

Diabetológia jegyzet orvostanhallgatók számára

Szerkesztette: Prof. Dr. Wittmann István

Lektor: Prof. Dr. Paragh György

Mottó: A hormonrezisztencia nem csak az inzulint érinti cukorbetegségben

Tartalomjegyzék	Oldal
1. Bevezetés és pathophysiologia - Dr. Wittmann István	4
2. A cukorbetegség típusai, diagnózisa és epidemiológiája - Dr. Wittmann István	16
3. Terhesség és diabetes, gestatio diabetes - Dr. Szilágyi András	20
4. Kezelési terv és céltartományok cukorbetegségben.- Dr. Wittmann István	24
5. A cukorbetegség nem gyógyszeres kezelése - Dr. Rinfel József	28
6. A nem inzulin-természetű antidiabetikumok - Dr. Wittmann István	35
7. Inzulinkezelés cukorbetegségben – Dr. Wittmann István	44
8. Inzulinpumpa-kezelés - Dr. Molnár Gergő	52
9. Hasnyálmirigy-, vese-transzplantáció - Dr. Kovács Tibor	56
10. Gondozás, betegoktatás cukorbetegségben - Dr. Fülöp Gábor	58
11. Vércukor-önellenőrzés, folyamatos glukóz-monitorozás - Dr. Molnár Gergő	62
12. Diabéteses akut krízisállapotok és kezelésük - Dr. Wittmann István	65
13. Cardiovascularis szövődmények diabetes mellitusban - Dr. Molnár Gergő	71
14. Kardiológiai teendők cukorbetegségben - Dr. Cziráki Attila	76
15. Diabéteszes neuropátia - Dr. Halmai Richárd	78
16. Diabéteses nephropathia - Dr. Wittmann István	85
17. Cukorbeteg mikrovaskuláris komplikációi: fókuszban a szem	
Dr. Bíró Zsolt	93
18. Hypertonia és diabetes mellitus - Dr. Wittmann István	96
19. Dyslipidaemia kezelése diabetesben - Dr. Fülöp Gábor	101
20. Rehabilitáció cukorbetegségben - Dr. Fülöp Gábor	105
21. Perioperatív teendők cukorbetegségben - Dr. Csiky Botond	107

A jegyzet fejezetszerzői betűrendben

1. **Dr. Bíró Zsolt**
egyetemi tanár
PTE KK Szemészeti Klinika, Pécs
2. **Dr. Cziráki Attila**
egyetemi tanár
PTE KK Szívgyógyászati Klinika, Pécs
3. **Dr. Csiky Botond**
egyetemi docens
PTE KK II. sz. Belgyógyászati Klinika és Nephrológiai Centrum, Pécs
4. **Dr. Fülöp Gábor**
klinikai főorvos
PTE KK II. sz. Belgyógyászati Klinika és Nephrológiai Centrum, Pécs
5. **Dr. Halmai Richard**
egyetemi adjunktus
PTE KK II. sz. Belgyógyászati Klinika és Nephrológiai Centrum, Pécs
6. **Dr. Kovács Tibor**
egyetemi docens
PTE KK II. sz. Belgyógyászati Klinika és Nephrológiai Centrum, Pécs
7. **Dr. Molnár Gergő**
egyetemi adjunktus
PTE KK II. sz. Belgyógyászati Klinika és Nephrológiai Centrum, Pécs
8. **Dr. Rinfel József**
klinikai főorvos
PTE ÁOK Családorvostani Csoport, Pécs
PTE KK II. sz. Belgyógyászati Klinika és Nephrológiai Centrum, Pécs
9. **Dr. Szilágyi András**
egyetemi tanár
Somogy Megyei Kaposi Mór Oktató Kórház, Kaposvár
11. **Dr. Wittmann István**
egyetemi tanár
PTE KK II. sz. Belgyógyászati Klinika és Nephrológiai Centrum, Pécs

Bevezetés és pathophysiologia – Dr. Wittmann István

A cukorbetegség gyakorisága, a kardiovaszkuláris és a tumoros morbiditásban és mortalitásban játszott kiemelkedő szerepe és az ezen a területen, az utóbbi években megnyilvánuló jelentős gyógyszeres innováció teszi szükségessé, hogy egy gyorsan megújítható, elektronikus megjelenésű, segédanyagot adjunk közre a hallgatók tájékozódásának segítésére érdekében.

A diabetológia szemléletformáló szerepe

Az utóbbi évek vizsgálataira utalnak, hogy a 2-es típusú cukorbetegség egyik fő oki tényezője, az inzulin-rezisztencia nem az egyedüli hormon-rezisztencia, ami jellemzi ezt a cukorbetegség típusát. A 2-es típusú diabetesben együttjelentkező számos hormon-rezisztencia hasonlítja ezt a tudományterületet az endokrinológiához, az 1-es típusú cukorbetegség kialakulásában szerepet játszó immunmechanizmusok közelítik az immunológiához, a szövődmények révén kapcsolatot tart az obezitológiával, a lipidológiával, a hypertoniológiával, a kardiológiával, a neurológiával, az angiológiával, a szemészettel, a nefrológiával, stb.

A cukorbetegség, szisztémás eltérést okozva, a szervezet minden részét károsítja. Ezért is segít ennek tanulmányozása az orvosi teljességre törekvést, a holisztikus szemlélet megtanulását. Ismerjük meg ehhez a hormon-rezisztenciák és a kardiovaszkuláris szövődmények kapcsolatát.

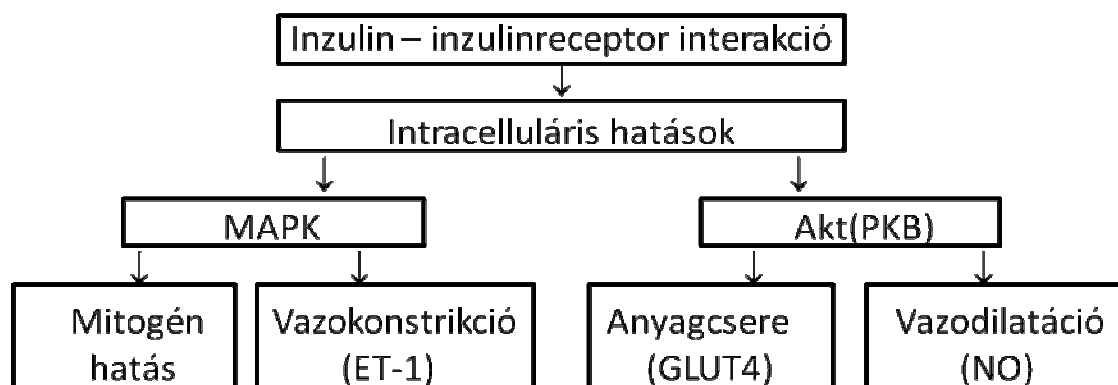
Hormon-rezisztenciák és kardiovaszkuláris betegségek

A 2-es típusú cukorbetegség kialakulásában jelentős szerepet játszik az inzulin-rezisztencia, ami gyakran megjelenik már a cukorbetegség nélküli elhízásban és a csökkent glukóz-érzékenységben is. Sőt, a nem elhízott dohányosokban is kimutatható, ami arra utal, hogy az abdominális zsírtömeg megnövekedése nélkül is előfordul inzulin-rezisztencia. Így tehát az inzulin-rezisztenciában szenvedők két csoportra oszthatók, az elhízott és a nem elhízott inzulin-rezisztensek csoportjára. A 2-es típusú cukorbeteg kb. kétharmada elhízott.

Elhízáshoz társuló inzulin-rezisztencia

Az elhízottakban – széles körben elfogadott nézet szerint – az inzulin-rezisztencia patomechanizmusának fő oka a szubklinikus gyulladás. A szubklinikus gyulladás hipotézise szerint elhízásban az abdominális zsírsejtek fenotípusváltáson esnek át, és többek között citokineket (pl. TNF-alfa, IL-6) termelnek, amelyek előntik a keringést. A citokinek az endothél- és a parenchimas sejtek citokin-receptoraihoz kapcsolódva aktiválják a NAD(P)H oxidáz enzimet, amely ennek hatására szuperoxid túltermelés jön létre. A szuperoxid túltermelés intracelluláris oxidatív stresszt eredményez, melynek következtében az inzulin jelátvitelében fontos tényezőnek számító inzulin-receptor szubsztrát 1 és 2 (IRS1, IRS2) foszforilációjának megváltozása következik be. Ez azt eredményezi, hogy az IRS-1 és -2 aktiváló tirozin-foszforiláció helyett a gátló szerinfoszforiláció kerül túlsúlyba. Ennek következtében az inzulin-jelátvitel az IRS-útvonalon lecsökken. Fontos megjegyezni, hogy a jól ismert inzulin-rezisztenciát okozó, abdominális zsírszövet eredetű rezisztin ugyanilyen hatásmechanizmussal válthat ki inzulin-rezisztenciát.

Mivel az inzulin-jelátvitel az egyéb útvonalakon zavartalanul folyik (az inzulin-rezisztencia szelektív). Az anyagcserehatás kiesése miatt a keringésben hiperinzulinémia alakul ki, az inzulinhatás az egyéb irányú jelátvitel felé fokozott lesz. Így alakul ki inzulin-rezisztenciában a csökkent vércukormérséklő- és értágító hatással együtt a fokozott vazokonstriktió (a növekvő endotelin-1 szekréció) és a mitogenitás. Ugyanez a mechanizmus szerepet játszhat – a fokozott mitogén hatás révén – a cukorbetegségben és az obezitásban megemelkedő tumorkockázat kialakulásában is (1. ábra).



1. ábra Az inzulin jelátvitelének néhány fontosabb iránya. Az Akt (PKB=protein kináz B) útvonalon valósul meg az inzulin szénhidrát-anyagcsere- (GLUT4) és vazodilatatív (NO) hatása, az inzulin-rezisztencia erre az útvonalra érvényes. A másik útvonalon keresztül (MAPK) alakul ki az inzulin mitogén és vazokonstriktív hatása, ez utóbbi az endotelin-1 (ET-1) termelés növelésén keresztül jön létre.

Nagy kérdés, hogy honnan származik az abdominális zsírsejtek fenotípusváltása. Miért más az abdominális zsírsejt, mint a szubkután?

Az egyik lehetséges magyarázat szerint obezitásban és 2-es típusú cukorbetegségben megváltozik a bélflóra és olyan baktériumok szaporodnak el a vastagbélben, amelyek lipopoliszaharidja átjut a bélfalon az abdominális zsírsejtekhez, fenotípusváltásra serkentve azokat. Ezt támasztja alá az is, hogy átmeneti antibiotikum-kezelés befolyásolhatja az inzulin-rezisztenciát.

A másik magyarázat szerint az abdominális zsírsejtek aldoszteront termelnek, amely képes autokrin módon transzformálni a sejteket.

Egy harmadik magyarázat szerint a zsírsejtek aldoszteron (vagy mineralokortikoid) releasing faktort termelnek, amely a mellékvesében növeli az aldoszteron-képződést. Az aldoszteron hatásmechanizmusát lásd később.

Következtetésként levonható, hogy elhízásban az inzulin-rezisztencia nagyrészt a citokinek, a rezisztin és az aldoszteron kiváltotta krónikus oxidatív stressz eredménye.

Nem elhízottakban kialakuló inzulin-rezisztencia

Mivel a szakmai közgondolkodás szinte kizárólag az elhízottak inzulin-rezisztenciájával foglalkozik, sokkal kevesebb adat áll rendelkezésünkre a normális testtömegűek inzulin-rezisztenciájáról.

Kiemelkedik ebből a csoportból a közismerten elhízással nem járó hormonális betegség, a hipertireozis. Hipertireozisban az inzulin-rezisztencia kialakulásáért felelőssé teszik a szubkután zsírszövetben fokozottan termelődő interleukin-6-ot, a keringő tumor nekrozis faktor-alfa és interleukin-18-szint növekedését. Mindhárom citokin az említett mechanizmuson keresztül, szuperoxid szabadgyök-termelésen át vezethet inzulin-rezisztenciához. Mérsékli az inzulin-rezisztencia vércukorra kifejtett hatását a hipertireozis kövekeztében létrejött hiperkinetikus keringés.

Míg az elhízáshoz társuló fokozott aldoszteron-termelés biztosan hozzájárul az inzulin-rezisztenciához (lásd az előző pontban), addig a primer hiperaldoszteronizmusban a plazmaaldoszteron-szintje nem korrelál a testtömegindex-szel, azaz primer hiperaldoszteronizmusban sovány beteg is lehet inzulinrezisztens. Ennek magyarázata az, hogy az aldoszteron a mineralokortikoid receptorhoz kötődve, a citokinekhez hasonló módon, aktiválja a NAD(P)H oxidáz enzimet. A termelődött szuperoxid szabad gyök hasonlóan hat az

inzulin jelátvitelére, mint a citokinek esetében. Itt kell megjegyezni azt is, hogy az angiotenzin II, ugyanezt a mechanizmust működtetve, csökkenti a sejtek inzulinválaszát.

A dohányzás jelentősen növeli az inzulin-rezisztencia, a 2-es típusú cukorbetegség és a metabolikus szindróma kockázatát. Ebben az esetben nem az elhízás, hanem a metabolikus szindróma egyéb komponensei adják a szindróma diagnózisát. A dohányfüst valamely vízdékony komponense gátolja az IRS-en keresztüli inzulin-jelátvitelt. Saját in vitro vizsgálataink szerint a dohányfüst csökkenti az Akt (protein kináz B) aktiváló foszforilációját és ez által alakulhat ki az inzulin-rezisztencia. Mivel a hatás antioxidánsal kivédhető, szabadgyökös mechanizmus tételezhető fel.

Következtetésként levonható, hogy nem elhízottak esetében ugyanazok az intracelluláris hatások vezethetnek inzulin-rezisztenciához, mint az elhízottakban.

A béta-sejt inzulin-rezisztenciája

A pancreas szigetek béta-sejtjeinek megfelelő inzulin-szekréción működéséhez elengedhetetlenül fontos az inzulin megfelelő hatásossága. A béta-sejtek felszínén ugyanis inzulin-receptorok található, amelyek aktivációja – normális viszonyok között – biztosítja a béta-sejtek apoptózissal szembeni ellenállását és megfelelő szaporodását. Ezekre a folyamatokra szinergisztikusan hat a glukagonszerű peptid-1 (GLP-1). Inzulin-rezisztenciában a béta-sejtekre is kevésbé hat az inzulin és ezáltal csökken az inzulin-szekréción. Mint később látni fogjuk a béta-sejtek ilyenkor GLP-1-re is rezisztensek.

Következtetésként levonható, hogy a béta-sejtek esetében az inzulin-rezisztencia alacsonyabb inzulin-szekréciónal jár együtt.

Az áttörés jelensége

Jól ismert az úgynevezett „áttörési jelenség”. Ennek lényege az, hogy 2-es típusú cukorbetegségben végzett 2-4 hetes konzervatív módon, vagy inzulinpumpával történő intenzív inzulin-kezeléssel az inzulin-rezisztenciát át lehet törni. Mivel ilyenkor a béta-sejtek inzulin-rezisztenciája is megszűnik, ezért az áttörés következtében az inzulin-szekréción is javul. *Következtetések az áttörési jelenségből:*

1. *Az inzulin-rezisztencia reverzibilis, azaz nem végleges DNS-károsodás eredménye!*
2. *Az áttöréshez legalább 2-4 hetes kezelés kell, azaz nem akut hatásról van szó.*
3. *A néhány hetes áttörés sikere arra utalhat, hogy valamilyen fehérjekárosodás megfordítása állhat a háttérben.*

Inzulin-rezisztencia és halálozás

Nem cukorbeteg populációban végzett vizsgálat szerint minél kifejezettebb az inzulin-rezisztencia, adott esetben minél magasabb a $HOMA_{IR}$ értéke, annál nagyobb az összhálózás kockázata. Időről-időre felmerül az a gondolat, hogy 2-es típusú cukorbetegségben az endogén hyperinsulinaemia, vagy a magas exogén inzulin dózis növelné a kardiovaszkuláris kockázatot, azonban egyértelmű bizonyíték erre vonatkozóan a mai napig nincs. A nem cukorbetegben végzett vizsgálatok alapján az a valószínűbb, hogy az inzulin-rezisztencia vagy még inkább az annak hátterében lévő szubcelláris eltérések állnak közvetlen kapcsolatban a megnövekedett halálozással.

Következtetésként levonható, hogy a nem cukorbetegben végzett vizsgálatok alapján, talán valószínűbb, hogy az inzulin-rezisztencia, vagy még inkább az annak hátterében lévő szubcelluláris eltérések állnak közvetlen kapcsolatban a megnövekedett halálozással.

Az inzulin-rezisztensek egyszerre inkretin-rezisztensek is

Humán előtanulmányokból az derült ki, hogy egészségeseknek infundált GLP-1 (46 pmol/l-es plazmaszint elérésével) a 120. percre 4000 pmol/l körüli értékig növelte az inzulin plazmaszintjét. Ezzel szemben 2-es típusú cukorbetegben 41 pmol/l-es GLP-1-plazmaszint 500 pmol/l-nél alacsonyabb inzulinszintet eredményezett. Tehát az inzulinrezisztens 2-es típusú cukorbetegben a GLP-1 hatástalanabb, azaz GLP-1-rezisztencia állt fenn. Ugyanezekben a cukorbetegben háromszoros dózisban adva a GLP-1-et (126 pmol/l-es plazmaszintje mellett) az inzulintermelés olyan mértékben nőtt, hogy koncentrációja a plazmában elérte az egészségeseknél látott 4000 pmol/l körüli értéket.

Következtetésként levonható, hogy 2-es típusú cukorbetegségben, az inzulin-rezisztencia mellett, GLP-1-rezisztencia is fennáll.

Az inkretin-rezisztencia áttörése

Az előző pontban említett populációban követéses vizsgálat is zajlott, melynek során 4 hétig intenzív inzulin-kezeléssel közel normalizálták a 2-es típusú diabetesesek cukrát, azaz klasszikus áttörést végeztek és vizsgálták a GLP-1 hatásosságát az inzulinkezelés előtt és után. Azt találták, hogy az inzulinnal történt áttörés 4. hete után inzulinszekréció növelésére és a glukagon-szekréció csökkentésére kifejtett GLP-1 hatás szignifikánsan javult. Ez arra

utal, hogy a 4 héten keresztül inzulinnal fenntartott euglikémiához közeli állapot mérsékelte az alfa- és a béta-sejtek GLP-1-rezisztenciáját.

Következtetésként levonható, hogy intenzív inzulin-kezeléssel fenntartott közel euglikémás állapottal az alfa- és a béta-sejtek GLP-1-rezisztenciája áttörhető.

Az inzulin-rezisztensek eritropoetin-rezisztensek is

Felnőttkorban a vörösvértest-képzéshez szükséges eritropoetin a vese tubulo-intersticiális fibroblasztjaiban termelődik. Vesekárosodás során a termelés csökken, ezért a vesebetegek gyakran exogén eritropoetin-kezelésre szorulnak. Saját megfigyeléseink szerint, ugyanolyan mértékű vesefunkció-beszűkülés és eritropoetin-szint mellett a cukorbeteg-vesebetegekben alacsonyabb vörösvértestképzés figyelhető meg, mint a nem cukorbeteg vesebetegek esetében. Mások azt is kiderítették, hogy mind a cukorbeteg, mind a nem cukorbeteg dializáltak esetében az eritropoetin dózisa (amely nyilvánvalóan tükrözi az eritropoetin-rezisztencia mértékét) szoros korrelációt mutat a $HOMA_{IR}$ értékével, azaz magasabb $HOMA_{IR}$ értéknél, a dializált betegeknek több eritropoetinre van szüksége. Érdekes megfigyelés szerint az eritropoetin intracelluláris jelátvitelében szintén szerepet játszik az IRS-2-Akt útvonal, melynek elégtelen működése felelős az inzulin-rezisztencia kialakulásáért is.

Következtetésként levonható, hogy cukorbeteg és nem cukorbeteg dializáltakban az inzulin-rezisztens betegek eritropoetin-rezisztensek is.

Az eritropoetin-rezisztencia és a halálozás

Összefüggést találtak az eritropoetin dózisa és a halálozás között. Ezért és hasonló eredmények miatt a nefrológiában az az új tendencia alakult ki, hogy minél kisebb dózisú eritropoetint alkalmazzunk. Az inzulinhoz hasonlóan azonban az eritropoetin esetében is felmerül a kérdés, hogy maga az eritropoetin az ártalmas, vagy a nagy eritropoetin dózis háttérben álló hormon-rezisztencia a kockázat forrása? Ilyen irányú vizsgálatok ugyan még nem történtek, de az inzulin analógiájára, a két hormon megegyező jelátviteli útjai miatt is, valószínűbbnek tűnik a hormon-rezisztencia háttérben álló celluláris eltérések szerepe.

Feltételezhető, hogy inkább az eritropoetin-rezisztencia háttérben álló elváltozások és kevésbé a nagyobb eritropoetin-dózis tehető felelőssé a fokozott mortalitásért.

Az inzulin-rezisztensek leptinrezisztensek is

Az utóbbi évek alap kutatásai révén vált ismertté, hogy az inzulin és a leptin jelátvitelében közös az az IRS-Akt útvonal, amelynek IRS komponensének foszforilációját az oxidatív stressz változtatja meg, és ez tehető felelőssé az inzulin-rezisztencia kialakulásáért. Vélhetőleg – a fentiek alapján – ugyanez leptin-rezisztenciát is okozhat. Valóban, egészségesegekben és policisztás ovárium szindrómában szenvedők esetében is a plazmainzulin- és leptinszint szoros korrelációt mutatott.

Konklúzióként levonható, hogy az inzulin-rezisztensek egyben leptin-rezisztensek is.

A leptin-rezisztencia növeli a mortalitást

Egy klinikai vizsgálat megállapításai szerint, nem cukorbeteg esetében, a medián feletti leptinszintű idősökben (átlag kor=79 év) a kardiovaszkuláris morbiditási, valamint a nem kardiovaszkuláris halálozási kockázat magasabb, mint a medián alatti leptinszintet mutatóké. Ismételten felmerül a kérdés, hogy a megbetegedés kockázatának növekedését a magasabb hormonszint, vagy a magasabb hormonszint háttérében álló hormon-rezisztencia kiváltója okozza?

Feltételezésünk ugyanaz lehet, mint ami inzulin-rezisztenciára többé-kevésbé igazolt, nevezetesen, hogy talán nem annyira a magas leptinszint, hanem inkább a hormon-rezisztencia háttérében álló szubcelluláris eltérések lehetnek a közös okok.

Az inzulin-rezisztensek acetilkolin-rezisztensek is lehetnek

Fény derült arra is, hogy az acetilkolin értágító hatásában is kulcsfontosságú ugyanez a jelátvitel (IRS-Akt), így inzulin-rezisztenciában acetilkolin-rezisztencia is lehet és mindkettő a kisebb vazodilatáció miatt vérnyomás-emelkedést és szöveti ischaemiát eredményezhet.

Hipertóniás betegekben végzett vizsgálatok alapján újra és újra felmerül a renin-angiotenzin-aldoszteron-rendszer gátlóinak a cukorbetegség kockázatára kifejtett kedvező hatása. Ezek a vérnyomáscsökkentő hatású gyógyszerek csökkentik az intracelluláris szuperoxid és hidroxil szabadgyök-termelést azáltal, hogy csökkentik az angiotenzin II- és az aldoszteron indukálta intracelluláris NAD(P)H oxidáz enzim aktivációját. Ez az IRS-Akt útvonal gátlás alóli felszabadulása miatt egyszerre okoz vérnyomáscsökkenést (acetilkolin- és inzulinhatás-növekedést) és anyagcsereállapot-javulást (inzulin- és leptinhatás-növekedést).

Ellenérvként szokás felhozni azt, hogy klinikai (az evidence based medicine feltételeinek megfelelő) vizsgálatok egy részében a RAAS-gátlás nem hatott a diabetes

mellitus kialakulására. Ennek oka az lehet, hogy a negatív végkimenetelű vizsgálatokban kis kockázatú (a RAAS-aktiváció alacsony szintjén álló) betegeket vontak be, így a RAAS-gátlás hatékonysága is alacsony volt. Amennyiben azonban olyan betegeket vizsgáltak, akiknél magas volt a cukorbetegség esélye a RAAS-gátlás már jelentősen csökkentette a diabetes-kockázatot.

Ezek az eredmények arra utalnak, hogy az inzulin-rezisztencia együtt járhat az acetilkolin-rezisztenciával is.

A metabolikus szindróma gyökere

Az eddig leírtak fényében vizsgálva a metabolikus szindrómát, feltételezhető, hogy a hemodinamikai (hipertónia) és az anyagcsere (szénhidrát- és zsíryanycsere) zavarok társulásának oka az említett IRS-Akt közös jelátviteli útvonal károsodása lehet. Ez jelen van mind az elhízott, mind a nem elhízott metabolikus szindrómás betegeken. Így tehát az inzulin-rezisztencia nem közvetlen oka a metabolikus szindrómának, hanem csak egy tünete. Az ok mélyebben található egy intracelluláris szabályozási zavarban, amelynek a lényege az IRS-Akt jelátvitel oxidatív stressz miatti károsodása. Ezek alapján a kardiovaszkuláris kockázat-növekedés metabolikus szindrómában egyrészt következménye a metabolikus szindróma komponensei (az elhízás, a hipertónia, a trigliceridszint-emelkedés, a HDL-koleszterinszint-csökkenés és a szénhidrátanyagcsere-zavar) által okozott károsodásnak, másrészt pedig a metabolikus szindróma okát is adó intracelluláris jelátviteli zavar direkt módon is károsítja az ereket, a vesét és a szívet. Az erekben ennek a jelátviteli zavarnak a következtében vazodilatációs károsodás lép fel.

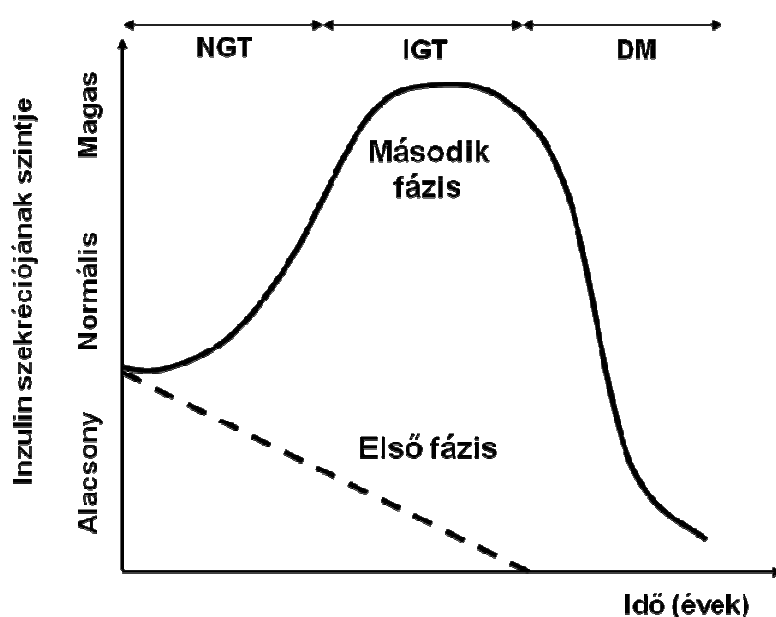
Feltételezhető, hogy a metabolikus szindróma a sejtek IRS-Akt jelátvitelének zavarában gyökerezik, az inzulin-rezisztencia csak egy tünete ennek és így a metabolikus szindróma hátterében álló jelátviteli zavar lehet az egyik fontos oka a metabolikus szindróma és a kardiovaszkuláris betegségek társulásának.

Az elsőfázisú inzulin-szekréció jelentősége

Már a normális glukóz tolerancia fázisában, az elhízott betegeken csökken az elsőfázisú inzulinszekréció (2. ábra). Ennek következménye a plazmaglukóz emelkedése a korai posztprandiális periódusban, ami kiváltja az inzulin-szekréció második fázisának kóros emelkedését. Ez az aránytalanul magas második fázisú inzulin-szekréció olyan mértékű lehet,

hogy hipoglikémiát okoz. Néha a 2-es típusú cukorbetegséget erről a posztprandiális hipoglikémiáról ismerjük fel.

A fokozott igénybevétel miatti másodfázisú inzulin hiperszekréció együtt jár az amilin nevű hormon fokozott elválasztásával, hiszen ugyanabban a szekréciós granulumban található az inzulin és az amilin is. Ez az amilin túlermelés a pancreas szigetekben lokális amiloidózist okozva elpusztítja a béta-sejteket, sőt a késői diabetesben az alfa-sejteket is. Így előrehaladott 2-es típusú diabetesben nem csak az inzulin (és az amilin) termelés esik ki, hanem elvész a kontrainzuláris glukagon-szekréció is, ami romló hipoglikémia-ellenregulációhoz is vezet.



2. ábra Az első- és a második fázisú inzulin-szekréció alakulása a diabetes időtartamának ("Idő(évek)") függvényében a normális glukóztolerancia (NGT), a csökkent glukóztolerancia (IGT) és a diabetes mellitus (DM) fázisában. Sematikus ábra.

Szervi-, szöveti elváltozások szerepe a 2-es típusú diabetes kialakulásában

Zsírszövet

A viszcerális zsír szövet inzulin-rezisztensebb, mint a szubkután. Ennek háttérében az állhat, hogy obezitásban és cukorbetegségben megváltozik a bélflóra és az újonnan elszaporodó baktériumok lipopoliszaharidja átjuthat a bélfalon, eléri a viszcerális zsírsejteket, azok felszíni receptoraihoz kötődve aktiválja a NAD(P)H oxidáz enzimet és a korábban részletezetteknek megfelelően fenotípusváltásra készíti azokat. Ezután a viszcerális zsírsejtek citokineket, növekedési faktorokat és a már szintén említett mineralocorticoid releasing factort termelnek.

A viszcerális zsírszövet ezáltal inzulin-rezisztenssé válik, ezért megindul benne a lipolízis is, ami a diabeteses lipotoxicitás komoly tényezője.

Ráadásul ezek a folyamatok együtt járnak az ektópiás zsírszöveti depozícióval is, azaz zsír szaporodik fel az erek, a szív körül, az izmok rostjai között, a májban, stb. Ez a zsírszövet, *in loco* termelt citokinjei révén direkt módon károsítja a szövetet, amelyben megjelent.

Máj

Fokozott glukózkiráramlás mutatható ki a májból cukorbetegségben, ami jelentős szerepet játszik a hiperglikémia kialakulásában, különösen az éhomi vércukor emelkedésében.

Másik lényeges folyamat a májban a zsírfelhalmozódás, az ún. non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), amely a criptogen cirrhosisok leggyakoribb oka. Az NAFLD szoros kapcsolatot mutat az inzulin-rezisztenciával.

Vázizomzat

A vázizomzat glukózfelvételét két szinten is szabályozza az inzulin. Az első szint az izomzat nutritív prékapilláris arteriolái. A vázizomzat ugyanis nem mindig egyformán perfundált. Inzulin hatására megnyílnak ezek a nutritív prékapilláris arteriolák, és így tud eljutni az inzulin a vázizomzathoz. Inzulin-rezisztencia esetén egyrészt ez a jelenség nem játszódik le, nincs kellő perfúzió, másrészt az izomzat glukóz-transzportere, a GLUT4 nem kerül ki a membránba az intracelluláris térből, így az izomzat glukózfelvétele is kisebb lesz.

Vese

Glukoneogenesis

Az éhomi glukóz-kibocsátásban két szerv osztozik: a máj és a vese. A hepatikus glukózkibocsátás részben glikogenolízisből, részben glukoneogenesisből fakad. A veseeredetű glukózkibocsátás teljes egészében glukoneogenesisből fakad (1. táblázat). Ez a glukoneogenesis diabetesben megnő, és minél magasabb az éhomi glukóz, annál több glukózt termel a vese, ami nyilvánvalóan kedvezőtlen az anyagcsere szempontjából.

1. táblázat A máj és a vese glukóz-kibocsátása éhomi állapotban, egészségesben

Májeredetű	75–80%
Glikogenolízis	45–50%
Glukoneogenezis	25–30%
Veseeredetű	20–25%
Glikogenolízis	0
Glukoneogenezis	20–25%

Nátrium-glukóz-kotranszporter-2

A vese proximális tubulári epitelsejtjei végzik a primer filtrátumból a glukóz reabszorpcióját. A visszaszívás 90%-áért a nátrium-glukóz-kotranszporter-2 (SGLT2) és a fennmaradó részért a nátrium-glukóz-kotranszporter-1 (SGLT1) a felelős. Az SGLT2 fokozott expressziója és -működése figyelhető meg cukorbetegségben, ami hozzájárul a hiperglikémia fenntartásához.

Központi idegrendszer

A központi idegrendszer szabályozó szerepet játszik nemcsak az étvágy-táplálkozás, hanem közvetlenül a vércukorszint szabályozása tekintetében is. A nervus vaguson keresztül a vena portaéból afferentáció indul a központi idegrendszerbe, amit a GLP-1 közvetlenül befolyásol. Az efferens oldalon szerepel az idegrendszeri szabályozás az inzulinszekréció első fázisának megindításában. Ez a táplálkozás megkezdésének első 5-10 percében zajlik, amikor a táplálék-felszívódás még nem történt meg.

Inzulin-rezisztenciában először csökken, majd el is tűnhet az elsőfázisú inzulinszekréció. Amennyiben intenzív inzulin-kezeléssel megszüntetjük az inzulin-rezisztenciát (áttörést végzünk) visszatér az elsőfázisú inzulinszekréció is. Ez legalábbis valószínűvé teszi, hogy a központi idegrendszerben is felléphet az inzulin-rezisztencia, melynek megszüntetése kedvezően befolyásolhatja a szénhidrát-anyagcserét.

Irodalom

Wittmann I. Hormonrezisztenciák lehetséges közös oka és annak feltételezett szerepe a metabolikus szindróma, illetve a cardiovascularis betegségek kialakulásában. *Diab Hung*, 2014;22(3):173-179.

A cukorbetegség típusai, diagnózisa és epidemiológiája

Dr. Wittmann István

A cukorbetegség jelenleg érvényben lévő beosztása szerint a következő típusokat különböztetjük el:

1. 1-es típusú diabetes mellitus
 - Autoimmun mechanizmusú
 - Idiopátiás
2. 2-es típusú diabetes mellitus
3. Egyéb speciális típusok
 - A béta-sejt működés genetikai zavarai
 - Az inzulinhatás genetikai zavarai
 - A pancreas exocrin részének megbetegedéseihez társuló formák
 - Endocrinopathiák
 - Gyógyszerek és kémiai anyagok kiváltotta típusok
 - Infekciókhoz társuló
 - Az immunpatogenezisű diabetes szokatlan formái
 - Diabetesszel társuló genetikai szindrómák
4. Gesztációs diabetes

A prediabetes (cukorbetegségre nagy kockázat) és a diabetes diagnózisa

A diabetes mellitus tünet-együttesének legfőbb komponensei a következők:

A patofiziológiai történéseket követve elsőként a hiperglikémia miatti ozmotikus diurézis által kiváltott poliuriát kell említeni. A kis molekulásúlyú glükóz ugyanis szabadon áthalad a vese glomerulusában található barriereken, magas szérumszintje miatt a tubuláris reabszorpció rendszer nem képes teljes mértékben visszaszívni, és így megjelenik a vizeletben. Másrésről a glukózuria energiavesztéssel jár, így fogyáshoz vezet. A fogyást kompenzáló válaszreakció a polifágia.

A glükóz redukáló cukor, amely az aminosavak és fehérjék szabad aminos csoportjaival Schiff-bázis kötést hoz létre. Ez a kötés, átrendeződése során, stabilizálódik, majd végül glikációs végtermékek képződéséhez vezet. A folyamatot nem enzimátikus glikációnak nevezzük. A glikáció károsítja a fehérjék funkcióját és így az antitestek működését is.

Ugyanakkor az immunképességet biztosító sejtek léziója is kialakul hiperglikémiában. E két folyamat diabetesben immunszuppresszóhoz vezet, ami növeli az infekció kockázatát.

A cukorbetegség, részben közvetlenül a bőr komponenseinek a nem enzimátikus glikációján keresztül, részben indirekt módon a diabeteses neuropathian keresztül bőrvizketést is eredményez.

A leginkább az 1-es típusú cukorbetegségben jelentkező tünet, az abdominális fájdalom és a Kussmaul-légzés, melyek oka a diabeteses ketoacidózis.

Így tehát a legfontosabb diabeteses tünetek:

1. Poliuria-polidipszia
2. Fogyás-polifágia
3. Infekciós hajlam
4. Bőrvizketés
5. Abdominális fájdalom és Kussmaul-légzés (1-es típusban)

Szokás ezt az 5P tünetegyüttesként is emlegetni: polyuria, polydypsia, polyphagia, pruritus, pyoderma.

A diabetes megelőző állapotok (prediabetes, más megfogalmazással, a cukorbetegségre nagy kockázatot jelentő állapotok) és a diabetes mellitus kórismézését az éhomi- és a vércukorterhelés (orális glukóztolerancia-teszt, OGTT) során a 2. órában mért vénás plazmaglukóz alapján végezzük. A jelenlegi szabályok szerint ez mindig központi laboratóriumok validált mérésével kell hogy történjen.

Elsősorban az Amerikai Egyesült Államokban alkalmazott módszer a hemoglobin A_{1c} (HbA_{1c}) mérésére alapozott. Ez szerint 6,5% feletti érték esetén beszélünk cukorbetegségről. Ez a diagnosztikus eljárás hazánkban kevésbé terjedt el.

A következő táblázatban (2. táblázat) foglaljuk össze a diagnosztikus kritériumokat. Fontos megjegyezni, hogy a fent részletezett klinikai tünetek hiányában a diagnózis bizonyossága érdekében minden mérést meg kell ismételnünk. Felhívom a figyelmet, hogy van amikor több kritérium is érvényesül (és) és van amikor a kritériumok vagylagosak (vagy).

2. táblázat A prediabetes (cukorbetegségre nagy kockázat) és a diabetes diagnózisa

	Vénás plazmaglukóz-koncentráció, (mmol/l laboratóriumi mérés)
Normális glukóztolerancia: Éhomi vércukorszint <u>és</u> OGTT 2 órás érték	$\leq 6,0$ $< 7,8$
Emelkedett éhomi vércukor (Impaired Fasting Glucose, IFG) Éhomi vércukorszint <u>és</u> OGTT 2 órás érték	6,1-6,9 $< 7,8$
Csökkenet glukóz-tolerancia (Impaired Glucose Tolerance, IGT) Éhomi vércukorszint <u>és</u> OGTT 2 órás érték	$\leq 6,0$ 7,8-11,0
Emelkedett éhomi vércukor + csökkent glukóztolerancia (IFG+IGT) Éhomi vércukorszint <u>és</u> OGTT 2 órás érték	6,1-6,9 7,8-11,0
Diabetes mellitus Éhomi vércukorszint <u>vagy</u> OGTT 2 órás érték	$\geq 7,0$ $\geq 11,1$

A monoallélikus ritka diabetes esetek közül kiemelendők a maturity onset diabetes of young (MODY) betegség formák, amelyekben a glukózanyagcsere enzimeinek veleszületett defektusai miatt alakul ki a cukorbetegség.

A cukorbetegség epidemiológiája

A cukorbetegség mára mindenhol népegészségügyi problémává lépett elő. Vannak populációk, amelyekben extrém gyakoriságú (pl. a pima indián népesség fele cukorbeteg). A legtöbb esetben eléri az ismert betegek aránya a népesség 5-10 %-át. Mivel becslések szerint

mindenhol ugyanannyi fel nem ismert cukorbeteg van, mint ahány diagnosztizált, ezért átlagosan a népesség 10-20% szenvedhet diabetesben. Amennyiben tudjuk, hogy másik becslés szerint hozzávetőlegesen ugyanannyian vannak a prediabetes (diabetesre nagy kockázat) állapotában, mint ahányan a cukorbetegek, akkor azt kapjuk, hogy a népesség minimum 20% szenved valamilyen szénhidrátanyagcsere-zavarban.

A diabeteses populáción belüli megoszlás is érdekes lehet. Hozzávetőlegesen a cukorbetegek 90%-a szenved 2-es, 5-10%-a 1-es típusú diabetes mellitusban. A terhességi cukorbeteg és az úgynevezett egyéb formák együttesen 1%-ot tehetnek ki.

Viszonylag új fejlemény, hogy már gyermekkorban nagy számban megjelenik a kóros elhízás, és így már a fiatal felnőttkorban manifesztálódhat a 2-es típusú cukorbetegség.

Ugyancsak az utóbbi időben figyeltünk föl arra, hogy 1-es típusú fiatal felnőtt cukorbeteg elhízásával inzulin-rezisztencia alakulhat ki, és megjelenhetnek a 2-es típusú cukorbetegség jellemzői is. Ilyenkor a betegnek két féle cukorbetegsége is van, 1-es és 2-es típusú is.

Terhesség és diabetes, gestatio diabetes - Dr. Szilágyi András

Definíció

A terhességgel a diabetes mellitus három fő típusa szövődhet: az 1-es típusú, a 2-es típusú diabetes, valamint az úgynevezett gestatio diabetes. A terhességgel szövődő, de már a terhesség előtt is fennálló diabetest praegestatio diabetesnek nevezünk, mely csoportba az 1-es típusú diabetes mellett a reprodukív korban még ritka, de egyre gyakoribb 2-es típusú diabetes mellitus is beletartozik.

A gestatio diabetes (GDM) a terhesség alatt jelentkező, vagy felismert szénhidrát anyagcsere zavar. A GDM fogalmába a terhesség alatt keletkező szénhidrát intolerancia attól függetlenül beletartozik, hogy inzulint vagy csak diétás kezelést igényel-e, illetve hogy ez az állapot fennmarad, vagy megszűnik a terhesség után.

Epidemiológia (ezzel egy külön fejezet foglalkozik)

A szülések vállalásának későbbi életkorra tolódásával várható a 2-es típusú diabetes és terhesség gyakoribb társulása. A reprodukív korú nők között az 1-es típusú diabetes gyakorisága 0,3%, így hazánkban évente körülbelül 300 praegestatio diabeteses nő szül. A GDM jóval gyakoribb, magyarországi adatok szerint 3-6%, de ez az alkalmazott szűrővizsgálati módszertől is függ.

Etiológia, patogenesis

A terhesség alatt 30-90%-al nő az inzulin-rezisztencia. Ebben elsősorban a lepény által termelt antiinsuláris, diabetogén hormonoknak van szerepük, melyek közül a human placentalis lactogén (HPL) kell kiemelni. Az inzulin-rezisztencia kompenzálására az anyai inzulin-termelés fokozódik. Amennyiben a növekvő inzulin-termelés nem biztosított, a kompenzáció elégtelen, GDM alakul ki.

A fokozódó inzulin-igény kialakulásához a lepény inzulinlebontó aktivitása is hozzájárul.

Diabetes és terhesség esetén előforduló anyai és magzati szövődmények

Anyai: hypo- és hyperglycaemia, ketoacidosis, infectio, praeclampsia, polyhydramnion, szemészeti szövődmények.

Magzati: malformatiok, vetélés, intrauterin elhalás, koraszülés, macrosomia, lepényi elégtelenség, intrauterin retardatio, hypertrophiás cardiomyopathia, polyhydramnion, szülésnél vállak elakadása, szülési sérülés, infectio, magzati tüdőérés késése, polycytaemia, megszületés után hypoglycaemia, hyperbilirubinaemia, hypocalcaemia.

Diagnosztika

A gestatio diabetes szűrése, diagnosztikája

A GDM szűrésére és diagnosztikájára nincs világszerte elfogadott egységes álláspont, de Európában és így hazánkban is a WHO ajánlása szerinti 75 gramm glukózzal végzett orális terhelés (oGTT) az alkalmazandó eljárás. A szűrés és diagnózis céljára az oGTT előtt (0 perc) és 120 perccel utána mért vércukorértékek szolgálnak a WHO kritériumai szerint. Amennyiben az éhomi vércukor ≥ 7 mmol/l, a GDM diagnózisa felállítható, és nem végezhető el az oGTT. Amennyiben a normális éhomi érték mellett a 120 perces érték meghaladja a 7,8 mmol/l-t, szintén GDM-ről beszélünk. A magas éhomi érték diagnosztikus jelentőségén túl akkor is felállítható a GDM diagnózisa, ha a random vércukorérték két alkalommal eléri vagy meghaladja a 11,1 mmol/l-t, illetve ha a HbA1c $> 6,5\%$.

2010-ben újabb kritériumokat javasolt a Nemzetközi Terhességi Diabetes Munkacsoport (IADPSG) a 75 g-os oGTT vonatkozásában a GDM szűrésére (éhhomi vércukor $\geq 5,1$ mmol/l, 60 perces $\geq 10,0$ mmol/l, 120 perces $\geq 8,5$ mmol/l), de ezek még nem terjedtek el a szűrésben. Ezen új kritériumok szerint a GDM gyakorisága magasabb.

A GDM magyarországi incidenciája alapján a terhesek teljes körű szűrése javasolt a terhesség 24-28. hete között. A GDM szempontjából rizikócsoporthoz tartozó terhesek esetén javasolt a korai szűrés (oGTT) a terhesség 12-16. hete között.

A GDM szempontjából rizikótényezők: magas anyai életkor, obesitas, diabetes előfordulása a családban, hypertonia, glucosuria, előző terhességből született nagy magzat, fejlődési rendellenességgel született magzat, előző terhességben intrauterin elhalás, habituális vetélés.

Terápia

1-es típusú diabetes mellitus és terhesség

Az inzulinkezelés célja a normoglycaemia fenntartása valamint a szövődmények, így a foetopathia kialakulásának megelőzése. Az inzulin-szükségletet folyamatosan korrigálni kell, mivel a terhesség alatt 2-3-szorosára nőhet az inzulin-igény. A terhesség végén, a 36. hét után az inzulin-igény csökkenhet is, de a túlzott csökkenés nem jó prognosztikai jel, mivel lepényi elégtelenségre utal. A szülés után órákon belül jelentős az inzulinigény csökkenése.

Az inzulin-kezelés mellett a diéta jelentősége is nagy a normoglycaemia fenntartásában valamint a magzat megfelelő növekedésének biztosításában.

A diabeteses terhesek gondozása során a normoglycaemia biztosításán túl a magzat intrauterin monitorizálása is elengedhetetlen a jó perinatalis kiemenetel elérése céljából. A terhesség 26-28. hetétől szükséges a magzat intrauterin állapotának megítélését szolgáló módszerek alkalmazása (ismételt ultrahang vizsgálat, doppler flowmetria, non stress teszt, oxytocin terheléses teszt).

2-es típusú diabetes mellitus és terhesség

A 2-es típusú cukorbeteg normoglycaemiás anyagcsere vezetése is szükséges már praeconceptionalisan. További lényeges szempont, hogy az orális antidiabeticumokat már terhesség vállalása előtt el kell hagyni, bár az inzulin-érzékenységet fokozó szerek (metformin) esetében ez egyelőre ellentmondásos, koraterhességben még adhatóak. A terhességre vállalkozó 2-es típusú cukorbetegek egy része diétával egyensúlyban van a terhesség elején. A terhesség előrehaladtával azonban ezen terhesek több mint 50%-a inzulinkezelésre fog szorulni.

GDM terápiája

A kezelés első lépcsője a helyes diéta bevezetése, de a túlzott megszorítás még elhízott terheseknél sem célszerű. Legalább napi 1600 kcal bevitele szükséges 150-160 g szénhidrát tartalommal napi ötszöri étkezésre elosztva. A napi vércukorprofil alapján a vércukorértékek 3,5-7,0 mmol/l között legyenek. Amennyiben a diéta nem megfelelő, elsősorban a postprandiális vércukor emelkedése figyelhető meg, mely meghaladja a 7 mmol/l-t. Ekkor a főétkezések előtt adott rövid hatású inzulin-készítményekkel (napi 1-3 injectio) érhető el normoglycaemia. Ha az éhomi, elsősorban a reggeli vércukorérték magas, az inzulinkezelést lefekvéskor adott intermedier inzulinnal kell kiegészíteni. Szükség lehet az intermedier

inzulin napi kétszeri adására is. Az inzulinszükséglet általában napi 0,7-1,0 E/testsúly kg. Az ultragyors hatású inzulinanalógok alkalmazása a terhesség alatt biztonságosnak tűnik, de a hosszú hatású inzulinanalógok vonatkozásában még nincs elegendő tapasztalat (de például a detemir adható).

A GDM nem megfelelő kezelés esetén szintén magasabb perinatalis mortalitással és morbiditással járhat, melynek kivédésében nem csak a normoglycaemia elérése játszik jelentős szerepet, hanem a magzat illetve a lepényfunctio terhesség és szülés alatti intenzív monitorizálása is. A magzati intrauterin diagnosztika eszközei: non stress teszt, oxytocin terheléses teszt, ultrahang vizsgálat, a magzati erek flowmetriás vizsgálata. Alkalmazásának kezdete, gyakorisága a diabetes súlyosságától és az esetleges szövődmények meglététől függenek.

Prognózis, utánkövetés

A szülés után a GDM okozta szénhidrát anyagcserezavar teljes mértékben rendeződhet. Ezen betegeknél az életük során azonban nagy valószínűséggel alakul ki elsősorban 2-típusú diabetes, melynek gyakoriság 7 éves távlatban akár 50% is lehet. Éppen ezért fontos a GDM-es betegek szülés utáni nyomon követése, melynek első lépcsője a szülés után 6 héttel (vagy a szoptatás befejezése után) ajánlott újabb oGTT reklasszifikáció céljából, mely alapján igazolható, hogy GDM-ről volt-e szó, vagy a terhesség előtt is már fennálló, de csak a terhesség alatt felismert egyéb diabetes formáról.

Kezelési terv és céltartományok cukorbetegségben - Dr. Wittmann István

A diabetes mellitus diagnózisa után meg kell határozni a diabetes típusát. Monogénes öröklésmentet lehetősége esetén olyan centrummal kell konzultálni, ahol ezek diagnózisával és kezelésével kapcsolatban kellő ismeret és gyakorlat áll rendelkezésre.

Fel kell mérni milyen szövődmények alakultak már ki. Nem szabad elfelejteni, hogy a 2-es típusú cukorbetegség fennállása, becslések szerint már 5-10 éves a diagnózis felállításakor. Nem kevésbé fontos, hogy a mikro és makrovaszkuláris szövődmények már az IGT során is kialakulhatnak. Úgy is fogalmazhatunk, hogy nem diabeteses, hanem szénhidrátanyagcsere-zavarhoz társuló mikro- és makrovaszkuláris szövődményekről lehet beszélni!

A felfedezéskor és minden egyes új gondozásba-vételkor a következőket kell figyelembe venni.

Anamnézis

1. Teljes belgyógyászati anamnézis
2. Kor, és a diabetes tartam
3. Étkezési szokások, fizikai aktivitás, testsúly
4. Szövődmények és kísérőbetegségek
5. A cukorbetegséget illető képzettség
6. A kiindulási, vagy előző HbA_{1c}(-k), vércukornapló adatai
7. Az eddigi antidiabetikus, antihipertenzív kezelés, lipidcsökkentő, trombocita-aggregáció-gátló kezelés
8. Hipoglikémiás előzmények (a megérzési képesség is)

Elvégzendő fizikális vizsgálatok:

Teljes belgyógyászati fizikális vizsgálat, testmagassággal, testsúllyal, haskörfogattal, vérnyomással, ortosztázis jelenlétének keresésével, alapos lábvizsgálattal, boka/kar index méréssel.

Elvégzendő laboratóriumi vizsgálatok:

HbA_{1c}, lipidprofil (összkoleszterin, LDL-, HDL-koleszterin, triglicerid), májfunkciók, vizelet általános, eGFR, 1-es típusban TSH.

Elvégzendő konzíliumok

Dietetikus, szemész, esetleg fogász.

Célértékek helyett céltartomány

A korábban meghatározott célértékek helyett ma inkább céltartományok kijelölését tartjuk helyesnek. Ez a szemlélet abból a felismerésből fakad, hogy a vércukor és a HbA_{1c} is bifázisos összefüggést mutat a halálozással, azaz létezik egy ideális tartomány, ahol a legkisebb a mortalitás. Ez alatt és ez fölött is növekvő halálozással kell számolnunk. Ez a tartomány egyénenként változó lehet a legfontosabb befolyásoló tényezők függvényében:

1. Hipoglikémia-hajlam, -előzmény, hipoglikémiára hajlamosító kezelés
2. Kor, diabetes tartam, életkilátások
3. Mikro- és makrovaszkuláris szövődmények
4. Kísérőbetegségek
5. A beteg motivációja, gyógyszeres adherenciája
6. A beteg családi- és anyagi helyzete

Hipoglikémia-hajlam, -előzmény, hipoglikémiára hajlamosító kezelés

A diabetes tartam előrehaladtával, az alfa-sejtpusztulás miatti glukagonvesztés, a szimpatikus neuropathia és a nephropathia miatt nő a hipoglikémia hajlam. Súlyos hipoglikémia jelenléte az anamnézisban növeli a következő hipoglikémia kockázatát. A szulfanilurea-, az inzulinkezelés, a túlzottan szoros glikémiás kontroll növeli a hipoglikémia kockázatát.

Kor, diabetes tartam, életkilátások

Az előbbieket szerint az előrehaladott kor és a diabetes tartam hipoglikémiára hajlamosít. Másrészt a csökkenő életkilátások miatt nagyon szoros diabetes-beállításnak ilyenkor kevés haszna van

Mikro- és makrovaszkuláris szövődmények

Az említetteknek megfelelően mind a szimpatikus neuropathia, mind pedig a nephropathia hajlamosít hipoglikémiára. Másrészt a nagyon magas vércukorátlagú beteg szénhidrát-anyagcseréjének túl gyors és teljes rendezése ronthatja a diabeteses retinopathiát.

Harmadrészt a hipoglikémiái egy már ischaemiásan érintett szívű beteg kardiális állapotát tovább ronthatja, mitöbb ritmuszavart provokálva hirtelen szívhalált okozhat.

Kísérőbetegségek

Zajló súlyos infekció, vagy nagy, testüreg megnyitásával járó, altatásos műtét esetén át kell térni inzulin-kezelésre és fel kell függeszteni minden egyéb antidiabetikumot, a metformint is.

A beteg motivációja, gyógyszeres adherenciája

A cukorbetegség krónikus fázisaiban nem az orvos kezel, hanem a beteg kezeli saját magát, jó esetben az orvosi tanácsoknak megfelelően. Ezért fontos kérdés, hogy mire hallgat a beteg? Sajnos nagyon gyakran nem az orvos tanácsait követi, mert az orvos "csak" azt tudja mondani, amit a tudomány aktuális állása diktál. Ezzel szemben a nem hivatásos "tanácsadók" azt mondják, amit a beteg hallani akar és azt természetesen szívesebben el is fogadja.

Komoly gond, hogy a (2-es típusú) cukorbetegség kezdetén, egy viszonylag enyhe betegség esetén a páciens nem érez semmi különösebb panaszt, ezért motiváltsága alacsonyszintű, pedig a terápiás lehetőségeink ekkor maximálisak. Előrehaladott cukorbetegség esetén a súlyos szövődmények meghozzák a beteg motivációját is, de a terápiás lehetőségeink ilyenkor már erősen beszűkültek.

Meghökkenítő saját adataink szerint a cukorbeteg 30-40%-a, 1 évvel a gyógyszer elkezdése után nem alkalmazza az antidiabetikumot.

A beteg családi- és anyagi helyzete

A cukorbetegség az egész család számára lelki és anyagi terhet jelent! Ennek elfogadtatása komoly orvosi teljesítmény. Mindig alapvető annak eldöntése ki készíti a családban az ételt. Ennek a személynek az oktatása együtt kell, hogy történjen a beteggel. A szénhidrát-anyagcsere kisiklása esetén kötelező a szokványos okok (infekció, munka- és életmódváltozások, stb.) mellett rákérdezni esetleges családi problémákra. Tapasztalataim szerint, még ha közvetlenül a beteg mást is jelöl meg, a legtöbb esetben ez az igazi kiváltó ok!

Glikémiás célmerek és -tartományok

A HbA_{1c} a diabetes gondozásának legfontosabb markere. A glikált hemoglobint mutatja ki, így a vizsgálatot megelőző 3 hónap glikémiájának átlagát mutatja. A HbA_{1c} értékelésének limitációi: anémia, vashiány, transzfúzió, dialízis, hemoglobinopátiák.

A fruktózamin a glikált albumin értékét mutatja. Ennek megfelelően a vizsgálatot megelőző két hét glikémiás értékeinek átlagát tükrözi. Alkalmazható minden cukorbetegség típusban, de különösen hasznos terhesség esetén. Fehérjevesztés (pl. kóros albuminuria, proteinvesztő enteropathia) és felgyorsult proteinturnover (pl. hyperthyreosis) esetén nem értékelhető.

A glikémiás céltartományok a következők:

HbA_{1c} 1-es típusban 6,5-7,5%

HbA_{1c} 2-es típusban 6,0-8,0%

Préprandiális plazmaglukóz: 4,4-7,2 mmol/l

Posztprandiális plazmaglukóz: <10,0 mmol/l

A cukorbetegség nem gyógyszeres kezelésének alapelvei - Dr. Rinfel József

A cukorbetegség nem gyógyszeres kezelését összefoglalóan életmódkezelésnek nevezzük, aminek két fő része a táplálkozásterápia, és a mozgásterápia. Tágabb értelemben ide sorolhatjuk a pszicho-szociális támogatást, valamint a beteg edukációt is. Ezek megvalósulása nem csak alapfeltétele a sikeres gondozásnak, hanem fokmérője a jó orvos-beteg együttműködésnek. A gondozás ezen elemeinek a napi gyakorlatba való átültetése gyakran meghaladja a szokásos orvosi feladatkört, így különböző segítő szakemberek közreműködése is szükséges (dietetikus, gyógytornász, edukátor stb.), de az alapelvek ismerete nélkülözhetetlen az általános orvosi diplomával rendelkezők számára.

Az életmódot meghatározónak tartjuk a 2 típusú cukorbetegség kialakulásában, a világméretű rohamos terjedés ugyanis az elhízással és a mozgásszegény életmóddal mutat összefüggést, így az életmód megváltoztatása a megelőzés záloga is egyben. Erre vonatkozóan számos nagy epidemiológiai vizsgálat szolgál bizonyítékkal. Az időben elkezdett, megfelelő hatékonyságú és konzekvens életmódváltással a 2 típusú cukorbetegség mintegy 50-60 %-ban megelőzhető.

A kialakult betegség kezelésének is nélkülözhetetlen alapja a megfelelő étrend, és a napi rendszerességgel végzett fizikai aktivitás. Ezek elemeit egyénre szabott módon, a beteg adottságait és együttműködési szintjét figyelembe véve, az aktuális gyógyszeres terápiához illesztve kell kidolgozni. Az életmód váltás azonban csak a beteggel egyeztetve lehet sikeres! Különösen fontos, hogy a páciens értse, hogy mit ?, hogyan ? és miért kell ? elvégeznie.

A jó anyagcsere állapot biztosításán túl a megfelelő étrend tartása, és a rendszeres fizikai aktivitás nélkülözhetetlen a testsúly kontroll és az életminőség szempontjából is. Adatok bizonyítják, hogy a szövödmények kialakulása is késleltethető, csökkenthető ezek révén.

Táplálkozás terápia

Az étrendi előírások célja az adott egyén számára optimális táplálkozás biztosítása. Ennek vannak általános szabályai, de az egyéni sajátosságok, társbetegségek, azzal együtt járó gyógyszeres kezelések szükségessé teszi, hogy az adott páciens szempontjából individuális ajánlásokat tegyünk.

A cukorbetegség komplex anyagcsere zavar, így egyidejűleg több tényezőre kell figyelemmel lennünk az étrend megtervezésénél. A 2-es típusú cukorbetegség háttérében fellelhető eltérések: az inzulin elválasztás étkezések utáni korai prandiális fázisának késése, valamint az inzulin rezisztencia, és a gyakori testsúly problémák jelentenek megoldandó feladatot. Inzulin terápia mellett pedig az alkalmazott készítmény(ek) vércukorszintre kifejtett hatásai az étkezések megfelelő időzítését is szükségessé teszik.

Ezért elengedhetetlen, hogy a beteg a saját étrendjét korrekten meg tudja tervezni: a napi kalória bevitel mellett meghatározva az egyes fő táplálék összetevők (szénhidrát, fehérje, zsír) arányát, és azokon belüli fő minőségi kritériumokra is figyelve válassza meg a konkrét ételféleségeit, ügyeljen az étkezések időpontjaira, az egyes étkezések szénhidrát tartalmára.

Ki kell hangsúlyozni a szénhidrátok vércukorszint emelő hatásainak különbözőségeit is. A glikémiás index ismerete és az étrend tervezéskor való alkalmazása segíthet a jó anyagcserekontroll elérésében (a glikémiás index az egyes élelmiszerek 1000 kJ-nyi mennyiségének vércukoremelő képessége a szőlőcukorhoz, vagy a fehér kenyérhez képest, százalékosan kifejezve). Ezt csak rendszeres, strukturált betegoktatás révén érhetjük el (ld. Gondozás, betegoktatás cukorbetegségben).

Alapvető jelentőségű, hogy a beteg megértse és elfogadja az addigi étkezési szokásaitól esetenként jelentősen eltérő módosításokat. Ezek gyakran nehezen illeszthetőek a megszokott életvezetéssel, a napi gyakorlatba való átültetés is problémát okozhat. Ezeknek a feloldásához érdemes megfelelő szakemberek bevonása, így jelentős segítség lehet e vonatkozásban a dietetikusok, edukátorok közreműködése, akik érthetővé teszik az előírások részleteit. Hasznos, ha folyamatba az érintett személy melletti segítő(k)et is bevonunk, a családtagok részvétele a diéta tartásában nagymértékben javítja a megvalósulás sikerességét.

A cukorbeteg diétájának a következőkre kell kiterjednie:

Az étrend energia tartalma

Normális testsúlyú cukorbetegnek naponta annyi energia bevitelre van szüksége, amennyit életkor, testmagasság, az anyagcsere jellemzői, a végzett napi fizikai tevékenység jellege, intenzitása és tartama alapján szervezete megkíván. Ez napi 25-35 kcal/testsúly kg/nap körüli, ami 1800-2500 kcal (7,6-10,5 MJ) bevitelt jelent általában.

Inzulin rezisztencia mellett már mérsékelt, 5-7 %-os fogyás is javít(hat) az inzulin hatékonyságán. Az energia bevitel megszorítása azonban önmagában nem szokott elegendő

lenni a tartós súlycsökkenés, és az anyagcsere javítás szempontjából, ehhez a rendszeres napi gyakoriságú fizikai aktivitás végzése is szükséges.

Ügyelni kell arra is, hogy az idősek energiaszükséglete alacsonyabb, mint fiatalabb korban.

Az étrend összetétele

Az étrend összetételére vonatkozó ajánlások időszakos változásai ellenére jelenleg széles körben elfogadott a zsírban szegény, meghatározott fehérjetartalmú, túlnyomóan szénhidrát alapú étrend tartása. (Az extrém diéták kerülése indokolt, különösen a szélsőséges arányokat preferáló étrendek hordozhatnak veszélyeket. Ezek mellett gyakran sajnálatos módon orvosok is hitet tesznek minden tényadat ellenére !)

Ennek megfelelően a szénhidrát tartalom a teljes energia bevitel mintegy 50-60 %-át tegye ki, a fehérjebevitel javasolt szintje 0,8-1 g/testsúly kg/nap (a kalória mennyiség kb. 20 %-a), míg a maradék kalória bevitel jut a zsírokra (kb. 30 %-a az energia tartalomnak).

(Így egy 70 kg-os, normális BMI, és haskőrfogattal rendelkező, középkorú, közepes fizikai aktivitású személynél: - a napi energia szükséglet: 25x70 ~ 1800 kcal/nap

- fehérje szükséglet: 70 g x 4 kcal/g = 300 kcal (marad 1500 kcal/nap)

- szénhidrátbevitel: 1800x0,55 = 1000 kcal (: 4 kcal/g) = 250 g/nap

- zsírbevitel: 1800 - (300+1000) = 500 kcal (: 9 kcal/g) = 60 g/nap

Tehát a napi étrend: 1800 kcal ; 70 g fehérje ; 250 g szénhidrát ; 60 g zsír.)

Fontos a szénhidrátok glikémiás indexének ismerete, elsősorban az alacsonyabb vércukor szinteket eredményező összetett szénhidrátok fogyasztása javasolt, illetve ezen belül is törekedni kell a magas rosttartalmú ételek megfelelő szintű (30 g ételmi rost/nap) bevitelére. E tekintetben a zöldségek-főzelékfélék, gyümölcsök és teljes kiőrlésű gabonafélék fogyasztása ajánlott.

A zsírbevitel szempontjából kívánatos, hogy a telített zsírsavak bevitele < 10 % legyen (de ha az LDL-cholesterin szint > 2,5 mmol/l, úgy ennél alacsonyabb, kevesebb, mint 7 % ajánlott), a többszörösen telített zsírsavak aránya ~ 10 körüli, az egyszeresen telített zsírsavak aránya 10-12 % közötti az ajánlások szerint. A transz-zsírok (zsírsavak) bevitelének

csökkentése is lényeges, mivel az atherogén dyslipidaemia több komponense (LDL ↓, HDL ↑) is javítható ezáltal.

A transz-zsírsavak olyan telítetlen zsírsavak, melyek molekulái tartalmaznak szénatomok közötti átellenes kettős kötéseket. Ez kevésbé tekervényessé teszi ezeket a molekulákat, mint az ugyanazon oldali kötéseket tartalmazó zsírsavakat. Tulajdonképpen egyszerűen telítetlen zsírsavak „transz” elrendezéssel, ez azt jelenti, hogy a szénhez kapcsolódó hidrogénatomok egymással szemben, transz állásban helyezkednek el.

Transzzsírok alapvetően kétféle módon keletkezhetnek, egyrészt mesterségesen, a növényi olajok részleges hidrogénezése vagy az olajok finomítása során. Egyes kérődzők (például tehén, kecske) teje és testzsírja is tartalmaz transz-zsírokat. A vaj általános transzzsírsav-tartalma például 2-4% között van.

Magyarországon 2014. február 18-tól korlátozták a végső fogyasztónak szánt élelmiszerek transz-zsírsav tartalmát. A transz-zsírsavak megengedett legnagyobb mennyisége az élelmiszer összes zsírtartalmának 2%-a, de kisebb zsírtartalmú termékeknél ez az érték 4%, illetve 10% is lehet.

A fehérje bevitt a megszokott módon állítjuk össze. Vese érintettség esetében a bevitt mennyisége és összetétele is változtatást igényelhet, amit a nephrológus ír elő általában.

Az étkezések gyakorisága

Általában a napi kalória bevitt 5-6 x-i kisadagú étkezésre való elosztását ajánljuk (a 3 fő étkezés mellett köztes étkezésekkel, esetenként utóvacsorával), de bizonyos terápiák mellett (pl. étkezési vércukor szabályozók adásakor, analóg bázis/bolus terápiák esetén) elegendő lehet a napi 3 x-i fő étkezés biztosítása.

Fontos, hogy az egyes étkezések szénhidrát tartalmát behatároljuk, ennek oka a 2 típusú cukorbetegség esetében az adott étkezéssel történő „szénhidrát terhelés” csökkentése (l.d. postalimentáris hiperglikémiák). Másfelől bizonyos szekretagóg terápiák, és az inzulin szubsztitúciók mellett ügyelni kell, hogy az étkezések között ne csökkenjen le túlságosan a vércukorszint, a hipoglikémia veszélyét előidézve.

A cukorbetegséggel kapcsolatos egyéb étrendi vonatkozások

A cukorbetegség étrendje vitaminokban és ásványi sókban, bizonyos nyomelemekben gazdag legyen, de erre külön szuplementáció nem szükséges. A vitamin komplexek hatása nem igazolt, bizonyos antioxidánsok esetében pedig a túlzott bevitel inkább kockázatos, káros!

Az úgynevezett „diétás élelmiszerek” használata is óvatosságra int. Körültekintően tegyünk ajánlást az édesítő szerekkel kapcsolatban is. A mesterséges – nem kalorikus – édesítőszer (szacharin, ciklamát, aceszulfám-K, aszpartám stb.) használatát preferáljuk elsősorban, de a használatuknál a mértéktartás szintén indokolt. Az egyéni érzékenység mellett figyelemmel kell lennünk a hőállóságukra is, ami sütés-főzésnél fontos szempont lehet.

Meg kell említeni, hogy az aszpartám fényérzékeny vegyület, lejárati időn túl könnyen bomlik (az ételek ilyenkor édes ízüket elveszítik), a lebomlási termékek fenil-alanint tartalmaznak, így ismert fenilketonuriásoknál veszélyt hordozhat.

A nem kalorikus édesítőszer használatával felmerülő mellékhatások, kockázatok ez ideigtudományosan nem nyertek bizonyítást, így előírás szerinti használatukkal számottevő egészség kockázattal nem kell számolnunk.

A cukorhelyettesítő – kalorikus édesítőszer (fruktóz, szorbit, xilit, stevia) és a velük készített édesipari termékek fogyasztásánál a kalória és szénhidrát tartalomra figyeljünk, és számoljuk be a napi fogyasztásba.

Külön említést érdemel az alkohol és egyéb élvezeti szerek fogyasztása. Előbbieknél az alkohol élettani hatásain túl relatív magas kalória tartalmára (~7 kcal/g) hívjuk fel a figyelmet. A cukorral készült alkoholos italok fogyasztását mindenképpen kerüljük. A napi alkohol bevitel pedig nők esetében napi 1, férfiaknál 2 egység legyen (1 egység= 1-1,5 dl bor, 3 dl sör, vagy 2-3 cl tömény ital, ami kb. 15 g alkohol elfogyasztását jelenti).

A száraz vörösbor napi 1-2 dl-nyi fogyasztásával kapcsolatban viszont protektív szív- és érrendszeri hatásokat tapasztaltak a vizsgálatok során.

Koffein tartalmú italok közül napi 1-3 babkávéből készült fekete, és 2-4 csésze tea fogyasztható. A serkentő hatást előidéző koffein és a tein a vércukorszintet nem emeli.

A speciális cukorbetegséggel kapcsolatos étrendi problémákra (diabéteszes nefropathia, lisztérzékenység, ami 1-es típusú cukorbetegekben gyakoribb, az időseknél fokozódó tejcukor érzékenység stb.) terjedelmi okok miatt nem térünk ki, de utalást teszünk.

Fizikai aktivitás

Mint korábban már utaltunk rá, az életmód terápia nélkülözhetetlen eleme a rendszeres fizikai aktivitás, aminek nemcsak a cukorbetegség megelőzésben van fontos szerepe, hanem a már kialakult diabetes gondozásának is integráns része.

A fizikai aktivitásnak azonban illeszkednie kell az adott személy teherbíró képességéhez, edzettségi állapotához, életkorához, társbetegségeihez és az alkalmazott gyógyszeres kezeléshez. A fizikai tevékenység intenzitását, időtartamát, formáját és gyakoriságát egyénre szabottan kell meghatározni!

Helyes, ha a fizikai aktivitás megkezdése előtt az érintett cukorbeteg konzultál erről kezelő orvosával, és a témában jártas szakemberrel (pl. gyógytornász, tréner, testnevelő tanár).

A megfelelően összeállított, rendszeresen végzett testmozgás az anyagcsere komplett javulását segíti elő (a vércukorszintek mellett a lipid paraméterek, a húgysav szint is pozitív változásokat mutat). A testsúly kontroll tekintetében nélkülözhetetlen, annak tartós elérése mozgás nélkül az esetek többségében nem is lehetséges. Javítja a kardio-pulmonális teljesítő képességet, és státuszt. Javul az életminőség, csökkenthető a pszichés terhelések hatása, a stressz és a szorongásos-depressziós állapotok megelőzésében és nem gyógyszeres kezelésében előnyös. Az aktív idős kor egyik záloga ugyancsak a rendszeres fizikai tréning végzése, amivel nem csak a fizikális funkciók mind teljesebb megőrzésére, hanem a kognitív funkció csökkenés, a szellemi hanyatlás lassítására is lehetőség nyílik.

A mozgásprogram megkezdése előtt teljes körű kivizsgálás javasolt, aminek ki kell terjednie az általános állapot, különösen a kardio-pulmonális terhelhetőség felmérésére, valamint a diabetesz specifikus szövődményekre (neuro- nephro- retinopathia, osteoarthropathia).

A betegnek is fel kell ismernie azokat az élettani állapotokat, amikor a tréning kifejezetten veszélyes lehet: - akut anyagcsere kisiklás (15 mmol/l feletti vércukor, vagy hipoglikémiás rosszullét veszélye, ketoacidózis, stb.), lázas állapot, infekciók, autonóm neuropathia fennállása, súlyos veseműködés zavar, proliferatív retinopathia, akut kardiális

panaszok jelentkezése stb. Ilyenkor az edzésadag halasztása, és soron kívüli orvosi konzultáció indokolt!

Az edzésprogram kialakításakor elsősorban a nagy izomcsoportokat megmozgató, főképp aerob terheléssel járó **dinamikus mozgásformák** (gyaloglás, gyors séta, kerékpározás, tánc, kocogás, úszás, vízi torna, stb.) részesítendőek előnybe. Figyeljünk arra, hogy a beteg körülményei milyen típusú mozgásokat tesznek lehetővé, és mit végezne napi rendszerességgel szívesen.

A **statikus – izomerőt, erőnlétet növelő – mozgások** szintén beépíthetők az edzéstervbe, de azt csak egyénre szabottan, nagyobb kontroll mellett ajánlott végezni.

A **rezisztenciatréning** az izomerő növelését, illetve testösszetétel megváltoztatását célozza, az alapanyagcsere megemelésével nagyobb energia felhasználást idéz elő.

Javasolható még a stretching, illetve előnyösek lehetnek azok a mindennapi mozgások (séta, ház körüli munka, lépcsőzés) amit amúgy is rendszeresen végzünk. Az artériás értornák szintén előnyösek az érszűkülettel rendelkezőkben.

Általánosságban javasolható a heti 3-5 alkalommal végzett közepes intenzitású, alkalmanként 15-20 percig tartó mozgás, ami fokozatosan emelhető mindaddig, míg a beteg ezt nehéznek nem érzi.

A mozgásprogram során az elveszített folyadék pótlására hívjuk fel a figyelmet. Az edzés alatt/után a vércukor értékek szorosabb kontrollja indokolt, megfelelő korrekcióval.

Összefoglalva, a nem gyógyszeres kezelés az életmód megváltoztatására irányul. A megfelelő étrend, fizikai aktivitás a 2 típusú cukorbetegség megelőzésének fő eszköze, ezek révén a betegség ~ 50 % -a elkerülhetővé válna. A kialakult anyagcserezavar kezelésében is meghatározó az életmód, a sikeres terápia csak ennek révén biztosítható.

Fontos, hogy a beteggel együtt, vele egyetértésben alakítsuk ki az étrendi változtatásokat, és a fizikai aktivitásra tett ajánlásokat. Ezek napi gyakorlatba való átültetése megfelelő edukációval, és a beteg folyamatos motivációjával érhető el.

Az életmódbeli változtatások megvalósulásának szintje az orvos-beteg együttműködés tükré!

A nem inzulin-természetű antidiabetikumok – Dr. Wittmann István

Ezt a gyógyszercsoportot két részre oszthatjuk:

Az orális, nem inzulin-természetű antidiabetikumok

A parenterális, nem inzulin-természetű antidiabetikumok

Az orális, nem inzulin-természetű antidiabetikumok tovább osztályozhatók:

Priméren inzulinfüggő hatásúak

Priméren inzulinfüggetlen hatásúak

A priméren inzulinfüggő, orális, nem inzulin-természetű szerek alcsoportjai:

Inzulinhatást javítók

Inzulin-szekréciónak serkentők

Az inzulinhatást javító, priméren inzulinfüggő, orális, nem inzulin-természetű szerek:

Biguanidok: metformin (a buformin már nem javasolt)

Alfa-glukozidáz enzim-gátló: akarbóz

Tiazolidin-dionok (inzulinérzékenyítők, PPAR-gamma-agonisták): pioglitazon (a roziglitazon már nem javasolt)

Az inzulin-szekréciónak serkentő, priméren inzulinfüggő, orális, nem inzulin-természetű szerek:

Szulfanilureák: gliclazid, glimepirid, glipizid, (a glibenclamid már elavult)

Étkezési vércukor-szabályozók: nateglinid, repaglinid

Dipeptidil-peptidáz-4-gátlók: alogliptin, linagliptin, szaxagliptin, szitagliptin, vildagliptin,

Priméren inzulinfüggetlen hatású, orális, nem inzulin-természetű szerek:

Nátrium-glukóz-kotranszporter-2 (SGLT2) gátlók: canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin

A parenterális, nem inzulin-természetű antidiabetikumok:

Amilin-analóg: pramlintid (hazánkban nincs forgalomban)

Inkretinmimetikumok:

GLP-1-analóg: liraglutid

GLP-1-receptor-agonista: exenatid, lixiszenatid

A könnyebb áttekinthetőség céljából lépcsőzetes, táblázatos (3. táblázat) formában is összefoglaltam az egyes antidiabetikumokat. Ez a felosztás nem tartalmazza a humán inzulint és az inzulinanalógokat, amikkel külön fejezet foglalkozik.

3. táblázat A nem inzulin-természetű antidiabetikumok táblázatos megjelenítése

1. Az orális, nem inzulin-természetű antidiabetikumok

i. Priméren inzulinfüggő hatásúak

1. Inzulinhatást javítók

- a. Biguanidok: metformin
- b. Alfa-glukozidáz enzim-gátló: akarbóz
- c. Tiazolidin-dionok (inzulinérzékenyítők, PPAR-gamma-agonisták): pioglitazon

2. Inzulin-szekréción serkentők

- a. Szulfanilureák: gliclazid, glimepirid, glipizid,
- b. Étkezési vércukor-szabályozók: nateglinid, repaglinid
- c. Dipeptidil-peptidáz-4-gátlók: alogliptin, linagliptin, szaxagliptin, szitagliptin, vildagliptin,

ii. Priméren inzulinfüggetlen hatásúak

- a. Nátrium-glukóz-kotranszporter-2 (SGLT2) gátlók: canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin

2. A parenterális, nem inzulin-természetű antidiabetikumok

- a. Amilin-analóg: pramlintid
- b. Inkretin-mimetikumok:
 - i. GLP-1-analóg: liraglutid
 - ii. GLP-1-receptor-agonista: exenatid, lixiszenatid

Az inzulinhatást javító, priméren inzulinfüggő, orális, nem inzulin-természetű metformin

Hatásmechanizmus: A hepatikus glukózkíáramlás gátlója, az inzulin-rezisztencia csökkentője, a felszívódás befolyásolója és az inkretin-rendszer serkentője. Mindezek háttérében, legalább is részben, az AMP-kinázt aktiváló hatása áll, ami nem csak anyagcserekedvező, hanem az mTOR gátlásán keresztül csökkenti a tumoros mitogenitást is.

Előny: Nem hipoglikémizál, nem okoz hízást, kedvező lehet nem alkoholos zsírmáj (NAFLD) esetén. A kardiovaszkuláris és a tumor kockázatot csökkenti.

Javallat: Minden 2-es típusú cukorbetegnek adandó, aki nem intoleráns, vagy akinél nincs kontraindikáció.

Adagolás: Kis dózissal kezdjük a kezelést, egyszer, kétszer 500mg-os adagban, 2-3 hetente növelve az adagot, a maximális háromszor 850 mg-ig emelve. Ennél nagyobb dózisban nincs értelme adni, mert a hatásosság nem, de a mellékhatások előfordulása növekszik. A hosszúhatású készítmény (XR) jobban tolerálható és maximális adagja az 1x3000mg, de a gyakorlatban 2000 mg a maximálisan alkalmazott adag..

Kombinációs hely: Monoterápiában és minden kombinációban adható.

Ellenjavallat és mellékhatás: A metformin kontraindikált GFR<60 ml/perc esetén, hipoxiával járó szív- és légzési elégtelenségben, súlyos májbetegségben, pancreatitisben, terhességben és jód-kontrasztanyagot tartalmazó röntgenvizsgálat során. A metformin legsúlyosabb, bár ritka mellékhatása a laktacidózis, amelynek gravis esetei jelenleg is gyakran fatális kimenetelűek. Metformin intoleranciáról akkor beszélünk, ha a szer szedése során olyan súlyos gasztrointesztinális mellékhatások (puffadás, flatuleszcencia, hasmenés) lépnek fel, amelyek miatt a gyógyszer alkalmazását meg kell szakítani.

Az inzulinhatást javító, priméren inzulinfüggő, orális, nem inzulin-természetű akarbóz

Hatásmechanizmus: Az alfa-glukozidáz enzim gátlása révén lassítja a glukóz felszívódását és ezzel a glukotoxicitást. Eddig ismeretlen mechanizmus révén javítja az inkretinhatást is.

Előny: Nem hipoglikémizál, testsúlycsökkentő, kardiovaszkuláris kockázatot mérséklő hatású.

Javallat: Obez betegeknek, elsősorban posztprandiális hiperglikémia csökkentése céljából javasolt.

Adagolás: Adagját feltitráljuk egyszer, vagy kétszer 50 mg-ról indulva érjük el a maximális 4x100 mg-ot.

Kombinációs hely: Monoterápiában, vagy bármivel kombinációban alkalmazható.

Ellenjavallat és mellékhatás: Feltitrálásának és egyáltalán alkalmazásának jelentős korlátját jelenti, hogy kifejezett puffadást, flatuleszcenciát és hasmenést okozhat.

Az inzulinhatást javító, priméren inzulinfüggő, orális, nem inzulin-természetű pioglitazon

Hatásmechanizmus: A peroxiszóma-proliferátor aktiváló receptor-gamma (PPAR-gamma) agonistája.

Előny: Jelentős HbA_{1c}-csökkenést okoz, hatása éveken keresztül tartó, előnyös lehet NAFLD-ben, adható veseelégtelenségben is.

Javallat: Obez, jelentősen inzulin-rezisztens betegekben.

Adagolás: Nem kell feltitrálni, maximális adaggal kezdhető.

Kombinációs hely: Monoterápiában és kombinációban is alkalmazható, kivéve inzulinnal és SGLT2-gátlóval.

Ellenjavallat és mellékhatás: Ellenjavallt szívelégtelenségben, alkalmazása mellett vizeletüledéket kell ellenőrizni, hematuria esetén hólyagtumor irányú vizsgálatokat kell végezni, nem adható postmenopauzában a csonttörés kockázatának növelése miatt. Emeli a testsúlyt, elsősorban folyadékretenció miatt, de növeli a zsírtömeget is, bár elsősorban a szubkután térben.

Az inzulin-szekréciót serkentő, priméren inzulinfüggő, orális, nem inzulin-természetű szulfanilureák (gliklazid, glimepirid, glipizid, gliquidon)

Hatásmechanizmus: Zárja a pancreas béta-sejtjeiben az ATP-szenzitív káliumcsatornát és ezzel depolarizálja a sejtet. Ennek hatására megnyílnak a feszültségfüggő kalcium-csatornák és a beáramló kalcium megindítja az inzulinszekréciót.

Előny: Jelentős HbA_{1c}-csökkenést okoz.

Javallat: Metformin intolerancia, vagy kontraindikáció esetén monoterápiában és kombinációs kezelésben is alkalmazható.

Adagolás: A ma alkalmazott gliklazid elnyújtott hatású készítményei és a glimepirid napi egyszer, a glipizid és a gliquidon napi kétszer adandó szer.

Kombinációs hely: Bármivel kombinálhatók.

Ellenjavallat és mellékhatás: Hatásuk nem tartós, szinte csak az (első néhány) kezelési évre korlátozódik, gyorsítják a béta- és az alfa-sejt kimerülést az által, hogy növelik az amilin szekrécióját is, ami a szigetekben lokális amiloidózist okozva pusztítja a sejteket. Hipoglikémizálnak, az alfa-sejtek pusztulása révén a hipoglikémiás ellenregulációt is korlátozzák, növelik a testsúlyt.

A kardiovaszkuláris és a tumor kockázatot, a gliklazid kivételével, növelik.

A keringésben albuminhoz kötődnek és ezért interakcióba léphetnek a K-vitamin antagonistákkal, NSAID-del. A citokróm P450C9-en metabolizálódnak, ezért számos gyógyszerrel ezen a szinten is interakcióba léphetnek. Ma hazánkban, legnagyobb arányban gliklazidot alkalmazunk.

Az inzulin-szekréciót serkentő, priméren inzulinfüggő, orális, nem inzulin-természetű étkezési vércukor-szabályozók (nateglinid, repaglinid)

Hatásmechanizmus: Ugyanaz, mint a szulfanilureák esetében.

Előny: A szulfanilureákkal szemben az elsőfázisú inzulinszekréciót jobban növelik.

Javallat: Ugyanaz, mint a szulfanilureák esetében.

Adagolás és kombinációs hely: Hazánkban háttérbe szorultak a hasonló hatású, ámde sokkal olcsóbb szulfanilureák mellett.

Az inzulin-szekréciót serkentő, priméren inzulinfüggő, orális, nem inzulin-természetű dipeptidil-peptidáz-4-gátlók (alogliptin, linagliptin, szaxagliptin, szitagliptin, vildagliptin)

Hatásmechanizmus: A dipeptidil-peptidáz-4 enzim bontja a GLP-1-et, a GIP-t és ezáltal metabolikusan inaktívvá teszi ezeket a hormonokat. A DPP-4 enzim gátlása megnöveli ezen hormonok szintjét és megnyújtja a hatástartamát. A GLP-1 glukózfüggő módon növeli az inzulin-szekréciót és csökkenti a glukagon-elválasztást, a GIP inkább csak az inzulin-szekréciót növeli.

Előny: Testsúlysemlegesek, nem okoznak hipoglikémiát, hatásuk tartósan megmarad, veseelégtelenségben is biztonságosan adhatók. Kardiovaszkulárisan legalább is biztonságosak.

Javallat: Monoterápiában, vagy kombinációban a legtöbb antidiabetikummal együtt adhatók, veseelégtelenségben is hatékonyak.

Adagolás: Adagjukat nem kell feltitrálni, egyes készítmények dózisát a veseelégtelenség súlyosbodásának megfelelően mérsékelni kell.

Kombinációs hely: Egyes készítmények monoterápiában is alkalmazhatók, valamennyi szer kettős és hármas kombinációban is adható. A legtöbb készítménynek létezik metforminnal kombinált kisserelése is.

Ellenjavallat és mellékhatás: Egyes szerek májbetegségben nem adhatók, mellékhatás-profiljuk a placeboéval megegyezik. Szulfanilureával együttadva előfordul hipoglikémia és ilyenkor a szulfanilurea adagja csökkentendő.

A priméren inzulintól független, orális, nem inzulin-természetű SGLT2-gátlók

Hatásmechanizmus: A vese proximális tubuláris epitelsejtjein megtalálható nátrium-glukózkotranszporter-2 gátlásán keresztül növeli a vizelettel történő glukóz- és nátriumürítést. A canagliflozin gátolja az SGLT1-et is, ami a béltraktusban is megtalálható.

Előny: Testsúly- és vérnyomáscsökkentő hatásúak, hipoglikémiát nem okoznak, a glukototoxicitást mérséklék. Kardiovaszkulárisan biztonságosak.

Javallat: Monoterápiában is alkalmazhatók, kettős és hármas kombinációban is adható szerek.

Adagolás: Általában egy dózis alkalmazása javasolt, nem kell titrálni.

Kombinációs hely: Monoterápiában és kombinációban alkalmazhatók, pioglitazonnal nem adható együtt a dapagliflozin.

Ellenjavallat és mellékhatás: Kacsdiuretikummal nem adható együtt a dapagliflozin. A húgyúti fertőzések előfordulásának gyakoriságát nem, de a nemiszervek infekciójának incidenciáját növelik. Ezért azoknál a betegeknél, akiknél ilyen szerepel az anamnézisben adásuk kerülendő.

A parenterális, nem inzulin-természetű inkretin-mimetikumok

Hatásmechanizmus: A GLP-1 receptorhoz kötődve, annak aktiválásán keresztül fejtik ki hatásukat. Ugyanúgy mint a DPP-4-gátlók, növelik az inzulin-szekrúciót és csökkentik a glukagontermelést. Ezek a hatások plazmaglukózsztint-függőek. Adagjuk farmakológiai

szintet eredményez a keringésben. Újabb csoportosításuk szerint beszélhetünk prandiális és nem prandiális szerekről. A prandiális szerek (exenatid, lixiszenatid) jelentősebben befolyásolják a posztprandiális vércukor-emelkedést és talán a gyomorürülést is jobban lassítják. A nem prandiális készítmények (liraglutid, exenatid LAR, ez egy heti egyszer adandó, elhúzódó hatású exenatid készítmény) kifejezettebb hatással bírnak az éhomi vércukor csökkentésére.

Előny: Nagy hatékonyságú, nem hipoglikémizáló vércukorcsökkentők, kedvező testsúly- és vérnyomásmérséklő effektussal. Kardiovaszkulárisan biztonságosak.

Javallat: Obez cukorbetegeknek kombinációban adandó szerek.

Adagolás: Adagjuk felitrálendő, az exenatid LAR hatékonyságának teljességét több hét alatt éri el.

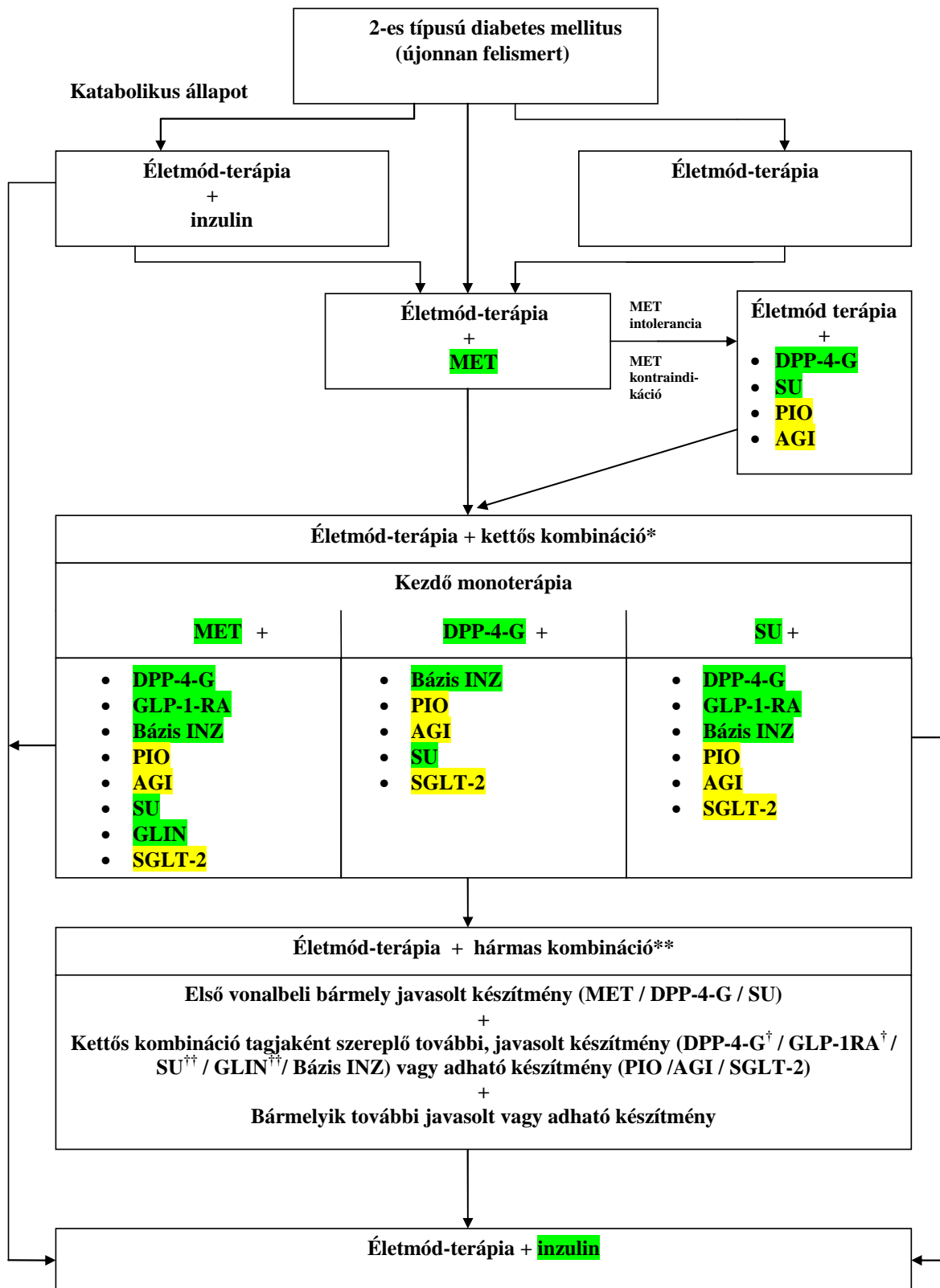
Kombinációs hely: Kettős és hármas kombinációban alkalmazhatók, akár inzulinnal együtt is.

Ellenjavallat és mellékhatás: Alkalmazásuk első heteiben hányingert okoznak, ami a későbbiekben általában eltűnik, vagy nagymértékben csökken. Kifejezett veseelégtelenségben nem alkalmazhatók.

A felsorolt gyógyszerek alkalmazásának szakmai algoritmus

Az egyes gyógyszerek alkalmazásának létezik szakmai algoritmus, sorrendisége, ahogy alkalmazni javasolt, és hazánkban ettől függetlenül, a finanszírozó által kialakított finanszírozási algoritmus is. Természetesen mindkettő figyelembe veendő, de a szakmai algoritmus, csak egy ajánlást jelent, amittől a beteg egyéni tulajdonságai alapján eltérés lehetséges. Ezzel szemben a finanszírozási protokoll jogszabály, amittől eltérni csak kivételes esetben, megfelelő indoklással és finanszírozási következményekkel lehet. Ez utóbbival jegyzetünk nem foglalkozik.

A hazánkban jelenleg érvényben lévő kezelési algoritmus a 3. ábrán látható. Zölddel került jelölésre a javasolt, sárgával az adható készítmény. A 2-es típusú cukorbetegség felismerésekor, amennyiben ketoacidózis, vagy hiperozmoláris, hiperglikémiás állapot, vagy $>13,9$ mmol/l-es éhomi, vagy $>16,7$ mmol/l random plazmaglukóz, vagy $>10\%$ -os HbA_{1c} mutatható ki, inzulinkezelést javasolt indítani. Az akut állapot rendezése után mérlegelendő, hogy milyen kezelési eljárással (akár orálissal) kezdjük a krónikus terápiát.



3. ábra A 2-es típusú cukorbetegség kezelési algoritmus. Rövidítések: MET=metformin, DPP-4-G=dipeptidil-peptidáz-4-gátló, SU=szulfanilurea, PIO=pioglitazon, AGI=alfa-

glukozidáz-inhibitor, GLP-1-RA=GLP-1-receptor-agonista (ebbe beleértve az összes GLP-1-mimetikumot), INZ=inzulin, SGLT2=nátrium-glukóz-kotranszporter-2-gátló, GLIN=glinid (étkezési vércukor-szabályozó). A Magyar Diabetes Társaság kezelési algoritmus, 2014.

Amennyiben akut inzulin-kezelésre nincs szükség, akkor életmód változtatást javasolunk és metformin-terápiát indítunk. Az algoritmus lehetőséget ad arra, hogy először csak életmód változtatást kezdjünk és csak annak elégtelensége esetén (három hónap múlva, még mindig céltartomány feletti HbA_{1c} mellett) kezdjük el a metformint. Ismerve azonban a metformin cukorbetegségben kifejtett kedvező kardiovaszkuláris és tumorkockázatot csökkentő hatását, jobb ha elkezdésével nem várakozunk. Metformin intolerancia, vagy kontraindikáció esetén DPP-4-G, SU, AGI, vagy PIO kezdhető (ismét felhívom a figyelmet, hogy a szakmai és a finanszírozási protokoll nem mindig esik egybe).

A gyógyszeres monoterápia elégtelensége esetén (lásd glikémiás célok fejezetet) kombinációs gyógyszerkezelést indítunk. Ezzel ne várjunk többet, mint 3-6 hónap. A gyógyszerkombinációs kezelési lehetőségek az ábrán láthatók.

A jelenleg ajánlott intenzív beállítási eljárás szerint megint csak ne várjunk tovább, mint 3-6 hónap és amennyiben a beteg számára felállított egyéni céltartomány feletti értéket mértünk hármas gyógyszer-kombináció bevezetése javasolt.

Vannak gyógyszerek, amelyek adagját lassan, hetek, hónapok alatt titráljuk fel (pl. metformin, AGI), ezek esetében lehet hosszabban várakozni, mint 3 hónap. Ezzel az intenzív beállítással elkerülhető az, hogy a beteg éveken át éljen céltartomány feletti glikémiával, ami a szövődmények kialakulásának a táptalaja.

Megjegyzendő, hogy a beteg állapotának változása esetén lehetőséget teremt gyógyszerdózis-emelésére, -csökkentésre, sőt "visszalépésre" is, azaz pl. fogyás után a kombinált gyógyszerek számának csökkentésére, illetve a kombinációs gyógyszeres kezelés tagjainak kicserélésére új indikáció, vagy kontraindikáció jelentkezése esetén.

Hosszan fennálló diabetes esetén, 2-es típusú cukorbetegségben is gyakran kényszerülünk teljes inzulinkezelésre és annak bármely formája szóba jön. Előkevert (bifázisos) inzulinnal történő kezelés, napi többszöri prandiális és NPH inzulinnal, intenzív-konzervatív (bazális-bólus) terápiával, humán inzulinnal és inzulinalóggal.

Fontos szempont, hogy az inzulinkezelés során se szüntessük meg a metformin-kezelést, amennyiben annak kontraindikációja nincs. Erre a már korábban említett kedvező kardiovaszkuláris és tumorpreventív hatása miatt van szükség. Ráadásul inzulindózis-csökkentő hatását is kihasználhatjuk.

Inzulinkezelés cukorbetegségben - Dr. Wittmann István

Az inzulinkezelés a legszebb példája az egyénre szabott terápiáknak. Ahány beteg annyi inzulinrezsím! Ezért minden más gyógyszernél fontosabb az inzulinok farmakodinamikai sajátosságainak ismerete, amelyet a 4. táblázat mutat. Ezeknek az adatoknak alapján kell minden beteg számára javaslatot tennünk nem csak az adagra, hanem az inzulinozás időzítésére is.

4. táblázat Az inzulinok (farmakodinamikai) jellemzői

Inzulin megnevezése	Hatáskezdet (perc)	Hatásmaximum (óra)	Hatástartam (óra)
Humán inzulinok			
Reguláris, rövidhatású	30	2	5-7
Intermedier, NPH-inzulin	60-120	4-6	12-16
Rövidhatású inzulinanalógok			
Aspart inzulin	10-20	1	2-5
Glulizin inzulin	10-20	1	2-5
Lispro inzulin	10-20	1	2-5
Hosszúhatású inzulinanalógok			
Detemir inzulin	60-120	-	20-30
Glargin inzulin	60-120	-	Max. 24
Bifázisos (keverék) inzulinok			
Humán bifázisos inzulinok	30-60	4-6	12-16
Analóg bifázisos inzulinok	10-20	4-6	12-16

Az adatok durva tájékoztatásra alkalmasak, és az idők nagyon függenek a beadás helyétől, a dózistól, a fizikai aktivitástól, a hőmérséklettől, stb.

A legváltozatosabb kombinációkra van lehetőség, amelyeknek azonban gyakran határt szabnak a finanszírozási előírások. Úgy is fogalmazhatunk, hogy minden lehetséges, amivel

sikerül a megcélzott legjobb szénhidrát-háztartást elérni. Még is vannak alapszabályok, amiket érdemes betartani.

A leggyakrabban alkalmazott inzulinkezelési rezsimeket a 5. táblázat mutatja.

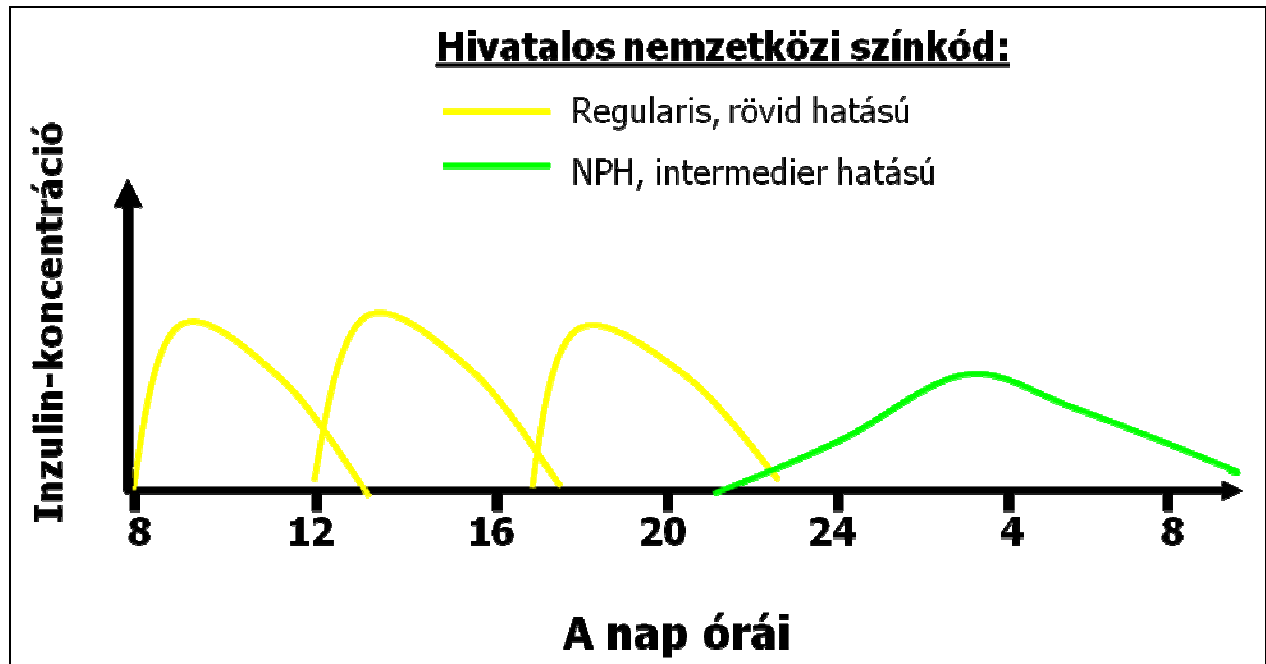
5. táblázat A leggyakrabban alkalmazott inzulinkezelési eljárások

Kezelési rezsime neve	Leírás	Célpopuláció
Basal insulin supplemented oral treatment (BOT) (Az orális kezelést kiegészítő bazális inzulininterápia)	A nem inzulin-alapú kezelés esti bazális inzulinnal történő kiegészítése	2-es típusú cukorbeteg és bármilyen cukorbeteg populáció (1-est kivéve)
Prandiális inzulinkezelés	Rövidhatású preprandiális inzulinkezelés bazális inzulin nélkül	2-es típusú cukorbeteg és bármilyen cukorbeteg populáció (1-est kivéve)
Intenzív konzervatív inzulininterápia (ICT), vagy bazális-bólus kezelés	Legalább háromszori prandiális és egyszeri bazális inzulinkezelés	Minden típusú cukorbetegnek adható
Konvencionális inzulinkezelés	Napi kétszer (reggel és este) adott bifázisos inzulinkezelés	Jól beállítható, állandó életvitelű, idős 2-es típusú cukorbetegnek

Az 1-es típusú cukorbetegség inzulinkezelése

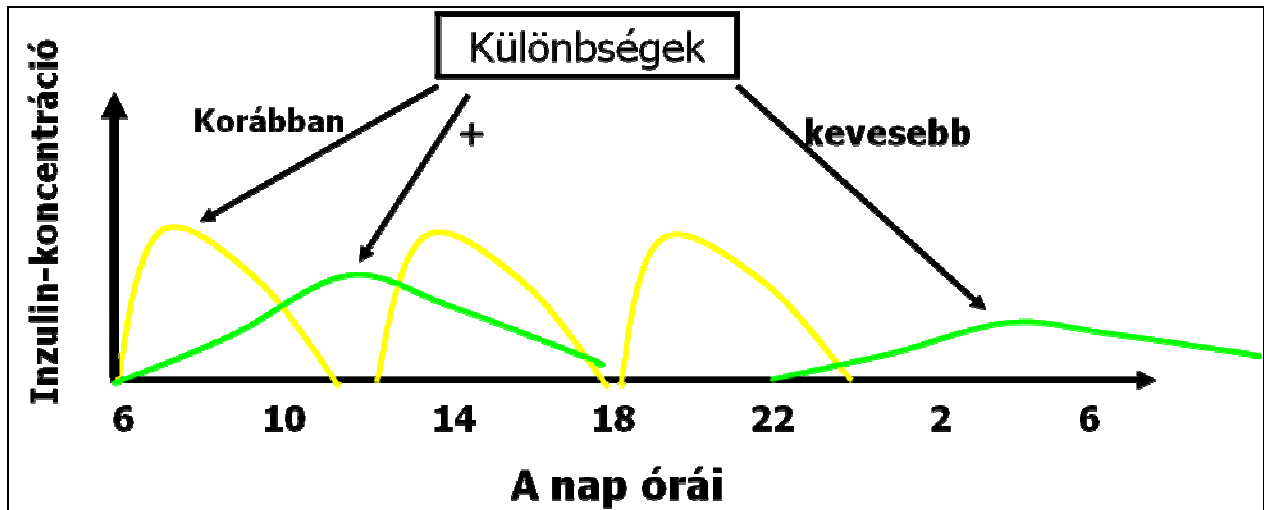
A felnőtt 1-es típusú cukorbeteg esetében mindig ez a használandó kezelés. Akkor igazán hatékony, ha megfelelő betegoktatás előzi meg, a beteg folyamatos vércukor-önellenőrzést (lásd a megfelelő fejezetben) végez és annak megfelelően inzulin dózist módosít. Ez a rendszer különösen rugalmasan alakítható az egyéni életvitelhez akkor, ha inzulinanalógokkal építjük föl. Ebben az esetben kisebb a hipoglikémia kockázata, és ezért is jobban megközelíthető az euglikémia. A beteg megfelelő motiváltsága szükséges hozzá!

Két féle felépítésű módját alkalmazzuk attól függően, hogy a beteg napi tevékenységét mikor kezdi. A viszonylag későn kelő és reggeliző (döntően nagyvárosban élő) betegekre az alábbi ábrán feltüntetett rezsimit ajánljuk (4. ábra, a farmakokinetika bemutatása):



4. ábra A későn kelő (gyakrabban városban élő) beteg humán inzulinkezelésére ajánlott rezsím

A korán kelő és reggeliző, döntően falun élő betegek egyik lehetséges kezelési eljárását a 5. ábra mutatja. Mivel ennek során korábban adja be a reggeli rövid hatású prandiális inzulinját, nincs kellő átfedés az ebédre adott prandiális inzulinnal, ezért reggel is kell intermedier inzulint adni. A másik fontos különbség az előzőhöz képest az, hogy, mivel korán reggel kezdi az inzulin alkalmazását, az esti intermedier inzulinigénye kisebb. Ezzel a kezelési eljárással a beteg nagyobb szabadságot kap tekintetben, hogy az ebéd ideje nagyobb időintervallumban mozoghat.

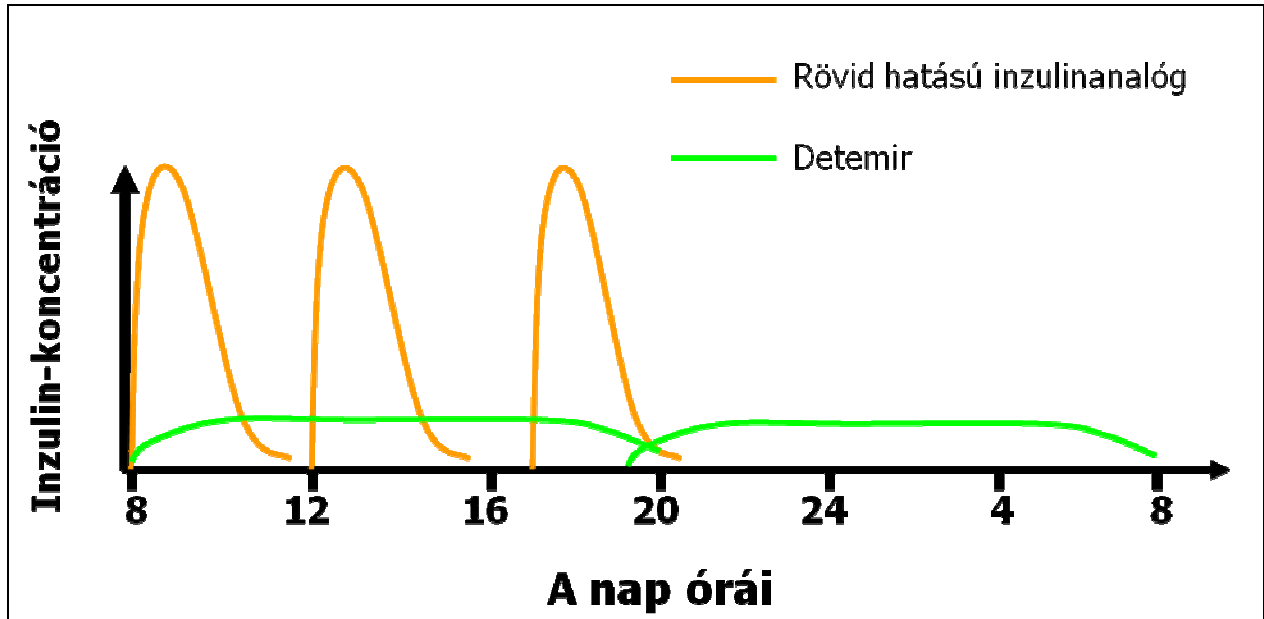


5. ábra A korán kelő (gyakrabban falun élő) beteg esetében alkalmazható humán inzulin kezelés.

A humán rövid hatású (prandiális) inzulint az étkezés előtt 20-40 perccel kell beadni felszívódása lassúsága miatt. Az intermedier inzulin az étkezésektől függetlenül is adagolható (de célszerű, legalább is a reggeli intermediert a reggeli prandiális inzulinnal együtt adagolni).

A humán inzulinrezsimek esetén, a hipoglikémia megelőzése érdekében, a betegnek tízórai, uzsonnázni és gyakran késői utóvacsorázni is kell.

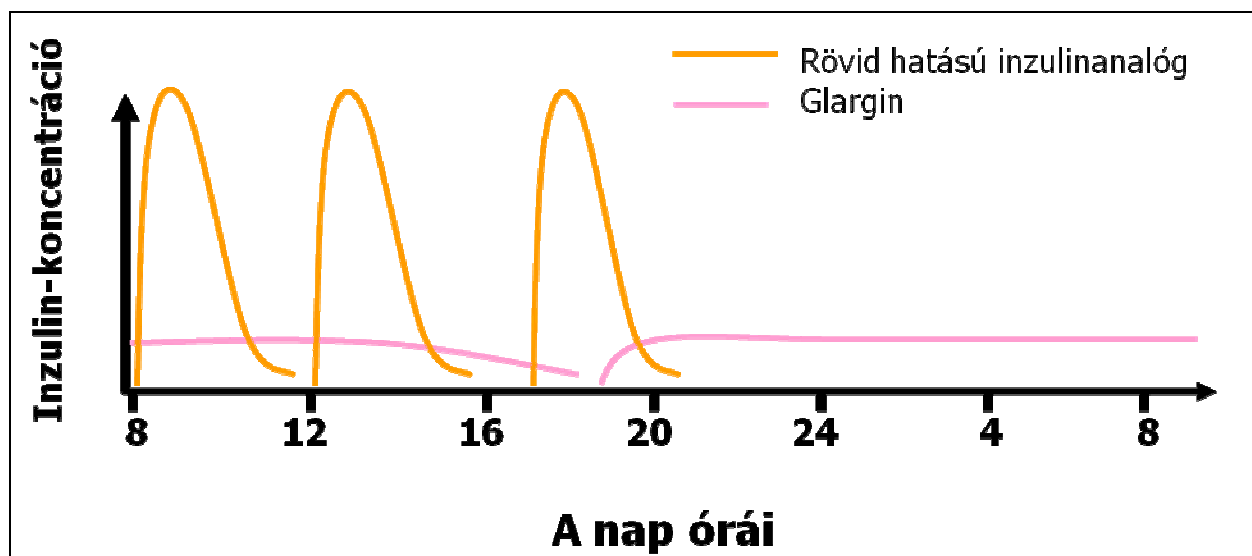
Amennyiben rövidhatású inzulinanalógot alkalmazunk, nehéz a bazális inzulin-szükségletet intermedier inzulinnal biztosítani, ezért helyesebb hosszúhatású inzulinanalógra (pl. detemirre) áttérni (6. ábra). Az intermedier inzulinnal történő rövidhatású inzulinanalóg kombináció esetén ugyan is gyakorlatilag háromszori intermedier inzulinadásra lenne szükség, azért hogy a bazális inzulin-szükségletet a délelőtti, délutáni és éjjeli időszakban is ki lehessen elégíteni, ami olyan interakciókat, hipoglikémiákat okoz, amit kerülni kell.



6. ábra Rövid- és hosszú hatású (Detemir) inzulinanalóg rezsím.

Rövid hatású inzulinanalógot kombinálhatunk hosszúhatású inzulinanalóg glarginnal, amelynek képét a 7. ábra mutatja. A glargin inzulint naponta egyszer adjuk, a beadás időpontja azonban a beteg anyagcseréjének igényétől függően reggeltől lefekvésig bármikor lehet.

Kis dózisú glargin esetén a hatás nem teljesen 24 órás, ezért ilyenkor törekedni kell arra, hogy a glargin beadásának időpontja valamelyik rövidhatású inzulin hatástartamába beleessen, mert így elkerülhető a bazális inzulinhiány a glargin beadását megelőző néhány órában.



7. ábra A rövid hatású inzulinanalóg és glargin inzulin kombinációs kezelés.

A rövidhatású inzulinanalógot közvetlenül az étkezés megkezdésekor adja a beteg, ha preprandiális vércukor értéke a normál tartományban van. Az adagolásnak étkezés közben, vagy utána kell megtörténnie, ha preprandiális vércukor értéke alacsony. Amennyiben a preprandiális vércukor értéke magas, beadása után 15 percet kell várnia az étkezés elkezdésével.

Rövidhatású inzulinanalóg használata esetén nincs szükség tízóráira, uzsonnára és késői utóvacsorára. Amennyiben ezekhez a beteg ragaszkodik az analógkezelés nem feltétlenül előnyös, illetve ezek előtt a kis étkezések előtt is prandiális, kisdózisú inzulinanalóg adandó.

A 2-es típusú cukorbetegség inzulinkezelése

Ugyanazok a kezelési rezsimek alkalmazhatók, mint 1-es típusú cukorbetegségben.

Különbségek, speciális szempontok:

1. A 2-es típusú cukorbetegség felfedezésekor, katabolikus állapotban kötelező az inzulinkezelés!

2. A 2-es típusú cukorbetegség felfedezésekor alkalmazott ún. áttöréssel (lásd a bevezetésben), azaz néhány hetes, átmeneti intenzív inzulin-kezeléssel tartós, akár évekig tartó tünetmentesség érhető el.
3. A BOT megkezdésekor gyakran csökkenteni kell a szulfanilurea dózist a hipoglikémiák elkerülése érdekében.
4. A BOT mindig csak átmeneti lehet, 30-40 E/nap fölé ne emeljük adagját, hanem inkább prandiális inzulinnal kombináljuk.
5. A BOT általában 3-4 évig alkalmazható, mert utána már nem elég az anyagcsere rendezésére.
6. Gyakran elég a humán ICT kezelés során az esti egyszeri intermedier inzulin, mert a betegség elején még sokáig van endogén inzulintermelés.
7. Amennyiben detemir inzulint kap a beteg az ICT részeként, elég azt egyszer, este adni, mert ilyenkor a testsúlynövekedés mértéke is kisebb lesz.
8. A metformin-kezelést ne hagyjuk abba az inzulinkezelés bármely formájának megkezdésekor, mert kedvező, inzulinadagot csökkentő, kardiovaszkuláris- és tumor-kockázatot mérséklő hatása van.
9. A 2-es típusú cukorbetegség inzulinanalóg kezelése esetén a prandiális (rövid hatású) és a hosszúhatású inzulin aránya hozzávetőlegesen 50-50% esetén ideális.
10. Az inzulinanalógokkal történő kezelés javítja a beteg életminőségét, csökkenti a hipoglikémia kockázatát.
11. Alkalmazható az ún. prandiális premix terápia (PPT) is, amelynek lényege, hogy bifázisos inzulinanalóg kezelést alkalmazunk a reggeli, az ebéd és a vacsora előtt azoknál a betegeknél, akik esetében szorosabb glikémiás kontrollt akarunk elérni, de valamilyen okból az ICT nem kivitelezhető.

Irodalom

A Magyar Diabetes Társaság szakmai irányelve: A diabetes mellitus kórismézése, a cukorbetegség kezelése és gondozása a felnőttkorban. *Diab Hung* 2014;22(1. Suppl):2-88.

Nationale Versorgungsleitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes.
www.diabetes.versorgungsleitlinien.de

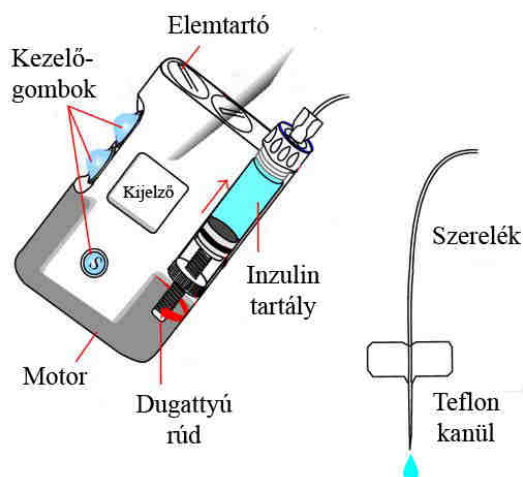
Inzulinpumpa-kezelés – Dr. Molnár Gergő

Intenzifikált inzulinkezelés esetén az inzulinbeadás történhet speciális inzulinadagoló tollal (az angol kifejezés alapján pen-nel), vagy inzulinpumpával is.

A szervezet inzulinigényét két nagy részre lehet osztani: egyrészt szükség van inzulinra az étkezések okozta vércukoremelkedés kivédéséhez; másrészt az étkezésektől függetlenül is szükségünk van inzulinra pl. a máj glükoneogenezisének gátlásához. Az előbbi inzulinigényt ún. bólus inzulinokkal, az utóbbit ún. bázis inzulinnal fedezzük.

Amennyiben a beteg nem előrekevert inzulint használ, akkor a bólusinzulinok és bázisinzulinbeadása – az étkezések számától függően persze – napi 4-5-szöri inzulinbeadást jelent.

Az inzulinpumpa-rendszer több részből áll: egyrészt magából a pumpából, egy szubkután beszűrt teflonkatéterből, és a kettőt összekötő infúziós szerelékből (8. ábra).



8.. ábra: Az inzulinpumpa sematikus szerkezete. Módosítva, eredeti forrás: Valla et al, Experimental Diabetes Research (2010), Article ID 178372, 14 pages, doi:10.1155/2010/178372 (Copyright © 2010 Vasiliki Valla, Creative Commons Licence)

Maga az inzulinpumpa egy olyan eszköz, ami alkalmas folyamatos, lassú inzulinadásra, ezáltal a bázisigénylet fedezésére, másrészt képes a bólusinzulin-adagokat is beadni. Ehhez egy kis elektromotor által mozgatott dugattyú nyomja ki az inzulint a készülékbe behelyezett, inzulinnal feltöltött tároló fecskendőből.

A kanül beszűrésában belövő-készülékek segítenek, melyek gyorsan és így viszonylag fájdalommentesen szűrhető be a tű. A rendszer feltöltésekor, összeállításakor legfontosabb a légmentes zárás és a levegőbuborékok kialakulásának elkerülése.

A bázisinzulint a készülék egy előre megadott program alapján adagolja, a beállítás lehetővé teszi, hogy akár óránként 0,05-0,1 egység/órás fokozatonként módosítsuk a pumpa sebességét. Az egyszer beállított program alapján a készülék automatikusan, külső beavatkozás nélkül adagolja a bázisinzulint.

Általában lehetőség van arra is, hogy többféle bázisbeállítást előre programozzunk pl. nappali vagy éjszakai munkavégzéshez; hétköznapra vagy hétvégére; menstruáció előtti vagy alatti időszakra vagy éppen edzést tartalmazó vagy nem tartalmazó napokra.

Ezen kívül lehetőség van arra is, hogy átmenetileg, néhány órára százalékosan megváltoztassuk a bázisadagolást, pl. átmenetileg felemelhetjük 110-120-130.... százalékra, vagy elhúzódó hypoglykaemia, sportolás idejére visszavehetjük 90-80-70... százalékra.

A bólus adagok nagyságát a betegnek kell beállítani az elfogyasztott/elfogyasztandó szénhidrátmennyiség, a napszak, az étel típusa stb. függvényében. A beállított mennyiségű bólus inzulint ezután a készülék gombnyomásra beadja, vagyis ez sem igényel külön tűszúrást.

Az inzulinpumpa-kezelés előnyei közé tartozik az inzulinadagok nagyon finom változtatásának lehetősége, ennek elsősorban igen kis inzulinigény esetén van jelentősége, gondoljunk például arra, ha egy kisgyermek napi teljes inzulinigénye 10 egység, és ezt szét kell osztani bázisinzulinra, valamint az étkezésekhez adott bólusinzulinokra. Ez a feladat inzulinpumpával egyenletesebben és szabályozhatóbban megoldható. Emellett a bázis finom, óránkénti beállításának, átmeneti megváltoztatásának, különböző bázisprofilok megadásának lehetősége révén, a vércukor-ingadozások elvileg jobban csökkenthetők, mint pen-nel adott inzulin esetén.

Továbbá, a pen-nel már beadott bázisinzulin biztosan hatni fog, akkor is, ha nem lenne rá szükség; emiatt pl. már beadott nagy mennyiségű bázist követően nem tervezett komolyabb fizikai munka esetén akár súlyos hipoglikémia is kialakulhat. Pumpahasználat esetén ilyen helyzetben a bázisinzulin-adás átmeneti lecsökkentésével, vagy akár felfüggesztésével a hipoglikémia elkerülhető lehet. Ugyanakkor például a hajnali-jelenség kivédésében is segíthet az inzulinpumpa, ezáltal a reggeli magas éhomi vércukor csökkenthető.

A megfelelő bázisszükséglet beállításában ún. szénhidrátmentes nap segíthet, amikor a beteg szénhidrátot nem vagy csak elenyésző mennyiségben tartalmazó ételeket fogyaszt, sűrűn (pl. óránként-kétóránként) méri vércukrát, hiszen ebben az esetben az étkezések és a bólusinzulinok vércukorszintet befolyásoló hatása kiküszöbölhető, és valóban látjuk, hol, melyik órá(k)ban kell az inzulinadás sebességét emelni vagy csökkenteni.

A kezelés hátránya, hogy a beteg készülékhez kötött, az inzulinpumpát folyamatosan viselnie kell, illetve a készülék jellegéből adódóan a technikai meghibásodás lehetősége fennáll.

A fentiek alapján egyértelmű, hogy pumpakezelés elsősorban jól képzett, a betegséget jól ismerő cukorbetegnek ajánlott, aki tisztában van a szénhidrát-számolással, az inzulinkinetikával, a hipoglikémia tüneteivel és megfelelő korrekciójával stb. Nagyon rosszul beállított, rosszul kooperáló beteg esetén az inzulinpumpa sem hoz várhatóan jó eredményt. Egyéb esetekben, jól megválasztott beteg és megfelelő indikációk esetén mind a hipoglikémiák, mind a hiperglikémiák száma csökkenhet, a beteg szénhidrát-anyagcsereje, így például HbA_{1c} értéke is várhatóan javul.

Az inzulinpumpa-kezelés fejlesztésének fő iránya, hogy a készülék folyamatos glükózszenzorral kommunikáljon, és a szenzor által mért aktuális és korábbi vércukorértékek alapján automatikusan, minimális külső beavatkozással, vagy anélkül adagolja az inzulint. Ezeket, a részben negatív visszacsatolásos alapon működő készülékeket zárt láncú (closed loop) inzulinpumpáknak hívjuk. Létezik ún. bionikus pancreas is, ahol két pumpa képes egymástól függetlenül inzulin illetve (hipoglikémia kivédésére) glükagon adására. Ezen készülékek egyelőre klinikai fejlesztés fázisában vannak.

Az inzulinpumpa-kezelés aktuális, az OEP által jelenleg támogatott indikációja 1-es típusú diabetesben, felnőttkorban:

- legalább 3 éves diabetes-fennállás
- HbA_{1c}-értéke ismételten >7,0%,
- Prekoncepcionális gondozás során >6,5%, vagy
- Napi vércukor-ingadozása 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
- Hypoglykaemia-érzet csökkenése vagy elvesztése dokumentálható, vagy
- Súlyos hypoglykaemia (vércukor <3,0 mmol/l) jelentkezik legalább 1 ízben 6 hónap alatt.

Inzulinpumpa-kezelés nem ajánlott:

- Súlyos fogyatékoság fennállásakor (érzékszavar, alapvető kézügyesség hiánya, a vérárvadás-zavarai, stb.),

- Pszichés ellenállás esetén: a diabetes 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.

Irodalom:

A Magyar Diabetes Társaság szakmai irányelve: A diabetes mellitus kórismézése, a cukorbetegség kezelése és gondozása a felnőttkorban. *Diab Hung* 2014;22(1. Suppl):2-88.

Hasnyálmirigy-, vese-transzplantáció - Dr. Kovács Tibor

Az **1-es típusú diabéteszben** az elpusztult bétasejtek pótlása a teljes hasnyálmirigy (I.) vagy izolált szigetsejtek (II.) átültetésével is kezelhető, bár ez utóbbi módszer egyelőre még inkább kísérletes stádiumban van, eredményei kevésbé meggyőzőek. Elhízott 1-es típusú diabéteszes betegeknél a fennálló inzulinrezisztencia miatt kérdéses a hasnyálmirigy transzplantáció hatékonysága (főleg ha a napi inzulinigény meghaladja a 60 NE-t).

I. A **teljes hasnyálmirigy-átültetést** (kadaver donorból) három módon alkalmazzák napjainkban (mely műtétek amerikai megoszlását is jelezzük):

1. Hetvenöt %-ban kadaver vese-transzplantációval egyidőben ültetik be a pancreast veseelégtelen 1-es típusú diabetesekbe, (szimultán pancreas-vese transzplantáció – SPK) Előnye: egy műtét során kerül mindkét szerv beültetésre, az idegen HLA antigének is egyfélék. Az egy éves graft-túlélés 86 %, a 10 éves 54 %.
2. Tizenöt %-ban már vesetranszplantált betegek kapnak később pancreast (un. pancreas after kidney - PAK) Hátránya: 2 műtét, stabil transzplantált veseműködés mellett az immunszuppresszív kezelést újra intenzifikálni kell. Kétféle idegen HLA antigénnel találkozhat a szervezet. Élődonoros vesetranszplantált betegek számára lehet fontos. Az egy éves graft-túlélés 79 %, a 10 éves 29 %.
3. Tíz %-ban jó vesefunkciójú betegekbe ültetnek be pancreast, melyet visszatérő életveszélyes hipoglikémiás roszullétek indikálnak – ún. brittle diabéteszben alkalmazzák. (pancreas transplantation alone – PTA) Hátránya: immunszuppresszív kezelést tesz szükségessé. Az egy éves graft-túlélés 80 %, 10 éves 27 %.

Ez utóbbi két indokból végzett hasnyálmirigy transzplantáció forma egyelőre Magyarországon még nem érhető el.

Az irodalmi adatok alapján a transzplantált hasnyálmirigy működésének fennmaradása szimultán pancreas-vese transzplantáció esetén a legjobb, ezt végzik más országokban is a leggyakrabban.

A veseelégtelenségben elvégzett pancreas-vese transzplantáció előnyei:

1. Életminőség javulása
2. Exogén inzulin terápiás igény megszűnése
3. A szénhidrát anyagcsere normalizálódása

4. Diétás szabadság
5. Késői diabéteszes szövődmények stabilizálódása esetleg javulása, de a kialakult retinopathia/vakság illetve súlyos neuropathia már visszafordíthatatlan folyamatok, bár progressziójuk lassul, illetve megállhat.

Sikeres pancreas-vese-transzplantáció esetén, a normalizálódó szénhidrát-anyagcsere következtében, a transzplantált vesében a diabéteszes nefropátia kialakulása ritka, szemben a csak vesetranszplantált cukorbetegekkel, akiknél a transzplantációt követő néhány éven belül a diabéteszes nefropátia ismételt jelentkezhet. A normoglikémia cardioprotektív szerepéről is vannak adatok, a bal kamra izomtömeg jelentősebb csökkenését illetve a koronáriák meszesedésének lassulását észlelték pancreas-vese-transzplantáltakban a csak vesetranszplantált betegekhez képest.

A pancreas-beültetés sebészeti megoldásának ismertetése meghaladja a jegyzet terjedelmét, de nem szabad elfelejtkezni arról, hogy a beültetett szerv exocrin szekrécióját is biztosítani kell (pancreas nedv bélbe juttatása). Hazánkban az első pancreas-vese transzplantációt Pécsen végezték 1999-ben Dr. Kalmár Nagy Károly vezette transzplantációs munkacsoport.

A betegek immunszuppresszív kezelése nem különbözik a csak vesetranszplantáción átesett betegektől.

II. Izolált pancreas sziget-sejttranszplantáció előnye lehetne, hogy sokkal kisebb műtéti megterhelést jelent a beteg számára illetve az exocrin pancreasműködés drenálására sincs szükség. A cadaver donorból eltávolított pancreasból speciális szövetemészteri technikákkal izolálják a szigetsejteket, majd azokat mikroinvazív technikával a recipiens véna portájába adják transhepatikus punkciót segítségével. Egyelőre a módszer hatékonysága gyenge, mivel az ilyen módon kezelt betegek több mint 90 %-a inzulinkezelésre szorul egy évvel a beavatkozás után.

Gondozás, betegoktatás cukorbetegségben - Dr. Fülöp Gábor

A cukorbetegség gondozása alapvető fontosságú, tekintettel, hogy krónikus betegségről van szó, mely a nem kellően egyensúlyban lévő szénhidrátanyagcsere-állapot esetén súlyos, a betegek korai rokkantságához, halálához vezető szövődeményekkel jár.

Az 1-es típusú cukorbetegség esetén az inzulinhiányos állapot okozta instabil glukóz-anyagcsere és az alkalmazott intenzív inzulinterápia miatt, míg a 2-es típusú cukorbetegség esetén a betegség progresszív jellege - azaz, hogy folyamatos vércukorromlással kell számolni - miatt is szükséges a rendszeres ellenőrzés és terápia revízió. A cukorbetegeknek általában hosszú időn keresztül tartó összetett ellátásra van szükségük, melynek során az orvosi vizitek között a betegnek kell önmaga betegségét menedzselnie.

Cukorbetegségben a krónikus beteggondozási modell, mint komplex folyamat, tartalmazza a megelőzést, szűrést, a diagnózis felállítását, a kivizsgálást, klasszifikációt, a terápia beállítását, a rendszeres ellenőrzéseket, a betegoktatást és a rehabilitációt. A gondozásban az egészségügyi ellátónak és a betegnek mellérendelt, partneri viszonya van, mindkettőnek vannak jogaik és kötelezettségeik. A magas minőségű ellátás a klinikai bizonyítékokon alapuló irányelveken nyugszik, amit a betegre, személyre szabottan kell alkalmazni. A krónikus ellátási modellnek 6 fő eleme van (www.improvingchroniccare.org):

1. Az ellátórendszer kialakítása (proaktív ellátás biztosítása tervezett vizitekkel)
2. Az ön-menedzsment támogatása
3. Klinikai döntés támogatása
4. Klinikai információs rendszer
5. Közösségi támogatás, irányelvek (pl. az egészséges életmódra nevelés, dohányzásról leszoktató programok)
6. Egészségügyi rendszer (minőség orientált)

Az utolsó 10 évben a javasolt HbA_{1c}-, vérnyomás-, LDL-koleszterin-célértékeket elérő cukorbeteg aránya folyamatosan javult. Az átlag HbA_{1c} érték 1999-2002 között 7,6 % volt, míg 2007-2010 közötti időszakban már 7,2 %-ra csökkent (9). Azonban emellett a betegek csak 33-49 %-a éri el a HbA_{1c}, vérnyomás vagy koleszterin célértéket és csak a betegek 14 %-a felel meg mindhárom célértéknek a nem dohányzók között.

A rendszeres, strukturált betegoktatás (DSME - Diabetes Self-Management Education) a gondozási folyamat szerves része, tekintettel arra, hogy a diabétesz kezelését a

betegek (illetve családtagjaik) végzik az önellenőrzés során mért vércukorértékek, étkezések, testmozgás, élethelyzetek függvényében az orvosi útmutatás alapján. Ezekre a képességekre a betegeket meg kell tanítani és rendszeres ismétlésekkel a tudást fenn kell tartani. A beteg motivációjának fenntartása a kitűzött időszakos célok elérésével, pszichés támogatással segíthető. Az alapoktatás során a betegnek meg kell tanulnia az életmód terápia (diabéteszes diéta, fizikai aktivitás) alapjait, az eszközök (pl. inzulin beadó tollak, vércukormérő készülékek, inzulin pumpa) biztos használatát, a kezeléssel járó esetleges szövődmények (kiemelten fontos a hypoglikémia) felismerését, kezelését.

A diabétesz gondozása team munka, a cukorbetegek többségét a háziornosnak kell alapvetően gondoznia és csak speciális kérdések, szövődmények, terápiamódosítás kapcsán kell diabétesz szakellátó helyre utalnia, illetve specialistával konzultálnia. Az 1-es típusú cukorbeteg és az inzulinnal kezelt és a szövődményekkel rendelkező 2-es típusú cukorbeteg szakellátói gondozása ajánlott szorosán együttműködve a háziornossal. A kollaboratív, multidiszciplináris **gondozó team**-ben a diabetológus mellett diabétesz szakápoló, dietetikus, edukátor és a társszakmák képviselői (szemész, angiológus, érsebész, neurológus, kardiológus, podiáter, pszichológus, nefrológus, stb.) vesznek részt. Az USA-ban a National Diabetes Education Program (www.betterdiabetescare.nih.gov), Európában az EASD betegedukációs munkacsoportja (DESG) (www.desg.org) által kimunkált irányelvek alapján javasolt a diabétesz gondozás és betegoktatás. A Magyar Diabétesz Társaság Edukációs munkacsoportja által összeállított segédanyagok szintén megtalálhatók (www.diabet.hu). A magas minőségű betegoktatás (DSME) javítja a betegek önmenedzselő képességét, az elégedettségét, valamint a szénhidrát-anyagcsere állapotukat is.

A beteg állapotának vizsgálata a holisztikus szemlélet alapján nemcsak a szénhidrát-anyagcsere állapotára korlátozódik, hanem az egyéb kardiovaszkuláris kockázati tényezők illetve társbetegségek ellenőrzését is magában foglalja. A gondozás során proaktív módon igyekszünk a megfelelő anyagcsere állapotot fenntartani, ami csak a rendszeres időközökben történő monitorozással lehetséges. A HbA_{1c} meghatározása évi 4 alkalommal javasolt. A HbA_{1c}-célértéket egyénileg kell a beteg számára meghatározni, a 6 – 8% közötti HbA_{1c} céltartományon belül. A szérum lipidek vizsgálata általában évente egy alkalommal javasolt. Kóros vérzsír szintű és/vagy antilipaemiás kezelésben részesülő egyének esetében ennél gyakoribb vizsgálat is szükséges lehet.

Betegoktatás

Az oktatás a diabetes megelőzésének és kezelésének sarokköve, ez egyaránt vonatkozik a cukorbetegekre, a kezelést végző személyzetre, sőt a lakosság egészére is. Megfelelő tudásanyag nélkül a beteg és családtagjai képtelenek megbirkózni a betegséggel együtt járó terhekkkel és az életmód megkívánta változásokkal. A cukorbeteg joga és kötelessége, hogy megtanulja a betegségével kapcsolatos alapvető ismereteket. A páciensedukációval együtt járó „hozzáadott érték”, a terápiás betegoktatás az alábbiakat jelenti:

- Az egészségügyi ellátás integráns részeként megvalósuló folyamatos oktatás és tanulás eredményeképpen a beteg képes lesz saját életét optimálisan menedzselni;
- A betegközpontú oktatás magában foglalja a cukorbetegek szervezett felkutatását, megfelelő információ biztosítását, az önellenőrzés elsajátítását, a betegséggel kapcsolatos pszichoszociális támogatást, az orvosi kezelés előírásait, a kórházi és ambuláns ellátás megszervezését, szervezési információkat, az egészség- és betegség-magatartással kapcsolatos tájékoztatást, szükség esetén a rehabilitációs lehetőségek körvonalazását. A betegeket jól oktatni, sikeresen gondozni csak akkor lehetséges, ha az ellátást végzők folyamatos ön- és továbbképzésben részesülnek.

A betegoktatás egyéni és kiscsoportos formában a leghatékonyabb. A betegek tudásszintjének megfelelő információkat adunk át verbális és vizuális eszközök segítségével (pl. oktató video anyagok, kiadványok, képek, diétát oktató társasjátékok) interaktív módon, azaz kérdés-felelet formájában. A hallottak megerősítése céljából otthonra írott (pl. diétás füzetek, lábápolási tanácsok, hypoglikémia napló) anyagokat biztosítunk, webes felületeket, újságokat, könyveket ajánlunk. Az ismétlés és visszakerdezés („loop” technika) alapvető fontosságú technika a betegoktatásban. A jól egyensúlyban tartott cukorbetegség feltétele az életmódkezelés megfelelő alkalmazása, mely nem működhet jól a beteg dietetikai alapismeretei nélkül, nem működhet jól, ha a testmozgás illetve a kezelés nincs összhangban az étkezésekkel. Ezen információkat a betegnek a terápiás betegedukáció során kell elsajátítania. Szerencsés esetben a betegoktatás az iskolában megtanult egészségismeretek biztos alapjaira épülhet. Az egészségügyi ellátó rendszer ehhez kapcsolódó fontos feladata a populáció szélesebb köreiben felvilágosítást, egészségnevelést is folytatni.

Irodalom

American Diabetes Association: Standards of medical care in diabetes – 2015. Diabetes Care, 2015 Jan

Vércukor-önellenőrzés, folyamatos glukóz-monitorozás - Dr. Molnár Gergő

A diabétesz mellituszban (DM) szenvedő betegek kezelése hatékonyságát is ellenőriznünk kell. Erre több lehetőségünk van, így például laborvizsgálatok, mint a hemoglobin A_{1c} (HbA_{1c}) vagy a fruktózaminszint, ahol az előbbi az elmúlt kb. 3 hónap, míg utóbbi az elmúlt kb. 2 hét átlagos vércukorszintjéről ad felvilágosítást. A HbA_{1c} a vörösvértestek hemoglobinjának glikációját, míg a fruktózamin a plazmafehérjék (döntően az albumin) glikációját mutatja.

A módszerek mindegyike vérvételt és laborhátteret igényel, valamint saját buktatókkal is rendelkeznek, hiszen a HbA_{1c} értéke az átlagos vércukorszint mellett pl. a vörösvérsejtek élettartamától is függ, így anémia, vérátömlesztés, csontvelői betegség jelenléte befolyásolhatja. Hasonlóan, a fruktózamin esetében a plazmafehérjék féléletideje lehet zavaró tényező, így a kapott eredmény alulbecsli az átlagos vércukorszintet jelentős proteinuria vagy hyperthyreosis esetén.

A HbA_{1c} és a fruktózamin együttes értékelése információt adhat a vércukorértékek időbeni változásáról is, hiszen megtudjuk, milyen volt az átlagos vércukorszint az utóbbi 3 hónapban, és ezen belül az utóbbi 2 hétben. Így például magas HbA_{1c} melletti kevésbé magas fruktózaminszint arra utalhat, hogy a beteg rossz glikémiás kontrollal rendelkezett, mely azonban az utóbbi időben megjavult. Másik oldalról, elfogadható HbA_{1c} melletti magas fruktózaminszint az utolsó hetekben-napokban jelentősen romlott anyagcserét jelezhet, pl. közelmúltban zajlott súlyos infectio mellett.

A HbA_{1c} és fruktózamin eredmény együttes értékelésénél, az eredmények közötti diszkrepancia továbbá arra is felhívhatja figyelmünket, hogy zavaró tényezőt (pl. anaemia vagy proteinuria, hyperthyreosis) kell keresnünk.

A HbA_{1c} és a fruktózamin vonatkozásában további probléma, hogy csak az átlagos vércukorszintet jelzik, de nem mutatják az ingadozásokat, így hasonló HbA_{1c} értéke lehet egy teljesen jól kezelt cukorbetegnek ugyanúgy, mint egy nagyon rosszul beállított, magas vércukrokat és gyakori hipoglikémiát is mutató betegnek.

A vércukoringadozások kimutatásában fontos szerepe van az önellenőrzésnek. A rendelőben vagy osztályon, a beteg anamnézisének felvétele kapcsán ki kell térünk arra is, hogy rendelkezik-e otthoni vércukormérővel, szokta-e ellenőrizni a vércukrát? Ha igen, milyen gyakran, milyen napszakokban mér?

A napi többszöri inzulinadással kezelt beteg esetében a megfelelő beállításhoz hasznos eszköz a napi többszöri vércukormérés. Saját gyakorlatunkban elsősorban étkezés előtti-utáni párokban történő mérést szoktunk javasolni, ahol a posztprandiális értéket étkezés után másfél órával mérik, erre adtak meg a szakmai irányelvek is célértékeket. Napi hat vagy több pontos „cukornap” meghatározást kérünk. Amennyiben például reggeli magas vércukorértékek miatt a Somogyi hatás vagy a hajnali jelenség elkülönítése a célunk, akkor az éjszakai vércukormérés is szükséges (attól függően, hogy az esti középhosszú hatású inzulint mikor kapja a beteg éjfélkor vagy éjjel 3 órakor). Klinikai vizsgálat is alátámasztja, hogy az inzulin dózis korrekciójával együttjáró vércukor-önellenőrzést végző betegekben a HbA_{1c} kedvezőbben alakul.

A betegek a mért értékeket rögzíthetik vércukornapló formájában, illetve sok vércukormérő esetén ma már lehetőség van számítógépre vagy azon keresztül internetre történő feltöltésre is, ahol a tendenciák mellett akár statisztikai kiértékelést (átlag, szórás) is kaphatunk.

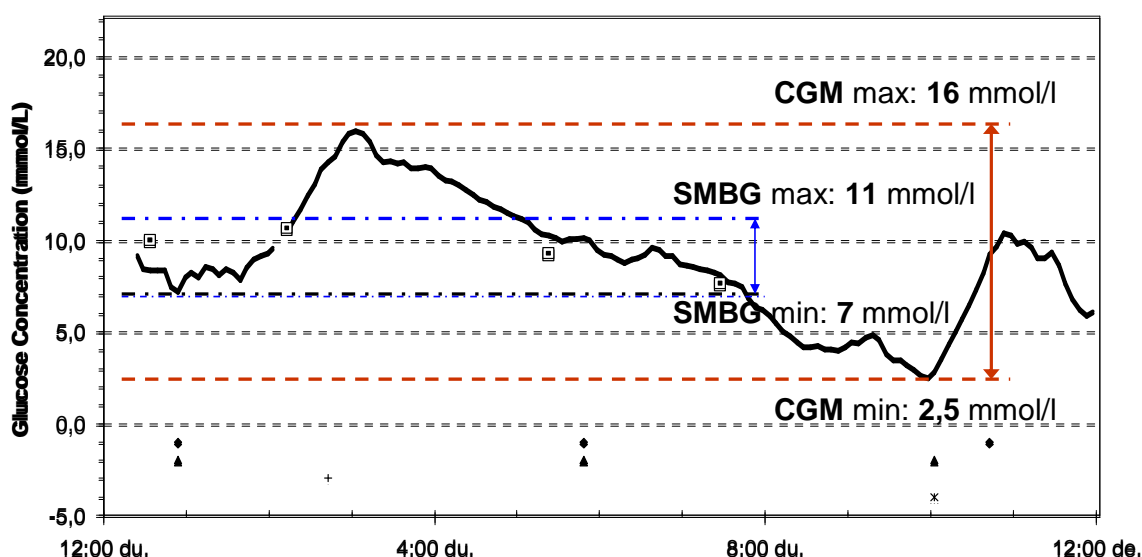
Amennyiben ennél is részletesebb napi profilt szeretnénk látni, folyamatos glükóz-monitorozásra (continuous glucose monitoring, CGM) is van lehetőség. A CGM rendszerek általában egy szenzorból, egy jelátvivő rendszerből és egy monitor készülékből állnak. A szenzorok lehetnek minimálinvazívák, melyek az intersticiumból nyernek jelet pl. beszűrhető glükózelektroddal, mikrodialízis ill. mikroperfúzió elvén alapuló szenzorokkal. Non-invazív mérést tesznek lehetővé a mikroporáció elvén alapuló szenzorok, illetve a transzdermális érzékelők, valamint az optikai szenzorok.

A jelátvitel szempontjából léteznek vezetékes és egyre gyakrabban vezeték nélküli (wireless) jelátviteli módot használó készülékek, illetve a monitorok méretének csökkenésével ma már a szenzorral közvetlen kapcsolatban álló, azzal egybeépített készülékek is léteznek.

A monitor az érzékelt jeleket tárolja, illetve az esetek egy részében át is alakítja glükóz értékekké. A monitor-rendszerek egy része valós idejű üzemmódban, ún. real-time rendszerekként az aktuális értékeket, grafikonokat, trendeket ki is tudja jelezni a betegek számára, más rendszereknél a beteg nem kap eredményt a monitorozás közben, csak a mérések számítógépre történő letöltése után kapja meg az információt a beteg és az orvos.

A glükózmonitorok előnye elsősorban az, hogy érzékenyebben jelzik a glükóz-ingadozásokat, mint a vércukor-önellenőrzéssel mért értékek (Self-monitoring of blood glucose, SMBG) ld. 9. ábra:

A CGM jobban jelzi az ingadozásokat



9. ábra: Vércukoringadozások a folyamatos glükózmonitor (CGM) és a vércukor-önellenőrzéssel (SMBG) mért értékek alapján. A kis négyzetek a monitorozás idején mért SMBG értékeket jelzik, míg a folyamatos görbe a CGM eredményét jelzi. A szaggatott vonal a CGM értékek tartományát, a ponttal szaggatott vonal az SMBG értékek tartományát jelöli.

Emellett, a hipoglikémiák, különösen az éjszakai hipoglikémiák kimutatásában, hajnali jelenség igazolásában és a Somogyi hatás kimutatásában jelenthetnek nagy segítséget. Ezen kívül edukációs célokra is felhasználhatók.

Egy további lehetőség az ún. szenzoros pumpák használata, ahol az inzulinpumpa és a CGM össze van kötve, ennek kapcsán real-time CGM-ként is működik. Elvileg ez a lehetőség, és a „sima” real-time CGM készülékek akár napi használatban is segítséget jelenthetnének a betegek számára saját maguk kezelésében. Ennek a CGM rendszerek és a szenzorok ára egyelőre korlátját szabja.

Diabeteses akut krízisállapotok és kezelésük - Dr. Wittmann István

A hipoglikémia és kezelése

A hipoglikémia alatt a vércukorszint tüneteket okozó csökkenését értjük. Küszöbértékként egyesek a 3 mmol/l-es plazmaglukózt adják meg, azonban előfordul, hogy már magasabb vércukorszint mellett is jelentkezik a hipoglikémia tünetegyüttese és az is lehetséges, hogy még alacsonyabb érték mellett sincsenek tünetek (különösen hosszú diabetestartam és diabeteses neuropathia esetén).

Beszélünk enyhe, közepsúlyos és súlyos (külső segítséget igénylő) hipoglikémiáról. A hipoglikémia tünetei a következők (6. táblázat):

6. táblázat A hipoglikémia tünetei

<u>Autonom</u>	<u>Neuroglycopeniás</u>	<u>Általános</u>
Veritékezés	Zavartság	Hányinger
Szívdobogás	Beszédnehezítettség	Fejfájás
Tremor	Inkoordináció	
Éhség	Atípusos viselkedés	
	Látászavar	
	Periorális paresztézia	

A hipoglikémia leggyakoribb okai:

- 1) Inzulinkezelés
- 2) Orális antidiabetikum:
 - i) Szulfanilurea
 - ii) Glinid (prandiális glukózregulátor)
 - iii) Ritkán inkretinterápia
- 3) Előrehaladott életkor (>75 év)
- 4) Alkoholfogyasztás
- 5) Veseelégtelenség
- 6) Májkárosodás

- 7) Jelentős fizikai aktivitás
- 8) Gyógyszerinterakciók (albuminkötés-, metabolizmus szintjén)
- 9) Hipoglikémia tüneteit elfedő és ellenregulációt gátló gyógyszerkezelés (pl. béta-blokkolók)
- 10) Diétás hiba
- 11) Beteg ismerethiánya

Az enyhe és a közép súlyos hipoglikémiát a beteg saját maga is tudja kezelni. Gyors felszívódású oldott cukor mellett lassú felszívódású komplex szénhidrát fogyasztása és utána 15 perc múlva vércukormérés javasolt.

Ismeretes azoknak a cukorbetegeknek az esete, akik nagyon tartanak a hipoglikémiától, ezért annak legenyhébb formáját is nagy mennyiségű, gyorsan felszívódó cukorral kezelik, majd cukukat mérve elhúzódó hiperglikémiát rögzítenek. Ilyenkor kezelőorvosuk esetleg figyelmen kívül hagyja a hyperglykémia reaktív voltát, esetleg tovább növeli az antidiabetikus kezelés adagját (pl. inzulin dózis emelése), amivel a hipoglikémiákat követő hiperglikémiák ördögi körébe kergetheti a beteget. Ennek elkerülése könnyű, a beteg vércukor-naplójának figyelmes tanulmányozása kell csak hozzá.

Súlyos hipoglikémia esetén kerüljük a folyadékban, orálisan történő glukózbevitelt, mert az aspiráció veszélye nagy, ilyenkor tartós, vénás glukózinfúzió adása és hospitalizáció szükséges. A glukózinfúzió mellett is lassabban tér vissza a beteg öntudata idős korban, hosszabb ideje fennálló hipoglikémia esetén, ezért eleinte 15-20 percenkénti vércukor-ellenőrzés szükséges. Az 1-es típusú cukorbetegeket ellátjuk glukagon injekcióval, amit im. kell beadni, erre a beteggel együttélőket meg kell tanítanunk. A glukagon használata 2-es típusú cukorbeteg hipoglikémiája esetén kontraindikált, mert a glukagon, a még működő béta-sejtekből további inzulinszekréciót indíthat meg, ami a hipoglikémia progresszióját eredményezheti.

Szulfanilurea okozta hipoglikémia esetén, különösen akkor, ha vesefunkció-vesztésből származik elhúzódó, sőt esetenként recidiváló hipoglikémiára kell számítanunk, ezért legalább 48-72 órás megfigyelés és elhúzódó glukózinfúziós kezelés javasolt. Ezzel leggyakrabban szulfanilureával kezelt idős cukorbeteg esetében találkozunk, amikor interkurrens betegség (hasmenés, lázas állapot) vagy egyéb okú (pl. nyári melegben kialakuló exsiccosis kiváltotta) prerenális akut vesekárosodás miatt a GFR akut hanyatlása következik be.

Fontos felhívni a figyelmet arra is, hogy a hipoglikémiák jelentős része, különösen az éjszakaiak, felismeretlen marad. További fontos szempont, hogy egy súlyos hipoglikémia után nagyobb az ismétlődés veszélye, ezért még hetekig inkább magasabban tartjuk a beteg vércukor értékét. Alfa-glukozidáz-gátlóval kezelt cukorbeteg hipoglikémiáját szőlőcukorral lehet csak kezelni, hiszen éppen az alfa-glukozidáz-gátló kezelés miatt a di- és poliszacharidok lebomlása gátolt.

A diabeteses ketoacidózis (DKA), a hiperglikémiás, hiperozmoláris állapot (HHÁ) és kezelésük

A DKA leggyakrabban 1-es típusú cukorbetegségben lép fel, de hosszú diabetestartam esetén, amikor az endogén inzulintermelés már jelentősen csökkent, 2-es típusúban is jelentkezhet enyhébb formában, a hiperozmoláris, hiperglikémiás állapottal kombinálódva.

Mindkét állapot klinikai képét az exsiccosis dominálja, illetve az ionzavarok következményei komplikálhatják. A beteg poliuriás, polidipszás, vérnyomása alacsony, tachycard, prerenalis akut vesekárosodás alakulhat ki, izomgörcsökkel, tudatzavarral, tromboemboliás és fertőzőes tünetekkel járhat együtt. DKA-ban Kussmaul légzés észlelhető és abdominális fájdalom jelentkezhet! Mindkettő súlyos állapot, ezért a beteg mindig kórházban kezelendő.

A leggyakoribb kiváltó tényezők a következők:

- 1) Infekciók
- 2) Kardiovaszkuláris események
 - i) Szívinfarktus
 - ii) Stroke
- 3) Gasztrointesztinális megbetegedések
 - i) Hányás
 - ii) Hasmenés
- 4) Iatrogén okok
 - i) Diuretikumabuzus
 - ii) Glikokortikoid
- 5) Betegegyütműködési hibák
 - i) Diétás hibák
 - ii) Gyógyszeres hibák

A hipo- és a hiperglikémia teteinekösszehasonlítását a 7. táblázat tartalmazza.

7. táblázat A hipoglikémia és a hiperglikémia tüneteinek összehasonlítása

	Hipoglikémia	Hiperglikémia
Bőr	sápadt, verítékes	száraz, meleg
Vérnyomás	normális vagy kissé emelkedett	alacsony
Pulzus	telt	szapora, filiformis
Szem bulbus	kemény	puha
Lehelet	normális	acetonos
Légzés	normális vagy kissé szaporább	Kussmaul

Éppen a kiváltó okok miatt az alábbi vizsgálatok mindig elvégzendők és esetleg továbbiakra is szükség lehet:

- 1) Plazmaglukóz (nem glukométer!)
- 2) Astrup
- 3) Vérkép
- 4) Vizelet általános
- 5) Szérum karbamidnitrogén és -kreatinin
- 6) Ionok
- 7) EKG
- 8) Mellkas röntgen
- 9) Leoltások (bakteriális eredet igazolására tenyésztés)

A diagnózis felállításához, mint mindig, itt is az anamnézis, a fizikális vizsgálat és a laboratóriumi eredmények (8. táblázat) figyelembevétele szükséges. Az egyszerűség és az összehasonlíthatóság kedvéért a diabeteses ketoacidózist és a hiperglikémiás, hiperozmoláris állapotot egy táblázatban mutatjuk be.

8. táblázat A diabeteses ketoacidózis (DKA) és a hiperglikémiás, hiperozmoláris állapot (HHÁ) laboratóriumi jellemzői

	DKA	HHÁ
Glukóz (mmol/l)	> 13,9	>> 33,3
Acetonuria	+++	-/+
pH	< 7,0	> 7,3
Bikarbonát (mmol/l)	< 10	> 15
Szérum-ozmolalitás (mosmol/kg)	Változó	> 320

A DKA és a HHÁ kezelése

Az exsiccosis miatt a kezelést folyadékterápiával kell kezdeni, az első órában 1-1,5 l fiziológias só, vagy Ringer oldatot kell kapni. Az előzőt akkor, ha hiperkalémiás a beteg, vagy még nem tudjuk a szérumkálium-szint eredményét. Minden más esetben a Ringer oldat a választandó, kivéve természetesen a shockos állapotot, amikor plazmaexpanderre is szükség lehet. Mindaddig, amíg az állapot megnyugtatóan nem rendeződött intravénás kezelést folytatunk. Komatózus állapotban katéterezés, antibiotikus és antitrombotikus terápia szükséges és lehetőség szerint intenzív osztályon történjen a kezelés.

Az inzulinkezelést csak a folyadékterápia első órája után kezdjük el, hiszen amíg nincs megfelelő mikrocirkuláció az exsiccosis miatt, addig fölösleges, sőt veszélyes lehet az inzulin alkalmazás, mert a keringés megindulása után a magas inzulinszint hipoglikémiát okozhat. Az inzulin adagja empirikus, azaz az aktuális plazmaglukóz-szinthez igazítjuk. Manapság divatos a perfúzorban történő inzulinadás, a magam részéről jobbnak tartom az infúzióban történő adását, mert az átlagos DKA-ban, vagy HHÁ-ban szenvedő betegnek 5-6 liter folyadékhiánya van és így az infúzóval biztosított a folyadékpótlás is. Az inzulinnak a szerelékre való kitapadása létező jelenség, de ez nem okoz gondot, hiszen az inzulin dózisát úgy is a plazmaglukózhoz igazítjuk. DKA-ban a plazmaglukózt 8-11 mmol/l között tartjuk, mások szerint akár 14 mmol/l-ig is felengedhetjük, hiszen tudjuk, hogy a "ketontestek a szénhidrátok tüzeiben égnék el". Az intravénás inzulinkezelés csökkenti a szérumkálium-szintet, ezért azt rendszeresen ellenőrizzük.

Korrigálandó a folyadékhiányon kívül az ionzavar is. Az első órákban törekedjünk a kálium rendezésére, de amint rendelkezésre állnak az adatok szükség lehet a magnéziumhiány és a foszfát hiány kezelésére is.

A rendszeresen, a beteg állapotától és az eltérések súlyosságától függően, 2-4 óránként ellenőrizendő laboratóriumi értékek a következők:

- 1) Szérumionok (Na^+ , K^+)
- 2) Astrup
- 3) Szérumkreatinin
- 4) Plazmaglukóz
- 5) Vizeletketon

DKA-ban a bikarbonát-infúziót csak akkor kezdjük el, ha a $\text{pH} < 7$, és csak addig adjuk, amíg a $\text{pH} = 7,0-7,1$ -et elérjük, mert magasabb pH esetén a bikarbonát-kezelés agyödémát okozhat. Bikarbonát adása esetén szorosan ellenőrizzük a szérumkálium-szintet, mert a bikarbonát csökkenti az.

Amennyiben sikeresen elimináltuk a DKA-t, vagy a HHÁ-t kiváltó tényezőt (pl. szanáltuk az infekciót) akkor a parenterális kezelés 4-8 órás átfedésével kezdjük meg a visszatérést a beteg szokásos terápiájához.

Cardiovascularis szövődmények diabetes mellitusban – Dr. Molnár Gergő

A diabetes mellitus (DM) populációs betegség, mely a betegség közvetlen kezelése mellett a szövődmények kezelésén keresztül is komoly terhet ró a fejlett társadalmakra. Utóbbiak közül a mai napig kiemelt jelentőségűek a szív-érrendszeri (kardiovaszkuláris, CV) betegségek. Míg néhány évtizeddel ezelőtt a diabeteses halálozás elsősorban az akut szövődmények, addig ma már inkább a hosszútávú makrovaszkuláris (elsősorban CV), mikrovaszkuláris és daganatos szövődményekkel mutat összefüggést. DM-ben maga a diabetes és az ahhoz társuló egyéb faktorok (pl. hypertonia, dyslipidaemia, elhízás, veseelégtelenség) is rizikófaktort jelentenek a CV betegségek kialakulására. A diabetesben, egyebek mellett, a hyperglykaemia, a polyol anyagcsereút, a glikációs végtermékek (advanced glycation end-products) gyulladásozó citokinek, szabad gyökök révén is károsodhat az érfal működése és/vagy struktúrája.

Gyakran jellemezzük úgy a diabetest a CV-kockázat szempontjából, mint egy olyan magas rizikójú állapotot, mintha a beteg egy miokardiális infarktuson esett volna már át. Ennek megfelelően, a diabeteses betegek CV-kockázata kb. 2-4-szerese a nem diabeteses populációhoz képest.

A diabetes mellitus kezelésének hatása a CV kockázatra általánosságban

A betegek kezelésének megtervezésénél figyelembe kell vennünk az 1-es és 2-es típusú diabeteses betegek közötti különbségeket. A 2-es típusú diabetesben meglévő, a betegséghez gyakran társuló egyéb CV rizikófaktorok, így például a magas vérnyomás betegség és a dyslipidaemia is figyelembe veendő. Alapvetőnek gondoljuk a glikémiás kontrollt, ennek jelentősége azonban eltérő 1-es és 2-es típusú diabetesben. Irodalmi adatok, nagy vizsgálatok alapján, így például az 1-es típusú diabetesesekkel foglalkozó mérföldkő-vizsgálatban, a DCCT-ben az eredeti 10 éves követés mellett nem volt szignifikáns az intenzív kezelés melletti makrovaszkuláris rizikócsökkenés, a vizsgálat 20 éves teljes követési időre kiterjesztett folytatása, a DCCT-EDIC azonban már egyértelműen mutatta a korábbi intenzív kezelés nyújtotta CV-kockázatbéli előnyt, egyúttal felvetette az ún. „metabolikus memória” lehetőségét is. Ez azt jelenti, hogy a tartósan jó vagy rossz anyagcsere-helyzet évekkal később is még hatással van a CV kockázatra, azaz a szervezet „emlékszik” a 10 évvel azelőtti állapotára.

Kettes típusú diabetesesekben, a mára már klasszikusnak számító UKPDS 15 éves követési ideje alatt nem volt kimutatható különbség a makrovaszkuláris végpontok tekintetében az intenzíven és nem intenzíven kezelt csoportok között, bár a tendencia egyértelműen az intenzív kezelésnek kedvezett. A UKPDS kiterjesztett, 25 éves követése mellett viszont az eredetileg intenzív kezelés szignifikánsan jobb túlélést eredményezett a makrovaszkuláris szövődmények vonatkozásában. Ennek alapján összességében azt gondoljuk, hogy a glikémiás kontroll fontos a CV kockázat csökkentésében.

Az elmúlt évek több nagy vizsgálata felvetette annak lehetőségét, hogy a túl szoros glikémiás kontroll esetén a CV-kockázat nem csökken, hanem inkább növekszik, főleg idős betegek esetén. Ennek megfelelően, ma nem egységes HbA_{1c} célértéket, hanem egyénre szabott, életkortól és társbetegségektől függő céltartományt javasolunk a kezeléshez.

Fontosnak tartjuk a betegek komplex kezelését, vagyis az életmódbeli változtatás, a glikémiás kontroll alkalmazását és emellett az egyéb társuló rizikófaktorok kezelését.

„Silent ischaemia”

Nem szabad elfelejtenünk a diabeteses, ischaemiás szívbetegségben (ISzB) szenvedő betegek egyik speciális jellegzetességét, a „néma ischaemiát”, amikor a neuropathia következményeként a betegek nem érzik meg az ischaemia okozta fájdalmat. Emiatt fontos lehet a magas rizikójú betegek szűrése tünetmentes állapotban is 50 év felett, vagy egyéb rizikófaktorok jelenléte esetén. A kardiovaszkuláris rizikó felmérésének része a vizitenkénti vérnyomásmérés, a legalább évente végzett EKG, lipid-kontroll, boka-kar index meghatározás.

Antidiabetikum-típusok és kardiovaszkuláris kockázat

Az antidiabetikus kezelés céltartománya mellett az alkalmazott antidiabetikum típusának megválasztása is befolyásolja a CV kockázatot. Lássuk ezt kissé részletesebben:

Szulfanilureák

A legrégebben használt antidiabetikumok, a szulfanilureák használata esetén fontos szempont lehet a pancreas-szelektivitás, hiszen szulfanilurea-receptorok nemcsak a pancreas béta-sejtjein, hanem például cardiomyocytákon és érfali sejteken is jelen vannak, emiatt a nem kardioszelektív szulfanilureák ronthatják pl. a myokardialis ischaemiás

prekondicionálást, ezáltal fokozhatják a mortalitást. Emellett a hypoglykaemiát okozó hatásuk ritmuszavar-generálás révén szintén fokozhatja a CV-rizikót. Emiatt elméleti alapon fontos a kardioszelektív, kevésbé hypoglykaemizáló, egyenletesebb szulfanilurea választása. Egy meta-analízis alapján a szulfanilureák metforminnal összehasonlítva magasabb CV-kockázatot jelentettek, ez alól a gliklazid kivétel, mind a korábban már CV-eseményen átesett, mind az azt még el nem szenvedett betegeknél. A fentiek alapján az ún. differenciált szulfanilurea kezelés preferálandó, ahol a kedvező és kedvezőtlen tulajdonságok alapján választjuk ki a használandó hatóanyagot.

Metformin

A fent említetteknek megfelelően, a UKPDS vizsgálat kiterjesztésében a metformin hatékonyabb volt CV kockázat vonatkozásában a konvencionális kezeléshez képest. A meta-analízisek eredményei nem teljesen konzisztensek: több vizsgálat adatai alapján a metformin hatékonyabb az egyéb antidiabetikumoknál a CV-kockázat csökkentésében, azonban a vizsgálatok egy kisebb része ezt nem erősítette meg (CV-szempontról káros hatás azonban itt sem igazolódott).

Akarbóz

Az akarbózzal végzett vizsgálatban az akarbóz használata szignifikánsan alacsonyabb CV-kockázathoz vezetett a placebohoz képest, a kis számú CV-esemény miatt azonban az eredmény korlátozott értékű. Egy metaanalízis eredménye alapján is CV-protéktív volt az akarbóz, itt már megfelelő volt az ún. statisztikai erő.

Tiazolidin-dionok (glitazonok)

Az antidiabetikumok CV-biztonságossága különösen azóta kiemelt fontosságú, hogy 2007-ben az akkor már hosszú ideje forgalomban lévő rozigitazonnal kapcsolatban közölt metaanalízis szerint a rozigitazon fokozta a CV-kockázatot. A metaanalízist sokan támadták, más eredmények is napvilágot láttak, azonban pontosan emiatt a lehetséges CV-kockázat miatt a szer forgalmazása bizonyos országokban korlátozásra került, más országokban a forgalmazást – átmenetileg – felfüggesztették. Másrészt ennek alapján a gyógyszerhatóságok szoros CV-biztonságossági kritériumokat írtak elő. A rozigitazonnal kapcsolatos adatok mindenesetre nem egyértelműek, ennek alapján nem tartjuk egyértelműen igazoltnak CV-biztonságosságát.

A pioglitazon több összehasonlító vizsgálat alapján is biztonságosabb a roziglitazonnál, prospektív kettős vak vizsgálatok és metaanalízisek is a CV-biztonságosságot támasztották alá.

Glinidek (postprandiális glükózregulátorok)

A glinidekkel kapcsolatos vizsgálatok és retrospektív analízisek alapján a gyógyszercsoport CV-szempontról semlegesnek tekinthető.

DPP-4-gátlók

A DPP-4-gátlókkal kapcsolatban elsősorban nem CV-végpontokra tervezett, hatékonysági vizsgálatok kapcsán szervett adatok retrospektív analízise áll rendelkezésünkre, ezek a csoport és az egyes szerek vonatkozásában is egyelőre CV-biztonságosságot mutatnak. A saxagliptinnel végzett vizsgálatban a saxagliptin CV szempontból általánosságban semleges volt, a szívelégtelenség kockázatát azonban növelte. Az alogliptinnel végzett vizsgálat CV-szempontról semleges eredményt mutatott. Az ezen szerekkel végzett új eredményeket és a többi, a csoportba tartozó hatóanyaggal végzett, célzott CV-vizsgálatok eredményeit még várjuk.

GLP-1-receptor agonisták

A GLP-1 receptor agonistákkal kapcsolatban is nem CV-biztonságosságra tervezett vizsgálatok retrospektív értékelései és retrospektív metaanalízisek állnak rendelkezésre, ezek alapján CV-szempontról ez a csoport biztonságosnak tekinthető. A prospektív, célzott kardiovaszkuláris vizsgálatok eredményeit ebben a csoportban is még várjuk.

SGLT-2 gátlók (gliflozinok)

A gliflozonok vonatkozásában is kevés adat áll egyelőre rendelkezésünkre, mert csak rövid ideje vannak forgalomban illetve klinikai vizsgálatokban. A forgalomba helyezésükhöz szükséges CV-biztonságossági adatok alapján a szerek CV-szempontról összességében semlegesnek tekinthetők, nem növelték statisztikailag szignifikánsan az egyes szövödmények kockázatát.

Inzulin

Az inzulinnal kapcsolatos svéd regiszter vizsgálatban az inzulin – elsősorban szulfanilurea mellett – fokozta a CV-kockázatot, ez azonban metformin hozzáadásával

csökkenthető volt. Egy dán metaanalízis pedig az inzulin monoterápia és az inzulin+metformin kombináció összehasonlításakor a CV-rizikó nem szignifikáns növekedését találta, azonban az igen alacsony eseményszám (2 vs. 4) miatt ennek statisztikai értéke erősen kérdéses.

Összefoglalásként megállapíthatjuk, hogy a megfelelő glikémiás kontroll protektív hatású, azonban a túl szoros anyagcserekontroll elsősorban idős és érbetegséggel rendelkező páciensek esetében veszélyes lehet, emiatt céltartományok, ezen belül az életkor és az alapbetegség alapján egyéni célérték megadása javasolható. Az antidiabetikumok közül a metformin CV-szempontról biztonságos, és nem csak az inzulinnal összefüggő esetleges daganat-kockázat, hanem az inzulinnal összefüggő lehetséges CV-kockázat kivédésében is hatékony lehet. Emiatt 2-es típusú cukorbetegségben – ha kísérő betegségek nem kontraindikálják – javasolható a metformin megtartása az inzulinkezelés mellett is. A szulfanilureák CV-szempontról nem előnyösek, a hatékonyság és mellékhatásprofil alapján differenciált alkalmazásuk javasolható. Az akarbóz az eddigi adatok alapján CV-szempontról protektívnek tűnik. A tiazolidin-dionok közül a roziglitazon CV-biztonságossága kérdéses, a pioglitazon CV-szempontról megbízhatónak tűnik. A glinidekkel kapcsolatos eddigi adatok alapján biztonsággal adhatóak. A DPP4-gátlókkal, GLP-1-receptor agonistákkal és SGLT-2-gátlókkal kapcsolatos adatok eddig nem mutattak CV-rizikónövekedést, így egyelőre biztonságosnak tekinthetők.

Irodalom:

1. Jermendy Gy. (szerk.): A diabetes mellitus kórismézése, a cukorbetegség kezelése és gondozása a felnőttkorban. A Magyar Diabetes Társaság szakmai irányelve, 2014. *Diabetologia Hungarica* 22(S1) 1-84, (2014)
2. DCCT (<http://diabetes.niddk.nih.gov/dm/pubs/control/>), UKPDS (UKPDS. Stratton IM, et al. *BMJ*. 2000;321:405-412.)
3. ACCORD (ACCORDstudy Group: *N Engl J Med* 2008;358:2545-59.)

Kardiológiai teendők cukorbetegségben – Dr. Cziráki Attila

A 2-es típusú cukorbetegség olyan civilizációs anyagcsere betegség, amely évek-évtizedek alatt alattomos módon fejlődik ki és számos kardiológiai szövődmény kísérheti. A szakirodalomban gyakran olvasható a „kardiometabolikus szindróma” kifejezés, hiszen a két betegség számos patofiziológiai lényege közös: endotél diszfunkció, vaszkuláris remodelling, oxidatív stressz és vaszkuláris gyulladás.

Cukorbetegség és koszorúér betegség. A cukorbetegségben szenvedő páciensek 2-5x nagyobb eséllyel kapnak szívinfarktust, ráadásul az akut koronária szindrómát és infarktust követő halálozási arány is magasabb. A cukorbetegéknél nagyon gondosan kell keresnünk az anginás tüneteket, valamint a nehézlégzés formájában jelentkező angina ekvivalens jeleket. Cukorbetegségben gyakran az autonóm idegrendszer károsodása következtében csökken a fájdalomérzet, ezért gyakori a „silent” vagy „painless” angina. Ennek igazolására a nyugalmi 12-elvezetéses EKG nem alkalmas, ezért az ST, T eltérések kimutatására a 24-órás Holter monitorozást és/vagy a több hétig tartó otthoni EKG monitorozást kell alkalmazni. A szívizom iszkémia igazolására ugyancsak el kell végeznünk idejében a terheléses vizsgálatokat: Bruce-protokoll szerinti járószalagos terhelés, dobutamin/dipiridamol stressz-echokardiográfia, vagy izotópos szívizom scintigráfia (SPECT) jön szóba. Az autonóm neuropátia kardiális megjelenésének kimutatásában nagy előrelépést jelenthet a SPECT- és PET-vizsgálat együttes alkalmazása. Koronária CT, vagy koronarográfia során látjuk, hogy a cukorbeteg epikardiális ereire jellemző a diffúz koszorúér betegség (több, gyakran mindhárom koszorúér szignifikáns szűkülete), valamint a kis erek jelentős fokú érintettsége. Az ilyen eltérések bizonyos mértékben csökkentik a terápiás lehetőségeket és a koszorúértágítás, ill. a koszorúér áthidaló műtétek (CABG) sikerét. Amennyiben a stentelés mellett döntünk, általában a gyógyszer kibocsájtó stent (DES) javasolható, a komplex, három ér betegség esetén viszont CABG műtét választandó. A revaszkularizáció utáni gyógyszeres terápia nem különbözik az egyéb betegcsoportoknál alkalmazott kezelésektől és eljárásoktól.

Cukorbetegség és szívelégtelenség. A Framingham tanulmány adatai szerint a 2-es típusú cukorbetegség a szívelégtelenség egyik jelentős, független rizikófaktora. A prevalencia 60 év fölött jelentős mértéken növekszik, egyes vizsgálatok ebben a populációban 26%-ban találtak bal kamrai szisztolés diszfunkciót, a betegek 25% pedig diasztolés relaxációs zavar jeleit mutatta. A diabeteses betegek többségében 2-D echokardiográfiával igazolhatjuk a bal kamrai dilatációt, vagy a megtartott üregi méretek mellett is kimutatható regionális

falmozgászavart. Doppler-módszerrel lehetővé válik a gyakran izolált diasztolés diszfunkció értékelése, amely az anyagcsere-zavar következményeként kialakult kóros funkciózavar jele (kóros mitrális beáramlási Doppler görbe elemzése).

A már szövettani jellegzetességekkel is alátámasztott diabéteszes szív echokardiográfiás jellemzői: a más okkal nem magyarázható diasztolés (relaxációs, illetve compliance-károsodás, coronaria-rezervkapacitás-csökkenés), valamint szisztolés diszfunkció (falmozgászavar, kóros circumferenciális roströvidülés, ejekciós frakció csökkenés). Manapság szöveti Doppler (TDI: tissue Doppler imaging) echokardiográfiával pontos képet nyerhetünk a bal kamrát alkotó különböző irányú szívizom rostok állapotáról. Ebben a betegcsoportban gyakori a jelentős bal kamrai asszinkronia, amelyet a szokásosan alkalmazott gyógyszeres terápia (RAS-gátlók, béta receptor-blokkolók, mineralokortikoid-antagonisták) mellett speciális reszinkronizációs pacemaker beültetésével kezelünk.

Cukorbetegség és szívritmuszavarok. A szívfrekvencia variabilitás beszűkülése és ennek következtében a kardiovaszkuláris kockázat jelentős növekedése közismert diabetes mellitusban. A szív ingerképző és ingervezető apparátusa is sérülhet, ezért gyakoriak a szupraventrikuláris ritmuszavarok. A pitvarfibrilláció a cukorbeteg mintegy 13%-ában előfordul és a szívüregek előzőleg leírt strukturális elváltozásával együtt jelentősen megnövekedett stroke rizikót jelenthet. Mindezek miatt tehát rendkívül fontos ebben a betegcsoportban a ritmuszavarok felderítése, antiaritmiás gyógyszeres kezelése. Ezen túlmenően gyakran alkalmazzuk az invazív, elektrofiziológiai vizsgálat elvégzését, a ritmuszavar katéter ablációs terápiáját, valamint a pacemaker beültetést is.

Cukorbetegség és hirtelen szívhalál. A hirtelen szívhalál számít a leggyakoribb haláloknak cukorbetegségben. Erre hajlamosít a mikrovaszkuláris betegség, az autonóm neuropátia, a miokardiális fibrózis, a jelentős vércukor ingadozások és ioneltérések. A ritmuszavarokat 24-órás Holter vizsgálattal, otthoni EKG monitorozás módszerével, vagy loop-rekorder beültetésével lehet felderíteni. Amennyiben az antiaritmiás gyógyszeres terápia nem segít, beültethető defibrillátor pacemaker (ICD) válik szükségessé.

Diabéteszes neuropátia – Dr. Halmai Richárd

A diabétesz mellitusz, valamint a csökkent glükóz tolerancia (impaired glucose tolerance =IGT) késői, ún. mikrovaszkuláris szövödményei közé tartozik a neuropátia. A neuropátia diabetika a környéki és/vagy az autonóm idegrendszer funkcionális és/vagy strukturális károsodását jelenti, patofiziológiailag általában a demielinizáció és az axonkárosodás egyaránt jelen van.

A patomechanizmus kettős, egyrészt a nem megfelelő szénhidrát anyagcsere helyzet miatti hiperglikémia következtében direkt idegkárosító metabolikus folyamatok - főképp az oxidatív stressz, másrészt a vasa nervorum azaz az idegeket ellátó mikrovaszkulátúra károsodása miatti indirekt idegbántalom okozza az elváltozásokat, a két rendszer közötti legfőbb kapcsolatot a károsodott endotélium működés képezheti.

A neuropátia kialakulásában és progressziójában egyéb rizikótényezőknek is kiemelkedő szerep jut, így a dohányzás, a nefropátia, valamint a metabolikus szindróma egyéb komponensei, azaz az elhízás, kóros lipid anyagcsere, hipertónia is meghatározó jelentőségű.

Epidemiológiai vizsgálatok alapján a különböző diabéteszes betegcsoportokat, ill. az idegkárosodás eltérő manifesztációit vizsgálva a prevalencia 10-50% közé tehető.

Diabétesz mellituszban az autonóm, szenzoros valamint motoros idegek szimmetrikus és aszimmetrikus károsodása egyaránt előfordulhat, továbbá lassan és hirtelen, fájdalmasan vagy fájdalomtalanul is kialakulhat az idegbántalom. A különböző neuropátia típusokat táblázatban foglaltuk össze (**9. táblázat**).

9.táblázat A diabéteszes neuropátia típusai

Autonóm neuropátia (AN)	Szenzoros neuropátia	Motoros neuropátia	Ritkább formák
1.kardiovaszkuláris AN	„pozitív tünetek”	izomsorvadás, izomgyengeség	akut fájdalmas neuropátia
2.ortosztatikus hipotonia	„negatív tünetek”	kalapácsujj; kéz ügyetlensége	mononeuropátia; mononeuropátia multiplex
3.csökkent hipoglikémia-érzet		járásbizonytalanság, mozgáskorlátozottság	diabéteszes amiotrófia

4.erektilis diszfunkció			radikulopátia
5.gasztrointesztinális AN			
6.vizeletretenció			
7.szudomotor diszfunkció			

Az autonóm neuropátia megjelenési formái

Az autonóm neuropátia (AN) vezet a legtöbb szervrendszert érintő, a legváltozatosabb és részben a legsúlyosabb szövődményekhez.

A paraszimpatikus károsodás megelőzi a szimpatikus bántalmat, ami a *nyugalmi tachykardiát* magyarázza, mely a *pitvarfibrilláció* és az iszkémiás kardiovaszkuláris betegségek kockázatát növeli. A szív beidegzésének károsodása *diasztólés és szisztólés balkamra diszfunkcióhoz, balkamra hipertrófiához, megnyúlt QT távolsághoz, csökkent szívfrekvencia variabilitáshoz, malignus kamrai ritmuszavarokhoz, „silent anginához”, néma miokardiális infarktushoz, ill. hirtelen szívhalálhoz* vezethet.

Az erek kóros beidegzése következtében a vérnyomás napi ritmusa eltűnhet (un. *non-dipper jelenség*), elsősorban a szimpatikus károsodás folyamányaként *ortosztatikus hipotónia* jelentkezhet, fekvő helyzetben és terheléskor kóros vérnyomás-emelkedés, *hipertónia* alakulhat ki.

Az AN miatti *csökkent hipoglikémia-érzet* ill. a hipoglikémiára adott elégtelen ellenregulációs válasz miatt a *súlyos, akár fatális hipoglikémiás szövődmény* gyakrabban jelentkezik.

Az AN részeként megjelenő *erektilis diszfunkció* a szexuális működészavaron túl a később kialakuló nagyérszövődmények, pl. a miokardiális infarktus előjelezője és a kardiovaszkuláris halálozás rizikótényezője lehet, valamint a krónikus betegséghez gyakran társuló depressziót is elmélyítheti.

A gasztrointesztinum minden szakasza érintett lehet, így a nyelőcső motilitászavara, a záróizmok diszfunkciója *gasztroözofágéális refluxot* eredményezhet, a gasztroparézis diabetikórum pedig *étkezés utáni gyors teltségérzéshez, hányinger-hányáshoz, az elhúzódo szénhidrát felszívódás miatt gyakori hipoglikémiákhoz* vezethet. A bélrendszer megváltozott motoros és szekretoros működése *székrekedésben, hasmenésben* vagy akár *széklet inkontinenciában* is megnyilvánulhat.

Az epehólyag csökkent motilitása és kontrakciója *fokozott epekőképződésre* hajlamosít. A húgyhólyag beidegzési zavara a hólyag megnagyobbodása, a ritkább

vizeletürítések, később akár isuria paradoxa, reziduum megjelenése miatt a *húgyúti fertőzések* gyakoribbá válhatnak, a gyulladáso jelek érzékelése pedig csökkenhet.

A verejtékmirigyek szimpatikus innervációjának bántalma az *alsó végtagokon* kezdődik, az *izzadás kiesése a bőr kiszáradását, berepedezését okozhatja*, a felső testfelen pedig gyakran tetten érhető a *kompenzatórikus hiperhidrózis* kellemetlen kóros izzadás formájában.

Szenzomotoros neuropátia és ritka kórformák

A szenzoros polineuropátia a diabéteszes neuropátia ún. klasszikus tüneteit okozza. Egyrészt kóros érzetek alakulhatnak ki (*pozitív tünetegyüttes*): a hosszabb idegrostok miatt *először az alsó végtagokat érintő szimmetrikus, disztális*, harisnya-, később kesztyű lokalizációban paresztéziák (*zsibbadás, hangyamászás-szerű érzés, bizsgergés*) jelentkeznek nyugalomban, főleg éjszaka.

Jellemző az „*allodynia*” jelensége, normálisan fájdalomtalan ingerek (pl a takaró érintése) is *égő, szúró vagy görcsös fájdalmat* okoznak.

Másrészt a tapintás, helyzetérzékelés, vibrációérzés, fájdalom-, ill. a hőérzés kiesése un. *negatív tünetegyüttes*hez vezet: a beteg *nem érzi a talajt, kóros talpi nyomáspontok*, majd *bőr keményedés* alakulhat ki. A traumás sérülést a beteg *nem érzékeli, fájdalomtalan fekély* keletkezhet, a *járás bizonytalanná válik, az elesés kockázata megnő*.

A motoros neuropátia az alsó végtagokon az egyenlőtlen innerváció miatt a flexorizomzat túlsúlyához így pl. *kalapácsujj* kialakulásához, *izomatrófia* és a *csökkent reflexek* kapcsán pedig *lábdeformitáshoz, járászavarhoz*, súlyos esetben akár *mozgáskorlátozottsághoz* vezethet. A kéz kisizmainak atrófiája *kézügyetlenséget* eredményezhet. Az autonóm és a szenzomotoros neuropátia klasszikus formái progresszív jellegűek évek alatt alakulnak ki, a végtagokat szimmetrikusan, a nemeket egyformán érintik, súlyosságuk szorosan összefügg a rossz szénhidrát anyagcserével, más idült szövödmény is jelen van.

A ritkább formák elsősorban *férfiakban*, a *diabétesz bármely szakaszában*, szénhidrát *anyagcserehelyzettől függetlenül, akutan* jelennek meg, *kezelésre javulhatnak*. Az *akut fájdalmas neuropátia* esetében a klasszikus szenzoros neuropatiánál leírt pozitív tünetegyüttes hirtelen kialakulása jellemző. *Mononeuropátia és mononeuropátia multiplex* esetén egy-egy vagy több egymástól távoli perifériás vagy agyideg fájdalmas károsodása érhető tetten. A *diabéteszes amiotrófia* során a motoros neuropátia részeként izomatrófia, fájdalom és

izomrángások mellett akár kahexia is kialakulhat. A *radikulopátia* egyoldali szegmentális fájdalom, a tipikusan idős betegekben a perifériás neuropátia is jelen van.

Diabéteszes neuropátia belgyógyászati diagnosztikája

A neuropátia diagnózisának felállítását az *anamnézis* és a *fizikális vizsgálat* mellett az autonóm és a szenzoros neuropátia esetén *eszközös vizsgálatok* is segítik.

AN szűrővizsgálatára egyrészt a *Neuroteszt* alkalmas (talpra helyezett kobalttal átitatott kék csík jó szudomotorfunkció esetén 10 perc múlva rózsaszín lesz), másrészt a *rutin EKG közben* mély sóhajtás alatt a görbén szabad szemmel is jól látható *légzési aritmia* a súlyos AN-t valószínűtlenné teszi. A *Ewing-féle kardiovaszkuláris reflexesztek* a különböző stimulusokra (légzési manőverek, testhelyzetváltozás, kézizomfeszítés) adott szívfrekvencia- és vérnyomásváltozások regisztrálásával a paraszimpatikus és a szimpatikus neuropátiáról számszerű eredményt adnak, így a terápia követésére is alkalmasak. Ritmuszavar (pitvarfibrilláció, gyakori extraszisztole), kezeletlen hipertónia, akut szív- tüdőbetegség, súlyos retinopátia esetén azonban a vizsgálat nem végezhető el.

A **szenzoros neuropátia** szűrésére A *Rydel-Seiffer-féle ún. kalibrált hangvilla* és a *Semmes-Weinstein monofilmentummal* történő vizsgálatok alkalmasak. Előbbinél a vastag érzőidegek funkcióját jelző vibrációérzetet teszteljük az öregujj hegyére, a belbokára, majd a II. metatarzusz feszítő oldalára helyezett megrezegtetett hangvillával, $\leq 5/8$ rezgésérzékelés mindenképpen kórosat jelez. Az utóbbi vizsgálat során a talp több pontján a protektív érzést a meghajlított monofilamentum okozta nyomásérzés megléte vagy hiánya jelzi. Az invazív ill. elektrofiziológiai vizsgálatokat a neurológus végzi.

A neuropátia diabetika differenciáldiagnosztikája

Neuropátia számos belgyógyászati, és más eredetű betegség ill. toxikus hatás következtében kialakulhat, a teljesség igénye nélkül a gyakoribb kórképeket a **10. táblázat** tartalmazza.

10. táblázat A neuropátiák okai

Belgyógyászati betegségek	Egyéb okok
Diabétesz mellitusz	Krónikus alkoholizmus
Hiper-/hipotireózis	Paraneopláziák
Idült alkoholos és nem-alkoholos (pl: krónikus hepatitis C vírusfertőzés) májbetegségek	mérgeзések – nehézfémek; szénmonoxid; gyógyszerek pl: szulfonamid, metronidazol, gentamycin, stb..
krónikus vesekárosodás, urémia	Infekciók (pl: Lyme kór, HIV, varicella zoster, szepszis, stb..)
Hematológiai kórképek, porfíriák	perifériás ideg direkt károsodása (pl: tbc)
Gyulladásos bélbetegségek; Malabszorpció – B vitamin/folsavhiány	allergia (pl tetanusoltás után, gyógyszer, stb..)
Szisztémás autoimmun betegségek (pl: SLE, vaszkulitisz)	genetikai okok

A polineuropátia leggyakoribb oka Magyarországon kétségkívül a diabétesz mellitusz, a fájdalmas formáját pedig elsősorban az alsó végtagi makroangiopátiától, azaz az *obliteratív verőérbetegségtől* kell elkülöníteni. Amíg a diabéteszes neuropátiára jellemző a nyugalomban jelentkező fájdalom, érzészavar, csökkent ínreflexek, a meleg tapintatú száraz láb a nyomásnak kitett pontokon észlelhető trofikus zavar, a jól tapintható perifériás pulzus, valamint a szenzoros/motoros/szudomotoros diszfunkciót jelző pozitív tesztek, addig a diabéteszes makroangiopátia esetében a láb hűvös, pulzus nem tapintható, a fájdalom járáskor rosszabbodik, a neuropátiás tesztek negatívak, szövetelhalás pedig inkább az ujjak végén jelentkezik. Sok esetben a neuropátia és az obliteratív verőérbetegség együttesen van jelen, így érthető, hogy hazánkban is a *diabéteszes láb* a felnőttkori nem traumás végtagamputációk leggyakoribb oka.

A diabéteszes neuropátia terápiája

Az összes típusú diabéteszes neuropátia kezelésében **elsődleges** szempont a **hosszú távú jó szénhidrát anyagcserehelyzet biztosítása**, ill. a **progressziót meghatározó egyéb tényezők kezelése**.

Mind az AN mind a **szenzomotoros neuropátiáknál** lényeges a *nem-gyógyszeres* kezelés: ortosztikus hipotonia esetén kompressziós harisnya viselése, bő folyadékbevitel, hirtelen testhelyzetváltoztatás kerülése, a hipotóniát fokozó diuretikumok, perifériás vazodilatátorok elhagyása; száraz érzéketlen lábnál annak megfelelő hidrálása, trauma kerülése, a rendszeres önvizsgálat; hipoglikémia-érzet tréning, stb..

Mind az AN mind a **szenzomotoros neuropátiáknál** a fentiek mellett rendelkezésre áll mind a patomechanizmus több pontján ható, a progressziót lassítani képes *oki-*, valamint a panaszokat enyhítő *tüneti gyógyszeres kezelés*, melyek az egyes betegcsoportokban a kórkép típusától és súlyosságától függően parenterálisan kúra-szerű ellátás formájában ill. szekvenciális kezelésként is elérhetőek (**11. táblázat**). Az oki és tüneti szerek a csoporton belül és a csoportok között is kombinálhatóak.

Az alfa liponsav elsősorban antioxidáns tulajdonságával, a benfotiamin a hiperglikémia kapcsán aktiválódó káros alternatív anyagcsereutak gátlásával fejt ki hatását.

A fájdalmas neuropátia kezelésére két antiepileptikum a fájdalmat közvetítő idegvégződéseken csökkenti a transzmitterek felszabadulását (pregabalin, gabapentin), míg az egyben antidepresszáns hatású duloxetin a spinális fájdalomérzetet csökkentő leszálló pályák hatását fokozza. Fájdalmas szenzoros neuropátia tüneti kezelésekként hiba az NSAID-ok alkalmazása, mivel hatástalanok, így a csak potenciálisan súlyos mellékhatásoknak tesszük ki a beteget.

Az AN számos tüneti gyógyszere közül az ortosztázis, a hasmenés, ill. a székrekedés kezelésére alkalmazott szerek mellett az erektilis diszfunkció terápiájában az endotél funkciót javító foszfodiészteráz-5 gátlók szerepelnek.

11. táblázat A diabéteszes neuropátia oki és tüneti terápiájában alkalmazott legfontosabb gyógyszerek

Oki kezelés	Tüneti kezelés
alfa liponsav	Pregabalin
Benfotiamin	Gabapentin
	Duloxetin

A diabéteszes neuropátia jelentőségét az adja, hogy időben történő felismerésével és megfelelő kezelésével a beteg életminőségét és életkilátást jelentősen javíthatjuk.

Irodalomjegyzék

Dr. Kempler Péter és mtsai: Neuropathiák a klinikai gyakorlatban. Zafír Press 2012.

Diabeteses nephropathia - Dr. Wittmann István

Definíció

Diabeteses nefropátiások azok a cukorbeteg, akiknél a felgyorsult vesefunkció-vesztés mellett a kóros fehérje-, vagy albuminvizelés áll fenn, vagy tartós és jelentős renin-angiotenzin-aldoszteron-rendszer-gátlás mellett, normalbuminuria jelenlétében következik be a vesefunkció-vesztés és más vesebetegség gyanúja nem merül fel, illetve a vese hisztológiai vizsgálata során diabeteses nefropátiára utaló eltéréseket találunk.

Epidemiológia

A cukorbeteg 20-40%-ának van nefropátiája és a nyugati típusú életmódot folytató országokban a diabeteses nefropátia a leggyakoribb oka a végállapotú vese-elégtelenségnek.

Patogenezis

Patogenezis: Genetikai predispozíció: Úgy tűnik, hogy a RAAS polimorfizmusai szerepet játszhatnak a diabeteses nefropátia kialakulásában és progressziójában. Azok a cukorbeteg, akik egyszerre hordozzák az aldóz redukáz és a GLUT1 bizonyos variánsait kilencszeres kockázattal bírnak a diabeteses nefropátia tekintetében. Az eNOS variánsainak kifejeződése elősegítheti a diabeteses nefropátia kifejlődését, ami a vérnyomástól független hatás lehet. Humán vizsgálatok szerint az eNOS egyik polimorfizmusa a metilén tetrahidro folsav-redukáz enzim polimorfizmusával interakcióban növeli a mikroalbuminuria kockázatát. Ez utóbbi génpolimorfizmus kapcsolatban áll a homocisztein metabolizmusával, ami csatlakozik az oxidatív stressz hipotézis körébe. A közelmúltban megjelent meta-analízis szerint a SOD2 egyik polimorfizmusa a diabeteses nefropátia kockázata 20%-kal csökkenti. Az apolipoprotein E4 hordozóinak diabeteses nefropátia kockázata 2,25-szörös a többi E allélhoz képest.

Patogenezis: Epigenetikai megközelítés: Az epigenetikai változások háttérben a hiszton lizin aminosavának acetilációja, deacetilációja és a lizin, valamint az arginin metilációja és demetilációja állhat. Mindkét folyamat (acetiláció, metiláció) mindkét irányát (acetiláció-deacetiláció, metiláció-demetiláció) külön enzimek katalizálják. A metiláció hosszabban tartó, stabilabb módosulás, de mindkettő, az acetiláció és a metiláció is, gének aktivációjával jár. Nem csak a hiszton, hanem a DNS is metilálódhat, és cukorbetegségben, illetve idült vesebetegségben a DNS hipometilációja figyelhető meg. A hiperglikémia

epigenetikus folyamatokon keresztül vezethet a „metabolikus memória” megjelenésén át a diabeteszes szövődmények, és így a diabeteszes nefropátia kialakulásához is.

Patogenezis: Hemodinamikai aspektus: A hemodinamikai megközelítés legfontosabb tényezőjének a hiperfiltrációnak a megítélését nehezítik metodikai problémák, elsősorban magának a GFR-nek a meghatározásában fellelhető bizonytalanságok. Bizonytalan a vese-megnagyobbodás és a hiperfiltráció egymáshoz viszonyított kinetikája, de mindkettő jellemzője a cukorbetegséghez társuló veseérintettségnek. A hiperfiltráció okai között szerepel az oxidatív stressz, a VEGF fokozott szekréciója, az inzulin hatása és az SGLT2 fokozott expressziója. Mivel jelenleg nem áll rendelkezésünkre elég hosszú, elég nagyszámú betegen végzett, a GFR-t megbízhatóan dokumentáló klinikai tanulmány sem a GFR, sem az albuminuria kimenetelét illetően, egyelőre nem indokolt a hiperfiltrációra célzott kezelés elindítása. Feltételezhető, hogy ezt is kedvezően befolyásolhatja a RAAS-gátlás, úgy, mint az albuminüritést, de ennek kimondásához további vizsgálatok szükségesek.

Patogenezis: Metabolikus aspektus: A diabeteszes anyagcserezavar egyik fontos komponense a hiperglikémia a sejtekben glukotoxicitást vált ki, amely részben direkt módon károsítja a sejteket, másrészt inzulin-rezisztenciát okoz. Az inzulin-rezisztencia a filtrációs barrierként is fontos szerepet játszó podociták működését úgy módosíthatja, hogy a cukorbetegségben jól ismert, diabeteszes nefropátiára jellemző elváltozások nagy része emiatt alakulhat ki. Felmerül azonban a lehetősége annak is, hogy nem diabeteszes nefropátiának tartott elváltozások létrejöttében (pl. elhízáshoz csatlakozó vesekárosodások, esetleg szekunder fokális szegmentális glomeruloszklerózis), vagy egyéb vesebetegségben tapasztalt elváltozások romlásában (pl. IgA nefropátia progressziójában) is szerepet játszhat az inzulin rezisztencia podocita-hatása.

Patogenezis: Oxidatív stressz vonatkozás: A szabadgyökös károsodás, a redoxreguláció sérülése a vese minden sejtjét érinti. Az adott sejt reagáló képességének megfelelően különböző patológiai folyamatokat indíthat meg. A cukorbetegség típusos példája a redox reguláció zavarának, amelynek háttérében alapvetően a glukóz redukáló tulajdonsága húzódik meg, amelynek révén párosítatlan spinű elektron kerül át különböző molekulákra, amely azok reakcióképességét extrém mértékűre növeli és ezáltal károsítja a sejteket. A szabadgyökös és egyéb hatások a vese tubulointersticiális hipoxiájához és így korai D-vitamin- és eritropoetin-hiányhoz vezetnek diabetesben. A RAAS aktivációja, a citokinek és az AGE-k hatása, mind-mind szubcelluláris szinten szabadgyökös folyamatokhoz

vezet. Ezért a RAAS-gátlás, a jó anyagcserére törekvés szubcelluláris szinten nem jelent mást, mint a redox egyensúly normalizálását.

Patogenezis: A nem enzimátikus glikáció: A nem enzimátikus glikáció a vese minden részét károsítva kóros proteinuriához és GFR-vesztéshez vezet. Ez a diabeteszes nefropátia kialakulásának egyik vezető patofiziológiai tényezője. Sajnos direkt gátlására jelenleg nincs igazán jó, a klinikai gyakorlatban is használható eszközünk.

Patogenezis: Citokinek: A szubklinikai gyulladás hátterében a citokinek fokozott termelődése figyelhető meg. A legjelentősebb hatásúak diabeteszes nefropátióban a TNF-alfa és a profibrotikus hatású TGF-béta.

Patogenezis: Renin-angiotenzin-aldoszteron-rendszer: Szerv-szöveti szinten a RAAS-aktiváció dominálja a diabeteszes nefropátia kialakulását. Az inzulin-rezisztencia, az oxidatív stressz, a nem enzimátikus glikáció, a hipoxia, a hiperfiltráció, a citokinhatások hátterében mindig megtalálható a RAAS aktivációja is. A hiperglikémia, illetve a nem enzimátikus glikációs végtermékek önmagukban is aktiválják a RAAS-t.

Szövettan

Diabeteszes nefropátia valószínűsége esetén nem végzünk vesebiopsziát, a diagnózis általában klinikai kell, hogy legyen. A diabeteszes nefropátia glomeruláris károsodásai a GBM megvastagodás, a mezangiális expanzió, a Kimmelstiel-Wilson-féle noduláris glomeruloszklerotikus lézió és a kifejezett glomeruloszklerozis. Ez kiegészül a tubulointersticiális és a vaszkuláris léziókkal.

Diagnózis

A diabeteszes nefropátia klinikai diagnózisa három fő pilléren nyugszik: a diabetes mellitus, a mikroalbuminuria/proteinuria és a GFR-vesztés kimutatásán. A definícióban meghatározott módon, szövettan hiányában, kizárásos diagnózist állíthatunk fel. Mint a klinikai lefolyás részletezése során kiderül, a mikroalbuminuria/proteinuria hiánya ma már nem zárja ki a diabeteszes nefropátia diagnózisát. Alátámaszthatja a diagnózist, de hiányában nem zárható ki, ha a cukorbetegnél hiperfiltrációt, vagy ultrahang-vizsgálattal a vese megnagyobbodását észleljük.

Differenciál-diagnózis

Akkor javasolt vesebiopszia elvégzése (az általános vesebiopsziás feltételeken túl) cukorbetegségben (elsősorban 2-es típusban), ha a betegnek glomeruláris típusú hematuriaja

van, illetve nincs, vagy nagyon enyhe a retinopátiája a vesekárosodáshoz mérten, valamint korai (a diabetesz diagnózisához képest 5 éven belüli) a súlyos (nefrotikus) proteinuria, korai és gyors vesefunkció-romlást észlelünk. Hematuriát okozhat a cukorbetegséggel gyakran társuló húgyúti fertőzés, tumor, artériás és vénás trombózis/embólia és a papillanekrózis. Ezekben az esetekben azonban mindig normális vörösvértest-morfológiát találunk a vizelet-üledékben, és vesebiopsziára nincs szükség.

Klinikum, stádiumok és prognózis

12. táblázat A diabeteses nephropathia stadiumai

A DNP stádiuma	Európai beosztás	GFR alapú beosztás (ml/perc/1,73m ²)
1. stádium	Normoalbuminuria, hiperfiltráció	>90
2. stádium	Normoalbuminuria, csökkenő filtráció	60-89
3. stádium	Kóros (30-300 mg/nap) albuminuria, csökkenő filtráció	30-59
4. stádium	Kóros (>300 mg/nap) albuminuria, csökkenő filtráció	15-29
5. stádium	Végállapotú veseelégtelenség	<15

A diabeteszes nefropátia lefolyásában fellépő új jelenségek: A hiperfiltrációs küszöbértéket (125, 130, 135 ml/perc), a korrall járó, 40 éves kor fölött jelentkező és hozzávetőlegesen évi 1 ml/perc/1,73m² GFR-csökkenést jelentő változás miatt a következőképpen javasolják számítani: 125(130,135) - (kor - 40). Arról jelenleg nincs még adatunk, hogy a RAAS-gátlással és statinkezeléssel normoalbuminuriás, de beszűkült, vagy normális vesefunkciójú páciens vesebetegségének a prognózisa milyen. Pedig ez a kérdés mind nagyobb klinikai jelentőséggel bír, mert míg korábban azt mondtuk, hogy

cukorbetegségben kifejezett vesekárosodás nem lehet kóros albumin-, proteinuria nélkül, addig ma látjuk, hogy a RAAS-gátlók és a statinok széleskörű alkalmazása miatt egyre gyakoribb a proteinuria-albuminuria nélküli DNP.

A kóros albuminuria szűrése: Egy albuminuria-mérés nem elegendő, mert nagy az intraindividuális variabilitás, ezért kóros albuminuriáról akkor beszélünk, ha 3 mérésből 2 pozitív. Vannak olyan okok, amelyek átmeneti pozitivitást eredményeznek, ezek kiküszöbölése után tudjuk a kóros albuminuria diagnózisát felállítani vagy elvetni. Amennyiben a cukorbetegnek nincs kóros albuminuriája évenkénti ellenőrzés javasolt. Az 1-es típusú cukorbetegknél a diabetes mellitus diagnózisa után 5 évvel, a 2-es típusúaknál a diagnózis felállítása után azonnal albuminuria szűrésre van szükség. Normoalbuminuriáról akkor beszélünk, ha 24 órás gyűjtött vizeletben az albumin mennyisége <30mg, illetve nem gyűjtött vizeletben <3,0 mg/mmol az albumin/kreatinin hányados értéke. Amennyiben a beteg nem gyűjti a vizeletét az albumin/kreatinin hányados használandó.

A kóros proteinuria és albuminuria kialakulása: A vesében a fehérjék vesztését meggátló anatómiai struktúrák az endotélium, a glomerulus bazális membrán, a podocita, illetve állabai között feszülő ún. „slit membrán”. A vizeletbe csak akkor jut a fehérje, ha a proximális tubuláris sejtek reabszorpció kapacitása is kimerült.

A kóros proteinuria és albuminuria jelentősége: A kóros albuminuriás beteg esetében, a vesebetegségen kívül keressük a dizlipidémiát, az obezitást, a hipertóniát és a mikro- valamint a makrovaszkuláris szövődményeket.

Az albuminuria mérése: Napjainkban rutin immunológiai módszerrel mérik az albuminuriát. Elterjedt immunológiai módszer az immun-nefelometria és immun-turbidimetria.

A kóros albuminuria meghatározását befolyásoló tényezők: Előfordul a testhelyzettől függő, azaz felállást követően jelentkező, úgynevezett ortosztatisz proteinuria. Ennek jelentősége vitatott. Klinikai tünetekkel járó húgyúti fertőzések, a legtöbb gyulladásoos betegség, akut lázas állapot, fizikai aktivitás, szívelégtelenség, diétás proteinterhelés kiválthat átmeneti proteinuriát. Tárolt vizeletből történő albumin-meghatározás során számítani kell arra, hogy csökkenő koncentráció-értéket kapunk. Igaz ez a -80°C-os tárolásra is.

A kóros albuminuria progresszióját befolyásoló tényezők: A minél magasabb albuminuria jelenléte, a HbA_{1c} és az arériás középnyomás (MAP) értéke, a családi anamnézisben szereplő kardio-vaszkuláris betegség, a hipertónia, a beteg dohányzása, testsúlya és a kezelés tűnik döntőnek az albuminuria progressziója szempontjából.

A vérnyomás és a diabeteszes nefropátia kapcsolata: Míg korábban az ajánlások egyértelműen a 130/80 Hgmm alatti vérnyomásértéket tűzték ki célul akkor, ha a proteinuria 1 g/nap alatti, illetve a 125/75 Hgmm alatti tartományt javasolták megcélozni akkor, ha a proteinuria 1 g/nap feletti, addig ma adatok hiányában ennél megengedőbb célokat fogalmaznak meg (140/90 Hgmm alatti értéket javasolnak). Talán helyesebb elérendő vérnyomás tartományról beszélni, hiszen tudjuk, hogy a szisztolés és diasztolés érték túlzott lecsökkentése növeli a mortalitást. Így tehát a szisztolés érték semmiképpen ne legyen alacsonyabb, mint 120 Hgmm és a diasztolés 80 Hgmm. Valószínűleg itt is, mint a gyógyítás minden területén az egyéni kezelésre kell a hangsúlyt fektetni és a komorbiditást, a beteg korát és nemét, életmódját, életkilátásait figyelembevéve kell kitűzni az elérendő vérnyomást. A cél érdekében általában 2-4 antihipertenzívumot kell kombinálnunk.

A diabeteszes nefropátia vese-transzplantáció utáni visszatérése: Ha visszatér a diabeteszes nefropátia a transzplantált vesében, akkor az enyhe károsodás kialakulásához rövidebb idő is elég, mint a saját vese esetében.

Az albuminuria és kardio-vaszkuláris betegségek kapcsolata: Cukorbetegben a vesebetegség és a kardio-vaszkuláris betegség együtt progrediál. Ennek magyarázatául a következők szolgálhatnak. Ugyanazok a kockázati tényezők (dohányzás, metabolikus szindróma komponensei) vezetnek kóros albuminuriához és vesekárosodáshoz, mint a kardio-vaszkuláris betegségek kialakulásához.

A GFR és az albuminuria együttes értékelése: A kardio-vaszkuláris mortalitási és a vese-elégtelenség kockázatának felmérésére egyszerre kell használni az albuminuria és a GFR értékét. Ez a módszer jó prediktivitású, könnyen elérhető és olcsó.

A diabeteszes nefropátia kezelése

A diabeteszes nefropátia glikémás kezelése: Az ajánlások egybehangzó megállapítása szerint a normoglikémiára való törekvés mind 1-es, mind 2-es típusú cukorbetegségben késlelteti a kóros albuminuria megjelenését és progresszióját. Úgy tűnik, hogy kifejlett nefropátia esetén talán már nem annyira hatékony a glikémiás kezelés a progresszió lassítására. Az euglikémiára törekvés közben nem szabad megfeledkezni arról, hogy a mortalitás szempontjából ideális HbA_{1c} tartomány jelölhető ki, mert a halálozás az alatt és fölött is emelkedik. Ennek a tartománynak az alsó értékeire kell törekedni a diabeteszes nefropátia kockázatának csökkentése céljából.

Az orális antidiabetikumok alkalmazhatóságát egyenként, a GFR alapján kell mérlegelni, a gliquidonról, a pioglitazonról, a gliptinekről és az inzulinról tudjuk, hogy a vesebetegség bármely stádiumában használhatók.

A renin-angiotenzin-aldoszteron-rendszer (RAAS) gátlása: Az ajánlások szerint kóros albuminuriás (nők esetében a terhesség idejét kivéve) cukorbeteg kezelésére ACEI, vagy ARB használata javasolt. Az 1-es típusú cukorbeteg esetében inkább ACEI jön szóba, a 2-es típusú, hipertóniás, kóros albuminuriás cukorbeteg progressziójának lassítására ACEI és ARB is megfelelő lehet. Amennyiben ezeknek a betegeknek GFR beszűkülése is kimutatható, ARB-kezelés jön szóba. ACEI vagy ARB intolerancia esetén a másik csoportba tartozó szer alkalmazható helyette. ACEI- és ARB-kezelés esetén szérumb kreatinin és -kálium ellenőrzés szükséges. A proteinuria normalizálása fontos szempont a cukorbeteg kezelés során. A RAAS-gátló-kezelést nem lehet abbahagyni a vesefunkció beszűkülése esetén, mert a cukorbeteg kardio-vaszkuláris károsodásának megelőzéséhez továbbra is szükséges.

A vérnyomáscsökkentők alkalmazási sorrendje diabeteses nefropátiában: Diabeteses nefropátiában a következő alkalmazási sorrend állítható fel az antihipertenzívumok között (a számok választási sorrendet jelentenek):

1. RAAS-gátlás
2. Diuretikum és/vagy kalciumcsatorna-blokkoló (tiazid helyett indapamidot kell preferálni diabetes mellitusban).

A tiaziddiuretikum nagy és közepes adagban csökkenti az inzulin érzékenységet, a szérumb kálium szintjét, rontja a glukóz toleranciát és a diszlipidémiát, impotenciát, köszvényt okozhat. Kis adagban érdemleges metabolikus mellékhatása ritka. Különösen alkalmas a rezisztens metabolikus hipertónia kombinációs kezelésére, mivel jelentősen fokozza a legtöbb vérnyomáscsökkentő hatását. Ha szükséges a tiazidtól eltérő metabolikus hatással rendelkező indapamid adása javasolt, melynek metabolikus hatása kedvező, hatékonyan gátolja a bal kamra hipertrófiát és a mikroalbuminuriát.

3. Béta-blokkoló (kardioszelektív, anyagcsere semleges, perifériás artériás betegség-semleges, de ha az előzményben miokardiális infarktus, vagy szívelégtelenség szerepel, akkor a RAAS-gátlással együtt, elsőként)
4. Központi idegrendszeri támadáspontú vagy alfa₁-blokkoló
5. Direkt vazodilatátor

A zsírcsökkentő-kezelés: A statinok (a rosuvastatin kivételével) csökkenthetik az albuminuriát, a proteinuriát, sőt néhány vizsgálat kedvező hatásukat írta le a GFR-vesztés

szempontjából is. A fenofibrát mikro- és makroalbuminuriában is szignifikánsan csökkenti az albuminürítést, amely hatás a hipertrigliceridémiasak között nagyobb és a fenofibrát az albuminuria progresszióját is lassította. Sőt a GFR-vesztés tekintetében is kedvezőnek tűnt.

A diéta szerepe: A CKD 1-4. stádiumban a nátrium bevitel legyen < 2,3 g/nap, az összes zsírbevitel < az összes napi kalóriabevitel 30%-a, a telített zsírsavbevitel az összes kalóriabevitel < 10%-a, a koleszterin-bevitel < 200 mg/nap, a szénhidrátbevitel az összes napi kalóriabevitel 50-60%-a. A proteinbevitel a CKD 0,8 g/nap legyen.

A fogyás szerepe: Fogzással obez, diabeteszes és nem diabeteszes betegekben a proteinuria csökkenthető volt, a GFR pedig ilyenkor általában csökkent (amennyiben hiperfiltráltak a betegek) vagy stabilan maradt.

A dohányzás abbahagyása: Bár etikai okokból nem került sor randomizált, kontrollált vizsgálatokra, a rendelkezésre álló adatok azt sugallják, hogy a dohányzás elhagyása jelentős előnnyel jár a diabeteszes nefropátia kialakulása és progressziója szempontjából.

Humán vizsgálatokkal igazoltan hatékony, de rutinszerűen még nem alkalmazott új kezelési eljárások: A D-vitamin és analógjai közül a paricalcitollal kapcsolatban igazolták, hogy csökkenti az albuminuriát, és jelentős mellékhatást nem okoz.

A glitazonok egy meta-analízisben csökkentették az albuminuriát.

A pentoxifillin randomizált, kontrollált vizsgálatokban szignifikáns albuminuria-csökkenést okozott kóros albuminuriás (>300mg/nap) betegekben (9 tanulmány), de hatástalannak bizonyult az enyhébb (30-300 mg/nap) albuminuria esetén (4 tanulmány).

Az aldózreduktáz-gátlók 40 éve ismertek, kutattak, ezidáig azonban csak egyetlen klinikai vizsgálatban tanulmányozták hatását az albuminuriára kóros albuminuriás, 1-es típusú cukorbetegségben és szignifikáns javulást tapasztaltak.

Az endotelin-gátlók, RAS-gátlókhöz adva mérsékelik a proteinuriát, sajnos azonban növelik az ödéma előfordulásának gyakoriságát és még a szívelégtelenséget is. További vizsgálatok szükségesek az előnyök és hátrányok pontosabb megítélésére.

Cukorbetegek mikrovaszkuláris komplikációi: fókuszban a szem

Dr. Bíró Zsolt

A cukorbetegség szemészeti szövődményei nem egyenlőek a „retinopathia diabetica-val”, cukorbetegségben gyakorlatilag a szem minden része érintett lehet. A szemészeti szövődményeket extraokuláris és okuláris szövődményekre oszthatjuk.

Az extraocularis szemészeti szövődmények közé sorolhatjuk a szemhéjszél gyulladását (blepharitis), a bőr sárgás beszűrődését (xanthelasma), a külső szemmozgató izmok (elsősorban a nervus abducens, VI. agyideg és a nervus oculomotorius III. agyideg) pareziséét és a kötőhártya értágulatait.

Az okuláris szövődmények közül említést érdemel a szaruhártya (cornea) csökkent érzékenysége, ami miatt a felszínes hámsérülések gyakoriak, a zöldhályog, az olvasási képesség csökkenése, a szemlencse elváltozásai közül a rövidlátás, illetve a szürkehályog kialakulása, a diabeteszes retinopathia, és a látóideg betegségei közül az elülső ischaemiás opticus neuropathia.

Nézzük az itt felsoroltakat kicsit részletesebben:

A cukorbetegek 80-90%-ban fordul elő a kötőhártya bakteriális gyulladása, a **kötőhártyában** lévő kehely-sejtek száma csökken, ami elszarusodáshoz vezethet. Gyakran figyelhetők meg értágulatok a szemgolyót fedő kötőhártyán. A könnyfilm összetétele is megváltozik, ami csökkent cornea érzékenységhez és így sérülésekhez vezet. Az úgynevezett könnyfilm felszakadási idő, ami egészségeseknél minimum húsz másodperc lényegesen lerövidül, mert a **szaruhártya** felszínén a könnyfilm eloszlása és stabilitása károsodott. A szaruhártya felszínes gyulladása (keratitisz punktáta) visszatérő szaruhártya eróziók, szintén a cornea érzékenység csökkenésére és az epithel sejtek és a basal membrán sejtjei közötti csökkent adhézióval magyarázhatók. A kontaktlencse viselés gyakran problémát okoz cukorbetegknél, a szaruhártya ödémássá válhat, és az endothel is károsodik.

A cukorbetegség egyik legsúlyosabb következménye az **íriszen** kialakuló érújdontképződés (neovaszkularizáció), amit gyakran a pupilla széle körül figyelhető meg, de érintett lehet az írisz egész felszíne, illetve a csarnokzug is. Oka a retinális kapillárisok károsodása miatti hypoxia. Az ún. proliferatív retinopathia esetén 60%-ban írták le.

A **pupilla** diabéteszes betegeken szűkebb (miózis), pupillatágító cseppekre kevésbé reagál, aminek oka a musculus dilatator pupillae csökkent innervációja diabéteszes neuropathia miatt.

Uveitis (szivárványhártya vagy sugártest gyulladás) is gyakrabban fordul elő cukorbetegknél. Az érújdonképződésen alapuló **glaukóma** a szivárványhártya ereződésének következménye. Az újonnan benövő erek mechanikusan akadályozzák a csarnokvíz elfolyását a csarnokzugban, ami miatt a szemnyomás megemelkedik. A pupilla szabálytalan alakú lesz, a szem piros és fájdalmas, kezelés nélkül (a szemnyomás normalizálása) a látásélesség elvész. Ingadozó törőerő is jellemző cukorbetegségben, mert a vércukorszint jelentős változásával (nem jól beállított cukorbetegség esetén) a csarnokvíz változó glükóz tartalma miatt a lencse duzzadása figyelhető meg. A lencse fehérjék glikolizációja csökkenti a lencse transzparenciáját. Cukorbetegekben a **cataracta** (szürkehályog) kialakulásának valószínűsége 2-4 szerez. Jellemzően korábbi életkorban alakul ki szürkehályog diabéteszes betegekben, és a rizikót fokozza a vesebetegség, az életkor, a diabétesz fennállásának ideje, illetve a rosszul beállított diabétesz (magas HgbA1C). A kialakult szürkehályog egyedüli terápiája a műtét.

A szemfenéken gyakran (7%-ban) látunk **macula ödémát**, ami a centrális retina ödémáját, illetve megvastagodását jelenti. Epidemiológiai adatok szerint a macula ödéma és nem a retinopathia súlyossága a látásromlás fő oka cukorbetegknél. Kezelésében fontos, hogy a szisztémás rizikó faktorokat (hiperglikémia, hipertenzió és hiperlipidémia) elimináljuk, és ezen kívül a szemfenéken Argon-lézer fotokoagulációt végzünk. A kiterjedt lézerkezelésnek szövődményei is lehetnek, ezek a centrális és paracentrális scotomák (látótér kiesések), a színlátás romlása, elvesztése, esetenként másodlagos érhártya érújdonképződés. Ilyen esetekben VEGF terápia jön szóba, az üvegtesti térbe bevacizumab, ranibizumab, pegaptanib, vagy aflibercept adható. Az üvegtesti térbe (intravitreálisan) adott corticosteroidokkal is vannak próbálkozások, triamcinolone, fluocinolone és dexamethasone adható.

Retinopathia diabetica

Rizikótényezők:

- a cukorbetegség fennállásának ideje,
- fiatalabb életkor,
- magas HgA1C,
- magas vérnyomás,
- dohányzás,
- alkoholfogyasztás,
- helytelen életmód,
- terhesség.

A diabéteszes retinopathiának különböző stádiumait határozzuk meg, a prae retinopathia esetén szemfenéki elváltozás nincs. Enyhe, illetve mérsékelt háttér retinopathia esetén mikro aneurizmák, vérzések, kemény és puha exsudátumok láthatók a retinán, illetve a retinális ereken, és ödéma is megfigyelhető. Az ischaemia fokozódásával a tünetek száma és kiterjedése nő. Eljutunk a proliferatív retinopathia állapotába, amikor az üvegtest irányába újonnan képződött erek nőnek a papilla területéből, vagy a retina felszínéből kiindulva. Felszínes üvegtesti és üvegtest mögötti vérzéseket is megfigyelhetünk, illetve trakciós eredetű retinaleválás is kialakulhat.

A **diabéteszes betegek gondozására** fokozott hangsúlyt kell fektetni, prae és háttér retinopathia esetén legtöbbször évente elegendő az ellenőrzés, proliferatív retinopathia esetén akár 2-4 havonta is szükség lehet rá. Cukorbeteg nők terhessége esetén szemészeti vizsgálat szükséges az első trimeszterben, majd a szemészeti állapot súlyosságától függően többször a terhesség alatt.

Hypertonia és diabetes mellitus - Dr. Wittmann István

Hypertonia 1-es típusú cukorbetegségben

A hypertonia jelentkezésével fiatal (kor<30-40 év), 1-es típusú cukorbetegben akkor számolhatunk, ha a cukorbetegség okozta veseérintettség kifejlődik. Amennyiben sem kóros albuminuria, sem GFR-csökkenés nem állapítható meg és a fiatal, 1-es típusú cukorbeteg hypertoniássá válik, különösen ha rezisztens a magasvérnyomás-betegség, szekunder hypertonia irányú kivizsgálás javasolt. Idősebb (kor>40-50 év) 1-es típusú cukorbeteg hypertoniája lehet primer is, különösen akkor, ha elhízással, esetleg metabolikus szindrómával társul.

Terhes, 1-es típusú cukorbeteg frissen kialakuló hypertoniája terhességi vesebetegség kezdetére, esetleg preeclampsziára utalhat.

Hypertonia 2-es típusú cukorbetegségben

Lévén, hogy a 2-es típusú cukorbetegség és előállapotai (IGT, IFG) gyakran a metabolikus szindróma részeként jelennek meg, és a hypertonia a metabolikus szindróma komponense, nem meglepő, hogy a primer hypertonia gyakran a 2-es típusú cukorbetegséget megelőzve, vagy azzal együtt lép fel. Nem ritka azonban az sem, hogy a 2-es típusú cukorbetegség után kezdődik, és ilyenkor, hasonlóan az 1-es típushoz, veseérintettség gyanúját kell felvetni. Az ilyenkor elvégzendő vizsgálatok mindig az albuminürítés mérése és a GFR meghatározása. További lehetőségként felmerül még a primer hyperaldoszteronizmus (metabolikus szindróma szerű képet okoz) és az obstruktív alvási apnoe szindróma szerepe is.

Hypertonia a cukorbetegség egyéb típusaiban

Az endokrin betegségek által kiváltott (a primer hyperaldoszteronizmuson kívül a hyperthyreosis, a kortizol és a növekedési hormon túltermelésével járó betegségek, stb.), vagy a iatrogén diabetesben fellépő hypertonia formák jól ismertek.

A iatrogén diabetes és a hypertonia kapcsolatát kicsit részletesebben is kell tárgyalni, gyakorisága és elkerülhetősége miatt.

Természetesen törekedni kell a lehető legkisebb dózisú kortikoszteroid használatára immunológiai kórképek kezelése során, hiszen a szteroidok egyszerre vezetnek vérnyomás- és vércukor-emelkedéshez.

De nem ez a leggyakoribb! Sokkal többször fordul elő az, hogy primer hypertoniás, középkorú, egészséges anyagcseréjű beteget nagy dózisu (12,5-50 mg) tiaziddal, sőt nem ritkán nem kardioszelektív béta-blokkolóval kombinálva kezelnek. Ez a kombináció több mint kétszeresére növeli a cukorbetegség kockázatát. Több klinikánkra bekerült betegnél észleltük, hogy felvétele előtt évekig 50 mg-os tiazid és béta-blokkoló szedése után komplett 2-es típusú cukorbetegség képe alakult ki, amelynek reverzibilitása attól függött milyen tartós volt a gyógyszer-expozíció. Hosszantartó szedés esetén csökken a visszafordíthatóság esélye. Nem szabad elfelejteni azt sem, hogy az ilyen kombináció dyslipidémiássá teszi a beteget és a vesét is károsítja. Már itt felhívom a figyelmet arra, hogy ezek helyett kis dózisu tiazid szerű (1,5-2,5 mg) diuretikumot és új generációs szimpatolitikumot (carvedilol, nebivolol) adva a kedvezőtlen anyagcserehatások nagyrészt elkerülhetők.

A hypertonia szűrése cukorbetegségben

A cukorbetegnek minden egyes vizitjén meg kell mérni a vérnyomást, és a diagnózishoz gyakran kell ambuláns vérnyomás-monitorozást alkalmazni. Az éjszakai vérnyomáscsökkenés elmaradása vagy éppen megfordulása, az obstruktív alvási apnoe szindróma és a cukorbetegségek gyakori szövődménye.

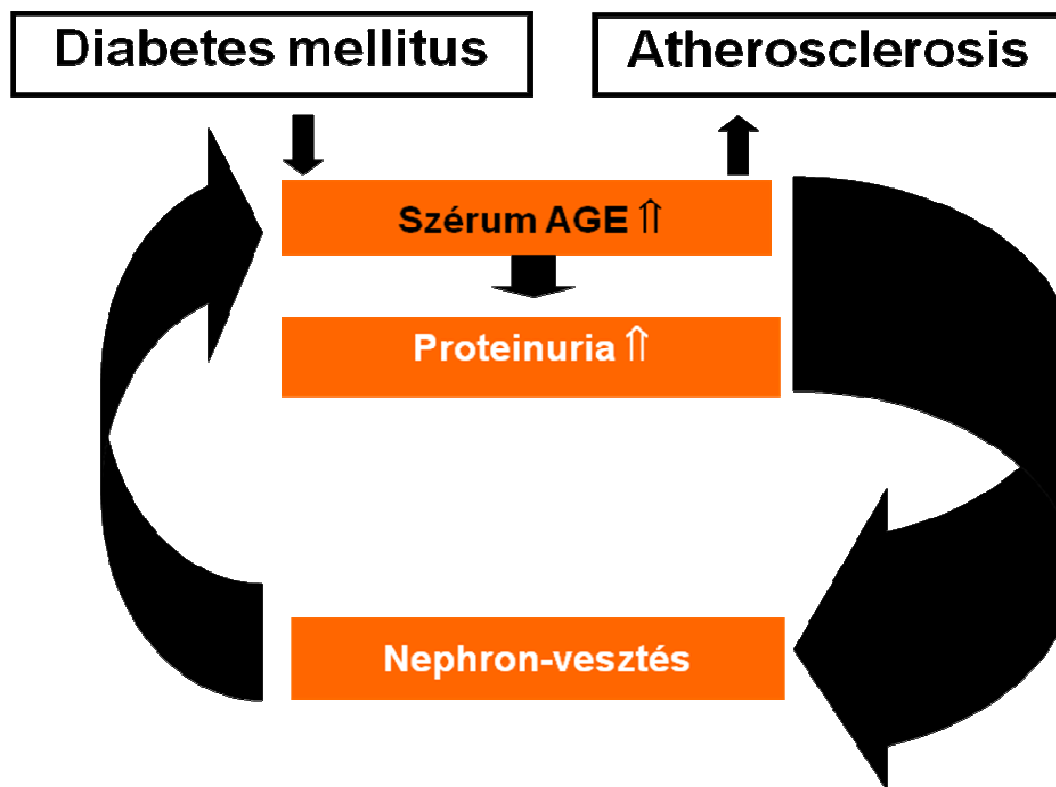
A korábbiakhoz képest módosultak a határértékek, és ma a legtöbb ajánlás szerint a cukorbetegnek vérnyomását 140/90 Hgmm alatt kell tartani. A vérnyomás 130/80 Hgmm alatt tartása cél lehet fiatal és esetleg proteinuriás betegeknél. Ebből a szempontból is az egyéni céltartomány megjelölése tűnik ideálisnak, ez azonban egyelőre nincs olyan részletesen kidolgozva, mint a glikémia esetében.

Cukorbeteg hypertoniájának kezelése

Amennyiben a cukorbeteg vérnyomása 120/80 Hgmm fölé emelkedik vérnyomáscsökkentő életmódi változtatások javasoltak (fogyás, fizikai aktivitás, dohányzás elhagyása, diéta, só megszorítása, alkoholfogyasztás mérséklése). Amennyiben a vérnyomás a rendelőben ismételten 140/90 Hgmm fölötte, az életmódi változtatásokat ki kell egészíteni antihypertensív gyógyszeres kezeléssel.

A gyógyszeres kezelés megkezdéséhez érdemes tudni, hogy a cukorbetegségben nagy mennyiségben képződő glikációs végtermékek aktiválják a renin-angiotenzin-aldoszteron-rendszert. Mind direkt módon a glikációs termékek, mind indirekt módon az általuk kiváltott proteinuria nephronvesztéshez és így a GFR csökkenéséhez vezet, ami tovább emeli a

glikációs végtermékek szintjét, mert egyetlen eliminációs szervük a vese. A glikációs végtermékek nem csak nephrotoxikusak, hanem vasculotoxicusak is, így diabetes mellitusban és még inkább diabeteses vesebetegségben megnövekvő szérumszintjük atherosclerosisra keresztül kardiovaszkuláris morbiditás- és mortalitás-növekedéshez vezet (9. ábra).



10. . ábra Összefüggés a diabeteses nem enzimatis glikáció, a proteinuria, a nephronvesztés (GFR-csökkenés) és a kardiovaszkuláris megbetegedés között.

Ezekből az összefüggésekből világos, hogy a diabeteses, és még inkább a diabeteses nephropathiához társuló hypertonia elsődleges antihypertensiv szereit a RAAS-gátlók. Az első helyen angiotenzin-konvertáló-enzim-gátló (ACEI) kezelést kezdünk. Diabetesben ennek dózisát a tolerálható legmagasabbra titráljuk. Amennyiben a beteg maximális ACEI-kezelés ellenére is makroalbuminuriás (proteinuriás) marad, és a $GFR > 60$ ml/perc, a magas kardiovaszkuláris- és vesekockázat miatt érdemes mineralokortikoid-receptor- vagy angiotenzin-receptor-blokkolóval kombinálni az ACEI-t. Azok a megállapítások, amelyek szerint ennek nem lenne kardiovaszkuláris előnye nem kellőképpen megalapozottak, és azok, amelyek szerint ennek káros vesehatása lenne, alaptalanok.

$GFR < 60$ ml/perc esetén ne kezdjük kombinációs RAAS-gátlást, de a már korábban megkezdett kombinációs kezelést megtarthatjuk. Kombinációs RAAS-gátlást csak az említett betegeknél proteinuria (és nem vérnyomás) csökkentése céljából alkalmazzunk és ezeknek a

betegeknek a követése fokozott szakértelmet (nephrologus) és odafigyelést igényel. ACEI intolerancia esetén ARB-kezelést kezdünk.

A mineralokortikoid-receptor-blokkoló azért is kedvező elhízott, 2-es típusú cukorbeteg vérnyomásának a kezelésére, mert a viscerális zsírszövetek abdominális típusú obezitásban nem csak citokineket, hanem egy aldosteron releasing factort is termelnek, amelynek hatására magasabb az aldosteronszint. Az ilyen beteg esetében alkalmazott mineralokortikoid-receptor-blokkoló nem csak vérnyomáscsökkentő, hanem anyagcserét javító és célszerv-károsodási kockázatcsökkentő hatású. Akkor várhatunk jelentős hatást a mineralokortikoid-receptor-blokkoló-kezeléstől, ha az elhízott, 2-es típusú (de nem primer hyperaldosteronizmusban szenvedő) beteg szérumbkálium-szintje alacsony, vagy az alsó határhoz közeli és enyhe, vagy kompenzált metabolikus alkalózis is jelen van.

A metabolikus szindróma, az obstruktív alvási apnoe szindróma és a veseszövődémmel együtt járó cukorbetegség általában rezisztens hypertóniát okoz. Ennek megfelelően ilyenkor általában minimum 3-4 antihipertenzívumra van szükség. Mivel cukorbetegségben a fokozott aldosteron-termelés sószenzitív hypertóniát okoz, érdemes 2. vagy 3. szerként alacsony dózissal diuretikumot (pl. mineralokortikoid-receptor-blokkolót) választani. Ha alacsony dózissal tiazid-szerű diuretikumot (is) választunk, akkor ennek káliumürítő hatása ellensúlyozza a RAAS-gátlás káliumretináló képességét.

A következő vérnyomáscsökkentő az anyagcsere-semleges dihidropiridin típusú kalcium-csatorna-blokkoló lehet.

Amennyiben a cukorbeteg anamnézisében miokardiális infarktus is szerepel szükséges bétablokkolóval kiegészíteni a kezelést. Azoknak a cukorbetegnek, akiknek már volt szívinfarktusuk, vagy agyi értörténésük, nagy valószínűséggel perifériás artériás betegségük is van, ezért olyan bétablokkolót kell választanunk, amely ezt nem rontja. Ebből a szempontból is kedvező a carvedilol, vagy nebivolol használata.

Beszűkült vesefunkciójú cukorbeteg vérnyomásának kezelésekor szükség lehet további vérnyomáscsökkentő gyógyszerekre is. Ezért a fent említettek után, azokhoz hozzáadva, alkalmazhatunk alfa-1-receptorblokkolót, központi-idegrendszeri hatású szert, sőt néha szükségessé válhat a direkt vazodilatátor hatású dihidralazin is.

A veseelégtelenség miatt kacsdiuretikum adására is sor kerülhet, és a volumenretenció miatt ebben a kivételes esetben ez vérnyomáscsökkentőként alkalmazható. Normális vesefunkció esetén a kacsdiuretikum, rövid hatástartama miatt, antihipertenzívumként nem alkalmazható.

Az alábbiakban foglaltam össze az antihipertenzívumok alkalmazásának sorrendjét hipertóniás cukorbetegben:

1. RAS-gátlás
2. Kis dózisú tiazidszerű és/vagy mineralokortikoid-receptor-blokkoló diuretikum
3. Dihidropiridin típusú kalcium-csatorna-blokkoló
4. Béta-blokkoló (carvedilol, vagy nebivolol)
5. Alfa-1-receptor-blokkoló és vagy központi-idegrendszeri hatású szer
6. Direkt vazodilatátor

Dyslipidaemia kezelése diabetesben - Dr. Fülöp Gábor

A cukorbetegséghez, metabolikus szindrómához, de már a prédiabéteszes állapotokhoz is jellemző lipidanyagcsere-eltérések társulnak, melyek a kardiovaszkuláris betegségek és az általuk okozott halálozás kockázatának növekedésével járnak. Az 1-es típusú diabetesben elsősorban a rosszul beállított, felborult szénhidrát-anyagcsere esetén fordulnak elő jellemző lipid-eltérések, normoglikémia esetén csak a nem cukorbeteg populációban is előforduló gyakorisággal kell dyslipidaemiával számolnunk. A 2-es típusú diabetesben nem túlzó adatok szerint is a betegek több mint 80 %-ában fordul elő lipidanyagcsere-zavar. A lipid partikulumok tekintetében nemcsak mennyiségi, hanem minőségi eltérések láthatók.

Jellemzői:

1. Magas trigliceridérték
2. Alacsony HDL-koleszterinszint
3. „Small dense” LDL-partikulumok
4. Posztprandiális hyperlipoproteinémia
5. Közel normális LDL-koleszterin

Kialakulásának hátterében az inzulin-rezisztencia/hiperinzulinémia áll. Tekintettel arra, hogy ez a lipid konstelláció fokozott atherosclerosissal jár, így **atherogén dyslipidaemiának** is nevezik.

A kis, denz LDL-partikulumok érzékenyebbek az oxidációra. A módosult partikulumok nem tudnak kötődni az LDL-receptorokhoz, így hosszabb időt töltenek a keringésben, bekerülnek az érfalba és csak az alternatív scavenger-receptorokon keresztül eliminálódhatnak.

A diabeteshez társuló dyslipidaemia kezelését megelőzően elsődleges a beteg kardiovaszkuláris kockázatának felmérése, mely a **SCORE** (Systemic COronary Risk Evaluation) táblázat segítségével lehetséges. A táblázat a nem, az életkor, a szisztolés vérnyomás, a dohányzás és a koleszterin értékek alapján mutatja a 10 éven belüli fatális szív-érrendszeri események előfordulásának kockázatát. 5% felett nagy kockázatról, 10 % felett nagyon nagy kockázatról beszélhetünk. A cukorbetegség (1-es és 2-es típus) önmagában már nagy kockázatot, míg 2 vagy több nagy kockázati tényező és/vagy szervkárosodás (kardiovaszkuláris betegség) mellett igen nagy kockázatot jelent. A külföldi ajánlásokat követve 2014-ben a VI. Lipid Konszenzus Konferencia is meghatározta az egyes kockázatok

esetén szükséges terápiás célértékeket, melyet az 13. táblázat mutat. A kezelés alapelve a **célorientált** („treat to target”) kezelés.

13. táblázat Lipidanyagcsere célértékek

Célértékek lipidanyagcsere vonatkozásában (mmol/l)	
Igen nagy kockázatú állapot	Nagy kockázatú állapot
*Koleszterin: < 3,5 LDL-koleszterin: <1,8 **Non-HDL-koleszterin: <2,6 *Célértéktől függetlenül maximális tolerált dózisú, nagy hatékonyságú statinkezelés javasolt akut coronaria syndr., stroke és kritikus végtagischaemia esetén	Koleszterin: <4,5 LDL-koleszterin: <2,5 Triglicerid: <1,7 HDL-koleszterin: >1,0 (ffi) >1,3 (nő) **Non-HDL-koleszterin: <3,3

****Non-HDL-koleszterin másodlagos cél lehet, célértékei 0,8 mmol/l-el nagyobbak, mint az adott kategóriára előírányzott LDL-koleszterin célértékek.**

Tekintettel arra, hogy a nagy klinikai vizsgálatok az LDL-koleszterin és a kardiovaszkuláris események, illetve -halálozás között szoros, lineáris összefüggést igazoltak, így elsődleges célja az antilipémiás kezelésnek az LDL-koleszterin csökkentése. Az újabb vizsgálatok adatai alapján az apoB illetve a non-HDL-koleszterin erősebb rizikó marker, mint az LDL-koleszterin (Sniderman, 2011). Másodlagos cél a HDL-koleszterin emelése illetve a trigliceridszint csökkentése. A célérték a HDL-koleszterin esetében nőknél $\geq 1,3$ mmol/l, míg férfiaknál $\geq 1,1$ mmol/l, a triglicerid esetén $\leq 1,7$ mmol/l. A diabéteszhez társuló dyslipidaemia esetén az LDL-koleszterin eltérése nem jellemző, így a non-HDL-koleszterin meghatározása pontosabban mutatja a káros lipideltéréseket és utal a kardiovaszkuláris kockázatra. A **non-HDL-koleszterin** kiszámítása: összkoleszterin – HDL-koleszterin. Az LDL-koleszterin mennyiségét a laborokban mérni lehet, de a **Friedewald képlet** alapján jó közelítéssel számolni is lehet, amennyiben a triglicerid érték nem haladja meg a 4,5 mmol/l értéket, nincs jelen chylomicronaemia és nem dysbeta-lipoproteinaemiáról (Fredrickson III típus) van szó. A képlet: LDL-koleszterin = összkoleszterin – HDL-koleszterin – triglicerid/2,2 (mmol/l). Atherogén dyslipidaemia esetén a statin mellé adott fibrát kezelés további kockázatcsökkenést eredményez a fatális és nem fatális kardiovaszkuláris eseményekben. Ezt **reziduális rizikócsökkentésnek** nevezzük.

Az életmód-változtatás - beleértve a fokozott testmozgást és étrendi változtatásokat - sarokköve a lipidanyagcsere-zavar kezelésének. A rossz glikémiás állapot rendezése elsődleges a dyslipidaemia javítása céljából, de a közel normoglykaemia elérése esetén is megmaradhatnak a lipideltérések, így általában szükséges az antilipaemiás terápia.

A betegek többsége túlsúlyos, így hasznos az energiabevitel megszorítása is. Minden egyes leadott testsúly-kilógramm 0,06 mmol/l non-HDL-koleszterin csökkenéssel, míg a fizikai aktivitás fokozása 4-5%-os non-HDL-koleszterin csökkenéssel jár. A dohányzás elhagyása feltétlenül javasolt.

Diétás kezelés: A diéta középpontjában a koleszterin, a telített zsírok és a transz-zsír-savak bevitelének csökkentése áll. A koleszterin a napi 200 mg-ot ne haladja meg, a telített zsírok bevitelének ne haladja meg az összenergia 7%-át. A gyorsan felszívódó, egyszerű szénhidrátok bevitelének nemcsak a szénhidrát-anyagcsere szempontjából kedvezőtlen, hanem a trigliceridszintet is emeli, ezért kerülendő, éppúgy, mint az alkoholfogyasztás (akár kismértékű is), amely szintén trigliceridemelő hatású. A zöldségekben, halban gazdag (Ω -3 zsírsavak), neutrális zsírokban szegény, összetett szénhidrátokat tartalmazó étrend javasolható. Táplálék-kiegészítőként a halolaj bevitelének kedvező lehet 1,5-6 g mennyiségben, azonban túlsúly esetén az energia-tartalmával számolni kell.

Gyógyszeres kezelés: Amennyiben a betegek kiindulási LDL-koleszterinszintje 2,6-3,3 mmol/l közötti és nincs kardiovaszkuláris betegsége, úgy életmód terápia bevezetése az első lépés. Azonban, ha az LDL-koleszterin magasabb 3,4 mmol/l-nél, vagy van kardiovaszkuláris eltérés, akkor már az életmód módosítással egyidőben javasolt a gyógyszeres terápia bevezetése. Elsőként választandó gyógyszer az LDL-koleszterin csökkentésre a HMG-CoA-reduktáz-inhibitor (statin), amely 30-50%-os LDL-koleszterin csökkentést tud létrehozni. Azonban kiegészítésként meg kell említeni, hogy ez akkor igaz, ha a szérumtriglicerid szintje nem haladja meg 4,5 mmol/l-t, mert akkor paradox módon triglicerid-emelkedést is okozhat a statin kezelés. A kezelés során a célértékek elérése, igen nagy kockázat esetén legalább a kiindulási LDL-koleszterin 50%-os csökkentése szükséges a kedvező kardiovaszkuláris kimenetel eléréséhez. Mérsékelt HDL-koleszterint emelő és triglicerid-csökkentő hatással is rendelkeznek érvédő pleiotrop hatásai mellett.

Ajánlatos a közepes hatáserősségű statin kezdődózisok használata a kedvező pleiotrop hatásuk miatt (simvastatin 40 mg, atorvastatin 20 mg, rosuvastatin 10 mg). A statin dózis duplázása 6%-os újabb LDL-koleszterin csökkenést eredményez („6-os szabály”).

Ha a dózisemeléssel sem érjük el a célértéket, akkor a kezelést a szelektív koleszterinfelszívódás-gátló ezetimibbel egészíthetjük ki, mely plusz 20-25%-os LDL-koleszterin-csökkenést biztosít. Statin-intolerancia esetén ezetimib kezelés ajánlott. Ha ezzel önmagában nem érünk célt, akkor kiegészítésként epesavkötő készítmény adása próbálható meg. Ha a HDL-koleszterin szint alacsony, akkor életmód terápia – dohányzás elhagyása, fizikai aktivitás növelése, testsúlycsökkentés – mellett a PPAR- α agonista fibrátok, illetve a nikotinsav származékok választhatók.

Amennyiben a triglicerid szintje $>2,3$ mmol/l és az LDL-koleszterin $<2,5$ mmol/l, akkor első kezelésként fibrát adható. Ha a triglicerid szint célérték feletti, de $4,5$ mmol/l alatti, akkor első lépésben csak életmódi kezelést kezdünk. $4,5$ mmol/l feletti érték esetén már az életmódbeli változtatással együtt gyógyszeres kezelés bevezetése ajánlott. A triglicerid-csökkentésben a fibrátok és a nikotinsav származékok a leghatékonyabbak. A fenofibrát csökkenti a diabéteszes mikrovaszkuláris szövődmények előfordulását is.

Ha a triglicerid szint kifejezetten magas, meghaladja a 10 mmol/l-t, magas a pancreatitis kockázata, ilyenkor azonnal a szigorúbb életmód változtatással együtt gyógyszeres terápiát kezdünk. A napi zsírbevitelt a teljes energiabevitel 10%-a alá visszük és fibrát vagy nikotinsav kezelést kezdünk.

Kombinációs kezelés: Az LDL-koleszterin csökkentésében hasznos kombináció a statin + ezetimib, míg az atherogén dyslipidaemiára jellemző lipid eltérések esetén a statin + fibrát (esetleg Ω -3 zsírsav) kezelés. A kombinációs kezelés az alkalmazási előírások figyelembevételével mellett biztonságosak, azonban szorosabb kontroll (májfunkciós, kreatinin kináz enzim) javasolt.

A jövő kezelési lehetőségei lehetnek a hatékony koleszterin-észter transzfer protein (CETP) gátlók, illetve a proprotein-konvertáz szubtilizin/kexin 9 (PCSK9) enzim gátlók.

Rehabilitáció cukorbetegségben - Dr. Fülöp Gábor

Az orvosi rehabilitáció során az egészségügyi ellátórendszer a maga eszközeivel nyújt segítséget a fogyatékos személyeknek, hogy meglévő képességeik fejlesztésével, segédeszközökkel önállóságukat részben vagy teljesen visszanyerjék és képessé váljanak a közösségbe, társadalomba való beilleszkedésre. A rehabilitáció első lépése az állapotfelmérés, a meglévő funkciók, munkaképesség megítélése, majd ezt követi az állapot javítása, a funkció fejlesztése és karbantartása. A cukorbeteg is fogyatékkal élőknek minősül. A betegség kialakulásával megváltozik az életmódja, a gyógyszeres kezelés (elsősorban inzulinkezelés) kapcsán szoros időrendet kell tartania, nagyobb a hypoglikémia kockázata és így bizonyos munkakörökben egyáltalán nem alkalmazható (pl. pilóta, buszsofőr, mozdonyvezető, magasban és nagyfeszültség közelében dolgozó munkakörben) illetve több esetben nem ajánlatos, mert ingadozó illetve magas vércukor értékekkel, szénhidrát-anyagcsere-romlással kell számolni (pl. éjszakai vagy váltott műszak, nagyon változó fizikai aktivitással járó munkakör). Ezt már a pályaválasztásnál figyelembe kell venni.

A cukorbetegséggel kapcsolatos krónikus szövődmények kialakulása tovább rontja a betegek képességeit, életminőségét (vakság, láb amputáció, stroke, szívinfarktus, vesepótló kezelés). Gyakori, hogy a cukorbetegék összetett, többszörös fogyatékkal rendelkeznek, aminek a kezelése csak széleskörű csapatmunkával lehetséges (pl. lábamputált vagy vak vesepótló kezelésben részesülő betegek gondozása).

A cukorbetegék rehabilitációja a gondozás folyamata során történik. A legfőbb feladat a betegek megfelelő kezelése; a vércukorszint normalizálása mellett a kardiovaszkuláris kockázati tényezők megszüntetése, a társbetegségek optimális kezelése a késői szövődmények kivédése, illetve a progresszió lassítása céljából. Szövődmények kialakulása esetén szoros ellenőrzés, időben történő beavatkozás (pl. lézerkezelés a retinopathia okozta szemfenéki vérzés, retina leválás és vakság megelőzésére) segíthet a súlyosabb állapot, egészségkárosodás kivédésében.

A 2-es típusú diabétesz esetén nagyobb az elesések, a csonttörések, a depresszió és a kognitív funkcióromlás kockázata is. Közösségben élő 70 év fölötti cukorbetegék esetében 53%-ban fordult elő a mindennapi életüket befolyásoló fogyatékoság, vizelet inkontinencia 27%-ban, széklet inkontinencia 11%-ban, depresszió 14%-ban, demencia 15%-ban. Mindössze 36% volt mentes a hasonló bajoktól.

Középkorú 2-es típusú cukorbeteg 4,8 éves követése során 18%-ban a mindennapi életvitelüket károsan befolyásoló egészségügyi probléma volt igazolható. Stroke, perifériás érbetegség, depresszió, dohányzás, alacsony fizikai aktivitás szerepeltek a kockázati tényezők között. A legszorosabb független kockázati tényezőnek a kiinduláskor észlelt mozgáskorlátozottság bizonyult.

A fogyatékosághoz vezető folyamat komplex, szociális és anyagi tényezők, az életmóddal kapcsolatos kockázati tényezők (helytelen táplálkozás, elhízás, dohányzás, ülő életmód), pszichológiai faktorok (személyiség típus, megküzdési stratégiák), pszichiátriai állapotok (hangulat és gondolkodási zavarok) és mozgáskorlátozottsággal járó betegségek sora (arthrosis, kardiopulmonális betegségek, daganatos betegségek, stroke) vesz benne részt. A legtöbb tényező, ami hozzájárul a fogyatékosághoz egyben fontos kockázati tényezője a 2-es típusú diabétesz kialakulásának és a szövődmények kifejlődésének is. A betegek harmadánál észlelhető valamilyen mozgáskorlátozottság 5 éves diabétesz tartam után. Hátterében perifériás neuropathia, arthrosis, stroke állt leggyakrabban.

A mozgáskorlátozottság gyakran korai lépés a fogyatékosághoz vezető folyamatban, így hasznos korai markere lehet a preventív rehabilitációs beavatkozásoknak. A rehabilitáció alapja a szorosan együttműködő, multidiszciplináris team által a beteg személyére szabott klinikai evidenciákon alapuló egészségügyi ellátás. Azonban a beteg pszichoszociális támogatása, a környezet, a társadalom bevonása is elengedhetetlen.

A beteg állapotának gondos felülvizsgálata és optimális kezelési célok meghatározása szükséges. A szorosabb ellenőrzés, a terápia gyakoribb módosítása velejáruja a folyamatnak. Sokszor az elérendő célokat is módosítani kell a beteg állapota, prognózisa alapján. Gondoljunk csak egy idős, demens, szívinfarktuson átesett cukorbetegre, akinek az intenzív glikémiás kontroll a súlyos hypoglikémia magasabb kockázata miatt veszélyes lehet. Biztonságosabb a magasabb HbA_{1c} célértékig történő kezelés. A testmozgás a diabétesz kezelésének egyik fő pillére, sok adattal rendelkezünk a vércukorcsökkentő illetve kardiovaszkuláris hatásaira vonatkozóan, azonban bizonyítékokkal nem rendelkezünk, hogy a cukorbeteg fogyatékoságának megelőzésében, kezelésében milyen hatással bír. A gyógytornászok által felügyelt csoportos edzés hatékonyan bizonyult, javította az egyensúlyt és csökkentette az eleséstől való félelmet neuropathiával rendelkező cukorbetegknél. A diabéteszes betegek rehabilitációja egyre inkább a fókuszba kerül, azonban mindeközéig csak kevés klinikai bizonyítékkal rendelkezünk ezen a területen.

Perioperatív teendők cukorbetegségben - Dr. Csiky Botond

A cukorbeteg mûtéti rizikója nagyobb, mint a nem cukorbetegké és a rossz anyagcserehelyzet növeli a mûtéti szövôdmények kialakulásának valószínûségét. Ráadásul a mûtéti stressz következtében a korábban jó szénhidrát-anyagcsere egyensúlya is felbomolhat.

Tervezett mûtét előtt a szénhidrát-anyagcserét rendezni kell.

Lehetôség szerint a cukorbeteg mûtétjére a nap elsô mûtétként kerüljön sor.

Biguanidokat 48 órával a mûtét előtt el kell hagyni és a mûtét előtt fel kell függeszteni a hosszûhatású hypoglykaemizáló szerek (szulfanilureák, bázis inzulinok) adását is.

A mûtét alatt és a perioperatív idôszakban a vércukrot rendszeresen ellenôrizni kell.

Diabetológiai szempontból a sebészeti beavatkozásokat kis- és nagymûtétekre osztjuk.

Kismûtét: rövid (általában < 30 perc), helyi érzéstelenítésben történik és nem jár nagy testûreg (mell- vagy hasûreg) megnyitásával.

Nagymûtét: hosszabb, általános anesztéziában végzik és valamelyik nagy testûreg megnyitásával jár. Közvetlenül a mûtét után a beteg orális táplálása általában nem kezdhetô meg.

Kismûtét

Csak diétával vagy diétával és orális antidiabeticummal kezelt, rendezett anyagcserejû beteg kismûtétje különösebb terápiás változtatás nélkül elvégezhetô. Az elhúzódó hatású hypoglykaemizáló szereket és a metformint szüneteltetni kell a fentiek szerint. A mûtét éhgyomorra történik, így az orális antidiabeticumok nem a mûtét előtt, hanem az elsô megengedett étkezés előtt vehetôk be.

Nagymûtét

A mûtét napján az anyagcsere-vezetés az ún. GIK (glukóz-inzulin-kálium) sémát követi: glukóz- és káliumtartalmú infúzió mellett a beteg az infúzióban gyors hatású inzulint kap. A bejuttatott glukóz, inzulin és kálium mennyisége a gyakori labor ellenôrzések eredményének függvényében változtatható.

A szájon át történő táplálás megkezdésekor az infúzió elhagyható, és a beteget visszatérhet korábbi antidiabetikus kezeléséhez. Fontos a parenterális és a per os kezelés közötti minimum 4 órás átfedési időtartam betartása. A végleges antidiabeticus kezelés beállítása a beteg állapotának stabilizálódását követően történik meg.

Akut nagyműtét esetén is követhető a fentebb leírt GIK séma, ha az anyagcserehelyzet kielégítő; ha nem, akkor az anyagcserehelyzet gyors rendezése után követhető a GIK séma.