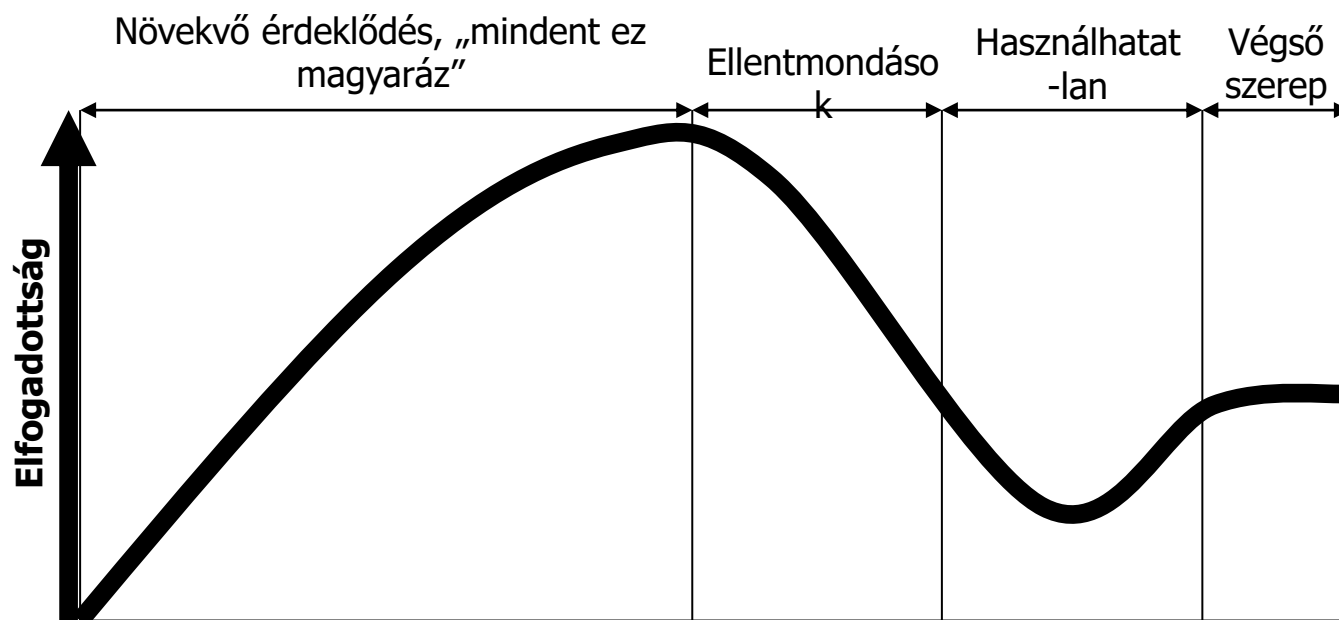


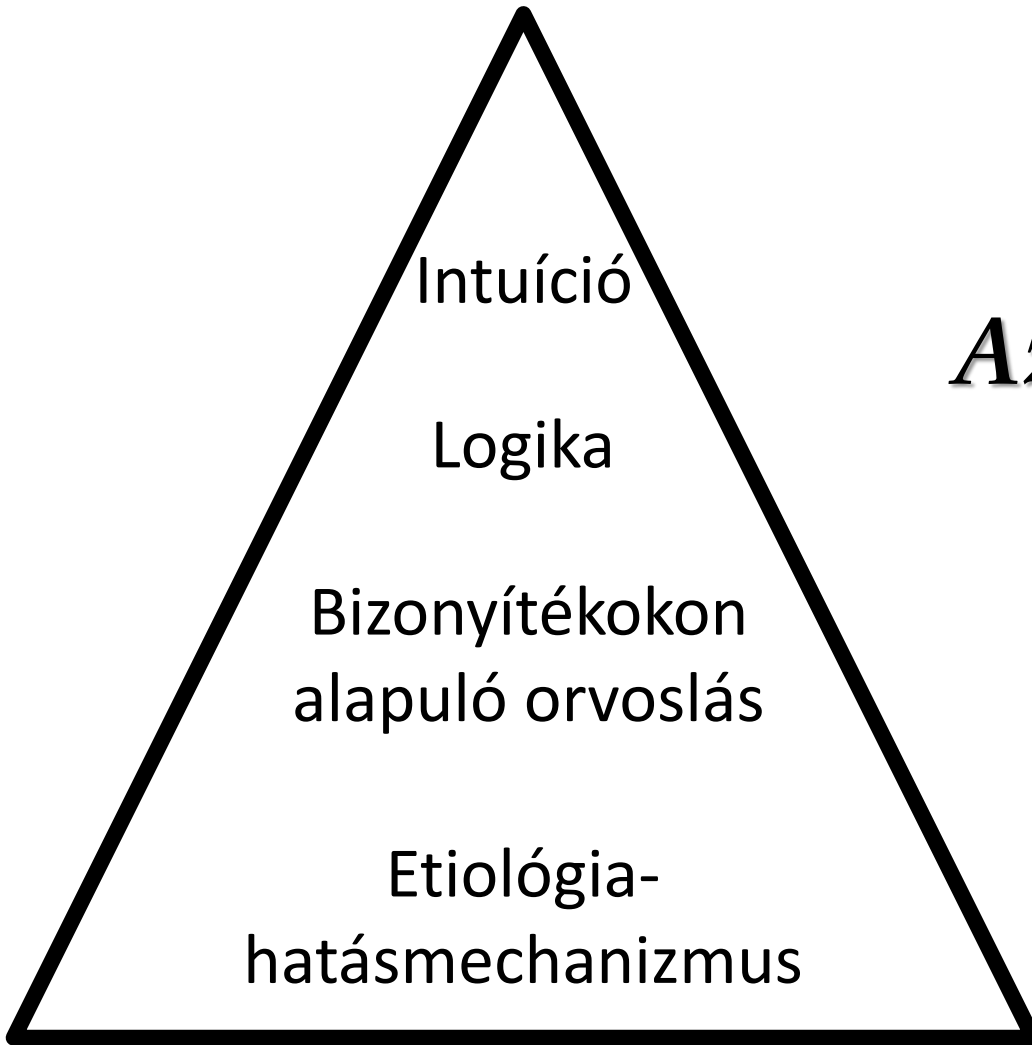
Diabetológia

Wittmann István

II. sz. Belgyógyászati Klinika és Nephrologiai Centrum
PTE ÁOK

Az orvosi ismeretek elfogadottságának természetrajza





Az orvosi művészet alapjai

A következő adatokban társszerzők:

Kempler Péter², Rokszin György³, Abonyi-Tóth Zsolt⁴, Kiss Zoltán⁵, Jermendy György⁶

2 = Semmelweis Orvostudományi Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, I. sz. Belgyógyászati Klinika, Budapest

3 = RxTarget Kft, Szolnok

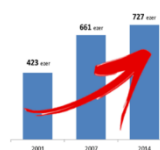
4 = RxTarget Kft, Szolnok és Szent István Egyetem, Budapest

5 = MSD Pharma Hungary Kft, Budapest

6 = Bajcsi-Zsilinszky Kórház, Budapest

Epidemiológiai vizsgálatunk

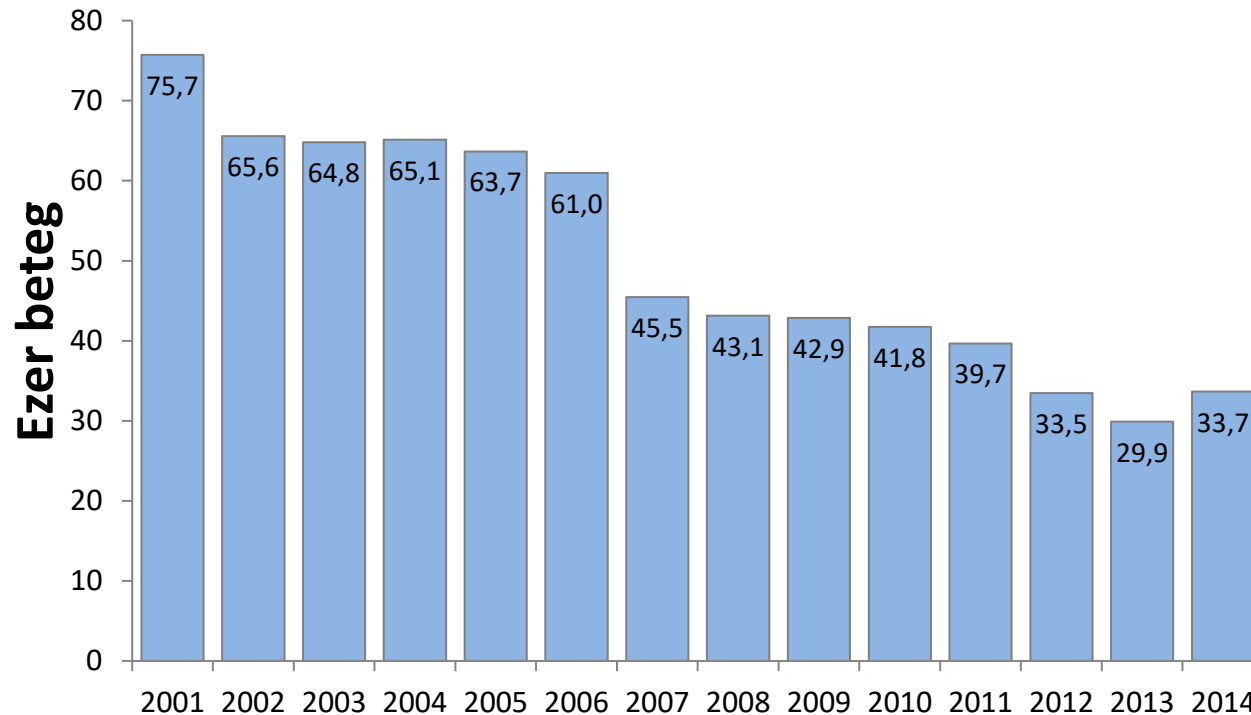
DIABETES
EPI PROJEKT
2001-2016



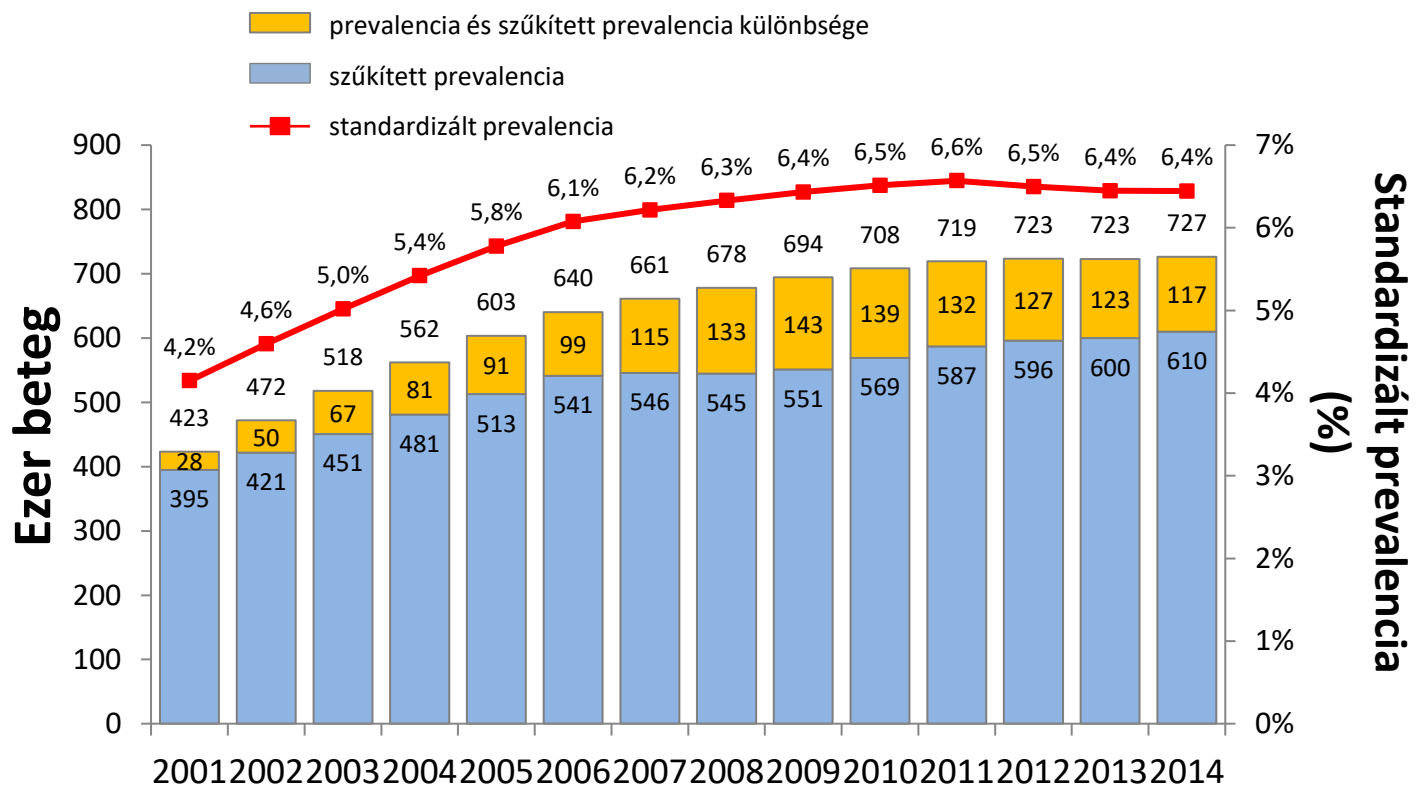
Módszertan:

- Országos Egészségbiztosítási Pénztár (OEP, NEAK) adatbázisának elemzése
- Finanszírozási adatok tudományos alapra fordítva
- 2001-2014 közötti időszak
- Cukorbetegek – ellátórendszerben rögzített
- 2-es típusú diabéteszben szenvedő betegek adatainak részletes elemzése
- Betegszám, új betegek jelentkezése, finanszírozási adatok, szövődmények, mortalitás

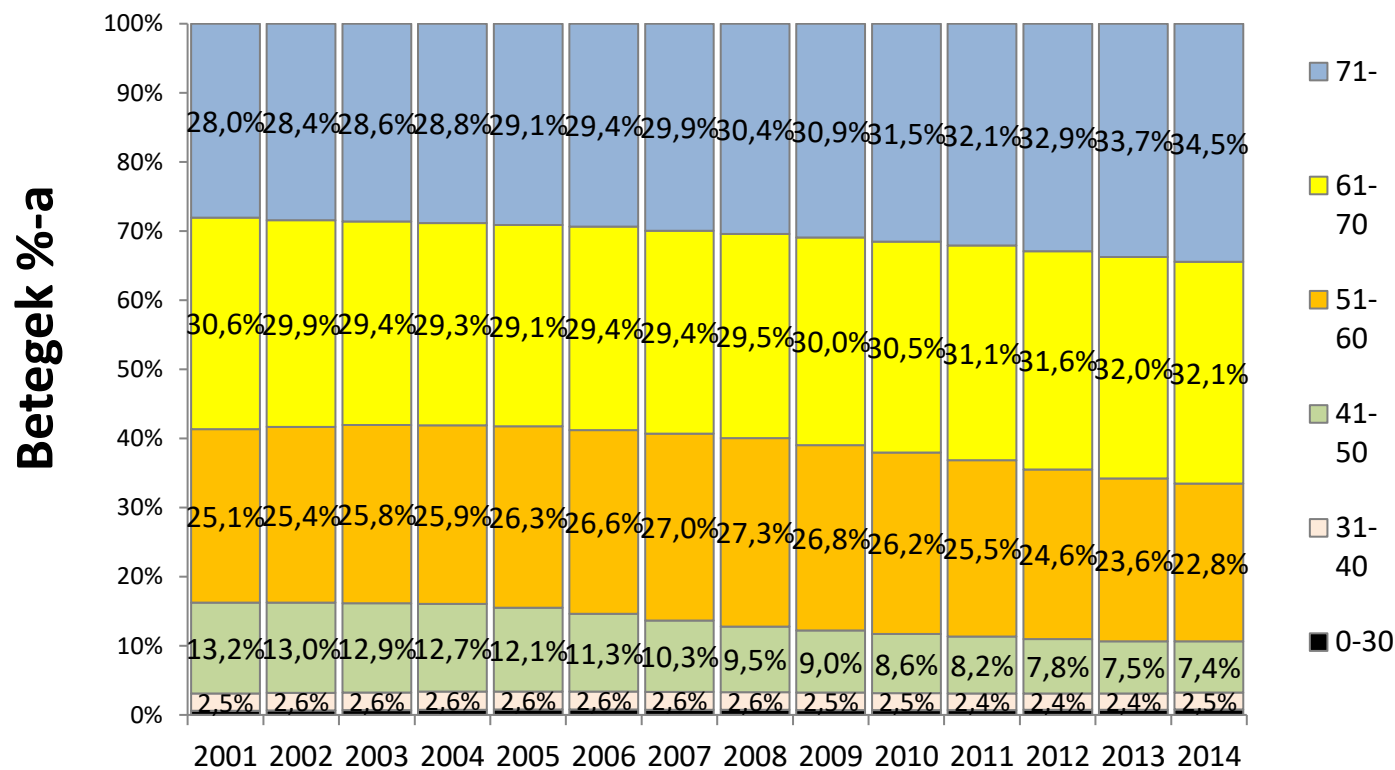
A 2-es típusú diabetes incidenciája (az OEP adatbázisban új betegként megjelenő esetek száma) 2001-2014 között



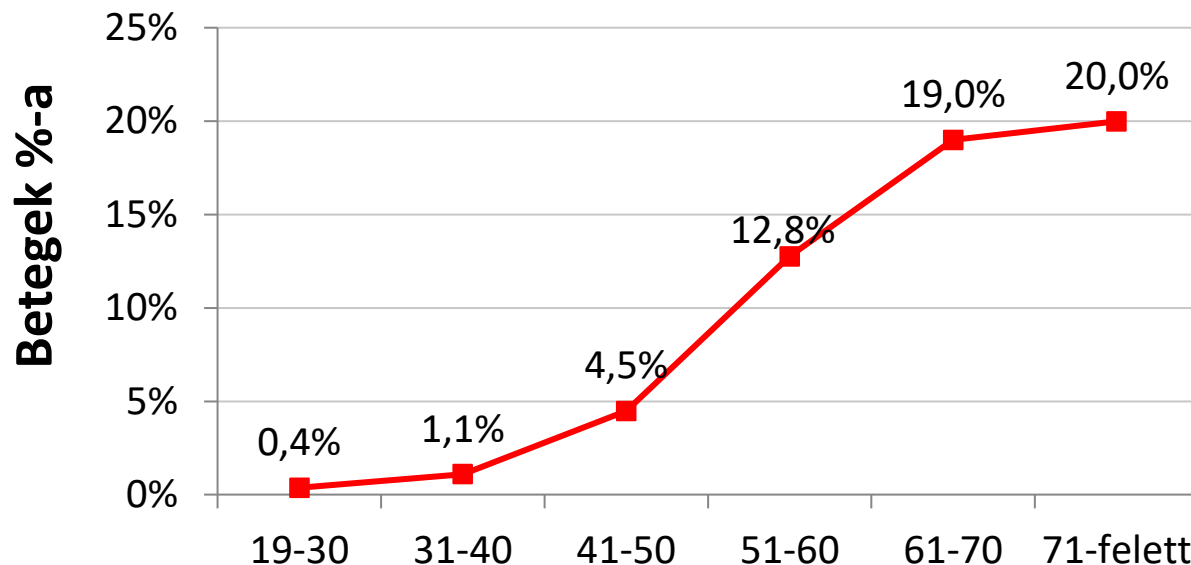
A 2-es típusú diabetes prevalencia-adatai 2001-2014 között



A 2-es típusú diabetesben szenvedők kormegoszlása 2001-2014 között



A 2-es típusú diabetesben szenvedők teljes lakosság számához viszonyított részaránya életkori dekádok szerint (2011. évi adatok)



Obezitás, T2DM, az atherosclerosis, az NAFLD és a karcinogenesis

Túlzott energiabevitel



Dysbacteriosis



Abdominális zsírsejtfenotípus-váltás (hormonok,
cytokinek)



Szisztémás szubklinikus gyulladás és oxidatív stressz



Metabolikus eltérések (pl. T2DM,
hypertriglyceridaemia), NAFLD, atherosclerosis,
karcinogenesis

A prediabetes diagnózinga

Emelkedett éhomi vércukor (IFG)

Éhomi vércukor 6,1 – 6,9 mmol/l

2 h vércukor <7,8 mmol/l

Csökkent glukóz tolerancia (IGT)

Éhomi vércukor <6,1 mmol/l

2 h vércukor 7,8-11,1 mmol/l

IFG + IGT

Éhomi vércukor 6,1-6,9 mmol/l

2 h vércukor 7,8-11,1 mmol/l

HbA1c

5,7-6,4%

A diabetes diagnóza

1. Tünetek + random plazma glukóz ≥ 11.1 mM
2. Éhomi plazma glukóz ≥ 7.0 mM
3. OGTT: 2 órás plazma glukóz ≥ 11.1 mM
4. HbA1c $\geq 6,5\%$

OGTT (ismételjük kétszer!)

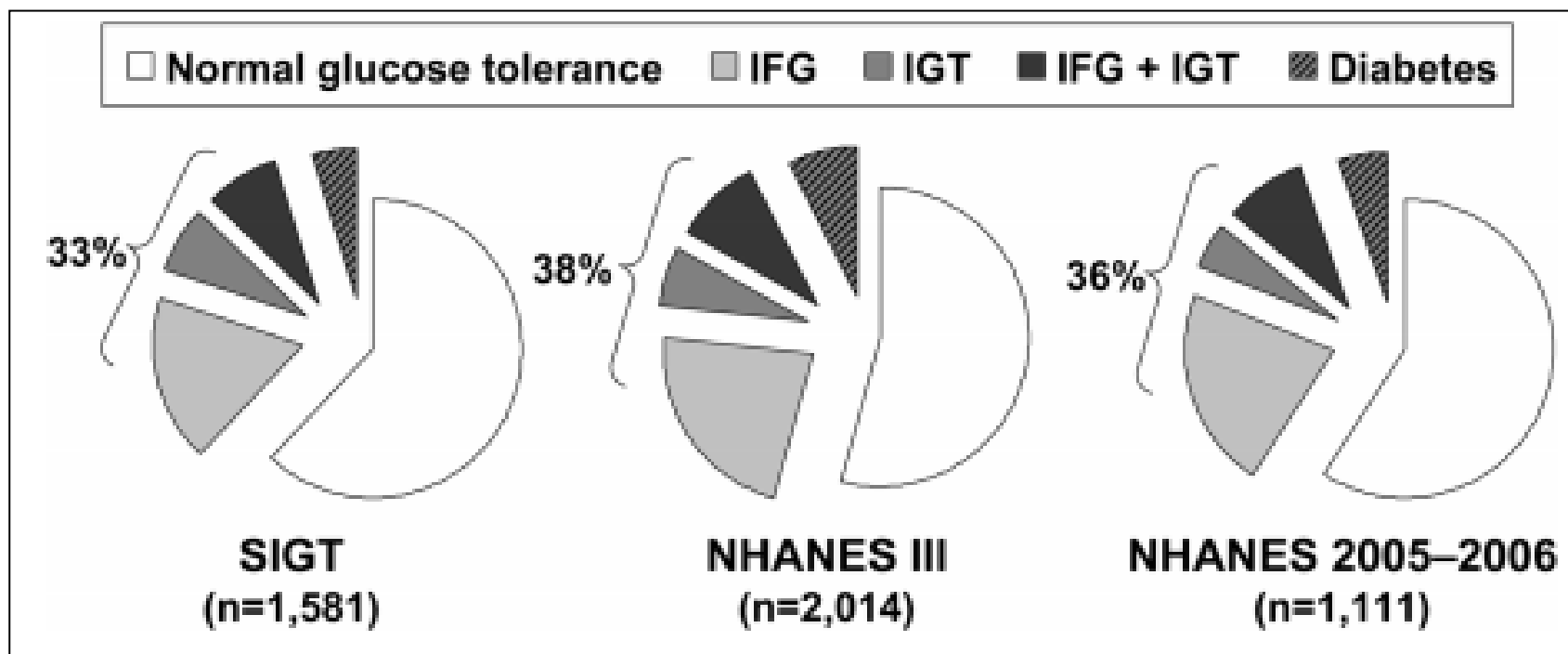
- 10 órás éhezés után
- 75 g glukóz, 250-300 ml vízben feloldva,
- Plazma glukóz mérése
 - 0 min
 - 120 min

Az OGTT helyes kivitelezése

- Infekció? Gyulladás? Gyógyszerek?
(inzulinrezisztenciát okozó tényezők)
- Fizikai aktivitás kerülése
- A dohányzás mellőzése
- A megelőző napokban átlagos fizikai tevékenység

A prediabetes prevalenciája

SIGT és NHANES 2005-2006 >18 év, NHANES III >40 év



Saját becslésünk a CH-anyagcsere-zavar gyakoriságáról

- Az MDT **diagnosztizált T2DM 2016-ben 743.000** volt (1)
- Ugyanannyi fel nem fedezett cukorbeteggel kell számolnunk, mint ahány diagnosztizált van (2)
- **Diagnosztizált + fel nem fedezett T2DM hazánkban: 1.486.000**
- Az USA-ban a prediabetesben szenvedők aránya 28% körüli (3)
- **Prediabetes hazánkban: 2.800.000**

Krónikus inzulin-rezisztencia = krónikus expozíció

Metabolikus hatások

- Glukóz
- FFA
- AGE-s
- Amino savak
- Alkohol+fruktoz
- Vas

Gyulladás

- TNF- α
- IL-6
- CRP
- Rezisztin

Hormonok

- Renin
- Angiotenzin II
- Aldoszteron
- Endotelin-1
- Katekolaminok
- Inzulin (nagy dózis)
- Glukokortikoidok

Egyebek

- Gyógyszerek:
 - Glukortikoidok
 - Statin
- Egyéb:
 - Hipoxia-reperfúzió

Krónikus oxidatív stressz



**Inzulinjelátvitel krónikus károsodása =
=Krónikus inzulin-rezisztencia**

A keringésben

Intracellulárisan

Krónikus inzulin-rezisztencia = krónikus expozíció

Metabolikus hatások

- Hiperglikémia
- Diszlipidémia
- Glikációs végtermékek
- Túlzott fehérjebevitel
- Alkohol+fruktóz
- Bronz diabetes (HH)

Gyulladás

- Obezitás
- Szubklinikus gyulladás
- Szepszis
- Infekciók

Hormonok

- Hypertonia
- Hyperaldoszteronizmus
- Szimpatikus túlműködés
- Túlinzulinozás
- Cushing kór

Egyebek

- Gyógyszerek:
- Glucocorticoid
 - Statin
- Egyéb:
- OSAS

Krónikus oxidatív stressz



**Inzulinjelátvitel krónikus károsodása =
=Krónikus inzulin-rezisztencia**

Intracellulárisan

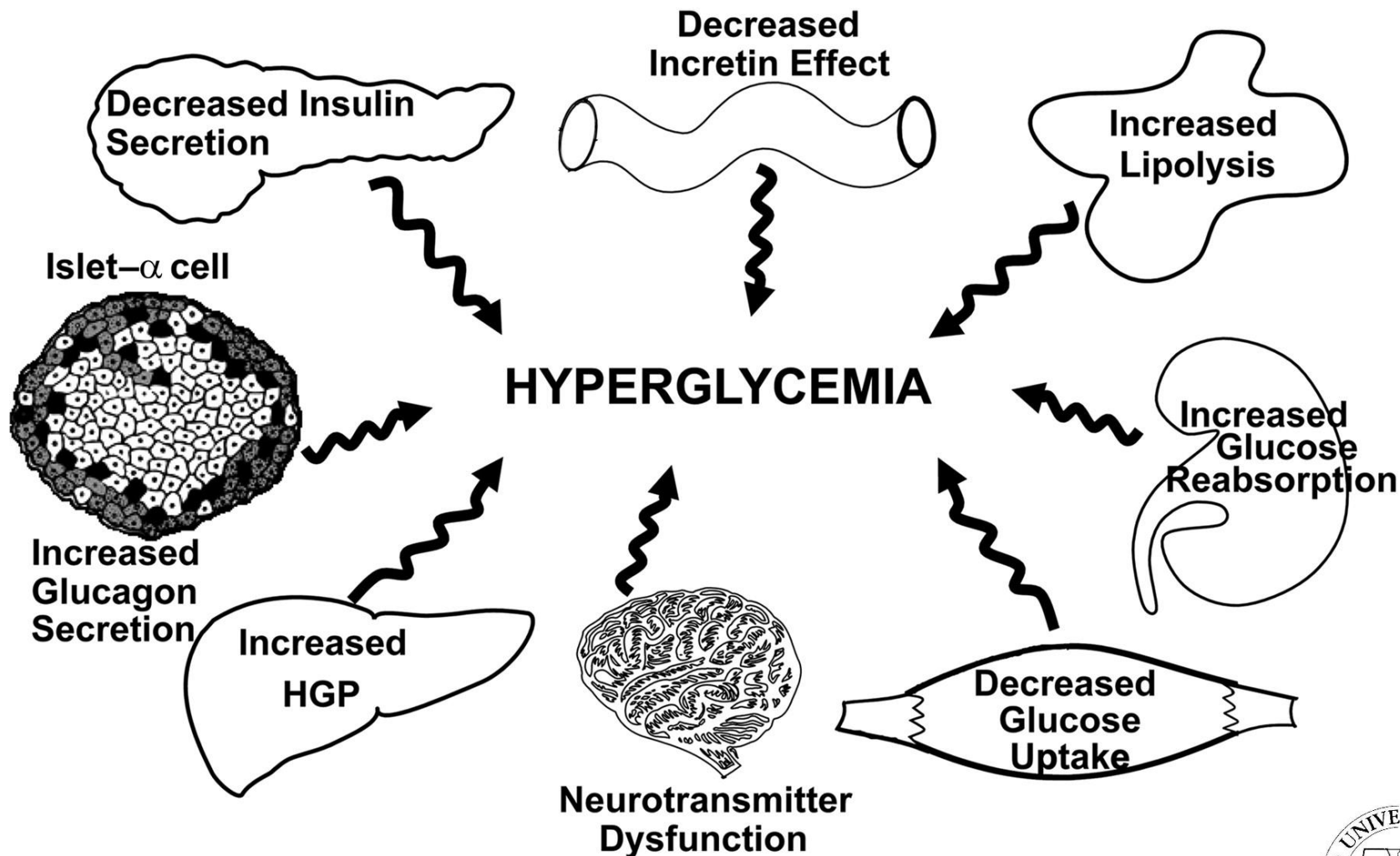


Liponsav hatása az anyagcserére

Metaanalízis (n=24 tanulmány)

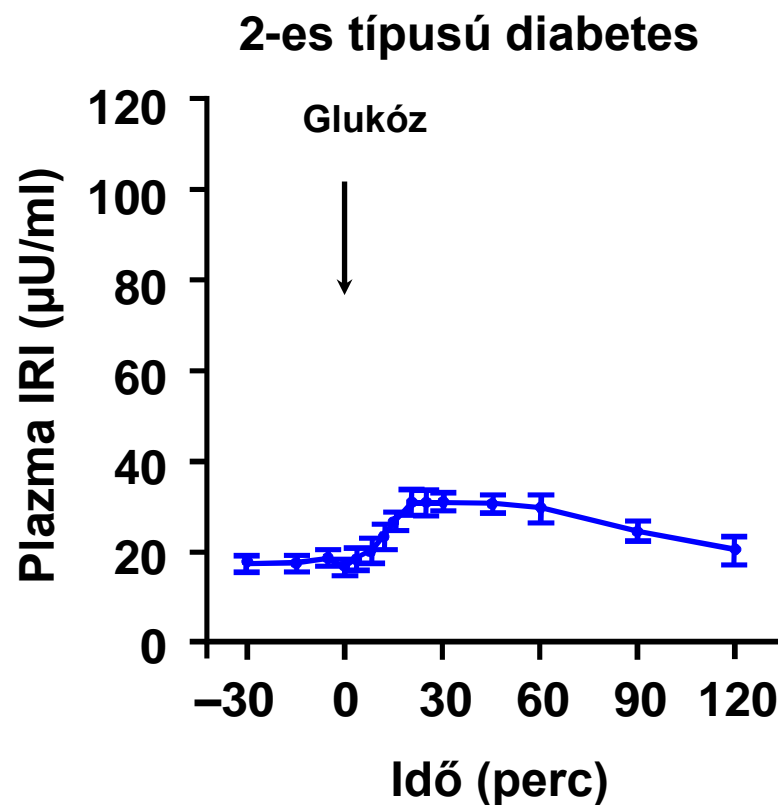
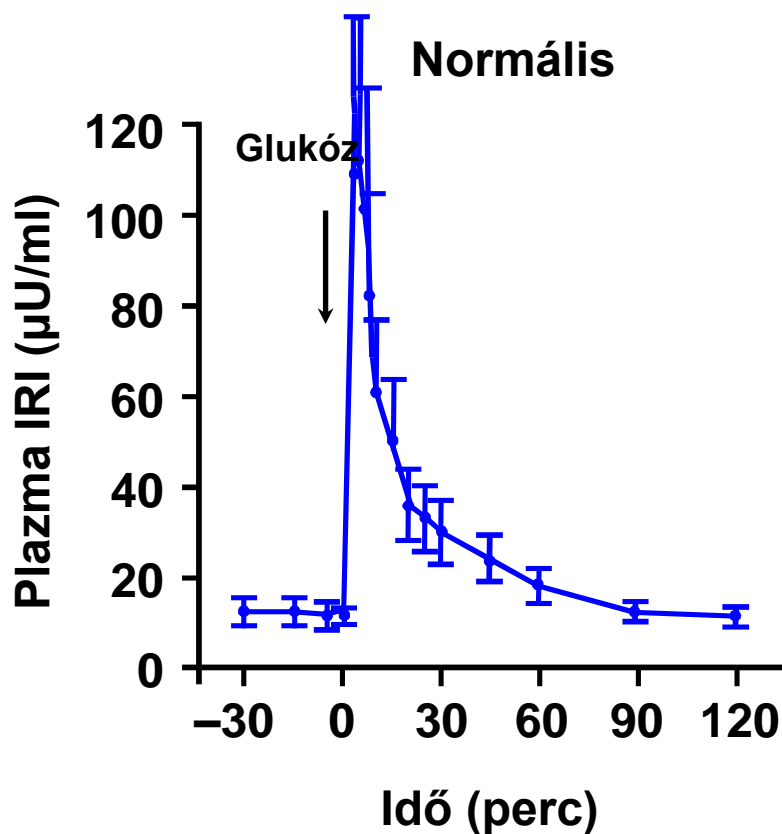
Paraméter	Átlag-különbség	p
Éhomi glukóz	-0,54	0,003
HOMA _{IR}	-0,76	<0,001
HbA _{1C}	-1,22	0,002
Triglicerid	-0,58	0,006

Pathogenetic background of T2 DM – „Ominous octet”

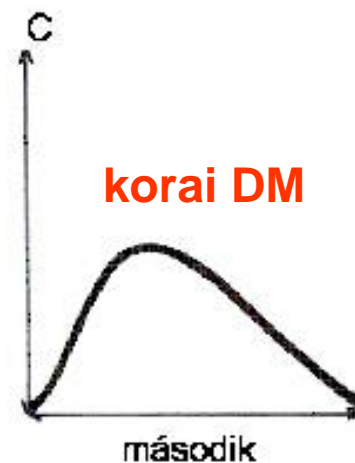
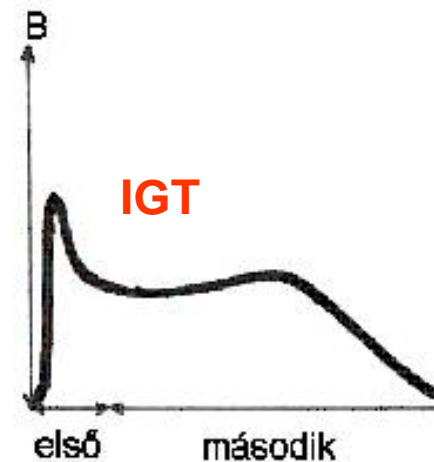
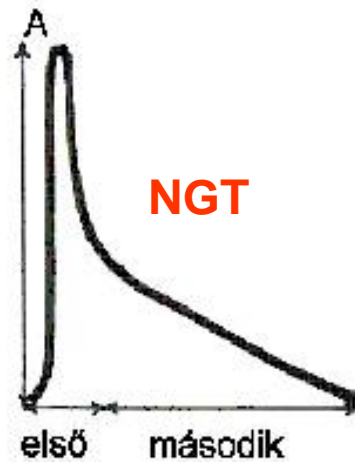


Az inzulinszekréció károsodása

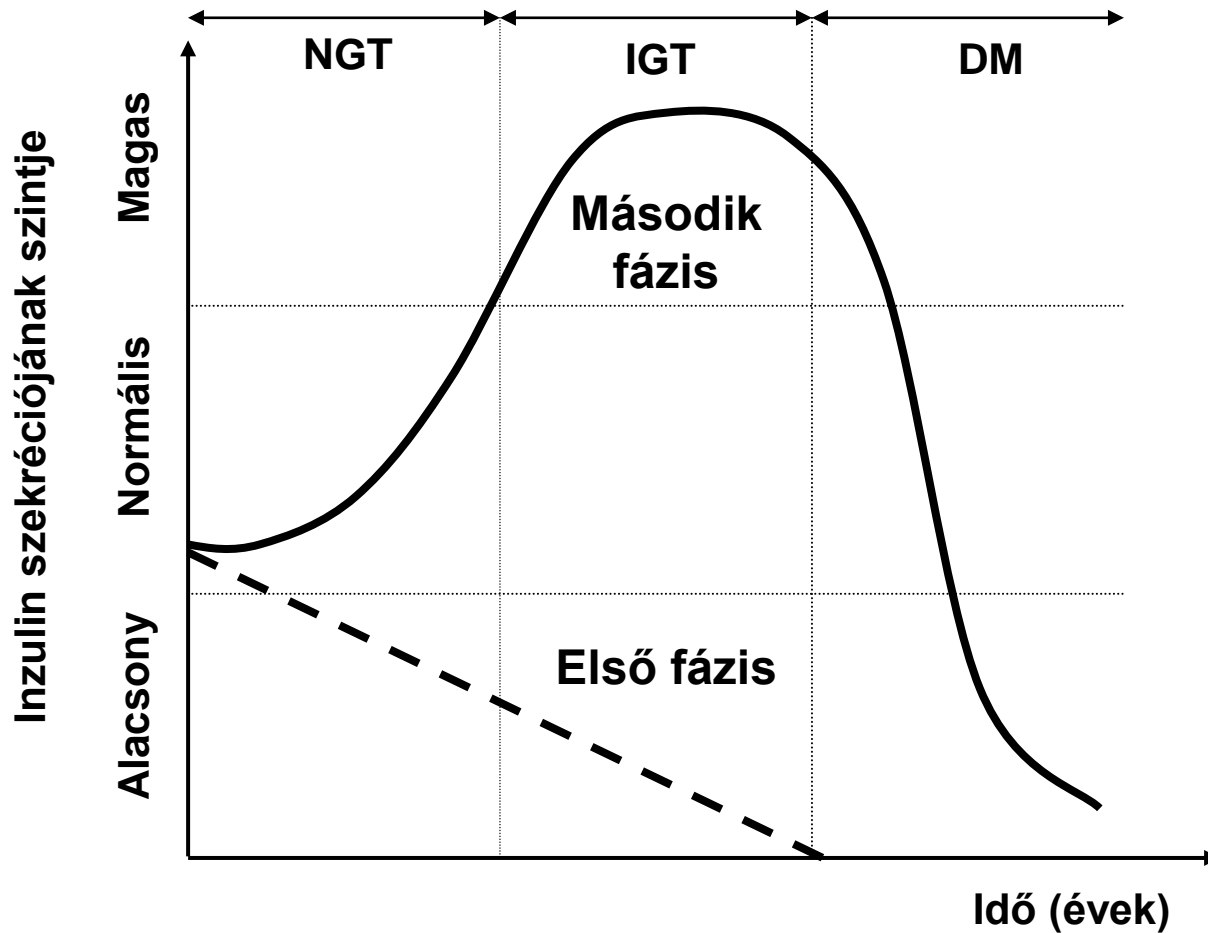
2-es típusú diabetesben a korai inzulinválasz elvész



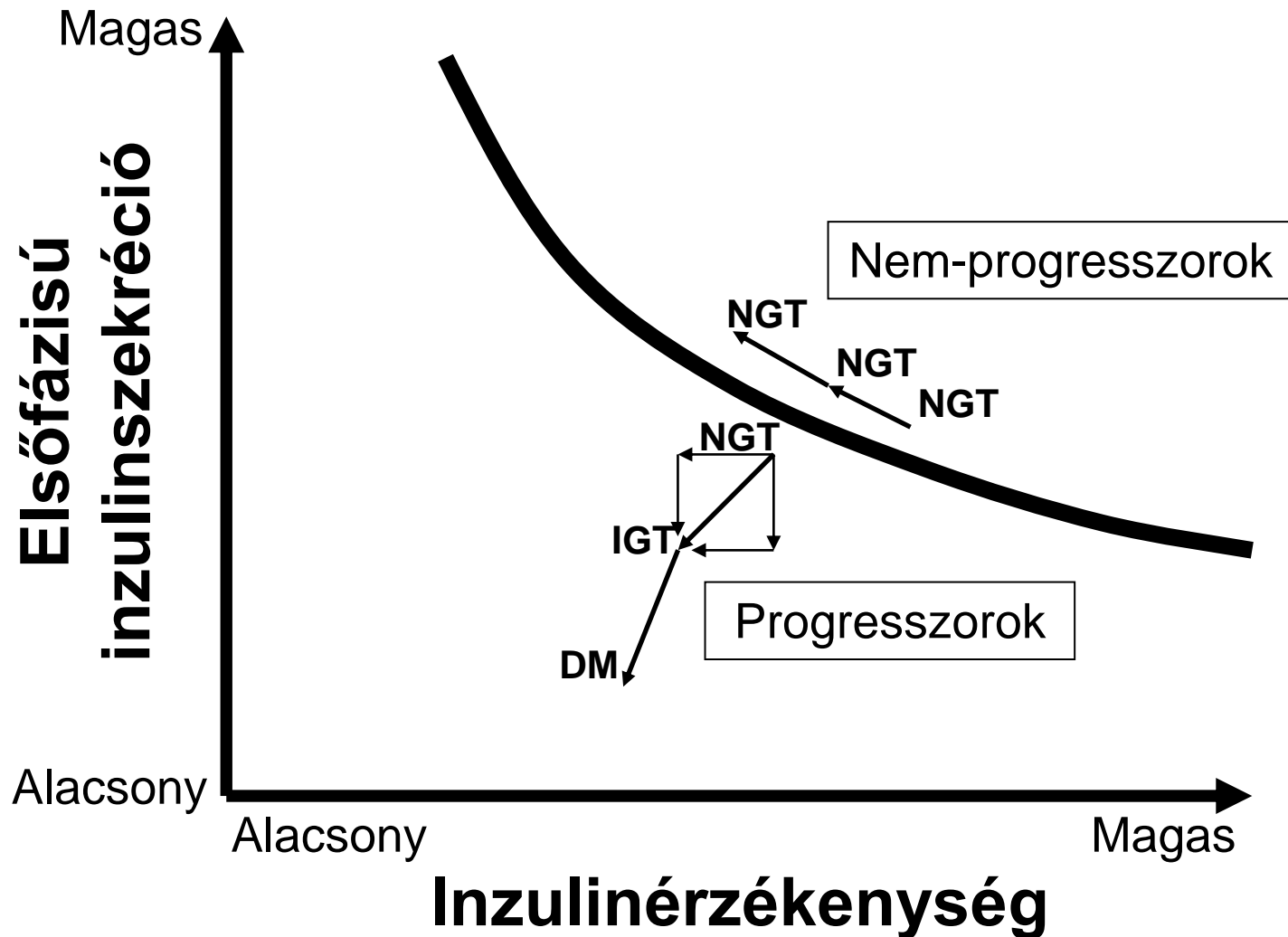
Az inzulin szekréciójának zavara



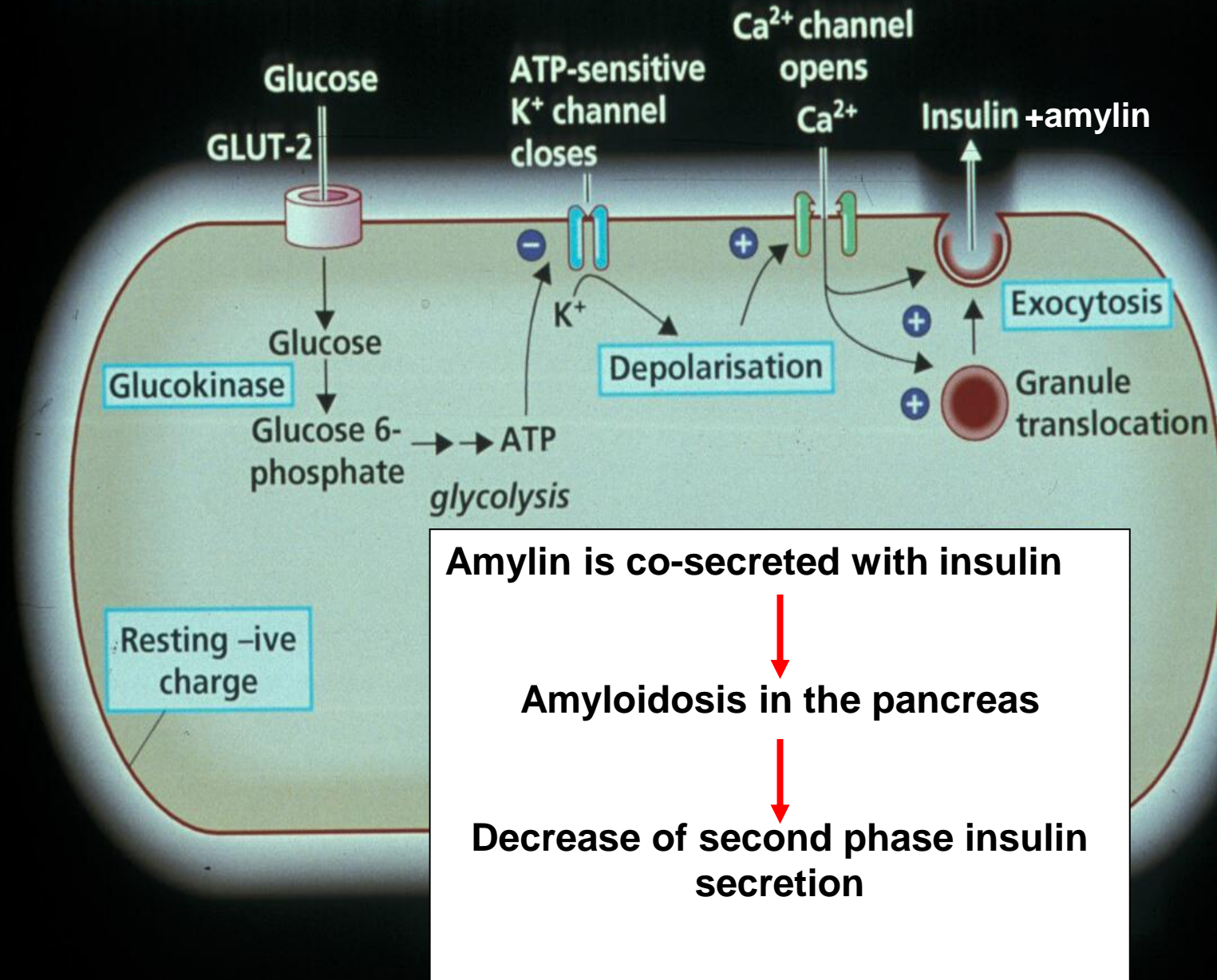
Az inzulin szekréciójának változása

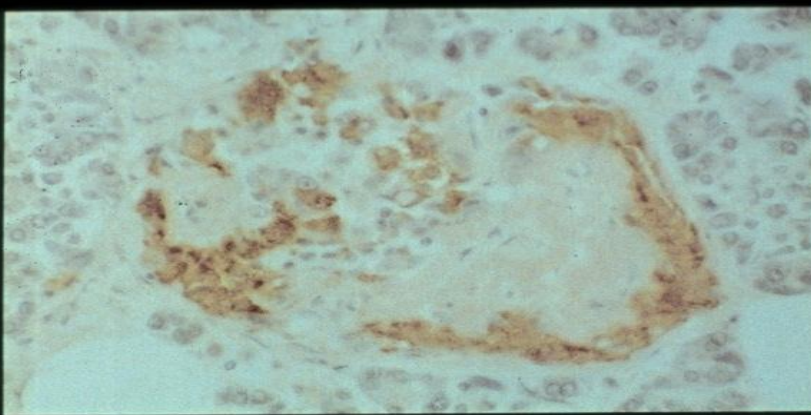


Progresszorok és nem-progresszorok a 2-es típusú diabetes mellitus szempontjából

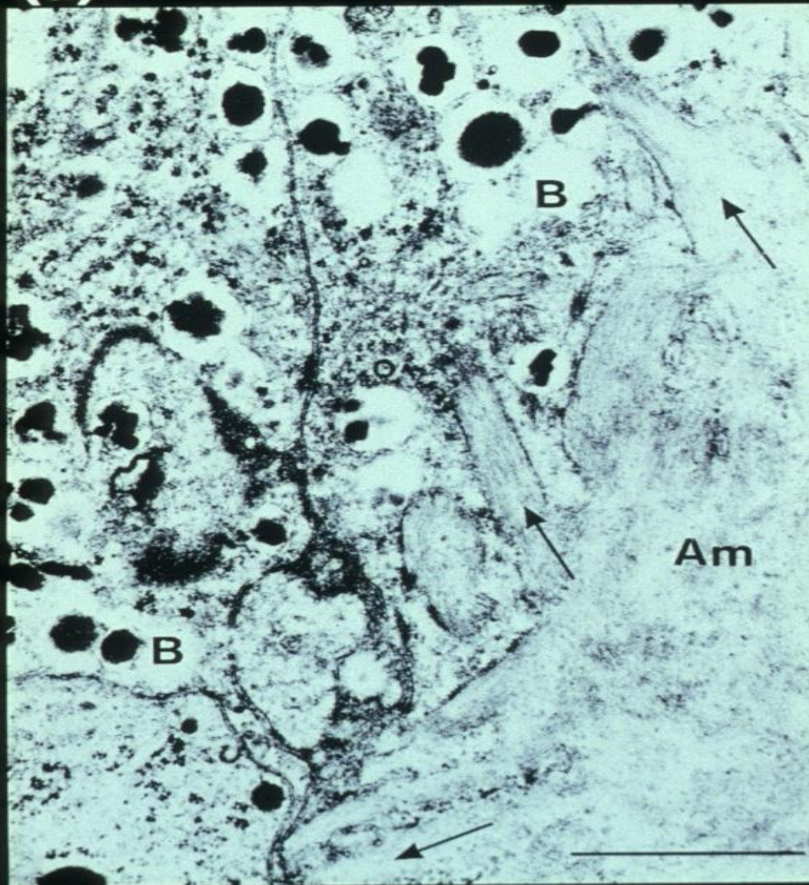


Mechanisms of glucose-stimulated insulin secretion





(a)



(b)

Az amilin-okozta lokális
amiloidózis a pancreasban.

2-es típusú diabetesben az
inzulintermelés **második**
fázisának elvesztéséhez
vezet.

Hiperglikémiát előidéző gyógyszerek

- Steroid
- Béta blokkoló
- Tiazid
- Atípusos antipszichotikum
- Calcineurin inhibitor
- Szimpatomimetikum
- Proteáz inhibitor

Az inzulin-rezisztencia „áttörés”-e

- 2-es típusú cukorbetegség diagnózisakor két hetes intenzív inzulin-kezelés hatására
 - Csökken az inzulin-rezisztencia
 - Utána akár évekig gyógyszer nélkül is jó a cukor

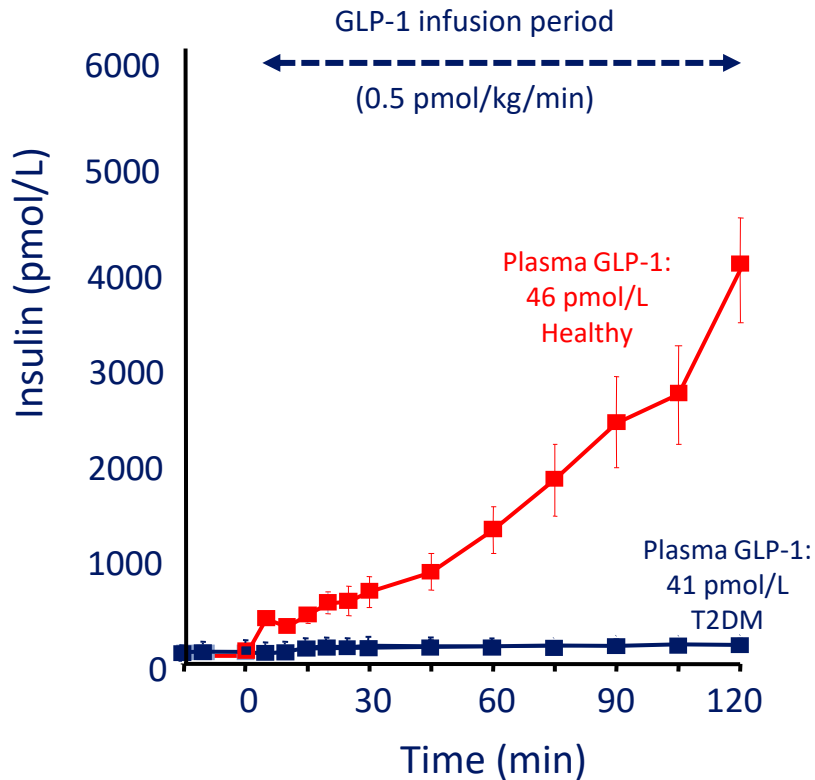


A GLP-1-rezisztencia

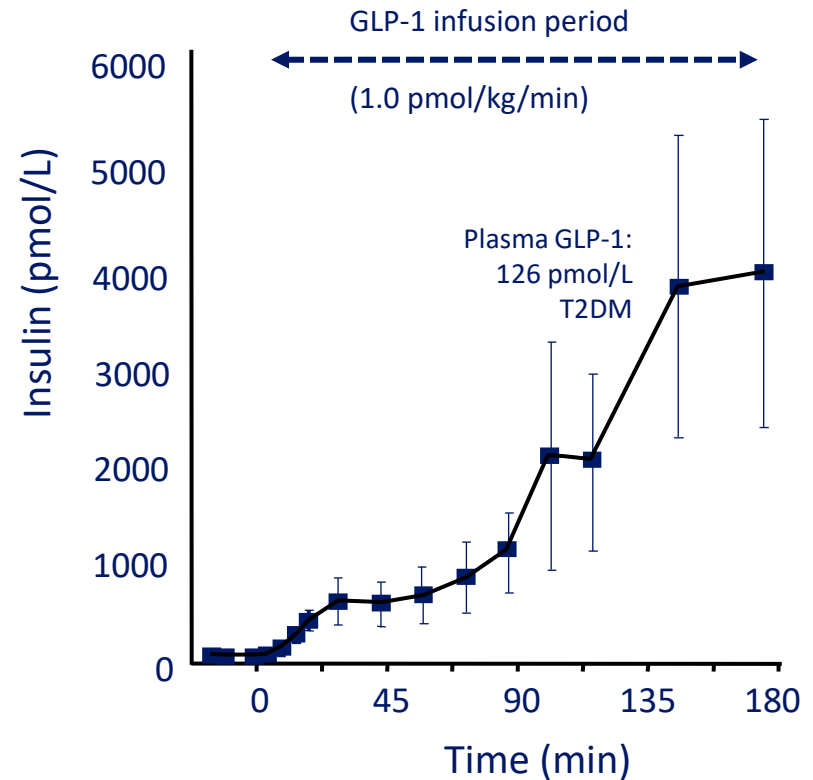


Bizonyíték humán vizsgálatból a GLP-1-rezisztenciára

Physiological levels of GLP-1¹
(15 mM hyperglycaemic clamp)



Pharmacological levels of GLP-1²
(15 mM hyperglycaemic clamp)



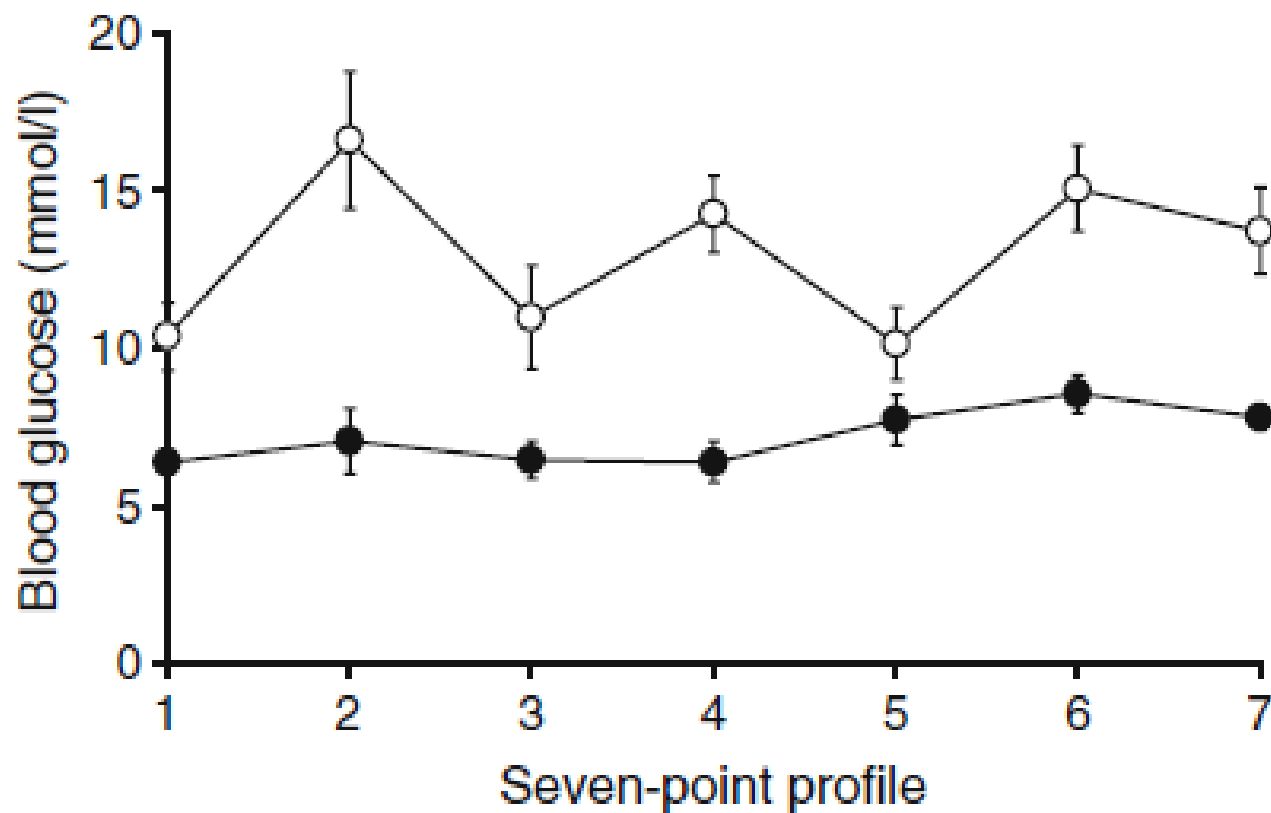
GLP-1, glucagon-like peptide 1, T2DM, type 2 diabetes mellitus

1. Højberg PV et al. *Diabetologia* 2009;52:199–207; 2. Vilsbøll T et al. *Diabetologia* 2002;45:1111–1119

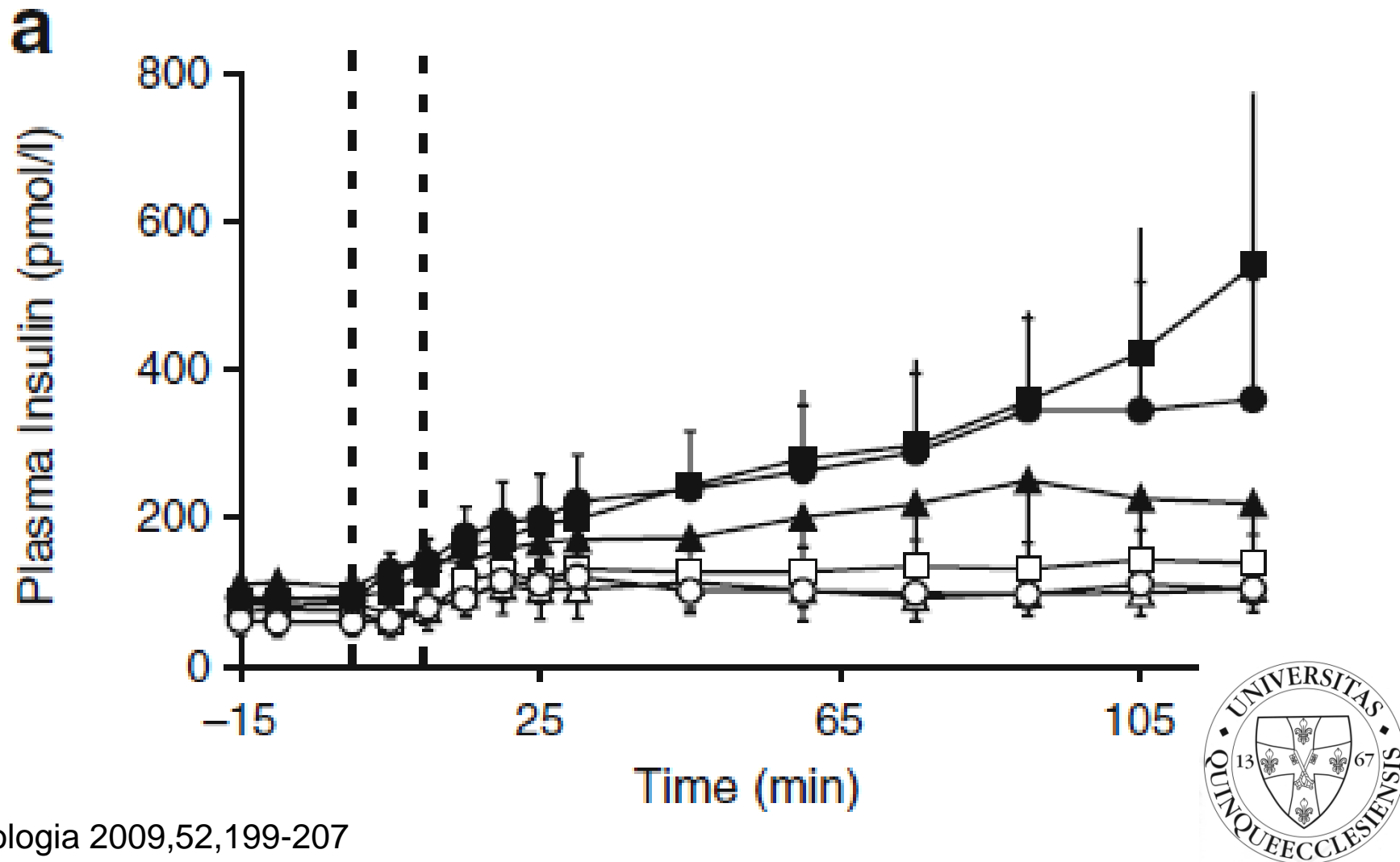
A GLP-1-rezisztencia áttörése



Vércukorprofil 4 hetes inzulinkezelés előtt (üres kör) és után (fekete kör)



A plazmainzulin GLP-1 hatására a 4-hetes euglikémia előtt (üres), után (tele négyzet), GIP hatására (üres és tele kör) és fizsó hatására (üres és tele háromszög) T2DM-ben



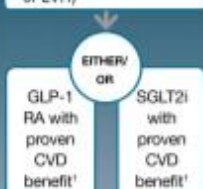
FIRST-LINE Therapy is Metformin and Comprehensive Lifestyle (including weight management and physical activity)

INDICATORS OF HIGH-RISK OR ESTABLISHED ASCVD, CKD, OR HF¹

CONSIDER INDEPENDENTLY OF BASELINE A1C, INDIVIDUALIZED A1C TARGET, OR METFORMIN USE*

+ASCVD/Indicators of High Risk

- Established ASCVD
- Indicators of high ASCVD risk (age ≥ 55 years with coronary, carotid, or lower-extremity artery stenosis $>50\%$, or LVH)



If A1C above target

If further intensification is required or patient is unable to tolerate GLP-1 RA and/or SGLT2i, choose agents demonstrating CV benefit and/or safety:

- For patients on a GLP-1 RA, consider adding SGLT2i with proven CVD benefit and vice versa¹
- TZD²
- DPP-4i if not on GLP-1 RA
- Basal insulin³
- SU⁴

+HF

Particularly HFrEF (LVEF $<45\%$)

SGLT2i with proven benefit in this population^{5,6,7}

+CKD

DKD and Albuminuria⁸

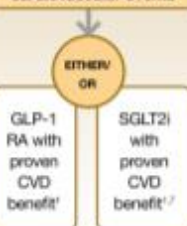
PREFERABLY

SGLT2i with primary evidence of reducing CKD progression

OR
SGLT2i with evidence of reducing CKD progression in CVOTs^{9,10}

OR
GLP-1 RA with proven CVD benefit¹ if SGLT2i not tolerated or contraindicated

For patients with T2D and CKD⁸ (e.g., eGFR <60 mL/min/1.73 m²) and thus at increased risk of cardiovascular events



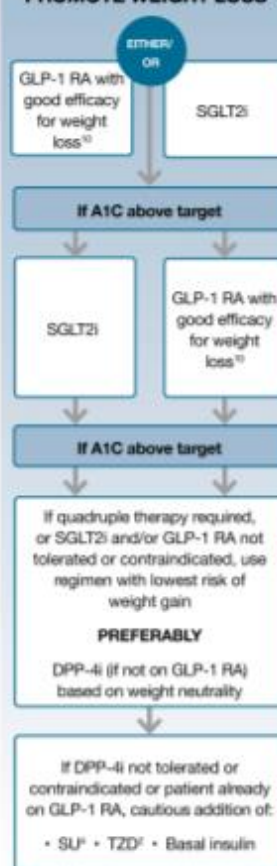
NO

IF A1C ABOVE INDIVIDUALIZED TARGET PROCEED AS BELOW

COMPELLING NEED TO MINIMIZE HYPOGLYCEMIA



COMPELLING NEED TO MINIMIZE WEIGHT GAIN OR PROMOTE WEIGHT LOSS



COST IS A MAJOR ISSUE^{11,12}



- Proven CVD benefit means it has label indication of reducing CVD events
- Low dose may be better tolerated though less well studied for CVD effects
- Degludec or U-100 glargine have demonstrated CVD safety
- Choose later generation SU to lower risk of hypoglycemia; glimepiride has shown similar CV safety to DPP-4i
- Be aware that SGLT2i labelling varies by region and individual agent with regard to indicated level of eGFR for initiation and continued use
- Empagliflozin, canagliflozin, and dapagliflozin have shown reduction in HF and to reduce CKD progression in CVOTs. Canagliflozin and dapagliflozin have primary renal outcome data. Dapagliflozin and empagliflozin have primary heart failure outcome data.

- Proven benefit means it has label indication of reducing heart failure in this population
- Refer to Section 11: Microvascular Complications and Foot Care
- Degludec / glargine U-300 < glargine U-100 / detemir < NPH insulin
- Semaglutide > liraglutide > dulaglutide > exenatide > lixisenatide
- If no specific comorbidities (i.e., no established CVD, low risk of hypoglycemia, and lower priority to avoid weight gain or no weight-related comorbidities)
- Consider country- and region-specific cost of drugs. In some countries TZDs are relatively more expensive and DPP-4i are relatively cheaper.

† Acted on whenever these become new clinical considerations regardless of background glucose-lowering medications.
 * Most patients enrolled in the relevant trials were on metformin at baseline as glucose-lowering therapy.

FIRST-LINE Therapy is Metformin and Comprehensive Lifestyle (including weight management and physical activity)

NO

INDICATORS OF HIGH-RISK OR ESTABLISHED ASCVD, CKD, OR HF¹



CONSIDER INDEPENDENTLY OF BASELINE A1C, INDIVIDUALIZED A1C TARGET, OR METFORMIN USE*

+ASCVD/Indicators of High Risk

- Established ASCVD
- Indicators of high ASCVD risk (age ≥ 55 years with coronary, carotid, or lower-extremity artery stenosis $>50\%$, or LVH)



If A1C above target

If further intensification is required or patient is unable to tolerate GLP-1 RA and/or SGLT2i, choose agents demonstrating CV benefit and/or safety:

- For patients on a GLP-1 RA, consider adding SGLT2i with proven CVD benefit and vice versa¹
- TZD²
- DPP-4i if not on GLP-1 RA
- Basal insulin³
- SU⁴

+HF

Particularly HFrEF (LVEF $<45\%$)

SGLT2i with proven benefit in this population^{5,6,7}

+CKD

DKD and Albuminuria⁸

NO

PREFERABLY

SGLT2i with primary evidence of reducing CKD progression

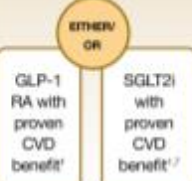
OR

SGLT2i with evidence of reducing CKD progression in CVOts^{9,10}

OR

GLP-1 RA with proven CVD benefit¹ if SGLT2i not tolerated or contraindicated

For patients with T2D and CKD⁹ (e.g., eGFR <60 mL/min/1.73 m²) and thus at increased risk of cardiovascular events



- Proven CVD benefit means it has label indication of reducing CVD events
- Low dose may be better tolerated though less well studied for CVD effects
- Degludec or U-100 glargine have demonstrated CVD safety
- Choose later generation SU to lower risk of hypoglycemia; glimepiride has shown similar CV safety to DPP-4i
- Be aware that SGLT2i labelling varies by region and individual agent with regard to indicated level of eGFR for initiation and continued use
- Empagliflozin, canagliflozin, and dapagliflozin have shown reduction in HF and to reduce CKD progression in CVOts. Canagliflozin and dapagliflozin have primary renal outcome data. Dapagliflozin and empagliflozin have primary heart failure outcome data.

FIRST-LINE Therapy is Metformin and Comprehensive Lifestyle (including weight management and physical activity)

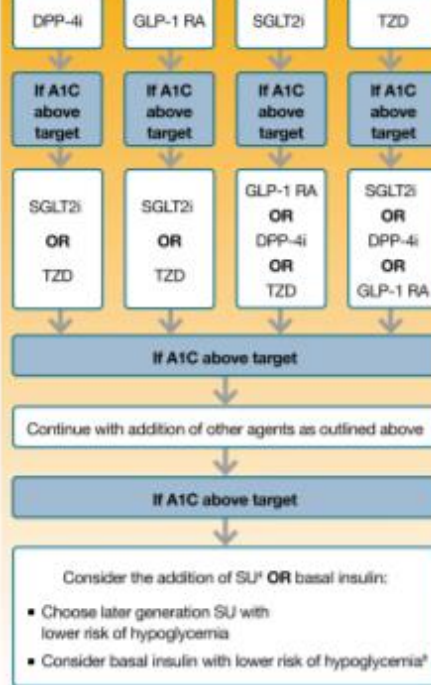
INDICATORS OF HIGH-RISK OR ESTABLISHED ASCVD, CKD, OR HF†

NO

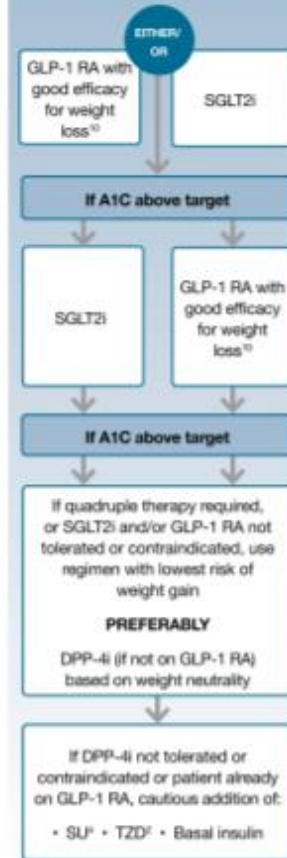


IF A1C ABOVE INDIVIDUALIZED TARGET PROCEED AS BELOW

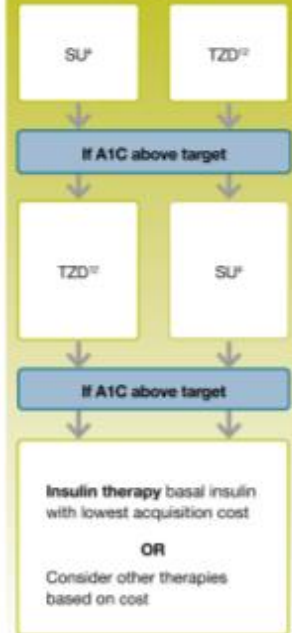
COMPELLING NEED TO MINIMIZE HYPOGLYCEMIA



COMPELLING NEED TO MINIMIZE WEIGHT GAIN OR PROMOTE WEIGHT LOSS



COST IS A MAJOR ISSUE^{11,12}



7. Proven benefit means it has label indication of reducing heart failure in this population

8. Refer to Section 11: Microvascular Complications and Foot Care

9. Degludec / glargine U-300 < glargine U-100 / detemir < NPH insulin

10. Semaglutide > liraglutide > dulaglutide > exenatide > lixisenatide

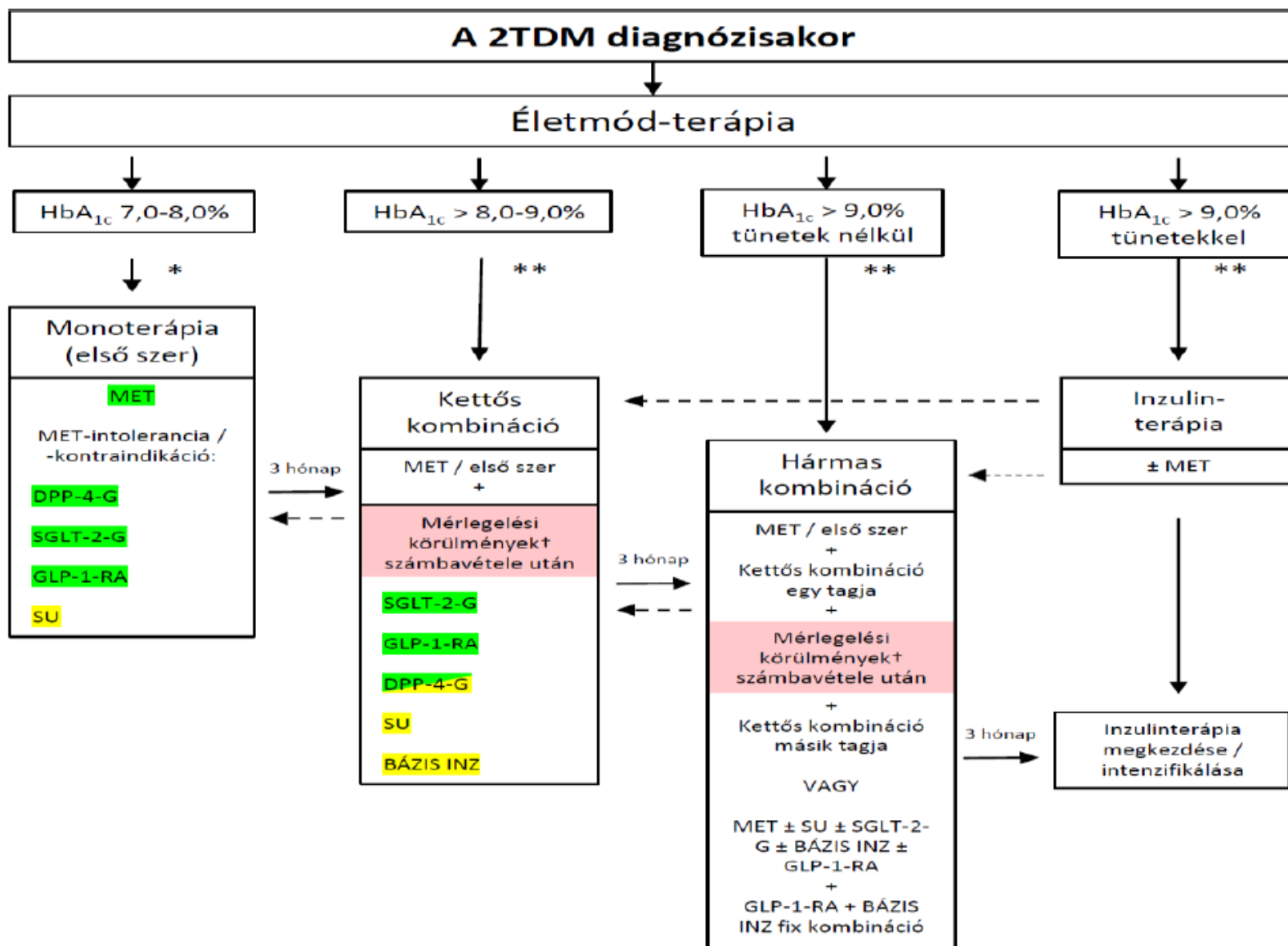
11. If no specific comorbidities (i.e., no established CVD, low risk of hypoglycemia, and lower priority to avoid weight gain or no weight-related comorbidities)

12. Consider country- and region-specific cost of drugs. In some countries TZDs are relatively more expensive and DPP-4i are relatively cheaper.

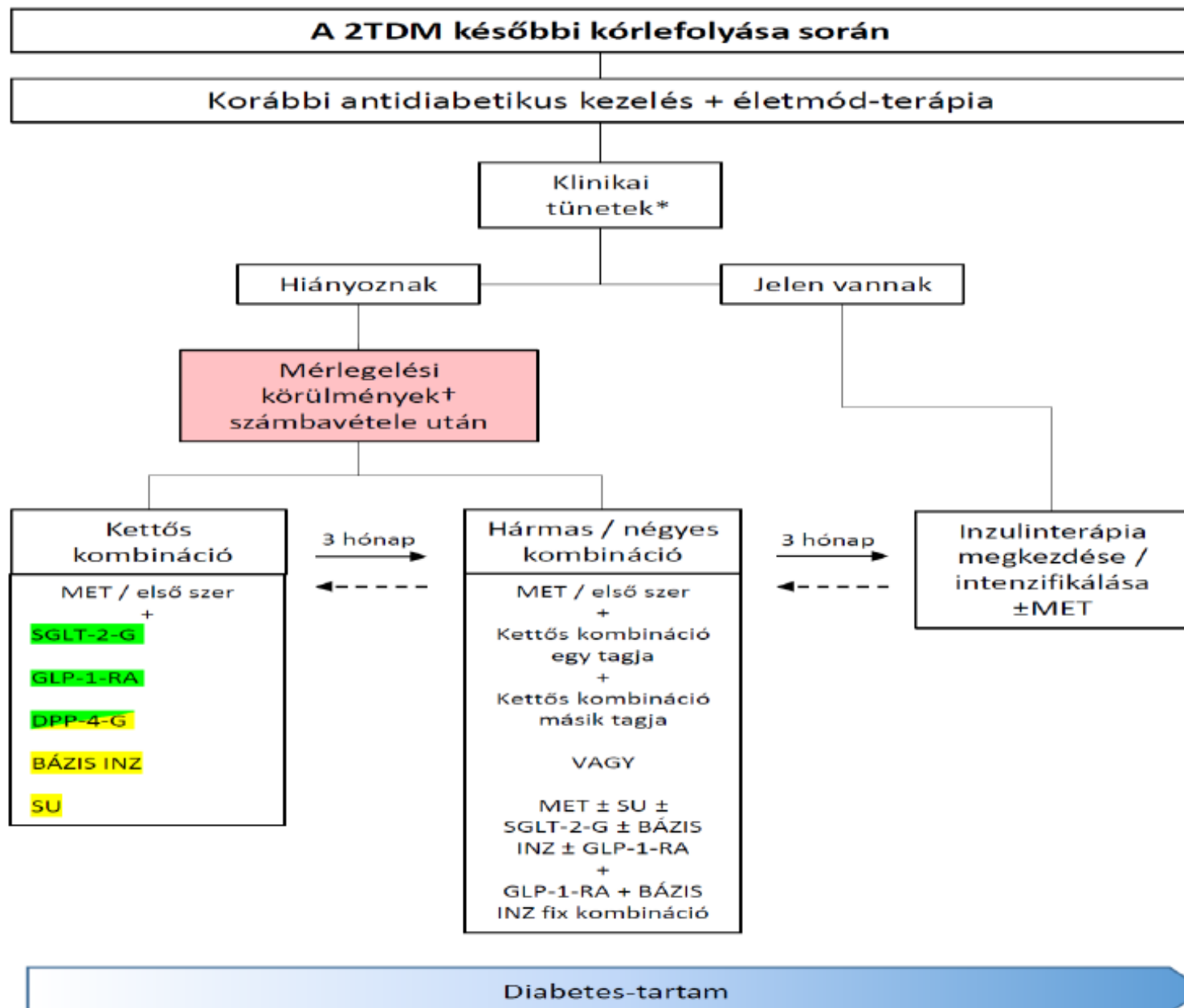
† Actioned whenever these become new clinical considerations regardless of background glucose-lowering medications.

* Most patients enrolled in the relevant trials were on metformin at baseline as glucose-lowering therapy.

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



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



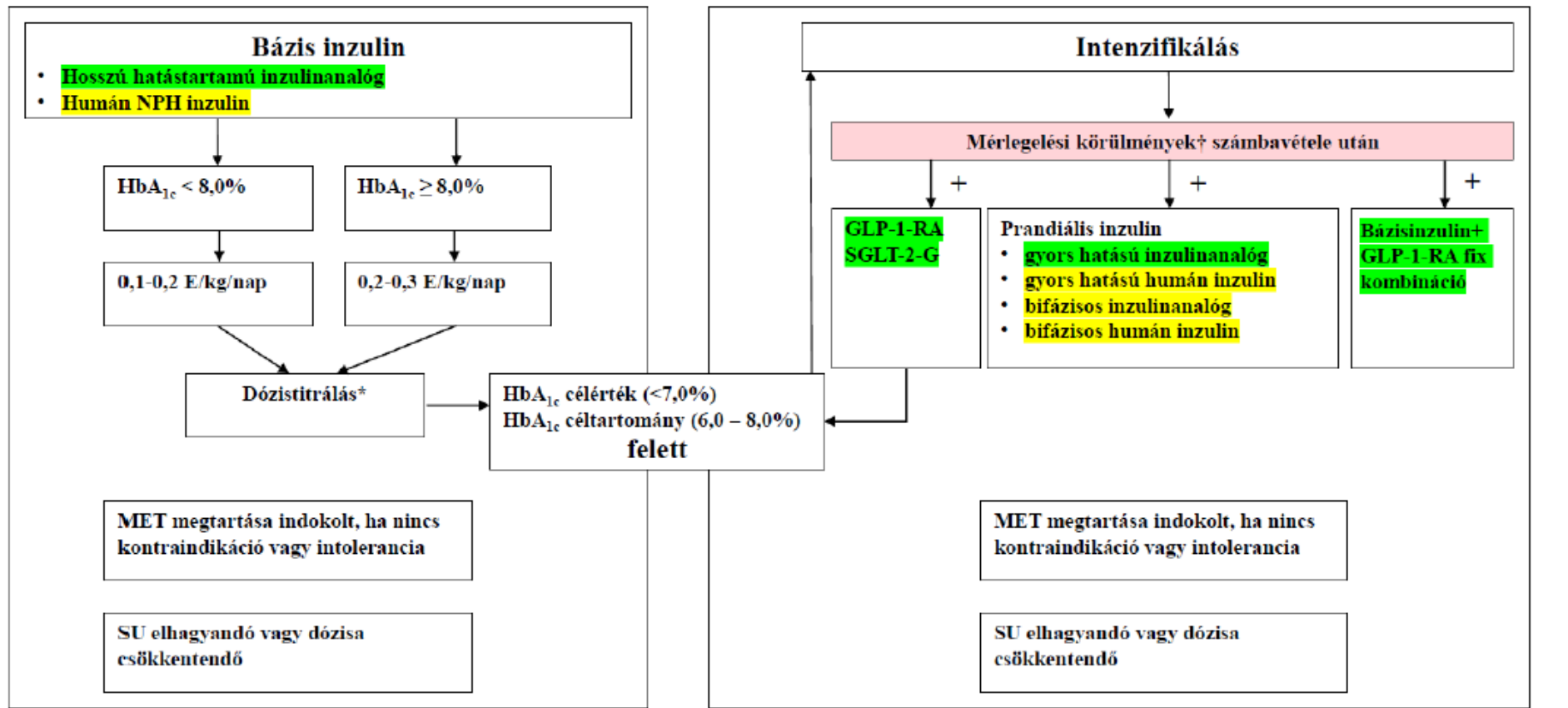
12. táblázat. A 2-es típusú diabetes kezelésében használatos antidiabetikumok adásakor mérlegelendő körülmények

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

13. táblázat. Preferálandó antidiabetikus terápia 2-es típusú diabetesben

Kardiovaszkuláris megbetegedés vagy nagy/igen nagy kockázat esetén MET + GLP-1-RA* MET + SGLT-2-G** *liraglutid, semaglutid, dulaglutid, **empagliflozin, dapagliflozin
Szívelégtelenség esetén MET + SGLT-2-G* *empagliflozin, dapagliflozin
Fokozott hypoglykaemia-kockázat esetén: MET + GLP-1-RA MET + SGLT-2-G MET + DPP-4-G MET + inzulinanalógok (ha inzulinterápia szükséges)
Testsúlyfelesleg/elhízás esetén: MET + GLP-1-RA MET + SGLT-2-G
Veseptekció érdekében MET + SGLT-2-G MET + GLP-1-RA
Hypertonia esetén (de: a hypertóniát antihypertensív szerrel kell kezelni) MET + GLP-1-RA MET + SGLT-2-G
Financiális gondok esetén MET + SU MET + humán inzulin

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



A kijelölt kezelési célértéket individuálisan kell meghatározni.

A hyperglykaemia kezelésének megközelítése

Szigorúbb

Kevésbé szigorú

A beteg hozzáállása és a várható kezelési erőfeszítések

Erősen motivált, együttműködő, kiváló önellátási képesség

Kevésbé motivált, nem együttműködő, korlátozott önellátási képesség

A hypoglykaemiával vagy egyéb mellékhatással potenciálisan összefüggő kockázatok

Kicsi

Nagy

Betegségtartam

Újonnan diagnosztizált

Hosszú ideje fennálló

Várható élettartam

Hosszú

Rövid

Fontos társbetegségek

Nincs

Kevés/enyhe

Súlyos

Kialakult érrendszeri szövődmények

Nincs

Kevés/enyhe

Súlyos

Anyagi források, támogatási rendszer

Könnyen elérhető

Korlátozott

Célérték, céltartomány

- A sokat hangoztatott glykaemiás kezelés célérték ($\text{HbA}_{1c} < 7,0\%$)
- A kezelési cél lehet ennél szigorúbb (alacsonyabb HbA_{1c} -érték)
- Engedékenyebb (olykor a $8,0\%$ feletti HbA_{1c} -célérték is elfogadható).
- Így helyesebb glykaemiás kezelési célérték ($\text{HbA}_{1c} < 7,0\%$) helyett kezelési céltartományról (HbA_{1c} $6,0$ - $8,0\%$) beszélni.

Metabolikus szindróma

Mért változó	Kóros érték
Kóros haskőrfogat*	etnikum- és ország-specifikus értékek (ld. 4. táblázat)
Kóros triglyceridérték (vagy emiatt folytatott gyógyszeres kezelés**)	$\geq 1,70$ mmol/l
Kóros HDL-cholesterinérték (vagy emiatt folytatott gyógyszeres kezelés**)	$< 1,0$ mmol/l (férfiak) $< 1,3$ mmol/l (nők)
Kóros vérnyomásérték (vagy emiatt folytatott gyógyszeres kezelés)	≥ 130 Hgmm systolés és/vagy ≥ 85 Hgmm diastolés érték
Kóros éhomi vércukor (vagy emiatt folytatott gyógyszeres kezelés***)	$\geq 5,6$ mmol/l

2-es típusú diabetes mellitus

2-es típusú diabetes mellitus

- A betegek nagy része inzulin nélkül is életben marad, de sokuknak inzulinra van szüksége
- A betegek öregebbek és rendszerint obesek
- Mikro- és makrovaszkuláris szövődmények
- Nem enyhe diabetes!

Diéta (1-es és 2-es típus)

- Energia: 25-35 kcal/ts kg/nap
- Protein: 0,8-1 g/ts kg/nap
(~4 kcal/g)
- Szénhidrát: A teljes energia 50%-a
(~4 kcal/g)
- A maradék energiát a zsír adja
(~9 kcal/g)

Példa

- Testsúly: 70 kg, normális BMI és haskörfogat, közepes fizikai aktivitás
- Energia szükséglet: $25 \times 70 \sim \underline{1800 \text{ kcal}}$
- Protein (0.8-1 g/kg/nap) energia: $4 \times \underline{70} \sim 300 \text{ kcal}$ (marad 1500 kcal)
- Szénhidrát (50%): $1800 \times 0,5 = 900 \text{ kcal} / 4 = \underline{220 \text{ g/nap}}$
- Zsír: $1800 - (300 + 900) = 600 \text{ kcal} / 9 = \underline{70 \text{ g/nap}}$
- Tehát a diéta: 1800 kcal, 70 g fehérje, 220 g szénhidrát, 70 g zsír.

Szulfanilureák

A szulfanilureák alkalmazása a kísérőbetegségek szerint

	CHD	Arrhythmia	Claudication	Micro Vascul.	Májbetegség	Veseelégtelenség
Glibenclamide (Gilemal)	-	X	-	-	X	-
Glimepiride (Amaryl)	X	X	-	-	-	X
Gliclazide (Diaprel)	X	-	X	X	X	X
Glipizide (Minidiab)	-	-	-	-	X	X
Gliquidone (Glurenorm)	-	-	-	-	-	X

PPAR γ agonisták = thiazolidin-dionok =
glitazonok =inzulinérzékenyítők

- PPAR γ = peroxisome proliferator-activated receptor γ
- ~~Rosiglitazon–Avandia~~
- Pioglitazon

Glinidek vagy prandiális glukóz-regulátorok

Nateglinide
(Starlix)

Repaglinide
(Novonorm)

Alfa-glukozidáz gátlók

- Acarbos (Glucobay)
- Indikációk: 2-es típusú diabetes

Biguanidok

- Metformin
(Merckformin, Maformin, Adimet, Meforal, Meglucon, Metrivin, Metfogamma, stb.)

~~Buformin
(Adebit)~~

Adagját feltitráljuk

- Alacsony dózissal (1-2x500-850 mg/nap) kezdünk
- A maximumot (3x850mg/nap) hetek alatt érjük el

A metformin ellenjavallatai

- Szervi elégtelenségek:
 - Vese- (GFR<30 ml/perc/1,73m²)
 - Máj-
 - Szív-
 - Légzési elégtelenség
- Pancreatitis
- Jód-kontrasztanyagok röntgen

Jód-kontrasztanyagok röntgen esetén

Tervezett vizsgálat:

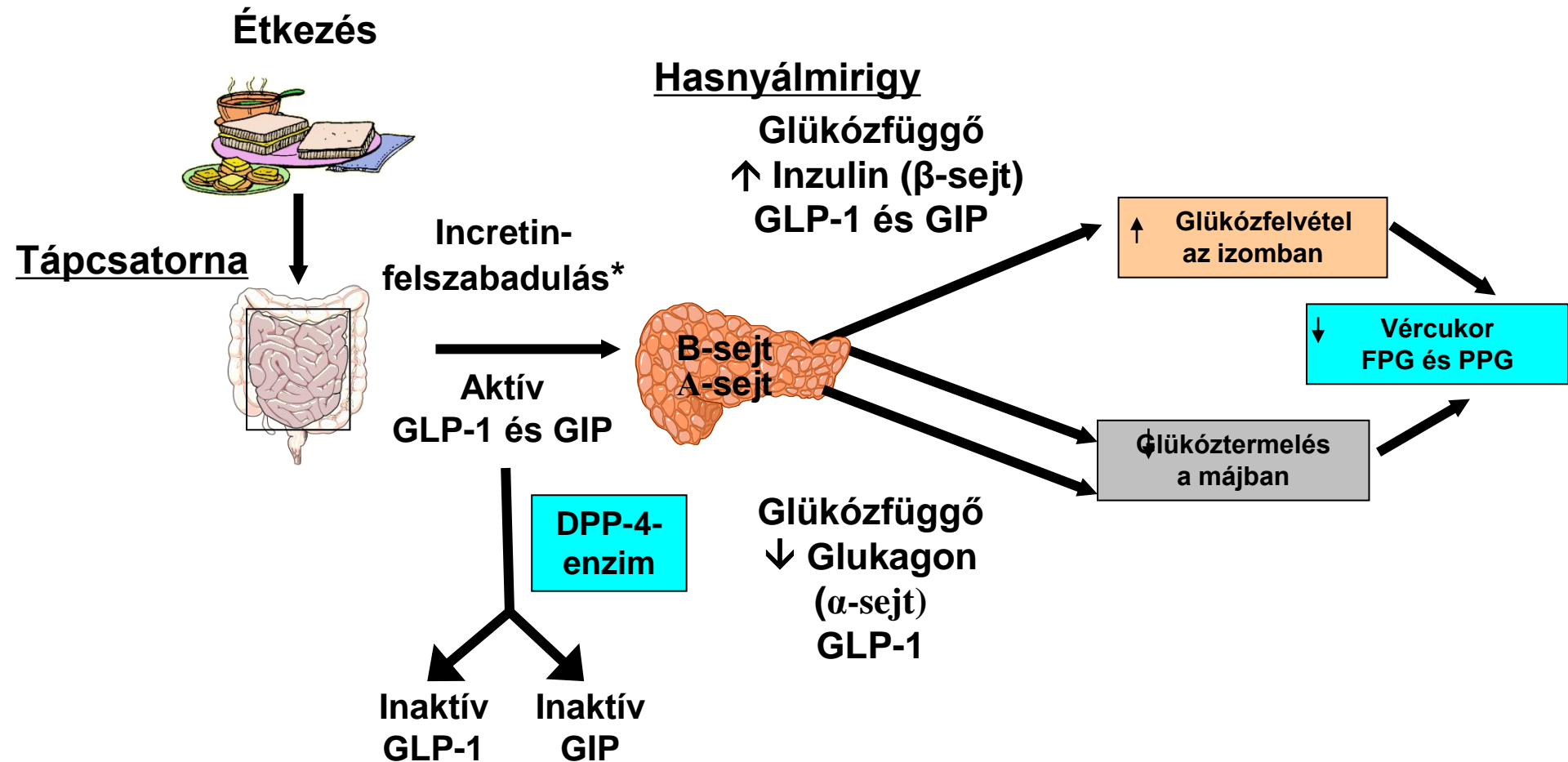
- Két nappal korábban a metformint kihagyni
- A vizsgálat után két nappal vesefunkció ellenőrzés, ha normál
- Újrakezdhető

Jód-kontrasztanyagok röntgen esetén

Akut vizsgálat:

- Hidrálás
- N-acetilcystein 1200 mg/nap

Az incretinek szerepe a glükóz-háztartás fenntartásában



A GLP-1 és GIP incretinhormonok hatása

GLP-1

A tápcsatorna L-sejtek termelik (ileum és vastagbél)

Glükózfüggő módon stimulálja a β -sejt inzulinszekrécióját

Gátolja a gyomor ürülését

Csökkenti a táplálékbevitelt és a testsúlyt

Glükózfüggő módon gátolja az α -sejt glukagonszekrécióját

Serkenti a β -sejt-proliferációt (preklinikai adatok)

GIP

A tápcsatorna K-sejtek termelik (duodenum)

Glükózfüggő módon stimulálja a β -sejt inzulinszekrécióját

Minimális hatása van a gyomorürülésre

Nincs jelentős hatása a testsúlyra

Nem gátolja az α -sejt glukagonszekrécióját

Serkenti a β -sejt-proliferációt (preklinikai adatok)

Lehetőségek a GLP-1-hatás terápiás érvényesítésében

- Élettani GLP-1-hatás elnyújtása (lebomlás gátlása)

DPP-4-gátlók: sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin, linagliptin, alogliptin

- Szintetikus GLP-1-receptor-agonisták

DPP-4-rezisztens hatóanyagok: liraglutid, exenatid, lixiszenatid, dulaglutid, semaglutid

- GLP-1/GIP együttes hatása

ORIGINAL INVESTIGATION

Open Access

Exenatide induces aortic vasodilation increasing hydrogen sulphide, carbon monoxide and nitric oxide production

Eszter Sélley¹, Szilárd Kun¹, István András Szijártó², Boglárka Laczy¹, Tibor Kovács¹, Ferenc Fülöp³, István Wittmann^{1*}

Artery Research (2015) 11, 1–9



ELSEVIER

Available online at www.sciencedirect.com

ScienceDirect

journal homepage: www.elsevier.com/locate/artres



Complex vasoactivity of liraglutide. Contribution of three gasotransmitters

Eszter Sélley^a, Gergő A. Molnár^a, Szilárd Kun^a,
István András Szijártó^b, Boglárka Laczy^a, Tibor Kovács^a,
Ferenc Fülöp^c, István Wittmann^{a,*}

^a 2nd Department of Medicine and Nephrological Center, University of Pécs, Pécs, Hungary

^b Medical Clinic for Nephrology and Internal Intensive Care, Charité Campus Virchow Klinikum and Experimental and Clinical Research Center (ECRC), Max Delbrück Center for Molecular Medicine, Berlin, Germany

^c Institute of Pharmaceutical Chemistry, University of Szeged, Szeged, Hungary

Received 28 January 2015; received in revised form 6 March 2015; accepted 23 April 2015
Available online 9 May 2015

> *Horm Metab Res.* 2016 Jul;48(7):476-83. doi: 10.1055/s-0042-101794. Epub 2016 Mar 14.

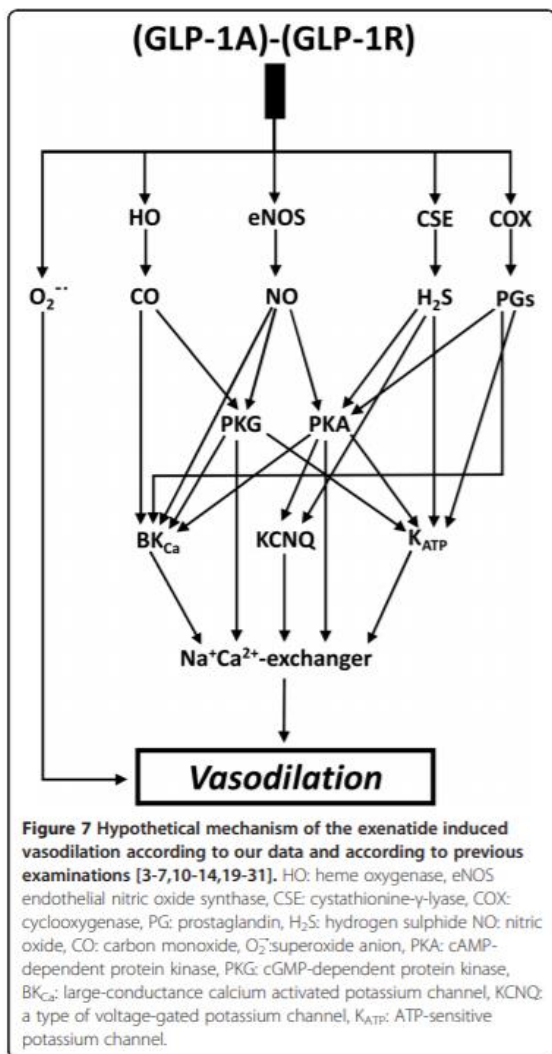
Vasodilator Effect of Glucagon: Receptorial Crosstalk Among Glucagon, GLP-1, and Receptor for Glucagon and GLP-1

E Sélley¹, S Kun¹, I A Szijártó², M Kertész¹, I Wittmann¹, G A Molnár¹

Affiliations — collapse

Affiliations

- 1 2nd Department of Medicine and Nephrological Center University of Pécs, Pécs, Hungary.
- 2 Medical Clinic for Nephrology and Internal Intensive Care, Charité Campus Virchow Klinikum and Experimental and Clinical Research Center (ECRC), Max Delbrück Center for Molecular Medicine, Berlin, Germany.



Az exenatid hatása
 NO-n,
 CO-n,
 szuperoxid szabad
 gyökön,
 prosztaglandinon,
H₂S-en,
 keresztül valósul meg

A liraglutid hatása
NO-n,
CO-n,
szuperoxid szabad
gyökön,
H₂O₂-n,
H₂S-en,
keresztül valósul
meg

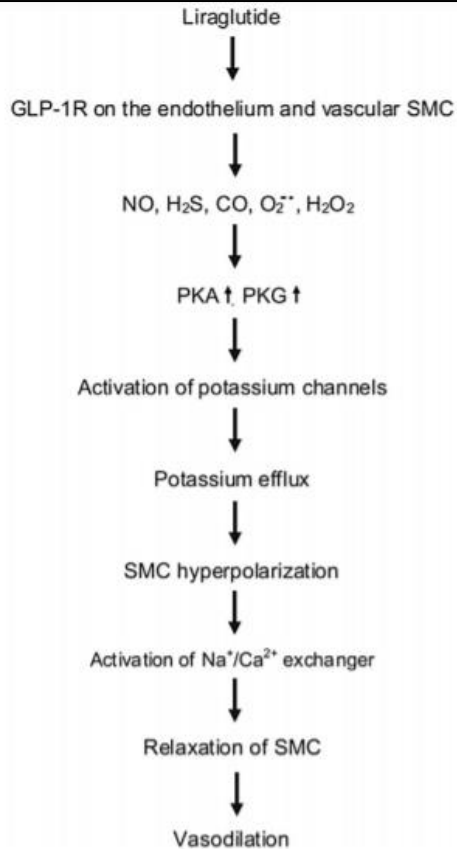
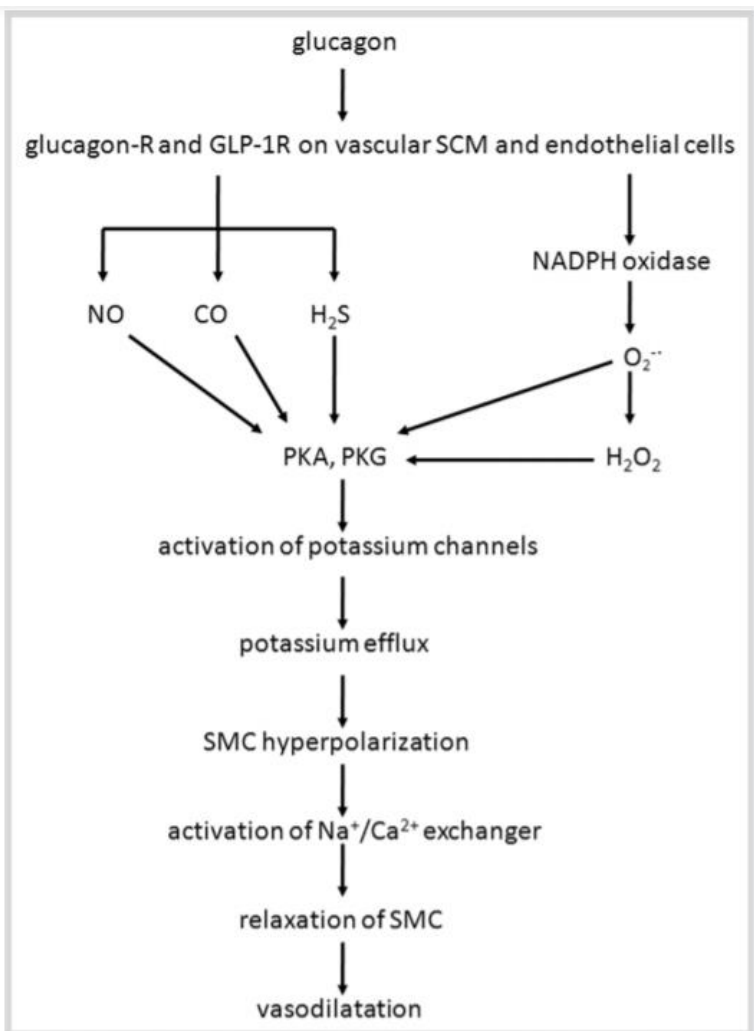


Figure 6 Hypothetical mechanism of liraglutide induced vasodilatation. NO: nitric oxide, H₂S: hydrogen sulfide, CO: carbon monoxide, O₂^{•-}: superoxide anion, H₂O₂: hydrogen peroxide, PKA: cAMP-dependent protein kinase, PKG: cGMP-dependent protein kinase, SMC: smooth muscle cell.

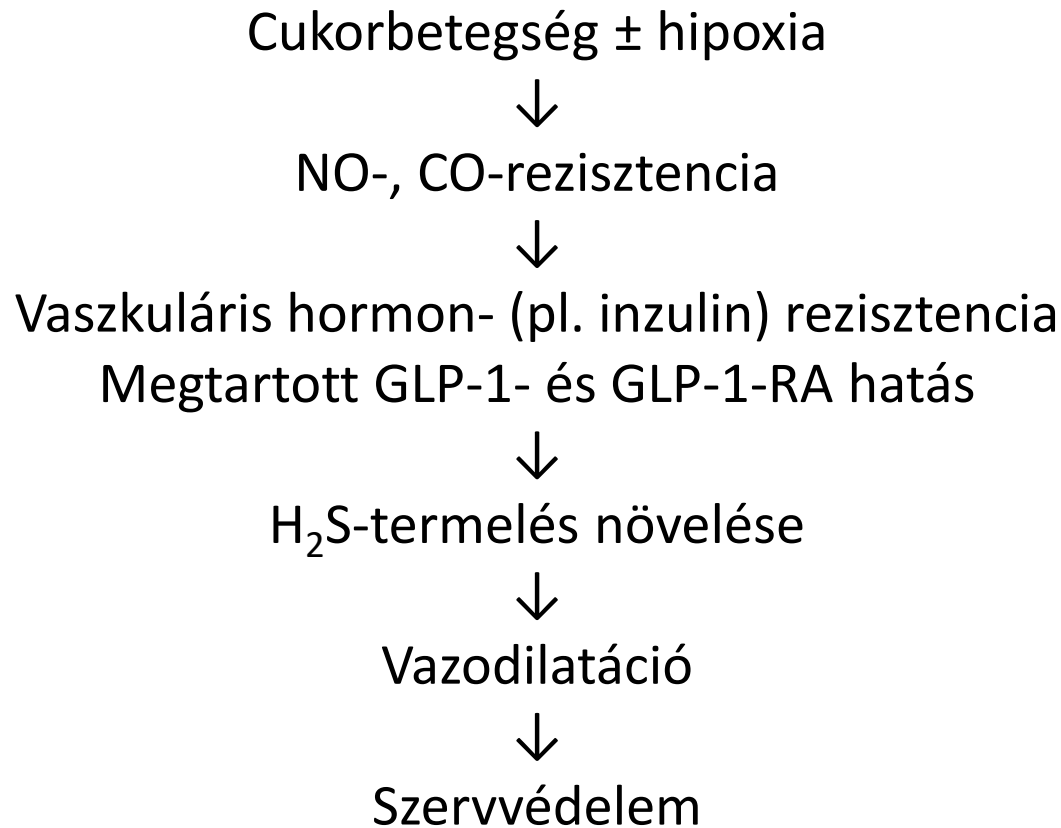


A GLP1 és a glukagon hatása a glukagon- és a GLP1R-on valósul meg.

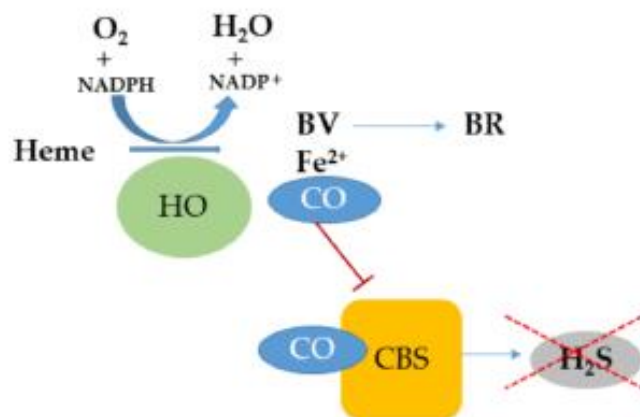
Mindegyik képes a másik receptorát aktiválni.

A hatása
NO-n,
CO-n,
szuperoxid szabad gyökön,
H₂O₂-n,
H₂S-en,
keresztül valósul meg

A GLP-1-RA-k hatékonysága cukorbetegségben és hipoxiában

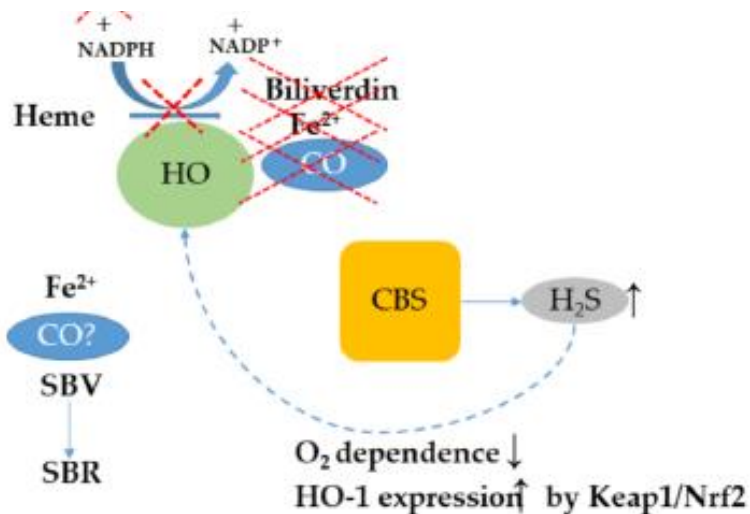


NORMOXIA



Normoxiában a CO gátolja a H₂S-termelést

HYPOXIA



Hipoxiában a H₂S-termelés felszabadul a gátlás alól

Cukorbetegségben oxidatív stressz van

NO + szabad gyök (szuperoid) = peroxinitrit

*Az NO vazodilatátor, peroxinitrit
vazokonstriktor*

*Tehát az eNOS-NO rendszer hatástalan
cukorbetegségben*

Hipoxiában kevés az oxigén, ezért

Sem NO

Sem CO

Túl sok szuperoxid (nem regulál)

Túl sok H_2O_2 (nem regulál)

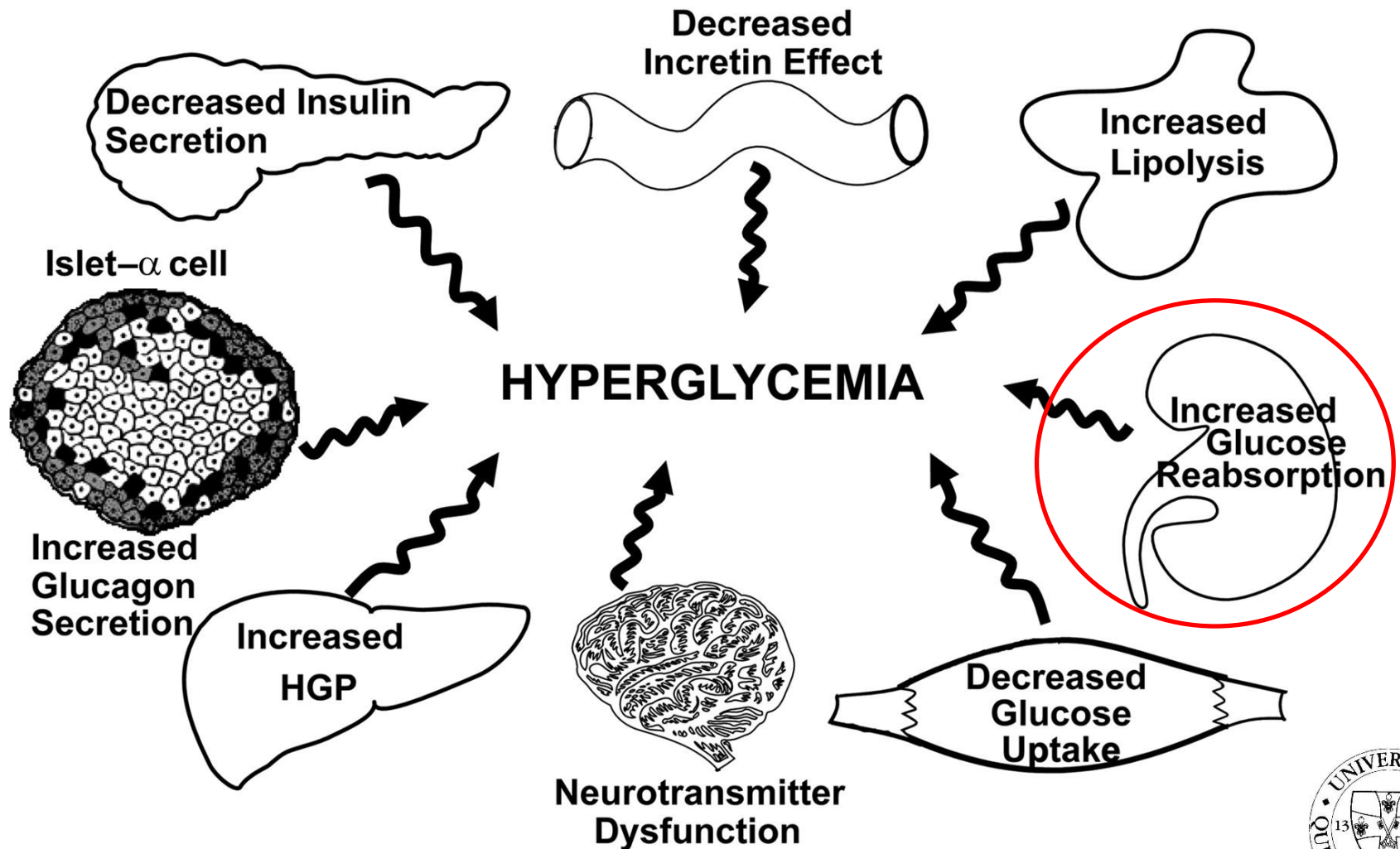
Csak a H_2S marad

Hatástalan vazodilatátor hormonok: Mert az eNOS-NO-n keresztül hatnak

- Inzulin
- C-peptid
- Acetilcholin
- Bradikinin
- ATP, ADP
- Leptin
- ANP
- Stb.

*Azok a hormonok, amelyek nem csak
az NO-n keresztül hatnak, hanem a H₂S-en át is,
azok atherosclerosis esetén is hatékonyak maradnak
pl. GLP-1-RA*

Az új hipotézis a diabetes mellitus patogenezisről



Nátrium-glukóz kotranszporter-2 (SGLT2) gátlása a cukorbetegség kezelésében

A vese glukóztanszporterei

	SGLT1	SGLT2
Lokalizáció	Vékonybél, vese proximális tubulus (S3)	Vese proximális tubulus (S1, S2)
Szubsztrát specificitás	Glukóz és galaktóz	Glukóz
Kinetika	$K_m \sim 0,2 \text{ mM}$ $V_{max} \sim 4 \text{ nM/min/mg protein}$	$K_m \sim 10 \text{ mM}$ $V_{max} \sim 10 \text{ nM/min/mg protein}$
Kapacitás	Alacsony	Magas



The sodium glucose cotransporter-2 inhibitors in type 2 diabetes

*Dapagliflozin
Canagliflozin
Empagliflozin
Ertugliflozin
Sotagliflozin*

Az SGLT-2-gátló-kezelés helye

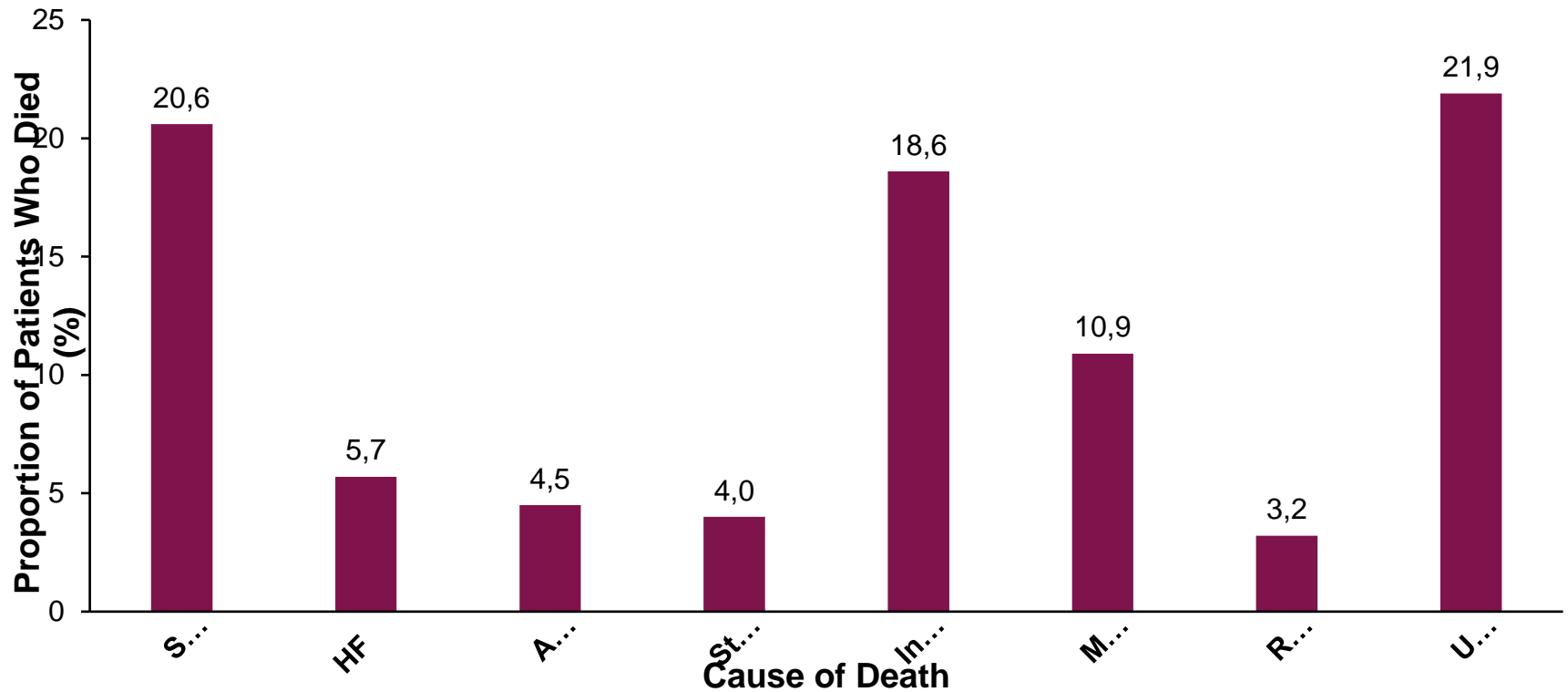
- 2nd line drugs?
- HbA1c-decrease: 0,5-0,8%
- Genital infection
- Weight loss
- No hypoglycaemia
- Decreased risk of CVD, CHF, CKD

Figyelembe veendő körülmények

- **Vesefunkció-ellenőrzés:**

- Az elkezdése előtt
- Alkalmazásakor évente
- Vesefunkciót befolyásoló gyógyszer előtt és alatt
- Ha az eGFR <60 ml/perc/1,73 m² alá esik, dózisát csökkenteni, eGFR <45 ml/perc/1,73 m² esetén el kell hagyni

Main Causes of Death in DAPA-CKD



A kettősnél nagyobb kombinációk kemény végpontjára nincs RCT-adat



- A legtöbb RCT metformin + egyéb kettős kombinációval készült a kemény végpontok tekintetében
- Mi a helyzet a ma már rutinszerűen alkalmazott hármas kombinációk kemény végpontjai esetében pl. metformin+DDP-4-G+SGLT2-G?

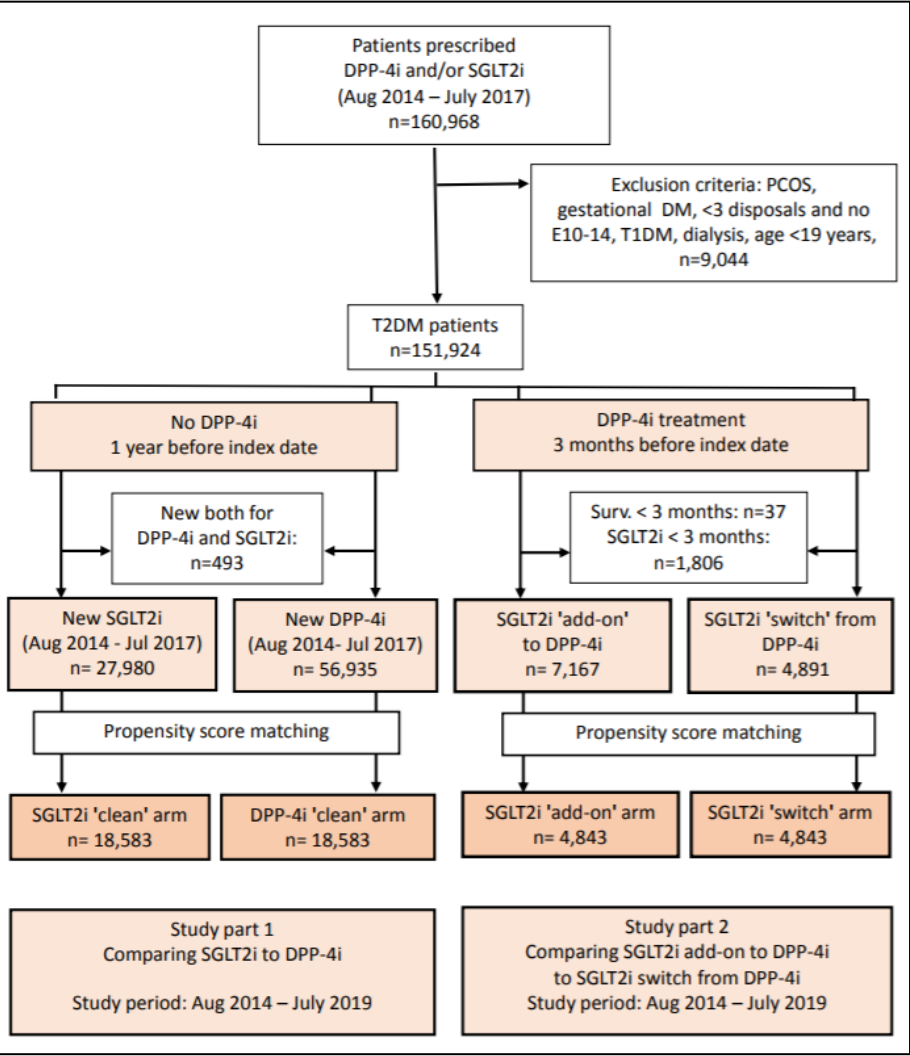
A halálozás főbb okai T2DM-ben

1. CVD
2. Tumor

Antidiabetikus kezelés és tumor?
(metformin)?

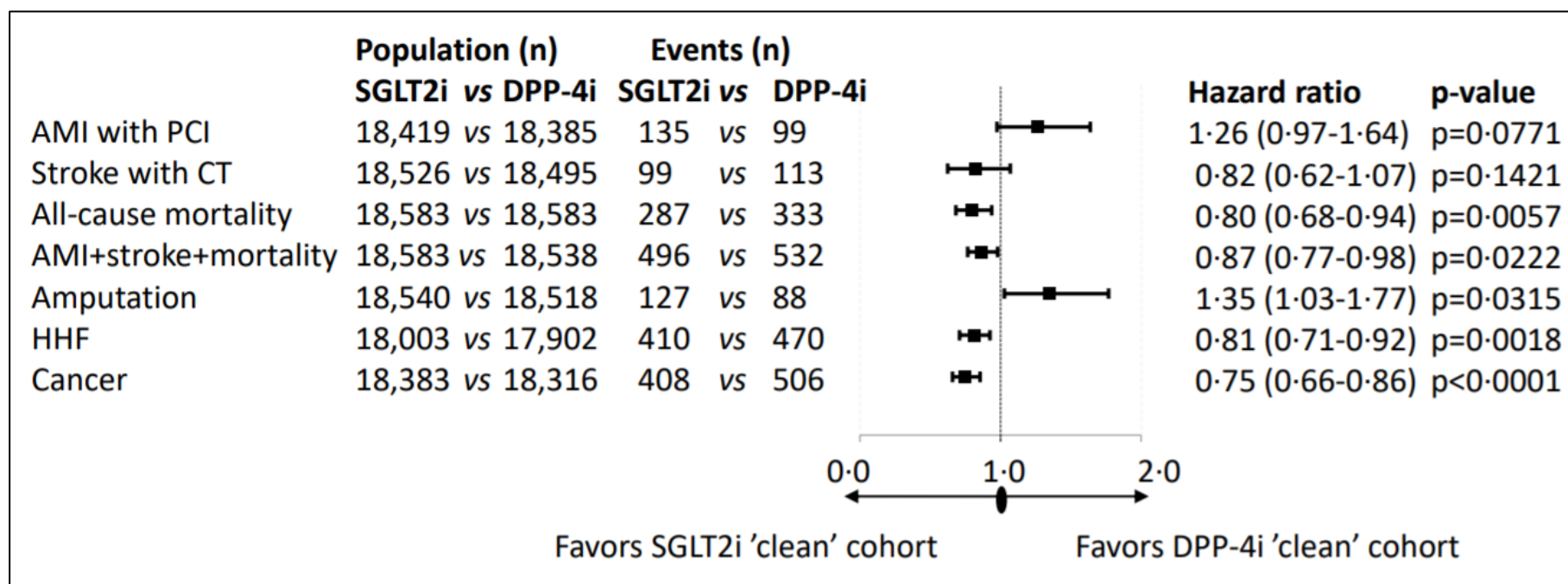
Risk of morbidity and mortality in patients with type 2 diabetes treated with sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor and/or dipeptidyl peptidase-4 inhibitor: a nationwide study

Gábor Sütő,¹ Gergő A Molnár ¹, György Rokszin,² Ibolya Fábián,² Zoltan Kiss,¹ Zoltán Szekanecz,³ Gyula Poór,⁴ György Jermendy,⁵ Peter Kempler,⁶ István Wittmann ¹

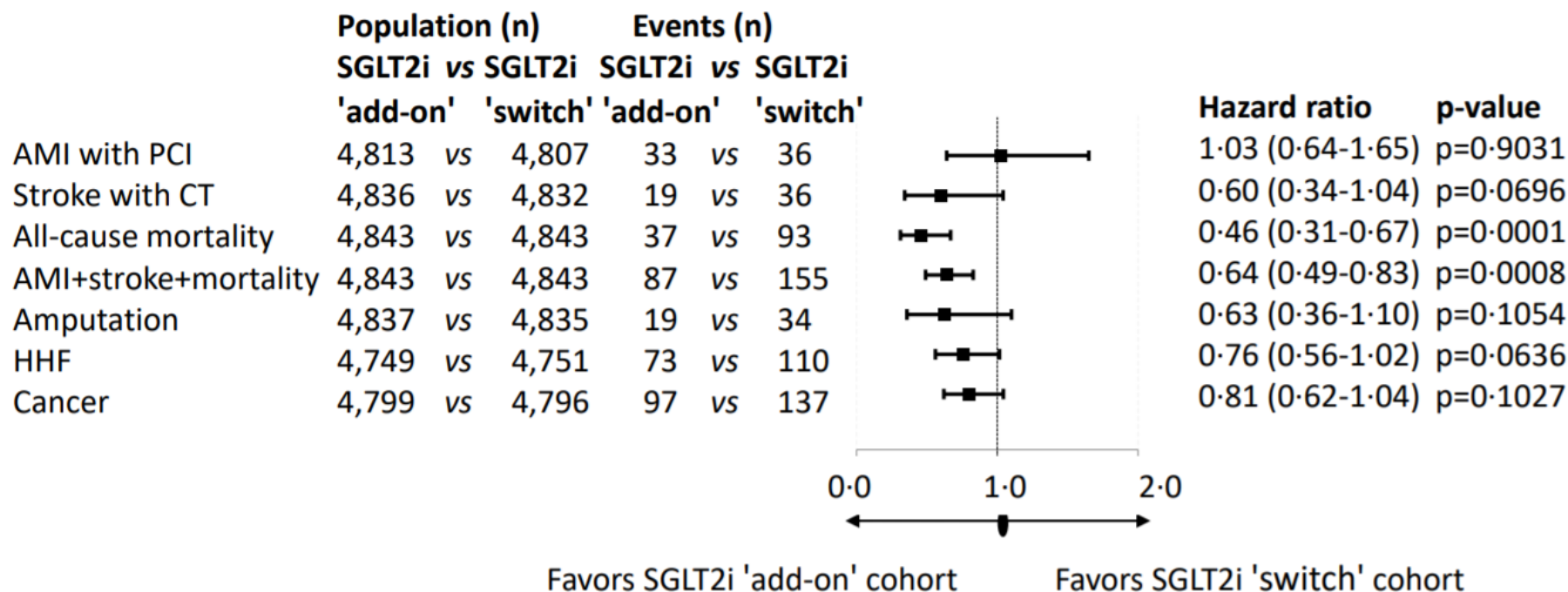


Flowchart of patient enrolment and the exclusions for the SGLT2i 'clean' vs DPP-4i 'clean' cohorts as well as the SGLT2i 'add-on' vs SGLT2i 'switch' cohorts.

Az SGLT2i és a DPP-4i csoport összehasonlítása



Az „add-on” és a „switch” csoport összefoglalója




*Hazai adatok az
atherosclerosisról 2-es típusú
diabetesben*

ORIGINAL INVESTIGATION

Open Access










Dissimilar impact of type 2 diabetes on cardiovascular outcomes according to age categories: a nationwide population study from Hungary

Zoltán Kiss¹, György Rokszin², Zsolt Abonyi-Tóth^{2,3}, György Jermendy⁴, Péter Kempler⁵, Dániel Aradi⁶ and István Wittmann^{1*} 

A betegek jellemzői








	T2DM	Control	P value
Population (n)	152,678	305,356	
Age (years)	59.43 (59.4-59.5)	59.43 (59.3-59.4)	1
Female - no. (%)	79,238 (51.9)	158,476 (51.9)	1
Age (years - CI95%)	60.89 (60.8-61.0)	60.89 (60.8-61.0)	1
Male - no. (%)	73,440 (48.1)	146,880 (48.1)	1
Age (years - CI95%)	57.9 (57.8-57.9)	57.9 (57.8-57.9)	1
Year of diagnosis (range)	2010-2013	2010-2013	
Mean follow-up (year - CI95%)	2.3 (2.3-2.3)	2.4 (2.4-2.4)	<0.0001
Statin treatment (%)	84,658 (55.4)	102,481 (33,6)	<0.0001

A mortalitás korfüggése

T2DM vs Control	# of population		# of events			Hazard ratio (95% CI)	p value
Mortality	T2DM	Control	T2DM	Control			
71 and over	30,082 vs	60,164	6,753 vs.	9,875		1.29 (1.24 - 1.34)	p<0.0001
61-70	42,243 vs	84,486	3,571 vs.	5,716		1.20 (1.14 - 1.26)	p<0.0001
51-60	46,659 vs	93,318	2,379 vs.	3,699		1.22 (1.14 - 1.30)	p<0.0001
41-50	21,827 vs	43,654	621 vs.	783		1.48 (1.30 - 1.69)	p<0.0001
31-40	8,621 vs	17,242	85 vs.	70		1.98 (1.34 - 2.92)	p=0.0002
19-30	2,852 vs	5,704	6 vs.	10		1.20 (0.44 - 3.30)	p=0.725
Total	152,678 vs	305,356	13,417 vs.	20,154		1.26 (1.22 - 1.29)	p<0.0001

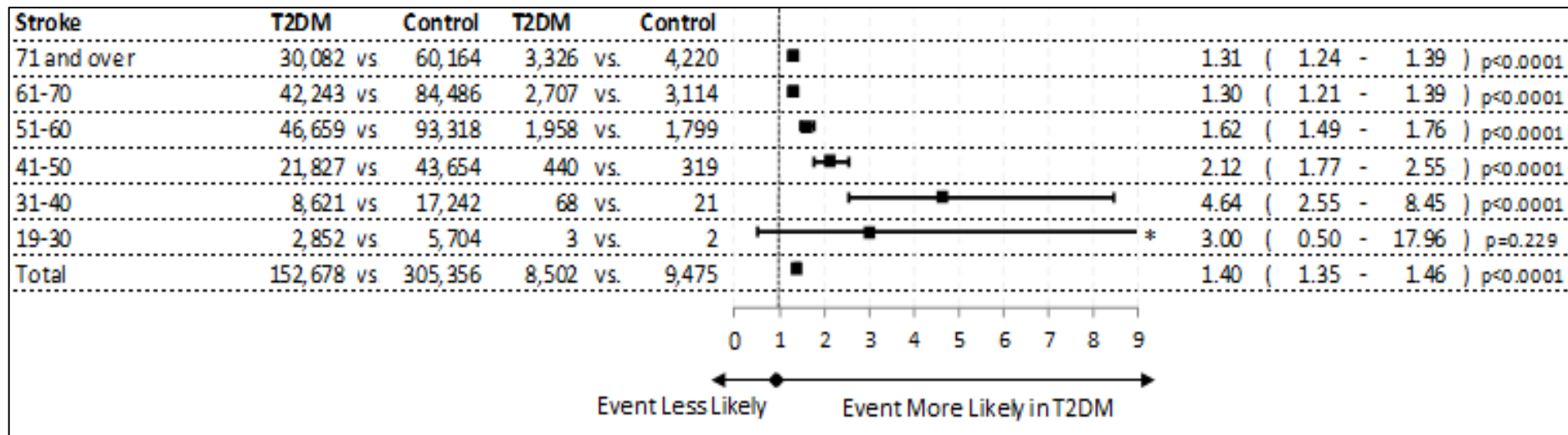
Korfüggő interakció: p = 0,01

Az AMI korfüggése

Myocardial Infarction	T2DM	Control	T2DM	Control				
71 and over	30,082 vs.	60,164	1,041 vs.	872		1.78	(1.59 - 2.00)	p<0.0001
61-70	42,243 vs.	84,486	948 vs.	763		1.57	(1.39 - 1.79)	p<0.0001
51-60	46,659 vs.	93,318	922 vs.	628		1.85	(1.62 - 2.11)	p<0.0001
41-50	21,827 vs.	43,654	360 vs.	162		2.76	(2.16 - 3.52)	p<0.0001
31-40	8,621 vs.	17,242	55 vs.	16		3.50	(1.70 - 7.23)	p=0.0002
19-30	2,852 vs.	5,704	4 vs.	1	 *	8.02	(0.90 - 71.71)	p=0.0627
Total	152,678 vs.	305,356	3,330 vs.	2,442		1.81	(1.69 - 1.94)	p<0.0001

Korfüggő interakció: p = 0,003

A stroke korfüggése



Korfüggő interakció: $p < 0,0001$

Nemi különbségek

Male vs Female	# of population		# of events			Hazard ratio (95% CI)	p interaction
Mortality	T2DM	Control	T2DM	Control			
Male	73,440	vs. 146,880	6,725	vs. 10,905		1.17 (1.12 - 1.21)	pint<0.000
Female	79,238	vs. 158,476	6,692	vs. 9,249		1.37 (1.31 - 1.42)	
Myocardial infarct							
Male	73,440	vs. 146,880	2,042	vs. 1,473		1.83 (1.68 - 2.00)	pint=0.64
Female	79,238	vs. 158,476	1,288	vs. 969		1.77 (1.59 - 1.98)	
Stroke							
Male	73,440	vs. 146,880	4,171	vs. 4,688		1.33 (1.26 - 1.41)	pint=0.01
Female	79,238	vs. 158,476	4,331	vs. 4,787		1.47 (1.40 - 1.55)	

Table 7 Cardiovascular risk categories in patients with diabetes^a

Very high risk	Patients with DM and established CVD or other target organ damage ^b or three or more major risk factors ^c or early onset T1DM of long duration (>20 years)
High risk	Patients with DM duration ≥ 10 years without target organ damage plus any other additional risk factor
Moderate risk	Young patients (T1DM aged <35 years or T2DM aged <50 years) with DM duration <10 years, without other risk factors

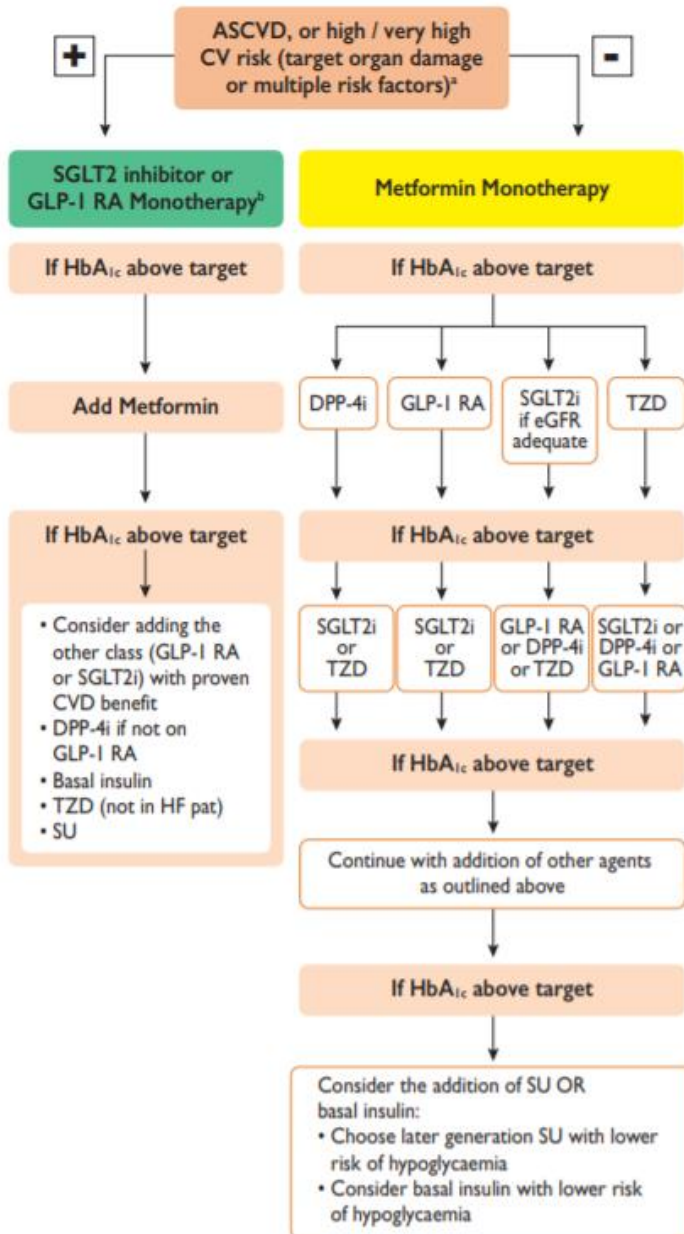
CV = cardiovascular; CVD = cardiovascular disease; DM = diabetes mellitus; T1DM = type 1 diabetes mellitus; T2DM = type 2 diabetes mellitus.

^aModified from the 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice.²⁷

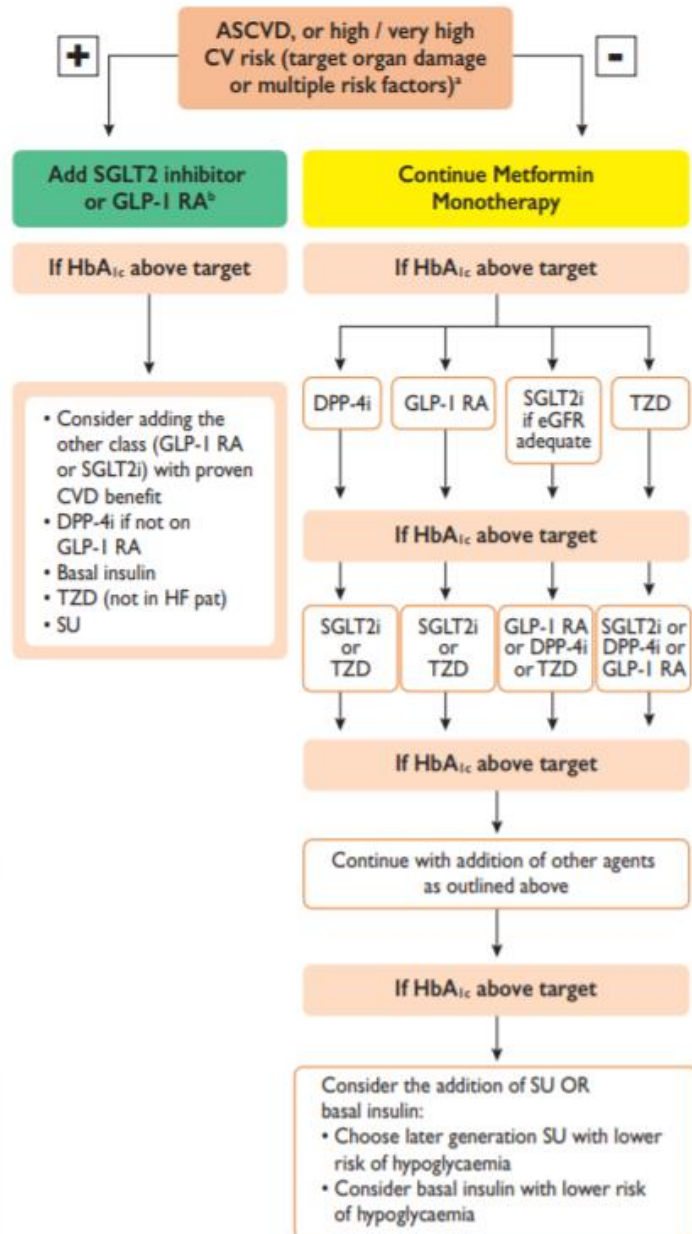
^bProteinuria, renal impairment defined as eGFR ≥ 30 mL/min/1.73 m², left ventricular hypertrophy, or retinopathy.

^cAge, hypertension, dyslipidemia, smoking, obesity.

A Type 2 DM - Drug naïve patients



B Type 2 DM - On metformin



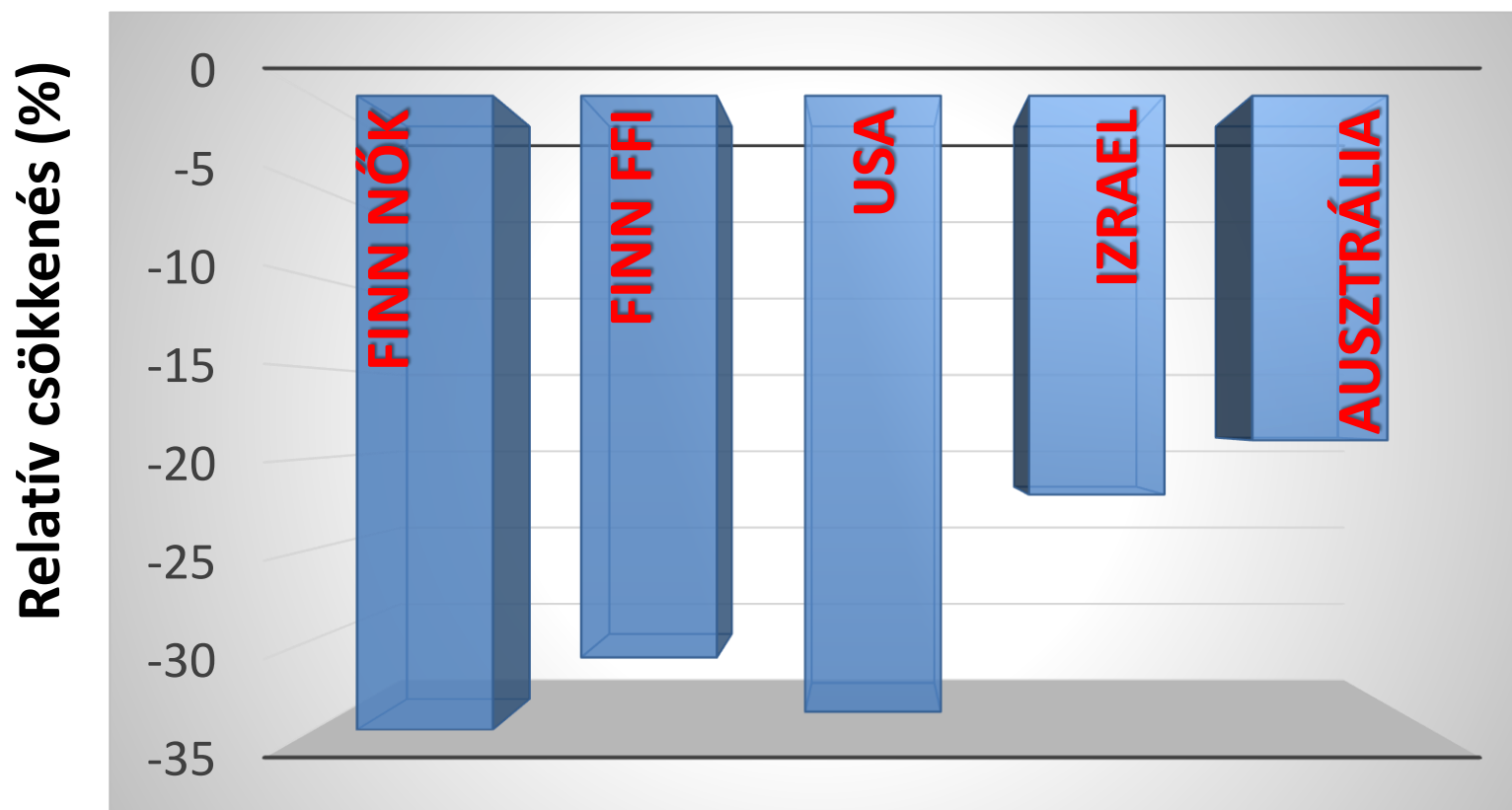
Az antidiabetikumok hatása a CVD-re

1. Empagliflozin:	↓CVD	↓CHF
2. Canagliflozin:	↓CVD	↓CHF
3. Dapagliflozin:	↓CVD	↓CHF
4. Dulaglutide:	↓CVD	-
5. Liraglutid:	↓CVD	-
6. Semaglutid:	↓CVD	-
7. Albiglutid:	↓CVD	-
8. Linagliptin:	-	-
9. Metformin:	↓CVD	↓CHF
10. Alfa-glucosidase inh.:	↓CVD	?
11. Pioglitazone:	↓CVD	↑CHF
12. Incretin therapy, other:	-	-, ↑CHF
13. Prandial glucoregulators:	↓CVD	?
14. Insulin:	?	?
15. Sulphonylureas (metaanal):	↑CVD	↑CHF

A cukorbetegség szövődményeinek tendenciái

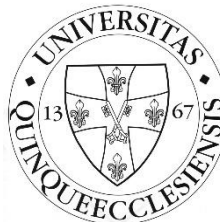
Csak a szignifikánsak

Összmortalitás csökkenése (1990-2015)

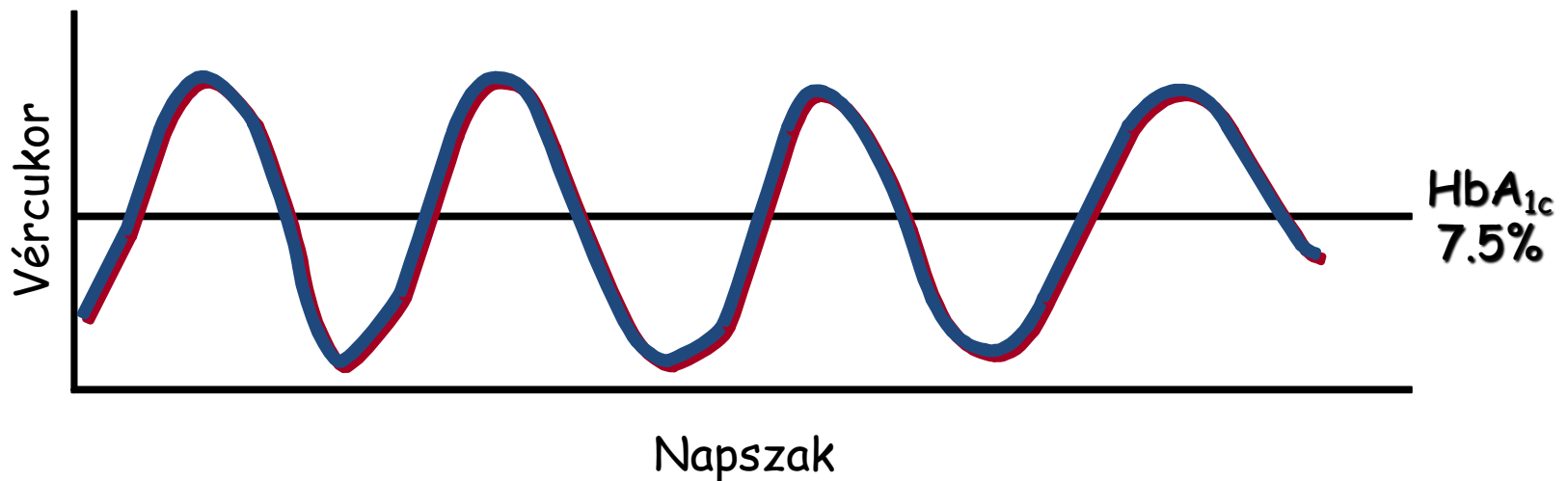
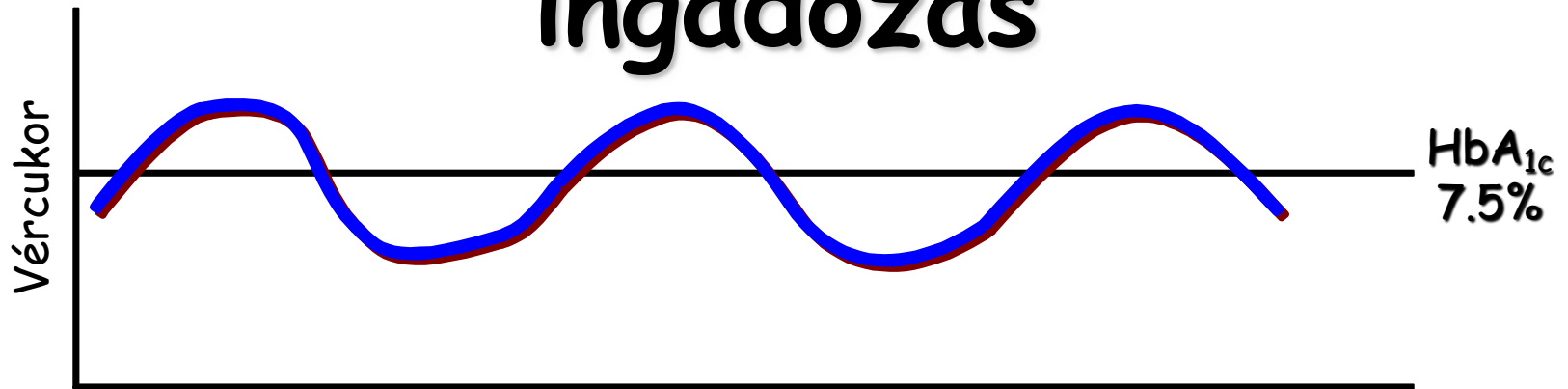


A Hb A_{1c} értékét megváltoztatja

- Vérzés
- Rövid vvt élettartam
- Transzfúzió
- Uraemia
- EPO kezelés



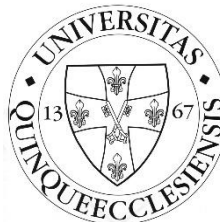
HbA_{1c} és a vércukor ingadozás



SMBG

Csak ezzel biztosítható

- A bevezetendő prandiális-bázisinzulin kiválasztása
- Észrevétlen hypok felismerése
- Étkezés vércukoremelő
- Fizikai aktivitás vércukorcsökkentő hatásának korigálása
- Interkurrens betegségek hatásának követése



SMBG 1-es típusban

- Legalább napi 3-4 mérés ha ICT, CSII
- Legalább 1 étkezés előtt-után pár
- Az étkezés után 120 perccel
- Hetente vércukorprofil (8 pontos: étkezés előtt és után reggel, délben, este, +lefekvés előtt 22h, és éjjel 3 órakor)



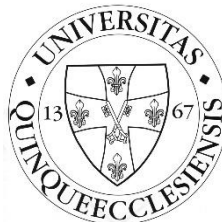
Szükség esetén CGMS

- Rejtett hypok
- Somogyi hatás
- Rejtett hyperglykaemiák
- Páciens edukáció



Fruktózamin

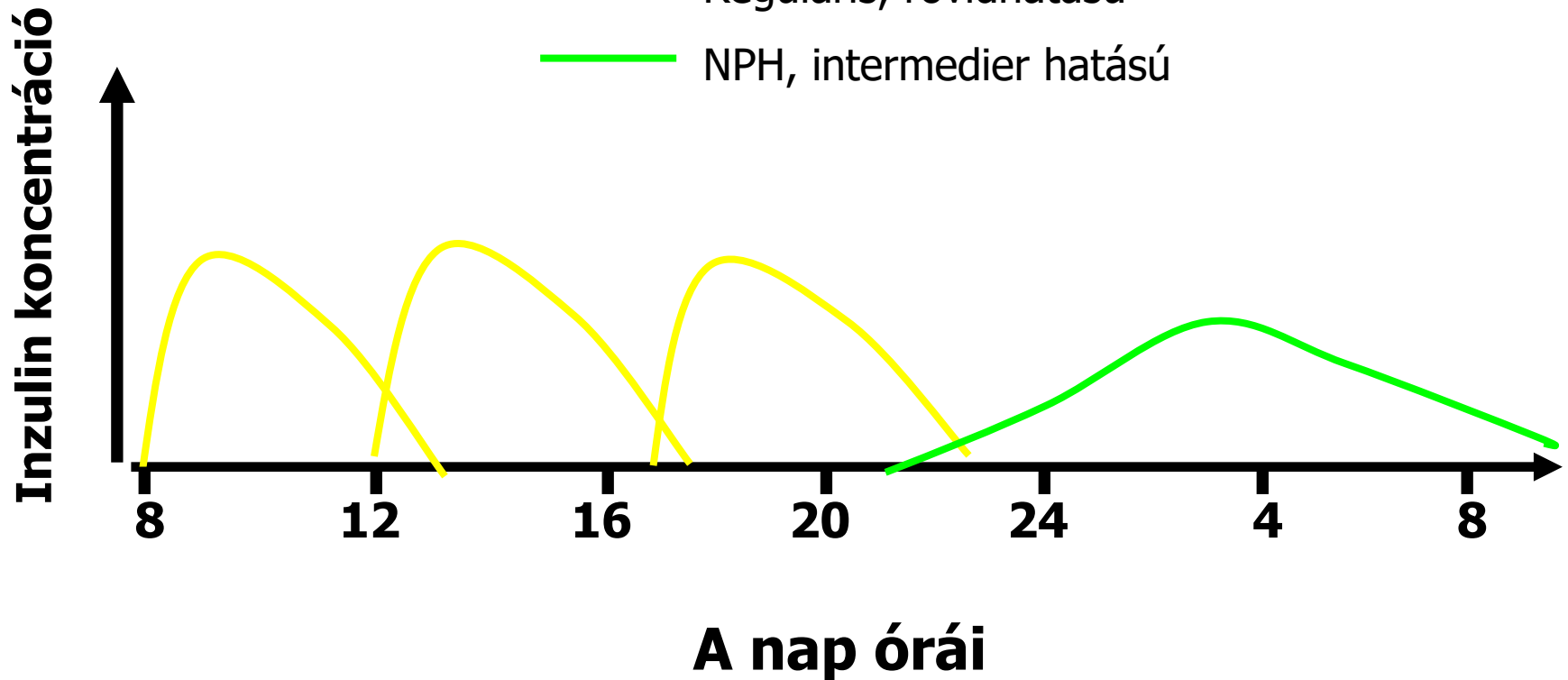
- Igazi szerepe várandósságban
- Gyorsan változó állapotok monitorizálására
- Befolyásolja:
 - Albuminuria,
 - májbetegség,
 - proteinvesztő enteropathia,
 - hypo- és hyperthyreosis



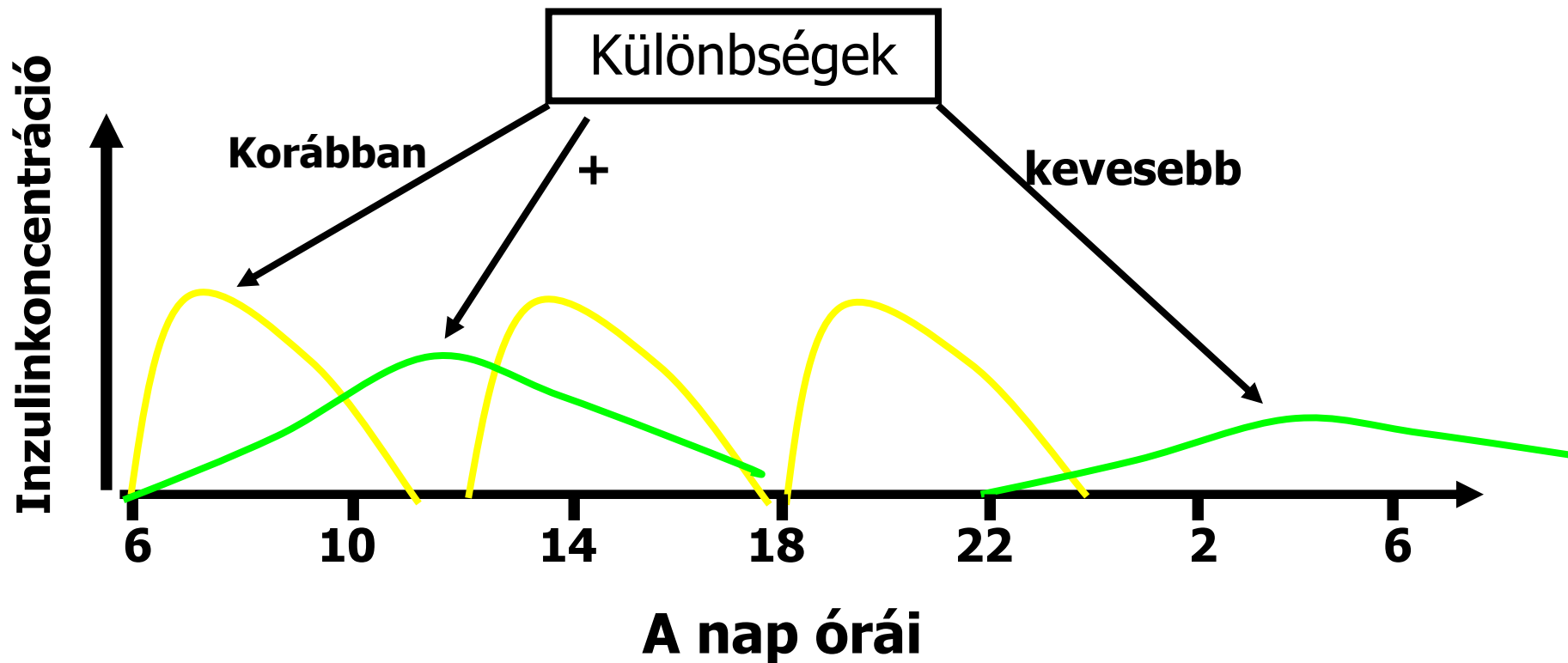
Intenzív-konzervatív inzulin kezelés (városi beteg)

Hivatalos nemzetközi színekód:

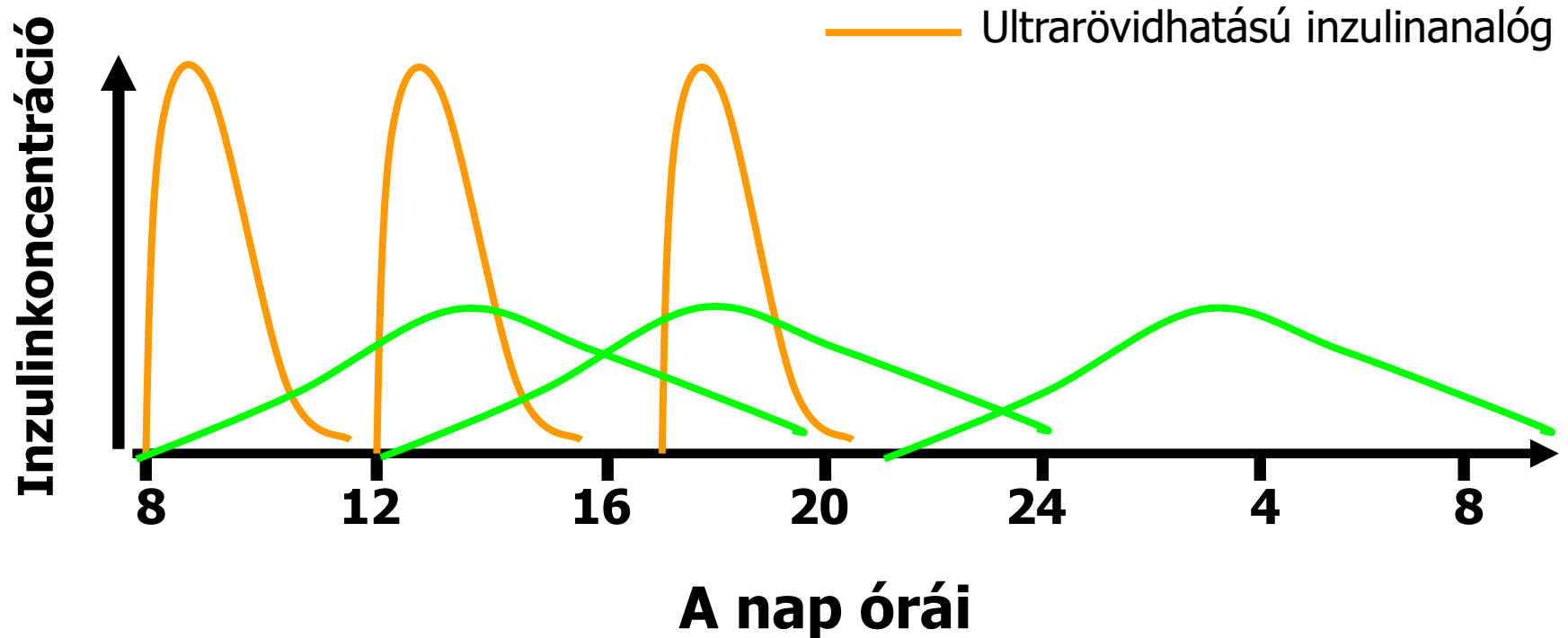
- Regularis, rövidhatású
- NPH, intermediér hatású



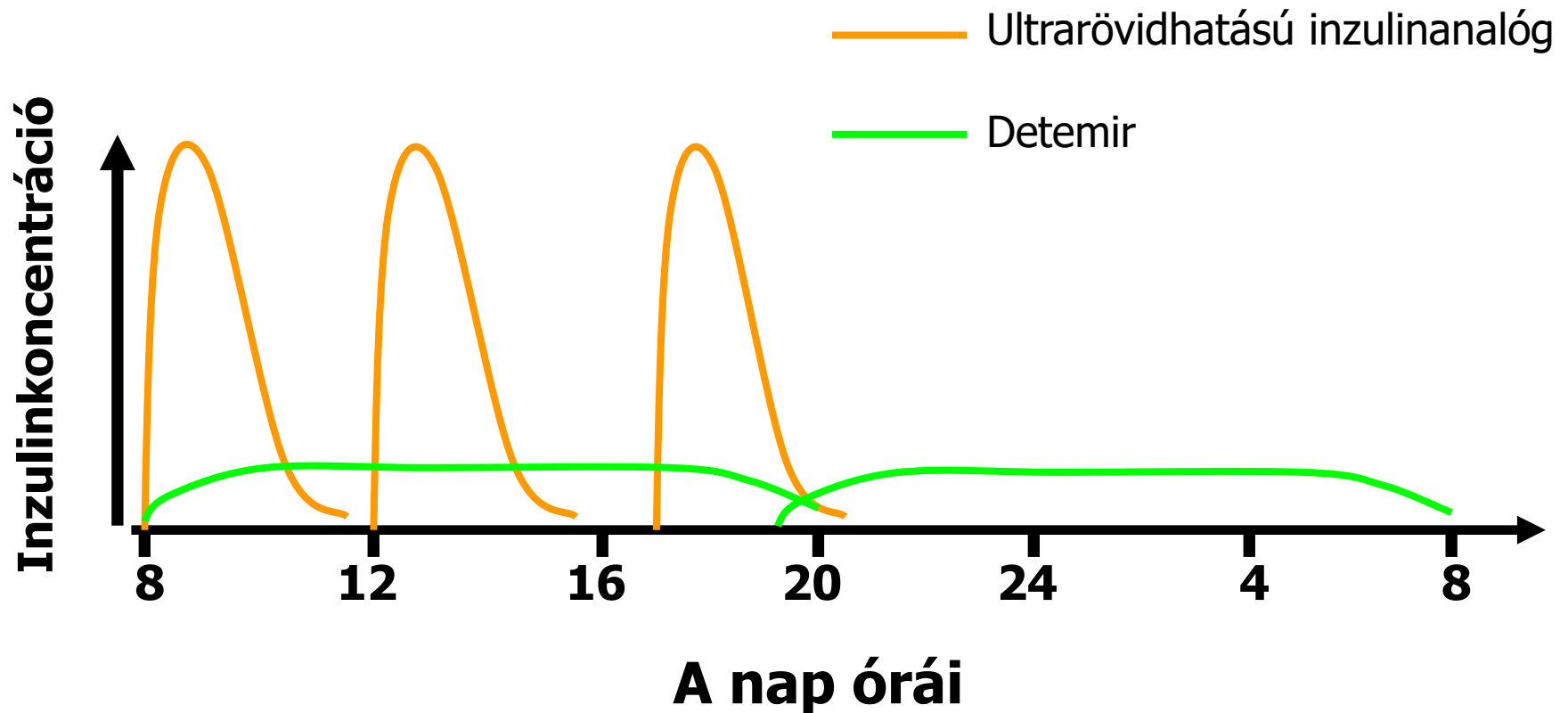
Intenzív-konzervatív inzulin kezelés (falusi beteg)



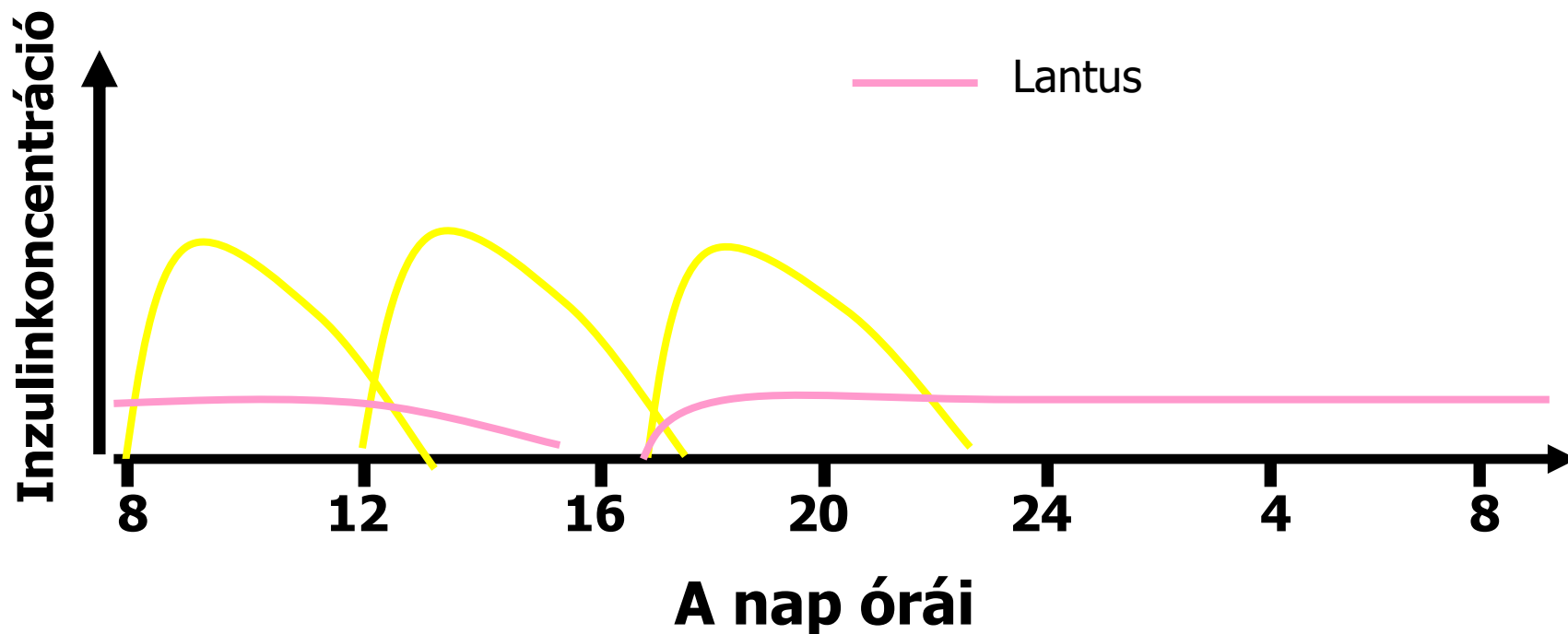
Intenzív-konzervatív inzulin kezelés (Ultrarövid inzulinanalóg)



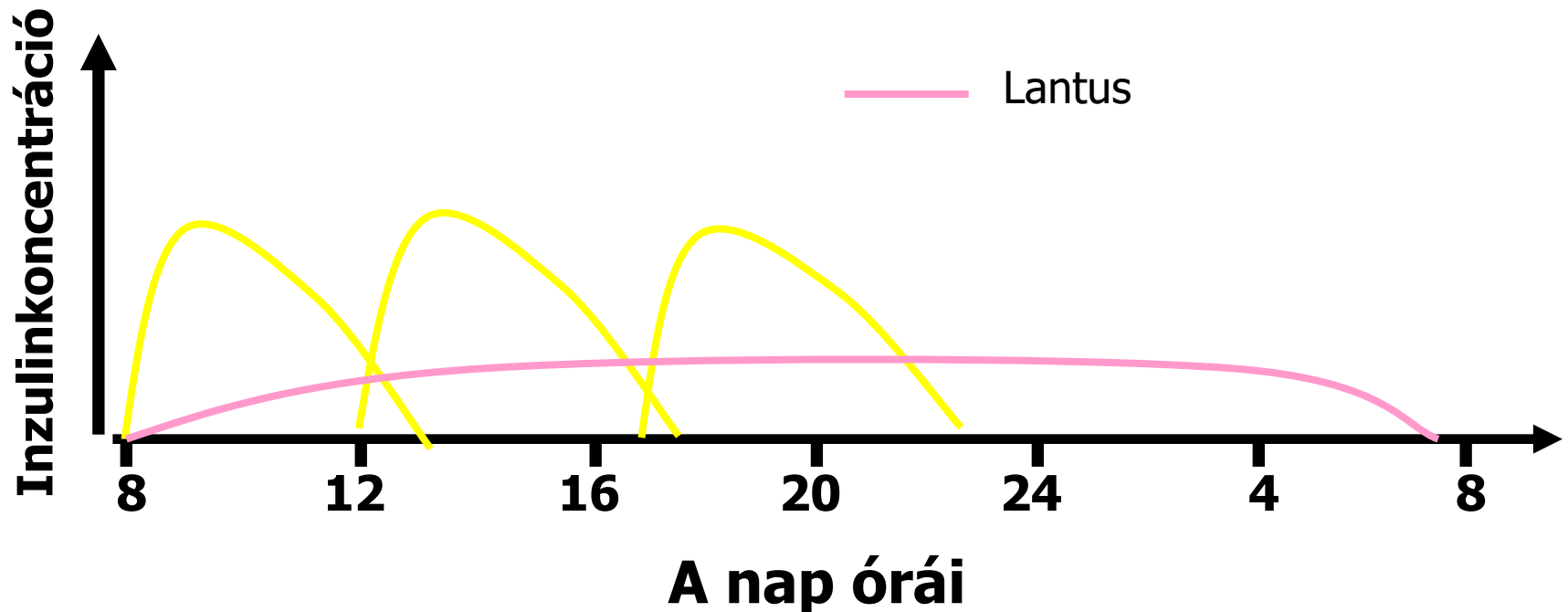
Intenzív-konzervatív inzulin kezelés (Ultrarövid inzulinanalóg)



Intenzív-konzervatív inzulin kezelés esti hosszúhatású inzulinanalóggal (Lantus)



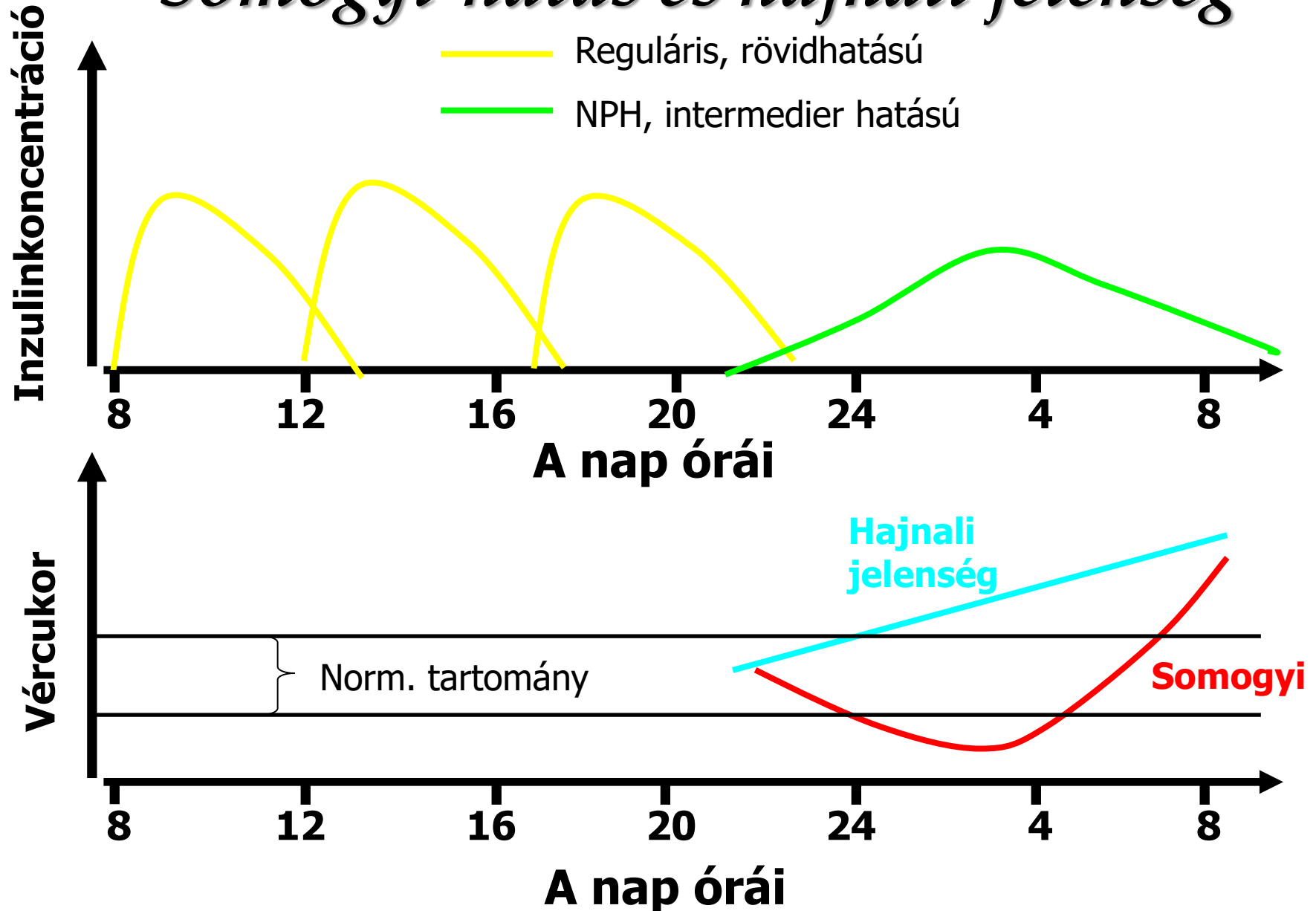
Intenzív-konzervatív inzulin kezelés reggeli hosszúhatású inzulinanalóggal (Lantus)



Forgalomban lévő inzulinok Magyarországon

	Novo Nordisk	Lilly	Sanofi-Aventis
Rövid	Actrapid	Humulin R	Insuman Rapid
Ultrarövid analóg	NovoRapid	Humalog Liprolog	Apidra
Intermedier NPH	Insulatard	Humulin N	Insuman Basal
Hosszú analóg III. kombi	Levemir Tresiba Xultophi	Abasaglar	Lantus Toujeo Suliqua
Keverék	NovoMix30	30/70 HumalogMix25, 50	Insuman keverékek

Somogyi-hatás és hajnali jelenség



Diabeteszes vesebetegség

MACE és MARCE

- MACE = major adverse cardiac event
- MARCE = major adverse renal and cardiac event

A CKD globális előfordulása

- A CKD előfordulásáról sem nemzetközi, sem hazai felmérések nem állnak rendelkezésre
- A becslés 2017-ben 697,5 millió CKD-beteget valószínűsített világszerte
- A globális prevalenciát 9,1 (8,5 és 9,8) %-ra,
- A növekedés ütemét 1990 és 2017. között 29,3 %-ra (95% BI: 26,4 és 32,6),
- 2017-ben a CKD miatti halálozást 1,2 millióra (95% BI: 1,2 és 1,3) becsülték

A CKD hazai előfordulása

- Magyarországi CKD-előfordulási becslés **1.323.316 (95% BI: 1.226.092 és 1.433.403)** 2017-re.
- Az éves **CKD-halálozás 1553** (95% BI: 1457 és 1646),
- A **halálozás növekedése 1990. és 2017. között 34,4%** (95% BI: 26,2 és 44,1)

Saját becslésünk a CKD gyakoriságáról

- A CKD előfordulása felfedezett és fel nem fedezett cukorbetegségben is 40% körüli (1)
- CKD T2DM: 594.000
- A prediabeteses CKD-ban szenvedők aránya 16,6%-ra tehető (2)
- CKD prediabetes: 464.000
- CKD (T2DM + prediabetes): 1.058.000

Saját becslésünk a CKD gyakoriságáról

- A Magyar Hypertonia Társaság szakmai irányelve szerint (1) a népesség 35% hypertóniás
- A hypertóniások 20%-a cukorbeteg (2).
- A hazai 3.500.000 hypertóniás beteg 20%-át levonva marad **2.800.000 nem diabeteses hypertóniás.**
- A hypertóniás betegek 12 %-a CKD-s az USA-ban, Kanadában (3),
- Hazánkban a hypertóniások 26,4%-a CKDs (4)
- **Magyarországon 739.000 a nem diabeteses, hypertóniás CKD**

Saját becslésünk a CKD gyakoriságáról

- Tehát a két leggyakoribb okból fakadóan,
- A szénhidrátanyagcsere-zavarból, és
- A hypertoniából eredően,
- **Hazánkban 1.797.000 CKD-s beteg lehet**

SGLT-2-gátlók és GLP-1-RA-k használata

CKD* kezelése RAAS-gátlóval



A HbA_{1c}-től függetlenül SGLT-2-G** elkezdése
bGFR>30ml/perc/1,73m² esetén



A bGFR kontrollja mindig, diabetesben a HbA_{1c} ellenőrzése is



Kontraindikáció és bGFR<30ml/perc/1,73m² esetén SGLT-2-G
elhagyása, diabetesben kontraindikáció, vagy elégtelen HbA_{1c}-
válasz esetén GLP-1-RA-val történő lecserélése/kiegészítése

* = diabetesesekben és nem diabetesesekben is, a nem diabetesesek elsősorban IgA-nephropathiások, FSGS-ben és hipertenzív nephropathiában szenvedők, kizárandók az ANCA-vasculitisek, a ADPKD-sok, a lupus nephropathiások, a kétoldali arteria renalis stenosisosok. ** = nem cukorbetegben a dapagliflozinra van bizonyíték.

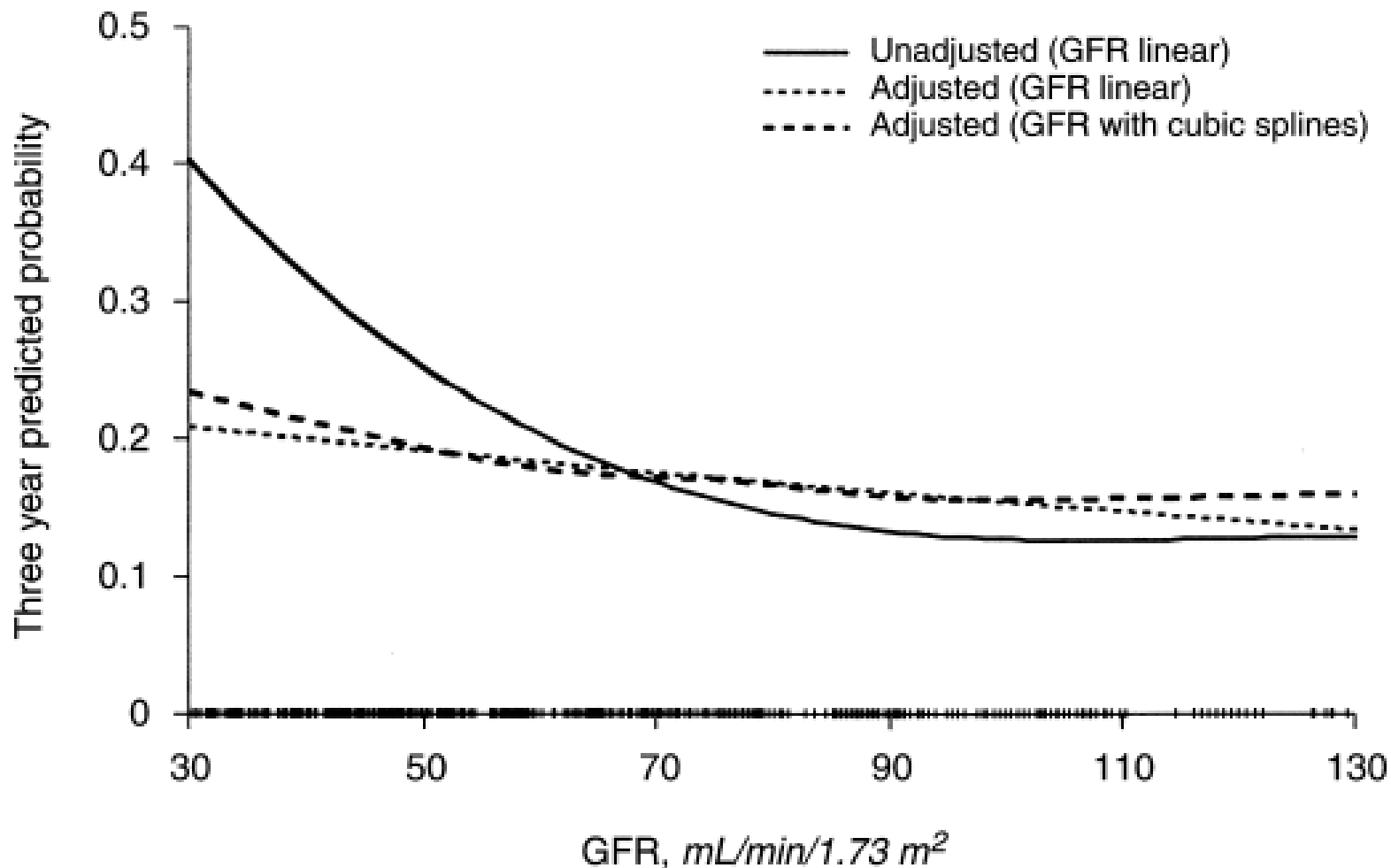
Fiziológiás öregedés, vagy patofiziológiás funkcióvesztés (GFR 60-89 ml/perc/1,73m²)

Mottó:

*Ha kihull egy fogunk, az fiziológiás öregedés?
És azzal nem kell tenni semmit?*

A CVD hároméves valószínűsége a GFR szerint (CKD-EPI)

Az átlagéletkor 73,4 év volt

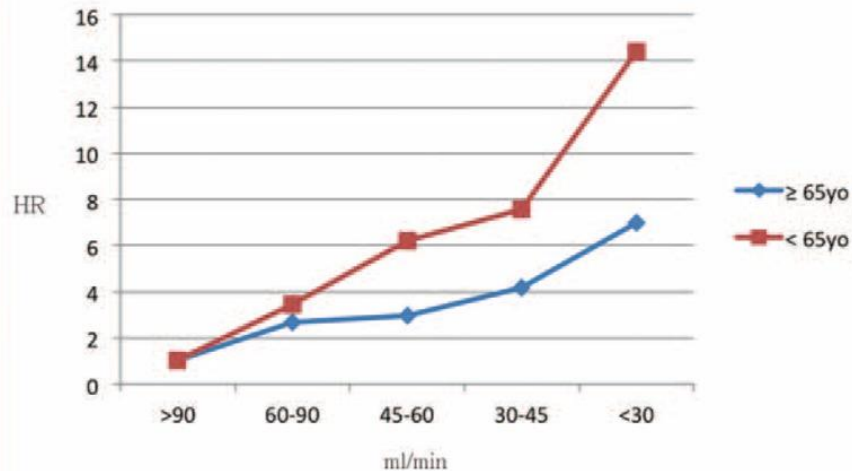


A GFR és a kardiovaszkuláris betegség (CVD), a de novo CVD, a rekurráló CVD és az ösztmortalitás

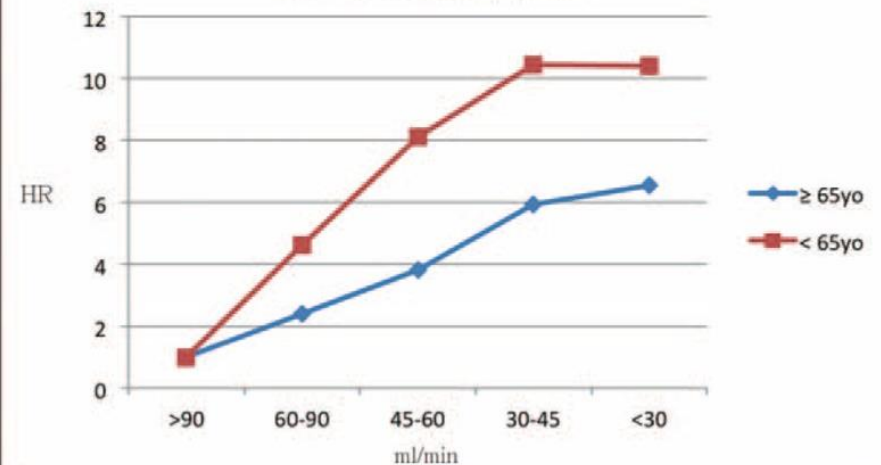
	GFR as a continuous variable	Adjusted hazard ratio [95% C.I.]P value
CVD	Per 10 mL/min/1.73 m ² decrease in GFR	1.05 [1.02, 1.09], 0.005
Denovo CVD	Per 10 mL/min/1.73 m ² decrease in GFR	1.07 [1.01, 1.12], 0.012
Recurrent CVD	Per 10 mL/min/1.73 m ² decrease in GFR	1.04 [0.99, 1.10], 0.088
All-cause mortality	Per 10 mL/min/1.73 m ² decrease in GFR	1.06 [1.00, 1.12], 0.047

CVD-kockázat az eGFR szerint, 65 évnél fiatalabb és idősebb T2DM népességben

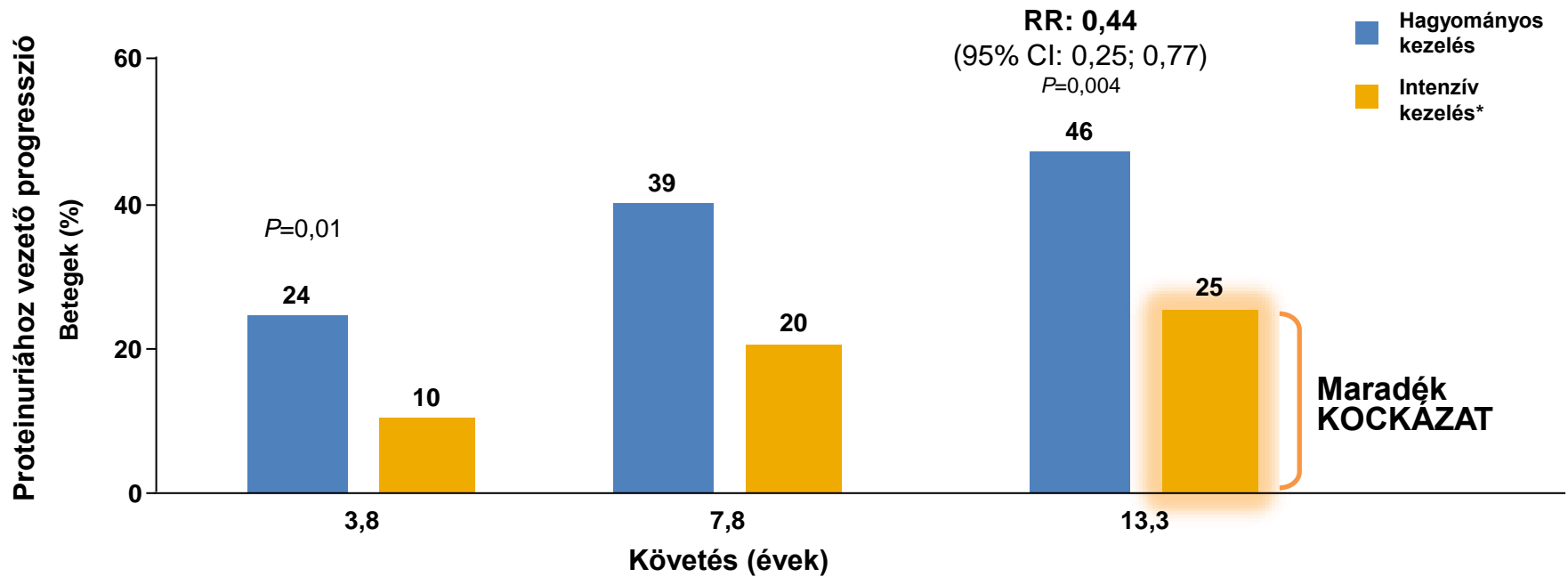
(1a) major cardiovascular events



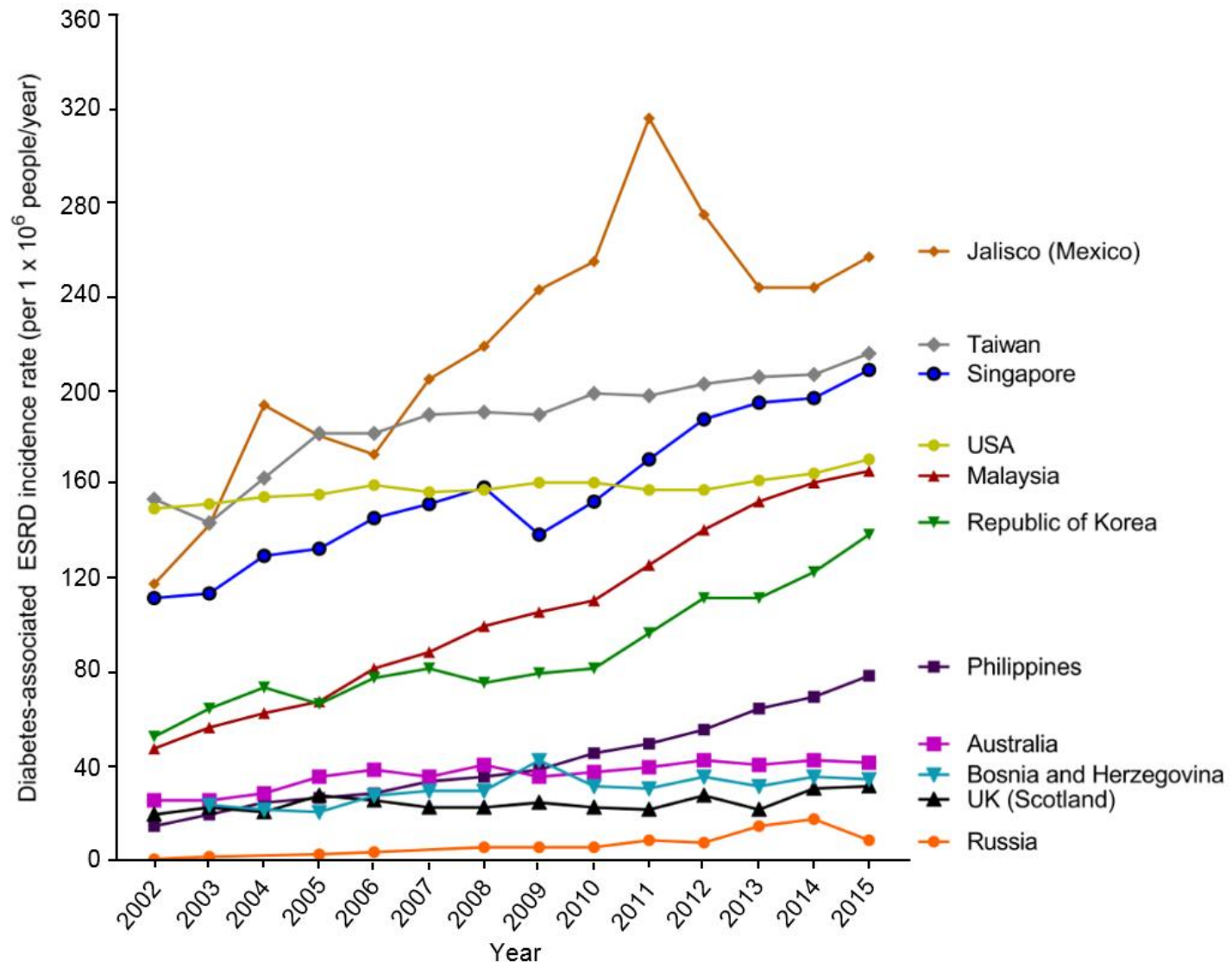
(1b) myocardial infarction



STENO-2: Maradék vese kockázat



Az ESRD tendenciái 2002 és 2015 között



Harding et al (2018) Diabetologia DOI 10.1007/s00125-018-4711-2

© This is a U.S. government work and its text is not subject to copyright protection in the United States;
however, its text may be subject to foreign copyright protection 2018

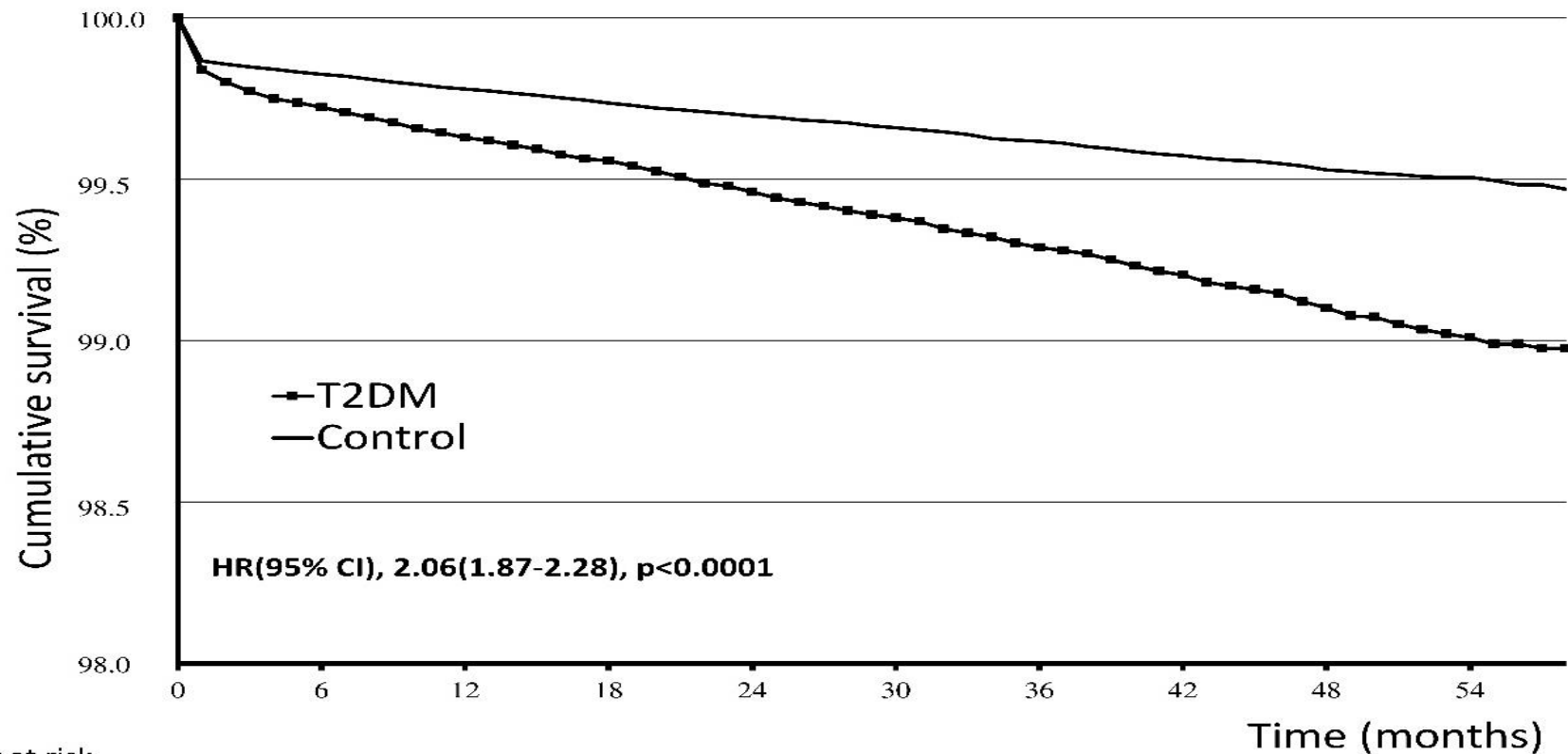
Diabetologia

T2DM – dialízis

Az összes incidens, 2010-2013 közötti T2DM-beteg jellemzője

	T2DM	Control	P value
Population (n)	152,678	305,356	
Age (years)	59.43 (59.4-59.5)	59.43 (59.3-59.4)	1
Female - no. (%)	79,238 (51.9)	158,476 (51.9)	1
Age (years - CI95%)	60.89 (60.8-61.0)	60.89 (60.8-61.0)	1
Male - no. (%)	73,440 (48.1)	146,880 (48.1)	1
Age (years - CI95%)	57.9 (57.8-57.9)	57.9 (57.8-57.9)	1
Year of diagnosis (range)	2010-2013	2010-2013	
Mean follow-up (year - CI95%)	2.3 (2.3-2.3)	2.4 (2.4-2.4)	<0.0001

T2DM-ben nagyobb a dialízis kockázata, mint a nem cukorbetegek körében



Number at risk

T2DM	152,678	149,373	144,807	128,960	110,777	94,566	75,163	57,213	35,861	18,338
Control	305,356	301,972	293,841	262,166	225,536	192,708	153,401	116,740	73,318	37,517

Minél fiatalabb a T2DM-es beteg, annál nagyobb a dialízis kockázatnövekedése

Number of population			Number of events					
Age groups	T2DM	vs.	Control	T2DM(%)	vs.	Control(%)	Hazard ratio (95% CI)	P-value
71+	30,082	vs.	60,164	370(1.2)	vs.	452(0.8)	1.71(1.49-1.97)	<0.0001
61-70	42,243	vs.	84,486	337(0.8)	vs.	386(0.5)	1.79(1.54-2.07)	<0.0001
51-60	46,659	vs.	93,318	247(0.5)	vs.	221(0.2)	2.28(1.90-2.74)	<0.0001
41-50	21,827	vs.	43,654	83(0.4)	vs.	71(0.2)	2.38(1.74-3.27)	<0.0001
0-40	11,867	vs.	23,734	26(0.2)	vs.	19(0.1)	2.80(1.55-5.05)	=0.0007
Total	152,678	vs.	305,356	1063(0.7)	vs.	1149(0.4)	2.06(1.87-2.28)	<0.0001
Interaction								=0.0163

0.0 1.0 2.0 3.0 4.0 5.0

← Event less likely in T2DM Event more likely in T2DM →

**A *T2DM-es nők* dialíziskockázat-növekedése nagyobb,
mint a férfiaké**

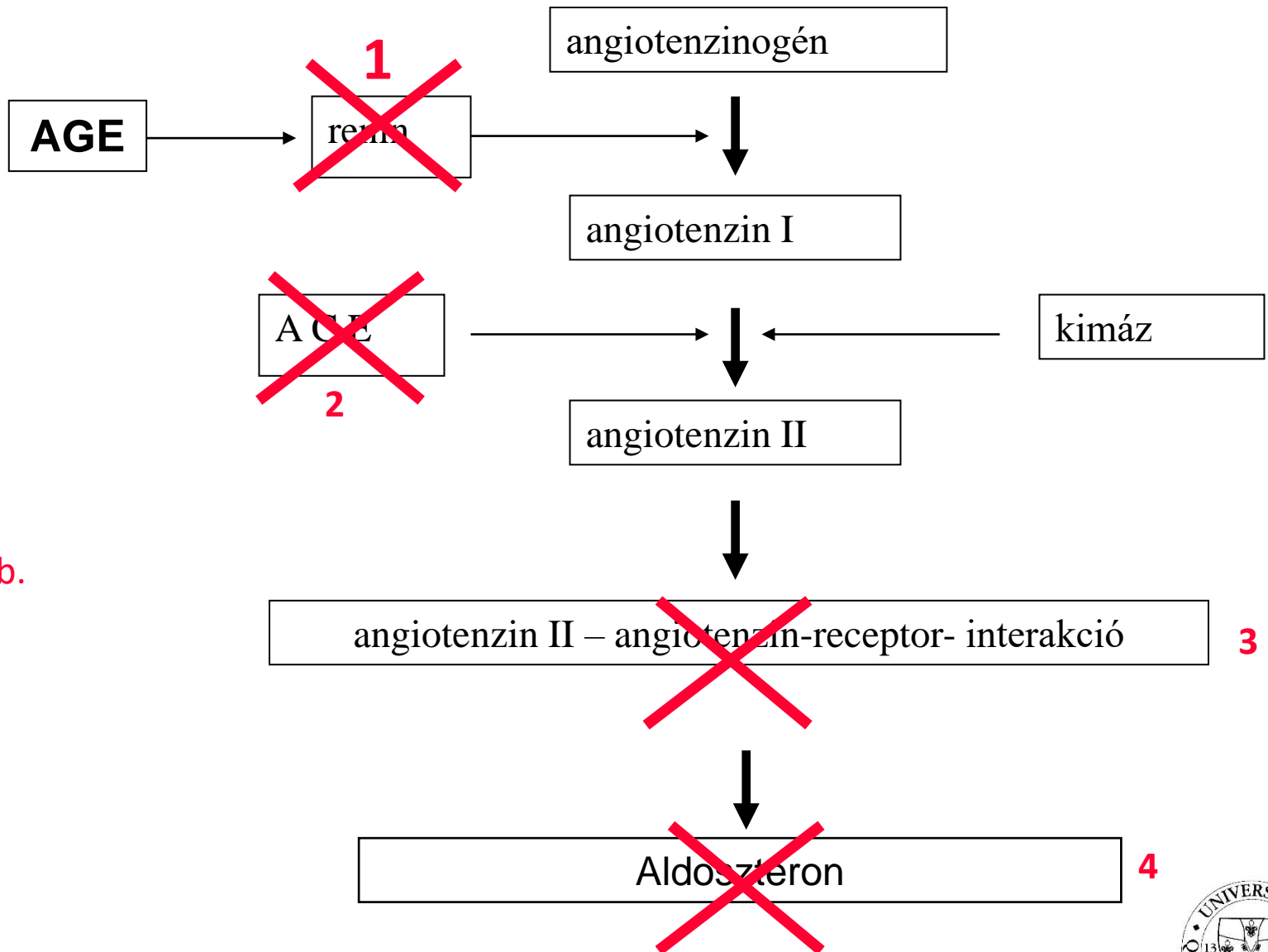
	Number of population		Number of events						
	T2DM	vs. Control	T2DM(%)	vs. Control(%)				Hazard ratio (95% CI)	P-value
Female	79,238	vs. 158,476	522(0.7)	vs. 525(0.3)				2.21 (1.94-2.52)	<0.0001
Male	73,440	vs. 146,880	541(0.7)	vs. 624(0.4)				1.91(1.68-2.17)	<0.0001
Interaction									=0.0310

0.0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0

←—————→

Event less likely in T2DM Event more likely in T2DM

A renin-angiotensin-aldosteron-rendszer gátlói



1, Renin-inhib.

2, ACEI

3, ARB

4, Ald-inhib.

Mineralo-kortikoid receptor (MR) blokkolók

	Spironolakton	Eplerenon
MR szelektivitás	Nem szelektív	Szelektív
Más steroid receptorhoz kötődés	Progestogen aktivitás Antiandrogén aktivitás	Nincs
Mellékhatások	Menstruációs zavar Gynecomastia Sexuális zavar	Nincs



Mineralo-kortikoidokkal végzett tanulmányok

Szerző	Beteg	Intervenció	Albuminuria
Schjoedt et al. (2005)	DM1	Spironolakton	-30%
Rossing et al.	DM2	Spironolakton	-33%
Chrysostomou et al.	CKD	Spironolakton	-48%
Bianchi et al.	CKD	Spironolakton	-54%
Meiracker et al.	DM2	Spironolakton	-44%
Schjoedt et al. (2006)	DM1, DM2	Spironolakton	-32%
Epstein et al.	DM2	Eplerenon	-48%
Furumatsu et al.	CKD	Spironolakton	-58%
Tylicki et al.	CKD	Spironolakton	-55%



Szérum káliumot befolyásoló tényezők

- Veseelégtelenség: ↑ ↑ ↑
- RAAS-gátlás: ↑
- Szívelégtelenség: ↓
- Tiazid: ↓
- Kacsdiuretikum: ↓ ↓ ↓
- Cirrhosis: ↓ ↓ ↓



Újonnan felfedezett 2-es típusú cukorbeteg, krónikus vesebetegséggel⁺, metformin intolerancia, vagy kontraindikáció esetén*

Vagy

Már metforminnal kezelt 2-es típusú cukorbeteg, krónikus vesebetegséggel⁺

Vagy

Újonnan felfedezett 2-es típusú cukorbeteg, krónikus vesebetegséggel⁺, akinek nincs metformin intoleranciája, vagy ellenjavallata és a glykaemiás cél csak kombinációs antidiabetikus kezeléssel érhető el



Igazolt vesevédő hatással rendelkező SGLT-2-gátló indítása/hozzáadása, esetleg metforminnal történő együttes indítása**



Ha az SGLT-2-gátlót, vagy a metformint a beteg nem tolerálja, vagy az kontraindikált



Igazolt vesevédő hatású GLP-1-receptor-agonistára történő csere***



Ha a GLP-1-receptor-agonistát a beteg nem tolerálja, vagy az kontraindikált



Más antidiabetikum hozzáadása, vagy arra történő csere***

Metformin, vagy szulfanilurea mellett nem SGLT-2-gátló, vagy GLP-1-receptor-agonista kezelésen lévő 2-es típusú cukorbeteg, krónikus vesebetegséggel ⁺



A metforminhoz, vagy szulfanilureához adott antidiabetikum lecserélése igazolt vesevédő hatással rendelkező SGLT-2-gátlóra



Ha a HbA_{1c} a cél fölé emelkedik, vagy az SGLT-2-gátlót a beteg nem tolerálja, vagy az kontraindikált és a beteg nem GLP-1-receptor-agonista kezelésen van



Akkor az SGLT-2-gátlóhoz történő hozzáadása, vagy az SGLT-2-gátló lecserélése igazolt vesevédő hatású GLP-1-receptor-agonistára



Ha a HbA_{1c} a cél fölött marad, vagy a GLP-1-receptor-agonistát a beteg nem tolerálja, vagy az kontraindikált



Más antidiabetikum alkalmazása

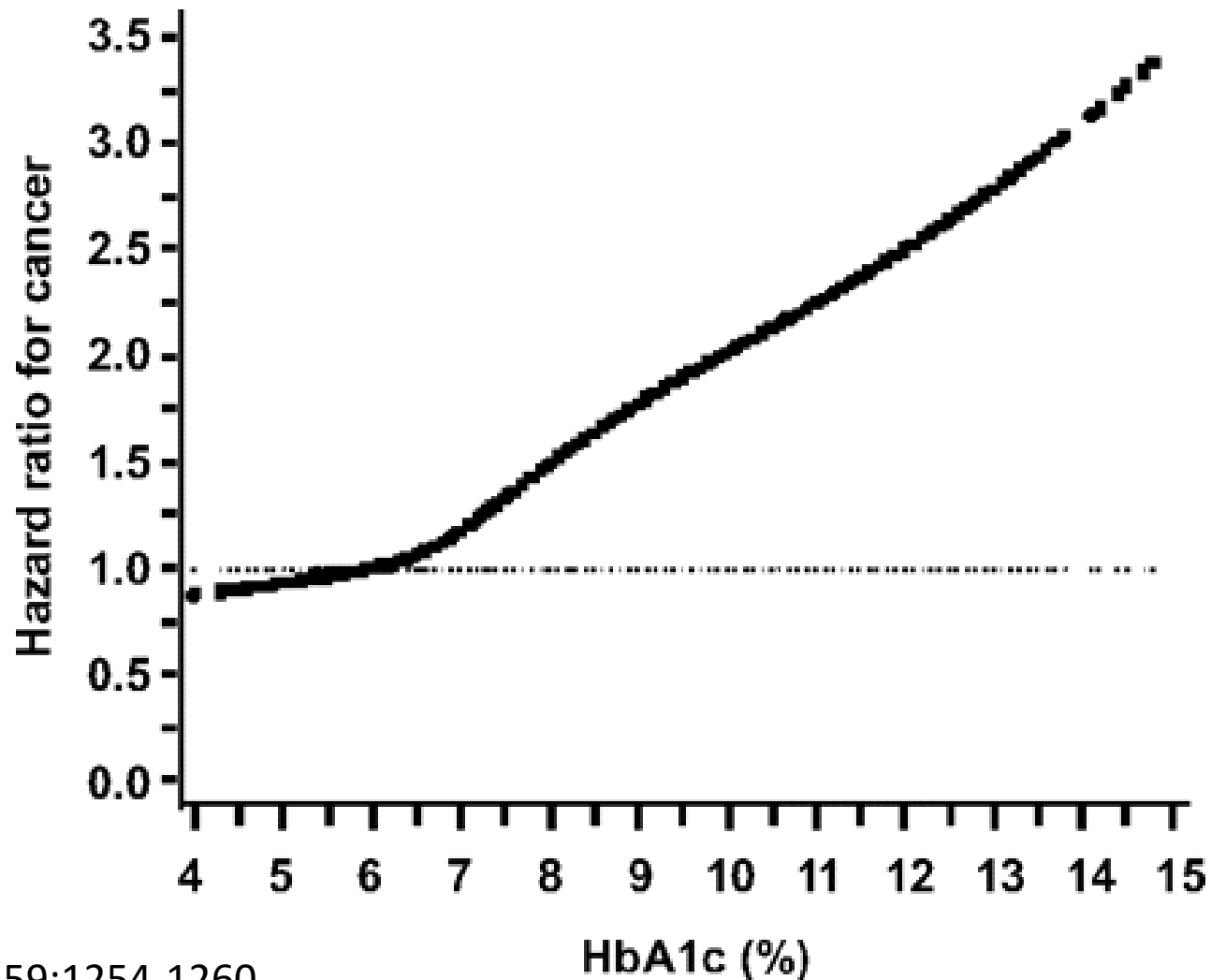
Gyógyszer	> 90 ml/perc/1.73m ²	89-60 ml/perc/1.73m ²	59-30 ml/perc/1.73m ²	29-15 ml/perc/1.73m ²	< 15 ml/perc/1.73m ²	Hemodialízis
Metformin	Teljes adag	Teljes adag	45-59:2000mg 30-44:1000mg	Nem adható	Nem adható	Nem adható
Gliklazid	Teljes adag	Teljes adag	Teljes adag	Nem adható	Nem adható	Nem adható
Glikvidon	Teljes adag	Teljes adag	Teljes adag	Teljes adag	Teljes adag	Teljes adag
Alogliptin	Teljes adag	Teljes adag	50-30:12,5mg	6,25mg	6,25mg	6,25mg
Szaxagliptin	Teljes adag	Teljes adag	<45:2,5mg	2,5mg	2,5mg	Nem adható
Szitagliptin	Teljes adag	Teljes adag	50-30:50mg	25mg	25mg	25mg
Vildagliptin	Teljes adag	Teljes adag	50mg	50mg	50mg	50mg
Dulaglutid	Teljes adag	Teljes adag	Teljes adag	Teljes adag	Nem adható	Nem adható
Exenatid	Teljes adag	Teljes adag	Teljes adag <50:Retard nem adható	Nem adható	Nem adható	Nem adható
Liraglutid	Teljes adag	Teljes adag	Teljes adag	Teljes adag	Nem adható	Nem adható
Lixiszenatid	Teljes adag	Teljes adag	Teljes adag	Nem adható	Nem adható	Nem adható
Szemaglutid	Teljes adag	Teljes adag	Teljes adag	Teljes adag	Nem adható	Nem adható
Akاربóz	Teljes adag	Teljes adag	Teljes adag	<25:nem adható	Nem adható	Nem adható
Pioglitazon	Teljes adag	Teljes adag	Teljes adag	Teljes adag	<4:nem adható	Nem adható
Dapagliflozin	Teljes adag	Teljes adag	45-ig adható	Nem adható	Nem adható	Nem adható
Empagliflozin	Teljes adag	Teljes adag	45-ig adható	Nem adható	Nem adható	Nem adható
Ertugliflozin	Teljes adag	Teljes adag	45-ig adható	Nem adható	Nem adható	Nem adható

Az antidiabetikumok hatása a vesére

1. Empagliflozin:	↓CKD	GFR stabil
2. Canagliflozin:	↓CKD	GFR stabil
3. Dapagliflozin:	↓CKD	GFR stabil
4. Dulaglutide:	↓CKD	GFR stabil
5. Liraglutid:	↓CKD	GFR stabil (30-59)
6. Semaglutid:	↓CKD	-
7. Albiglutid:	↓CKD	-
8. Linagliptin:	↓CKD	-
9. Metformin:	↓CKD?	?
10. Alfa-glucosidase inh.:	?	?
11. Pioglitazone:	↓CKD	?
12. Incretin therapy, other:	-	?
13. Prandial glucoregulators:	?	?
14. Insulin:	?	?
15. Sulphonylureas: Gliclazid	↓CKD	?

Tumor és diabetes

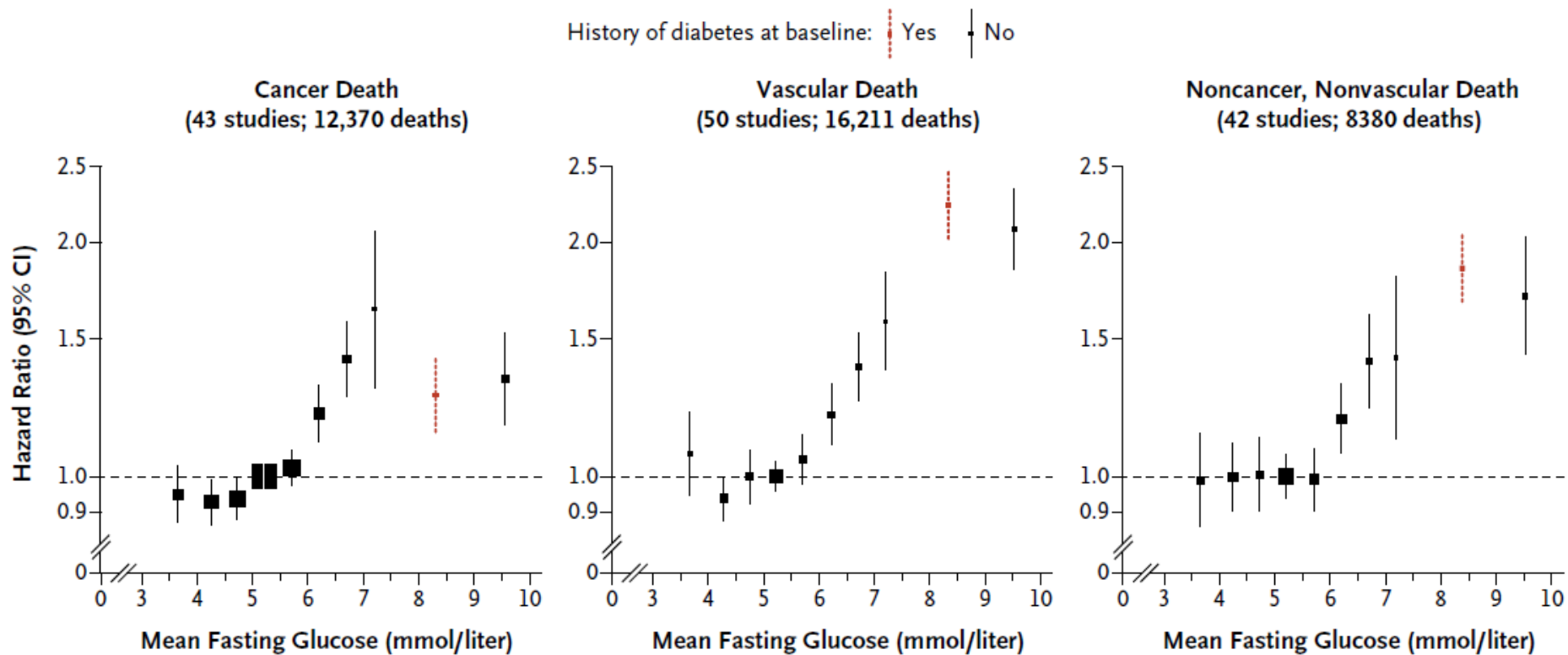
Hazard ratio of A1C for incident cancer in the cohort of 4,623 Chinese patients with type 2 diabetes.



Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death

- NEJM 2011, March 3, 364, 829-41.
- N=820.900
- Halálozási szám=123.205
- 97 tanulmány metaanalízise

A tumoros, a vaszkuláris és a nem tumoros nem vaszkuláris halálozás éhomi vércukorfüggése



A DM kezelése és a tumor kockázata





ACHORD

Alliance for Canadian Health
Outcomes Research in Diabetes

Glucose Lowering Therapies & Cancer Risk

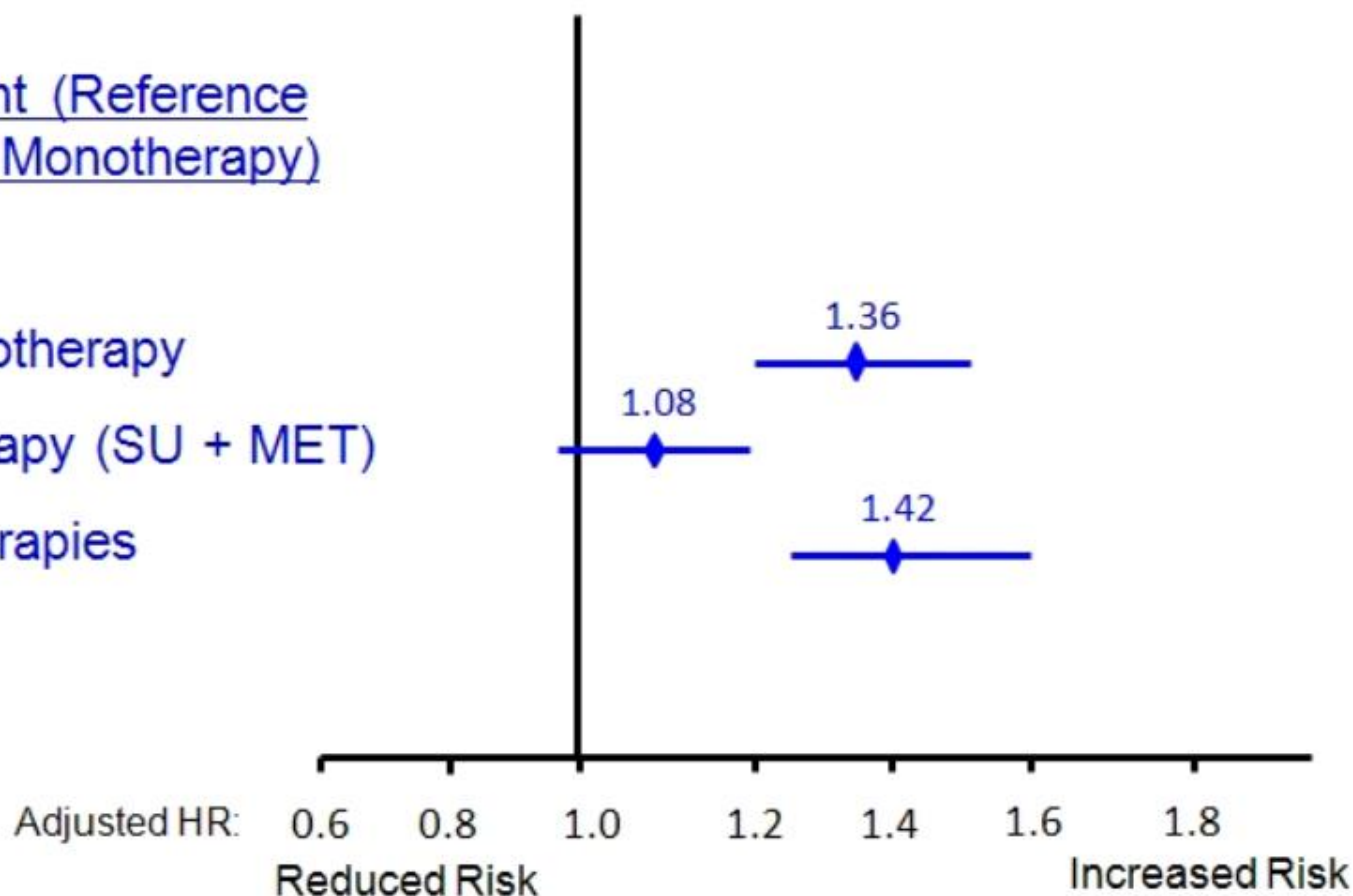
Retrospective Cohort Study, THIN
United Kingdom

Diabetes Treatment (Reference
Group: Metformin Monotherapy)

Sulfonylurea Monotherapy

Combination Therapy (SU + MET)

Insulin-Based Therapies



Currie CJ et al., Diabetologia, 2009

Ca Pancreas and diabetes treatment (Case-control analysis)

• OR no treatment	1.0
• OR metformin:	0.38 (0.22-0.69)
• OR sulfonylurea	2.52 (1.32-4.84)
• OR insulin	4.99 (2.59-9.61)

Li et al, Gastroenterology, 2009

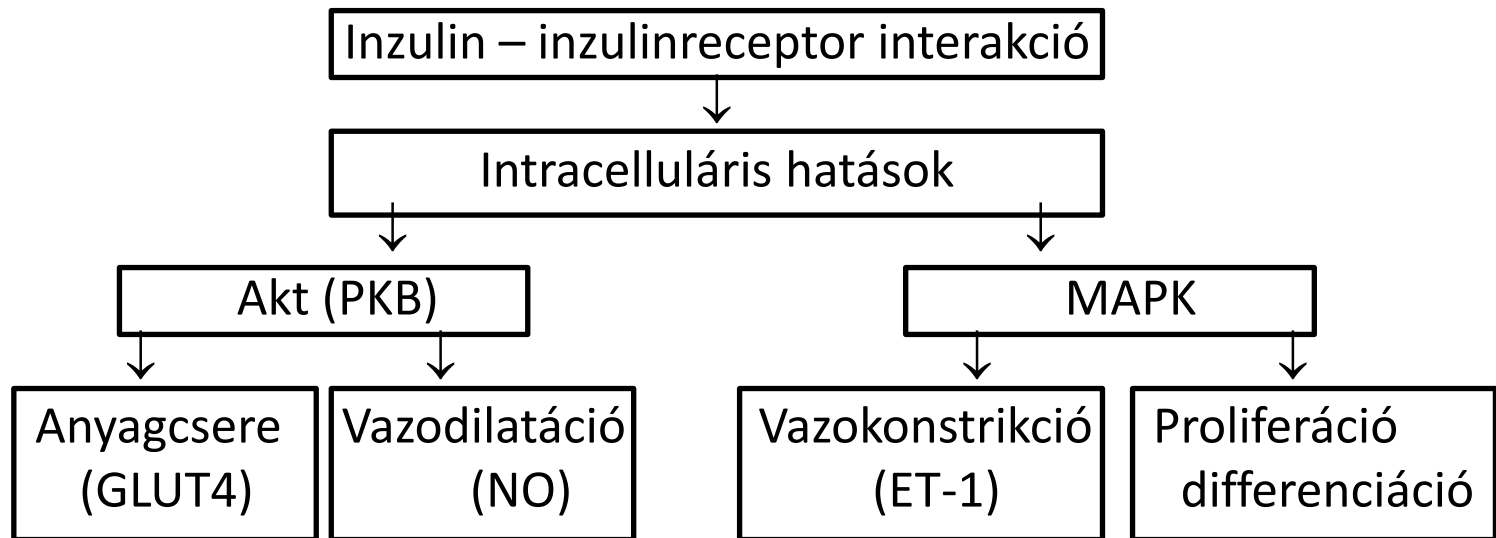


Elkülönítendők

- **Mitogén hatás**
 - Sejtoszlás-serkentő
- **Mutagén hatás**
 - Tumor-keltő



A humán inzulinrezisztencia szelektív



Muniyappa R
et al.
*Endocrinol
Metab Clin
North Am.*
2008
September ;
37(3): 685-x.
doi:10.1016/j.
ecl.2008.06.0
01.
NI



Az ADA/ American Cancer Society közös ajánlásai

A cukorbetegség (elsősorban a 2-es típus) növeli néhány tumor kockázatát mint pl. a máj, a pancreas, az endometrium, a colon, a rectum, az emlő és a hólyagrákét.



Az ADA/ American Cancer Society közös ajánlásai

A cukorbetegség és a tumor közötti kapcsolatot a
hyperinsulinaemia, a hyperglykaemia és a gyulladás
magyarázhatja.

Az ADA/ American Cancer Society közös ajánlásai

A jelenlegi adatok szerint a metformin csökkenti a tumor kockázatát, míg az exogén inzulinkezelés növeli azt.

A diabetes mellitus akut szövődményei

1, Hypoglykaemia

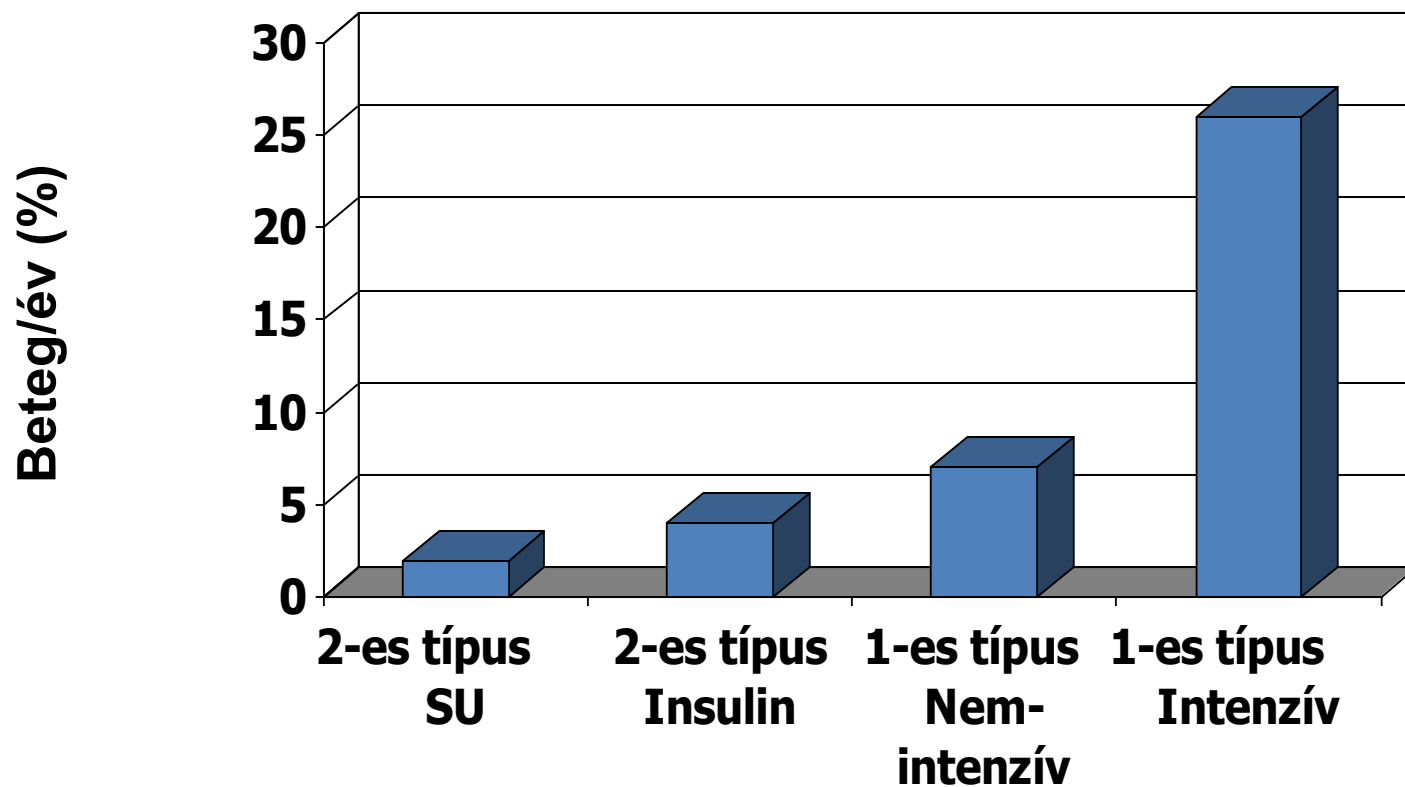
2, Hyperglykemiás krízisek diabetesben:

Diabeteszes ketoacidosis (DKA)

Hyperosmoláris hyperglykaemiás állapot (HHÁ)

1, Hypoglykaemia

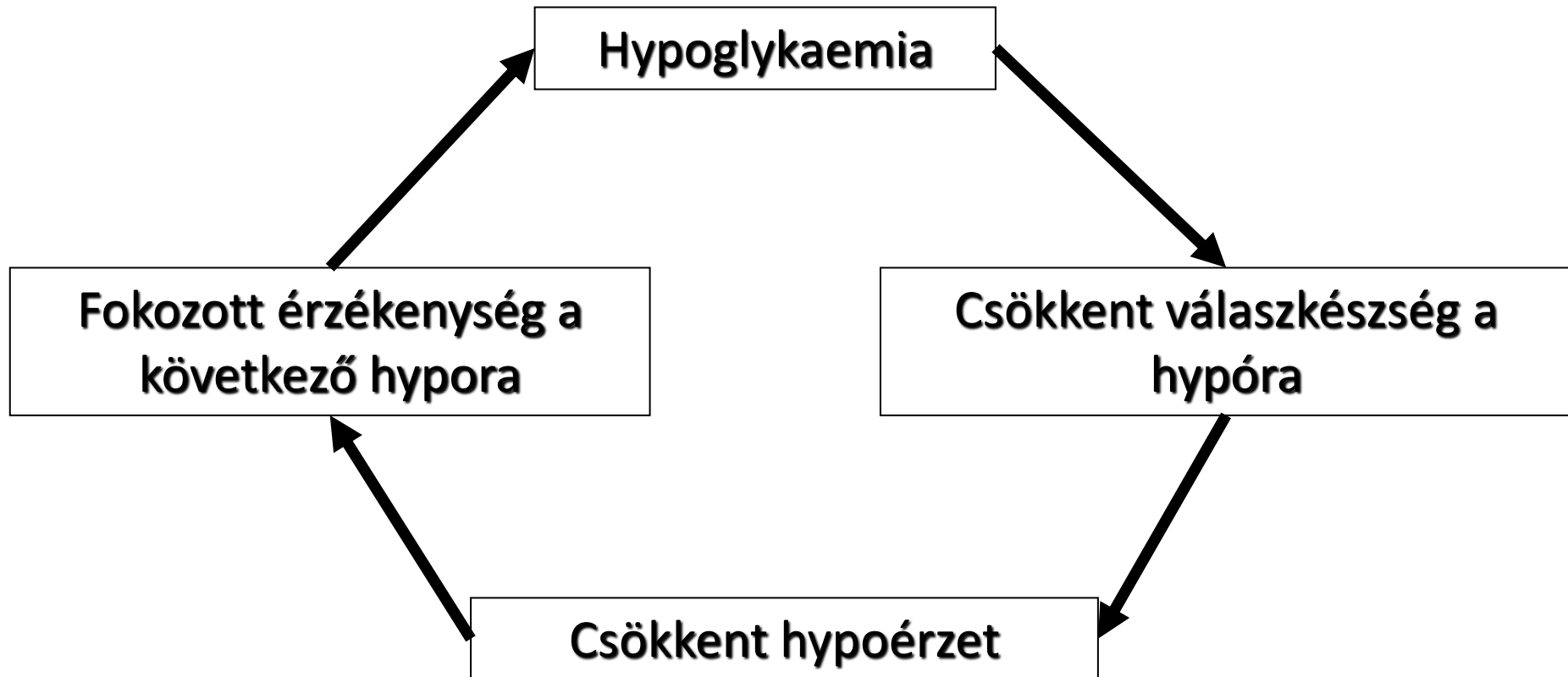
Epidemiologia



Az akut hypoglykaemia 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 hypoglykaemia ismétlődésének ördögi köre



A diabeteszes hypoglykaemia kezelése

- Enyhe: komplex szénhidrát (kenyér)
- Közepesúlyos: glukóz tartalmú folyadék
- Súlyos: iv glukóz vagy im glukagon

2, A hyperglykaemiás krízisek diabetesben:

DKA és HHÁ

Cave

Mortalitás:

- DKA < 5%
- HHÁ ~ 15%

Pathogenesis

- Inzulin hatástalansága
- Ellenregulációs hormonaktivitás
- Csökkent glukózfelhasználás
- Fokozott máj és vese glukóztermelés
- DKA
 - FFA a keringésben
 - Ketontestek: β -OH-butirát, acetoacetát
- HHÁ
 - Inzulin képes csökkenteni a lipolízist, de nem elég hatékony a glukózfelhasználáshoz

Pathogenesis

- DKA és HHS
 - Glukózuria
 - Ozmotikus diuresis
 - Exsiccosis
 - Elektrolit veszteség
 - Nátrium
 - Kálium
 - Magnézium
 - Foszfát

Precipitáló tényezők

- Infekciók
- Alkoholfogyasztás
- Cardiovasculáris esemény
- Új diabetes
- Gyógyszerek
 - Corticosteroidok
 - Thiazidok
- Diétás hibák

A súlyos DKA diagnózisa

Anion gap: $\text{Na}^+ - (\text{Cl}^- + \text{bikarbonát})$

Plazma glukóz	>13.9
pH	<7.00
Bikarbonát	<10
Vizelet keton	Poz.
Se osmolalitás	változó
Anion gap	>12
Mentalis status	coma

A HHÁ diagnózing

Plazma glukóz	>33,3
pH	> 7,30
Bicarbonat	>15
Vizelet keton	alacsony
Se osmolalitás	>320
Anion gap	változó
Mentalis status	coma

Anamnézis és fizikális vizsgálat

- Polyuria - polydipsia
- Fogyas – polyphagia
- Hányás
- Abdominális fájdalom (DKA)
- Exsiccosis
- Gyengeség
- Zavartság
- Coma

Fizikális vizsgálat

- Bőr turgora csökkent
 - Kussmaul-légzés (DKA)
 - Tachycardia
 - Hypotensio
-
- Cave: az abdominális fájdalom lehet oka (pl. pancreatitisben) és következménye a DKA-nak

Vizsgálatok

- Plazma glukóz
(nem glukométer!)
- Astrup
- Vértkép
- Vizelet általános
- Se CN és creatinin
- Ionok
- EKG
- Mellkas RTG
- Leoltások

Jellegzetes hiányok

Folyadék (liter)	6-9
Na⁺ (mmol/kg)	10
K⁺ (mmol/kg)	5
PO₄ (mmol/kg)	5
Mg⁺⁺(mmol/kg)	1

A DKA és a HHÁ kezelése

- IV!
- Komában: katéterezés, antibiotikum és esetleg profilaktikus heparin.
- Korrigálandó
 - Az exsiccosis,
 - A hyperglykaemia,
 - Az inonzavar

A DKA és a HHÁ kezelése

Folyadékterápia

- A folyadékterápia kezdetén:
 - 1 liter Ringer vagy fizsó az első órában
- Hypovolaemiás shockban: plazma expander
- DKA-ban a plazma glukóz 8-11 mmol/l között tartása a cél (dextróz vagy Rindex)

A DKA és a HHÁ kezelése

Inzulinterápia

- Csak az első 1 liter infúzió után
- A 2. órától iv 0,1 U/óra/kg
- Ha a glukóz nem csökken 4 mmol/l-el a kezelés 2. órájában → 0,2 U/óra/kg
- A plazma glukózt 8-11 mmol/l között kell tartani
Rindex-szel DKA-ban

A DKA és a HHÁ kezelése

Az átfedő inzulinkezelés

2-4 óra átfedés szükséges az iv és a sc
inzulinkezelés között, ha már a beteg tud enni és
inni vagy a DKA, HHÁ precipitáló faktorait
elimináltuk

A DKA és a HHÁ kezelése

Kálium

- Ha a kiindulási $K^+ < 3,3$ mmol/l
 - 40 mmol K^+ infúzió óránként
- Ha a kiindulási $K^+ > 5$ mmol/l, kétóránként ellenőrzés
- Ha a kiindulási $K^+ 3,3-5$ mmol/l
 - 20 mmol K^+ infúzió óránként, a $K^+ 4-5$ mmol/l legyen

A DKA kezelése

Bikarbonát

- Ha $\text{pH} > 7,00$
 - Ne adjunk bikarbonátot!
- Ha $\text{pH} < 7,00$
 - Bikarbonát infúzió $\text{pH}=7,00$ -ig
(K ellenőrzés mellett)

A DKA és a HHÁ kezelése

Phosphat és magnesium

- Ezek ellenőrzése
- Sz.e. pótlása
- Hiányuk klinikai tünetei: izomgyengeség, légzésdepresszió

A DKA és a HHÁ kezelése

Rendszeresen ellenőrzendőők

- Ionok
- pH
- Serum creatinin
- Plazma glukóz
- Vizelet keton



**2-4 óránként, amíg
stabilizálódik**

Érszövődmények

a szénhidrátháztartás zavarai

- Microvascularis
 - Neuropathia
 - Nephropathia
 - Retinopathia
- Macrovascularis
 - AMI
 - Stroke
 - Perifériás érbetegség

Az IGT tehát növeli

A mikrovaszkuláris szövődmények

- A neuropathia
- A nephropathia
- A retinopathia előfordulását

Makrovaszkuláris szövődmények
csökkent glukóz toleranciában

Pancreatitis és diabetes
Pancreopriv diabetes

A vércukor fokozott ingadozása pancreas betegségeiben

Hypoglykemia hajlam

- Glukagon-hiány
- Malabsorptio
- Alacsony szénhidrát bevitel
- Alkohol

Diabetes mellitus és hypertonia

A hypertonia előfordulása diabetesben

	Hypertonia előfordulás (%)
<i>1-es típusú diabetes</i>	
Normoalbuminuria	42
Mikroalbuminuria	52
Makroalbuminuria	79
<i>2-es típusú diabetes</i>	
Normoalbuminuria	71
Mikroalbuminuria	90
Makroalbuminuria	93

A diabeteses hypertonia:

Volumenterheléses és

RAS-aktivációs és

Hyporeninaemiás és

az NO is hatástalan.

Diabetes és hypertonia

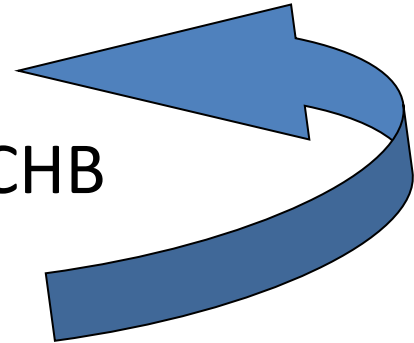
Vérnyomás célérték < 140/90 mmHg

Metabolikus szindromás betegeket általában 3-4-szeres kombinációval kell kezelni

Metabolikus szindromás és vesebetegeket 3-7-szeres kombinációval kell kezelni

A hypertonia kezelése diabetes mellitusban

1. ACEI és/vagy ARB
2. Diuretikum és/vagy CCHB
3. β -blokkoló, ha AMI
4. α -blokkoló, direkt vazodilatátor
5. CNS hatású
6. MCRB (aldoszteron antagonista)



Recommendations for the Treatment of Confirmed Hypertension in People With Diabetes

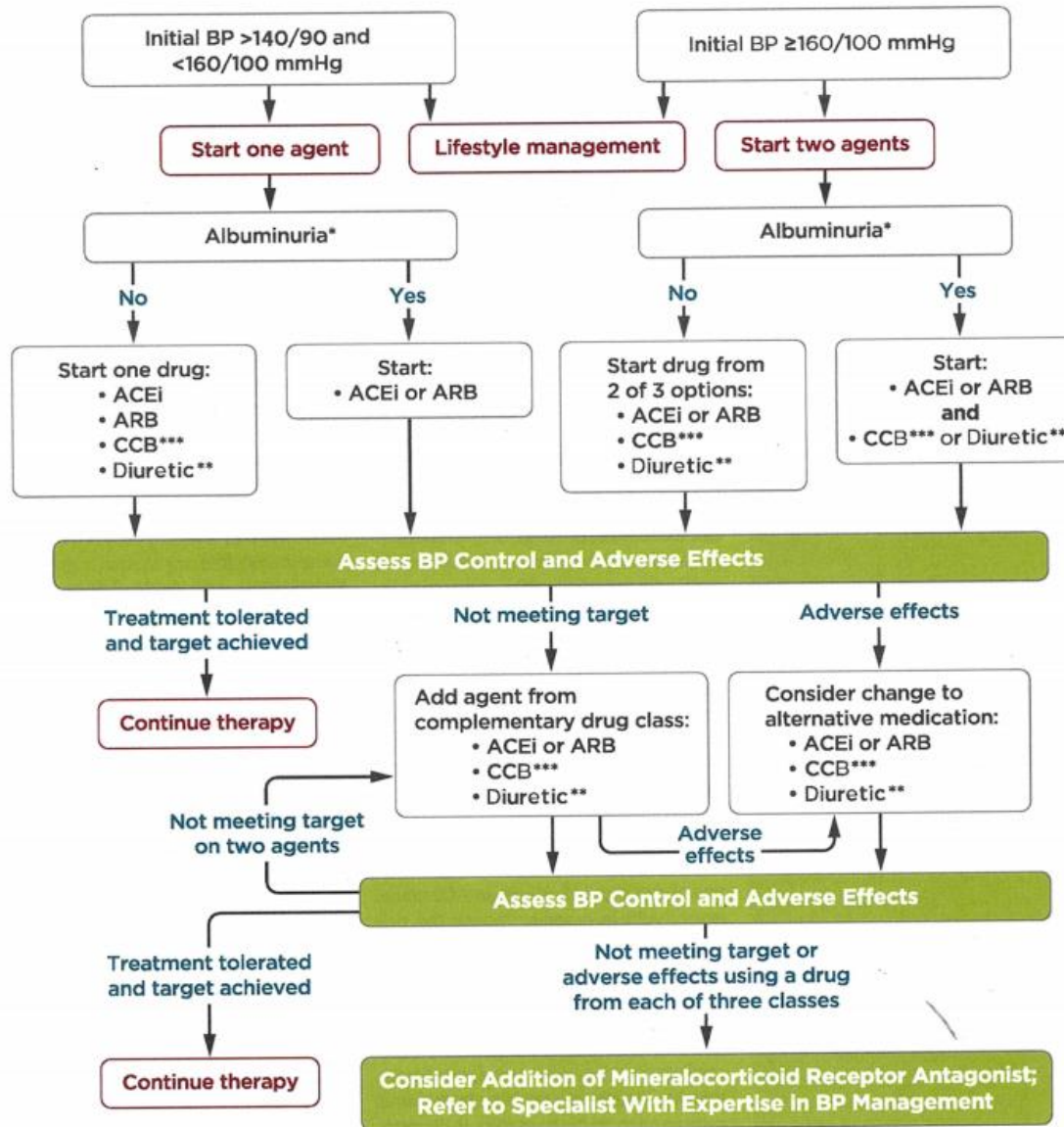


Figure 10.1—Recommendations for the treatment of confirmed hypertension in people with diabetes. *An ACE inhibitor (ACEi) or angiotensin receptor blocker (ARB) is suggested to treat hypertension for patients with urine albumin-to-creatinine ratio 30–299 mg/g creatinine and strongly recommended for patients with urine albumin-to-creatinine ratio ≥ 300 mg/g creatinine. **Thiazide-like diuretic; long-acting agents shown to reduce cardiovascular events, such as chlorthalidone and indapamide, are preferred. ***Dihydropyridine calcium channel blocker (CCB). BP, blood pressure. Adapted from de Boer et al. (17).