



PÉTERFY SÁNDOR UTCAI KÓRHÁZ, RENDELŐINTÉZET, DIABETES SZAKRENDELŐ

## A 2-ES TÍPUSÚ DIABETES MELLITUS: TERÁPIA – GONDOZÁS

DR. FÖVÉNYI JÓZSEF

### Bevezetés

A hazai cukorbetegek 90–95%-a a diabetes 2-es típusához tartozik, mely az esetek túlnyomó hányadában a metabolikus szindróma részét képezi (10). Tehát a 2-es típusú diabetes nem csupán vércukorszint emelkedéssel járó klinikai képet jelent, hanem az idő előtti érlemeszesedést elősegítő kórállapotot is. A vércukorszintek kóros tartományba történő emelkedését számos esetben időben megelőzi a metabolikus szindróma valamely más komponensének – leggyakrabban az adipositasnak – a megjelenése, az esetek 50–70%-ában pedig további 1–2 komponens társul hozzá (diszlipidémia, hipertónia). Éppen ezért a 2-es típusú diabetes kezelése csak abban az esetben kecsegtethet a siker hosszú távú esélyével, ha egyrészt egyidejűleg minden rendellenesség sokrétű kezelésére sor kerül, másrészt ehhez társul a beteg strukturált, folyamatos, teljes körű gondozása is.

Ami a vércukor alakulását illeti, az a legelső kóros értéket (a csökkent glukóz toleranciában észlelhető emelkedett étkezés utáni vércukorszint) követően az idő függvényében folyamatosan romló tendenciát mutat, mivel a szervezet inzulin elválasztása progresszíven csökken. Ez tehát egyre intenzívebb gyógykezelést igényel: az állapot, mely kezdetben étrendi megszorításokra is jól reagálhat, később egy-, majd kétféle, esetleg egyidejűleg háromféle vércukorcsoökkentő tablettá egyre emelkedő adagjaival tartható egyensúlyban, végül pedig elengedhetetlenné válik az inzulinkezelés valamely formájának a bevezetése. Tekintettel a 2-es típusú diabetes elsősorban érendszeri kockázati tényező voltára, újabb szakvélemények szerint az inzulinkezelést a szokásosnál sokkal korábban, számos esetben néhány évvel az orális terápia elkezdését követően célszerű lenne bevezetni.

### A 2-es típusú diabetes komplex terápiájának alapelvei

A metabolikus szindróma lényegéből következik, hogy a 2-es típusú diabetes hatékony kezelése egyidejűleg jelenti (1, 2):

1. A hiperglikémia korrigálását, azaz
  - az éhomi hiperglikémia normalizálását és
  - a posztprandiális hiperglikémia mérséklését,
2. a diszlipidémia korrigálását, vagyis
  - a triglicerid szintek normalizálását,
  - az LDL-koleszterin csökkentését és lehetőség szerint
  - a HDL koleszterin szint emelését, továbbá
3. a tenzió normális szintre hozását, és normális szinten tartását,
4. a fokozott trombogenezis csökkentését és végül mindezzel együtt
5. a rendszeres (1–3 havonkénti) „partneri” beteggondozást ezen belül a beteg oktatását és az összes kockázati tényező monitorozását.

#### 1. A hiperglikémia korrigálásának módjai

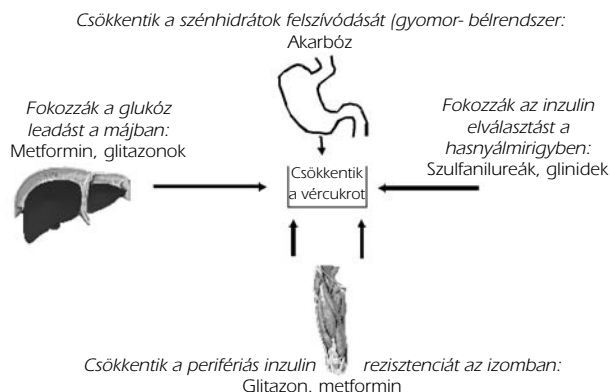
- Étrend-életvitel módosítás
- Orális antidiabetikus kezelés
- Inzulinkezelés

#### *Étrend-életvitel módosítás.*

Az esetek 95%-ában középponti problémát képez a testsúlyfelesleg, mely miatt a nők többsége számára 1300–1500 kcal-t, ezen belül 160–180 g szénhidrátot tartalmazó, a férfiak többsége számára 1800–2000 kcal-t, ezen belül 200–220 g szénhidrátot tartalmazó étrend ajánlása kívánatos (1, 2). Az így elérhető anyagcsere javulás és testsúly csökkenés azonban csak akkor lehet – elsősorban hosszútávon – eredményes,

ha rendszeres, fokozott fizikai aktivitással párosul. Erre a célra már minimum heti 5 napon át végzett napi 40–50 perces jó tempójú gyaloglás is megfelelő, de mindenképpen kívánatos hogy a diabéteszes vagy az arra hajlamos egyén mindent megtegyen az inaktivitás mérséklésére, pl. felvonó használata helyett lépcsőn járjon, rövidebb távon ne vegyen igénybe gépkocsit vagy tömegközlekedési eszközt, csökkentse a TV nézést, stb.

### Az orális antidiabetikumok hatásmechanizmusa



1. ábra

#### Orális antidiabetikus kezelés

Az orális vércukorcsökkentés eszközei négy különböző mechanizmus révén fejtik ki hatásukat. Ezek:

- a glukóz felszívódás lassítása,
- az inzulinszekréció fokozása,

- a hepatikus glukóz leadás mérséklése (az inzulinrezisztencia csökkentése révén),
- a perifériás inzulinhatás fokozása (az inzulinrezisztencia csökkentése által).

Mint az 1. ábrából kitűnik, egy-egy hatásmechanizmus mögött részben különböző kémiai szerkezetű vegyületek állhatnak, részben egy-egy szer kétfajta hatással is rendelkezhet, esetenként az egyik hatás kifejezettebb, mint a másik.

A vércukorcsökkentés típusa szempontjából az orális szerek között megkülönböztethetjük:

- a dominánsan az éhomi hiperglikémiát mérséklő készítményeket: metformin, glitazon, szulfanilureák, valamint
- a dominánsan a posztprandiális hiperglikémiát csökkentő szereket: akarbóz, glinidek.

Ehelyütt jegyezzük meg, hogy bár mind az éhomi (étkezés előtti), mind a posztprandiális vércukorszint csökkentés egyaránt fontos, az érszövődmények kifejlődése szempontjából a magas posztprandiális szintek különös jelentőséggel bírnak.

A 2004-ben rendelkezésre álló orális antidiabetikumok az 1. táblázatban kerültek feltüntetésre:

#### Röviden az egyes orális készítményekről:

A *biguanid* vegyületek nem hipoglikemizáló antihyperglykémikus szerek. Fő hatásmechanizmusuk: a glukoneogenesis gátlása a májban, kisebb mértékben az inzulinhatás növelése az izmok receptorain, ezekhez képest elhanyagolható hatás a glukóz felszívódás lassítása a bélrendszerben. A hazánkban évtizedeken

1. táblázat

#### Hazai orális antidiabetikumok

Hatástani csoport	Készítmény	Név	Hatóanyag, mg	Adagolás, tbl/nap
Biguanidok	metformin	Merckformin	850	2–3x1/2–1
		Adimet	500, 850	2–3x1/2–1
		Meforal	850	2–3x1/2–1
		Metfogamma	850	2–3x1/2–1
		buformin	Adebit	50
Alfa-glukozidáz gátló	acarboze	Glucobay	50, 100	3x1/2–1
Szulfanilureák	gliclazid	Diaprel, Gluctam	80	2x1/2–2
		Diaprel MR	30	1x1–4
	glibenclamid	Gilemal	2,5, 5	1–2x1/2–2
		Gilemal-micro	3,5	2–3x1, 2x2
		Glibenclamid	3,5	2–3x1, 2x2
Glucobene		1,75, 3,5	2–3x1, 2x2	
glipizid	Minidiab	5	1–3x1	
gliquidon	Glurenorm	30	2–3x1	
glimepirid	Amaryl	1, 2, 4, 6	1	
Glinidek	repaglinid	NovoNorm	1, 2	2–3x1
	nateglinid	Starlix	60, 120, 180	2–3x1
Glitazonok	rosiglitazon	Avandia	4, 8	1x1
	pioglitazon	Starlix*	15, 45	1x1

\* egyelőre csupán regisztrálva

át alkalmazott buformin hatása minimális, ezért használata ma már nem tartható indokoltnak. A csupán 6 éve rendelkezésre álló metformin tekinthető korszerűnek és javasolható minél szélesebb körű alkalmazásra. Ennek korlátokat szab az esetek 15–20%-ában fellépő gasztrointestinális mellékhatása, főként a diarrhoea. Az egyéni tolerancia függvényében e mellékhatás alacsonyabb dózisoknál kevésbé jelentkezik. A korábban gyakran emlegetett veszélyes mellékhatás a tejsav acidózis kockázata minimális. Ennek elkerülése érdekében a metformin alkalmazása vese-, máj- és szívelégtelenségben kerülendő.

A metformin adagolása: 2–3x425–850 mg. Étkezés után alkalmazandó.

Az *alfa* glukozydáz gátló szerek egyetlen hazai képviselője az akarbóz, mely szintén nem hipoglikemizáló antihyperglükémiás szer. Fő hatása: a szénhidrát enzimatis lebonthatásának gátlása a vékonybélben, melynek következtében az oligo- és diszaharidák tovább passzálódnak a bélhuzamban és kis részben bakteriális bomlást szenvednek el. Erre vezethetők vissza az akarbóz mellékhatásai, mint a meteorismus, flatulencia. Ennek elkerülése végett az étkezések első falatjával 2x25–3x50 mg kezdő adagban célszerű bejuttatni, mintegy „belepni” a szervezetbe. A maximális dózis: 3x100 mg. Fontos tudni, hogy bár az akarbóz önmagában nem okoz hipoglikémiát, a vele egyidejűleg kombinációban alkalmazott inzulinotróp készítmény okozta hipoglikémia diszaharidákkal nem, csupán glukózzal védhető ki. Érdekességként megjegyzendő még, hogy csökkent glukóztoleranciában történő alkalmazás kapcsán jelentősen csökkentette mind a diabetesbe történő átmenet arányát, mind a kardiovaszkuláris szövődmények előfordulási gyakoriságát.

A *szulfanilureák* – inzulin-secretagog szerek, ezért nem kívánatos mellékhatásként hipoglikémiát okozhatnak. Hatásmechanizmusuk: elsősorban az inzulin elválasztás serkentése, kisebb mértékben a glukoneogenezis gátlása. A közel 40 éve használt szulfanilureáknak ma már csupán a második generációs változatai vannak forgalomban. Néhány szót az egyes készítmények fő jellemzőiről:

- A *gliclazid* részben az inzulin szekréció első fázisára is hat, az MR változat kiserelési egysége 30 mg, bioekvivalens a 80 mg-os változattal, viszont 24 órás hatású és ezért naponta egyszer alkalmazható. Vércukorcsökkentő hatása mellett – egyedül a szulfanilureák között – kedvező hemoreológiai tulajdonságokkal is rendelkezik. Napi 2x–1–2 tbl. adagban, illetve az MR változat napi 1–4 tablettás adagban étkezés előtt 30 perccel alkalmazandó
- A *glibenclamid* hagyományos kiserelésben (2,5 és 5 mg) a legerősebb hatású, leginkább hipoglikemizáló és kumulálódó szer. Emiatt alkalmazásuk idősebb korban és romló vesefunkció

esetén mellőzendő. Mikronizált formái 1,75 és 3,5 mg hatóanyagot tartalmaznak, hatáskezdetük gyorsabb és kevésbé kumulálódik, ezért napi 2–3x1 tbl. formájában étkezések előtti alkalmazása előnyben részesítendő. Aritmiáknál a legbiztonságosabban használható szulfanilurea.

- A *glimepirid* napi 2–4 mg adagban naponta egyszer alkalmazható újabb készítmény. Előnyösen használható társuló coronaria-betegség esetén.
- A *glipizid* a glibenclamidnál rövidebb hatástartamú, hazánkban ritkán alkalmazott szulfanilurea.
- A *gliquidon* 99%-ban a májon keresztül választódik ki, ezért az egyetlen, vese-elégtelenség esetén is alkalmazható szulfanilurea.

A *glinidek* ún. prandiális glukóz regulátorok melyek kifejezetten (a diabetesben csaknem vagy teljes mértékben kieső) korai inzulinválaszt fokozzák és hatástartamuk egybeesik a posztprandiális vércukor emelkedés tartamával. A szulfanilureáknál hatékonyabban mérsékelik az étkezés utáni vércukor emelkedést. Közvetlenül étkezés előtt alkalmazandók napi 2–3 alkalommal. Használatukkal az életvitel jelentős mértékben rugalmasabbá tehető, mind az étkezési időpontok, mind az étkezések száma változtatható, egyidejűleg kisebb a nem kívánatos hipoglikémia veszélye. A repaglinid 2–3x1–2 mg-os, a valamivel hatékonyabb nateglinid 2–3x60–120–180 mg-os adagban alkalmazható

A *glitazonok* vagy tiazolidindionok, peroxisoma proliferátor-aktiválta receptor (PPAR- $\gamma$ ) agonisták és az elmúlt 2 évben jelent meg első képviselőjük a hazai gyógyszerpiacon. A PPAR- $\gamma$  receptor egyike azon hormon receptoroknak, melyek szabályozzák a szénhidrát- és zsírsanyagcserébe bevont proteinek szintjét. Hatásukat úgy fejtik ki, hogy magas affinitással kötődnek a PPAR- $\gamma$  receptorhoz, mely 10–30-szor nagyobb koncentrációban expresszálódik a zsírszövetben, mint akár az izomban vagy a májban. A már forgalomban lévő rosiglitazon és a közeljövőben forgalmazandó pioglitazon elsősorban a zsírszövetben, másodsorban az izomban javítja az inzulin érzékenységet és bizonyos mértékben gátolja a májban a glukoneogenezist. A PPAR- $\gamma$  aktiválása befolyásolja a különféle anyagcsere folyamatokba – mint az adipogenezis, az inzulin szignalizáció és a glukóz transzport – bevont gének expresszióját, azáltal számos szövetben csökkentik az inzulin rezisztenciát. A rosiglitazon befolyásolja a zsírsejtek differenciálódását a szubkután, zsírszövetben. Szignifikánsan képes növelni a szubkután zsírt és csökkenteni a máj zsírtartalmát, de érintetlenül hagyja az intra-abdominális zsírt. A pioglitazon csökkenti az intraabdominális zsírt, a szubkután zsír arányos növelésével kísérve. Mindkét készítmény befolyásolja a szérumszintjét is, előnyösebben a pioglitazon. Mellékhatásként enyhe hemodilúció, kismértékű relatív szérumszint csökkenés, enyhe ödéma és enyhe súlygyarapodás jelentkezhet. NYHA II. stádiumban

óvatosan adagolandók, NYHA III-IV. stádiumú szívelégtelenségben adásuk ellenjavallt. A GOT, GPT normális 3x-os értéke felett, adásuk szintén nem javallt, bár a jelenleg alkalmazott két glitazon vegyület a májfunkciót nem rontja. A jelenleg érvényes leirat szerint mind első szerként, mind metforminnal, vagy szulfanilureával kombináltnan adhatók. Inzulinnal Európában nem kombinálhatók. Naponta egyszer alkalmazandók.

### Mikor és hogyan alkalmazandók az orális vércukorcsökkentők?

Az orális terápiát célszerű elkezdni – ill. a diabetes minden stádiumában célszerű a terápiában tovább lépni –, ha

- az éhomi vércukor értékek legalább 2 alkalommal meghaladják a 7 mmol/l-es és/vagy
- az étkezés után 60–90 perccel mért értékek meghaladják a 9 mmol/l-es szintet,
- az ilyenkor elvégzett HbA1c vizsgálat eredménye 7% fölött mozog.

Az orális kezelés a becsülhető (az adipositas mértékével párhuzamosan növekvő) inzulin rezisztencia ill. a becsülhető (többnyire alacsony testsúlyhoz társuló) inzulin szekréciós zavar szerint választandó meg. Amennyiben:

- Dominálónan inzulinrezisztens (testsúlyfelesleggel rendelkező) betegknél: a kezelés biguanid-készítménnyel, vagyis metforminnal vagy alfa-glukozidáz-gátlóval indítandó.
- Dominálónan inzulinsekreációs zavar fennállásánál (normális testsúllyal rendelkező, vagy sovány alkatú) betegek esetében inzulin-sekretagóg szer (szulfanilurea, vagy glinid) választandó első szerként.
- Monoterápia esetén a választott gyógyszer adagja a megengedett maximális értékig növelendő, ha kellő hatás nem mutatkozik, azaz a vércukor/HbA1c paraméterek a fentiekben jelzett szintek alá nem csökkennek.

A monoterápiában alkalmazott szer más hatásmechanizmusú készítménnyel/készítményekkel kombinálható minden esetben, amikor a monoterápiában alkalmazott szer adagolása mellett a vércukor értékek az éhomi 7, az étkezéseket követően a 9 mmol/l-es szintet meghaladják. A kombinált kezelés elméleti alapját az képezi, hogy egy adott betegben az inzulinrezisztencia és az inzulin-sekreációs zavar (különböző arányú) együttes jelenlétével számolhatunk. (A kezdetben dominálónan inzulin rezisztenciát mutató és csupán kismértékű inzulin- szekréciós zavarral rendelkező betegknél az idő múlásával egyre kifejezettebbé válik az inzulin elválasztás károsodása). Fontos szempont, hogy azonos hatású szerek kombinálása (pl. szulfanilureák+glinid-vegyületek, vagy különböző szulfanilureák együttes adása) céltalan és ezért kerülendő. Bár nem

kombinációs szempont, de feltétlenül megemlítenendő, hogy ha valamely szulfanilurea készítmény hatása elégtelenné válik, helytelen egy másik készítménnyel felcserélni (pl. a glibenclamidot gliclaziddal vagy fordítva), mert a közel azonos hatáserősség miatt ettől érdemi anyagcsere javulás már nem várható.

Előnyben részesített kombinációk:

- Inzulin-sekretagóg szer (szulfanilurea vagy glinid) + metformin
- Inzulin-sekretagóg szer (szulfanilurea vagy glinid) + acarbose
- Inzulin-sekretagóg szer (szulfanilurea vagy glinid) + glitazon
- Metformin + acarboze
- Metformin + glitazon
- Metformin + acarboze + glitazon
- Metformin + szulfanilurea + glitazon

### Inzulinterápia

2-es típusú diabetesben egyre nagyobb igény mutatkozik az inzulinterápia bevezetésére főként az orális antidiabetikus terápia 2–10. évét követően (3). Erre utal az a fél évtizede végzett hazai reprezentatív vizsgálat is, mely szerint valamivel több, mint 10.000 orális antidiabetikummal kezelt 2-es típusú diabéteszes 44%-ának a HbA1c szintje meghaladta a 7,5%-ot (4). Az inzulinterápia alapját képező aktuális HbA1c szintek rendkívüli fontosságúak abból a szempontból is, hogy mikor célszerű egy további orális szer kombinálásával megkísérelni az orális terápia folytatását, ill. „kötelező” továbblépni az inzulinkezelés irányában. Ehhez tudni kell azt, hogy egy újabb orális szer 1, maximum 1,5%-kal képes – átmenetileg – csökkenteni a HbA1c szintjét. Amennyiben a hosszú távú cél a HbA1c 7% alatt tartása, egyértelmű, hogy 8–8,5% feletti HbA1c szinteknél csupán valamely inzulin-adással történő kombinált kezelés képezhet reális alternatívát az antidiabetikus terápiaira.

### Inzulinkészítmények

Napjainkban kizárólag géntechnikával előállított, a humán inzulinnal azonos inzulinkészítményeket forgalmaznak hazánkban. A „hagyományos” emberi inzulin mellett rendelkezésre áll kétfajta extra gyors hatású, humán inzulin analóg (a Lilly cég liszpro inzulinja Humalog® néven és a NovoNordisk aszpart inzulinja NovoRapid® néven). Ezen inzulinoknál az aminósav szekvencia megváltoztatásával elérték, hogy a szubkután bejuttatott inzulin nem képez hexamer formációt, hanem monomer alakban marad, ezért felszívódása azonnal megkezdődik, miért is ezen inzulinok az étkezéssel egy időben, vagy azt 5–10 perccel megelőzően alkalmazhatók. 2004. februárja óta – egyelőre OEP

támogatás nélkül – hozzáférhető az Aventis extra hosszú hatású analóg glargine inzulinja Lantus® néven. A glargin az egyetlen csúcshatás nélküli inzulinkészítmény, közel egyenletes 24 órás hatástartammal, mely lehetővé teszi bázisinzulinként történő napi egyszeri alkalmazását.

A *vércukorcsökkentő hatás* szerint csoportosítva az inzulinokat:

Az *éhomi* vércukorszintet csökkentik (elsősorban):

- az NPH típusú inzulinok (Insulatard, Humulin N)
- a közepes hatástartamú cinkinzulinok (Monotard, Humulin L)
- a hosszú hatású cinkinzulin (Ultratard)

- a hosszú hatású analóg glargin inzulin (Lantus)  
A *postprandialis* vércukorszintet csökkentik (elsősorban):

- a gyors hatású inzulinok (Actrapid, Humulin R)
- az extra gyors hatású inzulin analógok, liszpro, aszpart inzulinok (Humalog, NovoRapid)

Mind az éhomi, mind a postprandialis vércukorszintet csökkentik a gyári gyors hatású-NPH inzulin keverékek (Mixtard 10–20–30–40–50, Humulin M2, M3, M4).

*Hatáskezdés és hatástartam* szerint megkülönböztetünk gyors hatású, közepes hatástartamú és hosszú hatástartamú inzulinokat.

### Gyors hatású inzulinok

Név	Gyártó	Hatáskezdés	Hatástartam
Actrapid HM	Novo Nordisk	1/2 óra	4–6 óra
Actrapid HM Penfill* 3 ml	Novo Nordisk	1/2 óra	4–6 óra
Actrapid HM NovoLet** 3 ml	Novo Nordisk	1/2 óra	4–6 óra
NovoRapid Penfill 3 ml	Novo Nordisk	10 perc	2 1/2-3 óra
Humulin R	Lilly	1/2 óra	4–6 óra
Humulin R Cartridge*** 3 ml	Lilly	1/2 óra	4–6 óra
Humalog Cartridge 3 ml	Lilly	10 perc	2 1/2–3 óra

\* Penfill, NovoPen 3-ba illő inzulinpatron \*\* NovoLet kiürülés után eldobandó pen-készülék

\*\*\* Cartridge HumaPen ergo-ba illő inzulinpatron

### Közepes hatástartamú inzulinok

*NPH készítmények*

Név	Gyártó	Hatáskezdés	Hatástartam
Insulatard HM	Novo Nordisk	1 1/2 óra	14–16 óra
Insulatard HM Penfill 3 ml	Novo Nordisk	1 1/2 óra	14–16 óra
Insulatard HM NovoLet 3 ml	Novo Nordisk	1 1/2 óra	14–16 óra
Humulin N	Lilly	1 1/2 óra	14–16 óra
Humulin N Cartridge 3 ml	Lilly	1 1/2 óra	14–16 óra

A gyárilag előállított *gyors hatású és NPH inzulin keverékek* a 2-es típusú diabetesesek inzulinterápiájában első helyen alkalmazott készítmények.

Gyártó: Novo-Nordisk Név	Gyártó:Lilly Név	Gyors hatású/NPH inzulin aránya
Mixtard 10 Penfill 3,0 ml		10:90
Mixtard 10 NovoLet 3,0 ml		10:90
Mixtard 20 Penfill 3,0 ml		20:80
Mixtard 20 NovoLet 3,0 ml		20:80
	Humulin M2	20:80
Mixtard 30 Penfill 3 ml	Humulin M3 Cartridge 3,0 ml	30:70
Mixtard 30 NovoLet 3,0 ml		30:70
Mixtard 30	Humulin M3	30:70
Mixtard 40 Penfill 3,0 ml		40:60
Mixtard 40 NovoLet 3,0 ml		40:60
	Humulin M4	40:60
Mixtard 50 Penfill 3,0 ml		50:50
Mixtard 50 NovoLet 3,0 ml		50:50

**Közepes és hosszú hatástartamú cinkinzulinok**

Név	Gyártó	Hatáskezdet	Hatástartam
Monotard HM	Novo Nordisk	1 1/2" óra	14–16 óra
Humulin L	Lilly	1 1/2" óra	14–16 óra
Ultratard HM	Novo Nordisk	3 óra	22–24 óra

Mindhárom készítmény ma már alárendelt szerepet tölt be az NPH inzulinokkal szemben. Fontos tudni, hogy egy fecskendőben nem keverhető gyors hatású inzulinnal és nem patronozhatók.

**Hosszú hatástartamú analóg inzulinkészítmény**

Név	Gyártó	Hatáskezdet	Hatástartam
Lantus patron*	Aventis	2 1/2 óra	22–26 óra

\* A Lantus patron kizárólag az OptiPen adagolóval alkalmazható.

**Inzulin-adagolási formák, „inzulinrezsimek”**

- *Nappal orális antidiabetikum – éjjel („bedtime”) közepes hatástartamú inzulin kombinált kezelés (5).* Az inzulinkezelésnek ezen formájára a betegek megfelelő érveléssel („az életvitelt nem befolyásolja, viszont jelentősen javítja az életminőséget és az életkilátásokat”) és gyakorlatilag fájdalommentesen „próbainjekció” adásával nagyon jól motiválhatók. Sz.e. a területi diabetes szakrendelés segítsége is kérhető. Szintén a szakrendelés az, mely a beteg számára OEP támogatással utalványozza a vércukormérő készüléket (5).

A kivitelezés: Az orális antidiabetikus kezelés megtartása mellett a kezdő inzulin adag lefekvés előtt alkalmazott 8-10 E NPH készítmény (Humulin N vagy Insulatard) lehet. Az adag 2–3 naponta 2 E-gel emelendő mindaddig, amíg az éhomi vércukorszint nem csökken 7 mmol/l alá. A jelenlegi hazai gyakorlat szerint a bedtime inzulin átlagos adagja nem éri el a 20, a maximális adag pedig az 50 E-et. Mind Nyugat- és Észak Európában, mind az Egyesült Államokban ennél 30-40 E-gel magasabb dózisokat alkalmaznak, a hazainál jobb eredményekkel. Egyöntetű szakvélemény szerint a bedtime inzulinkezelés sikeressége fordított arányban áll a kiindulási HbA1c szintekkel: 8% körüli HbA1c-nél e kombinált kezelési formával és viszonylag kisebb inzulin adagokkal akár 5–10 éven át 7% alatt tartható a HbA1c, míg 10% feletti kezdő HbA1c szinteknél ugyanez 8% alá már ritkán csökkenthető, akármilyen adagban is alkalmazzák az inzulint. Legújabban a naponta egyszer alkalmazott Lantus inzulin viszonylag nagy adagjaival a napi kétszeri inzulinadagolásnál is jobb eredményeket értek el 2-es típusú diabetesben (6, 7).

Amennyiben a bedtime inzulinnal normalizált éhomi vércukorszintek napközben 10 mmol/l fölé emelkednek, szükségessé válhat vagy reggeli kevert inzulinnal, vagy a főétkezésenként adagolt gyors hatású/extra gyors hatású inzulinnal történő kiegészítés (l. később).

A bedtime inzulinadagolás mellett legritkébbak az inzulinkezelés mellékhatásai, mint a hipoglikémia, valamint a nemkívánatos testsúlygyarapodás. Külön előny,

hogy amennyiben a kombinált kezelés sikertelen, többnyire probléma nélkül sikerül tovább lépni, azaz szükség szerint átállni a napjában kétszeri/többszöri inzulin-adagolásra, mivel a cukorbeteg már megbarátkozott magával az inzulinadással.

A kombinált kezelésnél csakúgy, mint a magas vércukor értékek miatt történő bármilyen másféle inzulinkezelés bevezetésénél feltétlenül fel kell hívni a figyelmet arra, hogy ezt követően a cukorbetegnek 10–15%-kal mérsékelni szükséges energia-felvételét, tehát naponta kicsit kevesebbet kell enni, mert különben egy-két év alatt több kg-ot is hízhat. Ugyanis, ha az inzulin hatására vércukra normalizálódik és ezáltal aglikozuriássá válik, azaz a vizelettel többé nem veszíti energiát, változatlan étkezés mellett testsúlya könnyen gyarapodásnak indulhat. Egyébként a súlygyarapodás veszélye elsősorban magas kiindulási HbA1c szintű betegeknek áll fenn, akik az inzulin bevezetése előtt már glikozuriások voltak.

A lefekvés előtti inzulinadás azon eseteiben, amikor a vércukor a nap folyamán elfogadhatóan alacsony és csupán vacsora után emelkedik 10 mmol/l fölé, az éjjeli NPH inzulin helyett jó eredménnyel kecsgethető megfelelő adagú *kevert inzulin vacsora előtt* történő – szintén napi egyszeri – alkalmazása is. Értelemszerűen ilyen esetekben is fenntartandó az orális antidiabetikus kezelés.

- *Napi kétszeri inzulinadás.* Jelenleg ez az inzulinkezelési forma uralkodó 2-es típusú diabetesesek esetében. Elsősorban eszközeivé mára a gyárilag készült gyors hatású-NPH inzulin keverékek váltak. Az így alkalmazott inzulin adagjának átlag kétharmada reggel, egyharmada este adagolandó. A leginkább bevált inzulinkeverék a 30/70-es (Mixtard 30, Humulin M3), de főként reggel ennél nagyobb, este pedig ennél kisebb arányban gyors hatású inzulint tartalmazó készítmény is alkalmazható. Ebben az étkezés utáni vércukor értékek az irányadók. Fontos szempont, hogy a keverék inzulinokat stabilan az egyénileg kitért adagban kell alkalmazni, azaz nem megengedhető, hogy a beteg magasabb vagy alacsony vércukor értékeknél többet vagy kevesebbet ad-

jon belőlük. Ilyenkor ugyanis dominálón az NPH komponens adagja változik, mely önmagában is az anyagcsere labilitását eredményezheti.

Mindenfajta inzulinterápiánál nagyon fontos, hogy a diabéteszes egyénnek elmagyarázzuk az esetében alkalmazott inzulinok hatásgörbéjét, az inzulinhatás, valamint az étkezés és az életvitel összhangba hozásának lehetőségeit.

Az inzulinkezelés minden formájánál alapvető fontosságú a *vércukor önellenőrzés*. Ennek gyakorisága napi 1–2-szeri inzulinadagolásnál napi 1 mérés, melyet lehetőség szerint a beteg ún. „lépcsőzetes” módszerrel végez. Azaz az 1. nap reggeli előtt, a 2. nap reggeli után 60–90 perccel (posztprandiális csúcs!), a 3. nap ebéd előtt, 4. nap ebéd után, 5. nap vacsora előtt, 6. nap vacsora után, 7. nap lefekvés előtt. Mivel az inzulin adagok stabilak, az ily módon végzett napi egyszeri vércukor meghatározás és ennek Kezelési Naplóban (a NovoNordisk és Lilly cégektől, a 77 Elektronika Kft.-től, ill. a diabetes szakrendelőktől beszerezhető).

- *Napi háromszori inzulin adagolás*. Az esetek többségében két formában alkalmazható:

a) Reggel a hagyományos inzulinkeveréket kapja a beteg, vacsora előtt gyors hatású, lefekvés előtt pedig közepes hatástartamú inzulint ad magának. Ezt a „hajnali jelenség” teszi szükségessé, mely az 1-es típusú cukorbetegnek 90–95, a 2-es típusú diabéteszesek 25–30%-ánál észlelhető. Hajnali jelenség alatt azt értjük, hogy élettani okokból (magas növekedési hormonszint) a késő hajnali órákban az inzulinigény megnő, viszont a vacsora előtt adott közepes hatástartamú inzulin szintje ilyenkor már erősen lecsökken. E kettő tényező együttes hatásaként pedig a vércukor reggelre erősen megemelkedik, nem egyszer reggel 5 és 7 óra között akár 6–10 mmol/l-rel. A közepes hatástartamú inzulin beadási időpontjának (lefekvés körüli eltolásával a vércukor emelkedés az esetek többségében kivédhető (11).

b) Mind reggel, mind vacsora előtt marad a kevert inzulin, ebéd előtt viszont az ebéd utáni túl magas vércukorértékek kivédésére kisebb adag gyors hatású inzulint ad a beteg.

Mind a napi kétszeri, mind a háromszori inzulinadás esetén előnyös – főként kövér betegeknél – az inzulint napi 1–3-szor 500–850 mg dózisban alkalmazott metforminnal, kifejezett posztprandiális hiperglikémia esetén pedig étkezésként adott 50–100 mg akarbózzal kombinálni.

- *Intenzív inzulinkezelés (napi négyszeri/ötszöri inzulinadás)*. Ma elsősorban az 1-es típusú diabéteszesek kezelési formája (8, 9), de egyre gyakrabban kerül sor bevezetésére fiatalabb (menedzserek, üzletemberek), illetve napi 2–3-szor inzulinadással nehezen beállítható 2-es típusú cukorbeteg esetében is. A gyakorlatban alkalmazott főbb változatai a következők:

- a) Reggel-délben-vacsora előtt gyors hatású/extra gyors hatású, lefekvés előtt NPH inzulin (egy bázis).
- b) Főétkezések előtt gyors hatású/extra gyors hatású, reggel és lefekvés előtt közepes hatástartamú inzulin. Némely esetben, a vacsora előtt gyakori vércukor emelkedés kivédésére délben is célszerű alkalmazni kis adagú közepes hatástartamú inzulint (*két-három bázis*).
- c) Főétkezések előtt gyors hatású/extra gyors hatású inzulin, lefekvés előtt glargin inzulin.

*Az extra gyors hatású/hosszú hatású analóg inzulinokkal történő kezelés előnyei:*

- Az étkezések időpontjai – bizonyos határok között – változtathatók
- Az egyes étkezésekre elfogyasztható szénhidrátok mennyisége nem kötött
- Csökken a hipoglikémia veszélye
- Jelentősen szabadabb életmód lehetőségét kínálja
- Alkalmazásuk kapcsán juthatunk legközelebb ahhoz a törekvéshez, hogy *ne az inzulinhoz igazítsuk az életet, hanem az inzulinadást igazítsuk az élethez*.

Az intenzív inzulinterápiával kezelt betegek kezelésének beállítása és gondozása elsősorban a nagy tapasztalatú diabetológusok feladatát képezi. Ezeket a betegeket többnapos tanfolyamok keretében (lenne) szükséges „kiképezni” arra, hogy képesek legyenek anyagcseréjüket folyamatosan uralni. A 2-es típusú diabéteszesek túlnyomó többségének – legyenek inzulin nélkül vagy inzulinnal kezelve – gondozása viszont továbbra is a háziorvosok feladata. Viszont szükséges, hogy a kezelési problémák felmerülése esetén megfelelő szaktanácsadással és szaksegíttéssel mindenütt rendelkezésre álljon a diabetes szakellátó hálózat.

*Vércukor önellenőrzés napi többszöri inzulinadásnál*. Minimum napi kétszeri mérés – elsősorban fix inzulin adagok alkalmazása esetén – ún. páros-lépcsőzetes formában. Azaz: az 1. nap reggeli előtt és után 60–90 perccel, a 2. nap ebéd előtt és után 60–90 perccel, a 3. nap vacsora előtt és után 60–90 perccel, majd lefekvés előtt. Változó adagú gyors hatású/extra gyors hatású étkezési inzulinok alkalmazása esetén (amikor az esetenkénti többlet vércukrot ill. az emelni kívánt szénhidrát adagot többlet inzulin adásával ellensúlyozzák) célszerű minden inzulin adás előtt és legalább egy étkezés után ellenőrizni a vércukrot és azt értelemszerűen, naplóban rögzíteni. Természetesen kívánatos, hogy minden rendkívüli eseménynél, étkezési hibákat követően, hipoglikémia érzetnél, lázas megbetegedésnél fokozott gyakorisággal éljen a beteg a vércukor önmeghatározás lehetőségével. Ez egyébként rendkívül erős motiváló tényező is a jobb anyagcsere állapotra történő törekedés irányában. Mindkét mérési gyakorlat esetében az 1–3 havonta sorra kerülő

orvos–beteg vizitek kapcsán a gondozó orvos kiváló áttekintést nyerhet a vércukor alakulás napszakos dinamikájáról és komoly segítséget nyújthat a betegnek a feltárt hibák kiküszöbölésére, ami vércukor önellenőrzés és az értékek naplóban történő rögzítése nélkül lehetetlen.

*Mikor kell változtatni az inzulinadagolási rendszeren?*

Ha a beteg általi vércukormérések több mint 30%-ában:

- 7 mmol/l felett vagy 3 mmol/l alatt van az étkezés előtti vércukor,
- 10 mmol/l felett vagy 6 mmol/l alatt van az étkezés utáni vércukor. *Ilyenkor a teendő:*
- a közepes hatástartamú inzulin(ok) adagjának szükség szerinti módosítása, ill. a keverék váltása,
- a gyorshatású inzulin(ok) adagjának megfelelő módosítása, ill. a keverék váltása,
- áttérés valamely intenzív inzulinreztimre, és a beteg diabetes szakrendelőbe utalása

A vércukornapló kiértékelésekor erősen megnehezíthetik az anyagcsere megítélését az inzulin túladagolásakor rendszeresen fellépő hipoglikémiák. Ezek ugyanis a következő 6–16 órán át fennálló Somogyi-hatás révén szinte kiismerhetetlen vércukor ingadozásokat eredményezhetnek. A *Somogyi hatás* alatt a poszt hipoglikémiás hiperglikémiát értjük, mely egyaránt előfordulhat nappal és éjjel, bár utóbb gyakoribb, mert az alvó egyén nem észleli a hipoglikémiát. 2,5–3,0 mmol/l alatti vércukor értékeknél – főként ha szőlőcukor, ill. cukros oldat azonnali bevitelével az azonnali korrekcióra nem kerül sor – a kontrainzuláris hormonok (növekedési hormon, mellékvesekéreg szteroidok, adrenalin, noradrenalin) szintje a hipoglikémia súlyosságának és időbeni elnyúlásának függvényében rendkívüli mértékben megemelkedik. Ez pedig az inzulin szintek csökkenésekor, 2–6 óra múlva extrém hiperglikémiát hozhat létre. Ilyenkor az inzulinadagok drasztikus csökkentésével először a hipoglikémiát kell kiküszöbölni, majd fokozatos dózismelésekkel lehetséges a tényleges inzulinigényt megállapítani. Szerencsére 2-es típusú és főként testsúlyfelesleggel rendelkező diabéteszesek esetében sokkal ritkább mind a hipoglikémia, mind a Somogyi hatás, mint az abszolút inzulinhiányos 1-es típusú betegekénél.

## 2. A diszlipidémia korrigálása

A (60%-ban társuló) *diszlipidémia terápiaja*. Ez 1,7 mmol/l feletti éhomi triglicerid szinteknél fibrát, 5,0 mmol/l feletti összkoleszterin szintek esetében sztatin alkalmazásának a szükségességét jelenti. Ha mind a triglicerid szintek, mind az össz-, ill. LDL-koleszterin szintek emelkedettek, fibrát-sztatin kombináció, ill. atorvastatin alkalmazása válhat szükségessé.

## 3. A tenzió normális szintre hozása, normális szinten tartása

A (szintén 60–70%-ban társuló) *hipertónia* agresszív

*gyógykezelésének* szükségessége azonos fontosságú a vércukorcsökkentő és a lipidszintek normalizálására irányuló terápiával. Az esetek többségében a tenzió normalizálása (diabètesben célértéknek tekintendő a 135/85 Hgmm) kettős vagy hármas kombinációt igényel. Elsősorban az ACE-gátlók, a kisdózisú thiazid diuretikumok, a kalcium csatorna-blokkolók, ritkábban a béta-blokkolók javasolhatók. Mindezek kombinálhatók magasabb költségvonzatú, de igen hatékony ARB készítményekkel. A nephropathia megelőzésében és kezelésében különösen előnyös ACE-gátlók és ARB kombinált adása. Újabb vizsgálatok tükrében még a normotensio mellett alkalmazott ACE gátló kezelés (ramipril, ill. perindopril) hozzájárulhat a stroke kockázatának csökkentéséhez, különösen átmeneti agyi keringésvizavarokon átesett betegek esetében.

## 4. A fokozott trombogenezis csökkentése

Ebből a célból az aszpirin (ticlopidin, clopidogrel) alkalmazása minden 40 év feletti diabéteszes betegnél javasolt.

Fokozottan hangsúlyozandó, hogy a makrovaszkuláris szövödmények (szív-érrendszeri, cerebrális artériák betegségei, perifériás obliteratív arterioszklerózis) megelőzése, fellépésük időbeni kitolása, csupán a metabolikus szindróma összes rendellenességének egyidejű, maximálisan hatékony kezelése által remélhető. A mikrovaszkuláris szövödmények (retinopathia, neuropathia, nephropathia) a makrovaszkuláris elváltozásokhoz képest időben később és viszonylag magasabb vércukor értékek esetén lépnek fel, miért is megelőzésük módja megegyezik a nagyér betegségek megelőzésével. Ehelyütt csupán arra mutatunk rá, hogy a vérnyomás értékek normalizálása mind a retinopathia, mind a nephropathia megelőzését, ill. a progresszió jelentős lassítását eredményezheti.

## 5. Diabéteszesek gondozása, oktatása

A diabéteszes anyagcsere-állapot, mint krónikus megbetegedés, feltétlenül életre szóló szakgondozást igényel. Ez csak abban az esetben lehet valóban hatásos, ha magában foglalja a beteg maximális együttműködését, és fontos részét képezi a beteg folyamatos oktatása. A diabéteszesek gondozása keretében megvalósítandó feladatok:

*A diabétes felismerésekor, illetve a beteg első megjelenésekor:*

- Teljes körű fizikális vizsgálat; testsúly, vérnyomás mérése, láb vizsgálata, (talp, deformitások, gombásodás, bokaartériák tapintása, neuropathia ellenőrzése hangvillával), EKG készítése.
- Szemfenék (gyakorlott szemész általi) vizsgálata, tágított pupillák mellett.
- Laboratóriumi vizsgálatok; vércukor éhomi és posztprandiálisan, szérum össz-koleszterin, HDL-koleszterin, triglicerid, kreatinin, vizelet cukor, aceton, üledék, kvantitatív albuminürítés (a



mikroalbuminuria időben történő kiszűrésére), HbA1c.

- Betegoktatás megkezdése.
- Diétás tanácsadás.
- Ha aktuális, az orális antidiabetikumok helyes alkalmazásának elmagyarázása.
- Vércukor önellenőrzés megtanítása.
- Az (esetenként szükségessé váló) inzulinterápia beállítása. Az ehhez szükséges injekciós technika megtanítása.

A beteg ellenőrzésének (gondozásának) gyakoriságát a betegség típusa, a kezelés módja, valamint az esetleges szövődmények jelenléte határozza meg. 2-es típusú (nem inzulinnal kezelt) beteg gondozása során évi 4–6 alkalommal javasolt a beteg ellenőrzése. Inzulin kezelés mellett évi 8–10 orvos–beteg találkozás a kívánatos. Minden ilyen alkalommal szükséges

- az oktatás folytatása,
- testsúlymérés,
- vérnyomásmérés,
- éhomi és posztprandiális vércukormérés, önellenőrzést végző betegnél a kezelési napló alapján az anyagcsere vezetés megbeszélése.

*Évente:*

- Teljes körű vizsgálat (mint első alkalommal), különös tekintettel a láb vizsgálatára, valamint a hangvilla teszt elvégzésére,
- szemfenék ellenőrzés (minimum egyszer),
- teljes körű laboratóriumi vizsgálatok (mint első alkalommal),
- kezelés áttekintése,
- önellenőrzési technika ellenőrzése.

A HbA1c meghatározása 1-es típusú és inzulinnal kezelt 2-es típusú betegeknek évi legalább 4 alkalommal, egyéb esetekben évi legalább 2 alkalommal javasolt.

A szérum lipidek vizsgálata általában évente egy alkalommal javasolt. Emelkedett vérzsír szintű és/vagy antilipémiás kezelésben részesülő egyéneken ennél gyakoribb vizsgálat válhat szükségessé.

A diabetes gondozás eszközei csak akkor használhatók hatékonyan és optimálisan, ha ötvöződnék mind a *betegoktatás* folyamatával, mind a gondozás eredményességének folyamatos *kiértékelésével*. Csak a gondozás és oktatás révén biztosítható mindaz az előfeltétel, hogy a krónikus állapottal együtt élni kénytelen cukorbeteg képessé válhasson állapota optimális szinten tartására, lehetőleg optimális életminőség mellett. Ennek értelmében minden diabéteszes egyén a gondozásáért felelős egészséggondozó team tevékenységének aktív részesévé válhat és szükséges, hogy azzá is váljék. Ahhoz, hogy a saját kezelésében aktívan részt vehessen egy egészségügyi ismeretekkel nem, vagy alig rendelkező diabéteszes, körültekintő és ismételt oktatást igényel. Ennek keretén belül szert kell, tegyen megfelelő ismeretanyagra, önbizalomra, önmaga iránti felelősségre, magatartásbeli készségekre, képességekre ahhoz, hogy diabetesével úgy együtt élhessen, hogy

az egyrészt ne okozzon megoldhatatlan problémákat a mindennapi élet során, másrészt lehetőség szerint mindent megteheszen mind az akut, mind a késői szövődmények megelőzése érdekében.

A cukorbeteg-gondozó csapat, benne az orvos a többirányú terápiás eszközzel (diéta, inzulin, fizikai aktivitás) összehangoltan, „professzionális” szinten élni képes cukorbetegnek trénerre, *partnere* kell, hogy legyen. Tehát a korábbi „vertikális”, fölé-alárendelt helyzet orvos és beteg között „horizontálissá”, mellérendeltté módosul. Abban, hogy mindez valóra válhasson, alapvetően a diabetes gondozást végző személyek a felelősek.

## ÖSSZEFOGLALÁS

A 2-es típusú diabetes nem csupán vércukorszint emelkedéssel járó klinikai képet jelent, hanem az idő előtti érrelmeszedést elősegítő kórállapotot is. Ennek értelmében részletes taglalásra kerül a vércukorcsoökkentő kezelés, különös tekintettel az orális antidiabetikus és inzulin terápiára. Emellett röviden tárgyalja a dolgozat az antilipémiás és vérnyomáscsoökkentő kezelést is. Végül teljes mélységében foglalkozik a strukturált diabetes gondozás és ezen belül a betegoktatás kérdéseivel, mint a hosszú távú terápiás hatékonyság alapfeltételével.

## IRODALOM

1. Fövényi J., Hidvégi T., Jermendy Gy., Kempler P., Pados Gy., Pogátsa G.: A diabetes mellitus kórismézése, a cukorbetegség kezelése és gondozása felnőttkorban. A Belgyógyászati Szakmai Kollégium Diabetes Munkabizottságának módszertani levele. *Diabetologia Hung.* 2002; 10. 49-70
2. Fövényi J.: Diabetes mellitus. In: Arnold. Cs.: *Családorvoslás a gyakorlatban.* (pp 528-549) Melania, Budapest 2003
3. Fövényi J.: Inzulinkezelés. In: Fövényi J., Halmos T., Pogátsa G.: *Diabetológia. Háziiorvosi könyvek* (pp. 64-86). Springer Hungarica, Budapest 2001
4. Hidvégi T., Jermendy Gy., Gerő L és a HbA1c szűrővizsgálat résztvevői: Anyagcserehelyzet és terápiás szokások 2-es típusú, orális antidiabetikus kezelésben részesülő cukorbeteg körében. *Diabetol. Hung.* 1999; 7. 253-60
5. Fövényi J.: Orális antidiabetikumok és inzulin együttes alkalmazása. In: Halmos T., Jermendy Gy.: *Diabetes mellitus.* (pp 343-48) Medicina, Budapest 2002
6. Riddle M, MassiBenedetti M, Häring H-U, Dailey G, Murray F, Lin Z, Rosenstock J.: Insulin glargine is associated with less hypoglycaemia than NPH insulin in older patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2004; (Suppl 1) 47. A 328
7. L Ryssy, Yki-Järvinen H, Hänninen J, Hulme S, Kauppinen-Mäkelin R, Landenperä S et al.: Simplifying treat to target – the LANMET study. *Diabetologia* 2004; (Suppl 1) 47. A 271
8. Tamás Gy.: Inzulinkezelés. In: Halmos T., Jermendy Gy.: *Diabetes mellitus.* (pp 305-36) Medicina, Budapest 2002
9. Fövényi J.: Funkcionális inzulinterápia. In: Halmos T., Jermendy Gy.: *Diabetes mellitus.* (pp 336-42) Medicina, Budapest 2002
10. WHO: Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Report of a WHO consultation. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva, 1999. Magyar nyelvű szöveghű fordítása: *Diabetologia Hungarica* 8 Suppl 2: 1-29, 2000.
11. Fövényi J.: Az inzulinterápia lehetőségei a háziiorvosi gyakorlatban 2004-ben. *Hippocrates* 2004; 6. 216-222.