

Miért nem fenyegeti a ketoacidosis a teljes hasnyálmirigy-eltávolításon átesett betegeket?

A glukagon esszenciális szerepe a diabeteses ketoacidosisban

Kaszoni-Bokor Gréta Luca oh.¹  ■ Kis János Tibor dr.²
Szemán Andrea dr.² ■ Arapovicsné Kiss Krisztina dr.²
Polyák Annamária dr.² ■ Czégeni Anna dr.² ■ Hosszúfalusi Nóra dr.³
Schandl László dr.² ■ Winkler Gábor dr.²

¹Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Budapest

²Észak-budai Szent János Centrumkórház, II. Belgyógyászat-Diabetológia, Budapest

³Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Belgyógyászati és Hematológiai Klinika, Budapest

Klinikai megfigyelésünk szerint a pancreatectomián átesett betegekben nem alakul ki diabeteses ketoacidosis, amely az inzulinhiányos diabetes leggyakoribb akut életveszélyes szövődménye. A teljes hasnyálmirigy-eltávolításon átesett páciensek cukorbetegsége az inzulin, glukagon és emésztőenzimek teljes hiánya miatt extrém mértékben labilis. A munkacsoport számos, hasnyálmirigy-eltávolításon átesett diabeteses személyt gondoz, a gyakori súlyos társbetegségek, onkológiai kezelések ellenére azonban diabeteses ketoacidosis gyakorlatilag nem fordul elő. Véleményünk szerint ennek hátterében a glukagon hiánya áll. A szerzők összefoglalják a glukagon diabeteses ketoacidosisban betöltött szerepét, valamint a glukagonszintet befolyásoló diabeteskezeléseknek a ketoacidosis kialakulásával való kapcsolatát.

Orv Hetil. 2025; 166(43): 1683–1688.

Kulcsszavak: pancreatogen diabetes, glukagon, diabeteses ketoacidosis, euglykaemiás ketoacidosis

Why is ketoacidosis not a threat to patients who have undergone total pancreatectomy?

The essential role of glucagon in diabetic ketoacidosis

Based on our clinical observations, diabetic ketoacidosis, which is the most common acute life-threatening complication of insulin-deficient diabetes, does not develop in pancreatectomy patients. The diabetes developing after total pancreatectomy is extremely labile due to the complete lack of insulin, glucagon, and digestive enzymes. Our working group takes care of many patients after total pancreatectomy who, despite unstable diabetes and/or severe comorbidities from cancer treatment, do not develop diabetic ketoacidosis. In our opinion, the background to this is the lack of glucagon. The authors summarize the role of glucagon in diabetic ketoacidosis and the relationship between diabetes treatments that affect glucagon levels and the development of ketoacidosis.

Keywords: pancreatogenic diabetes, glucagon, diabetic ketoacidosis, euglycemic ketoacidosis

Kaszoni-Bokor GL, Kis JT, Szemán A, Arapovicsné Kiss K, Polyák A, Czégeni A, Hosszúfalusi N, Schandl L, Winkler G. [Why is ketoacidosis not a threat to patients who have undergone total pancreatectomy? The essential role of glucagon in diabetic ketoacidosis]. Orv Hetil. 2025; 166(43): 1683–1688.

(Beérkezett: 2025. augusztus 13.; elfogadva: 2025. augusztus 29.)

Rövidítések

cAMP = (cyclic adenosine monophosphate) ciklikus adenosin-monofoszfát; DPP4 = dipeptidil-peptidáz-4; FDA = (U.S. Food and Drug Administration) az Amerikai Egyesült Államok Élelmiszer-biztonsági és Gyógyszerészeti Hivatala; GIP = glükózdependens inzulinotrop polipeptid; GLP = (glucagon-like peptide) glükagonszerű peptid; GLP1-RA = GLP1-receptor-agonista; SGLT2 = (sodium-glucose cotransporter 2) nátrium-glükóz-kotranszporter-2; T1DM = (type 1 diabetes mellitus) 1-es típusú diabetes mellitus; T2DM = (type 2 diabetes mellitus) 2-es típusú diabetes mellitus; T3cDM = pancreatogen diabetes

A glükagon – élettani áttekintés

A glükagon az inzulin antagónista hormonja. Élettani feladata a tápanyag-mobilizálás a raktárakból, a hepaticus glükózkibocsátás növelése. Emeli a vér glükózkoncentrációját, és véd a hypoglykaemia ellen. A preproglükagon-molekula szintézise a pancreas-Langerhans-szigetek α -sejtjeiben, illetve a gyomor-bél rendszer L-sejtjeiben történik. Az ebből képződő proglükagonból a pancreas α -sejtjeiben biológiailag aktív glükagon, míg a bélnyálkahártya L-sejtjeiben glükagonszerű peptid-1 (GLP1) és -2 (GLP2) keletkezik. A glükagon, a GLP1 és a GLP2, a glükózdependens inzulinotrop polipeptid (GIP), a szekretin, valamint a vazoaktív intestinalis peptid egyaránt a szekretinsaládba tartozó homológ fehérjék közé tartozik. A glükagonelválasztást a transzporttápanyagok szintje, az inzulin és a parakrin szekréciók szabályozzák. A Langerhans-szigetekben a β -sejtek elsősorban a sziget centrális részén, míg az α -sejtek perifériásan helyezkednek el. A szigetek kapilláris keringésében a vér a centrum felől áramlik a periféria felé, így a felszabadult inzulin nagy koncentrációban jut el az α -sejtekhez. A vér glükózkoncentrációjának csökkenése fokozza a glükagon elválasztását, emelkedése ($>4,5$ mmol/l) pedig csökkenti. A glükagon szintézisét már az éhgyomri inzulinszint is visszafogja. Azokban az állapotokban, ahol hiányzik az inzulin, például éhezéskor vagy diabetes mellitusban, a proglükagon gén nagyobb mértékben íródik át és glükagon-túltermelés történik. A tartós éhezéskor ez fontos a túléléshez, de diabetesben hozzájárul a betegség szövődéséhez. A glükagon elválasztása része a stresszreakciónak is. A katecholaminok és a növekedési hormon is fokozza a glükagontermelést és -kiválasztást, így hozzájárulnak a stressz-hyperglykaemia kialakulásához. A glükagon valamennyi hatását a májon keresztül fejti ki. Kötődve a membránban lévő glükagonreceptorhoz, aktiválja az adenilát-ciklázt, megemelkedik a cAMP (ciklikus adenosin-monofoszfát) szintje, így aktiválódik a proteinkináz-A. A glikogenolízis és a glükoneogenezis felgyorsul, megnő a hepatocytákban a glükóz-6-foszfát szintje, fokozódik a glükóz keletkezése és vérbe jutása. A glükagon hatására a zsírsavak nagyobb mértékben kerülnek be a mitokondriumba, ahol fokozódik az acetyl-

koenzim-A-egységek kondenzációja ketontestekké. Ez utóbbiak a keringésbe jutva ketonaemiát okoznak [1].

Az inzulin májműködést érintő hatásai ellentétesek a glükagonével, ezért az anyagcserehatások eredőjét az inzulin/glükagon arány határozza meg. Lényeges, hogy az inzulin képes a foszfodiészteráz aktiválására, így tudja csökkenteni a glükagon jelátvitelében fontos cAMP-szintet. Ezért alacsony inzulin/glükagon aránynál, azaz glükagontúlsúly esetén jelentős a glikogenolízis és glükoneogenezis okozta hepaticus glükózprodukciónak és -kibocsátás, valamint a ketogenezis. Inzulintúlsúly esetén ezek a folyamatok visszaszorulnak. A δ -sejtek által termelt szomatostatint képes gátolni az inzulin és a glükagon elválasztását. Fiziológiai hatása valószínűleg az, hogy csillapítsa a glükagon- és inzuliningadozások amplitúdóját. A szomatostatint többek között használják a glükagontermelő α -sejt-tumor kezelésére is.

Diabeteses ketoacidosis – élettani áttekintés

A diabeteses ketoacidosis a diabetes mellitus életveszélyes akut szövődés. Hátterében abszolút vagy relatív inzulinhiány és a glükagonszint emelkedése áll, amelynek következményeként a perifériás szövetek (főként vázizom és zsírszövet) glükózfelvetele és felhasználása csökken. A sejtek nem jutnak glükózhoz, ezért energiahány, éhezésként alakul ki, ami önmagában a glükagonelválasztás növekedését okozza. Emellett inzulin hiányában az α -sejtek felszabadulnak a gátlás alól, ami tovább növeli a glükagon kibocsátását. Az inzulin/glükagon arány az inzulinelválasztás csökkenése és a vér glükagonkoncentrációjának abszolút növekedése miatt a glükagon javára tolódik el. Emiatt fokozódik a májban a glikogenolízis és a glükoneogenezis, amelyek együttesen hyperglykaemiához vezetnek. A glükóz mennyisége meghaladja a vesetubulusok visszaszívó kapacitását, glycosuria alakul ki. A vizeletben maradó glükóz ozmotikus diuresis révén fokozza a víz- és elektrolitvesztést, dehidrációhoz vezetve. A vértérfogat csökkenése miatt az artériás vérnyomás is csökken, így romlik a szöveti perfúzió, szöveti hypoxia alakul ki. A hyperglykaemia mellé ketoacidosis is társul. A ketogenezis főleg a glükagon-túltermelés következménye, de ennek előfeltételét, a fokozott lipolízist az inzulinhiány teremti meg. Acetecetsav és β -hidroxivajsav keletkezik, ami metabolikus acidosishoz vezet. A ketonaemia is növeli az ozmotikus diuresist, az acidosis következtében hányinger, hányás lép fel, tovább fokozva a folyadék- és elektrolitvesztést. Az egyre súlyosbodó állapot keringési elégtelenséghez, majd diabeteses kómához vezethet [1].

Glükagonhiányos állapot és diabeteses ketoacidosis

A glükagon esszenciális szerepét a diabeteses ketoacidosisban korábban már vizsgálták glükagonreceptor-hiányos egereken [2]. A kutatók ezekben az egerekben és a

normális kontrollegerekben ugyanakkora mértékben, streptozotocinnal pusztították el a β -sejteket. A normálegerekben súlyos hyperglykaemiát, ketonaemiát, polyuriát, cachexiát figyeltek meg, míg a glükagonreceptor-hiányos egerekben az előzőek közül egyik sem jelentkezett. Ez utóbbi csoportban α -sejt-hyperplasia és nagyon magas glükagonszint alakult ki; mivel a máj glükagonra adott válasza a receptorhiány miatt nem érvényesült, éhomi vércukorszintjük fiziológiás maradt, a szájon át és intraperitonealisan bejuttatott glükózzal végzett toleranciatesztek is normális eredményt mutattak. A szabadzsírsav- és a β -hidroxivajsav-szint is alacsony maradt. A glükagon hatásának blokkolása megakadályozza a streptozotocinnal inzulinhiányossá tett egerekben az egyébként fellépő, potenciálisan halálos kimenetelű anyagcserezavar kialakulását [2].

Pancreatectomián átesett betegek gondozása során nem fordult elő diabeteses ketoacidosis

A hasnyálmirigy teljes eltávolítására többnyire malignus betegség, ritkábban akut vagy krónikus pancreatitis szövődményei, benignus térfoglaló folyamat, esetleg trauma sérülés miatt kerül sor. Azoknál a pácienseknél, akik korábban nem voltak cukorbeteg, a teljes inzulinhiánnyal járó diabetes azonnal, a műtőasztalon alakul ki. Ez az állapot bizonyos szempontból modellje lehet az inzulinhiányos diabetesnek, legyen az akár 1-es (T1DM), akár késői, már teljes inzulinhiányt mutató 2-es típusú diabetes (T2DM). A T1DM esetében hónapok, évek alatt, míg a T2DM-nél évek, évtizedek alatt alakul ki az inzulinhiányos diabetes [3]. A pancreatogen diabetes a cukorbetegség klasszifikációja szerint az egyéb specifikus diabetes kategóriájába tartozik, a tengerentúli nomenklátúra T3cDM-ként jelöli. Háttérben a leggyakrabban krónikus pancreatitis áll [4], a legritkábban a pancreas eltávolítása. Maga a T2DM is gyakran társul a pancreas zsíros elfajulásával [5], és így fokozhatja pancreatogen komponens szerepét a szénhidrátanyagcsere-zavarban. A T3cDM heterogén betegségcsoport, eltérő etimológiával és a hasnyálmirigy endokrin, illetve exokrin funkciójának különböző mértékű károsodásával.

A hasnyálmirigy teljes eltávolítása során azonnal, egyszerre és teljes mértékben esik ki az inzulin és a glükagon excretiója, megszűnik a pancreas-emésztőenzim termelése. Tovább rontja a diabetes kezelésének sikerességét, hogy gyakran a gyomor vagy a vékonybél csomológyműtétére is sor kerül, azaz a glükózszintet szabályozó hormonok termelésének kiesése mellett jelentősen sérül az emésztés folyamata is. Még a pancreasenzimek pótlása mellett is gyakran kiszámíthatatlan a szénhidrát és az egyéb tápanyagok felszívódása. Mindehhez hozzájárulhatnak az onkológiai kezelés okozta gastrointestinalis mellékhatások is, továbbá az éhgyomorra végzendő viz-

gálatokkal együtt járó éhezés, és nemritkán a háttérben álló malignus alapbetegség progressziója.

Munkacsoportunk kiemelten foglalkozik a hasnyálmirigy-eltávolításon átesett betegek diabetesének hosszú távú gondozásával. Eddig 62 páciens (29 férfi, 33 nő) került adatbázisunkba, az átlagos követési/túlélési idő 3,59 év, de van olyan betegünk is, akit már 10 éve gondozunk. E betegcsoport gondozásának speciális kérdéseit a kifejezett inzulinérzékenység, az alacsony inzulinigény, a nagy fokú anyagcsere-labilitás és a testsúlyvesztés elleni küzdelem képezi. Tapasztalatainkról hazai és nemzetközi kongresszusokon, illetve közlemény formájában már részletesen beszámoltunk [6, 7]. A legfontosabb paramétereket az 1. táblázatban foglaltuk össze. A nagyszámú betegcsoport hosszú követése során – az extrém labilitás ellenére – egyetlen alkalommal sem talákoztunk diabeteses ketoacidosisal. A korábban hasnyálmirigyműtéten átesett páciensekben kialakuló diabeteses ketoacidosisról alig található publikáció. Olyan esetbemutatók ismeretesei csupán, amelyeknél a perioperatív időszakban alakult ki diabeteses ketoacidosis, gyakrabban akkor, ha a betegek már SGLT2-gátló kezelést kaptak, és azt nem hagyták el [8].

Az SGLT2-gátlók alkalmazásának köre az utóbb időben szélesedett. Ma már nem csupán antihyperglykaemias készítményként használatosak, egyes képviselői a diabetesstől független önálló indikációval rendelkeznek szív- és veseelégtelenség kezelésében is [9]. Az SGLT2-

1. táblázat | A teljes hasnyálmirigyműtéten átesett gondozott betegeink legfontosabb adatai (értelemszerűen az adott esetekben átlagértéket kell értetni)

Betegek száma	62 (29 férfi, 33 nő)
A betegek életkora a műtét időpontjában	64,56 év
A malignus hasnyálmirigy-daganat miatt végzett műtétek száma	54 (87,1%)
A gyomrot is érintő műtét	33 esetben (51%)
Kiindulási BMI	23,8 kg/m ²
BMI-érték a műtét után 6 hónappal	22,3 kg/m ²
Testsúlycsökkenés a műtét után 6 hónappal férfiaknál	4,24 kg
Testsúlycsökkenés a műtét után 6 hónappal nőknél	4,48 kg
Inzulindózis a műtét után 6 hónappal	33,8 E, ebből 10,9 E a bázis
Az elhunytak száma	29
ebből túlélés a malignus hasnyálmirigy-daganat miatt operáltaknál	3,5 év
ebből túlélés a nem malignus hasnyálmirigy-daganat miatt operáltaknál	4 év
Az összes páciens túlélése	3,59 év
A jelenleg gondozás alatt álló páciensek száma	33

BMI = testtömegindex

gátlók indikációjának szélesedése együtt jár a kezeléshez társuló szövődmények megjelenésének fokozódásával is. Az SGLT2-gátló mellett észlelt diabeteses ketoacidosis esetek 71%-a nem járt emelkedett vércukorértékkel, ezért euglykaemiás ketoacidosisként azonosították őket [10]. Az euglykaemiás ketoacidosis aluldiagnosztizált kórkép. Jellemzője, hogy fiziológiás vagy kissé emelkedett vércukorszint mellett (vércukor <11,1 mmol/l vagy <13,9 mmol/l, különböző definíciók szerint) alakul ki ketonaemia és metabolikus acidosis. A pancreas műtétje hosszabb időn keresztül tartó éhezéssel jár. A szénhidrátbevitel hiánya az inzulin alacsony szintjét idézi elő. Emellett az ellenszabályozó hormonok, mint az adrenalin és a noradrenalin, fokozzák a lipolízist és a zsírsavtermelést. A zsírsavak ketosavakká bomlanak, ideértve a béta-hidroxi-butirátot és az acetoacetátot is, amelyek felhalmozódnak a véráramban, ketoacidosiszt okozva. A béta-hidroxi-butirát emelkedett szintje előre jelezheti az euglykaemiás ketoacidosis megjelenését, így e marker vizsgálatával hamarabb felismerhetővé és kezelhetővé válik a kórkép [11]. Az SGLT2-gátlók fokozzák a glycosuriát, ezáltal a plazma glükózkoncentrációja csökken. Fokozódik a glükagon kibocsátása és következményesen a ketogenezis is. Emellett a gyógyszer hatására a nátrium reabszorpciója mérséklődik, a ketontestek reabszorpciója viszont nő. A fokozott ketogenezis és ketontest-reabszorpció együttesen a plazma ketonszintjének emelkedését és az euglykaemiás ketoacidosis megjelenését okozza. SGLT2-gátló kezelés mellett már hypoglykaemia esetén is észleltek ketosist [12]. Ez, valamint a műtét során fellépő metabolikus stressz és a hosszan tartó éhezés növeli az SGLT2-gátlók által kiváltott euglykaemiás ketoacidosis kockázatát [8]. A már korábban pancreatectomián átesett páciensek esetében az SGLT2-gátló kezelés – mivel nincs glükagontermelés – már nem növeli az euglykaemiás ketoacidosis előfordulásának veszélyét, azonban a glycosuriás hatás miatti anorexigen, diuretikus hatás, valamint a genitális infekciók rizikófaktorozódása esetükben nem kívánatos. Ugyanakkor a pancreas exokrin funkciójának elégtelensége esetén is kimutatták az SGLT2-gátlók cardiorenalis és mortalitásra kedvező hatását [13].

További bizonyíték a glükagon esszenciális szerepéről diabeteses ketoacidosisban

Ebbe a sorba tartozik *Gerich és mtsai* 1975-ben írt, ma már „klasszikusnak” számító – és részben elfeledett – tanulmánya, amelyet fiatal T1DM-es páciensek körében folytattak. A résztvevőknél gondos obszerváció mellett ideiglenesen elhagyták az inzulint. A vizsgálat aktív ágán szomatostatinot adtak, amely 18 órán keresztül megakadályozta diabeteses ketoacidosis kialakulását. Ezzel szemben a kontrollágon az inzulin elvonása utáni 10. órában mérsékelt súlyosságú diabeteses ketoacidosis jelentkezett. A megfigyelés mai ismereteinkkel jól értelmezhető. A szomatostatin gátolta a glükagonelválasztást, ennek következtében ebben a csoportban a

béta-hidroxi-butirát-, a glükóz-, a szabadzsírsav- és a glicerinszint is jelentősen alacsonyabb volt, mint a kontrollágon ($p < 0,001$). A vizsgálat igazolta, hogy akut inzulinhiány esetén a szomatostatin a glükagon szuppresszióján keresztül megakadályozhatja a diabeteses ketoacidosis kialakulását [14].

A DPP4-gátlók, a GLP1-receptor-agonisták, valamint a glükagon alkalmazása során előforduló diabeteses ketoacidosis

Az inkretin hormonok a bélben termelődő peptidek, amelyek tápanyagbevitelt követően szabadulnak fel. Legfőbb hatásuk az inzulinelválasztás serkentése és a glükagonkibocsátás gátlása, illetve mérséklése. A két legismertebb, terápiás jelentőséggel bíró inkretin hormon a bélrendszer K-sejtjei által termelt GIP, valamint az intestinalis L-sejtekben képződő GLP1. Ezek a hormonok felelősek az úgynevezett inkretinhatásért: a szájon át adott glükóz kétszer-háromszor nagyobb mértékű inzulinelválasztást vált ki, mint azonos mennyiség intravénás bejuttatása. A bélben fiziológiásan termelődő inkretinek féléletideje rendkívül rövid, percekben mérhető a dipeptidil-peptidáz-4 (DPP4) enzim bontó hatása miatt. Cukorbetegknél az inkretinhatás jelentősen csökkent. A DPP4-gátló és GLP1-receptor-agonista (GLP1-RA) készítményeknek kiemelkedő szerepük van a cukorbeteg antihyperglykaemiás kezelésében. Mindkét hatóanyagcsoport az inkretinrendszeren keresztül hat, a DPP4-gátlók a fiziológiás inkretinhatást nyújtják meg, míg a GLP1-RA-k ennél erősebb, farmakológiai inkretinhatást fejtenek ki. Az inkretinek glükózdependens mértékben serkentik az inzulinelválasztást, és csökkentik a glükagontermelést, ezenkívül számos kedvező pleiotrop hatással rendelkeznek [15–17]. A DPP4-gátlókra alapvetően a csaknem mellékhatás-mentesség jellemző. A GLP1-RA-k esetén a gastrointestinalis mellékhatások jellemzőek, ugyanakkor az atherosclerosis, a krónikus veseelégtelenség és a szívelégtelenség szempontjából kedvező hatásúak. Testsúlyredukáló hatásuk miatt egyes hatóanyagok önálló testsúlycsökkentő indikációval is rendelkeznek.

Mivel az inkretinek csökkentik a glükagon elválasztását, jogosan merül fel a kérdés, hogy vajon befolyásolják-e a diabeteses ketoacidosis rizikóját. Ismert, hogy az inkretinek csökkentik a vércukorszintet, mérséklik a glykaemiás kilengéseket, javítják az inzulin/glükagon arányt. A GLP1-RA-k a testsúlycsökkentő természetük eredményeként javítják az inzulinérzékenységet, fokozzák az inzulin termelését és hatását, azaz mérséklik a T2DM-ben fennálló relatív inzulinhiányt. Étvágycsökkentő hatásuk miatt megelőzik a „túlevést”, és stabilabb anyagcseréhez vezetnek. Nem hajlamosítanak hypoglykaemiára, és nem serkentik a ketogenezist sem. Ám a diabeteses ketoacidosis tekintetében potenciális védőhatásukat mindezek ellenére eddig nem sikerült igazolni.

Éhezés, fertőzés, dehidráció esetén azonban nem nyújtanak elegendő védelmet a diabeteses ketoacidosis szemből, illetve T1DM esetében természetesen nem váltják ki az inzulin alkalmazását. A DPP4-gátlók eredményezte inkretinhatás vélemezhetően nem elég erős a diabeteses ketoacidosis megelőzéséhez [18].

Egy tanulmány összehasonlította az SGLT2-gátlók, GLP1-RA-k és DPP4-gátlók alkalmazása mellett kialakult diabeteses ketoacidosis előfordulását, a 2019 és 2023 közötti adatok az FDA mellékhatás-jelentő rendszeréből származnak. A vizsgált időszak alatt az összes gyógyszercsoportot tekintve 8116 diabeteses ketoacidosis esetet regisztráltak. A legtöbb esetet SGLT2-gátlók alkalmazása kapcsán rögzítették (7343 diabeteses ketoacidosis eset, az összes előfordulás 90,48%-a). Ezt követte a GLP1-RA-k mellett kialakult diabeteses ketoacidosis esetek száma (629 eset, 7,75%), majd a DPP4-gátlóké (144 eset, 1,77%). Ez a kutatás azt mutatja, hogy különböző gyógyszercsoportok alkalmazása mellett jelentős különbségek vannak a diabeteses ketoacidosis kialakulásának kockázatában: az SGLT2-gátlók mutatták a legnagyobb, közel tízszeres kockázatot a GLP1-RA-k és a DPP4-gátlók adása során észleltekhöz képest [19].

Elvi megfontolások alapján kívülről bejuttatott glukagon esetében is felmerülhet annak ketogén hatása. A hypoglykaemia kezelése céljából beadott glukagon felezési ideje azonban a vérben mindösszesen 3–6 perc. Intravénás alkalmazás esetén a hatás tartama 5–20 perc, intramuscularis beadáskor 5–15 percen belül kezdődik, és maximum 40 percig tart [20]. A rövid hatástartam kizárja a diabeteses ketoacidosis kialakulásának esélyét, ilyen mellékhatásról való leírást ennek megfelelően nem találtunk.

Klinikai következtetések

A glukagon szerepe újonnan előtérbe került, ami részben annak köszönhető, hogy megjelentek azok az akár több támadáspontú, inkretintengelyen ható készítmények, amelyek közvetve vagy közvetlenül befolyásolják a glukagon hatását. A glukagon hatása nem korlátozódik csupán a glukózhomoeosztázisra és a lipidanyagcserére [21, 22]. Nem tekinthetünk rá csupán katabolikus hormonnak, mivel kulcsszerepet játszik a máj aminosav- és ketontest-anyagcseréjében, valamint a mitokondriális működésben is [23]. A glukagon felgyorsítja a ketonaemia és a hyperglykaemia kialakulását inzulinhiányos állapotokban. A glukagon-túltermelés – és nem pusztán az inzulinhiány – a diabeteses ketoacidosis esszenciális kiváltója. Glukagon hiányában állatkísérletek során lehetetlen volt előidézni a diabeteses ketoacidosiszt. A hasnyálmirigy teljes eltávolítása mellett nagy valószínűséggel nem alakul ki diabeteses ketoacidosis. A pancreatectomián átesett, tehát glukagonhiányos betegeink körében egyetlen diabeteses ketoacidosisos esetet sem észleltünk 62 beteg többéves követése során, míg azoknál a cukor-

betegeknél, akiknél a glukagon elválasztása és hatása megtartott, a diabeteses ketoacidosis jellemzően súlyos lefolyású, esetenként akár halálos kimenetelű lehet. Azok a páciensek, akik egyéb, akár rossz prognózisú betegség miatt teljes pancreaseltávolításon estek át, legalább a diabeteses ketoacidosis kialakulásától nincsenek fenyegetve [24, 25].

Anyagi támogatás: A kézirat elkészítése nem részesült anyagi támogatásban.

Szerzői munkamegosztás: K.-B. G. L., K. J. T., W. G., H. N., S. L.: A koncepció kialakítása, a kézirat végső formába öntése. A. K. K., Sz. A., P. A., C. A.: Irodalomgyűjtés, egyes részek kidolgozása. A közlemény végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A jelen dolgozat érdekltségektől mentes.

Irodalom

- [1] Kulina GR, Rayfield EJ. The role of glucagon in the pathophysiology and management of diabetes. *Endocr Pract.* 2016; 22: 612–621.
- [2] Lee Y, Wang MY, Du XQ, et al. Glucagon receptor knockout prevents insulin-deficient type 1 diabetes in mice. *Diabetes* 2011; 60: 391–397.
- [3] Bedros JR, Jermendy G, Gaál Z, et al. Clinical practice guideline: diagnosis, antihyperglycemic treatment and management of adult patients with diabetes mellitus. [Egészségügyi szakmai irányelv: a diabetes mellitus kórismézéséről, a cukorbeteg anti-hyperglykaemiás kezeléséről és gondozásáról felnőttkorban.] *Diabetol Hung.* 2023; 31: 331–444. [Hungarian]
- [4] Takács T, Czákó L, Dubravcsik Z, et al. Chronic pancreatitis. Evidence based management guidelines of the Hungarian Pancreatic Study Group. [Kronikus pancreatitis, A Magyar Hasnyálmirigy Munkacsoport bizonyítékon alapuló kezelési irányelvei.] *Orv Hetil.* 2015; 156: 262–288. [Hungarian]
- [5] Jermendy Gy. Lipid accumulation in the pancreas: clinical significance of NAFLD (non-alcoholic fatty pancreas disease). [A nem alkoholos hasnyálmirigy-elzsírosodás klinikai jelentősége.] *Orv Hetil.* 2022; 163: 1735–1742. [Hungarian]
- [6] Kis JT, Szemán A, Arapovicsné Kiss K, et al. A unique form of pancreatogenic diabetes. Experiences with the treatment of patients who underwent pancreatectomy. *Diabetes* 2024; 73 (Suppl 1): S835.
- [7] Kis JT, Szemán A, Arapovicsné Kiss K, et al. Pancreas diabetes. Experiences with the treatment of patients overwent pancreatectomy. [Pankreatogén diabetes. A pankreatektomizált betegek diabetesének kezelésével nyert tapasztalataink.] *Diabetol Hung.* 2022; 30: 205–211. [Hungarian]
- [8] Pace DJ, Dukleska K, Phillips S, et al. Euglycemic diabetic ketoacidosis due to sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor use in two patients undergoing pancreatectomy. *J Pancreat Cancer* 2018; 4: 95–99.
- [9] Muk B, Pilecky D, Bánfi-Bacsárdi F, et al. The changes in the pharmacotherapy of heart failure with reduced ejection fraction and its effect on prognosis: experience in the Hungarian clinical practice. [A csökkent ejekciós frakciójú szívelégtelenség gyógyszeres kezelésének változása és a prognózisra gyakorolt hatása a hazai gyakorlatban.] *Orv Hetil.* 2024; 165: 698–710. [Hungarian]
- [10] Almascati Y, Alhumaiqani A. Euglycemic diabetic ketoacidosis triggered by sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor

- use in a patient with type 2 diabetes mellitus. *Cureus* 2025; 17: e84170.
- [11] Sholevar C, Torjani A, Kavanagh TR, et al. Euglycemic diabetic ketoacidosis (EDKA) after pancreaticoduodenectomy. An under-recognized metabolic abnormality with outcome implications. *Surgery* 2023; 173: 888–893.
- [12] Sydney GI. Beyond glucose levels: redefining diabetic ketoacidosis. A case of hypoglycemic diabetic ketoacidosis. *AACE Clin Case Rep.* 2025; 11: 148–150.
- [13] Ha KH, Park M, Lee Y, et al. Cardiorenal outcomes and safety of SGLT2 inhibitors in patients with diabetes secondary to disorders of the exocrine pancreas: a nationwide population-based study. *Diabetes Metab.* 2025; 51: 101668.
- [14] Gerich JE, Lorenzi M, Bier DM, et al. Prevention of human diabetic ketoacidosis by somatostatin. Evidence for an essential role of glucagon. *N Engl J Med.* 1975; 292: 985–989.
- [15] Nauck MA, Meier JJ. Incretin hormones: their role in health and disease. *Diabetes Obes Metab.* 2018; 20(Suppl 1): 5–21.
- [16] Resnick O, Bril F, Beauchamp G. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and type 1 diabetes: a potential game changer? *Front Endocrinol. (Lausanne)* 2025; 15: 1520313.
- [17] Al Qassab M, Mneimneh M, Jradi A, et al. The expanding role of GLP-1 receptor agonists: advancing clinical outcomes in metabolic and mental health. *Curr Issues Mol Biol.* 2025; 47: 285.
- [18] Winkler G, Hajós P, Kis JT. Glucagon-like peptide-1 (GLP1) and the gastrointestinal tract. GLP1 receptor agonists: overemphasized gastric, forgotten intestinal (“ileal brake”) effect? [A glükagonszerű peptid-1 (GLP1) és a gyomor-bél rendszer. GLP1-receptor-agonisták – túlértékelt gyomor-, elfelejtődött bél- („ileal brake”) hatás?] *Orv Hetil.* 2019; 160: 1927–1934. [Hungarian]
- [19] Thaibah HA, Banji OJ, Banji D, et al. Diabetic ketoacidosis and the use of new hypoglycemic groups: real-world evidence utilizing the food and drug administration adverse event reporting system. *Pharmaceuticals (Basel)* 2025; 18: 214.
- [20] Hussien A, Alkharasani AM, Alaboudi ZA, et al. Assessing the knowledge of diabetic patients about glucagon use in hypoglycemia: a cross-sectional study in Riyadh, Saudi Arabia. *Cureus* 2025; 17: e85017.
- [21] Winkler G, Kis JT, Arapovicsné Kiss K, et al. From GLP1 receptor agonists to triple hormone receptor activation supplemented with glucagon receptor agonism. New perspectives in the treatment of type 2 diabetes and obesity. [A GLP1-receptor-agonistától a glükagonreceptor-agonizmussal kiegészített hármashormonreceptor-aktiválásig. Új távlatok a 2-es típusú diabetes és az elhízás kezelésében.] *Orv Hetil.* 2023; 164: 1656–1664. [Hungarian]
- [22] Winkler G, Kis JT, Schandl L. The “other” incretin – the therapeutic rediscovery of the glucose-dependent insulinotropic polypeptide. [A „másik” inkretin – a glükózdependens insulinotrop polipeptid terápiás újrafelfedezése.] *Orv Hetil.* 2023; 164: 210–218. [Hungarian]
- [23] Kajani S, Laker RC, Ratkova E, et al. Hepatic glucagon action: beyond glucose mobilization. *Physiol Rev.* 2024; 104: 1021–1060.
- [24] Taborsky GJ. The physiology of glucagon. *J Diabetes Sci Technol.* 2010; 4: 1338–1344.
- [25] Barnes AJ, Bloom SR, Alberti GM, et al. Ketoacidosis in pancreatized man. *N Engl J Med.* 1977; 296: 1250–1253.

(Kaszoni-Bokor Gréta Luca,
Budapest, Röppentyű u. 25–29. 3/2., 1139
e-mail: bokorgreta26@gmail.com)

„Caret periclo, qui etiam cum est tutus, cavet.” (Publilius Syrus)
(Nem fenyegeti veszély azt, aki akkor is óvatos, ha biztonságban van.)

A cikk a Creative Commons Attribution 4.0 International License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) feltételei szerint publikált Open Access közlemény, melynek szellemében a cikk bármilyen médiumban szabadon felhasználható, megosztható és újraközölhető, feltéve, hogy az eredeti szerző és a közlés helye, illetve a CC License linkje és az esetlegesen végrehajtott módosítások feltüntetésre kerülnek.