommal javasolt, a kezelési célértéket egyénileg kell a beteg számára meghatározni. A szérumlipidek vizsgálata általában évente egy alkalommal szükséges. Kóros vérzsírszintű és/vagy antilipaemiás kezelésben részesülő egyének esetében ennél gyakoribb vizsgálat indokolt. A vérkép, a vese-funkció vizsgálata évente 2–3 alkalommal javasolt.

#### Ajánlás 61

A cukorbeteg-gondozás során a személyes jelenlévő orvos/beteg kapcsolat mellett időnként igénybe vehető a telemedicinális ellenőrzés/tanácsadás is, rendszeresen gondozott beteg esetében. **(C)**

A telemedicina olyan egészségügyi szolgáltatás, amelynek során az ellátásban részesülő és az ellátó személy közvetlenül nem találkozik, a kapcsolat valamilyen távoli adatátviteli rendszeren keresztül jön létre. A WHO az eHealth fogalomkörébe sorolja a telemedicinát: „Egészségügyi szolgáltatások biztosítása valamilyen rászoruló és egészségügyi szakember számára – ha a távolság kritikus tényező –, információs és kommunikációs technológiák felhasználásával lehetőség a betegségek és sérülések diagnosztizálására, kezelésére, megelőzésére, kutatás, elemzés és továbbképzés céljából történő információcserére, az egyén és a közösség egészségének fejlesztése érdekében.” A kommunikációs technológia szempontjából a kapcsolattartás lehet valós idejű videó- vagy telefonkontaktus, e-mail, SMS, internet- vagy webalapú platform, vagy a fenti módszerek kombinációja.<sup>313</sup> Fontos, hogy az egészségügyi személyes adatokat csak biztonságos csatornákon és helyeken szabad továbbítani, kezelni, a GDPR szabályainak betartása mellett.

A COVID-19-pandémia okozta kényszerű megszorítások a rendelkezésre álló e-egészségügyi szolgáltatási tér használatát felgyorsította. A cukorbeteg-ellátásban korábban is voltak internetalapú alkalmazások,

főleg a vércukormérés adatainak értékelése, tárolása és a gondozócsoporthal történő megosztása vonatkozásában. A hazánkban bevezetett, idén öt éves e-egészségügyi szolgáltatási tér segítségével lehetővé vált a szakellátás és alapellátás közötti szorosabb kommunikáció és bizonyos adminisztratív tevékenységek (igazolás, vényfelírás, szakorvosi javaslat kiadása stb.) végzése. A gondozási tevékenység bizonyos mértékű folytatására lehetőség volt, amennyiben a páciensek ismert és elfogadható paraméterekkel rendelkeztek. Sürgős esetek, új betegek ellátására a távgyógyászat nem megfelelő lehetőség. Amennyiben a telemedicinás interakció során további vizsgálatokra vagy beavatkozásra van szükség, a beteget át kell helyezni az offline ellátásba. A telemedicina az orvosi ellátást nem helyettesíti, hanem kiegészíti. A hazai egészségügyi kormányzat támogatta ezt az ellátási formát, rendeletben (33/2020. [IX. 16.] EMMI rendelet) szabályozta a szakmai követelményeket.

A telemedicina diabetológiai vonatkozásaival kapcsolatban napjainkban gyűlnek a vizsgálati adatok. 2-es típusú diabetesben a HbA<sub>1c</sub>-értékek mérsékelt javulását igazolták, míg 1-es típusú cukorbetegség esetén ez nem volt megállapítható. A vérnyomásértékek, a testsúly, az éhomi vércukorszint, az ellátás költségei, az ellátásra fordított idő kedvezően alakult a hagyományos gondozással történő összehasonlításban.<sup>314</sup> Kedvező megítélést találtak a módszerrel kapcsolatban a fiatalabb és magasabb iskolai végzettséggel rendelkező személyek körében.<sup>315</sup> GDM-es várandósok esetében nem változtak a terhesség kimenetelével kapcsolatos eredmények, de a ráfordítási költségek és a személyes megjelenést igénylő vizitek száma csökkent.<sup>316</sup>

Az e-egészségügyi szolgáltatási tér mára mintegy kétmilliárd egészségügyi adatot tartalmaz, 25 ezer szolgáltató csatlakozott hozzá, a kiállított e-receptek száma napi 800 ezer körüli, a lakossági portálra pedig naponta átlagosan 40 ezren jelentkeznek be. Hazánkban a további fejlesztés lehetővé tette 2022 végén, hogy a cukorbetegek vércukor-önellenőrzési adatai is felkerüljenek az e-egészségügyi szolgáltatási térbe, amelyek így a kezelőorvosok számára is azonnal elérhetővé válnak.

### Ajánlás 62

Minden cukorbeteg a diabétesz felismerésétől kezdve rendszeres és strukturált edukációban kell részesíteni. **(B)**

A páciensedukáció a cukorbeteg-gondozás nélkülözhetetlen eleme. A diabétesz önmenedzselését segítő edukáció (diabetes self-management education – DSME) és támogatás (diabetes self-management support – DSMS) hatékonyságát a diabéteszrel kapcsolatos készségek javulását, a szénhidrát-anyagcsere paramétereinek változását a gondozási folyamat részeként kell értékelni.<sup>317,318,319</sup> Az edukáció betegcentrikus legyen, figyelembe kell venni a páciens igényeit, szociokulturális helyzetét, iskolázottságát. A kezelési terv kialakításában közös döntéshozatal szükséges, ennek elemei: edukált és motivált beteg, a betegpreferenciák feltárása, a hatékony konzultáció, mely magába foglalja a motivációs interjút, a célkitűzést és a közös döntéshozatalt. Ehhez szükséges a beteg felhatalmazása és hozzáférés az edukációs programokhoz. Segítségül az úgynevezett SMART-célok meghatározása szolgál (SMART: Specific, Measurable, Achievable, Realistic, Time limited [konkrét, mérhető, elérhető, reális, időben behatárolt célok]). A kitűzött célokat el nem érő betegeket általában háromhavonta látni kell mindaddig, amíg előrelépés nem történik.

A betegcentrikus vércukorcsökkentő kezelés döntési ciklusait 2-es típusú diabetesben a 8. ábra tünteti fel. Az ADA-EASD 2018. évi konszenzusriportjának<sup>5</sup> ez irányú álláspontját a 2022. évi konszenzusriport lényegében megismétli,<sup>7</sup> kiemelve a 2-es típusú diabétesz betegközpontú glykaemiás kezelésének döntési folyamatát, amely az alábbiakat foglalja magában:

1. A betegre jellemző tulajdonságok felmérése;
2. a terápiaválasztást befolyásoló speciális tényezők megfontolása;
3. közös döntéshozatal a kezelési terv kialakításában;
4. beleegyezés a kezelési tervbe;
5. a kezelési terv implementálása;
6. folyamatos ellenőrzés és támogatás;
7. a kezelési terv áttekintése és egyeztetése.



8. ábra. A betegcentrikus vércukorcsökkentő kezelés döntési ciklusai 2-es típusú diabetes mellitusban<sup>5</sup>

## I A DIABÉTESZ MEGELŐZÉSÉNEK LEHETŐSÉGEI

A két alapvető diabétesztípus megelőzési lehetőségei élesen eltérnek egymástól.

### Az 1-es típusú diabétesz megelőzése

Noha a családi anamnézisben szereplő 1-es típusú diabétesz, az autoantitest (ICA, GADA, IA-2) pozitivitása

és az intravénás glükózra bekövetkező első, gyors fázisú inzulinválasz kiesése előre jelzik az 1-es típusú diabetes kialakulását, sokáig az orvostudomány nem ismert olyan megelőzési módszert, amely hatékonyan, biztonságosan és mellékhatástól mentesen biztosítaná az 1-es típusú diabetes megelőzését.<sup>320,321,322</sup> Mérföldkő-eredménynek számít ezért, hogy 2022 novemberében az Egyesült Államokban az FDA befogadta az első olyan készítményt, amely klinikai vizsgálatban igazolta, hogy alkalmazása késlelteti az 1-es típusú diabetes mellitus kialakulását az anyagcsere-betegség fokozott kockázatával rendelkező betegek körében. A teflizumab anti-CD3 monoklonális antitest, a készítményt infúzióban kell adagolni 14 napig.<sup>323,324,325</sup> Bár az új adatok nagyon fontosak, a hazai gyakorlatban 2022 végén az 1-es típusú diabetes megelőzése nem tekinthető realitásnak.

## A 2-es típusú diabetes megelőzése

A 2-es típusú diabeteszt ma a szakirodalom megelőzhető betegségnek tartja.<sup>326</sup> A megelőzésének leghatékonyabb eszköze az életmód-terápia: megfelelő táplálkozással a kívánatos testsúly elérése és/vagy megtartása, valamint a rendszeres fizikai aktivitás.<sup>327</sup> A prevenció tevékenység a cukorbetegség kialakulása vonatkozásában nagy kockázattal rendelkező személyek felkutatására, szűrésére és adott esetben kezelésére irányul. A 2-es típusú diabetes és kórmegelőző állapotai vonatkozásában fokozott kockázatot jelentő állapotokat a 22. táblázat összegzi.

### Ajánlás 63

A 2-es típusú diabetes mellitus és kórmegelőző állapotai felkutatása céljából szűrővizsgálat végzése javasolt; a szűrővizsgálat történhet 75 g glükózzal végzett, előírás szerinti OGTT-vel vagy standard módszerrel mért HbA<sub>1c</sub>-érték meghatározásával. **(A)**

Klinikai körülmények között a fokozott kockázatú egyéneknél (22. táblázat) a 2-es típusú diabetes/prediabetes felismerése érdekében a szűrővizsgálat előírás szerinti OGTT végzését vagy a HbA<sub>1c</sub>-érték standard laboratóriumi módszerrel történő meghatározását jelenti. A vizsgálatnak ki kell terjednie a klasszikus kardiovaszkuláris kockázati tényezők (lipidek) meghatározására is. Az OGTT kapcsán a plazmainzulin-szint meghatározásának szakmai indoka nincs.

Populációs szinten, kisebb-nagyobb kohorszokban kockázatalapú szűrés javasolt, ami azt jelenti, hogy első lépésben egy egyszerű kérdőívvel azonosítjuk a fokozott kockázatú egyéneket, és laboratóriumi vércukor-meghatározást csak a fokozott kockázatúak körében végzünk. Költséghatékonysága, egyszerűsége és nemzetközileg validált jellege miatt első lépésként a FINDRISC kérdőív használata ajánlott, amely jól használható a házi orvosi gyakorlatban, az alapellátás szintjén is.<sup>59,60</sup> A FINDRISC kérdőív alapján nagy kockázattal rendelkező személyek (összpontszám >12) esetében 75 g glükózzal előírás szerinti OGTT végzendő. Kardiovaszkuláris betegség gyanúja esetén a szív- és érrendszer állapota a szükséges vizsgálatok elvégzésével tisztázandó. A testtömegindex meghatározása

### 22. táblázat. A 2-es típusú diabetes/prediabetes vonatkozásában fokozott kockázatot jelentő állapotok

- Életkor (≥45 év az európai népességben nagyobb kockázatot jelent)
- Súlytöbblet/elhízás (túlsúly: BMI 25,0–29,9 kg/m<sup>2</sup>, elhízás: BMI ≥30 kg/m<sup>2</sup>; a centrális obesitas könnyen mérhető a haskörfogat meghatározásával – az európai népességben férfiaknál ≥94cm, nőknél ≥80 cm minősül kórosnak)
- Pozitív családi kórelőzmény (cukorbetegség előfordulása a közeli vagy távolabbi rokonok között)
- Hypertonia vagy szív- és érrendszeri betegség vagy dyslipidaemia
- Mozgásszegény életmód
- Gesztációs diabetes mellitus vagy születési korra számított nagy súlyú magzat szülése a kórelőzményben
- Előzmények között polycystás ovárium szindróma
- Bizonyos gyógyszerek (glükokortikoidok, tiazid-típusú diuretikumok, antipszichotikumok, interferon-alfa stb.) szedése

mellett a haskörfogat mérése, a vérnyomás, a lipidértékek ellenőrzésével együtt fontos a dohányzás, táplálkozási szokások és életmódi tényezők regisztrálása is.

A diabéteszszűrés gyakorisága a mindenkor hatályos vonatkozó jogszabályhoz igazodik (alapellátás szintjén negatív esetben a szűrés háromévente ismétlendő; ha prediabetes vagy 2-es típusú diabetes igazolható, akkor a kiemelt egyént kezelésbe kell vonni, ami – a helyzethez igazodva – minden esetben életmód-terápiát, szükség esetén gyógyszeres kezelést jelent).

A gesztációs diabetes mellitusban szenvedők szülés utáni időszakos ellenőrzése, diabéteszszűrése indokolt, a részletek a Diabetesz és várandósság c. fejezetben lelhetők fel.

A diabéteszszűrés gyakorlati vonatkozásait a 23. táblázat tünteti fel.

#### Ajánlás 64

Prediabetes fennállása esetén az érintett egyéneknek életmód-terápiás tanácsokat kell adni a 2-es típusú diabetes megelőzése, késleltetése érdekében. **(A)**

Kellően kivitelezett, randomizált, kontrollált klinikai tanulmányok különböző népcsoportokban (Kína, Finnország, Egyesült Államok) igazolták, hogy életmód-terápiával (diétával és fokozott fizikai aktivitással) IGT-s, testsúlyfelesleggel rendelkező egyének körében a 2-es

típusú diabetes kialakulása számottevően visszaszorítható.<sup>328,329,330</sup> Az intervenció (életmód-terápia) előnye hosszú időn keresztül, a randomizált tanulmány zárása utáni periódusban is észlelhető.<sup>331,332,333</sup>

#### Ajánlás 65

Életmód-terápia mellett a metformin adása szöba jön prediabetesben a 2-es típusú diabetes visszaszorítása érdekében. **(B)**

Az irodalomban számos gyógyszerrel folyt prevenció tanulmány eredményét publikálták. IGT stádiumában lévő, testsúlyfelesleggel rendelkező egyének esetében a 2-es típusú diabetes kialakulásának kockázata visszaszoríthatónak bizonyult akarabóz,<sup>334</sup> valsartan,<sup>335</sup> orlistat<sup>336</sup> adásával, gesztációs diabetesben szenvedők körében a pioglitazon bizonyult hatékonyknak.<sup>337</sup> IFG vagy IGT stádiumában lévő egyének esetében glargin adásával csökkenthető volt a 2-es típusú diabetes kialakulása.<sup>217</sup> Hazánkban – az alkalmazási előírás alapján – egyedül a metformin adható prediabetesben. Adása megfontolandó (életmód-terápia mellett) elsősorban akkor, ha a BMI >35,0 kg/m<sup>2</sup>, ha a kor <60 év, és nőknél, ha az anamnézisben GDM szerepel. A várható hatást (a 2-es típusú diabetes kialakulásának kockázatcsökkenését) az Egyesült Államokban végzett nagy klinikai tanulmány<sup>330</sup> igazolta,

23. táblázat. A 2-es típusú diabetes/prediabetes szűrésének gyakorlati vonatkozásai

Kockázati tényező	Szűrés gyakorisága
Életkor ≥45 év	mindenki szűrendő, negatív esetben 3 évente ismétlendő
GDM és szülést követő negatív OGTT után	1–2 évente
Prediabetes	évente
Életkor <45 év, de <ul style="list-style-type: none"> <li>• BMI ≥25 kg/m<sup>2</sup> és <ul style="list-style-type: none"> <li>– elsőfokú rokon diabeteszes, vagy</li> <li>– előzmények között atherosclerotikus érbetegség (koronáriák, carotisok, PAD) vagy</li> <li>– hypertonia vagy</li> <li>– dyslipidaemia vagy</li> <li>– PCOS a kórelőzményben</li> </ul> </li> <li>• BMI ≥40 kg/m<sup>2</sup></li> </ul>	3 évente



ahol a metformin hatékonysága a tanulmányban kivitelezett életmód-terápiához viszonyítva szerényebb eredményességű volt.

## ELLÁTÁSI FOLYAMAT ALGORITMUSA (ÁBRÁK)

Nem készült.

# VII. Javaslatok az ajánlások alkalmazásához

## 1. AZ ALKALMAZÁS FELTÉTELEI A HAZAI GYAKORLATBAN

A cukorbeteg-ellátás, a cukorbeteg-gondozás a háziiorvosi tevékenység egyik alapeleme. Konzultációt igénylő esetekben a háziorvos munkáját a diabetológiai szakellátó-rendszer segíti. A cukorbeteg ellátásában speciális helyzetben (pl. diabétesz és terhesség), illetve szövődmények (szemészeti, renális, angiológiai, kardiológiai, neurológiai szövődmények) esetén a társszakmák képviselői szerepet kapnak.

A 2-es típusú diabétesz megelőzhető betegség. A prevenció megvalósítása csak társadalmi összefogással valósulhat meg, önmagában az egészségügy szereplői ezzel a feladattal nem tudnak megbirkózni a siker reményében.

Az MDT 2011-ben kidolgozta és megjelentette a Nemzeti Diabetesprogramot (Diabetologia Hungarica 2011; 19[Suppl 3]: 5-39.), azt a hatóság képviselőinek bemutatva. A Nemzeti Diabetesprogram 2011 célkitűzései az alábbiak voltak:

- A nagyfokú kockázattal rendelkező egyének felismerése, s körükben a diabétesz és a kardiovaszkuláris kockázat csökkentésének elérése.
- A diabétesz és kockázati tényezőinek tudatosítása a lakosság körében.
- A megfelelő terápia időben történő biztosítása a szűrés során diabéteszesnek bizonyult betegek számára.
- A cukorbeteg-gondozás szakmai és szervezeti színvonalának fejlesztése.
- A cukorbetegséggel kapcsolatos kutatás támogatása.

### 1.1. Ellátók kompetenciája (pl.: licenc, akkreditáció stb.), kapacitása – a cukorbeteg-ellátás helyzete 2022-ben Magyarországon

A 2-es típusú diabetes mellitus gondozása alapesetben a háziorvos önálló betegellátási feladatkörébe tartozik, szakorvosi javaslatot igénylő terápiaváltás szükségessége esetén konzílium keretében kéri meg a javaslatot. A háziorvos munkáját alapvetően nehezíti, hogy erős leterheléssel dolgoznak, a betegre fordított rendelési idő minimális, általánosságban csak egy kiegészítő egészségügyi dolgozót tud foglalkoztatni. Így az újonnan felismert 2-es típusú diabéteszben oly fontos dietetikai ismeretek átadására megfelelő módon alig szokott sor kerülni. Az antidiabetikumok egyre bővülő tárházából mindössze metformin és szulfanilurea felírását kezdeményezhetik, a korszerűbb készítmények inicializálásához szakorvosi javaslatot kell kérniük a szakellátó hálózattól.

Helyes, ha az 1-es típusú diabéteszben szenvedők gondozását alapvetően a szakellátó hálózat végzi, a háziorvosokkal együttműködve. Indokolt, hogy előrehaladott szövődményben szenvedő betegek kezelése-gondozása terén a specialisták (nefrológusok előrehaladott veseszövődmény, angiológusok érszövődmény, kardiológusok akut kardiológiai események, szemészek előrehaladott szemészeti szövődmények esetén) érdemben bekapcsolódjanak a cukorbeteg-ellátásba. Ebben a stádiumban a diabetológiai gondozás helyesen már a szakellátó helyeken történik. A várandós diabetikák diabetológiai gondozása ezzel a feladattal foglalkozó szakellátó helyeken történhet csak.

## 1.2. Speciális tárgyi feltételek, szervezési kérdések (gátló és elősegítő tényezők és azok megoldása) – a diabetológiai szakellátó helyek rendszere 2022-ben Magyarországon

Az előzményekhez tartozik, hogy az MDT saját kezdeményezés nyomán 1996-ban létrehozta a diabetológiai minősítést, és nyilvántartásba kezdte venni (akkreditálta) a diabetológiai szakellátó helyeket. Közel 500 kolléga (döntő többségben belgyógyászok, kisebb hányadban gyermekgyógyászok és más társszakmák képviselői) szereztek minősítést. A nyilvántartott diabetológiai szakellátó helyek száma országosan 200 körül van.

Jelentős változás következett be 2014-ben, amikor a hatóság megteremtette a diabetológiai licenc törvényi feltételeit. A korábban diabetológiai minősítést szerettek szinte kivétel nélkül megszerezték a diabetológiai licencet (ezzel egy időben az MDT diabetológus minősítési képzése, vizsgáztatása megszűnt). A licenc megszervezésével összefüggő továbbképzés, vizsgáztatás folyamatos, ezt a négy egyetem végzi. A diabetológiai licenccel rendelkezők száma 2022-ben közel 700 főre tehető.

A diabetológiai szakellátó helyek minimumfeltételét a hatóság rendeletben írta elő. A szakellátó helyek nyilvántartását, akkreditálását az MDT továbbra is végzi.

A jövőben a diabetológiai licenchez kötött tevékenységek meghatározása az egyik szakmai feladat.

Az alapellátás feladata továbbra is a cukorbetegség alapszintű kezelése, a szűrés és a megelőzés.

A diabetológiai szakellátó helyeken jelennek meg azok a betegek, akiknél a glykaemiás kontroll nehezebben megvalósítható, vagy a fokozott kardiovaszkuláris/renális kockázat miatt korszerű, kardiovaszkuláris/renális szempontból előnyös készítményekkel történő kezelés indítás szükséges. Ezekre a helyekre rendelkezésre állnak dietetikusok, diabetológiai szakápolók, és könnyebben szervezhető az esetleges idült szövődéssel kapcsolatos konzíliumok is. Jó lenne, ha a gondozásban, a prevencióban a kiterjesztett hatáskörű ápolók (APN: advanced practice nurse) is egyre nagyobb szerepet kaphatnának.

## 1.3. Az ellátottak egészségügyi tájékozottsága, szociális és kulturális körülményei, egyéni elvárásai

A cukorbetegség sikeres vagy kevésbé eredményes ellátása nagyban függ az érintett betegek életkorától, iskolai végzettségétől, szociális körülményeitől. Önmagában az életmód-terápiának (diéta, rendszeres mozgás, sportolás, fizikai aktivitás) is van anyagi vetülete, a kezelésben használatos gyógyszerek ára (támogatottság mellett is) néha gondot jelent az érintett betegek számára. Az egyénre szabott kezelés elvének megfelelően ezeket a körülményeket mindig mérlegre kell tenni.

## 1.4. Egyéb feltételek

Nincsenek.

## 2. ALKALMAZÁST SEGÍTŐ DOKUMENTUMOK LISTÁJA

### 2.1. Betegtájékoztató, oktatási anyagok

Betegedukációnál hasznosítható honlapok:

- [www.diabet.hu](http://www.diabet.hu) (itt külön páciensoldal található)
- [www.diabetes.hu](http://www.diabetes.hu)
- [diabforum.hu](http://diabforum.hu)
- [www.learningaboutdiabetes.org](http://www.learningaboutdiabetes.org)
- [www.diabeteseducator.org](http://www.diabeteseducator.org)

### 2.2. Tevékenységsorozat elvégzésekor használt ellenőrző kérdőívek, adatlapok

- FINDRISC kérdőív – letölthető: [www.diabet.hu](http://www.diabet.hu)

### 2.3. Táblázatok

- 1. táblázat. Kardiovaszkuláris kockázati kategóriák cukorbetegségben<sup>8</sup>
- 2. táblázat. A bal kamrai diszfunkció klinikai megjelenési formái (fenotípusai) cukorbetegségben<sup>8</sup>

- 3. táblázat. A veseműködés stádiumai az eGFR alapján
- 4. táblázat. Az OGTT (orális glükóztolerancia-teszt) helyes kivitelezésének kritériumai
- 5. táblázat. A normális glükóztolerancia és a szénhidrátanyagcsere-zavarok diagnosztikai kritériumai (WHO, 2006)<sup>2</sup>
- 6. táblázat. A HbA<sub>1c</sub>-érték kategóriái az ADA ajánlása alapján<sup>9</sup>
- 7. táblázat. A szénhidrátanyagcsere-zavarok etiológiai klasszifikációja (WHO, 1999)<sup>78</sup>
- 8. táblázat. A szénhidrátanyagcsere-zavarok klasszifikációja (WHO, 2019)<sup>79</sup>
- 9. táblázat. A heveny anyagcsere-kisiklás formái 2-es típusú diabéteszben
- 10. táblázat. A metformin alkalmazásának biztonsági előírásai
- 11. táblázat. A 2-es típusú diabetes mellitus vércukorcsökkentő kezelésének választásakor mérlegelendő körülmények
- 12. táblázat. A hazánkban 2022 végén elérhető antidiabetikumok hatástani felosztása
- 13. táblázat. A 2-es típusú diabétesz antihyperglykaemiás kezelésekor mérlegelendő körülmények és a 2022 végén hazánkban használatos hatástani csoportok főbb jellemzői
- 14. táblázat. Klinikai körülmények, amikor 2-es típusú diabéteszben a terápiás deeszkaláció lehetőségét indokolt mérlegelni<sup>227</sup>
- 15. táblázat. Az antidiabetikumok dózisa a vesefunkció (eGFR-érték) függvényében (a mértékegység nélküli számok az eGFR kitüntetett értékeit jelölik)
- 16. táblázat. Bariátriai műtétre való alkalmasság sebészi szempontjai<sup>265</sup>
- 17. táblázat. A prekonceptcionális gondozás feladatai az alapellátásban és az intenzív, interdiszciplináris szakellátásban
- 18. táblázat. Várandósság alatt követendő „vércukorcélértékek” a különböző társaságok ajánlásában<sup>267,268,269</sup>
- 19. táblázat. Klinikai körülmények, amikor a várandósság szakmai szempontok alapján nagy kockázatú (nem tanácsolt) cukorbetegségben<sup>272</sup>
- 20. táblázat. Gesztációs diabetes mellitus (GDM) szűrése (az MDT Terhesdiabetológiai Munkacsoportja hatályos állásfoglalása<sup>273</sup>)

- 21. táblázat. Gesztációs diabetes mellitus (GDM) szempontjából fokozott kockázatú egyének
- 22. táblázat. A 2-es típusú diabétesz/prediabétesz vonatkozásában fokozott kockázatot jelentő állapotok
- 23. táblázat. A 2-es típusú diabétesz/prediabétesz szűrésének gyakorlati vonatkozásai

## 2.4. Algoritmuskok

- 1. ábra. A glükózanyagcsere rendellenességei: típusok és stádiumok (WHO, 1999)<sup>78</sup>
- 2. ábra. Szakmailag megalapozott terápiás lépések az újonnan felismert 2-es típusú diabetes mellitus (T2DM) antihyperglykaemiás kezelésekor
- 3. ábra. Szakmailag megalapozott antihyperglykaemiás terápiás lépések a 2-es típusú diabetes mellitus (T2DM) évekre elnyúló kórlefolysa során
- 4. ábra. Az inzulininterápia intenzifikálása 2-es típusú diabéteszben (kiindulási helyzet: bázisinzulin-terápia)
- 5. ábra. A diabéteszes vesebetegség diagnózisa, aktivitásának és progressziójának követése
- 6. ábra. A diabéteszes vesebetegség antidiabetikus farmakoterápiás kezelése 2-es típusú diabéteszben
- 7. ábra. CGM-alapú kezelési célok diabetes mellitusban<sup>57</sup>
- 8. ábra. A betegcentrikus vércukorcsökkentő kezelés döntési ciklusa 2-es típusú diabetes mellitusban<sup>5</sup>

## 2.5. Egyéb dokumentum

Nem készült.

## 3. A GYAKORLATI ALKALMAZÁS MUTATÓI, AUDITKRITÉRIUMOK

Diabéteszben a végkimeneteli mutatók a diabétesz micro- és macrovascularis szövődeményeinek végállapotát jelentik (végstádiumú veseelégtelenség, vakság, alsó végtagi amputáció, szívinfartus, stroke). Miután kialakulásuk általában többéves folyamat következménye, elemzésük csak hosszú távon célszerű.

A köztes kimeneteli mutatók a diabéteszspecifikus végállapotokat megelőző patológiás elváltozásokat jelentik,

ezek közé tartoznak a szemén észlelhető eltérések (retinopathia súlyossági foka), a lábon megjelenő elváltozások (pl. talpi fekély), illetve kóros neurológiai vizsgálati leletek, a micro- vagy macroalbuminuria és az eGFR-érték. Köztes kimeneteli mutatóként értékelik az anyagcserekontroll fokát (HbA<sub>1c</sub>-érték), a hypoglykaemia és a ketoacidosis előfordulási gyakoriságát, illetve a macrovascularis kockázati tényezők (szérumlipidek, vérnyomás, testtömegindex, haskörfogat, carotis-falvastagság) alakulását.

Az előzőekben említett vég- és köztes kimeneteli mutatók nem alkalmazhatók az ellátás minőségi indikátoraiaként, miután azok alakulásában az egészségügyi ellátás minősége csak egy a sok tényező közül, és a kimenetelre több olyan körülmény is hat, amelynek befolyásolására az egészségügy szereplőinek nincs hatása. Az ellátás minőségi indikátoraként ezért csak azok a tevékenységek vehetők számba, amelyek elvégzése vagy mellőzése kihat a vég- és köztes kimeneteli mutatók alakulására.

Az alábbi indikátorok használata jön szóba:

- HbA<sub>1c</sub>-meghatározás évenkénti száma (kívánalom inzulinnal kezelték körében évente 4, inzulinnal nem kezelték körében évente 2 mérés)

- inzulinnal kezelték körében a vércukor-önellenőrzést végzők aránya (kívánalom: 90%)
- teljes körű laboratóriumi ellenőrzés (beleértve az eGFR és a microalbuminuria meghatározását is) évente egyszer (kívánalom: 100%)
- szemfenék-vizsgálat évente egyszer (kívánalom: 90%)
- neuropathiavizsgálat (hangvilla), a láb megtekintése évente egyszer (kívánalom: 100%)
- EKG-vizsgálat évente egyszer (kívánalom: 90%)
- fizikális vizsgálat (antropometriai paraméterek), vérnyommérés évente egyszer (kívánalom: 100%)
- boka-kar index meghatározása 2-es típusú diabéteszben 50 éves életkor felett vagy más érterületet érintő esemény (stroke, TIA, infarctus, angina pectoris) esetén életkortól függetlenül, 1-es típusú diabéteszben 10 éves betegségtartam vagy más érterületet érintő esemény (stroke, TIA, infarctus, angina pectoris) esetén diabétesztartamtól függetlenül (kívánalom 80%)
- dietoterápiás alapismeretek biztosítása újonnan felismert cukorbetegék részére (kívánalom: 100%)

## VIII. Irányelv felülvizsgálatának terve

Az egészségügyi szakmai irányelvvel kapcsolatos aktuális szakirodalom és hazai ellátókörnyezet nyomon követéséért, a változások azonosításáért és az aktualizálás elvégzéséért (ha szükséges) az Egészségügyi Szakmai Kollégium belgyógyászat, endokrinológia, diabétesz és anyagcserebetegségek tagozata felel.

Tervezett felülvizsgálat: háromévenként történik, az egészségügyi szakmai irányelv érvényességi idejének

lejárta előtt 6 hónappal javasolt a felülvizsgálat elindítása.

Soron kívüli felülvizsgálat: a szakmai irányelv érvényességén belül bármikor, ha a szakmai irodalomban vagy az ellátói környezetben olyan mértékű változás következne be, amely indokolná azt, hogy a felülvizsgálatra a tervezett felülvizsgálat időpontjánál korábban kerüljön sor.

## IX. Irodalom

1. WHO: Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Report of a WHO consultation. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva, 1999. Magyar nyelvű szöveghű fordítása: Diabetologia Hungarica 2000; 8(Suppl 2): 1-29.
2. World Health Organization: Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycaemia. Report of a WHO consultation. WHO, Geneva, 2006.
3. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al.: Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care 2012; 35: 1364-1379. doi:10.2337/dc12-0413
4. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al.: Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: A patient-centered approach: Update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care 2015; 38: 140-149. doi:10.2337/dc14-2441
5. 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: 2669-2701.; Diabetologia 2018; 61: 2461-2498 (szimultán közlés). doi:10.2337/dci18-0033
6. Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, et al.: 2019 update to: 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 2020; 43: 487-493.; Diabetologia 2020; 63: 221-228. (szimultán közlés) doi:10.2337/dc20-er07
7. Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, et al.: Management of hyperglycaemia 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: 2753-2786.; Diabetologia 2022; 65: 1925-1966. (szimultán közlés) doi:10.1007/s00125-022-05787-2
8. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al.; ESC Scientific Document Group: 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. Eur Heart J 2020; 41: 255-323. doi:10.1093/eurheartj/ehz486 – Corrigendum: Eur Heart J 2020; 41(45): 4317. doi:10.1093/eurheartj/ehz828
9. American Diabetes Association: Standards of medical care in diabetes – 2019. Diabetes Care 2019; 42(Suppl 1): S1-S193. doi:10.2337/dc19-Sint01
10. Jermendy Gy: GLP-1-receptoragonisták – antidiabetikumok kardiovaszkuláris előnnyel. Cardiologia Hungarica 2020; 50: 283-291. doi:10.26430/CHUNGARICA.2020.50.4.283
11. Jermendy Gy: Kardiovaszkuláris biztonságossági vizsgálatok 2-es típusú diabetesben – szubjektív áttekintés a kezdetektől (2008) a hatósági előírás tervezett módosításig (2020). Metabolizmus 2020; 18: MDT különszám: 8-14.
12. Jermendy Gy: SGLT-2-gátlók – diabetológián túlmutató előnyökkel rendelkező antihyperglykaemiás szerek. Cardiologia Hungarica 2021; 51: 39-48. doi:10.26430/CHUNGARICA.2021.51.1.39
13. Mosenson O, Del Prato S, Schechter M., et al.: From glucose lowering agents to disease/diabetes modifying drugs: a “SIMPLE” approach for the treatment of type 2 diabetes. Cardiovasc Diabetol 2021; 20(1): 92. doi:10.1186/s12933-021-01281-y



14. Kempler P: Létezik-e a kórlefolysít módosító antidiabetikus kezelés? *Metabolizmus* 2022; 20(különszám): 5-10.
15. Decsi T: A bizonyítékokon alapuló orvoslás (egyetemi tankönyv). Medicina Kiadó, Budapest, 2011.
16. Jermendy Gy: Evidence-based medicine: az első tizenöt év tapasztalatai. *Lege Artis Med* 2007; 17: 154-159.
17. Jermendy Gy: Tényeken alapuló orvostudomány: fény- és árnyoldalak a diabetológiában. *Diabetologia Hungarica* 2013; 21: 135-144.
18. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, et al.; IDF Diabetes Atlas Committee: Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract* 2019; 157: 107843. doi:10.1016/j.diabres.2019.107843
19. Sun H, Saeedi P, Karuranga S, et al.: IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045 (10th edition). *Diabetes Res Clin Pract* 2021 Nov 24; 109119. doi:10.1016/j.diabres.2021.109119
20. Jermendy G, Nádas J, Szigethy E, et al.: Prevalence rate of diabetes mellitus and impaired fasting glycemia in Hungary – cross-sectional study on nationally representative sample of people aged 20-69 years. *Croat Med J* 2010; 51: 151-156. doi:10.3325/cmj.2010.51.151
21. IDF Diabetes Atlas 6th edition. International Diabetes Federation, 2013. <https://diabetesatlas.org/atlas/sixth-edition>
22. Jermendy Gy, Kempler P, Abonyi-Tóth Zs, et al.: A cukorbeteg-ellátás mutatóinak alakulása Magyarországon 2001-2014 között: az Országos Egészségügyi Pénztár adatbázis-elemzésének célja és módszertana. *Orv Hetil* 2016; 157: 1259-1265. doi:10.1556/650.2016.30519
23. Kempler P, Putz Zs, Kiss Z, Wittmann I, et al.: A 2-es típusú diabetes előfordulása és költségterheinek alakulása Magyarországon 2001-2014 között – az Országos Egészségbiztosítási Pénztár adatbázis-elemzésének eredményei. *Diabetologia Hungarica* 2016; 24: 177-188.
24. Jermendy G, Kiss Z, Rokszin G, et al.: Decreasing incidence of pharmacologically treated Type 2 diabetes in Hungary from 2001 to 2016: A nationwide cohort study. *Diabetes Res Clin Pract* 2019; 155: 107788. doi:10.1016/j.diabres.2019.107788
25. Jermendy Gy, Kiss Z, Rokszin Gy, et al.: Antidiabetikummal kezelt 2-es típusú cukorbetegek epidemiológiai adatai Magyarországon 2016-ban – központi regiszter adatbázisának elemzése. *Diabetologia Hungarica* 2019; 27: 205-211. doi:10.24121/dh.2019.15
26. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC): Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 population-based studies with 4.4 million participants. *Lancet* 2016; 387: 1513-1530.
27. Jansson SP, Fall K, Brus O, et al.: O: Prevalence and incidence of diabetes mellitus: a nationwide population-based pharmaco-epidemiological study in Sweden. *Diabet Med* 2015; 32: 1319-1328. doi:10.1111/dme.12716
28. Józán P: Fordulat a halandóságban és az életkilátásokban, epidemiológiai korszakváltás Magyarországon? *Orv Hetil* 2003; 144: 451-460.
29. Józán P: Rendszerváltozás és epidemiológiai korszakváltás Magyarországon. *Orv Hetil* 2012; 153: 662-677.
30. Kiss Z, Wittmann I, Polivka L, et al.: Nationwide effectiveness of first and second SARS-CoV2 booster vaccines during the delta and omicron pandemic waves in Hungary (HUN-VE 2 Study). *Front Immunol* 2022 Jun 23; 13: 905585. doi:10.3389/fimmu.2022.905585
31. Alberti G, Zimmet P, Shaw J, et al.: Type 2 diabetes in the young: the evolving epidemic: the International Diabetes Federation consensus workshop. *Diabetes Care* 2004; 27: 1798-1811. doi:10.2337/diacare.27.7.1798

32. Barkai L, Kiss Z, Rokszin G, et al.: Changes in the incidence and prevalence of type 1 and type 2 diabetes among 2 million children and adolescents in Hungary between 2001 and 2016 – A nationwide population-based study. *Arch Med Sci* 2020; 16: 34-41. doi:10.5114/aoms.2019.88406
33. Egészségügyi Szakmai irányelv – A gyermekkori diabetes ellátásáról. *Egészségügyi Közlöny LXXI. évfolyam 7. szám (2021. ápr. 30): 596-676.*
34. Magliano DJ, Islam RM, Barr ELM, et al.: Trends in incidence of total or type 2 diabetes: systematic review. *BMJ* 2019; 366: 15003. doi:10.1136/bmj.15003
35. Jermendy G, Kiss Z, Rokszin G, et al.: Changes in all-cause mortality rates and ratios in people with pharmacologically treated type 2 diabetes mellitus between 2001 and 2016 in Hungary. *Diab Res Clin Pract* 2020; 163: 108134. doi:10.1016/j.diabres.2020.108134
36. Magliano DJ, Chen L, Carstensen B, et al.: Trends in all-cause mortality among people with diagnosed diabetes in high-income settings: a multicountry analysis of aggregate data. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2022; 10(2): 112-119. doi:10.1016/S2213-8587(21)00327-2
37. Tomic D, Morton JI, Chen L, et al.: Lifetime risk, life expectancy, and years of life lost to type 2 diabetes in 23 high-income jurisdictions: a multinational, population-based study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2022; 10(11): 795-803. doi:10.1016/S2213-8587(22)00252-2
38. Jermendy Gy, Wittmann I: A fel-nem-ismert cukorbetegség gyakorisága – tények, becslések, dilemmák. *Diabetologia Hungarica* 2022; 30: 277-283. doi:10.24121/dh.2022.19
39. Winkler G, Hidvégi T, Vándorfi Gy, et al.: Kockázatalapú diabetszűrés háziorvosi praxisokban, felnőtt egyének körében. *Diabetologia Hungarica* 2011; 19: 111-122.
40. Pánczél P, Külkey O, Luczay A, et al.: Hasnyálmirigyszigetsejt elleni antitestek vizsgálata a klinikai gyakorlatban. *Orv Hetil* 1999; 140: 2695-2701.
41. Hosszúfalusi N, Vatay A, Rajczy K, et al.: Similar genetic features and different islet cell autoantibody pattern of latent autoimmune diabetes in adults (LADA) compared with adult-onset type 1 diabetes with rapid progression. *Diabetes Care* 2003; 26: 452-457. doi:10.2337/diacare.26.2.452
42. IDF Atlas 2022 Reports. Type 1 diabetes in children and adults – 2022. [www.diabetesatlas.org](http://www.diabetesatlas.org).
43. Egészségügyi Szakmai Irányelv – A felnőttkori idült vesebetegség diagnózisa és kezelése. *Egészségügyi Közlöny LXXI. évf. 18. szám (2021. okt. 19.), 1761-1826., illetve Hypertonia és Nephrologia* 2021; 25(Suppl. 4): S1-S48.
44. Egészségügyi Szakmai Irányelv – A diabetes mellitus kórismézéséről, a cukorbeteg antihyperglykaemiás kezeléséről és gondozásáról felnőttkorban *Egészségügyi Közlöny* 2020; LXX. évf. 12. szám, pp. 1759-1857., illetve *Diabetologia Hungarica* 2020; 28: 119-203. doi:10.24121/dh.2020.14
45. Holt RIG, DeVries JH, Hess-Fischl A, et al.: The Management of type 1 diabetes in adults. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2021; 44: 2589-2625.; *Diabetologia* 2021; 64: 2609-2652. (szimultán közlés) doi:10.1007/s00125-021-05568-3
46. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, et al.: Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm – 2019 Executive summary. *Endocr Pract* 2019; 25: 69-100. doi:10.4158/CS-2018-0535
47. Garber AJ, Handelsman Y, Grunberger G, et al.: Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm – 2020 Executive summary. *Endocr Pract* 2020; 26: 107-139. doi:10.4158/CS-2019-0472

48. Blonde L, Umpierrez GE, Reddy SS, et al.: American Association of Clinical Endocrinology Clinical Practice Guideline: Developing a Diabetes Mellitus Comprehensive Care Plan – 2022 Update. *Endocr Pract* 2022; 28: 923-1049. doi:10.1016/j.eprac.2022.08.002
49. Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee: Diabetes Canada 2018 clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada. *Can J Diabetes* 2018; 42(Suppl 1): S1-325. doi:10.1016/S1499-2671(17)31026-2
50. American Diabetes Association: Standards of medical care in diabetes – 2022. *Diabetes Care* 2022; 45(Suppl 1): S1-S264. doi:10.2337/dc22-Sint
51. Riddle MC, Cefalu WT, Evans PH, et al.: Consensus report: definition and interpretation of remission in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2021; 44: 2438-2444. doi:10.2337/dci21-0034
52. Seferović PM, Coats AJS, Ponikowski P, et al.: European Society of Cardiology/Heart Failure Association position paper on the role and safety of new glucose-lowering drugs in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail* 2020; 22: 196-213. doi:10.1002/ejhf.1673
53. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al.: 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2021; 42: 3227-3337. doi:10.1093/eurheartj/ehab484
54. Czupryniak L, Barkai L, Bolgarska S, et al.: Self-monitoring of blood glucose in diabetes: from evidence to clinical reality in Central and Eastern Europe – Recommendations from the International Central-Eastern European Expert Group. *Diabetes Technol Ther* 2014; 6: 460-475. doi:10.1089/dia.2013.0302
55. Bailey TS, Grunberger G, Bode BW, et al.: American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology: 2016 Outpatient Glucose Monitoring Consensus Statement. *Endocr Pract* 2016; 22: 231-261. doi:10.4158/EP151124.CS
56. Danne T, Nimri R, Battelino T, et al.: International consensus on use of continuous glucose monitoring. *Diabetes Care* 2017; 40: 1631-1640. doi:10.2337/dc17-1600
57. Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, et al.: Clinical targets for continuous glucose monitoring data interpretation: Recommendations from the international consensus on time in range. *Diabetes Care* 2019; 42: 1593-1603. doi:10.2337/dci19-0028
58. Sarafidis P, Ferro CJ, Morales E, et al.: SGLT-2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists for nephroprotection and cardioprotection in patients with diabetes mellitus and chronic kidney disease. A consensus statement by the EURECA-m and the DIABESITY working groups of the ERA-EDTA. *Nephrol Dial Transplant* 2019; 34: 208-230. doi:10.1093/ndt/gfy407 – Erratum: *Nephrol Dial Transplant* 2020; 35(10): 1825. doi:10.1093/ndt/gfz137
59. Lindström J, Tuomilehto J: The diabetes risk score. A practical tool to predict diabetes risk. *Diabetes Care* 2003; 26: 725-731. doi:10.2337/diacare.26.3.725
60. Jermendy Gy, Hidvégi T, Vándorfi Gy, et al.: A 2-es típusú diabetes és előállapotainak szűrése – módszertani megfontolások, hazai lehetőségek. *Orv Hetil* 2010; 151: 689-695. doi:10.1556/oh.2010.28818
61. Li J, Bergmann A, Reimann M, et al.: A more simplified Finnish diabetes risk score for opportunistic screening of undiagnosed Type 2 diabetes in a German population with a family history of the metabolic syndrome. *Horm Metab Res* 2009; 41: 98-103. doi:10.1055/s-0028-1087191
62. International Expert Committee: International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32: 1327-1334. doi:10.2337/dc09-9033
63. Report of a World Health Organization Consultation. Use of glycated haemoglobin (HbA<sub>1c</sub>) in the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2011; 93: 299-309. doi:10.1016/j.diabres.2011.03.012

64. Sherwani SI, Khan HA, Ekhzaimy A, et al.: Significance of HbA<sub>1c</sub> test in diagnosis and prognosis of diabetic patients. *Biomark Insight* 2016; 11: 95-104. DOI:10.4137/BMI.S38440
65. Vásárhelyi B: Hemoglobin-A1c-szint-mérés: analitikai vonatkozások és ezek jelentősége a klinikai döntéshozatalban. *Orv Hetil* 2016; 157: 753-757. DOI:10.1556/650.2016.30442
66. Nathan DM, Davidson MB, DeFronzo RA, et al.: American Diabetes Association: Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance: implications for care. *Diabetes Care* 2007; 30: 753-759. DOI:10.2337/dc07-9920
67. Jermendy Gy: A praediabetes klinikai jelentősége. *Magyar Belorv Arch* 2009; 62: 435-444.
68. Tabák AG, Herder C, Rathmann W, et al.: Prediabetes: a high-risk state for diabetes development. *Lancet* 2012; 379: 2279-2290. DOI:10.1016/S0140-6736(12)60283-9
69. Reaven GM: Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595-1607. DOI:10.2337/diab.37.12.1595
70. Després JP, Lemieux I: Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature* 2006; 444: 881-887. DOI:10.1038/nature05488
71. Halmos T, Kautzky L, Suba I: Mítosz vagy valóság? A metabolikus szindróma legújabb szemlélete. *Tudomány Kiadó, Budapest*, 2011.
72. Reaven GM: The metabolic syndrome: is this diagnosis necessary? *Am J Clin Nutr* 2006; 83: 1237-1247. DOI:10.1093/ajcn/83.6.1237
73. Grundy MS: Does the metabolic syndrome exist? *Diabetes Care* 2006; 29: 1689-1692. DOI:10.2337/dc05-2307
74. Kahn R, Buse J, Ferrannini E, et al.: The metabolic syndrome: time for a critical appraisal. Joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia* 2005; 48: 1684-1699. DOI:10.1007/s00125-005-1876-2
75. Simmons RK, Alberti KG, Gale EA, et al.: The metabolic syndrome: useful concept or clinical tool? Report of a WHO Expert Consultation. *Diabetologia* 2010; 53: 600-605. DOI:10.1007/s00125-009-1620-4
76. Borch-Johnsen K, Wareham N: The rise and fall of the metabolic syndrome. *Diabetologia* 2010; 53: 597-599. DOI:10.1007/s00125-010-1659-2
77. A metabolikus szindróma klinikai jelentősége 2011-ben. *A Magyar Diabetes Társaság Metabolikus Munkacsoportjának állásfoglalása* (szerk: Jermendy Gy, írta: Barkai L, Halmos T, Hidvégi T, Jermendy Gy, Korányi L, Madácsy L, Pados Gy, Winkler G). *Diabetologia Hungarica* 2011; 19: 161-172.
78. World Health Organization: Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: report of a WHO consultation. Part 1, Diagnosis and classification of diabetes mellitus. World Health Organization, 1999. <https://hdl.handle.net/10665/66040>
79. World Health Organization: Classification of diabetes mellitus. World Health Organization, 2019. <https://hdl.handle.net/10665/325182>
80. Ahlqvist E, Storm P, Käräjämäki A, et al.: Novel subgroups of adult-onset diabetes and their association with outcomes: a data-driven cluster analysis of six variables. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018; 6: 361-369. DOI:10.1016/S2213-8587(18)30051-2
81. Greeley SAW, Polak M, Njølstad PR, et al.: ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: The diagnosis and management of monogenic diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* 2022; 23: 1188-1211. DOI:10.1111/pedi.13426
82. Gaál Z, Balogh I: Monogenic forms of diabetes mellitus. *Exp Suppl* 2019; 111: 385-416. DOI:10.1007/978-3-030-25905-1\_18
83. Pánczél P, Hosszúfalusi N, Vatay Á, et al.: Mitochondriális génmutációhoz társuló diabetes mellitus: az első magyarországi család leírása. *Diabetologia Hungarica* 2004; 12: 199-206.

84. Pearson ER, Flechtner I, Njølstad PR, et al.: Neonatal Diabetes International Collaborative Group: Switching from insulin to oral sulfonylureas in patients with diabetes due to Kir6.2 mutations. *N Engl J Med* 2006; 355: 467- 477. doi:10.1056/NEJMoa061759
85. Gaál Z, Bakó B, Gárdus D, et al.: Neonatalis diabetes hátterének felnőttkori identifikálása. *Diabetologia Hungarica* 2013; 21: 7-14.
86. Gaal Z, Klupa T, Kantor I, et al.: Sulfonylurea use during entire pregnancy in diabetes because KCNJ11 mutation: A report of two cases. *Diabetes Care* 2012; 35: e1. doi:10.2337/dc12-0163
87. Iván G, Balogh I, Gaal Z, et al.: Három évtizedes inzulinkezelés után diagnosztizált HNF1A-MODY (MODY3) esete – hogyan tovább? *Diabetologia Hungarica* 2016; 24: 48-52.
88. Jermendy G, Balogh I, Gaál Z: HNF-4- $\alpha$ -mutáció okozta monogénes diabetes mellitus (MODY-1) első hazai esete. *Orv Hetil* 2016; 157: 469-473. doi:10.1556/650.2016.30399
89. Zsíros N, Paragh G, Balogh I, et al.: A MODY jelentősége a diabéteszes betegek ellátásában: irodalmi áttekintés egy eset kapcsán. *Metabolizmus* 2022; 20: 51-58.
90. Gaál Z, Szűcs Z, Kántor I, et al.: A comprehensive analysis of Hungarian MODY patients – Part I: Gene panel sequencing reveals pathogenic mutations in HNF1A, HNF1B, HNF4A, ABCC8 and INS genes. *Life (Basel)* 2021 Jul 27; 11(8): 755. doi:10.3390/life11080755
91. Gaál Z, Szűcs Z, Kántor I, et al.: A comprehensive analysis of Hungarian MODY patients – Part II: Glucokinase MODY is the most prevalent subtype responsible for about 70% of confirmed cases. *Life (Basel)* 2021 Jul 30; 11(8): 771. doi:10.3390/life11080771
92. Shields BM, McDonald TJ, Ellard S, et al.: The development and validation of a clinical prediction model to determine the probability of MODY in patients with young-onset diabetes. *Diabetologia* 2012; 55: 1265-1272. doi:10.1007/s00125-011-2418-8
93. Zaharia OP, Strassburger K, Strom A, et al.: Risk of diabetes-associated diseases in subgroups of patients with recent-onset diabetes: a 5-year follow-up study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019; 7: 684-694. doi:10.1016/S2213-8587(19)30187-1
94. Ahlqvist E, Prasad RB, Groop L: Subtypes of type 2 diabetes determined from clinical parameters. *Diabetes* 2020; 69: 2086-2093. doi:10.2337/dbi20-0001
95. Deutsch AJ, Ahlqvist E, Udler MS: Phenotypic and genetic classification of diabetes. *Diabetologia* 2022; 65: 1758-1769. doi:10.1007/s00125-022-05769-4
96. Katona É: A felnőttkori diabetes mellitus legújabb megközelítése. *Metabolizmus* 2022; 20: 109-112.
97. Winkler G, Kis JT, Schandl L: Indokolt-e a klasszifikáció módosítása diabetesben? *Orv Hetil* 2022; 163: 1909-1916. doi:10.1556/650.2022.32639
98. Schwingshackl L, Chaimani A, Hoffmann G, et al.: A network meta-analysis on the comparative efficacy of different dietary approaches on glycaemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. *Eur J Epidemiol* 2018; 33: 157-170. doi:10.1007/s10654-017-0352-x
99. Evert AB, Dennison M, Gardner CD, et al.: Nutrition therapy for adults with diabetes and prediabetes. A consensus report. *Diabetes Care* 2019; 42: 731-754. doi:10.2337/dci19-0014
100. American Diabetes Association: Carb counting and diabetes. <https://diabetes.org/food-nutrition/understanding-carbs/carb-counting-and-diabetes>
101. Evert AB, Boucher JL, Cypress M, et al.: Nutrition therapy recommendations for the management of adults with diabetes. *Diabetes Care* 2013; 36: 3821-3842. doi:10.2337/dc13-2042
102. American Diabetes Association: Obesity management for the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2016; 39(Suppl 1): S47-S51. doi:10.2337/dc16-S009
103. 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; 329: 394-405. doi:10.1016/S0140-6736(21)01919-X



104. Hemmingsen B, Gimenez-Perez G, Mauricio D, et al.: Diet, physical activity or both for prevention or delay of type 2 diabetes mellitus and its associated complications in people at increased risk (review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017; 12: art. No CD003054. doi:10.1002/14651858.CD003054.pub4
105. Kelly T, Dyson P (eds): Evidence-based nutrition guidelines for the prevention and management of diabetes. *Diabetes UK* 2011 May. doi:10.1111/j.1464-5491.2011.03371.x
106. Petroni ML, Brodosi L, Marchignoli F, et al.: Nutrition in patients with type 2 diabetes: present knowledge and remaining challenges. *Nutrients* 2021; 13: 2748. doi:10.3390/nu13082748
107. American Diabetes Association: Nutrition recommendations and interventions for diabetes. A position statement of the American Diabetes Association 2008; 31(Suppl 1): S61-S78. doi:10.2337/dc08-S061
108. Manjunath CN, Rawal JR, Irani PM, et al.: Atherogenic dyslipidemia. *Ind J Endocrinol Metab* 2013; 17: 969-976. doi:10.4103/2230-8210.122600
109. Hasan T, Sultana M, Shill LC et al.: Effect of glycemic index and glycemic load on type 2 diabetes mellitus. *Intern J Heath Sci* 2019; 9: 259-265.
110. Gerő L, Hidvégi T, Winkler G: Édesítőszer a cukorbeteg diétájában – mit és mennyit fogyaszthat a beteg? *Diabetol Hung* 2016; 24: 7-14.
111. Hamasaki H: Daily physical activity and type 2 diabetes: a review. *World J Diabetes* 2016; 7: 243-251. doi:10.4239/wjd.v7.i12.243
112. Reiner M, Niermann C, Jekauc D, et al.: Long-term health benefits of physical activity – a systematic review of longitudinal studies. *BMC Public Health* 2013 Sep 8; 13: 813. doi:10.1186/1471-2458-13-813
113. Horváth M: Fizikai aktivitás (in: Winkler G, Baranyi É /szerk./: *Gyakorlati diabetológia* 2010, Melánia Kiadó, Budapest, 2010.) pp. 73-85.
114. Tasali E, Wroblewski K, Kahn E, et al.: Effect of sleep extension on objectively assessed energy intake among adults with overweight in real-life settings. A randomized clinical trial. *JAMA Internal Med* 2022; 182: 365-374. doi:10.1001/jamainternmed.2021.8098
115. Nádas J, Putz Zs, Fövényi J, et al.: Cardiovascular risk factors characteristic for the metabolic syndrome in adult patients with type 1 diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2009; 117: 107-112. doi:10.1055/s-0028-1082068
116. Gerő L: A metforminterápia aktuális kérdései. *Orvostovábbképző Szemle* 2019; 26: 23-30.
117. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329: 977-986. doi:10.1056/NEJM199309303291401
118. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, et al.; Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Research Group: Intensive treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005; 353: 2643-2653. doi:10.1056/NEJMoa052187
119. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Study Research Group: intensive diabetes treatment and cardiovascular outcomes in type 1 diabetes: The DCCT/EDIC Study 30-Year Follow-up. *Diabetes Care* 2016; 39: 686-693. doi:10.2337/dc15-1990
120. Ihnat MA, Thorpe JE, Ceriello A: Hypothesis: the “metabolic memory”, the new challenge of diabetes. *Diabet Med* 2007; 24: 582-586. doi:10.1111/j.1464-5491.2007.02138.x
121. Jermendy Gy: Metabolikus memória diabetes mellitusban. *Magyar Belorv Arch* 2008; 61: 361-367.

122. Pfustner A, Kustner E, Forst T, et al., on the behalf of the German Insulin Lispro/IDDM study group: Intensive insulin therapy with insulin lispro in patients with type 1 diabetes reduces the frequency of hypoglycemic episodes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1996; 104: 23-30. doi:10.1055/s-0029-1211418
123. Ratner RR, Hirsch IB, Neifing J, et al.: for the U.S. Study Group of insulin glargine in type 1 diabetes: Less hypoglycemia with insulin glargine in intensive insulin therapy for type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23: 639-643. doi:10.2337/diacare.23.5.639
124. Vague P, Selam J-L, Skeie S, et al.: Insulin detemir is associated with more predictable glycemic control and reduced risk of hypoglycemia than NPH insulin in patients with type 1 diabetes on a basal-bolus regimen with premeal aspart. *Diabetes Care* 2003; 26: 590-596. doi:10.2337/diacare.26.3.590
125. Hermansen K, Fontaine P, Kukolja KK, et al.: Insulin analogues (insulin detemir and insulin aspart) vs. traditional human insulins (NPH insulin and regular human insulin) in basal-bolus therapy for patients with type 1 diabetes. *Diabetologia* 2004; 47: 622-629. doi:10.1007/s00125-004-1365-z
126. Home P, Bartley P, Russell-Jones D, et al.; Study to Evaluate the Administration of Detemir Insulin Efficacy, Safety and Suitability (STEADINESS) Study Group: Insulin detemir offers improved glycemic control compared with NPH insulin in people with type 1 diabetes: a randomized clinical trial. *Diabetes Care* 2004; 27: 1081-1087. doi:10.2337/diacare.27.5.1081
127. Rosenstock J, Dailey G, Massi-Benedetti M, et al.: Reduced hypoglycemia risk with insulin glargine: a meta-analysis comparing insulin glargine with human NPH insulin in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: 950-955. doi:10.2337/diacare.28.4.950
128. Bartley PC, Bogoev M, Larsen J, et al.: Long-term efficacy and safety of insulin detemir compared to neutral protamine Hagedorn insulin in patients with type 1 diabetes using a treat-to-target basal-bolus regimen with insulin aspart at meals: a 2-year, randomized, controlled trial. *Diabet Med* 2008; 25: 442-449. doi:10.1111/j.1464-5491.2007.02407.x
129. Schloot NC, Hood RC, Corrigan SM, et al.: Concentrated insulins in current clinical practice. *Diabetes Res Clin Pract* 2019; 148: 93-101. doi:10.1016/j.diabres.2018.12.007
130. Mathieu C, Bode BW, Franek E, et al.: Efficacy and safety of fast-acting insulin aspart in comparison with insulin aspart in type 1 diabetes (onset 1): A 52-week, randomized, treat-to-target, phase III trial. *Diabetes Obes Metab* 2018; 20: 1148-1155. doi:10.1111/dom.13205
131. Lane W, Bailey TS, Gerety G, et al.: Effect of insulin degludec vs. insulin glargine U100 on hypoglycemia in patients with type 1 diabetes: The SWITCH 1 randomized clinical trial. *JAMA* 2017; 318: 33-44. doi:10.1001/jama.2017.7115
132. Vora J, Christensen T, Rana A, et al.: Insulin degludec vs. insulin glargine in type 1 and type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of endpoints in phase 3a trials. *Diabetes Ther* 2014; 5: 435-446. doi:10.1007/s13300-014-0076-9
133. Heise T, Hermanski L, Nosek L, et al.: Insulin degludec: four times lower pharmacodynamic variability than insulin glargine under steady-state conditions in type 1 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2012; 14: 859-864. doi:10.1111/j.1463-1326.2012.01627.x
134. Heise T, Nørskov M, Nosek L, et al.: Insulin degludec: Lower day-to-day and within-day variability in pharmacodynamic response compared to insulin glargine U300 in type 1 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2017; 19: 1032-1039. doi:10.1111/dom.12938
135. Riddle MC, Bolli GB, Home PD, et al.: Efficacy and safety of flexible vs. fixed dosing intervals of insulin glargine 300 U/mL in people with type 2 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2016; 18: 252-257. doi:10.1089/dia.2015.0290

136. Home PD, Bergenstal RM, Bolli GB, et al.: New insulin glargine 300 units/mL vs. glargine 100 units/mL in people with type 1 diabetes: a randomized, phase 3a, open-label clinical trial (EDITION 4). *Diabetes Care* 2015; 38: 2217-2225. doi:10.2337/dc15-0249
137. Jinnouchi H, Koyama M, Amano A, et al.: Continuous glucose monitoring during basal-bolus therapy using insulin glargine 300 U mL(-1) and glargine 100 U mL (-1) in Japanese people with type 1 diabetes mellitus: a crossover pilot study. *Diabetes Ther* 2015; 6: 143-152. doi:10.1007/s13300-015-0115-1
138. Hadjiyianni I, Dahl D, Lacaya LB, et al.: Efficacy and safety of LY2963016 insulin glargine in patients with type 1 and type 2 diabetes previously treated with insulin glargine. *Diabetes Obes Metab* 2016; 18: 425-429. doi:10.1111/dom.12628
139. Blevins TC, Dahl D, Rosenstock J, et al.: Efficacy and safety of LY2963016 insulin glargine compared with insulin glargine (Lantus) in patients with type 1 diabetes in a randomized controlled trial: the ELEMENT 1 study. *Diabetes Obes Metab* 2015; 17: 726-733. doi:10.1111/dom.12496
140. Raslova K: An update on the treatment of type 1 and type 2 diabetes mellitus: focus on insulin detemir, a long-acting human insulin analog. *Vascular Health and Risk Management* 2010; 6: 399-410. doi:10.2147/VHRM.S10397
141. Šoupal J, Petruželkov L, Grunberger G, et al.: Glycemic outcomes in adults with T1D are impacted more by continuous glucose monitoring than by insulin delivery method: 3 years of follow-up from the COMISAIR study. *Diabetes Care* 2020; 43: 37-43. doi:10.2337/dc19-0888
142. Gyimesi A: A konzervatív inzulinkezelés. *Diabetologia Hungarica* 2004; 12(Suppl 2): 28-32.
143. Bergenstal RM, Garg S, Weinzimer SA, et al.: Safety of a hybrid closed-loop insulin delivery system in patients with type 1 diabetes. *JAMA* 2016; 316: 1407-1408. doi:10.1001/jama.2016.11708
144. Kautzky L: Inzulinpumpa (CSII) a diabetes kezelésének "gold standrad-ja. *Diabetologia Hungarica* 2004; 12(Suppl 2): 42-48.
145. Van Bon AC, Bode BW, Sert-Langeron C, et al.: Insulin glulisine compared to insulin aspart and to insulin lispro administered by continuous subcutaneous insulin infusion in patients with type 1 diabetes: a randomized controlled trial. *Diabetes Technol Ther* 2011; 13: 607-614. doi:10.1089/dia.2010.0224
146. Tamborlane WV, Renard E, Wadwa RP, et al.: Glycemic control after 6 days of insulin pump reservoir use in type 1 diabetes: results of double-blind and open-label cross-over trials of insulin lispro and insulin aspart. *J Diabetes* 2015; 7: 270-278. doi:10.1111/1753-0407.12162
147. Ewald N, Hardt PD: Diagnosis and treatment of diabetes mellitus in chronic pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 7276-7281. doi:10.3748/wjg.v19.i42.7276
148. Prospective Diabetes Study Group (UKPDS 33): Intensive blood glucose control with sulfonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complication in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837-853. doi:10.1016/S0140-6736(98)07019-6
149. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al.: 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359: 1577-1589. doi:10.1056/NEJMoa0806470
150. 44 year of the UKPDS. EASD e-Learning, 2022. <https://easd-elearning.org/44-years-of-the-ukpds>
151. LeRoith D, Fonseca V, Vinik A: Metabolic memory in diabetes – focus on insulin. *Diab Metab Res Rew* 2005; 21: 85-90. doi:10.1002/dmrr.530
152. Jermendy G: Vascular memory – can we broaden the concept of the metabolic memory? *Cardiovasc Diabetol* 2012; 11: 44. doi:10.1186/1475-2840-11-44
153. ADVANCE Collaborative Group: Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2560-2572. doi:10.1056/NEJMoa0802987
154. Zoungas S, Chalmers J, Neal B, et al.; ADVANCE-ON Collaborative Group: Follow-up of blood-pressure lowering and glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2014; 371: 1392-406. doi:10.1056/NEJMoa1407963

155. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group: Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2545-2559. doi:10.1056/NEJMoa0802743
156. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Follow-On (ACCORDION\*\*) Eye Study Group and the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Follow-On (ACCORDION\*\*) Study Group: Persistent effects of intensive glycemic control on retinopathy in type 2 diabetes in the action to control cardiovascular risk in diabetes (ACCORD\*) follow-on study. *Diabetes Care* 2016; 39(7): 1089-1100. doi:10.2337/dc16-0024
157. Aguayo Rojas LB, Gomes MB: Metformin – an old but still the best treatment for type 2 diabetes. *Diabetol Metab Syndr* 2013; 5: 6. doi:10.1186/1758-5996-5-6
158. Winkler G: Metformin – újabb adatok egy megbízható és hatékony “rég”i” vércukor-csökkentő készítményről. *Orv Hetil* 2016; 157(23): 883-892. doi:10.1556/650.2016.30485
159. Ahmad A, Sargeant JA, Zaccardi F, et al.: Where does metformin stand in modern day management of type 2 diabetes? *Pharmaceuticals* 2020; 13: 427. doi:10.3390/ph13120427
160. Jermendy Gy: Kardiovaszkuláris biztonságossági vizsgálatok 2-es típusú diabetesben – az első 10 év tapasztalatai. *Diabetologia Hungarica* 2017; 25: 185-194. doi:10.24121/dh.2017.14
161. Top WMC, Kooy A, Stehouwer CDA: Metformin: a narrative review of its potential benefits for cardiovascular disease, cancer and dementia. *Pharmaceuticals* 2022, 15: 312. doi:10.3390/ph15030312
162. Wei J, Wei Y, Huang M, et al.: Is meformin a possible treatment for diabetic neuropathy? *J Diabetes* 2022; 14: 658-669. doi:10.1111/1753-0407.13310
163. Winkler G: Metformin – régi motoros erősebb motorral. *Diabetologia Hungarica* 2022; 30: 337-348. doi:10.24121/dh.2022.24
164. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al.; EMPA-REG OUTCOME investigators: Empagliflozin, cardiovascular outcomes and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373: 2117-2128. doi:10.1056/NEJMoa1504720
165. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al.; DECLARE-TIMI 58 Investigators: Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019; 380: 347-357. doi:10.1056/NEJMoa1812389
166. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al.; DAPA-HF Trial Committees and Investigators: Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2019; 381: 1995-2008. doi:10.1056/NEJMoa1911303
167. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, et al.; 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
168. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, et al.; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators: Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2020; 383: 1436-1446. doi:10.1056/NEJMoa2024816
169. Packer M, Anker SD, Butler J, et al.; EMPEROR-Reduced Trial Investigators: Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med* 2020; 383: 1413-1424. doi:10.1056/NEJMoa2022190
170. Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al.; EMPEROR-Preserved Trial Investigators: Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2021; 385: 1451-1461. doi:10.1056/NEJMoa2107038
171. EMPA-KIDNEY Collaborative Group: Empagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2023; 388: 117-127. doi:10.1056/NEJMoa2204233
172. Cannon CP, Pratley R, Dagogo-Jack S, et al.; VERTIS CV Investigators: Cardiovascular outcomes with ertugliflozin in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2020; 383: 1425-1435. doi:10.1056/NEJMoa2004967

173. Jermendy Gy, Wittmann I: SGLT-2-gátlók a klinikai gyakorlatban. Medicina Könyvkiadó Zrt, Budapest, 2019.
174. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al.; LEADER Steering Committee on behalf of the LEADER Trial Investigators: Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375: 311-322. doi:10.1056/NEJMoal603827
175. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al.: Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375: 1834-1844. doi:10.1056/NEJMoal607141
176. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, et al.; PIONEER 6 Investigators: Oral semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019; 381: 841-851. doi:10.1056/NEJMoal901118
177. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al.; REWIND Investigators: Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2019; 394: 121-130. doi:10.1016/S0140-6736(19)31149-3
178. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, et al.; ELIXA Investigators: Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2015; 373: 2247-2257. doi:10.1056/NEJMoal509225
179. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, et al.; EXSCEL Study Group: Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377: 1228-1239. doi:10.1056/NEJMoal612917
180. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al.; SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators: Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013; 369: 1317-1326. doi:10.1056/NEJMoal307684
181. White WB, Cannon CP, Heller SR, et al.; EXAMINE Investigators: Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013; 369: 1327-1335. doi:10.1056/NEJMoal305889
182. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al.; TECOS Study Group: Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373: 232-242. doi:10.1056/NEJMoal501352
183. Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE, et al.: Effect of linagliptin vs. placebo on major cardiovascular events in adults with type 2 diabetes and high cardiovascular and renal risk: the CARMELINA randomized clinical trial. *JAMA* 2019; 321: 69-79. doi:10.1001/jama.2018.18269
184. Rosenstock J, Kahn SE, Johansen OE, et al.: Effect of linagliptin vs. glimepiride on major adverse cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes: The CAROLINA randomized clinical trial. *JAMA* 2019; 322: 1155-1166. doi:10.1001/jama.2019.13772
185. Matthews DR, Paldánus PM, Proot P, et al.; VERIFY Study Group: Glycaemic durability of an early combination therapy with vildagliptin and metformin vs. sequential metformin monotherapy in newly diagnosed type 2 diabetes (VERIFY): a 5-year, multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet* 2019; 394: 1519-1529. doi:10.1016/S0140-6736(19)32131-2
186. Winkler G: Szulfanilureák napjaink vércukorcsökkentő kezelésében. Újabb adatok egy régi gyógyszercsoport előnyeiről és korlátairól. *Orv Hetil* 2015; 156: 511-515.
187. Metformin extended release tablets. Drugs.com, 2023. <https://www.drugs.com/pro/metformin-extended-release-tablets.html>
188. Jermendy Gy, Winkler G: Inkretintengelyen ható terápia a diabetológiai gyakorlatban. Medicina Könyvkiadó Zrt, Budapest, 2016.
189. Winkler G: A hosszú és rövid hatású GLP-1-receptoragonisták áttekintése. A heti egyszeri adagolású GLP-1-receptoragonista dulaglutid (TRULICITY) helye a 2-es típusú diabetes kezelésében. *Diabetologia Hungarica* 2016; 24: 101-112.
190. Winkler G: GLP1-receptor-agonisták a 2-es típusú diabetes kezelésében. *Orv Hetil* 2022; 163: 1144-1151. doi:10.1556/650.2022.32547



191. Winkler G: A dapagliflozin potenciális helye a 2-es típusú diabetes vércukorcsökkentő kezelésében. *Diabetologia Hungarica* 2015; 23: 25-31.
192. Tsushima Y, Lansang CM, Makin V: The place of SGLT-2 inhibitors in managing type 2 diabetes. *Cleveland Clin J Med* 2021; 88: 47-58. doi:10.3949/ccjm.88a.20088
193. Scheen AJ: Sulphonylureas in the management of type 2 diabetes. To be or not to be? *Diabetes Epidemiol Management* 2021; 1: 100002. doi:10.1016/j.deman.2021.100002
194. Scherthaner G, Grimaldi A, Di Mario U, et al.: GUIDE study: double-blind comparison of once-daily gliclazide MR and glimepiride in type 2 diabetic patients. *Eur J Clin Invest* 2004; 34: 535-542. doi:10.1111/j.1365-2362.2004.01381.x
195. Bastin M, Andreelli F: Dual GIP-GLP1-receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes: a short review of emerging data and therapeutic potential. *Diabetes Metab Syndr Obesity Targets Ther* 2019; 12: 1973-1985. doi:10.2147/DMSO.S191438
196. Heise T, Mari A, DeVries JH, et al.: Effects of subcutaneous tirzepatide vs. placebo or semaglutide on pancreatic islet function and insulin sensitivity in adults with type 2 diabetes: a multicentre, randomized, double-blind, parallel-arm, phase 1 clinical trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2022; 10: 418-429. doi:10.1016/S2213-8587(22)00085-7
197. Scheen AJ: Add-on value of tirzepatide vs. semaglutide. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2022; 10: 377-378. doi:10.1016/S2213-8587(22)00116-4
198. Winkler G, Kis JT, Schandl L: Kettős inkretinterápia – új lehetőség a 2-es típusú diabetes vércukorcsökkentő kezelésében. *Lege Artis Med* 2022; 32: 247-253. doi:10.33616/lam.32.019
199. Hosszúfalusi N: Inzulinkezelés 2-es típusú diabetes mellitusban. *Háziorvos Továbbképző Szemle* 2012; 17: 11-15.
200. Meneghini LF: Intensifying insulin therapy: what options are available to patients with type 2 diabetes? *Am J Med* 2013; 126: S28-37. doi:10.1016/j.amjmed.2013.06.011
201. Farcasiu E, Iványi T, Mozejko-Pastewska B, et al.: Efficacy and safety of prandial premixed therapy using insulin lispro mix 50/50 3 times daily compared with progressive titration of insulin lispro mix 75/25 or biphasic insulin aspart 70/30 twice daily in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, 16-week, open-label study. *Clin Ther* 2011; 33: 1682-1693. doi:10.1016/j.clinthera.2011.10.001
202. Mannucci E, Monami M, Marchionni N: Short-acting insulin analogues vs. regular human insulin in type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2009; 11: 53-59. doi:10.1111/j.1463-1326.2008.00934.x
203. Donner T, Munoz M: Update on insulin therapy for type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 1405-1413. doi:10.1210/jc.2011-2202
204. Monami M, Marchionni N, Mannucci E: Long-acting insulin analogues vs. NPH human insulin in type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2008; 81: 184-189. doi:10.1016/j.diabres.2008.04.007
205. Garber AJ, King AB, Del Prato S, et al.: Insulin degludec, an ultra-long acting basal insulin, vs. insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 2 diabetes (BEGIN Basal-Bolus Type 2): a phase 3, randomised, openlabel, treat-to-target non-inferiority trial. *Lancet* 2012; 379: 1498-1507. doi:10.1016/S0140-6736(12)60205-0
206. Zinman B, Philis-Tsimikas A, Cariou B, et al.: Insulin degludec vs. insulin glargine in insulin-naive patients with type 2 diabetes: a 1-year, randomized, treat-to-target trial (BEGIN Once Long). *Diabetes Care* 2012; 35: 2464-2471. doi:10.2337/dc12-1205
207. Wysham C, Bhargava A, Chaykin L, et al.: Effect of insulin degludec vs. insulin glargine U100 on hypoglycemia in patients with type 2 diabetes: The SWITCH 2 randomized clinical trial. *JAMA*. 2017; 318: 45-56. doi:10.1001/jama.2017.7117

208. Riddle MC, Bolli GB, Ziemer M, et al.: New insulin glargine 300 units/mL vs. glargine 100 units/mL in people with type 2 diabetes using basal and mealtime insulin: glucose control and hypoglycemia in a 6-month randomized controlled trial (EDITION 1). *Diabetes Care* 2014; 37: 2755-2562. DOI:10.2337/dc14-0991
209. Yki-Järvinen H, Bergenstal R, Ziemer M, et al.: New insulin glargine 300 units/mL vs. glargine 100 units/mL in people with type 2 diabetes using oral agents and basal insulin: glucose control and hypoglycemia in a 6-month randomized controlled trial (EDITION 2). *Diabetes Care* 2014; 37: 3235-3243. DOI:10.2337/dc14-0990
210. Bolli GB, Riddle MC, Bergenstal RM, et al.: New insulin glargine 300 U/ml compared with glargine 100 U/ml in insulin-naïve people with type 2 diabetes on oral glucose-lowering drugs: a randomized controlled trial (EDITION 3). *Diabetes Obes Metab* 2015; 17: 386-394. DOI:10.1111/dom.12438
211. Ritzel R, Roussel R, Bolli GB, et al.: Patient-level meta-analysis of the EDITION 1, 2 and 3 studies: glycaemic control and hypoglycaemia with new insulin glargine 300 U/ml vs. glargine 100 U/ml in people with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2015; 17: 859-867. DOI:10.1111/dom.12485
212. Hadjiyianni I, Dahl D, Lacaya LB, et al.: Efficacy and safety of LY2963016 insulin glargine in patients with type 1 and type 2 diabetes previously treated with insulin glargine. *Diabetes Obes Metab* 2016; 18: 425-429. DOI:10.1111/dom.12628
213. Rosenstock J, Hollander P, Bhargava A, et al.: Similar efficacy and safety of LY2963016 insulin glargine and insulin glargine (Lantus®) in patients with type 2 diabetes who were insulin-naïve or previously treated with insulin glargine: a randomized, double-blind controlled trial (the ELEMENT 2 study). *Diabetes Obes Metab* 2015; 17: 734-741. DOI:10.1111/dom.12482
214. Rosenstock J, Cheng A, Ritzel R, et al.: More similarities than differences testing insulin glargine 300 Units/mL vs. insulin degludec 100 units/mL in insulin-naïve type 2 diabetes: The randomized head-to-head BRIGHT Trial). *Diabetes Care* 2018; 41: 2147-2154. DOI:10.2337/dc18-0559
215. Philis-Tsimikas A, Klonoff DC, Khunti K, et al.; CONCLUDE Study Group: Risk of hypoglycaemia with insulin degludec vs. insulin glargine U300 in insulin-treated patients with type 2 diabetes: the randomised, head-to-head CONCLUDE trial. *Diabetologia* 2020; 63: 698-710. DOI:10.1007/s00125-019-05080-9
216. Tibaldi J, Hadley-Brown M, Liebl A, et al.: A comparative effectiveness study of degludec and insulin glargine 300 U/mL in insulin-naïve patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2019; 21: 1001-1009. DOI:10.1111/dom.13616
217. Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, et al.; ORIGIN Trial Investigators: Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med* 2012; 367: 319-328. DOI:10.1056/NEJMoa1203858
218. Marso SP, McGuire DK, Zinman B, et al.; DEVOTE Study Group: Efficacy and safety of degludec vs. glargine in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377: 723-732. DOI:10.1056/NEJMoa1615692
219. Eng C, Kramer CK, Zinman B, et al.: Glucagon-like peptide-1 receptor agonist and basal insulin combination treatment for the management of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2014; 384: 2228-2234. DOI:10.1016/S0140-6736(14)61335-0
220. Pozzilli P, Norwood P, Jódar E, et al.: Placebo-controlled, randomized trial of the addition of once-weekly glucagon-like peptide-1 receptor agonist dulaglutide to titrated daily insulin glargine in patients with type 2 diabetes (AWARD-9). *Diabetes Obes Metab* 2017; 19: 1024-1031. DOI:10.1111/dom.12937

221. Lingvay I, Manghi FP, García-Hernández P, et al.; DUAL V Investigators. Effect of insulin glargine up-titration vs. insulin degludec/liraglutide on glycated hemoglobin levels in patients with uncontrolled type 2 diabetes: The DUAL V randomized clinical trial. *JAMA* 2016; 315: 898-907. doi:10.1001/jama.2016.1252
222. Billings LK, Doshi A, Gouet D, et al.: Efficacy and safety of IDegLira vs. basal-bolus insulin therapy in patients with type 2 diabetes uncontrolled on metformin and basal insulin: The DUAL VII randomized clinical trial. *Diabetes Care* 2018; 41: 1009-1016. doi:10.2337/dc17-1114
223. Blonde L, Jendle J, Gross J, et al.: Once-weekly dulaglutide vs. bedtime insulin glargine, both in combination with prandial insulin lispro, in patients with type 2 diabetes (AWARD-4): a randomised, open-label, phase 3, non-inferiority study. *Lancet* 2015; 385: 2057-2066. doi:10.1016/S0140-6736(15)60936-9
224. Rosenstock J, Jelaska A, Zeller C, et al.: Impact of empagliflozin added on to basal insulin in type 2 diabetes inadequately controlled on basal insulin: a 78-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab* 2015; 17: 936-948. doi:10.1111/dom.12503
225. Rosenstock J, Jelaska A, Frappin G, et al.: Improved glucose control with weight loss, lower insulin doses, and no increased hypoglycemia with empagliflozin added to titrated multiple daily injections of insulin in obese inadequately controlled type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2014; 37: 1815-1823. doi:10.2337/dc13-3055
226. Araki E, Onishi Y, Asano M, et al.: Efficacy and safety of dapagliflozin in addition to insulin therapy in Japanese patients with type 2 diabetes: Results of the interim analysis of 16-week double-blind treatment period. *J Diabetes Investig* 2016; 7: 555-564. doi:10.1111/jdi.12453
227. Jermendy Gy: Az antihyperglykaemiás terápia deeszkalációja 2-es típusú diabetesben – amikor a kevesebb több. *Orv Hetil* 2019; 160: 1207-1215. doi:10.1556/650.2019.31488
228. Taybani Z, Bótyik B, Katkó M, et al.: Komplex inzulinkezelési rezsimek deeszkalációja a jó glikémiás kontroll megőrzésével 2-es típusú diabetes mellitusban. *Diabetologia Hungarica* 2020; 28: 33-42. doi:10.24121/dh.2020.4
229. Taybani ZJ, Bótyik B, Gyimesi A, et al.: One-year safety and efficacy results of insulin treatment simplification with IDegLira in type 2 diabetes. *Endocrinol Diab Metab* 2023; 6: e390. doi:10.1002/edm2.390
230. Longo M, Bellastella G, Maiorino MI, et al.: Diabetes and aging: from treatment goals to pharmacologic therapy. *Front Endocrinol* 2019; 10: 45. doi:10.3389/fendo.2019.00045
231. Szigeti N, Frank N, Wittmann I, et al.: A diabetes mellitus kezelése palliatív ellátásban részesülő betegekben. *Orv Hetil* 2022; 163: 1231-1236. doi:10.1556/650.2022.32551
232. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al.; CANVAS Program Collaborative Group: Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377: 644-657. doi:10.1056/NEJMoa1611925
233. Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S, et al.; Harmony Outcomes committees and investigators: Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2018; 392: 1519-1529. doi:10.1016/S0140-6736(18)32261-X
234. Tuttle KR, Lakshmanan MC, Rayner B, et al.: Dulaglutide vs. insulin glargine in patients with type 2 diabetes and moderate-to-severe chronic kidney disease (AWARD-7): a multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018; 6: 605-617. doi:10.1016/S2213-8587(18)30104-9
235. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al.; CREDENCE Trial Investigators: Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2019; 380: 2295-2306. doi:10.1056/NEJMoa1811744

236. Mosenzon O, Wiviott SD, Heerspink HJL, et al.: The effect of dapagliflozin on albuminuria in DECLARE-TIMI 58. *Diabetes Care* 2021; 44: 1805-1815. doi:10.2337/dc21-0076
237. Jermendy Gy, Lengyel Cs, Tomcsányi J, et al.: SGLT-2-gátlók (gliflozinok) a klinikai gyakorlatban – update 2022 végén. *Metabolizmus* 2022; 20: 222-229.
238. Gruessner AC, Gruessner RW: Long-term outcome after pancreas transplantation: a registry analysis. *Curr Opin Organ Transplant* 2016; 21: 377-385. doi:10.1097/MOT.0000000000000331
239. Redfield RR, Scalea JR, Odorica JS: Simultaneous pancreas and kidney transplantation: current trends and future directions. *Curr Opin Organ Transplant* 2015; 20: 94-102. doi:10.1097/MOT.0000000000000146
240. Marfil-Garza BA, Imes S, Verhoeff K, et al.: Pancreatic islet transplantation in type 1 diabetes: 20-year experience from a single-centre cohort in Canada. *Lancet Diab Endocrinol* 2022; 16: 519-532. doi:10.1016/S2213-8587(22)00114-0
241. Lehmann R: Beta-cell replacement for treatment of severe hypoglycemia: long-term comparison between islet-kidney vs. pancreas-kidney transplantation. *Diabetologia Hungarica* 2018; 26: 207-220. doi:10.24121/dh.2018.11
242. Gerő L: Langerhans-sziget transzplantáció, mesterséges  $\beta$ -sejt-transzplantáció 1-es típusú diabéteszben. *Magyar Tudomány* 2015; 176: 864-875.
243. CITR 11th Annual Report. Collaborative Islet Transplant Registry, 2022. <https://citregistry.org/content/citr-11th-annual-report>
244. American Diabetes Association: Obesity management for the treatment of type 2 diabetes: standards of medical care in diabetes – 2019. Section 8. *Diabetes Care* 2019; 42(Suppl. 1): S81-S89. doi:10.2337/dc19-S008
245. Horton ES, Silberman C, Davis KL, et al.: Weight loss, glycemic control, and changes in cardiovascular biomarkers in patients with type 2 diabetes receiving incretin therapies or insulin in a large cohort databasis. *Diabetes Care* 2010; 33: 1759-1765. doi:10.2337/dc09-2062
246. Scherer PE, Hill JA: Obesity, diabetes and cardiovascular diseases: a compendium. *Circ Res* 2016; 118: 1703-1705. doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.308999
247. Powell-Wiley TM, Poirier P, Burke LE, et al.: Obesity and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2021; 143: e984-e1010. doi:10.1161/CIR.0000000000000973
248. Koliaki C, Liatis S, le Roux CW, et al.: The role of bariatric surgery to treat diabetes: current challenges and perspectives. *BMC Endocrine Disord* 2017; 17: 50. doi:10.1186/s12902-017-0202-6
249. Winkler G: A súlyleadás sebészetének (bariátriai sebészet) anyagcsere vonatkozásai. *Orv Hetil* 2013; 154: 3-9.
250. Kushner RF: Weight loss strategies for treatment of obesity: lifestyle management and pharmacotherapy. *Progr Cardiovasc Dis* 2018; 61: 246-252. doi:10.1016/j.pcad.2018.06.001
251. Tchang BG, Aras M, Kumar RB, et al.: Pharmacologic treatment of overweight and obesity in adults. [Updated 2021 Aug 2] (In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, et al. [eds.]: *Endotext*) [Internet] MDText.com, Inc., 2000-. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279038>
252. Karpe F, Dickmann JR, Frayn KN: Fatty acids, obesity and insulin resistance: time for a reevaluation. *Diabetes* 2011; 60: 2441-2449. doi:10.2337/db11-0425
253. Jamar G, de Almeida FR, Gagliardi A, et al.: Evaluation of waist to height ratio as a predictor of insulin resistance in non-diabetic obese individuals. A cross-sectional study. *Sao Paulo Med* 2017; 135: 462-468. doi:10.1590/1516-3180.2016.0358280417
254. American Diabetes Association: Standards of medical care – 2019. Section 5. *Diabetes Care* 2019; 42(Suppl 1): S46-S60. doi:10.2337/dc19-S005

255. Rubino F, Nathan DM, Eckel RH, et al.; Delegates of the 2nd Diabetes Surgery Summit: Metabolic surgery in the treatment algorithm for type 2 diabetes: A Joint Statement by International Diabetes Organizations. *Diabetes Care* 2016; 39: 861-877. doi:10.2337/dc16-0236
256. Bradley D, Magkos F, Klein S: Effect of bariatric surgery on glucose homeostasis and type 2 diabetes. *Gastroenterology* 2012; 143: 897-912. doi:10.1053/j.gastro.2012.07.114
257. Batterham RL, Cummings DE: Mechanisms of diabetes improvement following bariatric/metabolic surgery. *Diabetes Care* 2016; 39: 893-901. doi:10.2337/dc16-0145
258. van Gaal L, Dirinck E: Pharmacological approaches in the treatment and maintenance of weight loss. *Diabetes Care* 2016; 39(Suppl 2): S260-S267. doi:10.2337/dcS15-3016
259. Coleman KJ, Haneuse S, Johnson E, et al.: Long-term microvascular disease outcomes in patients with type 2 diabetes after bariatric surgery: evidence for the legacy effect of surgery. *Diabetes Care* 2016; 39(8): 1400-1407. doi:10.2337/dc16-0194
260. Busetto L: Timing of bariatric surgery in people with obesity and diabetes. *Ann Transl Med* 2015; 3(7): 94.
261. Mahawar KK, De Awis N, Carr WRJ, et al.: Bariatric surgery in type 1 diabetes mellitus: a systematic review. *Obes Surg* 2016; 26: 196-204. doi:10.1007/s11695-015-1924-z
262. Sjöström L: Review of the key results from the Swedish Obese Subjects (SOS) trial – a prospective controlled intervention study of bariatric surgery. *J Intern Med* 2013; 273: 219-234. doi:10.1111/joim.12012
263. Singhal R, Cardoso VR, Wiggins T, et al.: 30-day morbidity and mortality of sleeve gastrectomy, Roux-en-Y gastric bypass and one anastomosis gastric bypass: a propensity score-matched analysis of the GENEVA data. *Intern J Obes* 2022; 46: 750-757. doi:10.1038/s41366-021-01048-1
264. Sjöström L, Lindroos A-K, Peltonen M, et al.; Swedish Obese Subjects Study Scientific Group: Lifestyle, diabetes and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. *N Engl J Med* 2004; 351: 2683-2693. doi:10.1056/NEJMoa035622
265. Pekkarinen T, Sane T: Bariatric surgery (Obesity surgery). *EBM guidelines* 2021. Duodecim, 2022. [https://www.ebm-guidelines.com/ebmg/ltk.free?p\\_artikkeli=ebm01025](https://www.ebm-guidelines.com/ebmg/ltk.free?p_artikkeli=ebm01025)
266. Tisljár-Szabó E, Tisljár R: Bariátriai műtétekre való pszichológiai alkalmasság felmérése. *Orv Hetil* 2019; 160: 448-455. doi:10.1556/650.2019.31316
267. American Diabetes Association Professional Practice Committee: Standards of medical care in diabetes. Chapter 15. Management of diabetes in pregnancy. *Diabetes Care* 2022; 45(Suppl. 1): S232-S243.
268. Feig DS, Berger H, Donovan L, et al.: 2018 Clinical Practice Guidelines: Diabetes in pregnancy. *Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Can J Diabetes* 2018, 42: S255-S282. doi:10.1016/j.jcjd.2017.10.038
269. National Collaborating Center for Womens and Childrens Health: Diabetes in pregnancy: management of diabetes and its complications from preconception to the postnatal period. *National Institute for Health and Care Excellence*, 2020. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng3/resources/diabetes-in-pregnancy-management-of-diabetes-and-its-complications-from-preconception-to-the-postnatal-period-51038446021>
270. Murphy, HR: 2020 NICE guideline update: good news for pregnant women with type 1 diabetes and past or current gestational diabetes. *Diabetic Med* 2021; 38: e1456. doi:10.1111/dme.14576
271. Baranyi É, Winkler G: Gyermekvállalás és diabetes – 2019. *Diabetologia Hungarica* 2019; 27: 241-248. doi:10.24121/dh.2019.20
272. Baranyi É, Békefi D, Csákány MGy, et al.: (szerk.): Diabetes és terhesség. A Magyar Diabetes Társaság Terhesdiabetológiai munkacsoportjának útmutatója. *Diabetologia Hungarica* 2013; 21(Suppl 2): 5-64.



273. Baranyi É, Békefi D, Bitó T, et al.: (szerk.: Baranyi É, Winkler G): Javaslat a terhesség alatti glükózyanyagcsere-zavarok felismerésére. A Magyar Diabetes Társaság (MDT) Diabétesszel Társuló Terhességgel Foglalkozó Munkacsoportja 2015. október 6-i kerekasztal-megbeszélésének ajánlásai. *Diabetologia Hungarica* 2016; 24: 85-88.
274. Dabelea D, Crume T: Maternal environment and the transgenerational circle of obesity and diabetes. *Diabetes* 2011; 60: 1849-1855. doi:10.2337/db11-0400
275. The HAPO Study Cooperative Research Group: Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2008; 358: 1991-2002. doi:10.1056/NEJMoa0707943
276. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel (IADPSG): International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups recommendations on diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care* 2010; 33: 676-682. doi:10.2337/dc09-1848
277. WHO: Diagnostic criteria and classification of hyperglycemia first diagnosed in pregnancy. WHO, Geneva, 2013. <https://hdl.handle.net/10665/85975>
278. Benhalima KI, Mathieu C, Damm P, et al.: A proposal for the use of uniformed diagnostic criteria for gestational diabetes in Europe: an opinion paper by the European Board and College of Obstetrics and Gynecology (EBCOG). *Diabetologia* 2015; 58: 1422-1429. doi:10.1007/s00125-015-3615-7
279. American College of Obstetricians and Gynecologists: Gestational diabetes mellitus. *Practice Bulletin No 137*. *Obstet Gynecol* 2013; 122: 4006-4016. doi:10.1097/01.AOG.0000433006.09219.f1
280. National Collaborating Center for Womens and Childrens Health: Diabetes in pregnancy: management of diabetes and its complications from preconception to the postnatal period. National Institute for Health and Care Excellence, 2020. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng3/resources/diabetes-in-pregnancy-management-of-diabetes-and-its-complications-from-preconception-to-the-postnatal-period-51038446021>
281. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO): Initiative of gestational diabetes mellitus: a pragmatic guide for diagnosis, management and care. *Intern J Gynecol Obstet* 2015; 131(Suppl 3): S173-S211. doi:10.1016/S0020-7292(15)30033-3
282. Blum AK: Insulin use in pregnancy: an update. *Diabetes Spectrum* 2016; 29: 92-97. doi:10.2337/diaspect.29.2.92
283. Baranyi É, Winkler G: Diabetes és terhesség. *Orv Hetil* 2011; 152: 1635-1640. doi:10.1556/OH.2011.29192
284. NICE: Diabetes in pregnancy: management from preconception to the postnatal period. NICE guideline (NG3). Last updated in 2020. National Institute for Health and Care Excellence, 2020. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng3>
285. Lundberg GP, Mehta LS: Familial hypercholesterolaemia and pregnancy. *American College of Cardiology*, 2018. <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2018/05/10/13/51/familial-hypercholesterolemia-and-pregnancy>
286. Jermendy Gy, Nagy A, Tölgyesi R, et al.: Vércukor-önellenőrzés és telemedicina: a Dcont.hu adatbázis elemzésének első tapasztalatai. *Diabetologia Hungarica* 2011; 19: 298-304, 2011.
287. Jermendy Gy, Kecskés Á, Nagy A, et al.: Internet-alapú támogatás vércukor-önellenőrzést végző cukorbetegek számára: a Dcont® eNAPLÓ 2010-2015 közötti adatainak elemzése. *Diabetologia Hungarica* 2016; 24: 27-34.
288. Fövényi J: A vércukor-önellenőrzés története és hazai vonatkozásai. *Diabetologia Hungarica* 2005; 13: 273-282.

289. Kempler P, Gaál Zs, Hermányi Zs, et al.: Mikor ellenőrzik betegeink hypoglykaemiás epizód lezajlását követően ismételtén vércukorértéküket? *Metabolizmus* 2020; 17(MDT különszám): 1-7.
290. Klatman EL, Jenkins AJ, Ahmedani MY, et al.: Blood glucose meters and test strips: global market and challenges to access in low-resource settings. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019; 7: 150-160. doi:10.1016/S2213-8587(18)30074-3
291. McIntosh B, Yu C, Lal A, et al.: Efficacy of self-monitoring of blood glucose in patients with type 2 diabetes mellitus managed without insulin: a systematic review and meta-analysis. *Open Med* 2010; 4: e102-e113.
292. Farmer AJ, Perera R, Ward A, et al.: Meta-analysis of individual patient data in randomised trials of self monitoring of blood glucose in people with non-insulin treated type 2 diabetes. *BMJ* 2012; 344: e486. doi:10.1136/bmj.e486
293. Malanda UL, Welschen LM, Riphagen II, et al.: Self-monitoring of blood glucose in patients with type 2 diabetes mellitus who are not using insulin. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 1: CD005060. doi:10.1002/14651858.CD005060.pub3
294. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, et al.: Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract* 1995; 28: 103-117. doi:10.1016/0168-8227(95)01064-K
295. Murata GH, Shah JH, Hoffman RM, et al.; Diabetes Outcomes in Veterans Study (DOVES): Intensified blood glucose monitoring improves glycaemic control in stable, insulin-treated veterans with type 2 diabetes: the Diabetes Outcomes in Veterans Study (DOVES). *Diabetes Care* 2003; 26: 1759-1763. doi:10.2337/diacare.26.6.1759
296. Martin S, Schneider B, Heinemann L, et al. for the ROSSO Study Group: Self-monitoring of blood glucose in type 2 diabetes and long-term outcome: an epidemiological cohort study. *Diabetologia* 2006; 49: 271-278. doi:10.1007/s00125-005-0083-5
297. Durán A, Martín P, Runkle I, et al.: Benefits of self-monitoring blood glucose in the management of new-onset type 2 diabetes mellitus: the St Carlos Study, a prospective randomized clinic-based interventional study with parallel groups. *J Diabetes* 2010; 2: 203-211. doi:10.1111/j.1753-0407.2010.00081.x
298. Polonsky WH, Fisher L, Schikman CH, et al.: A structured self-monitoring of blood glucose approach in type 2 diabetes encourages more frequent, intensive, and effective physician interventions: results from the STeP study. *Diabetes Technol Ther* 2011; 13: 797-802. doi:10.1089/dia.2011.0073
299. Scavini M, Bosi E, Ceriello A, et al.: Prospective, randomized trial on intensive SMBG management added value in noninsulin-treated T2DM patients (PRISMA): a study to determine the effect of a structured SMBG intervention. *Acta Diabetol* 2013; 50: 663-672. doi:10.1007/s00592-011-0357-y
300. Mannucci E, Antenore A, Giorgino F, et al.: Effects of structured vs. unstructured self-monitoring of blood glucose on glucose control in patients with non-insulin-treated type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Sci Technol* 2018; 12: 183-189. doi:10.1177/1932296817719290
301. In vitro diagnostic test systems – requirements for blood-glucose monitoring systems for self-testing in managing diabetes mellitus. ISO 15197: 2013.
302. Jermendy Gy, Szabó A, Barkai L, et al.: A Dcont IDEÁL mérési pontossága laboratóriumi és klinikai körülmények között. *Diabetologia Hungarica* 2013; 21: 227-235.
303. Gaál Z: A glükózmonitorozás lehetőségei és kérdései. *Diabetologia Hungarica* 2009; 17: 5-13.
304. Klonoff DC, Buckingham B, Christiansen JS, et al.: Continuous glucose monitoring: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 2968-2979. doi:10.1210/jc.2010-2756
305. American Diabetes Association: Standards of Medical Care in Diabetes – 2019 *Diabetes Care* 2019; 42(Suppl 1): S71-80. doi:10.2337/dc19-S007

306. Katherine S, Tweden KS, Deiss D, et al.: Longitudinal analysis of real world performance of an implantable continuous glucose sensor over multiple sensor insertion and removal cycles. *Diabetes Technol Ther* 2020; 22: 422-427. doi:10.1089/dia.2019.0342
307. Bergenstal RM, Beck RW, Close KL, et al.: Glucose management indicator (GMI): a new term for estimating A1C from continuous glucose monitoring. *Diabetes Care* 2018; 41: 2275-2280. doi:10.2337/dc18-1581
308. Feig DS, Donovan LE, Corcoy R, et al.; CONCEPT Collaborative Group: Continuous glucose monitoring in pregnant women with type 1 diabetes (CONCEPTT): a multicentre international randomised controlled trial. *Lancet* 2017; 390: 2347-2359. doi:10.1016/S0140-6736(17)32400-5
309. Scott EM, Bilous RW, Kautzky-Willer A: Accuracy, user acceptability, and safety evaluation for the FreeStyle Libre flash glucose monitoring system when used by pregnant women with diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2018; 20: 180-188. doi:10.1089/dia.2017.0386
310. Tauschmann M, Thabit H, Bally L, et al.: Closed-loop insulin delivery in suboptimally controlled type 1 diabetes: a multicentre, 12-week randomised trial. *Lancet* 2018; 392: 1321-1329. Erratum in: *Lancet* 2018; 392: 1310.
311. General practice management of type 2 diabetes – 2014-15. Melbourne: The Royal Australian College of General Practitioners and Diabetes Australia, 2014.
312. International Diabetes Federation 2012: Clinical Guidelines Task Force Global Guideline for Type 2 Diabetes, IDF, Brussels, Belgium.
313. WHO Global Observatory for eHealth: Telemedicine: opportunities and developments in Member States: report on the second global survey on eHealth. World Health Organization, 2010. <https://hdl.handle.net/10665/44497>
314. Eberle C, Stichling S: Clinical improvements by telemedicine interventions managing type 1 and type 2 diabetes: Systematic meta-review. *J Med Internet Res* 2021; 23: e23244. doi:10.2196/23244
315. Currell R, Urquhart C, Wainwright P, et al.: Telemedicine vs. face to face patient care: effects on professional practice and health care outcomes. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 2: CD002098. Update in: *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 9: CD002098. doi:10.1002/14651858.CD002098
316. Zork NM: Telehealth for the management of diabetes in pregnancy. *Curr Diab Rep* 2022; 22: 365-369. doi:10.1007/s11892-022-01476-x
317. NICE: Guidance on the use of patient education models for diabetes. *Technology appraisal* 60. London.
318. Powers MA, Bardsley J, Cypress M, et al.: Diabetes self-management education and support in type 2 diabetes: a joint position statement of the American Diabetes Association, the American Association of Diabetes Educators, and Academy of Nutrition and Dietetics. *Diabetes Care* 2015; 38: 1372-1382. doi:10.2337/dc15-0730
319. Hidvégi T: Páciensedukáció – a cukorbeteg-gondozás nélkülözhetetlen eleme. *Orv Hetil* 2011; 152: 1941-1948. doi:10.1556/OH.2011.29262
320. Vialettes B, Valero R, Mattei C, et al.: Prevention of type 1 diabetes: what have we achieved? What should we say and propose next to families? *Diabetes Metab* 2003; 29: 650-654. doi:10.1016/S1262-3636(07)70082-4
321. Skyler JS: Prevention of type 1 diabetes (in: Herman WH, Kinmoth AL, Wareham NJ, et al. /Eds./: *The evidence base for diabetes care* Wiley-Blackwell. 2010.) pp. 31-48. doi:10.1002/9780470682807.ch4
322. Madácsy L: Az 1-es típusú diabetes mellitus predikciója és prevenciója: kezdeti eredmények – újabb lehetőségek. *Orv Hetil* 2011; 152: 1916-1921.
323. Hirsch JS: FDA approves teplizumab: a milestone in type 1 diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2023; 11(1): 18. doi:10.1016/S2213-8587(22)00351-5
324. Nourelden AZ, Elshanbary AA, El-Sherif L, et al.: Safety and efficacy of teplizumab for treatment of type one diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 2021; 21: 1895-1904. doi:10.2174/1871530320999201209222921

325. LeFevre JD, Cyriac SL, Tokmic A, et al.: Anti-CD3 monoclonal antibodies for the prevention and treatment of type 1 diabetes: A literature review. *Am J Health Syst Pharm* 2022; 79: 2099-2117. doi:10.1093/ajhp/zxac244
326. Jermendy Gy: A 2-es típusú diabetes megelőzése. *Metabolizmus* 2022; 20(Budapest Diabetes Szimpózium különszám): 16-21.
327. Yoon U, Kwok LL, Magkidis A: Efficacy of lifestyle interventions in reducing diabetes incidence in patients with impaired glucose tolerance: a systematic review of randomized controlled trials. *Metabolism* 2013; 62: 303-314. doi:10.1016/j.metabol.2012.07.009
328. Pan XR, Li GW, Hu YH, et al.: Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance: the Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care* 1997; 20: 537-544. doi:10.2337/diacare.20.4.537
329. Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, et al.; Finnish Diabetes Prevention Study Group: Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001; 344: 1343-1350. doi:10.1056/NEJM200105033441801
330. Diabetes Prevention Program Research Group: Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; 346: 393-403. doi:10.1056/NEJMoa012512
331. Gong Q, Gregg EW, Wang J, et al.: Long-term effects of a randomised trial of a 6-year lifestyle intervention in impaired glucose tolerance on diabetes-related microvascular complications: the China Da Qing Diabetes Prevention Outcome Study. *Diabetologia* 2011; 54: 300-307. doi:10.1007/s00125-010-1948-9
332. Li G, Zhang P, Wang J, et al.: Cardiovascular mortality, all-cause mortality, and diabetes incidence after lifestyle intervention for people with impaired glucose tolerance in the Da Qing Diabetes Prevention Study: a 23-year follow-up study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014; 2: 474-480. doi:10.1016/S2213-8587(14)70057-9
333. Lindström J, Ilanne-Parikka P, Peltonen M, et al.; Finnish Diabetes Prevention Study Group: Sustained reduction in the incidence of type 2 diabetes by lifestyle-intervention: follow-up of the Finnish Diabetes Prevention Study. *Lancet* 2006; 368: 1673-1679. doi:10.1016/S0140-6736(06)69701-8
334. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, et al. for the STOP-NIDDM Trial Research Group: Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: The STOP-NIDDM randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 2072-2077. doi:10.1016/S0140-6736(02)08905-5
335. NAVIGATOR Study Group: Effect of valsartan on the incidence of diabetes and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2010; 362: 1477-1490. Erratum in: *N Engl J Med* 2010; 362: 1748. doi:10.1056/NEJMoa1001121
336. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, et al.: Xenical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study. A randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care* 2004; 27: 155-161. doi:10.2337/diacare.27.1.155
337. Xiang AH, Peters RK, Kjos SL, et al.: Effect of pioglitazone on pancreatic beta-cell function and diabetes risk in Hispanic women with prior gestational diabetes. *Diabetes* 2006; 55: 517-522. doi:10.2337/diabetes.55.02.06.db05-1066

# X. Fejlesztés módszere

## 1. FEJLESZTŐCSOPORT MEGALKULÁSA, A FEJLESZTÉSI FOLYAMAT ÉS A FELADATOK DOKUMENTÁLÁSÁNAK MÓDJA

Az egészségügyi szakmai irányelv kidolgozását az Egészségügyi Szakmai Kollégium Belgyógyászat, endokrinológia, diabétesz és anyagcserebetegségek tagozat kezdeményezte a témaválasztási javaslat dokumentum kitöltésével és továbbításával. Ezt követően a résztvevő tagozatok, valamint társszerzők, szakértők és véleményezőket kijelölése, majd az irányelvfelkészítő csoportok kialakítása történt meg, valamint az összeférhetlenségi és egyetértési nyilatkozatok kitöltése. A fejlesztőcsoport a megalakulást követően meghatározta az egyes elvégzendő feladatokat.

Az egyes feladatok elvégzése után az egészségügyi szakmai irányelvet megfelelő formába öntve elektronikus úton eljuttattuk a fejlesztő csoport tagjainak. Ezután a csoport újabb megbeszélést tartott, ahol mindenki javaslatát, kiemelését megvitázták és konszenzus alapján döntöttek az egészségügyi szakmai irányelvbe való beépülésről.

A fejlesztők egymással telefonon, e-mail és személyes kapcsolatban voltak. A megbeszélés tárgya a már kialakított ajánlások csoportosítása, azok tartalmának megbeszélése és véglegesítése volt.

A fejlesztési folyamat során, napi szinten kommunikáltak egymással a szakemberek, illetve heti rendszerességgel strukturált formában az addig elkészült munkáról, illetve a folyamatról visszajelzést adtak. Az egészségügyi szakmai irányelv kialakítása a tagok egyéni munkáján, és többszöri konzultáción keresztül valósult meg.

Az egészségügyi szakmai irányelv szakmai tartalmának összeállítását követően kiküldésre került az ellátási folyamatban érintett, véleményezésre kijelölt egészségügyi szakmai kollégiumi tagozatoknak.

## 2. IRODALOMKERESÉS, SZELEKCIÓ

Az irodalomkutatás idejének lezárása: 2022. december 31.

A témakörben létezik folyamatosan frissített amerikai és európai szakmai irányelv. Emellett számos ország elkészítette saját, a fentiekben alapuló nemzeti ajánlásait. A hazai szakmai irányelv értelemszerűen az ADA/EASD ajánlásain alapszik elsősorban. Irodalomkutatás történt a Web of Science, Medline és PubMed motorok segítségével az alábbi kulcsszavak használatával: diabetes mellitus, type 1 diabetes, type 2 diabetes, antidiabetic treatment, oral antidiabetic drugs, glycaemic control, care of diabetes, prevention of diabetes, classification of diabetes, diagnosis of diabetes, self-monitoring of blood glucose, continuous glucose monitoring, továbbá a kezelésben használatos valamennyi gyógyszer neve.

## 3. FELHASZNÁLT BIZONYÍTÉKOK ERŐSSÉGÉNEK, HIÁNYOSSÁGAINAK LEÍRÁSA (KRITIKUS ÉRTÉKELÉS, „BIZONYÍTÉK VAGY AJÁNLÁS MÁTRIX”), BIZONYÍTÉKOK SZINTJÉNEK MEGHATÁROZÁSI MÓDJA

A szakmai irányelv ezen a téren az ADA (Amerikai Diabétes Társaság) évek óta használt rendszerén nyugszik.<sup>9</sup>

I. szint:

- Egyértelmű, általánosítható bizonyíték randomizált, kontrollált, megfelelően tervezett és vezetett klinikai tanulmányokból.
- Támogató jellegű bizonyítékok kellően kivitelezett, randomizált, kontrollált, megfelelő statisztikai erővel rendelkező vizsgálatokból.

II. szint:

- Támogató jellegű bizonyíték kellően kivitelezett kohorttanulmányokból.
- Támogató jellegű bizonyíték kellően kivitelezett esetkontroll tanulmányokból.

III. szint:

- Támogató bizonyíték gyengén kivitelezett vagy kontroll nélküli tanulmányokból.
- Az ajánlást támogató bizonyíték ellentmondásos.



IV. szint:

- Szakértői konszenzus vagy klinikai tapasztalat.

A felhasznált bizonyítékokat a fejlesztő csoport kritikus szemmel értékelt, kitérve az adott vizsgálat módszertanára, elemszámára, jellegére, tartamára és klinikai relevanciájára. A besorolást (bizonyítékok szintje) ezek alapján konszenzussal állapítottuk meg.

#### 4. AJÁNLÁSOK KIALAKÍTÁSÁNAK MÓDSZERE

Az egészségügyi szakmai irányelvben szereplő ajánlások minősítése a bizonyíték-háttér alapján történt.

A jelen egészségügyi szakmai irányelv hatókörének megfelelő ajánlásai azok hazai ellátókörnyezetre (ellátott populáció jellemzői, preferenciái, egészségkultúrája és költségterhelhetősége, jogszabályi környezet) történő adaptálásával kerültek átvételre.

- A szintű ajánlás

Az ajánlás I. szintű bizonyítékon nyugszik. A terápia vagy beavatkozás előnyével kapcsolatban általános a szakmai egyetértés. A terápia vagy beavatkozás hatékony, hatásos, előnyös, ezért az javasolt.

- B szintű ajánlás

Az ajánlás II. szintű bizonyítékon nyugszik. A terápia vagy beavatkozás előnyével kapcsolatban kisebb a szakmai egyetértés. A terápia vagy beavatkozás előnyét, hatékonyságát kevesebb bizonyíték támasztja alá. A terápia vagy beavatkozás adható, alkalmazható.

- C szintű ajánlás

Az ajánlás III. szintű bizonyítékon nyugszik. A terápia vagy beavatkozás előnyével kapcsolatban a szakmai egyetértés nem teljesen egyöntetű. A terápia vagy beavatkozás előnyét, hatékonyságát szerény bizonyíték támasztja alá. A terápia vagy beavatkozás szóba jön, mérlegelhető.

- E szintű ajánlás

Csak szakértői állásfoglalás (expert opinion), klinikai tapasztalat áll rendelkezésre (IV. szintű bizonyíték). A terápia, beavatkozás szóba jön. Az aktuális gyakorlat a későbbiekben változhat az újabb bizonyítékok fényében.

A bizonyítékok mérlegelése a klinikai döntéshozatalnak csak egy komponensét jelenti. A klinikus mindig

egy adott beteget, és nem betegcsoportot kezel. A beteg egyedi sajátosságai (társuló betegségek, életkor, várható élettartam, iskolázottsági szint, mozgáskorlátozottság, és mindenekfelett a beteg kívánsága) olyan körülmények, amelyek az ajánlásokban megfogalmazott kezelési céloktól és terápiás stratégiától való eltéréshez vezethetnek.

A fejlesztőcsoport a releváns nemzetközi szervezet irányelvének ajánlásait és direktíváinak megállapításait alapvetően iránymutatónak tartja a hazai ellátási gyakorlatra. Az ajánlások gyakorlati megvalósításának kötelezettségi szintjét az ajánlások szóhasználatával fejeztük ki, mely a nemzetközi gyakorlatban egyre hangsúlyosabb tendenciát követi.

#### 5. VÉLEMÉNYEZÉS MÓDSZERE

A fejlesztőcsoport vezetője a nemzetközi ajánlások hazai átvételének módjára vonatkozóan elkészített kéziratos a fejlesztőcsoport tagjainak megküldte, akik ajánlásokként elfogadták a tervezetet. Az ellátás feltételeire vonatkozó ajánlások esetében szóbeli egyeztetés történt, amelynek alapján az érintett ajánlások alkalmazási feltételei pontosításra kerültek. A fejlesztőcsoport az ajánlások kialakítását informális megegyezéssel hozta létre. A véleménykülönbségek személyes megbeszélés során kerültek egyeztetésre, a dokumentum végső változata ennek alapján konszenzussal jött létre.

Az egészségügyi szakmai irányelv szakmai tartalmának összeállítását követően megküldésre került véleményezésre az ellátási folyamatban érintett Egészségügyi Szakmai Kollégium tagozatoknak. A visszaérkező javaslatok beillesztésre kerültek az egészségügyi szakmai irányelv szövegébe, vagy azok alapján módosításra került a dokumentum szerkezete, amennyiben az irányelvfejlesztők egyetértettek azok tartalmával.

Minden vélemény kialakítása konszenzuson alapult.

#### 6. FÜGGETLEN SZAKÉRTŐI VÉLEMÉNYEZÉS MÓDSZERE

Független szakértő nem működött közre.

# XI. Melléklet

## I. ALKALMAZÁST SEGÍTŐ DOKUMENTUMOK

### 1.1. Betegtájékoztató, oktatási anyagok

Betegedukációnál hasznosítható honlapok:

- [www.diabet.hu](http://www.diabet.hu) (itt külön páciensoldal található)
- [www.diabetes.hu](http://www.diabetes.hu)
- [diabforum.hu](http://diabforum.hu)
- [www.learningaboutdiabetes.org](http://www.learningaboutdiabetes.org)
- [www.diabeteseducator.org](http://www.diabeteseducator.org)

### 1.2. Tevékenységsorozat elvégzésekor használt ellenőrző kérdőívek, adatlapok

- FINDRISC kérdőív (l. a következő oldalon)

### 1.5. Egyéb dokumentumok

- Jermendy Gy: Tényeken alapuló cukorbeteg-gondozás. Medicina Kiadó Zrt, Budapest, 2005.
- Fövényi J, Gyurcsáné KI: Cukorbeteg nagy diétás könyve. SpringMed Kiadó Kft., Budapest, 2008.
- Fövényi J, Soltész Gy: Inzulinnal kezelték kézikönyve. SpringMed Kiadó Kft., Budapest, 2009.
- Baranyi É, Winkler G: A nő és a cukorbetegség. SpringMed Kiadó Kft., Budapest, 2009.
- Somogyi A, Rosta K (szerk): Felnőttoktatás a cukorbetegségről. Medicina Könyvkiadó Kft., Budapest, 2010.
- Halmos T, Kautzky L, Suba I: Mítosz vagy valóság? A metabolikus szindróma legújabb szemlélete. Tudomány Kiadó Kft., Budapest, 2011.
- Winkler G, Baranyi É (szerk): Gyakorlati diabetológia 2010., Melania Kiadó Kft., Budapest, 2010.
- Winkler G (szerk): Diabetológia a háziorvosi gyakorlatban. SpringMed Kiadó Kft., Budapest, 2012.
- Gerő L, Jermendy Gy: Inzulinanalogok a klinikai gyakorlatban. Medicina Könyvkiadó Zrt, Budapest, 2014.
- Winkler G, Hosszúfalusi N, Baranyi É: Inzulinterápia felnőttkori diabetes mellitusban. SpringMed Kiadó Kft., Budapest, 2015.
- Winkler G, Jermendy Gy: Diabetes mellitus. Gyakori kérdések – gyakorlati válaszok. Tudomány Kiadó Kft., Budapest, 2015.
- Winkler G (szerk): Orvosi esettanulmányok – diabetológia. SpringMed Kiadó Kft., Budapest, 2016.
- Jermendy Gy, Winkler G: Inkretintengelyen ható terápia a diabetológiai gyakorlatban. Medicina Könyvkiadó Zrt, Budapest, 2016.
- Jermendy Gy, Wittmann I: SGLT-2-gátlók a diabetológiai gyakorlatban. Medicina Könyvkiadó, Budapest, 2019.
- Kempler P, Winkler G (szerk): A Magyar Diabetes Társaság 50 éves története. Tudomány Kiadó Kft., Budapest, 2020.
- Winkler G, Kiss J: Amit a diabéteszről minden cukorbetegnek tudnia kell. SpringMed Kiadó Kft., Budapest, 2022.
- Körner A: 100 éves az inzulin. Szurikáta Alapítvány, 2022.
- Jermendy Gy: Mérőföldkövek a klinikai diabetológia fejlődésében – visszatekintés öt évtizedre. Medicina Könyvkiadó Zrt., Budapest, 2022.

## Adatlap a 2-es típusú cukorbetegség kockázatának felmérésére

Az üres kockába írja be az önre vonatkozó pontértéket, majd adja össze azokat a kérdőív végén!

### 1. Életkor

- 0 pont 45 év alatt  
 2 pont 45–54 év között  
 3 pont 55–64 év között  
 4 pont 64 év felett

### 2. Testtömegindex (BMI)

A testtömegindex kiszámolása: a testsúly kg-ban, osztva a méterben mért testmagasság négyzetével. A számításban segítenek önnek. Pl.: ha az ön magassága 165 cm, súlya 70 kg, a számítás:  $70 / (1,65 \times 1,65) = 25,7$

- 0 pont Kisebb, mint 25 kg/m<sup>2</sup>  
 1 pont 25–30 kg/m<sup>2</sup>  
 3 pont Nagyobb, mint 30 kg/m<sup>2</sup>

### 3. Haskőrfogat

(az alsó bordák és a csípőtővis közötti távolság felénél mérve gyakorlatilag a köldök vonalában, közepes belégzés után)

- 0 pont Kevesebb, mint 94 cm (férfiak) / kevesebb, mint 80 cm (nők)  
 3 pont 94–102 cm (férfiak) / 80–88 cm (nők)  
 4 pont Több, mint 102 cm (férfiak) / több, mint 88 cm (nők)

### 4. Végez-e legalább 30 perces fizikai tevékenységet munkaköréből adódóan/vagy szabadidejében?

- 0 pont Igen  
 2 pont Nem

### 5. Milyen gyakran fogyaszt zöldséget vagy gyümölcsöt?

- 0 pont Minden nap  
 1 pont Nem minden nap

### 6. Szed-e rendszeresen vérnyomáscsökkentő gyógyszereket?

- 0 pont Nem  
 2 pont Igen

### 7. Mértek-e Önnél valaha magasabb vércukorértéket (orvosi vizsgálatkor, betegség, terhesség esetén)

- 0 pont Nem  
 5 pont Igen

### 8. Van-e családtagjai között vagy közeli rokonságában 1-es (ifjúkori) vagy 2-es (időskori) típusú cukorbeteg?

- 0 pont Nem  
 3 pont Igen: nagyszülő, nagynéni, nagybácsi vagy elsőfokú unokatestvér  
 5 pont Igen: szülő, testvér vagy saját gyermek

Értékelés: összesen  pont

#### Az összpontszám értékelése:

A diabétesz kialakulásának kockázata az elkövetkezendő 10 évben

- <7: a kockázat kicsi (100 egyénből 1 lesz cukorbeteg)  
 7–11: a kockázat enyhén fokozott (25 egyénből 1 lesz cukorbeteg)  
 12–14: a kockázat mérsékelten fokozott (6 egyénből 1 lesz cukorbeteg)  
 15–20: a kockázat nagy (3 egyénből 1 lesz cukorbeteg)  
 >20: a kockázat igen nagy (2 egyénből 1 lesz cukorbeteg)

A kérdőívet Jaakko Tuomilehto és Jaana Lindström (Helsinki, Finnország) tervezte meg.