Emberi Erőforrások Minisztériuma – Egészségügyért Felelős Államtitkárság
EGÉSZSÉGÜGYI SZAKMAI KOLLÉGIUM

Egészségügyi szakmai irányelv –
A diabetes mellitus kórismézéséről, a cukorbetegek antihyperglykaemiás kezeléséről és gondozásáról felnőttkorban

Típusa:	Klinikai egészségügyi szakmai irányelv
Azonosító:	002029
Megjelenés dátuma:	2020. július 16.
Érvényesség időtartama:	2020. július 16. – 2023. július 16.
Kiadja:	Emberi Erőforrások Minisztériuma Egészségügyért Felelős Államtitkárság
Megjelenés helye:	
Nyomtatott verzió:	Egészségügyi Közlöny
Elektronikus elérhetőség:	http://kollegium.aeek.hu

TARTALOMJEGYZÉK

I. IRÁNYELVFEJLESZTÉSBEN RÉSZTVEVŐK ... 3
II. ELŐSZÓ ... 4
III. HATÓKÖR ... 4
IV. MEGHATÁROZÁSOK ... 4
1. Fogalmak ... 4
2. Rövidítések ... 4
3. Bizonyítékok szintje ... 7
4. Ajánlások rangsorolása ... 7
V. BEVEZETÉS ... 7
1. A témakör hazai helyzete, a témaválasztás indoklása ... 9
2. Felhasználói célcsoport ... 9
3. Kapcsolat a hivatalos hazai és külföldi szakmai irányelvekkel ... 14
VI. AJÁNLÁSOK SZAKMAI RÉSZLETEZÉSE ... 17
VII. JAVASLATOK AZ AJÁNLÁSOK ALKALMAZÁSÁHOZ ... 69
1. Az alkalmazás feltételei a hazai gyakorlatban ... 69
2. Alkalmazást segítő dokumentumok listája ... 71
3. A gyakorlati alkalmazás mutatói, audit kritériumok ... 73
VIII. IRÁNYELV FELÜLVIZSGÁLATÁNAK TERVE ... 73
IX. IRODALOM ... 73
X. FEJLESZTÉS MÓDSZERE ... 102
1. Fejlesztőcsoport megalakulása, a fejlesztési folyamat és a feladatok dokumentálásának módja ... 88
2. Irodalomkeresés, szelekció ... 88
3. Felhasznált bizonyítékok erősségének, hiányosságainak leírása (kritikus értékelés, „bizonyíték vagy ajánlás mátrix”), bizonyítékok szintjének meghatározási módja ... 88
4. Ajánlások kialakításának módszere ... 88
5. Véleményezés módszere ... 88
6. Független szakértői véleményezés módszere ... 89
XI. MELLÉKLET ... 89
1. Alkalmazást segítő dokumentumok ... 89

I. IRÁNYELVFEJLESZTÉSBEN RÉSZTVEVŐK

Társszerző Egészségügyi Szakmai Kollégiumi Tagozat(ok):

1. Belgyógyászat, endokrinológia, diabetes és anyagcserebetegségek Tagozat
Prof. Dr. Karádi István belgyógyász, tagozatvezető, társszerző

Fejlesztő munkacsoport tagjai
Dr. Jermendy György belgyógyász, endokrinológus, kardiológus, társszerző
Dr. Gaál Zsolt belgyógyász, endokrinológus, klinikai farmakológus, társszerző
Dr. Gerő László belgyógyász, endokrinológus, társszerző
Dr. Hidvégi Tibor belgyógyász, társszerző
Dr. Kempler Péter belgyógyász, társszerző
Dr. Lengyel Csaba belgyógyász, kardiológus, klinikai farmakológus, társszerző
Dr. Várkonyi Tamás belgyógyász, endokrinológus, társszerző
Dr. Winkler Gábor belgyógyász, endokrinológus, társszerző
Dr. Wittmann István belgyógyász, nefrológus, társszerző

Véleményező Egészségügyi Szakmai Kollégiumi Tagozat(ok):

1. Fog és szájbetegségek Tagozat
Prof. Dr. Fejérdy Pál fog- és szájbetegségek, tagozatvezető, véleményező

2. Geriátria és krónikus ellátás Tagozat
Prof. Dr. Bakó Gyula geriátria, tagozatvezető, véleményező

3. Dietetika, humán táplálkozás (szakdolgozói) Tagozat
Henter Izabella dietetikus, tagozatvezető, véleményező

4. Ápolás és szülésznő (szakdolgozói) Tagozat
Mészáros Magdolna szülésznő, tagozatvezető, véleményező

5. Szülészet és nőgyógyászat, asszisztált reprodukció Tagozat
Dr. Demeter János szülész-nőgyógyász, tagozatvezető, véleményező

6. Orvosi laboratórium Tagozat
Prof. Dr. Antal-Szalmás Péter laboratóriumi szakorvos, laboratóriumi haematológus és immunológus, klinikai farmakológus, tagozatvezető, véleményező

7. Háziorvostan Tagozat
Dr. Szabó János háziorvos, tagozatvezető, véleményező

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

„Az egészségügyi szakmai irányelvben foglaltakkal a fent felsorolt egészségügyi szakmai kollégiumi tagozatok vezetői dokumentáltan egyetértenek."

Az irányelvfejlesztés egyéb szereplői

Betegszervezet(ek) tanácskozási joggal:

Nem vett részt.

Egyéb szervezet(ek) tanácskozási joggal:

Nem vett részt

Szakmai társaság(ok) tanácskozási joggal:

1. Magyar Diabetes Társaság (MDT)
Prof. Dr. Barkai László az MDT volt elnöke

Független szakértő(k):

Nem vett részt

II. ELŐSZÓ

A bizonyítékokon alapuló egészségügyi szakmai irányelvek az egészségügyi szakemberek és egyéb felhasználók döntéseit segítik meghatározott egészségügyi környezetben. A szisztematikus módszertannal kifejlesztett és alkalmazott egészségügyi szakmai irányelvek, tudományos vizsgálatok által igazoltan, javítják az ellátás minőségét. Az egészségügyi szakmai irányelvben megfogalmazott ajánlások sorozata az elérhető legmagasabb szintű tudományos eredmények, a klinikai tapasztalatok, az ellátottak szempontjai, valamint a magyar egészségügyi ellátórendszer sajátságainak együttes figyelembevételével kerülnek kialakításra. Az irányelv szektorsemleges módon fogalmazza meg az ajánlásokat. Bár az egészségügyi szakmai irányelvek ajánlásai a legjobb gyakorlatot képviselik, amelyek az egészségügyi szakmai irányelv megjelenésekor a legfrissebb bizonyítékokon alapulnak, nem pótolhatják minden esetben az egészségügyi szakember döntését, ezért attól indokolt esetben dokumentáltan el lehet térni.

III. HATÓKÖR

Egészségügyi kérdéskör:	Diabetes mellitus (cukorbetegség; 1-es típusú diabetes, 2-es típusú diabetes, egyéb speciális típusú diabetes, gesztációs diabetes)
Ellátási folyamat szakasza(i):	Szűrés, diagnosztika, terápia, gondozás, megelőzés
Érintett ellátottak köre:	Felnőttkorban (>18 év) diabetes mellitusban szenvedő betegek
Érintett ellátók köre	
Szakterület:	0100 belgyógyászat 0105 nephrológia 0113 endokrinológia 0123 diabetológia 0400 szülészet-nőgyógyászat 5000 orvosi laboratóriumi diagnosztika 6301 háziorvosi ellátás 7600 dietetika
Ellátási forma:	A1 alapellátás J1 járóbeteg szakellátás, szakrendelés J7 járóbeteg szakellátás, gondozás D1 diagnosztika F1 fekvőbeteg szakellátás, aktív fekvőbeteg-ellátás
Progresszivitási szint:	I-II-III.
Egyéb specifikáció:	Nincs

IV. MEGHATÁROZÁSOK

1. Fogalmak

A diabetes mellitus definíciója

A diabetes mellitus (cukorbetegség, cukorbaj) olyan anyagcsere-betegség, amelynek központjában a szénhidrát-anyagcsere zavara áll, de a kórfolyamat következményesen érinti a zsír- és a fehérje-anyagcserét is. A cukorbetegség alapvető oka az inzulin viszonylagos vagy teljes hiánya, ill. az inzulinhatás elmaradása. Bizonyos körülmények között mindkét eltérés együttesen fordulhat elő. A cukorbaj okozta patofiziológiai eltérések számos szerv működését károsíthatják. A cukorbetegségnek ismeretesek heveny és idült (micro- és macroangiopathiás) szövődményei. A diabetes és szövődményeinek kezelése nagy terhet jelent a betegnek és a társadalomnak

egyaránt, miután az - az esetek döntő többségében - életre szóló megbetegedést jelent. A diabetes mellitus csak látszólag egységes kórkép [1, 2].

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

Az egyénre szabott, individualizált kezelés elve először kellő hangsúllyal ADA/EASD 2012. évi szakmai állásfoglalásában jelent meg [3], a 2015. évi megújított változat az elvet minimális módosítással átvette [4], majd a 2018. évi ajánlás [5] továbbfejlesztette. A betegközpontú megközelítés azt jelenti, hogy a terápia megválasztáskor maximálisan tekintettel kell lenni az adott beteg egyedi körülményeire, tulajdonságaira. A betegközpontú megközelítésből adódik, hogy a kijelölt kezelési célértéket individuálisan kell meghatározni, fenn lehet tartani a korábban sokat hangoztatott glykaemiás kezelés célértéket (HbA1c <7,0%) általános célként, de arra alkalmas betegnél a kezelési cél lehet ennél szigorúbb (alacsonyabb HbA1c-érték), ill. idősebb, szövődményekben vagy társbetegségekben szenvedő, rövidebb várható élettartammal rendelkezők esetén sokkal engedékenyebb is (olykor a 8,0% feletti HbA1c-célérték is elfogadható). Így helyesebb glykaemiás kezelési célérték (HbA1c <7,0%) helyett kezelési céltartományról (HbA1c 6,0-8,0%) beszélni.

Mérlegelési szempontok a gyógyszeres antihyperglykaemiás kezelés megválasztásakor

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

A mérlegendő körülmények az alábbiak:

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

A mérlegelési körülmények jelentősége terén az utóbbi években számottevő hangsúlyeltolódás következett be [5, 6, 7].

2. Rövidítések

AACE: American Association of Clinical Endocrinologists/Amerikai Klinikai Endokrinológusok Társasága

ACE: American College of Endocrinology/Amerikai Endokrinológiai Kollégium

ADA: Amercian Diabetes Association/Amerikai Diabetes Társaság

BMI: Body Mass Index/Testtömeg-index

BOT: Basal insulin supplemented oral treatment/Bázis inzulinnal kiegészített orális kezelés

BPD+DS: Biliopancreatic Duodenum Diversion et Duodenal Switch/Duodenum szájaztatással összekötött biliopancreatikus duodenum diversio

CDA: Canadian Diabetes Association/Kanadai Diabetes Társaság

CKD: Chronic Kidney Disease/Idült vesebetegség

CGMS: Continuous Glucose Monitoring System/Folyamatos szövetiglukóz-monitorozási rendszer

DCCT: Diabetes Control and Complications Trial

DPA: Docosa Penthenic Acid/Docosapenténsav

DPP: Dipeptidilpeptidáz

EASD: European Association for the Study of Diabetes/Európai Diabetes Társaság

EDTA: European Dialysis and Transplant Association/Európai Dialízis és Transzplantációs Társaság

eGFR: estimated Glomeruláris Filtrációs Ráta/becsült GFR

EPA: Eicosa Penthenic Acid/Eicosapenténsav

EPO: Erythropoetin

ERA: European Renal Association/Európai Vese Társaság

ESC: European Society of Cardiology/Európai Kardiológiai Társaság

FDA (US): (US) Food and Drug Administration/Amerikai Gyógyszer- és élelmiszerellenőrző Hatóság

FSA: Saturated Fatty Acid/Telített zsírsav

GCK: Glukokináz

GDM: Gesztációs Diabetes Mellitus

GFR: Glomeruláris Filtrációs Ráta

GI: Glykaemiás Index

GL: Glycaemic Load/Glykaemiás terhelés

GLP-1: Glukagonszerű Peptid-1

GLP-1-RA: GLP-1-receptoragonista

GYEMSZI: Gyógyszerészeti és Egészségügyi Minőség- és Szervezetfejlesztési Intézet

HbA1c: Hemoglobin A1c

hsCRP: high sensitivity C-reactive Protein/nagy szenzitivitású C-reaktív protein

ICT: Intenzív konzervatív inzulinterápia

IDF: International Diabetes Federation/Nemzetközi Diabetes Szövetség

IFG: Impaired Fasting Glycaemia/Emelkedett éhomi vércukor

IGT: Impaired Glucose Tolerance/Csökkent glukóztolerancia

IMT: Intensive Mixture Therapy/Intenzív keverék (inzulin) terápia

ISO: International Organization for Standardization/Nemzetközi Szabványügyi Szervezet

LADA: Latent Autoimmune Diabetes in Adults/Lassú kialakulású autoimmun diabetes a felnőttkorban

LAGB: Laparoscopic Gastric Bandage/Laparoscopos gyomorszűkítés

MACE: Maior Adverse Cardiovascular Event/Súlyos, nem várt kardiovaszkuláris esemény

MDT: Magyar Diabetes Társaság

MIDD: Maternally Inherited Diabetes and Deafness/anyai ágon öröklődő diabetes és süketség

MNT: Medical Nutrition Therapy/orvosi táplálkozásterápia/dietoterápia

MODY: Maturity Onset Diabetes of the Young/Felnőttkori cukorbetegség fiatalkorban

MUFA: Monounsaturated Fatty Acid/Egyszeresen telítetlen zsírsav

NEAK: Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő

NPH inzulin: Neutralis Protamin Hagedorn inzulin

OAD: Orális Antidiabetikum

OBDK: Országos Betegjogi, Ellátottjogi, Gyermekjogi és Dokumentációs Központ

OEP: Országos Egészségbiztosítási Pénztár

OGTT: Orális Glukóztolerancia Teszt

PPAR: Peroxisoma Proliferációt Aktiváló Receptor

PPT: Prandial Premix Therapy/Prandiális Premix Terápia

PUFA: Polyunsaturated Fatty Acid/Többszörösen telítetlen zsírsav

RYGB: Roux-en-Y gastric bypass/Roux-Y gyomor bypass

SFA: Saturated Fatty Acid/Telített zsírsav

SGLT: Nátrium-glukóz kotranszporter

UKPDS: United Kingdom Prospective Diabetes Study

WHO: World Health Organization/Egészségügyi Világszervezet

3. Bizonyítékok szintje

A bizonyítékok szintjének meghatározása az ADA (Amerikai Diabetes Társaság) évek óta használt, lényegében változatlan, legutóbb 2019-ben közzétett rendszerén nyugszik [6].

I. szint
Egyértelmű, általánosítható bizonyíték randomizált kontrollált, jól tervezett és vezetett, megfelelő statisztikai erővel rendelkező klinikai tanulmányokból, mint pl.
- multicentrikus tanulmányból származó bizonyíték
- metaanalízisből származó bizonyíték, amely magába foglalja a tanulmányok minősítését is

Támogató jellegű bizonyítékok kellően kivitelezett, randomizált, kontrollált, megfelelő statisztikai erővel rendelkező vizsgálatokból, pl.
- kellően kivitelezett, egy vagy több intézetben végzett vizsgálatból származó bizonyíték
- metaanalízisből származó bizonyíték, amely magába foglalja a tanulmányok minősítését is

II. szint
Támogató jellegű bizonyíték kellően kivitelezett kohorsz-tanulmányokból, mint pl.:
- kellően kivitelezett, prospektív jellegű vizsgálatból vagy regiszterből származó bizonyíték
- kellően kivitelezett, metaanalízisből vagy kohorsz-vizsgálatokból származó bizonyíték

Támogató jellegű bizonyíték kellően kivitelezett eset-kontroll tanulmányokból

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

Az ajánlást támogató bizonyíték ellentmondásos.

IV. szint
Szakértői konszenzus vagy klinikai tapasztalat

4. Ajánlások rangsorolása

Az ajánlások rangsorolása az ADA (Amerikai Diabetes Társaság) évek óta használt, lényegében változatlan, legutóbb 2019-ben közzétett rendszerén nyugszik [7].

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

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

A szakmai irányelvek döntően a tényeken alapuló orvostudomány (evidence-based medicine) eredményein alapulnak. A tényeken alapuló orvostudomány számos értékes adattal bővítette ismereteinket az elmúlt két-három évtizedben. A diabetológiai tevékenység egyik alapvető tényét, a jó anyagcsere-kontroll szövődményeket megelőző, ill. azok progresszióját lassító hatását ma már tényként kezeljük, miután azt 1-es típusú diabetesben a DCCT, 2-es típusú diabetesben pedig a UKPDS eredményei igazolták. Ezeknek a vizsgálatoknak késői utánkövetési eredményeiből ismertük meg a metabolikus memória fogalmát, amelyet ma már szélesebb kontextusban vaszkuláris memóriaként is említhetünk. Az anyagcsere-helyzet és a 2-es típusú diabetes makrovaszkuláris szövődményeinek alakulása terén újabb klinikai vizsgálatok (ADVANCE, ACCORD, VADT, ORIGIN, HEART2D) eredményei bővítették ismereteinket, több vizsgálatnak utánkövetése is ismertté vált (ADVANCE-ON, ACCORDION, VADT-F, ORIGINALE). A STENO-2 vizsgálat a 2-es típusú diabetes intenzív, multifaktoriális kezelésének előnyét dokumentálta a standard kezeléssel szemben, az előnyt az utánkövetéses analízisek tovább erősítették. Számos vizsgálat nyomán tudjuk ma, hogy a diabeteshez társuló hypertonia kezelésében kiemelt jelentősége van az ACE-gátlóknak (HOPE, MICRO-HOPE), ill. 2-es típusú diabetesben a nephropathiához csatlakozó hypertonia kezelésében az ARB-nek (IRMA, RENAAL, IDNT, NESTOR). A 2-es típusú diabetest ma megelőzhető betegségként tartjuk számon, több vizsgálat (STOP-NIDDM, DPP, FDPS, DREAM, ACT-NOW, PIPOD, TRIPOD) és metaanalízis eredményei alapján. A vércukor-önellenőrzés fontosságát 2-es típusú diabetesben több tanulmány (ROSSO, SHEP) és metaanalízis igazolta. A statinok adása 2-es típusú diabetesben ma már szinte kivétel nélkül kötelező, mert ennek előnyét több tanulmány (ACCORD, CARDS) és metaanalízis bizonyította.

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

Napjaink jellegzetessége, hogy a forgalomba kerülő új antidiabetikumokkal kapcsolatban randomizált, kontrollált klinikai tanulmányokon alapuló komplex vizsgálatsorozatot terveznek, ill. végeznek, s ez alapozza meg az új gyógyszer regisztrálását (pl. saxagliptin: SAVOR, sitagliptin: TECOS, empagliflozin: EMPA-REG, dapagliflozin: DECLARE, liraglutid: LEAD, exenatid QW: DURATION, lixisenatid: GET GOAL, dulaglutid: AWARD, semaglutid: SUSTAIN, degludek + liraglutid fix kombináció: DUAL).

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

Az új antidiabetikumok és a daganatos betegségek potenciális összefüggése néhány évvel ezelőtt az érdeklődés előterében állt. A tisztánlátáshoz nyilvánvalóan olyan klinikai vizsgálatok voltak szükségesek, amelyek megfeleltek a tényeken alapuló orvostudomány elveinek. Több év telt el addig, amíg a glargin és a daganatos betegségek közötti esetleges összefüggés megnyugtató módon tisztázódott (nem igazolódott). Napjainkban ugyanez a kérdés most kezd nyugvópontra jutni az inkretintengelyen ható készítményekkel kapcsolatban (nem igazolható a daganatos betegségek fokozott kockázata). Ugyanakkor még zajlik az adatgyűjtés az

inkretintengelyen ható készítmények további potenciális mellékhatásaival kapcsolatban (csonttörés, alsó végtagi gangraena kockázata).

A fenti példák a teljesség igénye nélkül szemléltetik, hogy a tényeken alapuló orvostudomány számos vonatkozásban megtermékenyítette, szilárd alapokra helyezte az orvoslást [8], közte a diabetológiai betegellátást. Ugyanakkor tudnunk kell arról is, hogy a tényeken alapuló orvostudománynak vannak sajátosságai (árnyoldalai) is [9, 10], s ezekre is tekintettel kell lennünk akkor, amikor egy gyógyszerről vagy eljárásról véleményt formálunk. Összefoglalva, az alábbiakat érdemes szem előtt tartani:

- A tényeken alapuló orvostudomány nélkül az orvosi tevékenység helyessége, indokoltsága bizonytalanabb lenne.
- A randomizált, kontrollált klinikai tanulmányokat és a metaanalíziseket eredetiben célszerű tanulmányozni, nem elégséges szóróanyagokból tájékozódni.
- Az eredményeket kritikus szemmel kell értékelni.
- Nem lehet minden orvosi beavatkozás vagy gyógymód létjogosultságát randomizált, kontrollált klinikai vizsgálattal alátámasztani.
- A betegek ellátása során a betegség patofiziológiai alapjainak ismerete alapvetően szükséges, ennek jelentőségét a tényeken alapuló orvostudomány eredményei sem halványíthatják el.
- A szakmai irányelv sohasem egy adott betegre vonatkozó, mérlegelés nélkül alkalmazandó útmutatás. A beteg egyéni tulajdonságaira mindig tekintettel kell lenni, s a szakmai irányelvtől adott esetben - megfelelő indok alapján és dokumentált módon - el is lehet térni.
- Orvosi döntés előtt az összes körülmény mérlegelése szükséges, a mérlegelés körébe mindig bele kell vonni az adott kérdéssel kapcsolatban rendelkezésre álló bizonyítékokat és az adott beteg/betegség egyedi tulajdonságait/jellegzetességeit is.
- A tényeken alapuló orvostudomány fokozatos térnyerése sohasem iktathatja ki a gondos orvosi mérlegelés szükségességét.

V. BEVEZETÉS

1. A témakör hazai helyzete, a témaválasztás indoklása

A témakör hazai helyzete

A diabetes mellitus a XXI. század elejének egyik legjelentősebb népegészségügyi problémájává vált és előkelő helyet foglal el a nem fertőző ún. "civilizációs" betegségek sorában. Az International Diabetes Federation (IDF) mérvadó becslése szerint a 2015-ben 415 millióra tartott cukorbetegszám (a 20-79 éves egyének körében) 2040-re várhatóan 642 millióra emelkedik (a prevalencia 8,8%-ról 10,4%-ra nő) [11]. A 2019-ben kiadott Diabetes Atlas (kilencedik kiadás) szerint a 20-79 év közötti cukorbetegek száma a világon 2019-ben 463 millióra tehető (prevalencia: 9,3% az adott életkori tartományban) [12]. Más szóval napjainkban minden tizenegyedik felnőtt egyén cukorbetegségben szenved. A jelenlegi előre vonatkozó becslések szerint a cukorbetegek száma a 20-79 év közötti életkori tartományban világmértékben növekedni fog (2030-ban 578 millió [prevalencia: 10,2%], 2045-ben 700 millió [prevalencia: 10,9%] cukorbeteggel számolhatunk). Az egyes régiókban a növekedés eltérő lesz, a növekedés mértéke 31%-tól (nyugati csendes-óceáni régió) 143 %-ig (Afrika) becsülhető. Átlagosan a világméretű várható növekedés 2030-ra 25%, 2045-re 51% lesz. A 65 éven felüliek között a cukorbetegek száma 2019-ben 111,2 millióra tehető (prevalencia: 19,9%), más szóval ebben az életkori tartományban minden ötödik ember cukorbetegségben szenved. A 20-79 év közötti populáció cukorbetegei között 2019-ben a fel nem ismert cukorbetegek száma 232 millióra tehető (azaz minden második eset fel nem ismert). Az IGT előfordulása 2019-ben a 20-79 év közötti egyének között 374 millióra tehető (prevalencia: 7,5%), más szóval minden tizenharmadik felnőtt egyénnél IGT állapítható meg. Az IGT előfordulása várhatóan nőni fog: 2030-ban 453,8 millió, 2045-ben 548,4 millió IGT-s egyén lesz a világon. Az utóbbi időben kétévente megújított Diabetes Atlas eddigi általános tanulsága az, hogy az évekre előre vonatkozó betegszám-becslést az élet mindig felülírta, azaz a növekedés végül nagyobbnak bizonyult a korábbi becsléshez viszonyítva. A diabetesszel kapcsolatos egészségügyi kiadások 2019-ben elérték a 760 milliárd USA dollárt, a növekedés mértéke 2017 óta 4,5%-ra tehető.

Magyarországon a felnőttkorban előforduló cukorbetegség gyakoriságáról - központi regiszter hiányában - pontos adatokkal nem rendelkezünk. A térségünk külföldi adatait, a világméretű trendet tekintve hazánkban az ismert cukorbetegség gyakoriságát sokáig 6,0 - 7,0%-ra becsültük, a cukorbeteg-populáción belül a döntő

hányadnál (90%-ot meghaladó többségnél) 2-es típusú diabetest feltételezve. Egy hazai, 2010-ben publikált reprezentatív szűrővizsgálat eredményei alapján a 20-69 év közötti populációban a diabetes előfordulása 8,65% volt, ami a teljes 20-69 éves populációra vetítve 7,47%-os súlyozott előfordulási gyakoriságot jelentett [13]. Az IDF Atlas 2014-ben a cukorbetegek prevalenciáját Magyarországon a 20-79 év közötti populációban 7,51%-ban adta meg [14]. A Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő (NEAK) előzőekben OEP adatbázis-elemzésén alapuló [15] legújabb hazai közlés a nyilvántartott, antidiabetikumot szedő, ismert 2-es típusú cukorbetegségben szenvedők számát 2014-ben 727.000-nek találta (teljes lakosságra vonatkoztatott gyakoriság 7,3%) [16]. A standardizált prevalencia közel másfél évtized alatt 4,2%-ról 6,4%-ra nőtt, ezek a számadatok jól illeszkednek a korábbi becslésekhez, ill. az említett reprezentatív szűrés eredményéhez. A hazai adatbázis-analízis legújabb eredménye szerint a felnőttkorban (>18 év) regisztrált, antidiabetikumot szedő 2-es típusú cukorbetegségben szenvedők évenkénti száma 2001-2016 között 422.700 főről 743.800 főre emelkedett (a tartam-prevalancia fokozatosan nőtt 2011-ig, majd három évig tartó tetőzés után szerény csökkenésnek indult). Érdekesség, hogy az újonnan felismert 2-es típusú cukorbetegek évenkénti száma (incidencia) ugyanezen időtartam alatt 76.600 főről 29.100 főre csökkent, ami kedvező epidemiológiai jelként értékelhető [17]. A 2016. január 1-én regisztrált prevalens esetek száma (pont-prevalencia) 714.978 fő volt (férfi: 324.702, nő: 390.276). A férfiak átlagéletkora 64,2 év, a nőké 67,6 év volt. A prevalencia (figyelemmel az adott időpontban élő össznépesség számára [9.830.485]) a teljes lakosságra vonatkoztatva 7,27%-nak adódott (férfiak: 6,93%, nők: 7,59%). A prevalens esetek ötéves betegcsoportok és nemek szerint értékelése alapján az előfordulás a 65-84 év közötti korcsoportban elérte a 20-25%-ot, ami azt jelenti, hogy ebben az életkori tartományban minden negyedik-ötödik egyén gyógyszerrel kezelt 2-es típusú diabetesben szenved [18].

A nem ismert diabetes és kórmegelőző állapotainak (IFG/IGT) előfordulási gyakoriságáról a Magyar Diabetes Társaság által szervezett, kockázatalapuló szűrés eredményei tudósítanak [19]. A felnőtt egyének körében, háziorvosok bevonásával 2010-2011-ben végzett szűrés első fázisában a nemzetközileg validált FINDRISC kérdőív magyar változatának kitöltésére került sor, második fázisában pedig a ≥12 pontértékekkel rendelkezők körében oralis glukózterhelés (OGTT) történt. A szűrővizsgálatban 70.432 felnőtt, háziorvosi rendelőben bármely okból megjelent személy vett részt. Feldolgozásra 68.476 kérdőív bizonyult alkalmasnak, a kérdőívek között 28.077 (41%) volt ≥12 pontértékű. Előírás szerinti OGTT 22.846 esetben történt, e csoportban 3.217 fő (14,08%) esetében IFG, 5.663 esetben (24,77%) IGT, 1.750 esetben (7,66%) manifeszt, de a szűrés időpontjáig nem ismert diabetes mellitus volt kórismézhető. Összességében véve az OGTT eredményével rendelkezők között 46,53%-ban diabetes mellitus, vagy kórmegelőző állapota (IGT, IFG) volt megállapítható.

Az ismert 2-es típusú cukorbetegség prevalencia-növekedése eléggé általános jelenség [20, 21] ez általánosságban a várható élettartam emelkedésével, a lakosság elöregedésével áll összefüggésben. Hazánkban a várható élettartam az utóbbi években értékelhetően növekedett [22], az utóbbi közel két évtized hazai epidemiológiai történései a krónikus nem-fertőző betegségek progressziójának késleltetésével és az elhalálozás időpontjának posztponálásával jellemezhető [23]. A már említett hazai NEAK előzőekben OEP-adatbázis-elemzésben a 2-es típusú cukorbetegségben szenvedők 60 év felettiek aránya 2011-ben a teljes lakosság hasonló életkori tartományának 20%-át tette ki, ami azt jelenti, hogy ebben az életkorban minden ötödik felnőtt egyén ismert módon 2-es típusú diabetesben szenved [16, 18].

Napjaink jellegzetes gondja, hogy a 2-es típusú diabetes manifesztációja egyre fiatalabb életkor felé tolódik el [24]. Ezzel összefüggésben új, korábban nem észlelt diabetes-típus, a gyermek- és ifjúkori 2-es típusú cukorbetegség észlelése már hazánkban sem számít ritkaságnak [25, 26].

Említésre érdemes, hogy 2019-ben tudósítottak először arról az IDF kongresszusán, hogy a világ egyes régióiban (néhány fejlett országban) a 2-es típusú diabetes incidencia-csökkenését lehetett megfigyelni az utóbbi években. A hazai adatbázis-elemzés eredményei ezzel összhangban állnak [17]. Felvetődött a szakmai közvéleményben, hogy egyes régiókban talán napjainkban kezd megfordulni az eddig következetesen kedvezőtlen epidemiológiai trend a 2-es típusú diabetes alakulása terén [27]. Természetesen a végső vélemény kialakításához még további megfigyelés és adatgyűjtés szükséges.

A 2-es típusú diabetest megelőző glukózintolerancia-stádiumok (IGT, IFG) gyakoriságáról hazánkban kevés adattal rendelkezünk. A hazai reprezentatív szűrés [13] eredményei alapján a 20-69 éves populációban az IFG gyakorisága 4,88 %-nak (súlyozott gyakoriság 4,39%) adódott (a vizsgálat éhomi vércukorérték meghatározásán alapult, így az IGT előfordulásáról adat nem volt nyerhető). Szűrővizsgálatok általános tapasztalata szerint

minden ismert cukorbetegre egy fel nem ismert diabetesben szenvedő egyén esik. Az IDF Atlas 2015-ben úgy foglalt állást, hogy felnőttkorban a diabetes-esetek kb. 50%-a nem ismert, nem diagnosztizált [11], lényegében ugyanezt az álláspontot fogalmazták meg 2019-ben is [12]. Ha ezeket az adatokat tekintjük, akkor hazánkban kb. másfél-kétmillió ember szenved ismert vagy ismeretlen módon diabetesben, ill. kórmegelőző állapotaiban.

Az 1-es típusú diabetes incidenciája napjainkban világméretekben növekszik, bár a 2-es típusú diabeteshez viszonyítva a növekedés üteme szerényebb, mert az 1-es típusú diabetes incidencia-emelkedése átlagosan csak évi 3%-ra tehető. A Magyar Gyermekdiabetes Regiszter 30 évre visszanyúló adatokkal rendelkezik, adatai a 0-14 éves populációban előforduló, 18 megyére kiterjedő 1-es típusú diabetesre vonatkoznak. E regiszter adatai szerint az 1-es típusú diabetes incidencia-növekedése hazánkban 1978-2002 között átlagosan évi 5,1% volt. Az 1989-2009 közötti periódusban 3432 új esetet regisztráltak, az incidencia az 1989-ben talált 7,7/100.000/év-ről 20 év alatt 18,2/100.000/év-re növekedett. A regiszter 2010-től az egész országra kiterjed. Eszerint a 2011-es incidencia 20 eset/100.000 gyermeklakos/év volt. Ez 1,6 ezrelékes prevalenciának felel meg, azaz Magyarországon minden hatszázadik, 15 évnél fiatalabb gyermek diabetesben szenved [27, 28, 29]. A gyermek- és serdülőkori diabetes kérdéskörével egy összeállítás alatt álló külön szakmai irányelv foglalkozik.

Napjaink újabb felismerése, hogy 2-es típusú diabetes klinikai képében megjelenhet a lassú kialakulású felnőttkori autoimmun diabetes (LADA) is, amelyet a diagnosztikus lehetőségek bővülésével egyre gyakrabban kórisméznek [30]. A LADA prevalenciája a 2-es típusnak kórismézetteken belül az UKPDS adatai alapján kb. 10%-ra tehető, egyes felmérések alapján a hazai gyakoriság a 2-es típusúnak tartott cukorbetegek körében hasonló nagyságrendű lehet [31].

A diagnosztikus lehetőségek bővülésével hazánkban is egyre gyakrabban ismerjük fel a monogénes diabetest, amire felnőttkorban elsősorban családi halmozódás esetén érdemes gondolni. A monogénes diabetesszel kapcsolatos részletek az Ajánlás5 és Ajánlás6 alatt lelhetők fel.

A témaválasztás indoka

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

A cukorbetegség kezelése terén az inzulin felfedezése a XX. század egyik legjelentősebb orvostudományi áttörése volt: a korábban halálos kimenetelű, mai nevezéktan szerint 1-es típusú cukorbetegségben szenvedő egyének élete megmenthetővé vált. Az elmúlt közel 100 évben az inzulinkutatás hatalmas ívet futott be, a harmincas években megjelent az NPH-inzulin, az 50-es években pedig a Lente-inzulin. A 80-as éveket a nagyfokban tisztított, monokomponens (MC) sertés inzulinok elterjedése jellemezte, míg a 90-es évek elején a humán inzulin (HM) teljes térhódítása következett be. A következő fejlesztési lépcső nyomán az inzulinanalógok különböző képviselői (gyors hatású, hosszú hatású, ill. bifázisos készítmények) váltak elérhetővé. A bázisinzulinok terén az elmúlt években új készítmények jelentek meg, az ellátásban már rendelkezésre áll az első biohasonló inzulin (bioszimiler glargin) is. Az új bázisinzulin-analóg készítményekkel számos vizsgálat eredménye vált ismertté az elmúlt néhány évben. Az inzulin beadását biztosító eszközök az évtizedek alatt folyamatosan megújultak, ma már történelemnek számít az otthoni sterilizálást igénylő, fémből készült tű és fecskendő. Napjainkban már minden egyszerhasználatos, az inzulinkészítmények legtöbbje előretöltött penben is a betegek rendelkezésére áll. Hatalmas fejlődésnek lehettünk tanúi a pumpakezelés és a vércukor-önellenőrzés terén is.

A cukorbetegek orális antidiabetikus kezelési lehetőségei az elmúlt években új hatástani csoportokkal bővültek. Hazánkban elérhetővé váltak a DPP-4-gátlók képviselői (és metforminnal fix kombinációi), a napi gyakorlatba bekerültek az SGLT-2-gátlók (és metforminnal fix kombinációi. Már regisztrálták és rövidesen a terápiás palettát hazánkban is bővíti majd a DPP-4-gátló és SGLT-2-gátló első fix kombinációja. Nagy várakozással tekint a

szakma az első orálisan adható GLP-1-receptoragonista (GLP-1-RA) készítmény hazai bevezetése elé. A fejlődéssel összefüggésben néhány orális készítmény (akarbóz, prandiális glukózregulátorok) alkalmazása túlhaladottá vált, az egyetlen tiazolidindion-készítmény (pioglitazon) hazai forgalmazását 2019-ben üzleti megfontolások nyomán beszüntették.

Az inkretintengelyen ható GLP-1-RA készítmények hazánkban 2019 végéig csak injektábilis formában váltak elérhetőkké. A 2-es típusú diabetes kezelésében betöltött szerepük az elmúlt néhány évben fokozatosan megerősödött, számos előnyös tulajdonságuk révén. A választási lehetőség a hatástani csoporton belül meglehetősen széles, naponta kétszer, naponta egyszer, hetente egyszer adható készítmények kerültek forgalomba. Merőben új koncepciót képviselve elérhetőkké váltak a bázisinzulin-analóg + GLP-1-RA készítmények fix kombináció is.

Az irányelvben azokat a gyógyszereket említjük, amelyek a kézirat összeállításának időpontjában hazánkban (és az Európai Unióban) regisztrálva vannak és azok a hazai betegek számára ténylegesen el is érhetők.

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

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

A mérlegelési körülmények hangsúlyainak változása 2015 után

A 2-es típusú diabetesben végzett kardiovaszkuláris biztonságossági vizsgálatok eredményei nyomán, főleg 2015 után, kiemelt figyelem fordult a kardiovaszkuláris kockázat mérlegelésére. Kiderült ugyanis, hogy egyes antidiabetikumok kardiovaszkuláris szempontból nemcsak biztonságosak, hanem előnyösek is. Ezen eredmények nyomán a mérlegelési körülmények között alapvető jelentőségűvé vált a kardiovaszkuláris kockázat megítélése, a kockázat becslése (rizikóstratifikáció), amely nem öncélú, miután a kockázatbesorolás a szükségessé váló teendőket is meghatározza.

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

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

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

A szívelégtelenség terén klinikai végpontként a szívelégtelenség miatti hospitalizáció, a szívelégtelenség rosszabbodása (szívelégtelenség miatti hospitalizáció vagy szívelégtelenség miatti sürgős orvosi ellátás) és a szívelégtelenség rosszabbodása + kardiovaszkuláris eredetű halál szokott szerepelni.

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

A kardiovaszkuláris kockázat becslése az ESC 2019-ben publikált szakmai irányelve [7] nyomán megújult, egyrészt könnyebben áttekinthetővé vált, másrészt az új ismeretek nyomán kissé módosult (**1. táblázat**). Ezt a kockázatbesorolást a jelenlegi szakmai irányelv átveszi. Igen nagy kockázat esetén a kardiovaszkuláris halálozás 10 éven belüli valószínűsége >10%, nagy kockázat esetén ez 5-10% közötti, míg mérsékelt kockázat esetén <5%.

A szívelégtelenség jeleinek értékelése szintén fontos mérlegelési körülmény. A klinikai megjelenést tekintve három stádium különíthető el, a kritériumokat a **2. táblázat** tartalmazza. A körülmények mérlegelésekor néhány alapvető tényt szem előtt kell tartani. Diabetes vagy prediabetes esetén a szívelégtelenség kialakulásának kockázata fokozott. A diabetes és a szívelégtelenség összefüggése kétirányú: A cukorbetegség a HFrEF vagy HFpEF gyakoribb előfordulásával, a szívelégtelenség pedig a diabetes nagyobb kockázatával jár együtt. Diabetes és szívelégtelenség együttes előfordulása esetén a szívelégtelenség miatti hospitalizáció, a kardiovaszkuláris halálozás és az össz-mortalitás növekszik. A szívelégtelenség szakmai irányelvekben rögzített gyógyszeres és műszeres kezelése azonos módon hatásos diabetesben szenvedő és attól mentes egyénekben.

1. táblázat. Kardiovaszkuláris kockázati kategóriák cukorbetegségben (Forrás: Cosentino F, et al: Eur Heart J 2020; 41: 255-323. cit. 7.)

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

CVD: kardiovaszkuláris betegség, T1DM: 1-es típusú diabetes mellitus,
T2DM: 2-es típusú diabetes mellitus
*kóros albuminuria, vesefunkció-károsodás: eGFR <30 ml/min/1,73m^2, bal kamra hypertrophia, vagy retinopathia
**életkor (T1DM: >35 év 10 évnél hosszabb betegségtartammal, T2DM: >50 év 10 évnél hosszabb betegségtartammal), hypertonia, diszlipidémia, dohányzás, elhízás

2. táblázat. A bal kamrai diszfunkció klinikai megjelenési formái (fenotípusai) diabetesben (Forrás: Cosentino F, et al: Eur Heart J 2020; 41: 255-323. cit. 7.)

HFpEF	**HFmrEF**	**HFrEF**
Tünetek és/vagy klinikai jelek	Tünetek és/vagy klinikai jelek	Tünetek és/vagy klinikai jelek
LVEF ≥50%	LVEF 40-49%	LVEF <40%
1. emelkedett natriuretikus peptid szint* 2: legalább egy további kritérium a) strukturális szívelváltozás (bal kamra hypertrophia, bal pitvar tágulat) b) diasztolés diszfunkció	1. emelkedett natriuretikus peptid szint* 2: legalább egy további kritérium a) strukturális szívelváltozás (bal kamra hypertrophia, bal pitvar tágulat) b) diasztolés diszfunkció	nincs további adatra szükség a kórisme megállapításához

HFpEF: megtartott ejekciós frakcióval járó szívelégtelenség (heart failure with preserved ejection fraction)
HFmrEF: szívelégtelenség közepes ejekciós frakcióval (heart failure with mid-range ejection fraction)
HFrEF: csökkent ejekciós frakcióval járó szívelégtelenség (heart failure with reduced ejection fraction)
LVEF: bal kamra ejekciós frakció (left ventricular ejection fraction)
*BNP ≥35 pg/ml és/vagy NTproBNP ≥125 pg/ml

A renális eseményekkel kapcsolatos mérlegeléskor tekintettel kell lenni a veseműködésre (**3. táblázat**). Idült vesebetegségről (CKD: chronic kidney disease) akkor beszélünk, ha kóros albuminürítés és/vagy 60 ml/min/1,73m^2 alatti eGFR-érték van jelen 3 hónapnál hosszabb időintervallum során. Klinikai körülmények között mindig követjük az albuminuria alakulását, miután az nemcsak a renális szövődmény progressziójának, hanem az általános kardiovaszkuláris állapot alakulásának is jó prediktív markere. Korábban az albuminuriának három stádiumát különítettük el (normoalbuminuria: albumin/kreatinin hányados <3,0 mg/mmol vagy napi albuminürítés <30 mg/24 óra, microalbuminuria: albumin/kreatinin hányados 3,0-30,0 mg/mmol vagy napi albuminürítés 30-300 mg/24 óra, macroalbuminuria: albumin/kreatinin hányados >30,0 mg/mmol vagy napi albuminürítés >300 mg/24 óra). Ma a kóros albuminuria kifejezés használata került előtérbe, ami magába foglalja a korábbi micro- és macroalbuminuria-kategóriákat.

3. táblázat. A veseműködés stádiumai az eGFR alapján

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

A veseműködés/idült vesebetegség stádiumának ismerete nemcsak a renális protekció szükségességének mérlegelésekor, hanem az antidiabetikum megválasztásakor is fontos, miután az egyes készítmények alkalmazásának megkezdése és folytatása megadott eGFR-értékhez kötött.

2. Felhasználói célcsoport

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

3. Kapcsolat a hivatalos hazai és külföldi szakmai irányelvekkel

Egészségügyi szakmai irányelv hazai előzménye

A jelenlegi fejlesztés az alábbi, lejárt érvényességi idejű szakmai irányelv témáját dolgozza fel.

Azonosító szám: **Cím:** **Megjelenés adatai:** **Elérhetőség:**	002029 A diabetes mellitus kórismézéséről, a cukorbetegek antihyperglykaemiás kezeléséről és gondozásáról felnőttkorban 2017.01.01.Egészségügyi Közlöny 3. https://kollegium.aeek.hu/

A jelenlegi irányelv szerves folytatását és naprakész megújítását jelenti a 2016 végén írt és 2017 első hónapjaiban az Egészségügyi Közlöny [33] a Diabetologia Hungarica hasábjain [34] és az MDT honlapján [35] megjelent, legutolsó, hasonló című hivatalos szakmai irányelvnek.

A jelenlegi szakmai irányelv szerkezetében, az írás körülményeiben és az ajánlások megfogalmazásának elvében követi a hatóság előírásait. A szerzők névsora a korábbi változathoz képest két új társszerzővel bővült, akik a megújításkor támaszkodtak az adott fejezeteket író korábbi szerzők munkáira.

Kapcsolat külföldi szakmai irányelvekkel:

A jelenlegi irányelv az alábbi külföldi irányelvek ajánlásainak adaptációjával készült.

Szerző(k): **Tudományos szervezet:** **Cím:** **Megjelenés adatai:** **Elérhetőség:**	Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G, et al. ADA-EASD Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care 2018; 41: 2669-2701.; Diabetologia 2018; 61: 2461-2498 (szimultán közlés). Szabadon letölthető: PubMed
Szerző(k): **Tudományos szervezet:** **Cím:** **Megjelenés adatai:** **Elérhetőség:**	Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, Rossing P, Mingrone G, Mathieu C, et al. ADA-EASD 2019 update to: Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care 2020; 43: 487-493.; Diabetologia 63: 221-228, 2020; szimultán közlés. Szabadon letölthető: PubMed
Szerző(k): **Tudományos szervezet:** **Cím:** **Megjelenés adatai:** **Elérhetőség:**	Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, Blonde L, Bloomgarden ZT, Bush MA, et al. AACE-ACE Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm - 2019 Executive summary. Endocr Pract 2019; 25 :69-100. Szabadon letölthető: PubMed
Szerző(k): **Tudományos szervezet:** **Cím:** **Megjelenés adatai:** **Elérhetőség:**	Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee Canadian Diabetes Association Diabetes Canada 2018 clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada. Can J Diabetes 2018; 42(Suppl 1): S1-325. Szabadon letölthető: PubMed
Szerző(k): **Tudományos szervezet:** **Cím:** **Megjelenés adatai:** **Elérhetőség:**	Professional Practice Committee (PPC) of the ADA ADA American Diabetes Association: Standards of medical care in diabetes – 2019. Diabetes Care 2019; 42: Suppl 1: S1-S193. Szabadon letölthető: PubMed
Szerző(k): **Tudományos szervezet:** **Cím:** **Megjelenés adatai:** **Elérhetőség:**	Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, et al; ESC (in collaboration with EASD) 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. Eur Heart J 2020; 41: 255-323. Corrigendum: Eur Heart J ehz828, Szabadon letölthető: PubMed

Szerző(k):	Czupryniak L, Barkai L, Bolgarska S, Bronisz A, Broz J, Cypryk K, et al.
Tudományos szervezet:	Central-Eastern European Expert Group
Cím:	Self-monitoring of blood glucose in diabetes: from evidence to clinical reality in Central and Eastern Europe - Recommendations from the International Central-Eastern European Expert Group.
Megjelenés adatai:	Diabetes Technol Ther 2014; 6: 460-475.
Elérhetőség:	Szabadon letölthető: PubMed
Szerző(k):	Bailey TS, Grunberger G, Bode BW, Handelsman Y, Hirsch IB, Jovanovič L, et al.
Tudományos szervezet:	AACE-ACE
Cím:	2016 Outpatient Glucose Monitoring Consensus Statement.
Megjelenés adatai:	Endocr Pract 2016; 22: 231-261.
Elérhetőség:	Szabadon letölthető: PubMed
Szerző(k):	Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, Amiel SA, Roy Beck R, et al.
Tudományos szervezet:	International expert panel
Cím:	Clinical targets for continuous glucose monitoring data interpretation: Recommendations from the international consensus on time in range.
Megjelenés adatai:	Diabetes Care 2019; 42: 1593-1603.
Elérhetőség:	Szabadon letölthető: PubMed
Szerző(k):	Sarafidis P, Ferro CJ, Morales E, Ortiz A, Malyszko J, Hojs R, et al.
Tudományos szervezet:	ERA-EDTA
Cím:	SGLT-2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists for nephroprotection and cardioprotection in patients with diabetes mellitus and chronic kidney disease. A consensus statement by the EURECA-m and the DIABESITY working groups of the ERA-EDTA. Nephrol Dial Transplant 2019; 34: 208-230.
Megjelenés adatai:	Erratum in: Nephrol Dial Transplant 2019 Aug 9. pii: gfz137
Elérhetőség:	Szabadon letölthető: PubMed

A jelenlegi szakmai irányelv a nemzetközi ajánlások közül elsősorban az alábbiakkal kapcsolódik egyes vonatkozásokban.
ADA-EASD szakmai állásfoglalása (2012., 2015., 2018., ill. a 2018. évi állásfoglalás 2019. dec. 19-én megjelent frissítése) [3, 4, 5, 36]. A két szakmai társaság közös állásfoglalásának előzményei egészen 2006-ig nyúlnak vissza, a jelenlegi szakmai irányelv a 2015. és 2018. évi megújítás és frissítésének számos ajánlását (egyénre szabott kezelés elve, a 2-es típusú diabetes kezelésének algoritmusa, a terápia-választáskor mérlegelendő körülmények jelentősége) átvette, hazai viszonyokra adaptálta.

AACE és ACE kezelési algoritmusa (2016, 2019) [37, 38]. Az újonnan felismert 2-es típusú diabetes kezelésének szemléletét több vonatkozásban átvettük és hazai viszonyokra adaptáltuk.

Kanadai Diabetes Társaság klinikai gyakorlati útmutatója (2015, 2016, 2018) [39, 40, 41]. Az újonnan felismert 2-es típusú diabetes kezelésének szemléletét, a renális szövődmények esetében alkalmazható gyógyszerek áttekintését átvettük és hazai viszonyokra adaptáltuk.

ADA gyakorlati útmutató a diabetes-gondozáshoz - 2019 [7]. Évente megújul, a Diabetes Care januári supplementumában jelenik meg, szabadon letölthető és használható. A jelenlegi irányelvünkben a 2019. évi megújított változatra támaszkodtunk.

ESC irányelve (amelyet az EASD-vel együttműködve állítottak össze) a prediabetes, diabetes és kardiovaszkuláris betegségek gyakorlati ellátásáról - 2019 [6]; a megújított irányelv számos téren újdonságot tartalmazott az előző, 2013-ban megjelent változathoz [42] képest.

Közép-kelet-európai diabetes-társaságok szakmai állásfoglalása a vércukor-önellenőrzésről 2014 [43]. A vércukor-önellenőrzéssel kapcsolatban több javaslatot átvettünk.

AACE-ACE közös állásfoglalása a glukózmonitorozásról (2016) [44]. A vércukor-önellenőrzéssel, a glukózmonitorozással kapcsolatban több javaslatot átvettünk.

Nemzetközi konszenzus a folyamatos glukózmonitorozásról (2017, 2019) [45, 46].

Nefrológiával foglalkozó szakemberek (ERA-EDTA: European Renal Association, European Dialysis and Transplant Association) konszenzus-nyilatkozata (2019) a 2-es típusú diabetesben és CKD-ben szenvedő betegek antidiabetikus kezeléséről [47].

VI. AJÁNLÁSOK SZAKMAI RÉSZLETEZÉSE

A diabetes mellitus diagnózisa

Ajánlás1
A diabetes mellitus/prediabetes megállapítása érdekében vércukor-meghatározás/HbA1c-mérés indokolt
a) diabetesre utaló klasszikus klinikai tünetek esetén a kórisme biztosítása céljából;
b) veszélyeztetett, tünetmentes egyének körében szűrővizsgálat jelleggel;
c) epidemiológiai jellegű vizsgálatok kapcsán. (C)

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

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

Epidemiológiai vizsgálatok céljára az éhomi vércukor-meghatározás önmagában elfogadható. Sokkal megbízhatóbb és költséghatékonyabb módszer azonban az ún. kockázatalapú szűrés, amelynek keretén belül kérdőíves (pl. FINDRISC) előszűrést követően a veszélyeztetett egyének körében az előírás szerinti OGTT elvégzése ajánlott [19, 48, 49, 50].

Klinikai körülmények között, egyedi esetekben, tünetmentes egyénekben diabetes vagy prediabetes gyanúja esetén mindig OGTT végzendő. Az utóbbi években ezen a téren is előtérbe került a HbA1c-meghatározás jelentősége [51, 52, 53, 54]. A HbA1c-mérés epidemiológiai vizsgálatokban is elfogadott módszer lett.

Ajánlás2

A szénhidrátanyagcsere-zavar stádiumai az éhomi vércukorszint és az OGTT 2 órás értéke alapján állapíthatók meg, de a kategorizálásban hasznosítható a HbA1c-érték is. (C)

Az OGTT végzésekor a helyes kivitelezés kritériumait be kell tartani, a mintavételi időpontok pontos betartására különös figyelmet kell fordítani (**4. táblázat**). A HbA1c-érték alapján történő kategorizálás csak standardizált módszerrel történt mérés eredménye alapján lehetséges. Bizonyos állapotok (pl: haemoglobinopathiák, haemolysis, uraemia, EPO-kezelés) zavarhatják a HbA1c-mérést.

4. táblázat. Az OGTT (orális glukóztolerancia teszt) helyes kivitelezésének kritériumai

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

Az OGTT eredménye alapján megállapíthatók a glukóanyagcsere stádiumai (normális glukóztolerancia, emelkedett éhomi vércukor - IFG, csökkent glukóztolerancia - IGT, diabetes). Hazánkban a kategorizálás a WHO 2006. évi kritériumrendszere [2] alapján történik (**5. táblázat**).

5. táblázat. A normális glukóztolerancia és a szénhidrátanyagcsere-zavarok diagnosztikai kritériumai (WHO, 2006)

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

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

A HbA1c-érték alapján történő stádium-besorolás határértékeit a **6. táblázat** tartalmazza [7].

6. táblázat. A HbA1c-érték kategóriái az ADA ajánlása alapján (Forrás: American Diabetes Association: Diabetes Care 2019; 42: Suppl 1: S1-S193.)

HbA1c-érték	Anyagcsere-állapot
≤5,6%	normális
5,7 – 6,4%*	prediabetes
≥6,5%*	diabetes mellitus

*Az ADA 2010-ben tett először közzé ajánlást, amely javasolta a HbA1c-érték bevonását a diagnosztikai kritériumrendszerbe (diabetesre jellemző érték ≥6,5%, fokozott diabetes-kockázatra utaló érték 5,7-6,4%). A javaslatot a WHO 2011-ben, az IDF 2012-ben elfogadta azzal, hogy a standard módon mért, a 6,5%-ot elérő vagy meghaladó HbA1c-érték diagnosztikus a diabetes jelenlétére, az 5,7-6,4% közötti tartomány jelentőségéről egyelőre kevés adattal rendelkezünk. Az ADA a 2016. évi állásfoglalástól kezdődően már határozottabban fogalmaz: DCCT szerint kalibrált méréssel HbA1c ≥6,5% diabetesre, 5,7-6,4% érték prediabetesre utal.

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

A diabetes mellitus diagnosztikus kritériumát el nem érő, de a fiziológiás értékektől eltérő vércukorszintek a szénhidrát-anyagcsere enyhébb zavarára utalnak. Az emelkedett éhomi vércukorszint (impaired fasting glycaemia, IFG) és a csökkent glukóztolerancia (impaired glucose tolerance, IGT) a cukoranyagcsere átmeneti állapotai a normális glukóztolerancia és a diabetes mellitus között. Az IFG és az IGT egymással nem helyettesíthető fogalom. Az IFG az éhomi, az IGT pedig a posztprandiális állapotnak az élettanitól való eltérését jelenti. Az IFG-t és IGT-t együttesen régebben károsodott glukózreguláció (impaired glucose regulation), ill. köztes hyperglykaemia (intermediate hyperglycemia) névvel illették, az utóbbi időben azonban a prediabetes elnevezés vált általánosan elfogadottá [55, 56, 57].

IFG (emelkedett éhomi vércukor) állapítható meg, ha az éhomi plazmaglukóz értéke 6,1 mmol/l vagy nagyobb, de kisebb, mint 7,0 mmol/l. Egyedi esetekben minden emelkedett éhomi vércukor (IFG) esetén indokolt az OGTT elvégzése. Ennek elvégzésekor a 2 órás érték alapján az adott egyén lehet IGT-s, vagy diabeteszes is, de ez utóbbi két kategóriát csak az OGTT eredménye alapján lehet kimondani. Ha a 2 órás vércukorérték normális, IFG állapítható meg, s az egyén követése ajánlott.
Meg kell jegyezni, hogy 2003 második felében az ADA az éhomi vércukor normális-kóros határát 5,5 mmol/l-re (vénás plazma érték) javasolta leszállítani, következésképpen az IFG kritériuma ezek szerint az 5,6 - 6,9 mmol/l közötti tartomány lenne. Az új határérték helyességét a szakirodalom erősen vitatja, s az egyelőre Európában nem terjedt el, s azt a WHO sem fogadta el.

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

Diabetes mellitus állapítható meg,
- ha klasszikus tünetek figyelhetők meg, és
- az éhomi (az utolsó energia-felvételt követően minimum 10 óra múlva mért) vércukorszint kóros, azaz értéke vénás plazmában, enzimatikus módszerrel meghatározva eléri, vagy meghaladja a 7,0 mmol/l értéket, vagy
- étkezés után bármely időpontban mért (random) vércukorszint eléri, vagy meghaladja a 11,1 mmol/l értéket.
- Ha klasszikus tünetek hiányában

- az éhomi vércukorszint értéke két különböző alkalommal mérve eléri, vagy meghaladja a 7,0 mmol/l értéket;
- az OGTT kapcsán az éhomi vércukor eléri vagy meghaladja a 7,0 mmol/l értéket és/vagy a 120 perces érték eléri vagy meghaladja a 11,1 mmol/l értéket (a kóros terhelési eredmény egy másik időpontban végzett méréssel megerősítendő);
- a standard módon mért HbA1c-érték ≥6,5%.

Klasszikus tünetek hiányában a három módszer (éhomi vércukor, OGTT kapcsán 0. és 120. perces vércukor, HbA1c) választási lehetőséget jelent, mindegyiknek vannak előnyei és korlátai. A klinikai gyakorlatban OGTT végzése vagy HbA1c-mérés ajánlott.

A vércukorérték alapján történő diagnózis megállapításához professzionális szintű laboratóriumi meghatározás szükséges. A fent közölt számszerű vércukor-határértékek laboratóriumban, enzimes módszerrel, vénás plazmából történő meghatározásra érvényesek. Bár a kisméretű, hordozható, a cukorbetegek ellenőrzésére vagy önellenőrzésre használt vércukormérők mérési megbízhatósága napjainkban sokkal jobb, mint évekkel ezelőtt, a jelenleg érvényes szakmai állásfoglalás szerint glukometer mérési eredménye alapján a cukorbetegség kórisméjét megállapítani nem lehet. A HbA1c-értékre alapozott kórisme csak akkor állapítható meg, ha a HbA1c-mérés laboratóriumban, standard módszerrel történt.

Tünetmentes egyénekben a diabetes/prediabetes kórisméjének megállapításához két, időben elkülönülő mérés egybehangzó eredménye szükséges. A megismételt mérés módszere lehet azonos (pl: OGTT - ismételt OGTT), vagy különböző (pl: OGTT után HbA1c-mérés). Ha az ismételt mérés az előző méréssel nem egyezik a kategóriát illetően, akkor az a mérés ismétlendő, amelyik esetében eltérés mutatkozott. A megismételt mérés eredménye lesz a mérvadó. A kórisme megállapítható akkor is, ha egy mintában két különböző módszerrel végzett mérés (pl.: éhomi vércukor és HbA1c) azonos kategóriába esik, ez esetben nem szükséges más időpontban megerősítő mérést végezni.

A diabetes/prediabetes felismerése érdekében végzett OGTT kapcsán a plazma inzulinszintjének meghatározása szakmailag nem indokolt.

Ajánlás3
A metabolikus szindrómát klinikai diagnózisként nem javasolt használni, az elnevezést inkább edukációs koncepcióként kell hasznosítani a napi klinikai gyakorlatban. (A)
A metabolikus szindróma a fogalom megteremtése (1988) után a klinikai kutatás érdeklődésének az előterébe került [58, 59]. Közel két évtized után ismertté vált az is, hogy a metabolikus szindróma, ill. a talaján kifejlődő 2-es típusú diabetes mellitus és a daganatos kórképek, egyes mentális betegségek, az alvási apnoe szindróma és a nem-alkoholos steatohepatitis gyakran együtt fordulnak elő. Egyre több adat szól a mellett is, hogy a központi idegrendszernek jelentős szerepe van az anyagcsere és az energiaforgalom szabályozásában, s a napszaki bioritmus genetikai vagy környezeti okokból eredő megváltozása - többek között - a kardiovaszkuláris és metabolikus kockázat növekedését vonja maga után [60]. Ugyanakkor 2005-2006 táján erős kritikákat is megfogalmaztak a metabolikus szindrómával kapcsolatban [61, 62]. Az ADA és az EASD a 2005-ben kiadott közös közleményükben [63]. A szindrómával kapcsolatos kételyeket nyolc pontban foglalták össze: 1) A szindróma egyik kritériumrendszere sem kellően megalapozott. 2) A diabetes bevonása a kritériumrendszerbe indokolatlan, kérdéses. 3) Nem kellően bizonyított, hogy az inzulinrezisztencia a háttérben álló alapvető, egyedüli oki tényező. 4) Több kardiovaszkuláris kockázati tényező bevonása vagy mellőzése esetleges. 5) A szindróma kardiovaszkuláris kockázatot előrejelző értéke attól függően változik, hogy az adott személynél mely kockázati tényezők vannak jelen. 6) A szindróma által jelzett kardiovaszkuláris kockázat nem nagyobb, mint az egyes összetevőké összegezve. 7) Az egyes összetevők kezelésén túl a szindrómának egyéb, specifikus terápiája nincs. 8) A szindróma diagnosztizálásának klinikai hasznossága kérdéses. A WHO 2010-ben [64, 65] az MDT Metabolikus Munkacsoportja 2011-ben [66] áttekintette a metabolikus szindróma klinikai jelentőségét. Ennek nyomán megállapítható, hogy
- A metabolikus szindróma nevezéktanilag nem tartozik a prediabetes közé.
- A metabolikus szindrómát klinikai diagnózisként nem javasolt használni.
- A metabolikus szindrómát inkább edukációs koncepcióként kell hasznosítani, a metabolikus szindróma klinikai gyakorlati haszna erősen korlátozott.

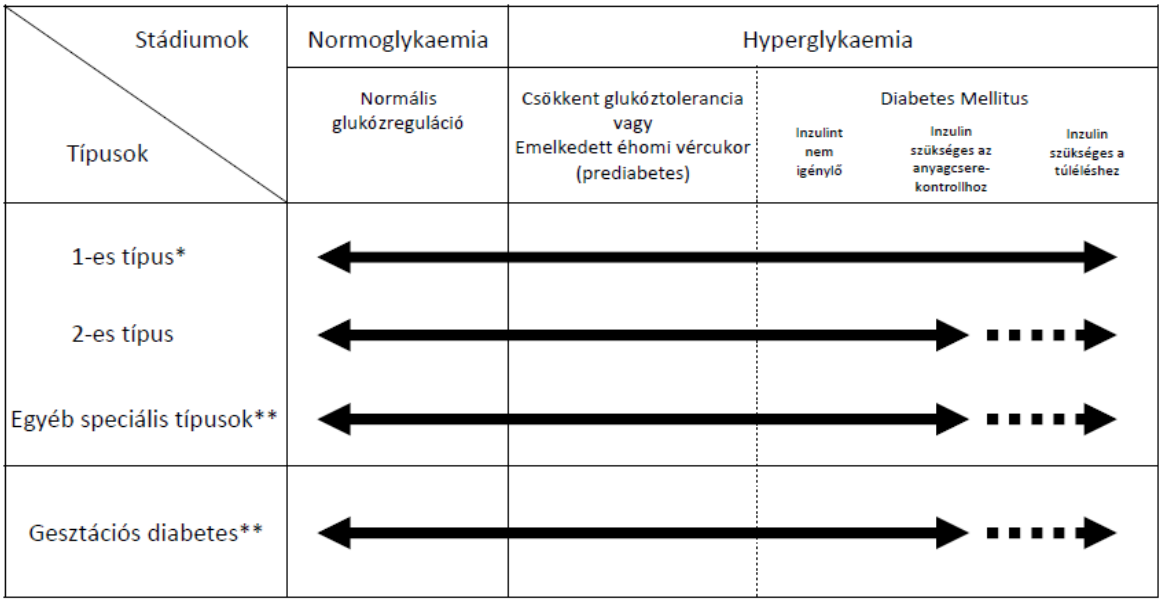
A diabetes mellitus klasszifikációja

Ajánlás4

A diabetes kórisméjének megállapítását követően törekedni kell a diabetes típus meghatározására, a diabetes klasszifikációjára. (C)

A diabetes mellitus etiológiai jellegű klasszifikációja alapján négy alapvető típus (1-es típusú diabetes mellitus, 2-es típusú diabetes mellitus, egyéb speciális típusok, gesztációs diabetes mellitus) különíthető el (**1. ábra**) [67]. A diabetes két alapvető típusa az 1-es típusú és a 2-es típusú diabetes mellitus (korábban IDDM: inzulindependens diabetes mellitus, ill. NIDDM: nem-inzulindependens diabetes mellitus). Külön csoportot képeznek az egyéb, specifikus típusok és a gesztációs diabetes mellitus. Az egyes diabetes-típusok megállapításánál nincs jelentősége annak, hogy aktuálisan milyen terápiával kezelik a beteget (pl. a 2-es típusú diabetes típusa nem változik akkor, ha az orális antidiabetikus kezelés helyére inzulinterápia lép). A metabolikus rendellenesség az évek során stagnálhat, de romolhat vagy javulhat is, az ábrán ezt szemlélteti a kétirányú nyíl. Napjainkban már a 2-es típusú diabetes „regressziója" kifejezés is használatos jelentős testsúlyvesztést eredményező bariátriai sebészeti beavatkozások vagy következetes életmódváltás kapcsán. A regresszió általában részleges szokott lenni, de ez megalapozza azt, hogy a gyógyszeres terápia deeszkalációjára sor kerüljön [68].

1. ábra. A glukózanyagcsere rendellenességei: típusok és stádiumok (Forrás: Diabetes Care 2010; 33 Suppl 1: S62-69, módosítva.)



*Előfordul, hogy ketoacidosis tünetei után rövid időn belül normoglykaemia detektálható, s antidiabetikus gyógyszeres kezelés nem szükséges („honeymoon" periódus);
**Ritkán előfordul, hogy ide tartozó betegek esetében a túléléshez inzulin adása válik szükségessé (pl. Vacor mérgezés, 1-es típusú diabetes kialakulása terhesség alatt).

A diabetes klasszifikációja átlagos esetben nem okoz nehézséget (**7. táblázat**). Mindig vannak azonban olyan esetek, ahol a klasszifikáció nehéz, és a pontos típusmeghatározásban végül a kórlefolyás és az ismételt laboratóriumi vizsgálatok segítenek. Ezekben az esetekben sem szabad azonban késlekedni a kezelés megkezdésével, de szem előtt kell tartani, hogy a kezdeti terápia revíziója később szükségessé válhat.

7. táblázat. A szénhidrátanyagcsere-zavarok etiológiai klasszifikációja (WHO, 2006) [cit. 2.]

1-es típusú diabetes mellitus (béta-sejt károsodás következtében általában abszolút inzulinhiány áll elő) - autoimmun mechanizmusú - idiopathiás
2-es típusú diabetes (a diabetes széles tartományát átfogja, a dominálóan inzulinrezisztencián alapuló, relatív inzulinhiánnyal társuló formáktól, az elsődlegesen szekréciós zavarra visszavezethető, inzulinrezisztenciával társuló vagy anélkül megjelenő formákig)
Egyéb speciális típusok - a béta-sejt működés genetikai zavarai - az inzulinhatás genetikai zavarai - a pancreas exocrin részének megbetegedéseihez társuló formák - endocrinopathiák - gyógyszerek és kémiai anyagok kiváltotta típusok - infekciókhoz társuló - az immungenezisű diabetes szokatlan formái - más, esetenként diabetesszel társuló genetikai szindrómák
Gesztációs diabetes mellitus

1-es típusú diabetes mellitus

A béta-sejtek károsodása olyan diabetes mellitus létrejöttét eredményezik, ahol az érintett egyén életben maradásához inzulin alkalmazása szükséges. Inzulin nélkül ketoacidoticus coma, végül halál következik be. A kórkép általában klasszikus klinikai tünetekkel, zömében 35 év előtt manifesztálódik (korábbi nomenklatúra: IDDM), de az életkor alapján önmagában nem lehet a diabetes típusát megállapítani. Az 1-es típusú diabetest a korai stádiumban autoimmun folyamat fennálltát jelző autoantitestek (szigetsejt-, anti-GAD-, tirozinfoszfatáz-, vagy inzulin-ellenes antitestek) kimutathatósága jellemzi (a meghatározásra csak kiemelt laboratóriumokban van lehetőség). Az 1-es típusú diabetesre gyermekek és serdülők esetén a klinikai kép gyors progressziója jellemző, bár a betegségre vezető autoimmun folyamat lényegesen korábban elkezdődik. Felnőttkorban ismeretesek lassan kialakuló formák is, amelyeket latens autoimmun formaként (latent autoimmune diabetes in adults, LADA) írtak le. A pancreas bétasejt-funkciójának károsodására a C-peptid-mérés eredményeiből lehet következtetést levonni. A genetikai sajátosságok, az autoantitest-profil és az inzulin- (C-peptid-) szekréció vizsgálata alapján a LADA nem önálló kórkép, hanem az 1-es típusú diabetes mellitus lassú progressziójú formája és ezért kórismézésekor inzulinkezelés indokolt. Klinikailag a 2-es típustól az elkülönítése nehéz lehet, a diagnózisában az autoantitest (GADA, ICA) kimutatása a döntő [31]. Az 1-es típusú diabetesben szenvedők egy részénél más autoimmun betegségek (Basedow-Graves-betegség, Hashimoto-thyreoditis, Addison-kór, gluténszenzitív enteropathia) társulása is kimutatható.

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

2-es típusú diabetes

A diabetes leggyakoribb formája, amelyet az inzulinelválasztás és az inzulinhatás károsodása jellemez, ezek közül valamelyik kórtani folyamat az adott esetben meghatározó lehet. Típusos esetben klasszikus tünetek nélkül, elhízáshoz társulóan, 35 év felett jelenik meg (korábbi nomenklatúra: NIDDM).

Egyéb speciális diabetes-formák

E csoportban a bétasejt-működés genetikai zavarai (MODY, MIDD), az inzulinhatás genetikai zavarai, a pancreas exocrin állományának megbetegedéseihez társuló formák, endocrinopathiákhoz csatlakozó, gyógyszerek és kémiai anyagok kiváltotta, infekciókhoz társuló formák, ill. az immungenézisű diabetes szokatlan formái, és más, esetenként diabetesszel társuló genetikai szindrómák találhatók.

Jelentőségüknél fogva külön említést érdemelnek az ún. monogénes diabetes-formák. A monogénes diabetesek, amelyekből ma mintegy 20 ismert, egyetlen gén mutációja következtében alakulnak ki. A diabetes szindrómának mintegy 5%-át reprezentálják, de nagymértékben aluldiagnosztizáltak ezek a diabetes-formák. Gyakori, hogy a

diabetes manifesztációjakor ezt a diabetes-formát nem ismerik fel. Több vonatkozása inkább a gyermekgyógyászat körébe tartozik, de rövid említésük indokolt a jelenlegi szakmai irányelvben is, miután előfordulhat, hogy a pontos kórismét csak megkésve, fiatal felnőttkorban állapítják meg.

Gesztációs diabetes (részleteket ld. a Diabetes és várandósság fejezetben)

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

A várandósok általános diabetes-szűrését a terhesség 24-28. hetében indokolt elvégezni. A szűrést a 75 gramm glukózzal történő, standard OGTT formájában kell lebonyolítani. Szülés után leghamarabb 6 héttel, általános esetben ennél később, újabb OGTT végzendő, a reklasszifikáció céljából. A reklasszifikációt elősegítő OGTT eredménye lehet normális, de a terhelés utáni 2 órás érték alapján IGT, vagy diabetes is megállapítható.

A gesztációs diabetesben szenvedő várandós egy később manifesztálódó diabetes szempontjából fokozott kockázatú egyénnek tekintendő akkor is, ha a reklasszifikáció során normális glukóztolerancia állapítható meg.

Ajánlás5
Ha egy betegnél atípusos 1-es vagy 2-es típusú diabetes észlelhető és a családfa felveti az autoszomális domináns öröklődésmenet lehetőségét, akkor a betegnél genetikai vizsgálat végzése indokolt a feltételezhető monogénes diabetes igazolása/kizárása érdekében. (A) Megalapozott gyanú esetén indokolt az ilyen beteget olyan központtal konzultálni, ahol a monogénes diabetes esetek kimutatásával kapcsolatban kellő tapasztalattal rendelkeznek. (E)
A monogénes diabetes egy gén egy vagy több öröklődő mutációja következtében alakul ki. Ezek a formák állnak a 30 év alatti cukorbetegek 1-3%-ának hátterében. A gyermekgyógyászati diabeteses populációban a monogénes diabetes-formák 1-6%-ban vannak jelen. A monogénes diabetes-esetek döntő többségét (mintegy 90%-át) kezdetben nem ismerik fel, 1-es vagy 2-es típusú diabetesnek diagnosztizálják.

A monogénes diabetes-formák közé tartozó különböző MODY-k (Maturity-Onset Diabetes of the Young) genetikai hátterében legalább 13 gén mutációja áll. Ezen diabetes-formákban általában nincs szükség inzulinkezelésre, vagy évekig kimutatható C-peptid, jellemző a fiatalkori, a 25. életév előtti kezdet, a kifejezett családi halmozódás. A GCK-MODY (korábban MODY2) mögött a glukokináz-gén heterozigóta inaktiváló mutációi állnak, míg az ún. transzszkripciós faktor MODY-k, (HNF1A, HNF4A, HNF1B, IPF, NeuroD1) a bétasejt-fejlődést és -működést befolyásoló gének mutációi következtében alakulnak ki. A MODY-esetek mintegy 10%-ában nem ismert, hogy mely gén mutációja következtében alakul ki a MODY (MODY X). Kiemelendő, hogy a monogénes diabetes-formák mellett kialakulhat egyéb diabetes-forma is egy adott betegnél. A MODY-betegekre a kialakulás kezdetén a normális testalkat jellemző, de nem megfelelő életmód esetén ebben a diabetes-típusban is elhízás alakulhat ki.

Amennyiben egy családon belül halmozottan fordul elő stabil, éhomi hyperglykaemia, akkor monogénes diabetes, GCK-MODY valószínűsíthető. Az éhomi vércukorértékek 5,4-8,3 mmol/l közöttiek, a HbA1c-tartomány 5,8-7,6% közötti. GCK-MODY esetében az enyhe hyperglykaemia születéstől megfigyelhető, farmakológiai kezelésre legtöbbször nincs szükség, a szövődmények nem jellemzőek, a betegek csaknem mindig tünetmentesek. Ez a forma nőknél gyakran gesztációs diabetesként jelentkezik. Bár gyógyszeres kezelés, inzulin adása legfeljebb várandósság alatt válhat szükségessé, de fontos ezen betegek követése is. Számukra is javasolható a megfelelő orvosi táplálkozás-terápia és az időszakos vércukor-önellenőrzés.

Ezzel szemben a leggyakoribb MODY, a HNF1A-MODY esetében szövődmények alakulhatnak ki, a vércukorszintek gyorsan emelkednek. Ez a forma általában serdülő- vagy fiatal felnőttkorban manifesztálódik. Jellemző ezen MODY-típusnál a renális glukozuria, az alacsony veseküszöb és a nagyfokú szulfanilurea-érzékenység. Az érzékenység kb. négyszerese a szokásosnak. A betegek többsége azonban egy idő után inzulinra szorul [69, 70].

Az anyai ágon öröklődő MIDD (Maternally Inherited Diabetes and Deafness) a mitokondriális DNS-ben bekövetkező mutáció miatt alakul ki. Szenzoneuronális süketség vagy nagyothallás és a klinikai tünetek nagy változatossága jellemzi ezt a diabetes-formát. Hazánkban is észleltek már ilyen diabetes-formát [71].

Hazánkban 2009-től van lehetőség a leggyakoribb monogénes diabetesek genetikai diagnosztizálásra [72]. Ma már az ún. új generációs szekvenálás révén egyidejűleg 13 MODY-gén vizsgálata történik [73]. A genetikai vizsgálatok drágák, de költséghatékonynak tekinthetők [70]. A genetikai vizsgálat előtt is fontos, hogy kiválasszuk, melyik monogénes diabetes valószínűsíthető. Ebben segítséget nyújthat néhány biomarker is. A hsCRP szintje HNF1A-MODY-ban határérték alatti, ilyen értékek valószínűsítik ezt a monogénes diabetest. Az ún. MODY-kalkulátor néhány egyszerű paraméter megadásával kiszámolja a MODY pozitív prediktív értékét, megkönnyíti a MODY diagnosztizálását fiatal korban [74].

Ajánlás6
Minden esetben - a beteg aktuális életkorától függetlenül - genetikai vizsgálat indokolt, ha a diabetes az élet első hat hónapjában alakult ki. (A) Azon betegeknél, akiknél az élet 6-12. hónapja között manifesztálódott a diabetes, akkor indokolt a genetikai vizsgálat, ha az 1-es típusú diabetesre jellemző autoantitestek negatívak. (B)
Neonatalis diabetesről beszélünk akkor, ha a diabetes az élet első hat hónapjában manifesztálódik. Ez a diabetes lehet permanens vagy tranziens jellegű. Az esetek mintegy felében spontán javulás észlelhető (tranziens neonatalis diabetes), míg az esetek másik felében a diabetes perzisztál (permanens neonatalis diabetes mellitus). Korábban ezeket a betegeket 1-es típusúnak tartották, ma tudjuk, hogy leggyakrabban monogénes diabetesről van szó. A permanens neonatalis diabetes mellitus genetikai hátterében az esetek felében a béta-sejt ATP-szenzitív káliumcsatornájának KIR6.2- alegységét kódoló KCNJ11 gén, ill. a SUR1-alegységet kódoló ABCC8 gén mutációi állnak. Ezek a cukorbetegek legtöbbször jól kezelhetők nagy dózisú szulfanilurea-terápiával. Akár évtizedekkel a diabetes kialakulását követően is sikerrel átállítható a betegek egy része inzulinról szulfanilureára [75, 76]. Magyarországon írták le először a KCNJ11 gén mutációja által okozott neonatalis diabeteses anya várandósság alatti sikeres szulfanilurea-kezelését, nem észleltek sem anyai, sem magzati szövődményeket [77].

A diabetes mellitus kezelése

A cukorbetegség kezelési lehetőségei nem-gyógyszeres (életmódbeli) és gyógyszeres formákra oszthatók, válogatott esetekben kezelési lehetőségként műtéti jellegű beavatkozás (pancreas- vagy Langerhans-szigetsejt-transzplantáció, bariátriai sebészet) is szóba jön.
A nem-gyógyszeres kezelés magában foglalja a megfelelő étrend tartását és a napi rendszerességű fizikai aktivitás végzését. Az étrendi és a fizikai aktivitásra („exercise”) vonatkozó előírások együttese az ún. „életmódkezelés”. A korábban elterjedt „diéta” szóhasználat helyett ma a fogalmat pontosabban kifejező orvosi táplálkozásterápia (medical nutrition therapy [MNT]) vagy dietotrápia elnevezést használjuk, ami a makro- és mikrotápanyagok, élelmi rostok, élvezeti szerek és cukorhelyettesítők alkalmazásával kapcsolatos megfontolások és irányelvek összességét jelenti.

Orvosi táplálkozásterápia/ Dietoterápia

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

- elősegíteni és támogatni egészséges étkezési minták elsajátítását, a hasznos tápanyagban gazdag élelmiszerek, ételek és ajánlott mennyiségeik megismerését az egészség lehető legteljesebb megőrzése céljából, különös tekintettel
- a tápláltsági állapottal kapcsolatos egyéni célok elérésére és fenntartására
- az egyéni glykaemiás, vérnyomás és vérzsír célértékek biztosítására
- fentiek elérésével és hosszú távú fenntartásával a szövődmények megelőzésére vagy késleltetésére
- az egyéni táplálkozási szükségletek meghatározása, a fenti célok megvalósítását segítő betegegyüttműködés biztosítása

- választási lehetőségek felkínálásával, étrendi minták kidolgozásával annak erősítése, hogy az érintett személynek a kialakult állapot ellenére sem kell lemondania az étkezés öröméről
- a megszokott, macro- és micronutriensekre fókuszáló információnyújtással szemben az egyéni igényekhez igazodó, élelmiszeralapú étrend gyakorlati ismeretekkel történő segítése.

Az adekvát dietoterápia/táplálkozásterápia a diabetes-prevenció, a kezelés és az önmenedzselés eszköztárának integráns része. Gyakorlott dietetikus irányításával történő elsajátítása 1-es típusú diabetesben 0,3-1,0%-os, 2-es típusú diabetesben 0,5-2,0%-os HbA1c-csökkenést eredményezhet [66].
Az étrendtervezés szempontjai a diabetes különböző formáiban részben azonosak (az étrend összetétele), részben eltérőek (energiatartalom, az étkezések gyakorisága). Ez utóbbiakat befolyásolja az érintett személy tápláltsági állapota, energiaszükséglete, fizikai aktivitása, az alkalmazott vércukorcsökkentő gyógyszeres kezelés formája (nem-inzulintermészetű szerek, inzulin), valamint az egyes készítmények farmakokinetikája-farmakodinamikája is (hatáskezdet és -tartam, humán vagy analóg inzulinkészítmények).

Ajánlás7
A cukorbetegség minden formájában szükséges az egyénre adaptált és az érintett személlyel egyeztetett dietoterápia/orvosi táplálkozásterápia alkalmazása a betegség felismerésétől kezdve, ennek érdekében kívánatos testre szabott dietetikai tanácsadás nyújtása, lehetőség szerint szakképzett dietetikus közreműködésével. (A)
1-es típusú diabetesben a kívülről bejuttatott inzulin biztosítja mind a nyugalmi, mind az étkezési inzulinszükségletet. 2-es típusú diabetesben késik a prandialis szekréció korai fázisa, késik és elhúzódó a második, késői fázisa, továbbá, a keringésbe jutó inzulin az inzulinrezisztenciából adódóan nem képes hatását teljes értékűen kifejteni. Az inzulinválasz késéséből adódóan elégtelen vagy elmarad a hepatikus glukózkibocsátás gátlása is, ami tovább emeli az étkezést követő vércukorszintet. Hosszú időn keresztül fennálló 2-es típusú diabetesben is kialakulhat az endogén inzulintermelés teljes megszűnése. A naponta több részre elosztott, szénhidrát-tartalmában meghatározott étrend segít az étkezések vércukoremelő hatásának korlátozásában. Ennek elsajátítása érdekében kívánatos, hogy minden cukorbeteg esetében meghatározásra kerüljenek a kezelési célértékek, és megismerjék az elérésüket és fenntartásukat biztosító, egyénre adaptált étrendi elveket [5, 78].

Ajánlás8
A 2-es típusú diabetes minden szakaszában alapvetően fontos a táplálék energiatartalmának tervezése, a szénhidrátfelvétel követése, számolása. (A)
Normális testtömegű cukorbeteg számára naponta annyi energia felvétele szükséges, amennyit az -életkor, testmagasság, az anyagcsere jellemzői, a végzett napi tevékenység jellege, tartama, intenzitása függvényében-megkíván. Felnőtt, átlagos testalkatú és fizikai aktivitású cukorbetegek napi energiaszükséglete általában 7600-10 500 kJ, azaz 1800-2500 kcal (ami 25-30 kcal/kg energiabevitelt jelent). A napi energiaigény betegségeket követő lábadozás, terhesség, szoptatás idején nő, idősek esetében csökken [5].

Nem ismert egészséges, normális testsúlyú, átlagos fizikai aktivitású felnőtt személyek optimális napi szénhidrátfelvétele. Nem cukorbeteg, 19 év fölötti személyek esetében, az agy glukózfelvételének és a szervezet átlagos fizikai aktivitás melletti energiaigényének figyelembevétele alapján a napi ajánlott szénhidrát mennyiség minimálisan 130 gramm, amely gazdag növényi rostokban, vitaminokban és ásványi anyagokban, csak szükséges mennyiségben tartalmaz hozzáadott cukrot, zsír- és sótartalma pedig alacsony. A rosttartalom 1000 kcal-ra számítva 14 gramm, s legalább fele intakt gabonából származzon. Egyes vizsgálatok +50 gramm élelmi rost fogyasztása esetén további kismértékű (0,2-0,3%) HbA1c-csökkenést igazoltak. Kevés adat ismert vesekárosodással nem társuló diabeteses/prediabeteses személyek optimális fehérjebeviteléről. Egyes adatok szerint a napi energiafelvétel 15%-át kitevő hányad kedvezőbb az éhomi széruminzulinszint és a testsúly alakulása tekintetében, mint a nagyobb, 30%-nyi mennyiség. Egyszerűsítve számolhatunk 0,8-1,0 g fehérje/testsúlykg/nap bevitellel. Az össz-zsírbevitel tekintetében az ajánlások többsége az energia 25-30%-ának fedezését tekinti optimálisnak. Ez idő szerint azonban ellentmondóak az adatok az étrendi koleszterinfelvétel és az érelmeszesedés közötti összefüggésről [78, 79].

A 2-es típusú diabetesben szenvedők többsége túlsúlyos. Az étrendi összetevők arányának és az egészséges táplálkozás szempontjainak biztosítása mellett szükséges az energiabevitel korlátozása [7]. A folyamatos, nem erőltetett mértékű súlycsökkenés a glykaemiás kontroll javulása mellett hozzájárulhat a vérnyomás- és a vérzsír-

értékek rendeződéséhez is [80, 81]. Az energiaszükséglet napi 500-750 kcal-val történő csökkentése révén (férfiak esetében napi 1500-1800, nők esetében napi 1200-1500 kcal előirányzása, legalább 30 percnyi fizikai aktivitással és magatartásterápiával kiegészítve) fél év alatt ≥5% testsúlycsökkenés biztosítható [81].

Hangsúlyozni szükséges, hogy az energiatartalom megszorítása a kívánt súlyleadás és/vagy a glykaemia eléréséhez önmagában rendszerint nem eredményes, kellő eredmény csak a napi rendszerességű fizikai tevékenység növelésével együtt várható [82].

Ajánlás9
A cukorbetegek táplálkozása során célszerű a napi szénhidrát és energia-felvétel több alkalomra történő elosztása. (E)
Évtizedek során kikristályosodott klinikai tapasztalat, hogy a napi szénhidrát-mennyiséget inzulin nélkül kezelteken -az esetlegesen alkalmazott antidiabetikus kezelés függvényében- három-ötszöri, inzulinnal kezelteken a készítmény típusától függően három-hatszori alkalomra javasolt elosztani. Az alkalmanként kisebb szénhidrátterhelés mérsékli az étkezést követő vércukor-emelkedést, az étkezések gyakoriságának növelése pedig megelőzheti a nem kívánt vércukoresést. Napi háromnál többszöri étkezés esetén az egyes étkezések szénhidráttartalmát fő (hazai viszonyaink között reggeli, ebéd, vacsora) és köztes étkezésekre (szokásosan tízórai és uzsonna) javasolt elosztani [5]. Indokolt esetben -pl., ha vércukoresés bekövetkezése a gyógyszeres terápia módosításával nem előzhető meg-, az étkezések száma a mért értékekhez vagy az érintett személy kívánságához igazítva növelhető. Ugyanígy, egyenletes vércukorértékek esetén az érintett személy kívánságára az étkezések száma csökkenthető is.

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

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

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

A fentiekből adódóan gyorshatású inzulinanalóggal (lizpro-, aszpart-inzulinnal, vagy glulizinnel) történő kezelés során - étkezési vércukorszint-szabályozó típusú (prandialis glukózregulátor, korábban „glinideknek" nevezett) orális készítményekkel (nateglinid, repaglinid) kezeltekhez hasonlóan - elégséges lehet az étkezés három alkalomra történő meghatározása. Háromszori étkezés általában elegendő napi 2-3 alkalommal bifázisos analóg készítményeket kapók esetében is (ún. prandialis premix [PPT], más elnevezéssel intenzív keverék terápia [IMT]), ritkábban azonban kis köztes étkezés beiktatása, elsősorban délelőtt, ilyenkor is szükséges lehet [5, 78].

Ajánlás10
A cukorbetegek étrendi összetevőinek arányát és szénhidrát-tartalmát minden esetben egyénre szabottan kell meghatározni. (B)
Korábban az 50-55% szénhidrát -benne >30 gramm élelmi rost-, 20-25% zsír, 15-20% fehérje összetételű étrend volt az általánosan ajánlott. Ezzel szemben, felmérések szerint nem-terhes, középkorú felnőttek körében a napi energiaszükséglet ~45%-ának szénhidrátokból, ~36-40%-ának zsírból és ~16-18%-ának fehérjéből történő fedezése a leggyakoribb. Különböző étrendek (mediterrán, DASH /Dietary Approaches for Stop Hypertension/,

vegán, low carb low fat) között nem találtak érdemi különbséget a glykaemiás hatékonyság tekintetében [5, 78, 80, 82, 83]. Bár az étrend döntő hányadát a szénhidrátok alkotják, s mind mennyiségük, mind összetételük jelentősen befolyásolja a posztprandiális vércukor-emelkedés mértékét, nincs egyértelmű bizonyíték ideális napi bevitelük tekintetében. Kívánatos, hogy -különösen az inzulinnal kezelt- cukorbetegek elsajátítsák a szénhidrát-számolás alapjait [78, 79, 83]. A szénhidrátforrás tekintetében előnyben részesítendők a zöldségfélék, a teljes kiőrlésű gabonából készült ételek, a gyümölcsök és a tejtermékek, míg kerülni kell a hozzáadott zsírt, cukrot, vagy sót tartalmazó ételeket és italokat. Az élelmi rostok étrendi aránya cukorbetegek esetében legalább azonosnak kell lennie a nem-cukorbetegeknek ajánlott mennyiséggel. A rosttartalom növelése előnyös a szénhidrátok felszívódásának lassítása tekintetében, emellett telítő értékénél fogva növeli a jóllakottság érzetet, javítja a bélműködést.

Az alacsony szénidráttartalmú (low carb) étrendek (figyelembe véve a normál testtömegű egyéneknek is szóló ajánlást, amely szerint minimum 130 g elfogyasztása lenne szükséges) előnyösek lehetnek a súlyleadás szempontjából. Alkalmazásuk azonban kerülendő várandósság, szoptatás idején, vesebetegek, evészavarok fennállása esetén és SGLT-2-gátlókkal történő gyógyszeres kezelés során [5].

A szukróz (nádcukor, szaharóz) fogyasztása helyett más szénhidrátok izokalóriás mennyiségét ajánlott választani. Az elemi cukrot tartalmazó ételek gyors és jelentős vércukor-emelkedést okozhatnak. Azonos szénhidrátmennyiség más formában, pl. összetett szénhidrátként, vagy élelmi rostokkal kiegészítve történő bevitelével a vércukorszint egyenletesebb, elhúzódóbb emelkedése érhető el [78].

Ajánlott, hogy a gyümölcscukor bevitele természetes formában (gyümölcsökkel, zöldségfélékkel) történjék. Bár újabb adatok szerint a fruktóz-fogyasztás nem emeli a trigliceridszintet, ha napi mennyisége csekély (kisebb, mint az összes energia bevitel 12%-a), a fruktózzal készült italok és édességek fogyasztása kerülendő, mert a fenti határ átlépésével járó többletkalóriák súlynövelő, valamint vérzsír-szintet befolyásoló hatása a keringési kockázatot fokozza [78].

A zsírok étrendi arányát és a zsiradékokat tartalmazó táplálékok összetételét minden esetben egyénre szabottan, a keringési kockázat figyelembevételével célszerű meghatározni. Korábbi ajánlások előirányozták az étrend optimális telített (saturated fatty acid: SFA, <10 %, de LDL >2,5mmol/l esetén < 7%), többszörösen (polyunsaturated fatty acid: PUFA, ~ 10%), illetve egyszeresen telítetlen zsírsav (monounsaturated fatty acid: MUFA, ~ 10-12 %) tartalmát, hozzátéve, hogy a szénhidrátok és a MUFA együttes aránya 60-70% legyen [28]. Újabb tanulmányok nem szolgáltattak evidenciát ezen étrendi előírások egyértelmű előnyeire, bár több vizsgálat megerősítette, hogy a MUFA-gazdag mediterrán étrend csökkenti a 2-es típusú diabetest kísérő keringési kockázatot [78, 79].

Nincs egyértelmű bizonyíték eicosa (eicosa penthenic acid: EPA), illetve docosapenténsav (docosa penthenic acid: DPA) étrendi pótlásának a 2-es típusú cukorbetegek keringési eseményeit megelőző hatására. Bár az EPA, DPA, valamint az α-linolénsav étrendi pótlása nem szolgáltatott meggyőző adatokat a 2-es típusú diabetes keringési eseményeinek csökkentésére, arányuk étrendi növelése diabéteszes és nem-cukorbeteg személyeknek egyaránt tanácsolható, mivel előnyösen befolyásolják a vér lipoprotein összetételét és csökkenthetik az állapotot kísérő keringési kockázatot. Ajánlott hetente két alkalommal hal, főleg zsírban gazdag tengeri hal étrendbe illesztése [78, 80].

Dyslipidaemiával szövődött diabetesben előnyös lehet napi 1,6-3,0 gramm növényi sztanol vagy szterol fogyasztása. A növényekben található szterinek a szervezetbe jutva, receptoraikhoz történő kapcsolódásuk révén mérséklik a táplálékkal fölvett koleszterin felszívódását. A fitoszterinekkel dúsított élelmiszerek, fogyasztása ezért kedvező, mert csökkenthetik a szérum össz- és LDL-koleszterin tartalmát [5, 78].
Célszerű a transz-zsírsavak étrendi bevitelének csökkentése, mert mérsékelheti a szérum LDL- és növelheti HDL-koleszterin tartalmát. A 2-es típusú diabetest az esetek túlnyomó többségében atherogen dyslipidaemia kíséri, amelyet a szérum triglicerid, valamint kis, nagysűrűségű LDL-koleszterin tartalmának emelkedése, s a HDL-koleszterinszint csökkenése jellemez [84]. Hasonló eltérések figyelhetők meg metabolikus szindrómával társult 1-es típusú diabetesben is („double diabetes”), míg a kívánttól elmaradó glykaemiás kontroll a diabetes mindkét típusában emeli a triglicerid (és csökkenti a HDL-koleszterin) szintet. A dyslipidaemia felgyorsítja az atherogenesist, az emelkedett vércukorértékekkel együtt fokozza az oxidatív stresszt, lipid peroxidáció bekövetkeztét. A transz-zsírsavak e folyamatok további károsodását okozhatják, étrendi bejutásukat ezért a lehető legkisebb mértékűre kell szorítani cukorbeteg és nem-diabéteszes személyeken egyaránt [78].

Az étrend fehérjetartalmának egyénre szabott meghatározása célszerű. Ellentétes megfigyelések ismeretesek arról, hogy vesebetegségtől mentes cukorbetegeken az étrend fehérjetartalmának növelése (az össz-energia 20-40%-ára) hogyan befolyásolja -javítja-e- a glykaemiás kontrollt, a vér koleszterin, LDL-koleszterin, illetve trigliceridtartalmát. A vizsgálatok nagyobb része nem támasztja alá a nagyobb bevitel előnyeit [80]. Az új nemzetközi ajánlások az étrend fehérjetartalmának 0,8 gramm/testsúlykg/napra történő megállapítását javasolják, a vesefunkció- beszűkülés súlyosságától függetlenül. Az ennél nagyobb mértékű fehérjemegszorítás nem tanácsolható, mert érdemben nem javítja a glykaemiás kontrollt, nem mérsékli a keringési kockázatot és nem lassítja a glomerularis filtráció további romlását [80, 85].

A cukorbeteg az étrendjét a szokásosan ajánlott -azaz egészséges és értékes tápanyagforrásokban gazdag- élelmiszerekből állítsa össze és ne „diétás" termékeket fogyasszon. A köztudatban keringő „diétás élelmiszer" fogalom sok félreértéshez vezetett. Ilyen jelölésű ételek választásakor gyakran feledésbe ment, hogy -a napi szénhidrát-mennyiségbe beszámítható cukorhelyettesítőkkel (pl. fruktóz, xilit, szorbit) együtt- szénhidráttartalmuk egyező, sőt, akár nagyobb is lehet a „nem-diétás" azonos termékhez viszonyítva (pl. a „diétás" sörök egy része, „diétás" méz). A finomított szénhidrátokat (pl. az elemi állapotú cukrot), hozzáadott cukrot tartalmazó élelmiszerekkel és italokkal szemben a természetes alapanyagok előnyben részesítése ajánlott [80]. Az ilyen és hasonló tévedések megelőzése céljából született az Európai Parlament és Tanács határozata nyomán 2016. július 20-án hazánkban is hatályba lépett rendelet, amely a diétás/diabetikus élelmiszerek jelzést megszüntette.

Cukorbetegek számára csak mérsékelt alkoholfogyasztás tanácsolható, mert az alkoholfogyasztás fokozhatja a nem kívánt vércukoresés kockázatát, különösen inzulin-elválasztást fokozó szereket, vagy inzulin(oka)t kapó személyek esetében. A szervezetben jelen lévő alkohol -lebomlásáig- gátolja a májban történő glikogénbontást és következményesen, a vércukoresés ellensúlyozását szolgáló hepatikus glukózkibocsátást [78]. Tanácsolható ezért, hogy a cukorbeteg -ha kívánja- elsősorban a főétkezésekhez kapcsolódóan fogyasszon alkoholt. Cukorbeteg nők számára naponta legfeljebb 1, férfiak részére 2 egység fogyasztása tanácsolható [80]. A WHO korábban meghatározta a különféle szeszes italok egy egységnyi mennyiségét, ami 1-1,5 dl bornak, 3 dl sörnek, 3 cent töményitalnak, azaz ~ 15 gramm tiszta alkoholnak felel meg [34].

Napi 1-3 -babkávéból készült- eszpresszó kávé, illetve 2-4 csésze tea fogyasztható. A coffein, thein nem emeli a vércukorszintjét.

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

Ajánlás11
A glykaemiás index fogalmának elsajátíttatása célszerű, mert az segítheti az anyagcserekontroll javulását. (C)
A glykaemiás index (GI) fogalmának megismertetése általában ajánlható cukorbetegek számára [7]. A magas glykaemiás indexszel rendelkező ételek gyorsabb felszívódásuk révén korai vércukor-emelkedést okoznak. Azonos tápértékű élelmiszerek, élelmi anyagok alacsony glykaemiás indexű változatainak fogyasztása, vagy alacsony glykaemiás indexű étel választása mérsékelheti az étkezés utáni vércukorszintet [80]. A források egy részében a GI mellett vagy helyette matematikai modellje, a glykaemiás terhelés (glycaemic load: GL) szerepel. Ez a GI-nek az elfogyasztandó élelmiszeradagra eső szénhidrátmennyiséggel módosított értéke. Kiszámításában úgy kell eljárni, hogy a GI-t százaléknak véve megszorozzuk az elfogyasztandó élelmiszeradagra eső szénhidrátmennyiséggel (a szénhidráttartalomból kivonva a grammban kifejezett rostmennyiséget). A napi gyakorlatban mind a GI, mind a GL számítása nehézkes. Adatbázis-elemzések ellentmondásos eredményt mutatnak e mutatók diabetesprevencióban betöltött szerepéről [86].

Ajánlás12
Energiamentes és alacsony energiatartalmú édesítőszerek használata ajánlott, mert ezek csökkenthetik a napi szénhidrát- és energiafelvételt. (B)
A korábbi -nevezéktanilag is összekeverhető- cukorhelyettesítő és cukorpótszer, illetve természetes és mesterséges édesítőszer csoportok helyett ma energiamentes (étrendi beszámítás nélkül fogyasztható) és étrendbe beszámítandó csoportokat különböztetünk meg. Az előbbiek egy része szintetikusan előállított (szacharin, ciklamát, aceszulfám-K, aszpartám, szukralóz), más része természetben előforduló (sztívia, édes

fehérjék: taumatin, neoheszperidin, monellin, mabinlin, stb, többségük nincs kereskedelmi forgalomban). A beszámítást nem igénylő változatok fehérjetartalmuk révén -csekély- energiát tartalmaz(hat)nak. Az étrendbe beszámítandó származékok a fruktóz és a tagatóz kivételével -amelyek elemi cukrok- cukoralkoholok (xilit/ol/, laktit/ol/, szorbit/ol/, mannit/ol/, maltit/ol/, isomaltit/ol/). Valamennyi esetében meghatározták tanácsolható napi adagjukat (adviseable daily intake: ADI), amely dózis alatti mennyiségben történő használatuk egészségkockázat nélkül folytatható.

E szerek különböznek egymástól édesítőerejükben, esetleges mellékízt okozó hatásukban, valamint hőstabil- (ízhatását melegítést követően is megtartó: ciklamát, aceszulfám-K), illetve hőlabilis természetükben (szacharin, aszpartám, szukralóz). Az aszpartám fényérzékeny is, s a lejárati időn túl elbomlik (a felhasználásával készült termékek édes ízüket elveszítik). Ez utóbbi vegyület fenilalanin származék, fenilketonuriában szenvedők ezért nem használhatják. A forgalomban lévő mesterséges édesítőszerek (újabb elnevezéssel: intenzív édesítőszerek) kisebb része egykomponensű, többségük azonban kombináció, amelyek élvezeti, hasznosíthatósági sajátosságai az összetevők függvényében változnak [87]

Fizikai aktivitás

Ajánlás13
Javasolt, hogy minden cukorbeteg felnőtt hetente legalább 150 percnyi közepes intenzitású aerob mozgást folytasson (a maximális szívfrekvencia 50-70%-ával), lehetőség szerint napi rendszerességgel. (A)
A rendszeres testmozgás javítja a vércukorszintet, kedvezően befolyásolja a keringési kockázati tényezőket, továbbá a diabetes előállapotaiban csökkenti a diabetesbe történő konverziót. A teherbíró képességhez és az edzettségi állapothoz igazodó fizikai tevékenység ezért az „intenzív életmódkezelés" része kell, hogy legyen. A glykaemiás kontrollt, valamint a keringési kockázat mutatóit a megfelelő étrend és a fizikai aktivitás külön-külön is kedvezően érinti, együttes alkalmazásuk hatékonysága azonban kifejezettebb [82, 88].

Több vizsgálat igazolta az életmódba épített fizikai aktivitás anyagcserét javító és keringési kockázatot csökkentő természetét: a glykaemiás kontroll javulása szorosan korrelált a fizikai terhelés mértékével és időtartamával. A fizikai tevékenység eredményezte többlet-energiaigény elősegítheti a testsúly csökkenését is [88, 90].

Minden egészséges felnőttet, beleértve a cukorbetegeket is, ösztönözni kell, hogy csökkentsék a tétlenséggel töltött időt. Helyes, ha a felnőtt, mozgásában nem korlátozott cukorbeteg szabadidejében nem tölt egyfolytában 90 percnél hosszabb időt valamilyen mozgástevékenység nélkül [78].

Ellenjavallat hiányában kívánatos, hogy felnőtt cukorbetegek legalább heti 2 alkalommal rezisztencia típusú terhelést is végezzenek. A fizikai tevékenység intenzitását, időtartamát, formáját és gyakoriságát egyénre szabottan kell meghatározni. Különböző terhelési módozatok ismeretesek. Az állóképességi edzés során folyamatos, ciklikus, az aerob tartományban maradó, nagy izomcsoportokat igénybevevő sportok jönnek szóba (gyaloglás, gyors séta, kerékpározás, úszás, tánc, vízi torna, szobakerékpár). A statikus mozgás nem abszolút kontraindikált, de csak egyénre szabottan építhető be a mozgáskezelésbe. A rezisztencia tréning az izomerő növelését, ill. a testösszetétel változását célozza, az alapanyagcsere megemelésével nagyobb energiafelhasználást biztosít. Folytatható stretching, ill. javasoltak lehetnek mindennapi mozgások (séta, lépcsőzés, házkörüli munka végzése). Az artériás értorna a perifériás erek szűkületének megelőzésére célzottan alkalmazott gyakorlatok végzését jelenti [89, 90].

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

A mozgásprogram alatt/után kiemelten fontos az anyagcsere-monitorozása, lehetőség szerint vércukor-önellenőrzés végzése. Az antidiabetikus gyógyszeres kezelést és/vagy inzulindózist a mozgáshoz kell igazítani a vércukoresés elkerülése érdekében. Ha az edzés előtti vércukorérték <6,5 mmol/l, akkor terhelés előtt (s hosszabb fizikai aktivitás során terhelés közben is) javasolt plusz szénhidrát bevitele. Ketózis (acetonuria), vagy magas vércukorérték (általában >15-16 mmol/l) esetén a fizikai aktivitás halasztása javasolt. Az inzulinhatás csúcsán végzett fizikai aktivitás hypoglykaemiát okozhat. Inzulinkezelésben nem részesülő betegeknél a terheléssel összefüggő hypoglykaemia előfordulása nagyon ritka [5, 89, 90].

Gyógyszeres kezelés

Az 1-es típusú diabetes mellitus antihyperglykaemiás kezelése

Az 1-es típusú cukorbetegek inzulinnal kezelendők. A tartós inzulinkezelés minden formáját kezelési rendszerben kell alkalmazni, amely magába foglalja az inzulininjekciók számát, a beadás időpontját, az étkezések számát, időpontját és javasolt szénhidráttartalmát, valamint az étkezések inzulinbeadáshoz történő illesztését.
Lehetőség szerint a betegség felfedezésétől kezdődően normo- vagy euglykaemia, az egészséges egyének vércukorszintjét leginkább megközelítő beállítás elérésére és fenntartására kell törekedni. Ez az anyagcserehelyzet alkalmas a cukorbetegség késői szövődményei kialakulásának késleltetésére, kivédésére, egyes, már kialakult szövődmények progressziójának lassítására, sőt megállítására.

Az inzulinkezeléssel többnyire törvényszerűen együtt járó anyagcsere-labilitásra tekintettel csupán a vércukor céltartományokon belül tartására törekedhetünk: ez éhgyomorra elfogadható esetben 4,0 és 6,5 mmol/l közötti, étkezés után 90-120 perccel pedig 6,0 és 10,0 mmol/l közötti értékeket jelent. Az éjszakai hypoglykaemia elkerülése céljából a lefekvés előtti vércukorértéket kívánatos kicsit magasabban, 6,0-8,0 mmol/l között tartani. Amennyiben a mért esetek legalább 70%-ában a vércukor a fenti céltartományokon belül mozog, és a HbA1c szintje az egyénileg megállapított célértéken (6,0-8,0% közötti céltartományon belül a kockázat nélkül elérhető legalacsonyabb értéken) van, a glykaemiás kontroll jónak tekintendő.

Az 1-es típusú diabetes kórisméjének felállításakor az inzulinkezelés abszolút indikált. Ugyanígy abszolút indikált az inzulin adagolása a bármely okból létrejövő diabeteses ketoacidosisban és nem-ketotikus hyperosmolaris állapotban.

Az orális antidiabetikumok az 1-es típusú diabetes kezelésében csak igen korlátozott mértékben jönnek szóba és kizárólag az inzulinkezelés kiegészítéseként alkalmazhatók. Az SGLT-2 gátlók közül a dapagliflozin került törzskönyvezésre az inzulinkezelés mellé olyan betegek számára, akiknek súlytöbbletük van (BMI >27,0 kg/m^2). A dapagliflozin indikálása és a kezelés folytatása nagy elővigyázatosságot igényel, mert növeli a ketoacidózis kockázatát, amely miatt a terápia során kötelező a vérben a ketontestek monitorozása. A dapagliflozin ilyen indikációval történő alkalmazása hazánkban 2019 végén nem támogatott kezelési forma, és az a gyakorlatban sem terjedt el. Amennyiben klinikai adatok a 2-es típusú diabetes fenotípus-jegyeire utalnak - ami hazai adatok szerint is gyakori az 1-es típusú diabetesben szenvedőkben [91] - off label indikációval metformin adása szóba jön, amely az inzulinigény csökkenését is eredményezheti. A posztprandiális vércukor-emelkedés mérséklésére, sőt, a fizikai aktivitással összefüggő vércukor-ingadozások csökkentésére [92] az akarbóz 1-es típusú betegekben is adható, noha napjainkban ilyen esetben inkább gyors hatású inzulinanalógot választunk.

Ajánlás14
Felnőttkorban, 1-es típusú diabetesben intenzív konzervatív inzulinkezeléssel/pumpakezeléssel tartósan közel-normoglykaemia biztosítására kell törekedni. (A) A jó anyagcsere-helyzet elérésének nemcsak aktuális előnyére, hanem késői kedvező utóhatására is számítani lehet a metabolikus memória révén. (A)
A DCCT adataiból 1993 óta tudjuk, hogy a tartósan jó anyagcsere-helyzetre való törekvés (alacsonyabb HbA1c-érték biztosítása) számottevően csökkenti a microangiopathiás szövődmények kialakulásának és progressziójának kockázatát [93]. Ez a ténykedés rövid távon szerény mértékben, hosszabb távon bizonyítottan csökkenti a macroangiopathiás szövődmények kialakulásának és progressziójának kockázatát is [94]. A jobb anyagcserehelyzetnek a micro- és macroangiopathiás szövődmények progresszióját előnyösen befolyásoló hatása az intervenció után évtizedekkel is kimutatható [95] a DCCT-EDIC vizsgálatban megfigyelt jelenséget az irodalom metabolikus memóriának nevezi [96, 97].

Az intenzív konzervatív inzulinterápia (ICT) a felnőtt 1-es típusú cukorbetegek döntő többsége számára ajánlott kezelési forma. Az intenzív inzulinkezelés többkomponensű kezelési rendszer, melynek célja az egyes étkezések, valamint az étkezés-mentes napszakok ideális inzulinszükségletének biztosítása, napjában többször adott inzulin segítségével. Végrehajtásában egyaránt részt vesz a beteg és az őt irányító egészségügyi csapat. A rendszer elengedhetetlen része a rendszeres vércukor-önellenőrzés, valamint azon ismeretek megtanítása és elsajátítása, amelyek lehetővé teszik egy előzetesen beállított alaprendszer életstílusnak és élethelyzeteknek megfelelő, rugalmas alkalmazását. A betegnek tudnia kell inzulinját tervezett mozgásának, étkezési rendjének megfelelően előre szabályoznia. Ismernie kell teendőit különböző élethelyzetekben. Az intenzív inzulinkezelés ennek

megfelelően javítja az életminőséget, biztosítja az egészséges életmódot folytató nem cukorbeteg egyén szokásaihoz hasonló napi ritmus követését.

Az intenzív inzulinkezelés alkalmazásának feltételei
Személyi feltételek:
- a kezelést irányító team: a diabetológus orvos, az oktatónővér, a dietetikus, a pszichológus,
- megfelelő ismeretek az ICT alapjairól, alkalmazásáról,
- a beteg motiválása,
- oktatás csapatmunkában, a beteg (és családja) pszichés támogatása mellett, probléma esetén a team valamelyik tagja - legalább telefonon - mindig elérhető legyen a csapat egyenrangú tagjaként kezelt beteg számára.

Tárgyi feltételek:
- a vércukor-önellenőrzés eszközei,
- a beteg motivációját és flexibilis életvitelét segítő inzulint adagoló eszközök,
- a megfelelő inzulinkészítmények.

Az ICT alkalmazásának korlátai is vannak. Meggondolandó az ICT alkalmazása olyan betegek esetében, akik alkalmatlanok a szükséges tudásanyag megtanulására, alkalmazására, nem hajlandók vagy nem képesek rendszeres vércukor-önellenőrzésre. Kérdéses az ICT használata, ha az egyén azonos rend szerint él, életvitele stabil, vércukor- és HbA1c-értékei elfogadhatók és így az intenzív kezeléstől sokoldalú előny nem várható.

Az inzulinkezelés kockázatát a hypoglykaemia és a testsúlygyarapodás jelenti. Lokális szövődmény (allergia, infekció) jelentkezése igen ritka. Az intenzív inzulinkezeléssel elért HbA1c-érték inverz összefüggést mutat a hypoglykaemia kockázatával.

Ajánlás15
Az 1-es típusú cukorbetegek intenzív inzulinkezelési rendszerében az inzulinanalógokat előnyben kell részesíteni a humán inzulinokhoz viszonyítva. (A)
Az ICT rendszer felépíthető humán inzulinnal és inzulinanalógokkal is. A kevert (hibrid) kezelési rendszer (humán inzulin és inzulinanalóg együttes alkalmazása) kerülendő. Mind a gyors hatású, mind a bázisinzulin-analógok kedvezőbbek a megfelelő humán inzulinokhoz viszonyítva a felnőttkorú 1-es típusú cukorbetegek számára, ezért azok inkább preferálandók. A hosszú hatású, napjában egyszer (glargin U100, bioszimiler glargin U100, glargin U300, degludek), ill. egyszer vagy kétszer adott inzulinanalóg (detemir) + napjában többször adott gyors hatású inzulinanalóg adása jobb beállítást eredményezhet, és csökkenti a hypoglykaemia kockázatát, a hagyományos, humán bázis-bólus kezelési rendszerhez viszonyítva [98, 99, 100, 101, 102, 103, 104].

Kezelés humán inzulinnal
1-es típusú diabetesben szenvedők tartós kezelésére - az inzulinanalógok elterjedése óta - jelentősen háttérbe szorult kezelési forma.
- Ha az 1-es típusú cukorbetegnek még van bizonyos mértékű saját inzulinszekréciója, akkor a napjában egyszer alkalmazott humán, intermedier, NPH-inzulin lefekvés előtt, az étkezések előtt adott három gyors hatású reguláris humán inzulinnal kombinálva biztosíthatja az anyagcsere-egyensúlyt. Ilyenkor a főétkezéseket megelőzően beadott gyors hatású reguláris humán inzulin (a még meglévő saját inzulinszekrécióval együtt) biztosítja az adott - 5-7 órás - napszak bazális inzulin szükségletét is (pl: reggel 8-14 NE, délben 6-12 NE, késő délután 8-14 NE gyors hatású humán inzulin, lefekvéskor adott 8-14 NE intermedier humán inzulin).
- Napjában kétszer - reggel és lefekvés előtt - egyaránt sor kerülhet intermedier humán inzulinkészítmény alkalmazására. Ilyenkor az étkezések előtt kevesebb gyors hatású reguláris humán inzulin adására szorul a beteg (pl: reggel 6-10, délben 4-6, késő délután 8-12 NE gyors hatású humán inzulin, valamint reggel 10-16 NE, illetve lefekvés előtt 8-14 NE intermedier humán inzulin).

Kezelés inzulinanalógokkal

Gyors hatású inzulinanalógok

A jelenleg (2019 végén) Magyarországon is forgalomban levő, gyors hatású inzulinanalógok, a lizpro-inzulin, az aszpart-inzulin, ill. a glulizin inzulin reguláris gyors hatású humán inzulin helyett történő alkalmazása az alábbi esetekben javasolható ICT rendszerekben:

- Amennyiben a korábban alkalmazott ICT során gyors hatású humán inzulin adása mellett megfelelő anyagcserehelyzet (HbA1c <8,0 %) nem volt biztosítható, vagy a posztprandiális vércukorérték ismételten meghaladta a 10,0 mmol/l értéket; vagy dokumentáltan gyakori, tünetekkel járó hypoglykaemia jelentkezett;
- A betegség remissziós fázisa esetén a főétkezések előtt adva, lefekvéskor adott bázis inzulinnal kombinálva;
- Jelentős, egyéb módszerekkel nem befolyásolható posztprandiális vércukor-emelkedés esetén, napi egy vagy kétszer adagolt hosszú hatástartamú inzulinanalóg mellett.
- Mivel ezen inzulinok adása esetén közti étkezés elvileg nem szükséges, így az étkezések számának csökkentése - testsúlycsökkentési célzattal vagy rendszertelenebb életmód miatt - relatív indikációt képez.

Gyors hatású inzulinanalógok adása mellett az étkezést követő vércukor-emelkedés jóval kisebb mértékű, a hypoglykaemiák száma csökken, a megfelelő humán inzulinokhoz viszonyítva. A lizpro-inzulin 200 E/ml koncentrációban is elérhetővé vált a közelmúltban, ami az injekció beadásának körülményeit könnyítheti egyes esetekben [105]. Az aszpart-inzulin ultragyors aszpart-inzulin változatát regisztrálták, alkalmazása során kisebb mértékű posztprandiális vércukor-emelkedést igazoltak 1-es típusú diabetesben, mint a hagyományos aszpart-inzulin alkalmazásakor; hazai bevezetése 2020 során várható [106]. A diabetes remissziós fázisa kivételével gyors hatású inzulinanalógot csak megfelelő bázisinzulinnal (1-es típusú diabetes esetén napjában egyszer adott glargin U100-zal, bioszimiler glarginnal vagy glargin U300-zal, degludekkel ill. egyszer vagy kétszer adott detemirrel) együtt lehet hatásosan alkalmazni.

Hosszú hatástartamú inzulinanalógok

Amennyiben az ICT részeként hosszú hatástartamú inzulinanalógot (glargin U100, detemir, bioszimiler glargin, glargin U300, degludek) alkalmazunk, általában este lefekvés előtt (detemir esetében általában kétszer reggel-este), akkor az az alkalmazott teljes inzulinmennyiség kb. 50%-át teszi ki. Hosszú hatástartamú inzulinanalóg mellé gyors hatású inzulinanalógot adunk a prandiális inzulinszükséglet biztosítása érdekében, alapesetben napjában háromszor, a dózist igazítva az aktuális étkezés szénhidráttartalmához.
Az először forgalomba került hosszú hatástartamú inzulinanalógok (glargin U100, detemir) - humán NPH-inzulinhoz viszonyítva - a betegek számára jobb életminőséget biztosítottak, s alkalmazásuk során kevesebb - főleg éjszakai - hypoglykaemia fordult elő. A később elérhetővé vált hosszú hatástartamú inzulinanalógok (degludek, glargin U300) előnyét glarginnal szemben tesztelték, a biohasonló (bioszimiler) glargin hasonlóságát értelemszerűen az originális glarginnal összehasonlítva vizsgálták.

A degludek inzulin alkalmazásának előnye a csúcsmentes, 24 órát meghaladó hatástartam, melynek révén tovább csökkenthető az éjszakai hypoglykaemiák kockázata, további előny a rugalmas, napszaktól független beadás lehetősége. Degludek mellett alacsonyabb hypoglykaemia-gyakoriságot igazoltak glargin U100-hoz viszonyítva nagy hypoglykaemia-kockázattal rendelkező betegek esetében [107]. Nagyobb mértékű volt az éhomi vércukorszint-csökkenés degludek alkalmazása esetén glargin U100-hoz képest 1-es típusú cukorbetegek bázis-bolus kezelése során [108, 109]. Degludek mellett alacsonyabb az intra-individuális variabilitás glargin U100-hoz képest 1-es típusú cukorbetegekben [109], továbbá glargin U300-hoz hasonlítva is kisebb mértékű a napok közötti variabilitás [110].

A glargin U300 inzulin adásának előnye, hogy a glargin U100-hoz képest 24 órán túli hatást és kisebb variabilitást biztosít, így a hypoglykaemia kockázata csökkenhet [111]. A glargin U300 inzulin glykaemiás hatékonysága a glargin U100-zal összevethető, de átállításkor a glargin U300-ból valamelyest nagyobb dózisra lehet szükség, a korábbi glargin U100-hoz viszonyítva [112, 113]. A glargin U300 adása mellett kisebb mértékű testsúlynövekedést dokumentáltak egy fázis-3 vizsgálatban, mint glargin U100 alkalmazásakor [112]. A glargin U100 és a bioszimiler glargin glykaemiás hatékonysága és biztonságossága között érdemi különbség nem mutatható ki [114, 115].

A testsúlygyarapodás detemir mellett kevésbé kifejezett, egyes esetekben szerény testsúlycsökkenés is remélhető [116].

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

phenomenon) jelenség vagy a szezonális inzulinigény-változások hatását az adott betegben.
- A hajnali jelenség kezelésében általában hosszú hatástartamú inzulinanalóg adása javasolt, de alternatívaként szóba jön humán inzulin napi ötszöri adása (főétkezésekhez, illetve 22:00 és 03:00 órakor - amennyiben a beteg ezt vállalja), illetve inzulinpumpa alkalmazása is.
- Somogyi-hatás*:* hypoglykaemiás vagy ahhoz közeli - esetenként meg nem érzett - vércukorértékek mintegy 6 óra múlva és 12-72 órán keresztül tartó ellenregulációt válthatnak ki a szervezetben, jelentős hyperglykaemiás értékeket eredményezve. Ha nem ismerjük fel e magas vércukorértékek okát, vagy nem megfelelően (túl)korrigáljuk azokat, az inzulincsökkentés elmaradása, vagy az inzulinemelés jelentős labilitáshoz vezet.

Ajánlás16
Felnőttkorban 1-es típusú cukorbetegek kezelése során konvencionális inzulinterápia folytatása nem ajánlott. (A)
A konvencionális inzulinkezelés -– amelyen ma a napi kétszeri inzulinadást értjük - az 1-es típusú diabetes kezelésében teljesen háttérbe szorul, minthogy a jellemzően nagy napi vércukor-ingadozások kiküszöbölésére, a kívánt normoglykaemia biztosítására nem alkalmas [117]. Bizonyított, hogy az ICT-hez viszonyítva tartósan rosszabb anyagcserehelyzetet biztosít, ami az idült szövődmények kialakulásának fokozott kockázatával jár [93].

Ajánlás17
Az inzulinpumpa-kezelés felnőttkorú 1-es típusú cukorbetegek számára válogatott esetekben, megfelelő indikáció alapján ajánlott kezelési forma. (A)
Az inzulinadagoló készülék (pumpa) használata világszerte elfogadott, speciális, intenzív kezelési mód. Hazánkban közel 3000 beteg, döntően gyermek- és serdülőkorban alkalmazza, de használata válogatott esetekben, megfelelő indikáció alapján szóba jön felnőttkorú 1-es típusú cukorbetegek körében is.

Az inzulinpumpa elemmel működő elektromechanikus szerkezet, amely tartállyal rendelkezik az inzulinpatron számára, és folyamatosan adagol gyors hatású inzulinanalógot a bőr alatti szövetbe. Rendkívül fontos leszögezni azt, hogy a nagyon hatékony technikai összetevők mellett az inzulinpumpa nem automatizált eszköz. Mind a bazális, mind a bólus inzulin beadásának mennyiségét a beteg döntésétől függően, az önellenőrzés eredményei alapján kell meghatározni. A kanült 2-4 naponta cserélni kell [118].

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

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

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

- HbA1c-értéke ismételten >7,0%, prekoncepcionális gondozás során >6,5%, vagy
- napi vércukoringadozása jelentős (>=10,0 mmol/l), vagy
- hajnali jelenség igazolható (reggeli éhomi vércukor ismételten >8,0 mmol/l), vagy
- havonta legalább 3 alkalommal észlelhető klinikai tünetekkel járó hypoglykaemia, vagy
- hypoglykaemia-érzet csökkenése vagy elvesztése dokumentálható, vagy
- súlyos hypoglykaemia (vércukor <3,0 mmol/l) jelentkezik legalább 1 ízben 6 hónap alatt.

Ismételt rendelés esetén:
- az utolsó fél évben mért HbA1c-értékek átlaga <8,0%, és

- az utolsó fél évben mért napi vércukoringadozás kisebb, mint a pumpakezelés megkezdése előtti érték, vagy
- a hypoglykaemiás epizódok száma csökkent a pumpakezelés előtti időszakhoz viszonyítva, vagy
- a beharangozó tünetek nélküli hypoglykaemiák száma csökkent a pumpakezelés előtti időszakhoz viszonyítva.

A pumpakezelés válogatott esetekben, megfelelő indikáció alapján folytatható. Nem ajánlott a pumpakezelés:
- súlyos fogyatékosság fennállásakor (érzészavar, alapvető kézügyesség hiánya, a véralvadás-zavarai, stb.),
- pszichés ellenállás esetén: a diabetes tényének elutasítása, az önellenőrzés képtelensége, vagy elutasítása,
- ha rossz, vagy nem elegendő az együttműködés a gondozó csoport és a páciens között,
- társuló súlyos pszichiátriai kórképek esetén,
- a szociális támogatás (család, barátok) bizonytalansága; analfabétizmus esetén.

Napjainkban pumpainzulinként gyors hatású inzulinanalógok használatosak. Aszpart-inzulin mellett ritkább a pumpaelzáródás és az indokolatlan hyperglykaemiás epizódok előfordulása [119, 120].
Az inzulinpumpa hazánkban pumpaközpontokban áll a betegek rendelkezésére, a készülék beszerzése társadalombiztosítási támogatásban részesül. Az inzulinpumpa „kihordási ideje" 4 év, az újrarendelés akkor részesül társadalombiztosítási támogatásban, ha a pumpakezelés eredményességét megadott paraméterek igazolják.

Ajánlás18
A pancreatogén diabetes kezelése során inzulinterápia választandó. (E)
A felnőttkorban kialakuló diabetes - hazánkban nem túl ritkán - pancreatogen eredetű is lehet. Pancreas-betegség okozta diabetes esetén az első kezelési lépés az adekvát diéta - amennyiben az alkoholos eredet egyértelmű, teljes absztinenciát javasolva. Figyelembe véve a béta-sejtek fennálló és várható lézióját, a diéta elégtelensége esetén orális terápia helyett idejekorán inzulinkezelést kell kezdeni. Mivel a táplálék felszívódása kiszámíthatatlan, az állapot labilis, így a főétkezések előtt adott gyors hatású inzulin és lefekvéskor adagolt bázis inzulin rendszer a választandó, rendszeres önellenőrzés mellett. Terápiás törekvéseinket a hasnyálmirigy-enzimek megfelelő szubsztitúciójával kell kiegészíteni [121].

A 2-es típusú diabetes mellitus antihyperglykaemiás kezelése

A 2-es típusú cukorbetegek döntő hányada az életmód-terápia mellett per os adható gyógyszeres kezelést is igényel, amelyek egy része hosszabb ideje ismert és alkalmazott, más része az utóbbi idők fejlesztésének eredménye. Az injektábilis, nem-inzulinszerű készítmények (GLP-1-receptoragonisták) a kezelés további lehetőségét jelentik. A betegek egy részénél a kezelés az inzulint is magába foglalja. Gyakori, hogy a monoterápiás gyógyszeres kezelés nem biztosít megfelelő anyagcsere-kontrollt, ilyenkor kombinációs kezelés megkezdésének van helye.

Ajánlás19
2-es típusú diabetesben az adott helyzethez igazodó, várhatóan legeredményesebb antihyperglykaemiás kezeléssel tartósan jó anyagcsere-helyzet (közel-normoglykaemia) elérésére kell törekedni a micro- és macroangiopathiás szövődmények megelőzése érdekében. (A) A jó anyagcsere-helyzet elérésének nemcsak aktuális előnyére, hanem késői kedvező utóhatására is számítani lehet a metabolikus örökség révén. (A)
Legelőször a UKPDS igazolta, hogy újonnan felismert 2-es típusú cukorbetegek körében az intenzív kezeléssel elért jobb anyagcsere-helyzet (versus konvencionális [leginkább csak diétás előírásokból álló] kezelés) csökkenti a microangiopathiás szövődmények (retino-, neuro- és nephropathia diabetica) kialakulását és progresszióját. A vizsgálat randomizált periódusában a macroangiopathiás szövődmények alakulása terén egyértelmű csökkenést nem lehetett igazolni [122]. A tanulmány zárását követő, 10 évre terjedő obszervációs adatgyűjtésből azonban kiderült, hogy a korai jó anyagcsere-helyzet késői kedvező utóhatására is számíthatunk, s ez már a macroangopathiás szövődmények és a mortalitás statisztikailag értékelhető csökkenésében is megnyilvánult. A jelenséget metabolikus örökség névvel illették az irodalomban, ami szélesebb értelemben vaszkuláris memóriának is nevezhető [123, 124, 125]. Az ADVANCE vizsgálat a gliclazid-alapú terápiával elért jobb anyagcserehelyzet versus standard kezeléssel elért szerényebb glykaemiás kontroll hatását vizsgálta [126]. Igazolható volt, hogy a jobb anyagcsere-helyzet preveniálja a microangiopathiás szövődmények kialakulását, az ADVANCE-ON utánkövetés [127] eredményeiből az is kiderült, hogy késői előnyös hatással lehet számolni a veseszövődmények alakulása terén (metabolikus memória effektus). Hasonló kedvező memória-hatást

regisztráltak a szemészeti szövődmények terén az ACCORD vizsgálat [128] utánkövetése során az ACCORDION vizsgálatban is [129].

Kezelés nem-inzulin természetű vércukorcsökkentőkkel 2-es típusú diabetesben

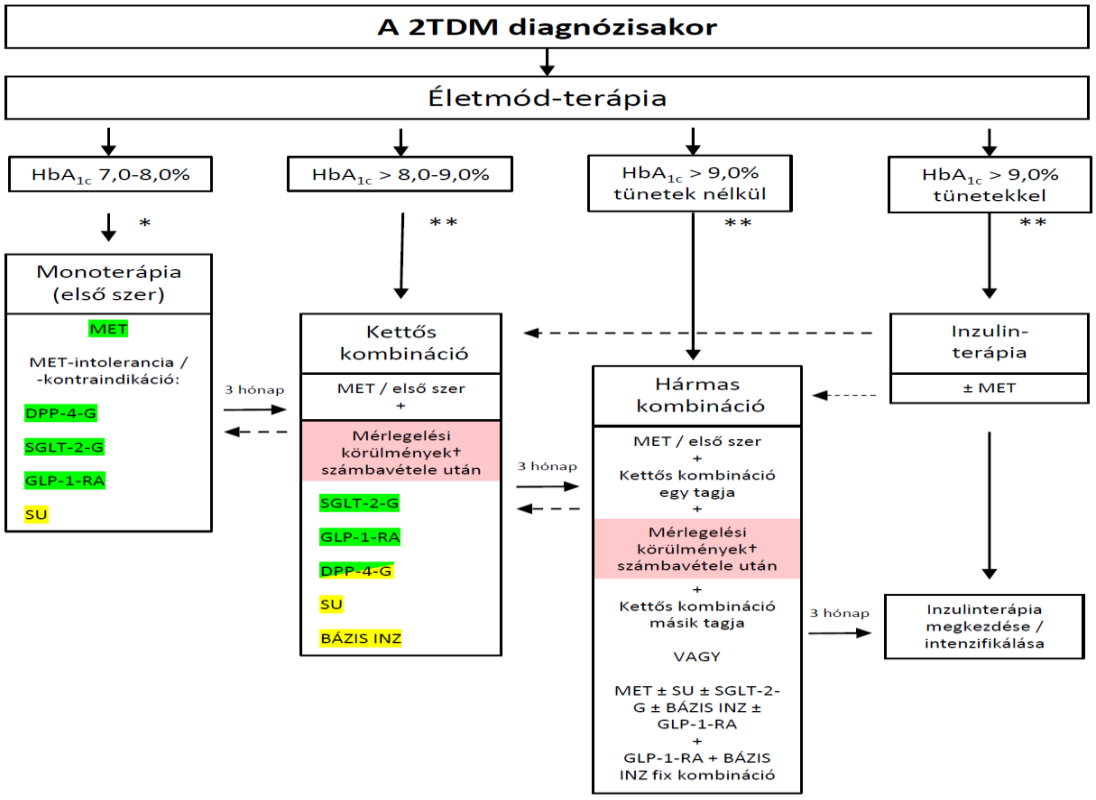
A 2-es típusú cukorbetegség vércukorcsökkentő kezelése szekvenciális természetű. Egymásra épülő kezelési lépésekből áll, amely mindkét irányban, a gyógyszerelés bővítése („felépítő" kezelés) és csökkentése („leépítő" kezelés) irányában is történhet [5, 35]. Korábbi gyakorlatunkban nem tettünk különbséget a tekintetben, hogy újonnan kezelésbe/gondozásba kerülő, avagy már kezelt/gondozott személy antidiabetikus terápiájának tervezése-e a feladat, ezen a téren a hatályos nemzetközi útmutatások sem egységesek [7, 38, 41]. Bár a kezelés alapelvei mindkét esetben lényegében azonosak, a széles gyógyszerválasztékot, valamint a felismeréstől kezdve egyedi célértékre és a kardiovaszkuláris kockázat csökkentésére törekvő kezelés jelentőségét szem előtt tartva, indokoltnak látszik a kezelési irányelvet ezen szempontok szerint különválasztani.

A heveny anyagcsere-kisiklással járó esetek (**8. táblázat**) kivételével az újonnan felismert 2-es típusú cukorbetegség kezelésének első és alapvető fontosságú lépése a helyesen felépített életmódkezelés [5, 7, 35]. Ennek az orvosi táplálkozásterápia és életmódba épített - napi gyakoriságú - fizikai aktivitás mellett integráns része az érintett személy részletes tájékoztatása betegségéről, a kezelés sikeréhez szükséges együttműködése és önmenedzselése jelentőségéről, valamint lehetőségeiről (pácienszedukáció) [5, 35]. Amennyiben a glykaemiás célérték az életmódkezelés önmagában történő alkalmazásával 3 hónap elteltével sem teljesül, a HbA1c-értékkel jellemzett anyagcserekontroll függvényében orális monoterápia, kettős vagy hármas antidiabetikum-kombináció bevezetése szükséges (**2. ábra**).

8. táblázat. A heveny anyagcsere-kisiklás formái 2-es típusú diabetesben

- diabeteses ketoacidosis
- hyperglykaemiás hyperosmolaris állapot
- kifejezett katabolizmussal járó állapotok: diabetes jellemző panaszai és/vagy jelentős laboratóriumi eltérések: - éhomi vércukor >13,9 mmol/l, és/vagy - random vércukor >16,7 mmol/l, és/vagy - HbA1c >10,0 %, és/vagy - ketonuria

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



*A monoterápiában alkalmazott első gyógyszeres kezelés történhet az életmód-terápia megkezdésével egy időben vagy néhány hónappal későbbi is.

**A kettős vagy hármas kombinációs első kezelés, ill. az inzulinterápiával történő kezelésindítás az életmód-terápiával egy időben kezdődik. Az első gyógyszeres kezelés megválasztására a kiindulási HbA_{1c}-érték és a klinikai tünetek jelenléte vagy hiánya figyelembevételével kerül sor.

†Mérlegelési körülmények: Ateroszklerotikus kardiovaszkuláris betegség/kockázati tényező, szívelégtelenség, renális funkció, idült vesebetegség jelenléte, testsúlyfelesleg, hypoglykaemia-kockázat, életkor, betegségtartam, gyógyszer-mellékhatás lehetősége, beteg preferenciája és anyagi teherbíró képessége.

A kezelési célérték általában HbA_{1c} <7,0% (kezelési céltartomány 6,0 – 8,0 %). A következő kezelési lépcsőre való áttérést akkor kell megfontolni, ha a beteg az adott kezelés mellett nem érte el az egyénileg megállapított célértéket, általában 3 hónapig tartó kezelés során.

A terápia-módosítás az aktuális HbA1c-értéktől függetlenül is mérlegelendő akkor, ha a kardiovaszkuláris kockázat nagy/igen nagy, vagy a renális protekció prioritást jelent, de az aktuális terápia nem tartalmaz kardiovaszkuláris vagy renális szempontból dokumentáltan előnyös készítményt.

Klinikai tünetek: polyuria, polydipsia, fogyás, pruritus vulvae, balanitis, ketonuria, jelentősen emelkedett éhomi vércukor (általában >15,0 mmol/l)

A kezelési rendszerekben visszafelé is lehet haladni, ha azt klinikai körülmények indokolják.

GLP-1-RA és DPP-4-gátló együttadása kerülendő.

A hatástani csoportok felsorolása nem jelent sorrendiséget. A készítményeket színkóddal (javasolt, adható, javasolt vagy adható) jelöljük.

Javasolt készítmény

Adható készítmény

Javasolt vagy adható készítmény a mérlegelési körülménytől függően

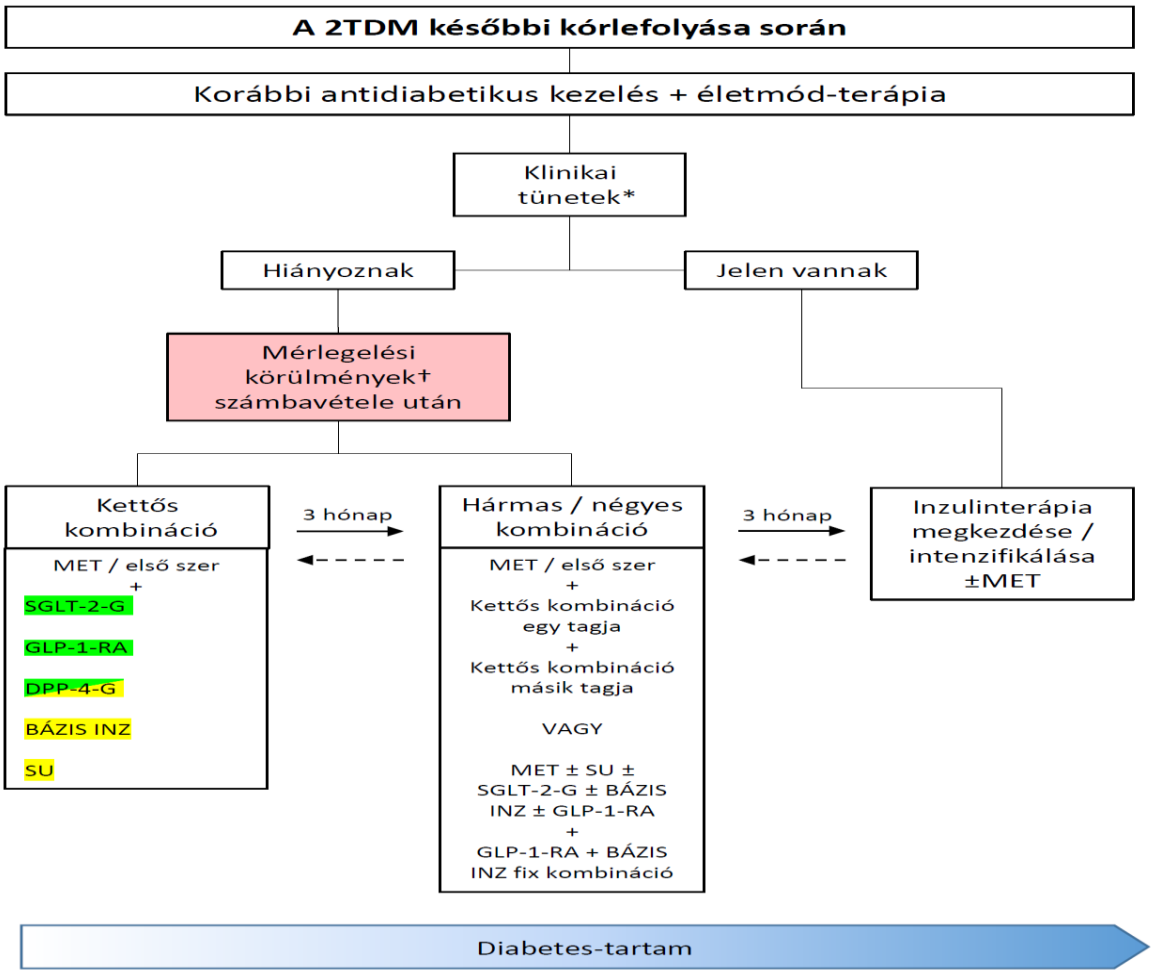
BÁZIS INZ: bázis inzulin, **DPP-4-G:** dipeptidilpeptidáz-4-gátló, **GLP-1-RA:** GLP-1-receptoragonista, **MET:** metformin, **SU:** szulfanilurea, **SGLT-2-G:** nátrium-glukóz-kotranszporter-2-gátló

Nincs egységes nemzetközi gyakorlat a tekintetben, hogy az újonnan felfedezett 2-es típusú cukorbetegségben - szövődmények hiányában - életmódkezelés legyen-e az első lépés, avagy kerüljön sor egyidejűleg vércukorcsökkentő gyógyszer alkalmazására is [35]. A korábbi hazai gyakorlat megengedhetőnek tartotta életmódkezelés önmagában történő alkalmazását első kezelési lépésként, ha a glykaemiás kontroll csak kis mértékben tér el a kívánttól (HbA1c <8,0-8,5%), a diabetes valószínűsíthetően rövid ideje áll fenn (a rendelkezésre álló adatok szerint manifesztálódásától <1 év telt el), s nincs ismert diabéteszes szövődmény. Ezekben az esetekben ugyanis az életmódkezelés elsajátítása kínálta edukációs előny nagyobb lehet, mint a szoros anyagcserekontroll időben elcsúszó kialakulása jelentette veszély. Ugyanakkor, ha az anyagcsere jelentősebb mértékben károsodott (HbA1c >9,0%), de kifejezett diabéteszes tünetek nem álltak fenn, primer kombinált kezelés indítását javasolta az irányelv [35].

Elsőként a Kanadai Diabetes Társaság (Canadian Diabetes Association: CDA) emelte követendő gyakorlattá az anyagcsere-állapothoz igazodó intenzitású vércukorcsökkentő kezelést [39], ezt követte az Amerikai Endokrinológiai Társaságok (American Association of Clinical Endocrinologists /AACE/ és American College of Endocrinology /ACE/) hasonló közös állásfoglalása [37]. E szemlélet klinikai előnyeit felismerve a Magyar Diabetes Társaság (MDT) is ezt az elvet állította a 2017-ben megújított ajánlása középpontjába [35].

Szövődmények hiányában az anyagcsere-állapothoz igazodó intenzitású vércukorcsökkentő kezelés alkalmazandó a 2-es típusú diabetes későbbi kórlefolyása során is. A terápiaváltásnál a kezelési célérték (HbA1c < 7,0%, illetve egyéni terápiás cél 6,0-8,0% között), illetve ≥7,0% érték esetén diabetesre jellemző klinikai tünetek fennállása vagy hiánya, valamint HbA1c-értéktől függetlenül az ateroszklerotikus kardiovaszkuláris betegség/kockázati tényező, szívelégtelenség, vagy renális protekció megítélése lehet a mérlegelési tényező (**3. ábra**).

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



†Mérlegelési körülmények: Ateroszklerotikus kardiovaszkuláris betegség/kockázati tényező, szívelégtelenség, renális funkció, idült vesebetegség jelenléte, testsúlyfelesleg, hypoglykaemia-kockázat, életkor, betegségtartam, gyógyszer-mellékhatás lehetősége, beteg preferenciája és anyagi teherbíró képessége.

A kezelési célérték általában HbA_{1c} <7,0% (kezelési céltartomány 6,0 – 8,0 %). A következő kezelési lépcsőre való áttérést akkor kell megfontolni, ha a beteg az adott kezelés mellett nem érte el az egyénileg megállapított célértéket, általában 3 hónapig tartó kezelés során.

A terápia-módosítás az aktuális HbA_{1c}-értéktől függetlenül is mérlegelendő akkor, ha a kardiovaszkuláris kockázat nagy/igen nagy, vagy a renális protekció prioritást jelent, de az aktuális terápia nem tartalmazott kardiovaszkuláris vagy renális szempontból dokumentáltan előnyös készítményt.

A kezelési rendszerekben visszafelé is lehet haladni, ha azt klinikai körülmények indokolják.

*Metabolikus dekompenzáció tünetei: polyuria, polydipsia, fogyás, pruritus vulvae, balanitis, ketonuria, jelentősen emelkedett éhomi vércukor (általában >15,0 mmol/l)

GLP-1-RA és DPP-4-gátló együttadása kerülendő.

A hatástani csoportok felsorolása nem jelent sorrendiséget. A készítményeket színkóddal (javasolt, adható, javasolt vagy adható) jelöljük.

Javasolt készítmény

Adható készítmény

Javasolt vagy adható készítmény a mérlegelési körülménytől függően

BÁZIS INZ: bázis inzulin, **DPP-4-G:** dipeptidilpeptidáz-4-gátló, **GLP-1-RA:** GLP-1-receptoragonista, **MET:** metformin, **SU:** szulfanilurea, **SGLT-2-G:** nátrium-glukóz-kotranszporter-2-gátló

Ajánlás20
A 2-es típusú diabetes elsőként választandó vércukorcsökkentő gyógyszereként metformint kell alkalmazni, ellenjavallat/intolerancia hiányában. (A)
Metformin első antidiabetikumként történő választását a 2-es típusú diabetes alapvető patogenetikai tényezőit befolyásoló természete (csökkenti az inzulinrezisztenciát, a GLP-1-elválasztás serkentésével közvetve javítja az inzulin-elválasztást), keringési kockázatot csökkentő pleiotrop hatásspektruma, valamint az alkalmazásával kapcsolatos előírások (**9. táblázat**) betartása mellett biztonságos alkalmazása és kedvező ára indokolja [7, 35, 130, 131]. Az első gyógyszeres kezelés bevezetése történhet az életmód-terápia megkezdésével egy időben vagy néhány hónappal később is.

9. táblázat. A metformin alkalmazásának biztonsági előírásai

Kerülendő a metformin adása - májelégtelenség jelei esetén - a napi szénhidrátbevitel –pl. fogyókúra céljából− <100 gramm - hypoxia áll fenn, illetve annak ismételt előfordulásával kell számolni Ellenjavallt a metformin adása, ha - eGFR értéke* <30 ml/min/1,73m^2

Egyes források idesorolják a rendszeres alkoholizálást és ismétlődő hasnyálmirigy-gyulladások előfordulását is.
*Az eGFR a becsült (estimated) glomerularis filtrációs rátát jelöli.
A gyorsan felszívódó (IR) metformin napi dózisa függ az eGFR értékétől (>60 ml/min/1,73m^2: 3000 mg, 45-59 ml/min/1,73m^2: 2000 mg, 30-44 ml/min/1,73m^2: 1000 mg). Az elhúzódó felszívódású (XR) metformin napi maximális dózisa 2000 mg, a dózis csökkentendő a csökkenő eGFR értékkel összefüggésben.

Ajánlás21
Metformin intolerancia/ellenjavallat esetén első vércukorcsökkentőként más, törzskönyvi előírás alapján ugyancsak adható antidiabetikum választása javasolt. (B)
A 2-es típusú diabetes vércukorcsökkentő kezelésének tervezésekor, az adott esetben legmegfelelőbb gyógyszer megválasztásához beteg, illetve készítmény meghatározta szempontokat kell figyelembe venni (**10. táblázat**) [5, 7, 35, 41, 132].

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

Beteg meghatározta szempontok: - életkor, várható élettartam, diabetestartam - ateroszklerotikus kardiovaszkuláris betegség/kockázati tényező, szívelégtelenség - renális kockázat és funkció - testsúly/elhízás - hyperglykaemia mértéke - hypoglykaemia kockázata - szociális környezet - a beteg preferenciája, anyagi teherbíró képessége
Antidiabetikumtól függő szempontok - glykaemiás hatékonyság és annak tartóssága - kardiovaszkuláris előny - renális előny - hypoglykaemizáló tulajdonság - testsúlyra gyakorolt hatás - potenciális mellékhatások - a kezelés költsége

Együttes mérlegelésük alapján, a hatályos törzskönyvi előírások figyelembevételével választható ki a monoterápiásan is adható készítmény. A 2. és 3. számú ábrán zölddel jelölve szerepelnek a preferálandó, sárgával a megengedhetően választandó antidiabetikumok. Zöld és sárga osztott színkóddal szerepel a DPP-4-gátló, amely egyes mérlegelési körülmények esetén adható, más esetekben azonban adása javasolt. Az egyes készítmények választásánál a javallatok és ellenjavallatok, az érintett személy diabetesének és egészségi állapotának, továbbá kéréseinek, egyéni igényeinek gondos mérlegelése kívánatos. Figyelembe kell venni azt is, hogy a mindenkori finanszírozási előírások eltérhetnek a szakmai ajánlástól, ezért a választásnál a finanszírozási szempontokat is figyelembe kell venni.

Idős vagy nagyon idős cukorbetegek kezelésekor mérlegelendő szempontok

Indokolt röviden összefoglalni azokat a szempontokat, amelyek mérlegelése különösen fontos idős vagy nagyon idős cukorbetegek kezelése során, miután ebben az életkori tartományban meglehetősen sok beteg szerepel.
A kórismézéskor fontos tudni, hogy a diagnosztikai kritériumok (ld. **5. táblázat**) nem életkorfüggőek, azok tehát magas életkorban is érvényesek.

A kezelési célérték esetében a céltartomány felső része (HbA1c 8,0%), olykor még e fölötti érték is nyugodtan elfogadható, hiszen egy esetleges rosszabb anyagcsere-kontrollnak késői szövődményeket előidéző hatására már nem kell számítani, a túl alacsony HbA1c-célérték viszont magába foglalja a hypoglykaemia fokozott kockázatát.

Az életmód-terápia ebben az életkori tartományban is fontos, természetesen a fizikai aktivitásnak igazodni kell a beteg általános állapotához. Magas életkorban a fizikai aktivitás leginkább sétálást, kertészkedést jelent a betegek többségében.

Az antidiabetikus terápia megválasztásakor a legfontosabb mérlegelési körülmény az, hogy olyan készítményeket kell választani, amelyek nem növelik a hypoglykaemia kockázatát. Időskorban a hypoglykaemia (olykor a fel nem ismert éjszakai hypoglykaemia) kognitív funkciózavart, szerencsétlen esetben maradandó cerebrális károsodást okozhat, de olykor fatális is lehet, miután a hypoglykaemia növelheti a kardiovaszkuláris események kockázatát is. Fontos mérlegelési körülmény a vesefunkció esetleges károsodása, miután e betegek körében nem ritka a GFR csökkenése. A választott készítmény dózisának minden esetben illeszkednie kell a GFR-értékhez. Idős betegek körében az inzulinterápia lehetőség szerint kerülendő, ha az mégis indokolt, akkor ebben a korban általában a GLP-1-RA + bázisinzulin fix kombináció, BOT rendszer vagy a kétszeri adagolású előkevert (premix) inzulin elégséges szokott lenni, s az inzulinterápia intenzifikálására nincs szükség. Természetesen idős betegek körében mindig tekintettel kell lenni a szociális körülményekre, az anyagi teherbíró képességre is. Az élekor előrehaladtával egyre gyakrabban lehet élni a terápiás deeszkaláció lehetőségével [68].

Ajánlás22
Jelentősebb anyagcsere-károsodás fennállásakor (HbA1c >8,0-9,0%) nem-inzulintermészetű antidiabetikum-kombináció, >9,0%-os HbA1c-érték esetén orális és/vagy parenterális vércukorcsökkentőket tartalmazó hármas kombináció és/vagy inzulin, kifejezett katabolikus tünetek egyidejű észlelésekor inzulinkezelés (±metformin) választása célszerű. (C)
A 2-es típusú diabetesben az ellenjavallatok figyelembevételével minden vércukorcsökkentő készítménycsoport (**11. táblázat**) alkalmazása megengedett [5, 7, 35, 41]. Egymással való kombinációs lehetőségeiket a törzskönyvi előírások szabályozzák. A **2.** és **3. ábrán** zölddel jelölve szerepelnek az előnyben részesítendő (javasolt), sárgával a megengedett (adható) antidiabetikum-kombinációk, a zöld-sárga osztott színkód arra utal, hogy az adott készítmény egyes mérlegelési körülmény esetén javasolt, másoknál adható. [5, 7, 35, 41].

11. táblázat. Az antidiabetikumok hatástani felosztása

A. Nem-inzulin természetű vércukorcsökkentők **1. Inzulinfüggő hatásmechanizmusú szerek** a) Orális antidiabetikumok - inzulinhatást erősítő szerek - metformin* - pioglitazon** - inzulin-elválasztást serkentő készítménycsoportok - hagyományos szekretagóg szerek - szulfanilureák (gliclazid, glimepirid, gliquidon, glipizid, glibenclamid) - glinidek (nateglinid, repaglinid) - inkretin mechanizmusú szerek - DPP-4-gátlók (sita-, vilda-, lina-, saxa-, alogliptin) b), Parenterális antidiabetikumok - GLP-1-receptoragonisták (inkretin hatásmechanizmusú szerek) - rövid hatású készítmények (exenatid napi 2x, lixisenatid) - hosszú hatású készítmények (exenatid heti 1x, lira-, dula-, albi-, semaglutid) **2. Inzulintól független hatásmechanizmusú szerek:** - SGLT-2-gátlók (dapa-, empa-, cana-, ertugliflozin) - alfa-glukozidáz-gátlók***
B. Inzulinok

*a biguanidok egyetlen képviselője (a /di/butilbiganid már csak hazánkban és a Szovjetunió néhány utódállamában van forgalomban);
**a tiazolidindionok Európában egyedüliként forgalmazott képviselője, hazánkban forgalmazását 2019-ben beszüntették;
*** hazánkban közülük csak az akarbóz van regisztrálva

A pioglitazon, akarbóz és a prandiális glukózregulátor glinidek hazánkban nem elérhetők, vagy forgalmuk marginális. Azok az algoritmus-ábrákban nem szerepelnek, ebben a táblázatban a teljesség kedvéért említjük.

Ajánlás23
A 2-es típusú diabetes már megkezdett antidiabetikus kezelésének folytatásakor vagy váltásakor a HbA1c-vel jellemzett anyagcsere-állapotot, valamint a katabolikus tünetek jelenlétét vagy hiányát indokolt figyelembe venni. (E) A HbA1c értéktől függetlenül az ateroszklerotikus kardiovaszkuláris betegség/kockázati tényező, a szívelégtelenség fennállása, vagy ezek hiánya, ill. a renális protekció szükségessége a terápiaválasztás fontos mérlegelendő szempontjait jelentik. (A)
Már megkezdett vércukorcsökkentő kezelés folytatásakor az anyagcsere kívánttól elmaradó állapota esetén a **3. ábrán** feltüntetettek szerint kettős vagy hármas (olykor négyes) antidiabetikum-kombináció adható. Ateroszklerotikus kardiovaszkuláris betegség/kockázati tényező, szívelégtelenség, vagy renális protekció szükségességének fennállása esetén a terápia-módosítás az aktuális HbA_{1c}-értéktől függetlenül is mérlegelendő akkor, ha az aktuális terápia nem tartalmazott kardiovaszkuláris szempontból dokumentáltan előnyös készítményt.
Előnyben részesítendők a testsúlyt kedvezően befolyásoló (testsúlycsökkentő vagy testsúlysemleges), alacsony hypoglykaemia-kockázattal járó, a keringési kockázatot csökkentő készítménycsoportok [5, 7, 35, 41]. A választáskor figyelembe kell venni a szénhidrát-anyagcsere aktuális jellemzőit is (éhomi, étkezés utáni vércukorszint).

Ajánlás24
Az antidiabetikus kezelés megválasztásának betegközpontúnak kell lennie. (E)
A mérlegelési szempontok között a hatástani előnyöket, lehetséges mellékhatásokat, a kezelendő személy testsúlyát, keringési kockázatát, a kezelés várható eredményességét és költségkihatásait is indokolt figyelembe venni. Az egyes antidiabetikum-csoportok főbb jellemzőit a **12. táblázat,** a beteg klinikai jellemzői alapján történő választási lehetőségeket a **13. táblázat** foglalja össze.

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	jelentő-sebb	legjelentő-sebb	jelentő-sebb	átlagos	átlagos

Hatás/mellékhatás: ↑mérsékelt, ↑↑közepes erősségű, ↑↑↑kifejezett, ↔semleges *empagliflozin, dapagliflozin **liraglutid, dulaglutid, semaglutid esetében igazolt
***saxagliptin esetén figyelték meg
ASCVD: ateroszklerotikus kardiovaszkuláris betegség (atherosclerotic cardiovascular disease)
MET: metformin, **SGLT-2-G**: SGLT-2-gátló, **GLP-1-RA:** GLP-1-receptoragonista, **DPP-4-G**: DPP-4-gátló, **SU**: szulfanilurea, **INZ:** inzulin

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
Veseprotekció érdekében MET + SGLT-2-G MET + GLP-1-RA
Hypertonia esetén (de: a hypertoniát antihypertensiv szerrel kell kezelni) MET + GLP-1-RA MET + SGLT-2-G
Financiális gondok esetén MET + SU MET + humán inzulin

MET: metformin, **SU**: szulfanilurea, **DPP-4-G**: DPP-4-gátló, **SGLT-2-G**: SGLT-2-gátló, **GLP-1-RA:** GLP-1-receptoragonista
Az antidiabetikumok alkalmazhatósága függ a vesefunkciótól (az eGFR értéktől), a részleteket külön táblázat szemlélteti.
A hatástani csoportok/készítmények felsorolása nem jelent sorrendiséget.

Az inzulinszekréciót serkentő szerek közül glukózdependens vércukorcsökkentő, az alfa-sejt működésre is ható, testsúlyt előnyösen befolyásoló (testsúlycsökkentő /GLP-1-receptoragonisták/, illetve testsúlysemleges /DPP-4 gátlók/) természetük, kedvező pleiotrop tulajdonságaik folytán előnyt élveznek az inkretinhatású csoportok [133]. Inzulintól független hatásmechanizmusú, az inzulinhatást és az inzulin-elválasztást egyaránt javító, a keringési kockázati tényezőket előnyösen befolyásoló tulajdonságuk folytán preferálandó az SGLT-2-gátlók kombinációs alkalmazása is [134]. A kardiovaszkuláris kockázat alakulása fontos körülmény [36, 135, 136]. A DPP-4-gátlók között a saxagliptin, az alogliptin, a sitagliptin és a linagliptin kardiovaszkuláris biztonságosságát kardiovaszkuláris kimenetelt vizsgáló tanulmányok (SAVOR, EXAMINE, TECOS, CAROLINA, CARMELINA) dokumentálták [137, 138, 139, 140, 141]. Megjegyzendő, hogy noha a SAVOR vizsgálatban az elsődleges végpont igazolta a kardiovaszkuláris biztonságosságot, a szívelégtelenség miatti hospitalizáció növekedése beárnyékolta az egész vizsgálatot. Az EMPA-REG OUTCOME vizsgálat [142] az empagliflozin keringési eseményeket csökkentő hatását, a LEADER [143], a SUSTAIN-6 [144], a PIONEER-6 [145] a REWIND [146] vizsgálatok a liraglutid, a semaglutid és a dulaglutid kardiovaszkuláris előnyét dokumentálták. A DECLARE vizsgálatban [147] a dapagliflozin kardiovaszkuláris szempontból biztonságosnak bizonyult, a DAPA-HF [148] pedig azt is demonstrálta, hogy csökkent ejekciós frakcióval járó szívelégtelenségben a dapagliflozin szívelégtelenséget vagy kardiovaszkuláris halálozás kockázatát csökkentő markáns hatása nemcsak 2-es típusú diabetesben, hanem abban nem szenvedők körében is igazolható. Az ELIXA [149] a lixisenatid, az EXSCELL [150] a heti egyszer adandó exenatid kardiovaszkuláris biztonságosságát igazolta.
A hagyományos inzulinszekretagóg csoportok (szulfanilureák, glinidek) választása vércukorszinttől független inzulin-elválasztást fokozó és ezáltal fokozott hypoglykaemia-kockázattal járó, súlygyarapodást elősegítő természetük folytán kevéssé tanácsolható [5, 35]. A szulfanilurea-csoporton belül egyedi előnyei révén gliclazid

választása célszerű [151]. Kedvezőtlen keringési hatásoktól mentes a funkcionálisan pancreas-szelektív természetű glimepirid is [151]. A CAROLINA vizsgálatban a kardiovaszkuláris biztonságosság szempontjából a glimepirid és a linagliptin között nem mutatkozott értékelhető különbség [141]. Gliquidon választása nem-renalis eliminációja révén beszűkült veseműködés esetén képezheti mérlegelés tárgyát [151].

A GLP-1-receptoragonistát és bázis inzulint tartalmazó fix kombinációjú készítményeket (liraglutid+degludek, lixisenatid+glargin) a 2-es típusú cukorbetegség inzulinkezelését taglaló részben tárgyaljuk részletesen. A GLP-1-receptoragonista + bázisinzulin fix kombináció a metformint követő második szerként - bázis-bólus inzulinkezelés bevezetésének alternatívájaként - is adható, alkalmazása elsősorban GLP-1-receptoragonistát tartalmazó antidiabetikum-kombináció bázisinzulinnal történő kiegészítésekor, illetve BOT-kezelés GLP-1-receptoragonistával történő kombinálásakor jön szóbal [133, 152, 153, 154].

Jelentősebb anyagcsere-eltérés esetén a kettős vagy hármas kombinációs első kezelés, illetve az inzulinterápiával történő kezelésindítás az életmód-terápiával egy időben kezdődik [38, 41]. A következő kezelési lépcsőre való áttérést akkor kell megfontolni, ha a beteg az adott kezelés mellett nem érte el az egyénileg megállapított célértéket, általában 3 hónapig tartó kezelés során [35, 38, 41]. A vildagliptinnnel és metforminnal végzett VERIFY vizsgálat igazolta, hogy újonnan felismert 2-es típusú diabetesben a primer, korai kettős kombinációs kezelés metabolikus hatékonysága kifejezettebb és tartósabb, mint a metformin-monoterápiával induló, lépcsőzetes kombinációs kezelési elv szerint folytatott kezelés [155].

Ajánlás25
Vércukorcsökkentő kombinációs terápia megválasztásakor az összetevők egyedi sajátosságainak figyelembevétele kívánatos. (C)
Fontos annak szem előtt tartása, hogy két vagy három vércukorcsökkentő készítmény együttes adása egymás hatását erősítheti (pl. metformin és GLP-1-receptoragonista, metformin és DPP-4-gátló), de gyengítheti is (pl. szulfanilurea és DPP-4-gátló kombinációjának testsúlyra gyakorolt hatása). Ugyanígy, kombinálásukkor adásuk külön-külön ellenjavallatait is mérlegelni szükséges. A készítményválasztást több mérlegelési szempont együttes értékelése (a vércukorszint-emelkedés típusa [étkezés utáni és/vagy éhomi], a választandó készítmény inzulinhatást, vagy inzulin-elválasztást erősítő természete, experimentálisan, illetve humán közvetett adatok alapján igazolt béta-sejt kímélő hatás fennállása vagy hiánya, az érintett személy tápláltsági állapota, életkora, társbetegségei, a választandó készítmény keringési kockázatot, atherogenesist befolyásoló tulajdonsága, stb.) segíti [5, 35, 41]. A 2-es típusú diabetest gyakrabban kísérő állapotok, társbetegségek esetén tanácsolható gyógyszer/gyógyszerkombináció-választást a **13. táblázat**, a veseműködés választást befolyásoló szerepét külön fejezet foglalja össze.

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

Metformin
Az adásával kapcsolatos ellenjavallatokat/biztonsági előírásokat a **9. táblázat** tartalmazza. A szer legsúlyosabb potenciális mellékhatása a tejsavacidózis, fellépése azonban ritka, 0,01-0,084/1000 betegév. Egyéb mellékhatásai között gastrointestinalis diszkomfort-panaszok, lágyabb széklet, hasmenés, igen ritkán B12-vitaminhiány -és annak klinikai következményeként hátsóköteg-károsodás, funicularis myelosisra emlékeztető kép- fordulhatnak elő. A hasi panaszok kis kezdőadag (500 mg) alkalmazásával, s fokozatos dózisemeléssel nagyrészt elkerülhetők. Enyhe panaszok esetén kísérlet tehető napi egyszer, lefekvéskor egy adagban beveendő, elhúzódó hatóanyag-felszabadulást biztosító (extended release) készítményváltozattal. Önmagában adva - az ún. antihyperglykaemiás szerek más képviselőivel egyezően - hypoglykaemiát nem okoz. Maximális napi adagja 3000 mg, de 2000 mg napi adag felett a dózis-hatás görbe ellapul. Jódos kontrasztanyaggal történő radiológiai vizsgálat előtt 48 órával a metformin elhagyandó, az újrakezdés a vizsgálat után 24-48 órával történhet. A metformin fenntartása - intolerancia, ellenjavallat hiányában - a 2-es típusú diabetes egész tartama alatt javasolt [130, 131]. Adása előnyeit és az óvatossági előírások betartása mellett történő adagolása biztonságos voltát szem előtt tartva a veseműködés adását korlátozó határértékét lejjebb szállították: 30 ml/min/1,73m^2 eGFR értékig adható. A metformin 30-45 ml/min/1,73 m^2 tartományban csak csökkentett dózisban (maximum napi 1000 mg), 45-59 ml/min/1,73 m^2 tartományban pedig maximum 2000 mg/nap dózisban adható.

Inkretinhatású szerek

Az inkretinhatású szerek közé a DPP4-gátlók és a GLP-1-receptoragonisták tartoznak. A DPP4-gátlók a GLP-1 inaktiválását végző DPP4-enzim blokkolása révén tartósan az élettanihoz közeli inkretinszintet biztosítanak. A GLP-1-receptoragonisták ezzel szemben olyan struktúrálisan módosított peptidek, amelyek ellenállnak a DPP-4-enzim inaktiváló hatásának, ugyanakkor alkalmazott dózisukban - szerkezetüktől függően - rövidebb vagy hosszabb hatástartammal farmakológiai koncentrációban fejtik ki a GLP-1-receptort aktiváló hatásukat. Mindkét hatástani csoport glukózfüggő módon fokozza az inzulin-elválasztást és gátolja a glukagon-elválasztást. A DPP-4-gátlók testsúlysemlegesek, míg a GLP-1-receptoragonisták testsúlycsökkentő (2-7 kg) hatásúak. A GLP-1-receptoragonisták hatástartamuk függvényében (rövid>hosszú) lassíthatják a gyomorürülést. A vércukorcsökkentés glukózfüggő mechanizmusa révén alkalmazásukkor a hagyományos inzulinszekretagog szerekéhez képest alacsonyabb a hypoglykaemia kialakulásának kockázata.

DPP-4-gátlók

A DPP-4-gátlók mindegyike (alogliptin, linagliptin, sitagliptin, saxagliptin, vildagliptin) adható monoterápiában is, más vércukorcsökkentőkkel való kombinálhatóságuk a törzskönyvi előírások függvényében változik. Beszűkült veseműködés, valamint a májműködés károsodása és annak mértéke a DPP-4-gátlók adagolhatóságát eltérő mértékben befolyásolja, e tekintetben a törzskönyvi előírások az irányadók.

GLP-1-receptoragonisták

A GLP-1-receptoragonisták közül a rövidhatású változatok esetében dózistitrálás szükséges. A naponta kétszer adandó exenatid esetében a kezdő adag 2 x 5 µg, ami panaszmentesség esetén két hét elteltével 2 x 10 µg-ra emelhető. A lixisenatid kezdőadagja 1 x 10 µg, amit ugyancsak két hét elteltével 2 x 20 µg-ra kell emelni. A napi egyszer adagolandó liraglutid jóval hosszabb hatástartamú az előzőeknél, ezért a hosszú hatású származékok közé sorolják. Kezdőadagja 1 x 0,6 mg, ami két hét elteltével 1 x 1,2 mg-ra emelhető. A kívánt hatás elmaradása esetén az adag egy hónap elteltével tovább növelhető 1 x 1,8 mg-ra. A heti egyszeri exenatid adagja heti 1 x 2 mg, amelyet mindig a hét azonos napján kell beadni, folyamatos adagolás esetén a terápiás szint az 5-6. hétre alakul ki. A dulaglutid dózisa monoterápiás alkalmazás esetén heti 1 x 0,75 mg, kombinációs alkalmazásakor heti 1 x 1,5 mg. Szerkezeti sajátosságai és eltérő szervezetbeli viselkedése révén a terápiás gyógyszerszint a heti egyszeri exenatidhoz viszonyítva valamivel előbb, már a 2-3. héten kialakul. A szubkután adagolt semaglutid kezdeti adagja hetente 1 x 0,25 mg. Négy hét után a dózist hetente 1 x 0,5 mg-ra kell növelni. Legalább 4 hetes kezelés után a glykaemiás kontroll javítása érdekében az adag tovább növelhető heti 1 x 1,0 mg-ra [133, 156].

SGLT-2 gátlók

A vesék proximális tubulusainak S1 szegmentumában elhelyezkedő nátrium-glukóz kotranszporter (SGLT)-2 reverzibilis gátlása útján fokozzák a glukozuriát. Vércukorcsökkentő hatásuk független mind az inzulin-elválasztástól, mind az inzulinhatástól. Rendszeres adásuk esetén napi 70 gramm glukóz ürülhet a szervezetből [134]. Hazánkban a dapagliflozin, az empagliflozin és az ertugliflozin érhető el. Monoterápiában átlagos HbA1c-csökkentő hatásukat 0,6-0,8%-osnak találták. Adhatóak metforminnal, illetve szulfanilurea típusú szerrel kettős, sőt, hármas kombinációban is. Alkalmazási előírása megengedi inzulinnal együtt történő adását is. A dapagliflozin napi adagja 1 x 10 mg, az empagliflozíné 1 x 10 mg vagy 1 x 25 mg, az ertugliflozíné pedig napi 1 x 5 mg vagy 1 x 15 mg. Mellékhatásként genitális infekciók gyakoribb voltát írták le.

Szulfanilureák

Az étkezésre bekövetkező inzulin-elválasztás első vagy mindkét fázisát serkentik, de fokozzák a bázis inzulin termelődését is. E tulajdonságuk eredményezi a vércukorszint csökkenését, de potenciális mellékhatásukat, a vércukor esését (hypoglykaemiát) is. A szulfanilurea-receptorhoz való kötődésük alapján megkülönböztetünk pancreas-szelektív (gliclazid) és nem-szelektív - más szövetek, elsősorban a kardiovaszkuláris rendszer szulfanilurea-receptoraihoz (káliumcsatornáihoz) is kötődő - vegyületeket (az összes többi készítmény). Ez utóbbiak a glimepirid kivételével gátolják az ischaemiás prekondícionálás mechanizmusát. Választásuk (gliclazid, glimepirid; beszűkült veseműködés esetén gliquidon) elsősorban financiális gondok felmerülésekor jöhet szóba [151]. A GUIDE vizsgálat adatai szerint a gliclazid MR a hypoglykaemia-kockázat szempontjából kedvezőbb, mint a glimepirid [157]. A gliclazid (kivételes esetben a glibenclamid) adásának speciális területét képezheti a MODY típusú diabetes [158, 159].

Kezelés inzulinnal 2-es típusú diabetesben

Minden olyan esetben, amikor életmódkezelés + orális antidiabetikum megfelelő javallattal és adagban történő

alkalmazása három hónap elteltével sem biztosítja a kívánt glykaemiás kontrollt (HbA1c 6,0-8,0% között), felmerül az inzulinkezelés bevezetésének szükségessége. Ez a terápiás megfontolás széles körben elterjedt volt hosszú éveken keresztül. Napjainkban azonban az új, innovatív antidiabetikumok elérhetősége révén más terápiás megoldási lehetőségek kerültek előtérbe. Elsősorban az injektábilis, nem-inzulinszerű készítmények (GLP-1-receptoragonisták) jelentenek terápiás alternatívát, mert hosszú ideig jó anyagcserehelyzetet biztosítanak, az inzulinra jellemző előnytelen mellékhatások (testsúlygyarapodás, hypoglykaemia-kockázat növekedése) nélkül. Egyes készítményeknél még kardiovaszkuláris előny is várható, ami fontos mérlegelési körülmény. Már jelentősebb hazai tapasztalat is rendelkezésre áll a GLP-1-receptoragonista + bázisinzulin-analóg fix kombinációjával is, amely szintén a teljes inzulinterápiára való fordulás érdemi alternatíváját jelenti.

A jelenlegi fejezet áttekinti az inzulinkezelési lehetőségeket 2-es típusú diabetesben (amelyek ma már kicsit háttérbe szorulnak), a fejezet az inzulinterápia intenzifikálási lehetőségeivel zárul. Ez utóbbi téren azonban az új terápiás megoldások előnyben részesítendők a régebbi, hagyományos, teljes inzulinterápiára való átállással szemben.

Ajánlás26
A 2-es típusú cukorbetegségben szenvedők körében az inzulinkezelésnek számos válfaja közül lehet választani, a mérlegeléskor mindig figyelembe kell venni az adott beteg egyéni tulajdonságait, körülményeit. (E)
Mérlegelni kell az életkort, a várható életkilátásokat, a diabetes időtartamát, a hypoglykaemia-kórtörténetet és kockázatát, a kardiovaszkuláris szövődmények és egyéb társbetegségek jelenlétét, a várható testsúlygyarapodást, továbbá a beteg életvitelét, életkörülményeit és a glykaemiás kontroll megvalósíthatóságát [4]. Az idősebb betegek körében az orális antidiabetikum + bázis inzulin kombinációja (BOT-terápia: basal insulin supplemented oral treatment) hosszú időn keresztül népszerű volt, de a stabil életvitelű betegek körében helye lehet a konvencionális inzulinterápiának, ill. a szemi-intentív és prandiális premix rezsimeknek is.

Orális antidiabetikum + bázis inzulin kombinációja (BOT-terápia)
A bázisinzulin-hatás biztosítására ma bázisinzulin-analógot alkalmazunk, NPH-inzulin adására lényegében csak anyagi gondok esetén szokott sor kerülni. Régebben az inzulint a kívánt éhomi vércukorszint elérése érdekében lefekvéskor (a magyar nyelvben is meghonosodott angol kifejezéssel „bedtime") adagoltuk. A hosszú hatású inzulinanalógok (glargin, detemir, degludek) forgalomba kerülése lehetővé tette a beadás más időpontra helyezését. Alkalmazásuk emellett nemcsak az éhomi, hanem az étkezések előtti (preprandialis) vércukorszintek kedvezőbb alakulását is elősegítheti [160, 161]. A BOT-kezeléstől 8,5%-os HbA1c-érték felett általában kevéssé várható hosszú távú eredmény.

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

Konvencionális inzulinkezelés humán inzulinnal 2-es típusú diabetes mellitusban
A 2-es típusú diabetesben szenvedő, általában idősebb betegek jelentős része jól kezelhető konvencionális inzulinterápiával, ami általában napjában kétszer adott, bifázisos (gyors és intermedier hatástartamú komponenst 25-30/75-70 arányban tartalmazó) humán inzulin adását jelenti. Ilyen esetekben a reggeli és esti inzulinadagok aránya 2:1, vagy 3:2 szokott lenni. E betegek életmódja, étrendje ugyanis eléggé stabil, a konvencionális kezelés viszonylag könnyen kivitelezhető, az esetek többségében az elért eredmény is megfelelő [117].

Bifázisos inzulinanalógok adása 2-es típusú diabetesben
Az inzulinanalógot tartalmazó bifázisos inzulinkészítmények is jól alkalmazhatók a 2-es típusú diabeteszesek kezelésére. Adásukra leginkább akkor kerül sor, ha humán inzulint tartalmazó bifázisos inzulinkészítmények adása mellett megfelelő anyagcserehelyzet nem biztosítható. Bár adhatók napjában kétszer, reggel, illetve az esti főétkezés előtt, egyre inkább terjed a napi háromszori, a három főétkezéshez kapcsolódó alkalmazásuk. E kezelésformát intenzív keverékterápiaként (intensive mixture therapy: IMT), vagy prandialis premix kezelésként

(prandial premix therapy: PPT) említik. A magas gyorskomponens-arányú változat adása akkor javasolt - általában reggel, az esetek egy részében ebéd előtt is -, ha az érintett személy nagyobb szénhidráttartalmú ételeket fogyaszt. Sok betegben azonban a kezelés bonyolultságának elkerülése érdekében mindhárom főétkezést megelőzően azonos összetételű keverék adása tűnik célszerűnek [162, 163].

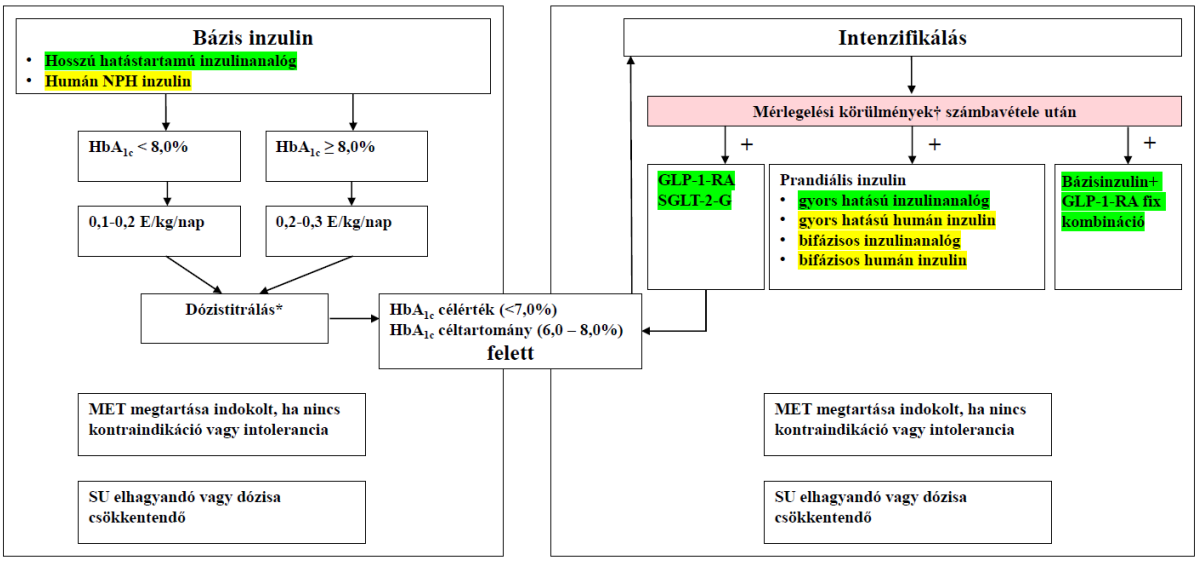
Szemi-intenzív humán inzulinkezelés 2-es típusú diabetes mellitusban

A betegek egy részében régebben ún. szemi-intenzív kezelési formát választottunk, főleg akkor, ha az étkezések között inkább a vacsora a hangsúlyos. Ilyenkor reggeli előtt humán bifázisos inzulin, délután öt óra körül gyors hatású és lefekvéskor intermedier típusú humán inzulint választunk, amivel a vacsoratáji vércukor-emelkedés jól kivédhető, s a másnap reggeli, éhomi vércukorérték sem magas. Egy másik kezelési lehetőséget jelent a kétszer (reggel-este) adott bifázisos humán inzulin kiegészítése gyors hatású inzulinnal a déli órákban, az ebéd előtt (ha ez az étkezés jelentősebb). A bifázisos inzulinanalógok forgalomba kerülésével a szemi-intenzív humán inzulinkezelés sokat veszített jelentőségéből, alkalmazására ma egyre ritkábban kerül sor.

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

A 2-es típusú diabetesben szenvedők betegek egy részében helye lehet az intenzív konzervatív inzulinkezelésnek (ICT). Az inzulinkezelés intenzifikálása prandiális inzulinanalóggal (4. számú ábra) szekvenciálisan/lépcsőzetesen is megvalósítható, az azonnali teljes bázis-bólus rendszerhez hasonló hatékonysággal és biztonságossággal. Ezt a megoldást régebben a nemzetközi gyakorlatban erősen szorgalmazták. Ilyen esetben az analóg BOT kezelés elégtelensége esetén a prandiális inzulinnal való kiegészítés úgy valósulhat meg, hogy első lépésben egy étkezési inzulin injekcióval egészül ki a bázisinzulin kezelés, a legnagyobb szénhidráttartalmú étkezés vagy a legnagyobb posztprandiális vércukor-emelkedéssel járó étkezés vagy egységesen a reggeli étkezés előtt (bázis plusz kezelésként is szokták említeni). Ha a glykaemiás kontroll nem megfelelő, hasonló módon történik a második és szükség esetén a harmadik étkezés előtti inzulininjekció bevezetése [4].

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



†Mérlegelési körülmények: Ateroszklerotikus kardiovaszkuláris betegség/kockázati tényező, szívelégtelenség, renális funkció, idült vesebetegség jelenléte, testsúlyfelesleg, hypoglykaemia-kockázat, életkor, betegségtartam, gyógyszer-mellékhatás lehetősége, beteg preferenciája és anyagi teherbíró képessége.

A kezelési célérték általában HbA_{1c} <7,0% (kezelési céltartomány 6,0 – 8,0 %). A következő kezelési lépcsőre való áttérést akkor kell megfontolni, ha a beteg az adott kezelés mellett nem érte el az egyénileg megállapított célértéket, általában 3 hónapig tartó kezelés során.

A terápia-módosítás az aktuális HbA_{1c}-értéktől függetlenül is mérlegelendő akkor, ha a kardiovaszkuláris kockázat nagy/igen nagy, vagy a renális protekció prioritást jelent, de az aktuális terápia nem tartalmazott kardiovaszkuláris vagy renális szempontból dokumentáltan előnyös készítményt.

*Dózistitrálás kb. 3 naponta a célérték (céltartomány) eléréséig:

Éhomi vércukor >10,0 mmol/l : + 4 E

7,8 - 10,0 mmol/l: + 2 E

Hypoglykaemia esetén a napi dózis csökkentendő:

vércukor <4,0 mmol/l : 10-20%-kal

vércukor <3,0 mmol/l : 20-30%-kal

MET: metformin, **SU**: szulfanilurea, **DPP-4-G:** dipeptidilpeptidáz-4-gátló, **GLP-1-RA:** GLP-1-receptoragonista

A hatástani csoportok felsorolása nem jelent sorrendiséget. A készítményeket színkóddal (javasolt, adható) jelöljük.

Javasolt készítmény

Adható készítmény

Bázis inzulin + inkretintengelyen ható készítmények szabad kombinációja

Napjaink egyik kezelési lehetőségét a bázis inzulin mellett alkalmazott rövid vagy hosszú hatású GLP-1-receptoragonisták jelentik. Ezek a kezelési rendszerek a bázis inzulin prandiális inzulinnal történő intenzifikálásának alternatíváját jelentik (lásd 4. ábra). E kombinált kezelési forma patogenetikai háttere, hogy a bázis inzulin jól kontrollálja az éhomi és étkezési előtti vércukorértékeket, a hozzá adott GLP-1-receptroagonista pedig a posztprandiális vércukorérték csökkentését biztosítja [164, 165]. A bázis inzulin, ill. a napi vagy heti adagolású GLP-1-receptoragonista szabad kombinációja lehetővé teszi, hogy a kezelés két komponensének dózisa külön-külön változtatható legyen. A kombináláskor a mindenkori gyógyszer alkalmazási előírásában rögzítettek a mérvadók.

Bázis inzulin+ GLP-1-receptoragonista fix kombinációja

A bázis inzulin + GLP-1-RA fix kombinációja a bázisinzulin-kezeléshez képest kedvezőbb glykaemiás kontrollt, alacsonyabb hypoglykaemia-kockázatot és kedvezőbb testsúlyprofilt biztosít [166]. A degludek + liraglutid kombináció kezdő adagja inzulin-naiv betegek esetében 10 adagolási egység, korábban bázis inzulint vagy GLP1-RA-t kapó betegek esetében 16 adagolási egység, amely a megelőző három nap éhomi vércukorértékek átlagának megfelelően titrálandó tovább. A glargin U100 + lixisenatid fix kombinációját szintén 10 adagolási egységgel javasolt kezdeni, ha a beteg korábban nem részesült inzulinkezelésben. Amennyiben a beteg korábban már kapott bázisinzulint, akkor az induló adagolási egység a korábbi inzulin típusától és dózisától függ. A szükséges adag titrálását hetente javasolt elvégezni az éhomi vércukorértékek alapján. A beállításnál figyelembe veendő, hogy a fix kombinációjú készítmény két különböző arányú adagolási lehetőséget biztosító injekciós tollban áll rendelkezésre.

A bázis inzulin + GLP-1-RA fix kombinációjú kezelési rendszer hatékony és egyre gyakrabban alkalmazott alternatíváját jelenti a bázis inzulin után felépítendő bázis-bolus inzulinterápiának 2-es típusú diabetesben (**4. ábra**). A degludek + liraglutid fix kombinációval végzett fázis-3 vizsgálat szerint azonos glykaemiás kontrollt eredményez a bázis-bólus kezeléssel, de testsúlycsökkenést okoz testsúlynövekedéssel szemben, a napi teljes inzulinigény kisebb, és a hypoglykaemia-kockázat csökken [167].

GLP-1-RA + prandiális gyors hatású inzulinanalóg szabad kombinációja

Az inzulinanalóggal folytatott bázis-bólus kezelés alternatívája lehet még a GLP-1-RA + prandialis gyors hatású inzulinanalóg szabad kombinációja is, melynek előnyeit a dulaglutid és naponta többször adott prandiális lispro-inzulin együttes adásával kapcsolatban igazoltak [168].

Inzulin + SGLT-2-gátló kombinációja

Mind bázis inzulin, mind napi többszöri inzulin adás esetén kombinációs lehetőség az SGLT-2- gátló. A kombináció logikus, mivel az inzulin hatását jól kiegészíti az inzulintól független hatásmechanizmusú SGLT-2-gátló, a glykaemiás kontroll javulása a testtömeg és a vérnyomás csökkenésével társul, a hypoglykaemia-kockázat növekedése nélkül. Az együttes adás a napi inzulingény csökkenését eredményezi. Az empagliflozin esetében mind a többszöri inzulinadással, mind a bázisinzulinnal való együttadás klinikai adatait tartalmazza az alkalmazási előírás [169, 170]. A dapagliflozin is adható inzulinnal együtt [171].

Ajánlás27

Az inzulinterápia megkezdése indokolt 2-es típusú cukorbetegségben, ha nem-inzulin-természetű antihyperglykaemiás kezeléssel a megfelelő glykaemiás kontroll nem biztosítható. (B)

Az inzulinterápia megkezdésével való késlekedés szakmailag nem indokolható akkor, ha a nem-inzulintermészetű antihyperglykaemiás kezelési lehetőségek tárházát kimerítettük és megfelelő glykaemiás kontrollt elérni nem lehetett. Kétségtelen, hogy a betegek egy része nehezen tud megbarátkozni az inzulinadás gondolatával, de ilyen esetekben a páciens-edukáció keretein belül a beteg félelmét el kell oszlatnunk. Több felmérés igazolta, hogy gyakran indokolatlanul hosszú idő telik el rossz glykaemiás helyzetben addig, amíg az inzulinterápia iniciálására sor kerül.

Ajánlás28

A 2-es típusú cukorbetegek inzulinkezelési rendszerében az inzulinanalógokat előnyben kell részesíteni a humán inzulinokhoz viszonyítva. (A)

Az inzulinanalógok előnyét a megfelelő humán kezelési rendszerhez viszonyítva számos terápiás rezsim során igazolták 2-es típusú diabetesben. Gyors hatású inzulinanalógok adása mellett mind a posztprandiális vércukorértékek, mind pedig a HbA1c szignifikáns mértékű javulását figyelték meg [172, 173]. A BOT-terápia ma már klasszikusan bázisinzulin-analóggal történik, miután a glargin U100 inzulinnal, később a detemirrel folytatott vizsgálatok NPH-inzulinnal szemben igazolták az éjszakai hypoglykaemia-események csökkenését [174]. A degludek ugyanakkor előnyösebb volt, mint a glargin U100 inzulin, mind a BOT-, mind a bázis-bolus kezelési rendszerben [175, 176]. A degludek előnyét a hypoglykaemia-kockázat csökkenése terén a glargin U100 inzulinnal szemben kettős vak, keresztezett vizsgálatban is igazolták [177]. Glargin U300 inzulin adása esetén - glargin U100 inzulinnal összevetve - azonos glykaemiás kontroll mellett a napi hypoglykaemiás ráta relatív kockázata, valamint a kezelés nyolcadik hetétől az éjszakai hypoglykaemiák relatív kockázata szignifikánsan csökkent [178, 179, 180, 181]. A glargin és a bioszimiler glargin előírt hasonlóságát megfelelő vizsgálatokkal dokumentálták [182, 183]. A glargin U300 és a degludek BOT-terápiában alkalmazva a nyílt, randomizált BRIGHT vizsgálatban azonos hatékonyságúnak bizonyult, ugyanakkor a titrálás fázisában a glargin U300 mellett kisebb hypoglykaemia-incidenciát észleltek, de a fenntartó fázisban a hypoglykaemia-incidencia azonos volt [184]. A szintén nyílt és randomizált CONCLUDE vizsgálatban ugyancsak BOT-terápiában alkalmazva a glargin U300- inzulint és a degludeket, az utóbbi mellett jobb glykaemiás kontrollt igazoltak. Az elsődleges végpontként vizsgált súlyos vagy méréssel igazolt tüneti hypoglykaemiák száma a fenntartó kezelési periódusban nem különbözött, azonban a szekunder megerősítő végpontok közül 11 hypoglykaemia-végpont szignifikáns előny mutatott a degludek javára [185]. A CONFIRM vizsgálatban „való világ" adatgyűjtés keretei között jobb anyagcserét és kisebb hypoglykaemia-rátát találtak BOT-kezelésben alkalmazott degludek mellett glargin U300 inzulinhoz képest [186]. A glargin U100 inzulin és a degludek hosszú távú primer kardiovaszkuláris végpontú vizsgálatban kardiovaszkuláris szempontból biztonságosnak, malignitás szempontjából neutrálisnak bizonyult [187, 188].

A vesefunkció jelentősége, a vesevédelem lehetőségei

Az utóbbi években paradigmaváltás következett be a cukorbetegek antidiabetikus kezelése révén megvalósuló vesevédelemben [5, 36, 47]. A bizonyítékokon alapuló orvoslás rendszerében közepesen erős szekunder végpontokra, vagy post hoc analízisre alapozva [142, 143, 144, 147, 149, 150, 189, 190], de újabban erős, renális primer végpontú vizsgálatra [191, 192] építve is megállapítható, hogy az új és hatékony antidiabetikumok némelyike csökkenti a vesevégpont kialakulásának kockázatát. Várjuk még néhány, jelenleg zajló - antidiabetikumot tanulmányozó - randomizált, kontrollált vizsgálat (DAPA-CKD, EMPA-Kidney) eredményét; ezek a tanulmányok a vesevédelmet primer végpontként értékelik.

Az eddigi tanulmányok vesevégpontja általában kombinált volt: macroalbuminuria + tartós szérumkreatininszint-kétszereződés + tartós eGFR-vesztés + végállapotú veseelégtelenség + veseeredetű halál, vagy ugyanez a macroalbuminuria nélkül. Néhány tanulmány vizsgálta a gyógyszer eGFR-stabilizáló hatását is, ami egy közepesen erős végpontként minősíthető (erősebb, mint a kóros albuminürítés, de gyengébb, mint pl. a végállapotú veseelégtelenség). Ezeknek a végpontoknak a változása alapján szabjuk meg a veseállapotot figyelembe vevő antidiabetikus terápiát.

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

Az **5. ábra** szemlélteti a CKD-ban történő antidiabetikum-választást akkor, ha újonnan felfedezett 2-es típusú cukorbetegről van szó, aki a metformint nem tolerálja, vagy régebbről ismert cukorbetegsége van és már metforminkezelésen van, de CKD derült ki, vagy újonnan felfedezett 2-es típusú cukorbetegsége van és a glykaemiás cél SGLT-2-gátló monoterápiával nem érhető el. Metformint szedőknek egy igazoltan vesevédő hatású SGLT-2-gátló hozzáadása (metformin + SGLT-2-gátló kettős kombináció) javasolt. A metformint nem szedőknél az SGLT-2-gátló elkezdése ajánlott. Szakmai szempontból ez jelentheti az SGLT-2-gátlóval elkezdett monoterápiát, a metforminhoz történő SGLT-2-gátló hozzáadását, vagy kezdő, metformin + SGLT-2-gátlóval történő primer kettős kombinációs kezelést is.

Amennyiben a beteg nem tolerálja az SGLT-2-gátlót, vagy adásának kontraindikációja áll fenn, igazoltan vesevédő hatású GLP-1-RA készítményre történő lecserélése jön szóba (5. ábra). Ugyanezek a meggondolások vonatkoznak a GLP-1-RA készítmények alkalmazására is (5. ábra). Mind az SGLT-2-gátló, mind a GLP-1-RA esetében fontos kontraindikációt jelent az alkalmazhatósági eGFR-határ (14. táblázat**).**

Amennyiben a korábban már kombinációs antidiabetikum-kezelésen lévő betegnél CKD alakul ki, a terápia módosítása javasolt, ami ebben az esetben a CKD progressziójának megelőzésére, vagy a kockázat csökkentésére irányul (**6. ábra**). Ha a metforminhoz és/vagy szulfanilureához adott második/harmadik szert cseréljük le SGLT-2-gátlóra, előfordulhat, hogy a HbA1c-érték megemelkedik és a célérték fölé kerül. Ilyenkor, ha a beteg nem kap még GLP-1-RA készítményt, annak elkezdése javasolt. Már meglévő GLP-1-RA kezelés esetén (metformin, SGLT-2-gátló, GLP-1-RA kombináció mellett) egyéb antidiabetikum hozzáadása szükséges.

CKD-ban szenvedő 2-es típusú cukorbetegek vesefunkciótól (eGFR-értéktől) függő antidiabetikus kezelését az **14. táblázat** mutatja. Fontos felhívni a figyelmet arra, hogy az eGFR-küszöbértékek az utóbbi években folyamatosan módosultak, dominálóan csökkentek. Ilyen irányú változások a közeljövőben is várhatók.

5. ábra. Antidiabetikum-választás krónikus vesebetegségben szenvedő, újonnan felfedezett, vagy már metforminnal kezelt 2-es típusú cukorbeteg esetében [Forrás: Sarafidis P, et al: Nephrol Dial Transplant 2019; 34: 208-230. (cit. 47.) – módosítva]

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***

[+]A jelenlegi (2019. dec.) gyógyszeralkalmazási előírás nem teszi lehetővé eGFR <60 ml/min/1,73m^2 esetén az SGLT-2-gátló indítását, ezért jelenleg csak kóros albuminürítés (>30 mg/nap, vagy >3 mg/mmol albumin/kreatinin hányados) és eGFR >60 ml/min/1,73m^2 esetére vonatkozik ez az ajánlás.
*A szakmai ajánlás követése mellett figyelembe kell venni a finanszírozási szabályokat is, hazánkban, jelenleg (2019. dec.) monoterápiában alkalmazott SGLT-2-gátló választása esetén teljes árat fizet a beteg.
**Az „indítás" szó azt jelzi, hogy az előző pontban (*) foglaltak valósulnak meg, másrészt szem előtt kell tartani azt is, hogy SGLT-2-gátló-kezelést milyen eGFR esetén lehet indítani.
***Nem csak arra kell figyelni, hogy az antidiabetikumok milyen eGFR esetén indíthatók, hanem arra is, hogy milyen eGFR-értékig adhatók, mert ez egyes gyógyszereknél szétválik.

6. ábra. Antidiabetikum-választás krónikus vesebetegségben szenvedő 2-es típusú cukorbeteg esetében, amennyiben a beteg már metformin, és/vagy szulfanilurea kezelés mellett más antidiabetikumo(ka)t is kap [Forrás: Sarafidis P, et al: Nephrol Dial Transplant 2019; 34: 208-230. (cit. 47.) - módosítva]

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

[+]A jelenlegi (2019. dec.) gyógyszeralkalmazási előírás nem teszi lehetővé eGFR <60 ml/min/1,73m^2 esetén az SGLT-2-gátló indítását, ezért jelenleg csak kóros albuminürítés (>30 mg/nap, vagy >3 mg/mmol albumin/kreatinin hányados) és eGFR >60 ml/min/1,73m^2 esetére vonatkozik ez az ajánlás.

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

Gyógyszer	> 90 ml/perc/1,73m²	89-60 ml/perc/1,73m²	59-30 ml/perc/1,73m²	29-15 ml/perc/1,73m²	< 15 ml/perc/1,73m²	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
Glimepirid	Teljes adag	Teljes adag	Teljes adag	Nem adható	Nem adható	Nem adható
Alogliptin	Teljes adag	Teljes adag	50-30:12,5mg	6,25mg	6,25mg	6,25mg
Linagliptin	Teljes adag	Teljes adag	Teljes adag	Teljes adag	Teljes adag	Teljes adag
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
Akarbóz	Teljes adag	Teljes adag	Teljes adag	<25:nem adható	Nem adható	Nem adható
Pioglitazon	Teljes adag	Teljes adag	Teljes adag	Teljes adag	<4:nem adható	Nem adható
Dapagliflozin	Teljes adag	Teljes adag	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
Inzulin	Teljes adag	Teljes adag	Empirikus dóziscsökkentés	Empirikus dóziscsökkentés	Empirikus dóziscsökkentés	Empirikus dóziscsökkentés

Pancreas- és Langerhans-sziget-transzplantáció

Csak válogatott esetekben, 1-es típusú diabetesben szenvedők esetében jön szóba transzplantáció a szénhidrát-anyagcsere rendezése érdekében. Sikeres transzplantáció esetén tökéletes normoglykaemia érhető el.

Ajánlás29

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

Az együttes vese- és pancreas-átültetés eredményei felülmúlják a „csak" pancreas-átültetés eredményeit, mind a graft-túlélés, mind az immunológiai „graft-failure" szempontjából [193]. Sikeres kombinált vese- és pancreas-transzplantáció esetén megszűnik mind az uraemiás toxikózis, mind a szénhidrátanyagcsere-zavar, elhagyható az inzulin, a diéta és a menetrendszerű életmód, azaz a beteg életminősége és életkilátásai egyaránt jelentősen javulnak [157]. A microangiopathiás szövődmények közül a nephropathia és a neuropathia javulását írták le, a retinopathia vonatkozásában ellentmondóak az eredmények. A macrovascularis szövődmények az esetek egy részében romolhatnak. Transzplantációt követően a beteg tartós - olykor mellékhatásokkal járó - immunszupresszív kezelést igényel. A műtéti beavatkozás perioperatív mortalitása 3-4% [194]. Progresszív nephropathia diabetica esetén a kombinált transzplantáció már 730 ml/min GFR érték alatt szóba jön [194].

A világon eddig mintegy 55 000 pancreas-átültetést végeztek, ebből az esetek 75%-a volt szimultán vese- és pancreas-átültetés, 18%-ban végezték a pancreas átültetését a vesetranszplantáció után és az esetek 7%-ában szoliter pancreas-átültetés történt [193, 194].

Ajánlás30

Langerhans-sziget-transzplantáció mérlegelhető azoknál a labilis anyagcseréjű, 1-es típusú cukorbetegeknél, akik már egyéb szervtranszplantációban (pl. vesetranszplantációban) részesültek és immunszupresszív kezelés alatt állnak. (E)

A Langerhans-sziget-transzplantáció során az intervenciós radiológus képernyő alatt katétert vezet a portális vénába és lassú infúzióban bejuttatja az izolált szigeteket tartalmazó tápoldatot. A sziget-graft működése lényegesen rövidebb, mint a sebészileg átültetett pancreasé. A technikai szövődmények viszont elhanyagolhatóak, a beavatkozás szükség esetén ismételhető. A transzplantációt követően tartós immunszupresszív kezelés szükséges. Az inzulinadás csak a betegek egy hányadában válik tartósan elkerülhetővé, de az anyagcsere mindenképpen stabilabbá válik, a hypoglykaemia ritkább lesz [195, 196].

Langerhans-sziget-transzplantáció indikálásakor gondosan mérlegelni kell a várható előnyt és az elkerülhetetlen (döntően a tartós immunszupresszív kezeléssel összefüggő) kockázatot.

Nem-immunszupprimált beteg esetében a Langerhans-sziget-transzplantáció indikációja ugyan az, mint a szoliter pancreas-transzplantáció esetén. A kétféle beavatkozás közül a Langerhans-sziget-transzplantáció előnyben részesítendő akkor, ha a beteg általános rossz állapota miatt a nagy hasi műtét túl kockázatosnak tűnik [196].

Tekintettel a jelentős donorhiányra, a kutatók világszerte olyan mesterséges béta-sejtek kifejlesztésén dolgoznak, amelyek glukózdependens módon választanak el inzulint és transzplantálhatók [197]. Ezen a téren klinikai vizsgálatok eredményei még nem állnak rendelkezésre.

A súlytöbblet/elhízás kezelése cukorbetegségben

A túlsúly/elhízás kezelése kiemelt jelentőségű a diabetest megelőző állapotokban és cukorbetegségben. Megszűntetése/mérséklése csökkenti a cukorbetegség előálla-potainak diabetesbe történő átmenetelét, mérsékli az inzulinrezisztenciát, javítja a glykaemiás kontrollt, már kialakult diabetesben csökkent(het)i az alkalmazott vércukorcsökkentő gyógyszerek számát és adagját, továbbá mérsékli az ezen állapotokat kísérő keringési kockázatot [198, 199, 200]. A kockázat annál nagyobb, minél nagyobb mértékű és minél hosszabb fennállású a súlytöbblet. Legveszélyeztetettebbek a „morbid elhízással" (BMI $\geq$40 kg/m^2) rendelkezők [201, 202].

A súlyleadás elősegíthető intenzív életmódkezelés -az étrendi energiatartalom megszorítása és életmódba emelt fizikai aktivitás- bevezetésével [203] (ld. Orvosi táplálkozásterápia és Fizikai aktivitás fejezetek), ennek kiegészítéseként étvágycsökkentő, illetve különböző tápanyagok felszívódását gátló gyógyszerek alkalmazásával [204], valamint manifeszt diabetesben az antidiabetikus kezelés megfelelő megválasztásával [198, 199]. Jelentős súlytöbblet (BMI >35,0 kg/m^2) fennállása és a felsorolt lehetőségek kellő eredményességének elmaradása esetén mérlegelés tárgyát képezheti testsúlycsökkentő műtét, a bariátriai sebészet körébe tartozó eljárás végzése is [198, 199, 201].

Bariátriai sebészeten a súlyleadást segítő műtétek összességét értjük. Az ide sorolt beavatkozások egy része elsősorban a táplálékfelvételt korlátozza (ún. restrictiv műtét típusok: gyomorszűkítő, illetve megkisebbítő eljárások), más része a felszívó felületet hosszabb-rövidebb bélszakasz kiiktatásával csökkenti (ún. malabsorbtiv műtét típusok). A beavatkozások harmadik formáját a két eljárást kombináló beavatkozások (Roux-Y-gyomor bypass /RYGB/, duodenum szájaztatással [DS] összekötött biliopancreatikusduodenumreversio /BPD/) képezik. A hosszú távon legeredményesebbnek tartott megoldások ez utóbbi csoportba tartoznak. Az eljárások egy része reverzibilis beavatkozást jelent (pl. a laparoscoposan alkalmazható gyomorszűkítés (LAGB), többségük azonban irreverzibilis változást eredményez [201, 202].

Ajánlás31

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

Cukorbetegek minden vizsgálata alakalmával elengedhetetlen a tápláltsági állapot felmérése és az adat betegdokumentációban történő rögzítése. A tápláltsági állapot és az érintett személy testsúlya két ellenőrzés közötti változásának ismerete jelentős orientáló tényező az antidiabetikus kezelés megválasztásában [5, 198, 203]. Célszerű a haskörfogat rögzítése is, mivel ez a BMI-nél jobban tájékoztat a hasi zsírszövet nagyságára. A hasi zsírszövet nagysága szorosan korrelál az inzulinrezisztencia mértékével [205, 206].

A kezelés megtervezéséhez dietetikus igénybevétele szükséges, a súlyleadás ütemét pedig rendszeres ellenőrzésekkel kell követni. Elengedhetetlen feltétel a beteg motivációjának fenntartása, ami magatartásterápia alkalmazásával biztosítható. A kitűzött kezelési cél akkor teljesíthető, ha a napi energia bevitel a szükséglethez képest 500-750 kcal-val kevesebb [198].

Azon személyek esetében, akiknél a rövid távú súlyleadás teljesül, a súlycsökkentő kezelés hosszú (≥ 1 év) tartamú folytatása javasolt. Az e programban résztvevők ellenőrzését is havi gyakorisággal kell folytatni. Az anyagcsere mutatók követése mellett kívánatos a testsúly hetenkénti rögzítése is. A dietetikussal történő konzultációt szükség szerinti gyakorisággal ismételni kell [198].

Rövid tartamú (3 hónapos) jelentős kalóriamegvonással válogatott betegcsoportban szoros ellenőrzés mellett >5% súlycsökkenés is elérhető. A szükséglethez képest napi ≥800 kcal-val csökkentett (ún. igen alacsony energiatartalmú étrend, intenzív életmódkezelés) alkalmazásával jelentős súlycsökkenés érhető el. Ilyen esetekben azonban fokozott ellenőrzés szükséges. A szoros étrend leállításakor nagyobb a visszahízás esélye a kevéssé intenzív programban résztvevőkön tapasztalthoz képest [207].

Ha helyesen beállított életmód terápia, a súlytöbbletet figyelembe vevő antidiabetikus kezelés és az elhízás kezelésére alkalmazott kiegészítő gyógyszeres terápia ellenére a kívánt súlyleadás elmarad, a kezelés felülvizsgálata szükséges. A diabetest kísérő betegségek/állapotok kezelésére alkalmazott gyógyszerek közül kiemelt figyelmet kell fordítani azon készítménycsoportokra, amelyek adását súlygyarapodás kísérheti (pl. atipikus antipszichotikumok/clozapin, olanzapin, stb./antidepresszánsok/szelektív szerotonin reuptake gátlók/, monoamino-oxidáz-gátlók, glukokortikoidok, progesztineket tartalmazó orális fogamzásgátlók, stb.). Egyéb tényezők kizárása esetén mérlegelni kell a súlyleadás elmaradásban feltételezetten szerepet játszó készítmény felváltását is [198].

Ajánlás32
Bariátriai sebészeti beavatkozás jöhet szóba felnőtt 2-es típusú diabéteszes személyeknél, ha a BMI >35,0 kg/m^2, s életmódkezelés, valamint kiegészítő gyógyszeres terápia a súlyleadás tekintetében érdemben eredménytelen maradt. (B)
A beavatkozásból a legtöbbet a BMI >40,0 kg/m^2 értékkel rendelkezők profitálnak, de a beavatkozás szóba jön a BMI >35,0 kg/m^2 értékkel rendelkezők körében is [208].

Megfigyelések szerint már a bariátriai műtéteket követő egy-két hét elteltével javul a glykaemiás kontroll, noha ebben az időben a test-tömeg -és vele együtt, a kedvezőtlen anyagcserehatások szempontjából meghatározó jelentőségű visceralis zsírszövet mennyisége- érdemben még nem változik. A kedvező hatás hétterében hormonális okot tételeznek fel: a GLP-1-elválasztás felerősödését és szekrétiójának rövidebb időn belül történő fokozódását valószínűsítik [202, 209, 210]. A későbbiekben érvényesül az energiafelvétel csökkenésének hatása is. Megváltozik a microbiom összetétele és a bélhormonok termelődése is. Ez utóbbiban az intestinalis incretinreceptorok megváltozott táplálékérzékelésének van szerepe [201, 210]. A glykaemiás kontroll javulása e műtéteken átesett és kiegészítő gyógyszeres kezelésben részesülő személyeknél a vizsgálatok túlnyomó többségében felülmúlta a csak gyógyszerrel kezeltekét [211]. Számos esetben megfigyelték a diabetes remisszióját is, bár relapsus is előfordulhat. A diabetes remissziójával összefüggésben a microvascularis szövődmények kialakulásának kockázata is csökken [212]. Fiatalabb életkor, a 2-es típusú diabetes manifesztálódásától /felismerésétől eltelt rövidebb idő, a beavatkozás előtti alacsonyabb HbA1c-érték, magasabb szérum inzulintartalom, valamint inzulin nélküli antidiabetikus kezelés növeli a diabetes remissziójának esélyét [201, 213]. Prediabeteszes személyeken végzett beavatkozások esetén szignifikáns mértékben csökkent az új diabetes-esetek előfordulása [213]. A teljesség kedvéért meg kell jegyezni, hogy noha ismertek beszámolók a bariátriai műtétek anyagcserejavító hatásáról morbid elhízással társult 1-es típusú diabetesben is, e diabetes-típusban elegendő számú és követési tapasztalat még nem áll rendelkezésre megfelelő következtetések levonásához [214].

A bariátriai sebészeti beavatkozások költsége magas és van kockázatuk is: a laparoscopos eljárások 30 napos halálozása ~0,2% (egyezik más laparoscopos műtétekével), nyílt műtétek esetében azonban 2,1%. A Svéd Obesitas Vizsgálatban a 90 napos halálozás a műtéten átesett csoportban 0,25%, a kontrollcsoportban 0,1% volt [215]. A beavatkozás eredményessége függ a műtét típusától (csak gyomorszűkítő, vagy a felszívó felületet is módosító beavatkozásról van-e szó), valamint a sebész gyakorlottságától [202, 214, 216, 217] (**15. táblázat**)

15. táblázat. Az elhízás konzervatív kezelése és a súlyleadást segítő műtétek kimeneti mutatói. A Svéd Obesitas Vizsgálat (SOS) 10 éves adatai, az értékek a %-os változást jelzik (Sjöström L, et al, 2004; cit. 216.)

	Kontroll	Bariátriai műtét	Bariátriai műtéti alcsoportok		
			GB	VGP	GBP
esetszám (n)	627	641	156	451	34
testsúly	+1,6	-16,1	-13,2	-16,5*	25,0**
BMI	+2,3	-15,7	-12,8	-16,0*	-23,0**
vércukor éhomi	+18,7	-2,5	-0,8	-2,5	-10,0
inzulin éhomi	+12,0	-28,2	-25,3	-27,2	-54,0**
össz-cholesterin	-6,0	-5,4	-5,0	-5,0	-12,6**
HDL-cholesterin	+10,8	+20,4	+20,4	+23,5	+47,5 **
triglycerid	+2,2	-16,3	-18,0	-14,9	-28,5**
Systolés vérnyomás	+4,4	+0,5	+2,1	+0,4	-4,7
Diastolés vérnyomás	-2,0	-2,6	-1,4	-2,5	10,4

GB: gyomorgyűrű (gastric bandage); VGP: verticalis gastroplastica, GBP: gyomor bypass műtét (RYGB: Roux-en-Y műtét, vagy sleeve gastrectomia)
*p<0,05; **p<0,01

Postoperativ mellékhatásként émelygés, híg széklet, dumping szindróma, hypoglykaemia, hosszabb távon hypovitaminosis (A-, E-, K-, B1-, B12-, fólsav-, 1,25 dihidroxi-kolekalciferol hiány és következményeikként osteopenia, osteoporosis, paraesthesiák megjelenése, szürkületi homályos látás, hyperparathyreosis, hyperhomocysteinaemia) fordulhat elő. Az enteralis oxalátfelszívódás fokozódása hyperoxaluriát, oxalátkövek kialakulását segítheti elő. Fokozódhat az epe lithogenitása, ami epekövesség gyakoribb előfordulását eredményezheti. Egyes vizsgálatok alkoholizmus és drogfogyasztás gyakoribbá válását figyelték meg az e műtéteken átesettek körében [216].

A bariátriai műtéten átesett 2-es típusú diabéteszes személyek életen át tartó követést és legalább évenkénti orvosi ellenőrzéseket igényelnek. A beavatkozások túlnyomó többsége irreverzibilis anatómiai változásokat eredményez. A kívánt anyagcsere-javulás és súlyleadás elmaradása vagy kisebb mértéke, továbbá a műtétet követő mellékhatások tartós előfordulása ezért az érintett személy számára fokozott pszichés megterhelést jelenthet. Éppen ezért kiemelt jelentőségű az alkalmas személyek kiválasztása. A beavatkozások mérlegelésének sebészi szempontjait a **16. táblázat** foglalja össze [202, 218].

16. táblázat. Bariátriai műtétre való alkalmasság sebészi szempontjai [Forrás: cit. 202, 218.]

- BMI >35,0 kg/m^2*
- életkor 16 – 65 év
- konzervatív fogyókúrás eljárások dokumentált eredménytelensége
- vállalható műtéti kockázat
- stabil pszichéjű személy
- kellő informáltság és a tartós súlyleadás iránti motiváció megléte
- elkötelezettség az életmódváltás iránt
- támogató családi / szociális háttér
- együttműködési készség a hosszú távú követés vonatkozásában
- aktív stádiumú skizofrénia és kezelést igénylő depresszió hiánya

*Az eredeti ajánlásban BMI >40,0 kg/m^2, vagy >35,0 kg/m^2 és keringési szövődmények fennállása szerepelt, újabb összeállítások a BMI >35,0 kg/m^2 értéket adják meg.

Bár több kisebb vizsgálat igazolta bariátriai műtétek kedvező glykaemiás és keringési kockázat csökkentő hatását 30,0-35,0 kg/m^2 közötti BMI-értékkel rendelkező 2-es típusú diabéteszes személyeken is, jelenleg kevés a bizonyíték arra, hogy e beavatkozások ≤35,0 kg/m^2 BMI esetében is biztonsággal ajánlhatók legyenek. Rendkívül nagy a jelentősége a bariátriai műtétekre való alkalmasság előzetes pszichológiai felmérésének [219].

Diabetes és várandósság

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

Prekoncepcionális gondozás, pregesztációs diabetes

Ajánlás33
Minden ≥14 éves, újonnan felismert cukorbeteg nő (leány, asszony) figyelmét fel kell hívni arra, hogy tekintet nélkül diabetese típusára, gyermekvállalás tervezésekor prekoncepcionális gondozáson kell részt vennie. (A)
A prekoncepcionális gondozás célja a leendő anya és a születendő gyermek lehető legjobb egészségi állapotának biztosítása, a terhesség anyai és magzati szövődményeinek - elsősorban a fejlődési rendellenességek kialakulásának - megelőzése. A beteg ezzel kapcsolatos felvilágosítása az őt először észlelő, vagy gondozó orvos feladata. Az érintett személlyel rendszeres kapcsolatot tartó orvos - háziorvos, gyermekorvos, belgyógyász - feladata a megfelelő gondozóhelyre történő irányítás is. A prekoncepcionális gondozást a kívánt terhességet megelőző fél-egy évvel korábban kell elkezdeni. A gondozást minden esetben e téren jártassággal és megfelelő interdiszciplináris szakmai háttérrel rendelkező centrumban kell végezni [35, 220]. Generatív korú, gyermeket aktuálisan nem kívánó cukorbeteg nő számára tanácsolni kell biztonságos fogamzásgátlás alkalmazását.

Minden pregesztációs, gyermeket kívánó vagy várandóssá vált diabeteszes nő figyelmét fel kell hívni arra, hogy a terhesség során - az addig fel nem ismert, illetve már felfedezett - szövődmények (kiemelt jelentőséggel a retinopathia) progrediálhatnak. Kívánatos ezért már a prekoncepcionális gondozás során felmérni a lehetséges károsodásokat, a retinopathia meglétét/állapotát pedig minden trimesterben, majd egy évvel a szülést követően is, ellenőrizni kell.

A prekoncepcionális gondozás során föl kell mérni a leendő anya egészségi állapotát, diabetese esetleges szövődményeit - azok aktuális stádiumát - és társbetegségeit, gondoskodni kell a tartósan normoglykaemiás anyagcsere - állapotról. Számos megfigyelés igazolja ugyanis diabeteszes embriopathia (anencephalia, microcephalia, szívfejlődési rendellenességek, caudalis regressziós szindróma) és az emelkedett HbA1c-érték szoros összefüggését, különösen a terhesség első 10 hetében. A szénhidrát-anyagcsere kezelésére - ha az „életmódkezelés” önmagában a kívánt cél elérését nem biztosítja - csak inzulinadás - az intenzív inzulinkezelés valamelyik formája - jön szóba [35, 220]. A prekoncepcionális gondozás feladatait a **17. táblázat**, a gondozás során elérendő és fenntartandó kezelési célértékeket a **18. táblázat** foglalja össze [35].

17. táblázat. A prekoncepcionális gondozás feladatai az alapellátásban és az intenzív, interdiszciplináris szakellátásban

Az alapellátás során*:* Minden generatív korban lévő cukorbeteg nő esetében tisztázandó, hogy a közeljövőben kíván-e gyermeket: - ha nem: felvilágosítás és hatékony antikoncepció - ha igen: egyelőre antikoncepció és tervezett prekoncepcionális gondozási program elindítása

Az intenzív, interdiszciplináris szakellátás és gondozás során*:*
- Részletes felvilágosítás és a beteg kooperációjának megnyerése
- Általános vizsgálatok
  - anamnézis, fizikális vizsgálat
  - alapvető laboratóriumi vizsgálatok: vérkép, májfunkciós paraméterek, szérum össz-cholesterin, HDL-cholesterin, LDL-cholesterin (mérve vagy becsülve), triglycerid, kreatinin, eGFR, vizeletcukor és -aceton, üledék, szükség esetén vizelettenyésztés, kvantitatív albuminürítés (microalbuminuria)
  - EKG, mellkas rtg
  - nőgyógyászati vizsgálat
- Diabéteszes érszövődmények vizsgálata
  - retinopathia
  fundusvizsgálat (fundusfotó, indokolt esetben: fluoresceinangiographia, OCT)
  - nephropathia
  a vesék állapotának és működésének felmérése (eGFR, microalbuminuria, ultrahangvizsgálat, indokolt esetben nephrológus bevonása)
  - neuropathia
  a perifériás idegműködés vizsgálata, tájékozódás autonom neuropathiás károsodás esetleges fennállásáról (indokolt esetben ezek célzott vizsgálata)
- Az anyagcsere-állapot felmérése
  - vércukorszint, vizelettel történő cukorürítés meghatározása
  - vércukor-önellenőrzés eredményeinek áttekintése
  - HbA1c és/vagy szérum fruktózamin meghatározása
- Pajzsmirigy-működés vizsgálata
- Állandó edukáció és motiváció közben a kóros eltérések rendszeres ellenőrzése és kezelése
- A tervezett várandósság prognózisának megítélése:
  - időpontjának optimalizálása („startjel”)
  - esetleges ellenjavallatának megítélése

18. táblázat. Várandósság alatt követendő „vércukor-célértékek” különböző társaságok ajánlásában (Forrás: Baranyi É, et al: Diabetologia Hungarica 2019; 27: 241-8, cit. 235.)

Állásfoglalást jegyző szervezet	**éhomi vércukor (mmol/l)**	**1-órás posztprandiális vércukor (mmol/l)**	**2-órás posztprandiális vércukor (mmol/l)**
ADA, 2019	≤5,3	≤7,8	≤6,7
CDA, 2018	≤5,0	≤7,8	≤6,7
NICE, 2017	≤5,3	≤7,8	≤6,4
ADPS	≤5,0	≤7,4	≤6,7
MDT, 2017	3,5-5,4	<7,0	<6,1

ADA: Amerikai Diabetes Társaság, CDA: Kanadai Diabetes Társaság, NICE: angol Egészségminőség Biztosítási Intézet, ADPS: Ausztrál Diabetes Terhességi Munkacsoport, MDT: Magyar Diabetes Társaság

A várandósság vállalása bizonyos körülmények esetén nem tanácsos, ezeket a **19. táblázat** összegzi [35, 221]. E helyütt is hangsúlyozni kívánjuk, hogy az egészségügyi ellátórendszer feladata csak a tanácsadásra korlátozódhat. Annak eldöntése, hogy a kapott tanács figyelembevételével a várandós nő meg kívánja-e tartani terhességét, vagy sem, a gravida kizárólagos joga. Amennyiben tanács ellenére terhessége megtartása mellett dönt, az egészségügyi ellátórendszer feladata a legoptimálisabb gondozás biztosítása.

19. táblázat. A várandósság szakmai szempontok alapján nem tanácsolt cukorbetegségben

- kezelésre nem reagáló, látást veszélyeztető proliferatív retinopathia - a vesefunkció csökkenését eredményező előrehaladott nephropathia - panaszokat okozó gastroparesis - súlyos ischaemiás szívbetegség - magas glikált hemoglobinszint a koraterhességben (HbA1c >10%) - diabeteszes ketoacidosis a koraterhességben - 38 évesnél idősebb cukorbeteg nő, 2 gyermekkel - tinédzser diabetica nem tervezett terhessége

Gesztációs diabetes mellitus (GDM)

A terhesség alatt felismeretlenül maradó emelkedett vércukorszint az anyát és magzatot egyaránt veszélyezteti. Anyai oldalról gyakrabban alakul ki preeclampsia-toxaemia, intrauterin elhalás, koraszülés, magzati oldalról születési időre számított nagy súly (large for gestational age: LGA), szülési trauma, újszülött kori hypoglykaemia, hypocalcaemia, respiratorikus distress szindróma, hyperbilirubinaemia [222]. GDM után 10 évvel közel 50% a diabetes kialakulásának kockázata [223]. GDM-es anyák gyermekeinél nő a fiatalkori elhízás, az IGT és a diabetes rizikója is [221, 222]. Mind ezen okok folytán a terhesség alatti szénhidrátanyagcsere-zavarok időben történő felismerése alapvető jelentőségű.

Ajánlás34
A gesztációs diabetes mellitus (GDM) időben történő felismerése céljából teljes körű terhességi diabetes-szűrést kell végezni. (A)
A jelenleg hatályos nemzeti és nemzetközi ajánlások egységesek a teljes körű terhességi diabetes-szűrés tekintetében, de részben különböznek az alkalmazandó módszert illetően. Számos tudományos társaság - új irodalmi adatok [224] nyomán - kifejtette álláspontját [1, 2, 225, 226, 227, 228, 229, 230], e helyen az MDT által elfogadott állásfoglalást [222] ismertetjük. Az állásfoglalás egy éves felülvizsgálata - az eredeti vállalásnak megfelelően - megtörtént, az interdiszciplináris értekezlet további adatgyűjtést látott szükségesnek és módosításra egyelőre nem tett javaslatot.

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

20. táblázat. Gesztációs diabetes mellitus (GDM) szűrése (az MDT Terhesdiabetológiai Munkacsoportja hatályos állásfoglalása [cit. 222.])

1. Koraterhességben, az 1-12. héten, lehetőség szerint minél előbb, a várandós első laboratóriumi vizsgálata során, manifeszt diabetes szűrése a terhesgondozás új szakmai javaslatának (EMMI rendelet) megfelelően. Javasolt módszer: éhomi vércukorvizsgálat és/vagy random vércukor meghatározás. Terhesség alatt manifesztálódott diabetes kórismézhető*, ha - az éhomi vércukor (vénás plazmában mérve) ≥7,0 mmol/l, és/vagy - random (tetszőleges időpontban vett) vércukor (vénás plazmában mérve) ≥11,1 mmol/l
2. GDM szempontjából nagy kockázatú személyeken (ld. 21. számú táblázat) manifeszt diabetes kizárása után a 16-18. terhességi hét között 75 grammos OGTT végzése szükséges gesztációs hyperglykaemia felismerésére, a 3. pontban felsorolt értékelési szempontokkal. Amennyiben ezen OGTT negatív eredményű, a 24-28. héten megismétlendő.
3. A terhesség 24-28. hetében 75 grammos OGTT végzése (amennyiben korábban manifeszt diabetes kizárható vol**t).** Gesztációs hyperglykaemia áll fenn, ha - az éhomi vércukor (vénás plazmában mérve) ≥5,6 mmol/l és/vagy - a kétórás érték ≥7,8 mmol/l (A cukoroldat elfogyasztása előtt ujjbegyes vércukorméréssel tájékozódó vércukormérés javasolt diabetes kizárására)
4. Rizikócsoportba tartozóknál a 3. pontban felsoroltak szerint negatív OGTT esetén egyéni mérlegelés alapján a terhesség 30-32. hetében ismételt vizsgálat szóba jön

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

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

- anyai életkor >35 év
- BMI >30 kg/m^2
- diabetes előfordulása az elsőfokú rokonok között
- anamnézisben korábbi szénhidrát-anyagcserezavar
- terhelő szülészeti anamnézis (halvaszülés, koraszülés, méhen belüli elhalás, fejlődési rendellenességgel világra hozott gyermek, >4000 g-os, illetve terhességi korra számított nagy magzat világrahozatala)
- ikerterhesség hordozása
- asszisztált reprodukcióval létrejött terhesség

Ajánlás35
A gesztációs diabetes mellitus (GDM) vércukorcsökkentő kezelésének első lépéseként megfelelő étrend és életmód kialakítását (életmódkezelést) kell tanácsolni. (A)
A GDM-es esetek többségében életmódkezelés - kvantált, szénhidrát- és energiatartalmában meghatározott, napi 5-6 alkalomra elosztott étrend, valamint a terhelhetőséghez/edzettséghez igazodó napi gyakoriságú fizikai aktivitás, a testsúly kontrollja - elegendő a kívánt glykaemiás állapot eléréséhez és fenntartásához (**18. táblázat**). A megfelelő étrend célja az anya és a magzat számára szükséges tápanyagok biztosítása, normoglykaemia fenntartása mellett. A ketonuria/ketonaemia elkerülése érdekében az első trimesterben testsúlytól függően napi 140-160 gramm szénhidrát, kb. 1500-1600 kcal (6300 - 6720 kJ) energia bevitele szükséges. Bár a szokásos napi energia felvételt 22-35 kcal/testsúlykg között tartják optimálisnak, a GDM-es terhesek gyakori túlsúlyára tekintettel az esetek jelentős részében ennél kisebb energiabevitel, a terhesség előtti testsúly függvényében akár 12 kcal/testsúlykg-ig terjedő megszorítás lehet szükséges. A második trimestertől kezdve a naponta beviendő energia szükséglete 250-300 kcal-val (1050-1260 kJ) nő. Az étrend ajánlott összetétele nem különbözik a nem-terhes cukorbetegek részére is tanácsolttól [35, 221].

A gyakori, alkalmanként kis szénhidráttartalmú étkezések az étkezés utáni vércukorcsúcs mérséklését szolgálják. A reggeli és a tízórai szénhidrátelosztása a nem-terhesek számára ajánlottól eltér: itt reggelire valamivel kevesebb, tízóraira a reggelivel azonos mennyiségű, vagy valamivel több szénhidrát fogyasztása ajánlott. Cél, hogy a terhesség alatti testsúly növekedése ne legyen több 8 kg-nál. A teherbíró-képességhez igazodó fizikai tevékenység GDM-ben is kifejezetten ajánlott. Javítja az anyagcsere-helyzetet, csökkenti a macrosomia előfordulását, de nem igazolták a császármetszések számát csökkentő hatását [35].

Ajánlás36
Gesztációs diabetesben - ha az önmagában alkalmazott életmódkezelés elégtelen a kívánt glykaemiás állapot biztosítására - inzulin adása javasolt. (C)
Bár a tengerentúli ajánlások megengedik GDM-ben metformin (terhességi B osztály), illetve glibenclamid (terhességi B osztály) adását is [220], a hazai gyakorlat nem támogatja vércukorcsökkentő tablettás kezelés alkalmazását terhességben [35, 221]. Mindkét említett szer ugyanis átjut a placentán, a metformin megjelenik az anyatejben is. Terhességben történő adásukkal hosszú távú biztonságossági adatok ez idő szerint nem állnak rendelkezésre [220].

Mivel a GDM-es esetek többségében közel normális éhomi vércukorszint mellett kifejezett az étkezést követő vércukorszint emelkedése, ha az életmódkezelés nem biztosítja a kívánt glykaemiás kontrollt, napi 1-3 főétkezések előtt (prandiálisan) adandó humán gyorshatású inzulin bevezetése javasolt. (Előfordulhat, hogy csak reggel, máskor reggel és a vacsorához szorulunk inzulin adására.) Ha az éhomi vércukorszint is emelkedett, szükség lehet bázisinzulin, elsősorban humán NPH készítmény adagolására is. Ez utóbbi kezdőadagjaként 4-8 E adása javasolt. Két, reggel és lefekvéskor adott „bázis” inzulin adása az inzulinhatások potenciális interferenciája folytán nem ajánlott. Inzulinkezelés esetén a normoglykaemia eléréséhez szükséges inzulinadag napi 6-7 vércukorméréssel titrálható ki, a napi inzulinigény még túlsúlyos várandósokon sem nagy (átlagosan 12-24 E). GDM-ben csak elvétve kényszerülünk az 1-es típusú diabetesben nem ritka napi 5-7-szeri humán gyorshatású

inzulin alkalmazására (ilyen esetekben feltehetően az 1-es típusú diabetes késői manifesztálódásáról van valójában szó) [221, 231].

Inzulinanalógok adása terhességben általában nem tanácsolható. A kifejezett étkezést követő vércukor-emelkedési tendencia miatt ugyanis kívánatos minél gyakoribb étkezések alkalmazása. Az analóg inzulinokkal végzett kezelési rendszerekben a napi étkezések szokásos száma három, ami esetenként jelentős posztprandiális vércukor-emelkedést okozhat. Az analóg prandiális inzulinok közül az aszpart és a lispro az FDA terhességi „B", a glulisin terhességi „C", az analóg bázisinzulinok közül a detemir terhességi „B", a glargin terhességi „C" kategóriájú, terhességi C besorolású ez idő szerint a degludek inzulin is. Inzulinpumpa-kezelés alkalmazását GDM-ben semmilyen megfontolás nem támogatja. Önmagában a terhesség nem indikáció a pumpakezelés megkezdésére pregesztációs cukorbetegségben sem, de inzulinpumpán lévő pregesztációs cukorbetegek pumpakezelése rendezett anyagcsere-állapot esetén folytatható [35, 221].

Ajánlás37
Gesztációs diabetes esetén a szülést követően - leghamarabb a szülés után 6-12 héttel - az anyagcsere ismételt vizsgálata szükséges (reklasszifikáció). (A)
A GDM későbbi diabetes fokozott kockázatát jelző állapot. Fontos az anyagcsere tisztázása már a szülést követően. A reklasszifikáció eszköze az OGTT, amelyet két időpontban, a 0. és a 120. percben vett minta vércukorszintjének meghatározásával kell végezni [35, 221]. Az értékelés a nem-terhes állapotban szokásos határértékekkel történik. Tekintettel arra, hogy a vörösvértestek turnovere még a szülést követő időszakban is fokozott, a HbA1c-érték megtévesztően alacsony lehet, ezért ilyenkor a szénhidrát-anyagcsere megítélésére nem alkalmas [35].

Ajánlás38
A pregesztációs és gesztációs diabetes mellitus kezelése interdiszciplináris szakellátást és gondozást igényel, ezért az érintett nők olyan intézetbe irányítandók, ahol a megfelelő feltételek rendelkezésre állnak. (E)
A pregesztációs és gesztációs diabetes mellitus kezelése team-munkát igényel, ami során az előzőekben említetteken túlmenően az alábbi körülményekre is figyelemmel kell lenni.

Vérnyomás
Normotensiv személyeken terhességben a vérnyomás kis mértékben csökken a nem-terhes állapothoz képest. Terhesség során felismert, illetve krónikus hypertoniás személyek kezelési célértéke 110-129 Hgmm-es systolés, illetve 65-79 Hgmm-es diastolés érték. Az ennél alacsonyabb érték az uteroplacentaris keringést veszélyeztetheti [220]. Terhességben a vérnyomás kezelésére elsősorban methyldopa választandó, ennek kiegészítésére adható labetalol, diltiazem, clonidin és prazozin is. Diuretikumok rendszeres adása kerülendő, mert csökkenti az anyai plazmavolument és károsíthatja az uteroplacentaris perfúziót [220, 232, 233]. A potenciálisan teratogén ACE-gátlók és ARB-csoportú szerek nem alkalmazhatók terhesség alatt.

Lipidértékek
A terhesség LDL-koleszterin és trigliceridszint emelkedéssel jár, utóbbi azonban 11,0 mmol/l-es értékéig gyógyszeres kezelést nem igényel. Familiaris hypercholesterinaemia fennállásakor legfeljebb epesavkötő gyanták adása engedhető meg a koleszterinszint gyógyszeres csökkentéseként. A >11,0 mmol/l-t meghaladó trigliceridszintel járó állapotok gyógyszeres kezelése azonos a nem-terhes állapotban követendővel [232]. Bár több, változó esetszámú kohorsz-vizsgálatban az első trimesterben adott statinok teratogén hatása nem volt megerősíthető, prospektív, randomizált vizsgálatok hiányában e gyógyszercsoport adása terhességben ellenjavallt [232, 233, 234].

Vércukormérés, HbA1c-mérés
Mind pregesztációs, mind gesztációs diabetesben az éhomi, a pre- és a posztprandiális vércukorértékek szoros követése kívánatos. Rendszeres időközönként javasolt a hosszabb távú anyagcserehelyzet ellenőrzése is. A HbA1c-érték tekintetében - a hypoglykaemia-kockázat csökkentése érdekében - a 6,0-6,5% közötti tartomány elérésére célszerű törekedni. Megengedhető a <6,0% érték célul kitűzése, ha nem kívánt vércukoresés biztosan elérhető és a várandós szoros ellenőrzése biztosított. Indokolt esetben <7,0%-os HbA1c-érték is elfogadható, ha az ennél szorosabb célérték esetén hypoglykaemiák fordulnak elő [220, 235]. Miután terhességben a vörösvérsejtek turnovere felgyorsult (az alacsonyabb félélet-idő miatt a HbA1c-érték alacsonyabb lehet a nem-

terhes állapothoz képest), a HbA1c-érték helyett a megelőző 2-3 hét átlagos vércukorszintjét tükröző szérum fruktózamin mérése javasolt [220].

Vércukor-önellenőrzés cukorbetegségben

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

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

A vércukor-önellenőrzés céljait 1-es és 2-es típusú diabetesben a **22. táblázat** foglalja össze [43].

22. számú táblázat A vércukor-önellenőrzés céljai 1-es és 2-es típusú diabetesben [Forrás: Czupryniak L, et al: Diabetes Technol Ther 2014, cit. 43, módosítva]

Speciális célok	1-es típusú diabetes	2-es típusú diabetes
Éhomi/étkezés előtti és posztprandiális vércukor mérése	✓	✓
Inzulindózis változtatása	✓	✓ inzulinnal kezeltek körében
Hypoglykaemia megelőzése	✓	✓ inzulinnal vagy szulfanilureával kezeltek körében
Fokozottabb ellenőrzés fizikai aktivitás, interkurrens betegség esetén	✓	✓
Silent hypoglykaemia felismerése	✓ hypoglykaemia-érzéketlenség esetén	✓ hypoglykaemia-érzéketlenség esetén
Vércukor hirtelen változásának felismerése, annak gyanúja esetén	✓	✓

A rendszeres vércukor-önellenőrzést végzők gondozását tovább segíti az internet alapú, telemedicinális rendszer, amely átlagok, tendenciák, mérési naplók, grafikonok, statisztikai adatok megjelenítésével támogatja a minél jobb glykaemiás kontroll elérését [236, 237].

Ajánlás39

A vércukor-önellenőrzés minden cukorbeteg számára ajánlott a diabetes-gondozás keretén belül. (E)

A vércukor-önellenőrzés lehetőségének kifejlesztését és fokozatos térnyerését követően csak néhány évnek kellett eltelnie ahhoz, hogy a módszer hazánkban is a cukorbeteg-gondozás szerves részévé váljon [238]. A módszer napjainkra világméretekben elterjedt, bár jelentős különbségek észlelhetők az egyes országok, régiók gyakorlata között [239]. A hazai diabetológia lehetőségei ezen a téren jók, azonosak az európai, fejlett országokéval. A vércukor-önellenőrzés segíti mind az 1-es típusú, mind a 2-es típusú diabetesben szenvedőket a hypoglykaemiás epizód felismerésében, a hyperglykaemiás anyagcsere-kisiklás időben történő azonosításában, az antidiabetikus terápia aktuális élethelyzethez történő igazításában. A vércukor-önellenőrzés alapvető fontosságú gesztációs diabetes esetén is (ld. Diabetes és várandósság c. fejezet). Széles körű szakmai vita után ma úgy látjuk, hogy a rendszeres vércukor-önellenőrzés 1-es típusú és inzulinnal kezelt 2-es típusú diabetesben jobb anyagcsere-helyzetet eredményez, ami a szövődmények visszaszorításához vezethet el. Inzulinnal nem kezelt 2-es típusú diabetesben a szervezett, ún. strukturált vércukor-önellenőrzés - a betegoktatás részeként - szintén jobb anyagcsere-helyzetet eredményezhet [240, 241, 242, 243]. Mind ezek miatt a vércukor-önellenőrzést már évek óta a cukorbetegek széles köre, gyakorlatilag minden cukorbeteg számára ajánljuk [34].

Ajánlás40

A vércukor-önellenőrzés gyakoriságát, módját, gyakorlati kivitelezését egyénre szabottan kell megállapítani. (A)
A vércukor-önellenőrzés gyakorlati ajánlása igazodik a diabetes típusához és a választott terápiához [43, 44]. Fontos mérlegelendő körülmény, hogy az adott terápia növeli-e a hypoglykaemia kockázatát vagy sem. Cukorbetegek gondozása során alapvető körülmény az egyéni tulajdonságokat figyelembe vevő kezelési elv, amely a vércukor-önellenőrzés egyénre szabott voltát is jelenti.

1-es típusú diabetes
Alaphelyzetben naponta indokolt a mérés éhomra, étkezések előtt, étkezések után és lefekvéskor. További mérés indokolttá válhat inzulinpumpa használatakor, hypoglykaemia-érzéketlenség esetén, gépjárművezetéskor, fizikai aktivitás, interkurrens betegség, várandósság esetén, ill. a napi szokásos életmód megváltozásakor [43].

2-es típusú diabetes, inzulinterápia
- bázis-bolus kezelési rendszer: az elv azonos az 1-es típusú diabetesnél leírtakkal.
- premix inzulin: alaphelyzetben éhomi mérés naponta, egy további mérés lépcsőzetesen változó időpontban. További mérések indokolttá válnak szulfanilurea-terápia, hypoglykaemia tünetei, gépjárművezetés, fizikai aktivitás, várandósság, napi szokásos életmód megváltozása, ill. magas HbA1c-érték esetén.
- bázis-inzulin: alaphelyzetben éhomi vércukor naponta, egy étkezés utáni vércukor naponta, lefekvés előtti mérés hetente. További mérések indokolttá válnak szulfanilurea-terápia, hypoglykaemia tünetei, gépjárművezetés, fizikai aktivitás, várandósság, napi szokásos életmód megváltozása, ill. magas HbA1c-érték esetén.

2-es típusú diabetes, inzulinterápia nélkül
- monoterápiás vagy kombinációs kezelés, amelyben szulfanilurea vagy glinid szerepel: alaphelyzetben napi egyszeri mérés és heti egyszeri rövid profil. További mérések indokolttá válnak hypoglykaemia tünetei, gépjárművezetés, fizikai aktivitás, terhesség, napi szokásos életmód megváltozása, ill. magas HbA1c-érték esetén.
- monoterápiás vagy kombinációs kezelés szulfanilurea vagy glinid nélkül: alaphelyzetben heti egyszeri rövid profil. További mérések indokolttá válnak hypoglykaemia tünetei, fizikai aktivitás, várandósság, ill. magas HbA1c-érték esetén.
- életmód-terápia: alaphelyzetben havonta egy rövid profil. További mérések indokolttá válnak hypoglykaemia tünetei, fizikai aktivitás, interkurrens betegség, várandósság esetén.

Ajánlás41
Az 1-es típusú diabetesben szenvedő valamennyi cukorbeteg számára szükséges a rendszeres vércukor-önellenőrzés, amely az intenzív konzervatív inzulinterápia (ICT) és a pumpakezelés alapvető elemét képezi. (A)
A DCCT volt az első tanulmány, amely felhívta a figyelmet arra, hogy 1-es típusú cukorbetegségben szenvedők körében az intenzív konzervatív inzulinterápia (ICT) vagy a pumpakezelés (versus konvencionális inzulinkezelés) számottevően jobb anyagcsere-helyzetet biztosít, hozzájárulva az idült szövődmények kialakulásának megakadályozásához, ill. progressziójuk lassításához [93]. A kezelésnek szerves részét képezte a szisztematikusan kivitelezett vércukor-önellenőrzés és a talált értékek alapján történt inzulindózis-adaptálás. Az eredmények megismerése (1993) óta minden 1-es típusú cukorbeteg számára egyértelműen ajánlott a vércukor-önellenőrzés, amely megteremtette a betegek számára az önmenedzselés lehetőségét is.

Ajánlás42
A 2-es típusú diabetesben szenvedő, inzulinnal kezelt cukorbetegek számára ajánlott a rendszeres vércukor-önellenőrzés. (B)
A 2-es típusú diabetesben alkalmazandó vércukor-önellenőrzés klinikai hasznosságát több vizsgálat, köztül Cochrane-adatok elemzése során tanulmányozták [244, 245, 246]. Az irodalomban az ilyen vizsgálatokban elkülönítve analizálják az inzulinnal kezelt és nem kezelt 2-es típusú cukorbetegeket. Egyértelmű, hogy az inzulinnal kezelt 2-es típusú cukorbetegek profitálnak a vércukor-önellenőrzésből, mert jobb anyagcserehelyzet és a késői szövődmények visszaszorítása érhető el a rendszeres vércukor-önellenőrzést végző (versus nem végző), inzulinnal kezelt 2-es típusú cukorbetegek körében [247, 248].

Ajánlás43

A 2-es típusú diabetesben szenvedő, inzulinkezelésben nem részesülő cukorbetegek számára az ún. strukturált formában kivitelezett vércukor-önellenőrzés javasolt (C).

Az inzulinkezelésben nem részesülő 2-es típusú cukorbetegek körében végzett vércukor-önellenőrzés klinikai hasznosságáról az irodalmi állásfoglalás kevésbé egyöntetű [43, 44]. Találhatók a vércukor-önellenőrzés hasznosságát támogató és azt kétségbe vonó tanulmányok is, a támogató tanulmányok [249, 250, 251, 252] többségben vannak. Ugyanakkor egyértelmű az állásfoglalás a tekintetben, hogy a vércukor-önellenőrzés hasznossága (anyagcsere-kontroll javulása és/vagy a hypoglykaemia-kockázat csökkenése) csak a strukturált betegoktatás keretén belül képzelhető el [43, 253]. Ez azt jelenti, hogy minden esetben meg kell találni azt a módot, amellyel a mért értékek jelentősége a betegek számára kommunikálható. Csak így remélhető, hogy a rendszeres vércukor-önellenőrzés nem a mért adatok gyűjtését, hanem azok hatékony felhasználását jelenti a jobb anyagcsere-helyzet elérése, a hypoglykaemia elkerülése érdekében. Az irodalomban vitatott, hogy ebben a betegcsoportban a vércukor-önellenőrzés hozzájárul-e az idült szövődmények megelőzéséhez, vagy sem.

Ajánlás44

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

A vércukor-önellenőrzésre használt készülékek pontossága, megbízhatósága nagy jelentőségű. A legújabb, 2013-ben publikált ISO kritériumok szigorodtak a korábbi, 2003-ban kelt változathoz képest [254, 255]. Ma a vércukormérő készülékek pontosságának megállapításához az ISO 15197 (2013) kritériumait kell használni. A kérdést azért kell komolyan venni, mert több országban elterjedőben vannak olyan készülékek, amelyeknek eredete bizonytalan, pontossága kétséges, ezek használata nyilvánvalóan nem preferálható. A szakirodalomban 2010-2014 között legalább 6 tanulmány foglalkozott az elérhető vércukormérő készülékek pontosságával, de a vizsgált készülékeknek csupán 14-67%-a felelt meg az ISO 15197 (2013) előírásainak [44]. Újabb adatok ismételten felhívták a figyelmet a vércukormérők megbízhatóságának fontosságára [256]. Legutóbb egy nagy klinikai tanulmányt menetközben kellett újraszervezni, miután kiderült, hogy a betegeknek kiadott vércukormérő készülékek az alacsony tartományban megbízhatatlanul mértek [257, 258]. A legújabb, hazánkban forgalmazott vércukormérők pontosságát már az ISO 15197 (2013) kritériumai szerint állapítják meg [259].

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

A vércukor-önellenőrzés legkorszerűbb módszerét a folyamatos szövetiglukóz-monitorozási rendszer (CGMS: continuous glucose monitoring system) jelenti, a részleteket ld. a Folyamatos szövetiglukóz-monitorozási rendszer c. fejezetben.

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

A glukózmonitorozásra alkalmas első, engedélyezett eszköz a Minimed által kifejlesztett CGMS volt, amely csaknem 20 éve Magyarországon is megjelent. A glukózoxidáz-alapú szenzor az extracelluláris folyadék glukóztartalmát méri. A kapilláris glukózmeghatározással, a kalibrálással együtt a CGMS által mért értékek megfelelően tükrözik a vércukorszintet. A szenzor glukózoxidáz-alapú platinaelektróda. A glukózoxidáz katalizálja a glukóz oxidációját az interstitialis folyadékban és ez elektromos áramot generál. Ezt az elektromos változást (áramot) kábel vezette az első monitorokba, amelyek 10 másodpercenként analizálták az adatokat, és az átlagértékek alapján ötpercenként megadták a glukózkoncentrációt. Ez napi 288 mérést jelentet, ezek megfelelő pontosságát a beteg glukométer által mért kapilláris vércukorszinttel történő napi négy kalibrálása biztosította. Ez az eszköz még nem szolgáltatott real-time adatokat és csak 72 órán át mért. A modern eszközök már több mint 168 óráról szolgáltatnak adatokat, de használatos olyan implantálható CGM is, amely több hónapot lefed [260, 261, 262, 263].

A mai CGM-eszközök többsége real-time, azaz folyamatosan mutatja a glukózértékeket, riaszt a hypoglykaemiás és hyperglykaemiás kilengések esetén. A CGM-eszközök másik hányada intermittálóan szolgáltat adatokat és nem riaszt. Az isCGM (intermittently scannig CGM), más néven „flash" CGM esetében az intersticiális glukózértékeket egy 0,4 mm-nél vékonyabb, bőr alá helyezett szenzorfilamentum méri. Ez a CGM 2014-től nagyon népszerűvé vált Európában. A FreeStyle Libre első változatában riasztásra még nem volt

lehetőség, a beteg intermittálóan olvashatta le az értékeket, ha a szenzorhoz közelítette a leolvasó eszközt. Az adatokat számítógépre is le lehet tölteni. A legújabb ilyen eszközök már riasztásra is képesek. A szenzorok gyárilag kalibráltak, nem igényelnek vércukor-önellenőrzés révén történő kalibrálást. Összevetve a vércukor-önellenőrzés értékeivel, ezeknek a CGM-eszközöknek a pontossága elfogadható, de a pontosság csökken a magas, ill. alacsony glukózértékeknél.

Mivel az intersticiális folyadék és a vénás plazma glukózkoncentrációja között jelentős különbség lehet gyorsan változó glukózértékeknél, a terápiás döntések meghozatala előtt vércukor-önellenörzésre lehet szükség bizonyos CGM-rendszereknél. Ma már több olyan CGMS is forgalomban van, amely nem igényel vércukor-önellenőrzést a terápiás döntések előtt [264, 265].

A CGM optimális használatának alapfeltétele, hogy mind a beteg, mind az egészségügyi dolgozó, a gondozó munkacsoport kellő ismeretek birtokában legyen. Edukáció nélkül hiába kap a beteg rengeteg adatot, azokat nem tudja felhasználni. Fontos, hogy a beteg és a gondozó orvos hatékonyan át tudja tekinteni az adatokat és azokat megfelelően interpretálja. A CGM használatának gyakoriságát a betegek specifikus igényei és céljai határozzák meg [260].

A CGM-adatok elemzésére többféle módon nyílik lehetőség, erre a célra több paramétert konstruáltak. Ezek közül leggyakrabban az alábbiakat használják: átlagos glukózértékek, a hypoglykaemiás tartományban töltött idő, a céltartományban töltött idő (time in range), a hyperglykaemiás tartományban töltött idő. Leginkább a standardizált elemzések adnak lehetőséget a megfelelő terápiás döntések meghozatalához. Ezek közül kiemelkedik az AGP (ambulatory glucose profile). A CGM-adatokból becsülhető a HbA1c értéke, ezt korábban becsült eHbA1c-nek (estimated HbA1c), nevezték, ma a GMI (glucose management indicator) fogalma használatos. Nemzetközi konszenzus fogalmazott meg ajánlásokat a CGM-adatok interpretációjáról, leletezéséről [266, 267].

A CGM-et használó 1-es típusú cukorbetegeknél a szenzorhasználat gyakorisága a legjobb prediktora a HbA1c-csökkenés mértékének. A csökkenés a 25 év feletti betegeknél a legnagyobb. Várandós cukorbetegeknél különös jelentőséggel bír a normoglykaemia biztosítása, a hyperglykaemiás, ill. hypoglykaemiás kilengések elkerülése. Kellő adat gyűlt már össze a CGMS terhesség alatti használatáról, hasznáról is [268, 269]. Általánosságban véve nem vitatható, hogy a CGM - megfelelő használat esetén - javítja a cukorbetegek életminőségét és életkilátását [265].

A vércukor-önellenőrzés az elmúlt két-három évtizedben az inzulinkezelés integráns részévé vált az inzulinnal kezelt betegek körében, elsősorban 1-es típusú diabetesben. Az elmúlt években egyre több betegnél a CGM vette át ezt a szerepet. A modern inzulinpumpák és CGM-rendszerek integrálása lehetővé tette, hogy megszülessenek az első „closed loop" rendszerek. A mesterséges hasnyálmirigy rendszerekben (AP: arteficial pancreas) a CGM-adatai alapján megfelelő algoritmusok segítségével lehetőség nyílik az automatikus inzulinadagolásra. Ezek kereskedelmi forgalomban még nem kaphatók, de számos vizsgálatban már bizonyították hatékonyságukat. Érdekes jelenség, hogy megjelentek az ún. csináld magad (do it yourself - DIY) closed loop eszközök, ami azt jelenti, hogy a betegek, ill. más közreműködök a kereskedelemben megvásárolható pumpákból, CGM-rendszerekből, elérhető algoritmusok segítségével saját maguk építenek fel ilyen rendszereket.

Az Egyesült Államokban már több mint 3 éve kereskedelmi forgalomba került a több biztosító által támogatott Minimed 670G, amely ún. hybrid closed loop szisztéma. Ezekben a rendszerekben a bázis inzulin adagolása már automatikusan történik. Az eredmények szerint sikerült a HbA1c-értékeket és a hypoglykaemiák számát csökkenteni, különös tekintettel az éjszakai hypoglykaemiákra [270].

Az eddigi legnagyobb, leghosszabb CGM-vizsgálat (COMISAR) eredményei szerint 1-es típusú cukorbetegek körében a real-time CGM az inzulinadagolás módjától függetlenül jobb eredményeket biztosít a HbA1c és a hypoglykaemiák számának csökkentésében, mint az SMBG. Ezt úgy is megfogalmazták, hogy a CGM melletti napi többszöri inzulinadagolás hatékonyabb lehet, mint a CGM nélküli pumpakezelés [271].

Fontos hazai fejlemény, hogy az 1-es típusú diabetesben szenvedők számára megadott feltételek esetén 2020-tól kezdődően Magyarországon emelt (98%) vagy normatív (80%) támogatással rendelhető a CGM.

Ajánlás45
Real-time CGM használata javasolt
- **az inzulinpumpa-kezelést vagy bázis-bolus kezelési rendszert alkalmazó gyermekeknél, serdülőknél annak érdekében, hogy optimalizálni lehessen a vércukorértékeket és csökkenteni lehessen a hypoglykaemiák veszélyét; (A)**
- **25 évnél idősebb, 1-es típusú diabetesben szenvedő cukorbetegek pumpakezelése vagy ICT rendszerű kezelése során a glykaemiás kontroll javítása és a hypoglykaemia-események csökkentése érdekében; (B)**
- **azoknál az inzulinnal kezelt betegeknél, akiknél a hypoglykaemia-érzet jelentősen csökkent, vagy hiányzik; (A)**
- **azoknál a betegeknél, akiknél gyakoriak a hypoglykaemiás epizódok, vagy ismételten súlyos hypoglykaemiát szenvedtek el. (A)**

A Continuous Glucose Study Group Trial volt az első vizsgálat, amely bizonyította 1-es típusú cukorbetegnél a CGMS előnyeit. Azóta számos vizsgálat kellő evidenciával alátámasztotta a CGMS használatát. Hypoglykaemia-érzet hiánya és/vagy gyakori hypoglykaemiás periódusok esetében a vércukor-önellenőrzés mellett a CGMS segít a hypoglykaemiás epizódok azonosításában, megszüntetésében (A). A CGMS használata javasolt a 25 évesnél idősebb, 1-es típusú cukorbetegek ICT kezelése során, a módszer hozzájárul a HbA1c-értékek csökkentéséhez (A). Fiatalabb betegeknél (gyermekeknél, tinédzsereknél, fiatal felnőtteknél) ez az összefüggés nem ilyen erős, a siker mértéke korrelál az eszköz folyamatos használatával, az adherenciával. Ebben a betegcsoportban kevesebb evidencia áll rendelkezésre a HbA1c csökkentésére vonatkozóan (B). Amennyiben a betegek már sikeresen használták a CGMS-et, akkor az eszköz további használata javasolható magasabb életkorban is (E). A CGM által nyújtott előnyök korrelálnak a betegek együttműködésével, a kezeléssel kapcsolatos adherenciával. (B) A real-time CGM hatékonyan használható 1-es típusú diabetesben szenvedő várandósok HbA1c-értékeinek és az újszülöttek paramétereinek javításában is. (B) A CGM megfelelő használata érdekében elengedhetetlen a betegek kezdeti edukációja, későbbi folyamatos oktatása, kontrollja, tréningje és támogatása. (E)

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

A 2-es típusú cukorbetegségben szenvedők gondozása a komplex háziorvosi ellátás keretében valósulhat meg a legeredményesebben, a szakorvosi ellátórendszernek konzultáció céljából elérhetőnek kell lennie. Helyes, ha inzulinkezelésben részesülő, ill. szövődménnyel terhelt 2-es típusú cukorbetegek, valamint az 1-es típusú cukorbetegek, ill. a terhes diabetikák diabetes-szakambulancián állnak gondozás alatt, szorosan együttműködve a háziorvossal.

Ajánlás46
A cukorbetegek időszakos, rendszeres ellenőrzése, gondozása a diabetes felismerésétől kezdődően életük végéig indokolt. (A)
A sok időt és egyéni törődést igénylő feladat feltételezi a jól képzett, önállóan (is) dolgozó diabetológiai szakápoló (edukátor), ill. dietetikus jelenlétét a szakgondozást végző munkacsoportban [272, 273], ezt egyébként a hazai minimumfeltétel-rendszer rendelete elő is írja.

A cukorbeteg gondozás célja:
- az akut tünetek megszüntetése;
- a glykaemiás kontroll javítása;
- a beteg önmenedzselési képességének segítése;
- a jó életminőség tartós biztosítása;
- a szövődmények kialakulásának megelőzése;

- a fennálló szövődmények kezelése.

A cukorbeteg-gondozás keretében megvalósítandó feladatok attól függnek, hogy a beteget első alkalommal látjuk-e, vagy ismételten jelenik meg a szakrendelésen.
A diabetes felismerésekor, illetve a beteg első megjelenésekor tisztázandó körülmények, ill. elvégzendő feladatok:

- anamnézis (családi is, nőknél szülészeti események), táplálkozási és életmódi szokások, foglalkozás, fizikai aktivitás, iskolai végzettség, korábbi gyógyszeres kezelés tisztázása;
- teljes körű fizikális vizsgálat: testsúly, testmagasság, haskörfogat, vérnyomás mérése, a láb vizsgálata (talp, deformitások, gombásodás, perifériás artériák tapintása, neuropathia ellenőrzése hangvillával), BMI meghatározása;
- szemfenék (gyakorlott szemész általi) vizsgálata, tágított pupillák mellett;
- laboratóriumi vizsgálatok: HbA1c; vércukor éhomra és posztprandiálisan, szérum össz-cholesterin, HDL-cholesterin, LDL-cholesterin (mérve vagy becsülve), triglycerid, kreatinin, eGFR, vizeletvizsgálat (vizeletcukor és -aceton, üledék, szükség esetén vizelettenyésztés, kvantitatív albuminürítés [microalbuminuria])
- a betegoktatás megkezdése;
- dietetikai tanácsadás;
- az orális antidiabetikumok alkalmazásának elmagyarázása (ha aktuális);
- inzulinterápia beállítása (ha szükséges), az ehhez szükséges injekciózási technika megtanítása;
- vércukor-önellenőrzés jelentőségének elmagyarázása (ha aktuális: megtanítása);
- dohányzással kapcsolatos tanácsadás;
- a rendszeres fogorvosi ellenőrzés fontosságának hangsúlyozása.

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

Minden orvos-beteg találkozáskor elvégzendő:

- az oktatás folytatása,
- testsúly és haskörfogat mérése, BMI meghatározása,
- vérnyomásmérés,
- éhomi és posztprandiális vércukormérés, önellenőrzést végző betegnél a kezelési napló alapján az anyagcsere-vezetés megbeszélése,
- terápiahűség értékelése, erősítése

Évente legalább egy alkalommal elvégzendő:

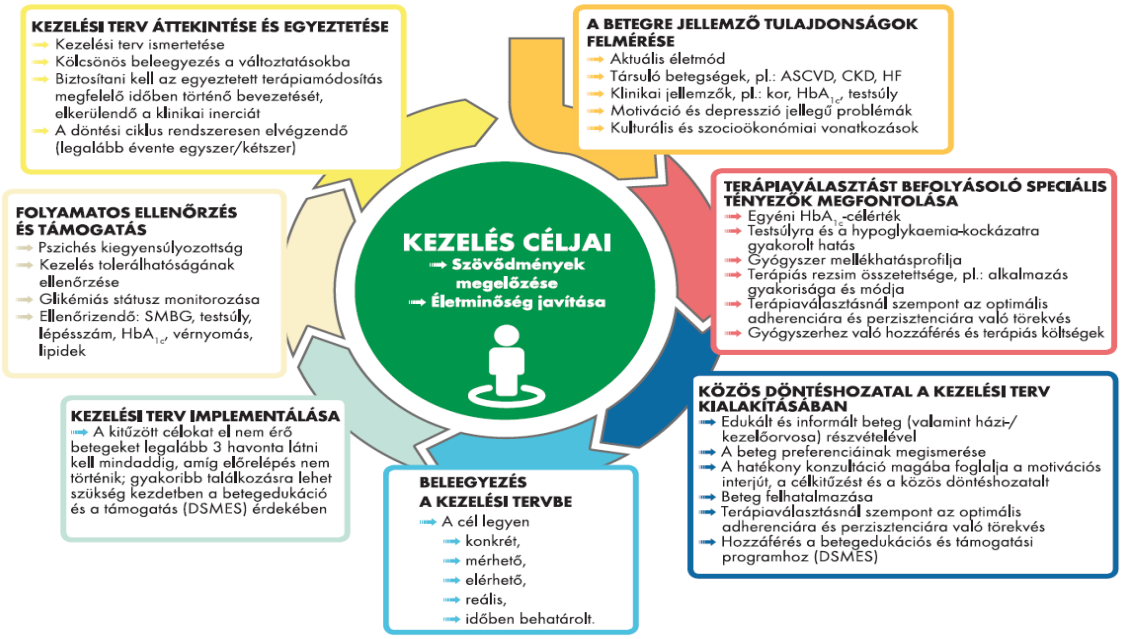
- teljes körű vizsgálat (mint első alkalommal), különös tekintettel a láb vizsgálatára,
- a szemfenék ellenőrzése,
- teljes körű laboratóriumi vizsgálat (mint első alkalommal),
- a kezelés áttekintése,
- az önellenőrzési technika ellenőrzése,
- az étrendi és táplálkozási ismeretek áttekintése.

A HbA1c vizsgálata (laboratóriumi méréssel) évi 3-4 alkalommal javasolt, a kezelési célértéket egyénileg kell a beteg számára meghatározni. A szérum lipidek vizsgálata általában évente egy alkalommal szükséges. Kóros vérzsírszintű és/vagy antilipaemiás kezelésben részesülő egyének esetében ennél gyakoribb vizsgálat indokolt. A vérkép, a vesefunkció vizsgálata évente 2-3 alkalommal javasolt.

Ajánlás47
Minden cukorbeteget a diabetes felismerésétől kezdve rendszeres és strukturált edukációban kell részesíteni. (B)
A páciensedukáció a cukorbeteg-gondozás nélkülözhetetlen eleme. A diabetes önmenedzselését segítő edukáció (diabetes self-management education - DSME) és támogatás (diabetes self-management support - DSMS) hatékonyságát a diabétesszel kapcsolatos készségek javulását, a szénhidrát-anyagcsere paramétereinek változását a gondozási folyamat részeként kell értékelni [4, 274, 275, 276]. Az edukáció betegcentrikus legyen, figyelembe

kell venni a páciens igényeit, szocio-kulturális helyzetet, iskolázottságát. A kezelési terv kialakításában közös döntéshozatal szükséges, ennek elemei: edukált és motivált beteg, a betegpreferenciák feltárása, a hatékony konzultáció, mely magába foglalja a motivációs interjút, a célkitűzést és a közös döntéshozatalt. Ehhez szükséges a beteg felhatalmazása és hozzáférés az edukációs programokhoz. Segítségül az ún. SMART célok meghatározása szolgál (SMART: Specific, Measurable, Achievable, Realistic, Time limited (konkrét, mérhető, elérhető, reális, időben behatárolt célok). A kitűzött célokat el nem érő betegeket általában háromhavonta látni kell mindaddig, amíg előrelépés nem történik. A betegcentrikus vércukorcsökkentő kezelés döntési ciklusait 2-es típusú diabetesben a **7. ábra** tünteti fel [5]. Mivel az edukáció az anyagcserehelyzet javulását eredményezi, hosszabb távon a szövődmények kialakulásának kockázatát csökkenti, indokolt, hogy e tevékenységet a betegellátást finanszírozó intézmény (biztosító) a támogatott tevékenységi körbe bevonja.

7. ábra. A betegcentrikus vércukorcsökkentő kezelés döntési ciklusai 2-es típusú diabetesben [Forrás: Davies MJ, et al Diabetes Care 2018; cit.5.]



ASCVD: atherosclerotic cardiovascular disease (ateroszklerotikus eredetű kardiovaszkuláris betegség), CKD: chronic kidney disease (idült vesebetegség), HF: heart failure (szívelégtelenség), DSMES: Diabetes Self-Management Education and Support (diabetes önmenedzselési edukáció és támogatás), SMBG: Self-Monitoring of Blood Glucose (vércukor-önellenőrzés)

A diabetes megelőzésének lehetőségei

A két alapvető diabetes-típus megelőzési lehetőségei élesen eltérnek egymástól.

Az 1-es típusú diabetes megelőzése

Noha a családi anamnézisben szereplő 1-es típusú diabetes, az autoantitest (ICA, GADA, IA-2) pozitivitása és az intravénás glukózra bekövetkező első, gyorsfázisú inzulinválasz kiesése előrejelzik az 1-es típusú diabetes kialakulását, jelenleg az orvostudomány nem ismer olyan megelőzési módszert, amely hatékonyan, biztonságosan és mellékhatástól mentesen biztosítaná az 1-es típusú diabetes megelőzését. Napjainkban - bár ismereteink egyre bővülnek - az 1-es típusú diabetes megelőzése nem megoldott, azaz a klinikai gyakorlatban az 1-es típusú diabetes prevenciója jelenleg nem tekinthető realitásnak [277, 278].

A 2-es típusú diabetes megelőzése

A 2-es típusú diabetest ma a szakirodalom megelőzhető betegségnek tartja [279, 280]. A megelőzésének leghatékonyabb eszköze az életmód-terápia: megfelelő táplálkozással a kívánatos testsúly elérése és/vagy megtartása, valamint a rendszeres fizikai aktivitás [281]. A prevenciós tevékenység a cukorbetegség kialakulása vonatkozásában nagy kockázattal rendelkező személyek felkutatására, szűrésére és adott esetben kezelésére irányul. A 2-es típusú diabetes és kórmegelőző állapotai vonatkozásában fokozott kockázatot jelentő állapotokat a **23. táblázat** összegzi.

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

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

Ajánlás48
A 2-es típusú diabetes és kórmegelőző állapotai felkutatása céljából szűrővizsgálat végzése javasolt; a szűrővizsgálat történhet 75 g glukózzal végzett, előírás szerinti OGTT-vel, vagy standard módszerrel mért HbA1c-érték meghatározásával. (A)
Klinikai körülmények között a fokozott kockázatú egyéneknél (ld**. 23. táblázat**) a 2-es típusú diabetes/prediabetes felismerése érdekében a szűrővizsgálat előírás szerinti OGTT végzését vagy a HbA1c-érték standard laboratóriumi módszerrel történő meghatározását jelenti. A vizsgálatnak ki kell terjednie a klasszikus kardiovaszkuláris kockázati tényezők (lipidek) meghatározására is. Az OGTT kapcsán a plazmainzulin-szint meghatározásnak szakmai indoka nincs.

Populációs szinten, kisebb-nagyobb kohorszokban kockázatalapú szűrés javasolt, ami azt jelenti, hogy első lépcsőben egy egyszerű kérdőívvel azonosítjuk a fokozott kockázatú egyéneket és laboratóriumi vércukor-meghatározást csak a fokozott kockázatúak körében végzünk. Költséghatékonysága, egyszerűsége és nemzetközileg validált jellege miatt első lépésként a FINDRISC kérdőív használata ajánlott, amely jól használható a háziorvosi gyakorlatban, az alapellátás szintjén is [48]. A FINDRISC kérdőív alapján nagy kockázattal rendelkező személyek (összpontszám >12) esetében 75 g glukózzal előírás szerinti OGTT végzendő [19]. Kardiovaszkuláris betegség gyanúja esetén a szív- és érrendszer állapota a szükséges vizsgálatok elvégzésével tisztázandó. A testtömeg-index meghatározása mellett a haskörfogat mérése, a vérnyomás, a lipidértékek ellenőrzésével együtt fontos a dohányzás, táplálkozási szokások és életmódi tényezők regisztrálása is.
A diabetesszűrés gyakorisága a mindenkor hatályos vonatkozó jogszabályhoz igazodik (alapellátás szintjén negatív esetben a szűrés háromévente ismétlendő; ha prediabetes vagy 2-es típusú diabetes igazolható, akkor a kiemelt egyént kezelésbe kell vonni, ami - a helyzethez igazodva - minden esetben életmód-terápiát, szükség esetén gyógyszeres kezelést jelent).

A gesztációs diabetesben szenvedők szülés utáni időszakos ellenőrzése, diabetesszűrése indokolt, a részletek a Diabetes és várandósság c. fejezetben lelhetők fel.
A diabetesszűrés gyakorlati vonatkozásait a **24. táblázat** tünteti fel.

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

Kockázati tényező	Szűrés gyakorisága
életkor ≥45 év	mindenki szűrendő, negatív esetben 3 évente ismétlendő
GDM és szülést követő negatív OGTT után	1-2 évente
prediabetes	évente
életkor <45 év, de BMI ≥25 kg/m^2 és - elsőfokú rokon diabeteszes, vagy - előzmények között ateroszklerotikus érbetegség (koronáriák, carotisok, PAD), vagy - hypertonia, vagy - diszlipidémia, vagy - PCOS a kórelőzményben BMI ≥40 kg/m^2	3 évente

Ajánlás49
Prediabetes fennállása esetén az érintett egyéneknek életmód-terápiás tanácsokat kell adni a 2-es típusú diabetes megelőzése, késleltetése érdekében (A)
Kellően kivitelezett, randomizált, kontrollált klinikai tanulmányok különböző népcsoportokban (Kína, Finnország, Egyesült Államok) igazolták, hogy életmód-terápiával (diétával és fokozott fizikai aktivitással) IGT-s, testsúlyfelesleggel rendelkező egyének körében a 2-es típusú diabetes kialakulása számottevően visszaszorítható [282, 283, 284]. Az intervenció (életmód-terápia) előnye hosszú időn keresztül, a randomizált tanulmány zárása utáni periódusban is észlelhető [285, 286, 287].

Ajánlás50
Életmód-terápia mellett a metformin adása szóba jön prediabetesben a 2-es típusú diabetes visszaszorítása érdekében. (B)
Az irodalomban számos gyógyszerrel folyt prevenciós tanulmány. IGT stádiumában lévő testsúlyfelesleggel rendelkező egyének esetében a 2-es típusú diabetes kialakulásának kockázata visszaszoríthatónak bizonyult akarbóz [288], valsartan [289], orlistat [290] adásával, gesztációs diabetesben szenvedők körében a pioglitazon bizonyult hatékonynak [291]. IFG vagy IGT stádiumában lévő egyének esetében glargin adásával csökkenthető volt a 2-es típusú diabetes kialakulása [187]. Hazánkban - az alkalmazási előírás alapján - egyedül a metformin adható prediabetesben. Adása megfontolandó (életmód-terápia mellett) elsősorban akkor, ha a BMI >35,0 kg/m^2, ha a kor <60 év, és nőknél, ha az anamnézisben GDM szerepel. A várható hatást (a 2-es típusú diabetes kialakulásának kockázatcsökkenését) az Egyesült Államokban végzett nagy klinikai tanulmány [284] igazolta, ahol a metformin hatékonysága a tanulmányban kivitelezett életmód-terápiához viszonyítva szerényebb eredményességű volt.

Ellátási folyamat algoritmusa (ábrák):
Nem készült.

VII. JAVASLATOK AZ AJÁNLÁSOK ALKALMAZÁSÁHOZ

1. Az alkalmazás feltételei a hazai gyakorlatban

A cukorbeteg-ellátás, a cukorbeteg-gondozás a háziorvosi tevékenység egyik alapeleme. Konzultációt igénylő esetekben a háziorvos munkáját a diabetológiai szakellátó-rendszer segíti. A cukorbetegek ellátásában speciális helyzetben (pl: diabetes és terhesség), ill. szövődmények (szemészeti, renális, angiológiai, kardiológiai, neurológiai szövődmények) esetén a társszakmák képviselői szerepet kapnak.
A 2-es típusú diabetes megelőzhető betegség. A prevenció megvalósítása csak társadalmi összefogással valósulhat meg, önmagában az egészségügy szereplői ezzel a feladattal nem tudnak megbirkózni a siker reményében.

Az MDT 2011-ben kidolgozta és megjelentette a Nemzeti Diabetesprogramot [292], azt a hatóság képviselőinek bemutatta. A Nemzeti Diabetesprogram javaslatot tett az ellátás korszerűsítésére, a megelőzés gyakorlati kivitelezésére. A hatóság a Nemzeti Diabetesprogrammal egyetértett, de anyagi erőforrást nem állt módjában mellé rendelni. A program sorsát ez az alapvető körülmény meghatározta.
A Nemzeti diabetesprogram 2011 célkitűzései az alábbiak voltak:
- A nagyfokú kockázattal rendelkező egyének felismerése, s körükben a diabetes és a kardiovaszkuláris kockázat csökkentésének elérése.
- A diabetes és kockázati tényezőinek tudatosítása a lakosság körében.
- A megfelelő terápia időben történő biztosítása a szűrés során diabeteszesnek bizonyult betegek számára.
- A cukorbeteg-gondozás szakmai és szervezeti színvonalának fejlesztése.
- A cukorbetegséggel kapcsolatos kutatás támogatása.

A cukorbeteg-gondozás szakmai és szervezeti színvonalának fejlesztése terén az alábbi célokat tűzték ki:
- A diabetológiai minősítés jogi helyzetének rendezése - megoldódott a diabetológiai licencvizsga bevezetésével.
- A cukorbeteg-ellátás finanszírozásának felülvizsgálata - permanens gond, hogy a cukorbeteg-gondozás során elszámolható tevékenységek alacsony finanszírozásban részesülnek, ennek következtében önállóan működő diabetológiai szakellátó helyek csak veszteségesek lehetnek (s ezért bezárnak), a kórházi mellett működő ambulanciák veszteségét az osztály működése kompenzálja, de az áldatlan helyzet napi nézeteltérés forrása a legtöbb intézetben.
- A diabetológiai szakápoló-képzés folytonosságának biztosítása - az MDT ezt továbbra is végzi, szép sikerrel.
- A podiáter-képzés elindítása - 2015-ben Miskolcon elindult az első évfolyam.
- A diabetes szakellátó-rendszer további építése - háziorvosi szinten feltehetően a csoportpraxis kiépítése jelenthet megoldást.
- Dietetikusok diabetológiai továbbképzése - az MDT több tanfolyamot szervezett.
- Diabetológiai szakápolók folyamatos továbbképzése - az MDT ebben szerepet vállalt több továbbképzés keretén belül.
- A páciens-edukáció szervezeti körülményeinek és finanszírozási feltételeinek felülvizsgálata - az egyik legsúlyosabb gond, hogy a páciens-edukáció (ami a betegség felismerésekor alapvető jelentőségű, szerepe azonban az életre szóló betegség lefolyásának egyes periódusaiban ismételten komoly hangsúlyokat kap) nem részesül finanszírozásban (ami példátlan Európa más országaihoz viszonyítva). Az egészségügyi szakápolók, orvosok és dietetikusok ezen a téren kifejtett tevékenysége nem alapulhat önkéntes lelkesedésen.
- A gesztációs diabetes szűrésének teljes körűvé tétele, a diabeteses terhesek felkészült centrumban történő ellátásának biztosítása - ez gyakorlatilag megvalósult.
- Az idült szövődmények szűrését biztosító diagnosztikai eszköztár bővítése (nonmidriatikus fundusfoto telemetrikus értékelése) - szemész kollégákkal együttműködve elindult hazánkban.
- Minőségbiztosítás meghonosítása - háziorvosi praxisokban a hatóság bevezette.
- A cukorbetegek esélyegyenlőségi elvének folyamatosan hangsúlyozása.
- Az MDT központi oktató, továbbképző és betegellátó centrumának létrehozása - ez még várat magára.

1.1. Ellátók kompetenciája (pl. licence, akkreditáció stb.), kapacitása

A cukorbeteg-ellátás helyzete 2019-ben Magyarországon

A 2-es típusú diabetes mellitus gondozása alapesetben a háziorvos önálló betegellátási feladatkörébe tartozik, szakorvosi javaslatot igénylő terápiaváltás szükségessége esetén konzílium keretében kéri meg a javaslatot. A háziorvos munkáját alapvetően nehezíti, hogy erős leterheléssel dolgoznak, a betegre fordított rendelési idő minimális, általánosságban csak egy kisegítő egészségügyi dolgozót tud foglalkoztatni. Így az újonnan felismert 2-es típusú diabetesben oly fontos dietetikai ismeretek átadására megfelelő módon alig szokott sor kerülni. Az antidiabetikumok egyre bővülő tárházából mindössze metformin és szulfanilurea felírását kezdeményezhetik, a korszerűbb készítmények inicializálásához szakorvosi javaslatot kell kérniük a szakellátó hálózattól.
Helyes, ha az 1-es típusú diabetesben szenvedők gondozását alapvetően a szakellátó hálózat végzi, a háziorvosokkal együttműködve. Indokolt, hogy előrehaladott szövődményben szenvedő betegek kezelése - gondozása terén a specialisták (nefrológusok előrehaladott veseszövődmény, angiológusok érszövődmény, kardiológusok akut kardiológiai események, szemészek előrehaladott szemészeti szövődmények esetén) érdemben bekapcsolódjanak a cukorbeteg - ellátásba. Ebben a stádiumban a diabetológiai gondozás helyesen

már a szakellátó helyeken történik. A terhes diabetikák diabetológiai gondozása ezzel a feladattal foglalkozó szakellátó helyeken történhet csak.

1.2. Speciális tárgyi feltételek, szervezési kérdések (gátló és elősegítő tényezők, és azok megoldása)

A diabetológiai szakellátó helyek rendszere 2019-ben Magyarországon.
Az előzményekhez tartozik, hogy az MDT saját kezdeményezés nyomán 1996-ban létrehozta a diabetológiai minősítést, és nyilvántartásba kezdte venni (akkreditálta) a diabetológiai szakellátó helyeket. Közel 500 kolléga (döntő többségben belgyógyászok, kisebb hányadban gyermekgyógyászok és más társszakmák képviselői) szereztek minősítést. A nyilvántartott diabetológiai szakellátó-helyek száma országosan 200-210 közötti.
Jelentős változás következett be 2014-ben, amikor a hatóság megteremtette a diabetológiai licenc törvényi feltételeit. A korábban diabetológiai minősítést szerzettek szinte kivétel nélkül (mintegy 500 fő) megszerezte a diabetológiai licencet (ezzel egy időben az MDT diabetológus minősítési képzése, vizsgáztatása megszűnt). A licenc megszervezésével összefüggő továbbképzés, vizsgáztatás folyamatos a négy egyetem keretein belül, a diabetológiai licenccel rendelkezők száma 2019-ben közel 700 főre tehető.
A diabetológiai szakellátó helyek minimumfeltételét a hatóság rendeletben írta elő mintegy 7-8 évvel ezelőtt. A szakellátó helyek nyilvántartását, akkreditálását az MDT továbbra is végzi, az adminisztratív nyilvántartás 2019-ben megújult.
A jövőben a diabetológiai licenchez kötött tevékenységek meghatározása és hatósági elfogadása az egyik szakmai feladat.

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

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

1.4. Egyéb feltételek

Nincs

2. Alkalmazást segítő dokumentumok listája

2.1. Betegtájékoztató, oktatási anyagok

Betegedukációnál hasznosítható honlapok
http://www.diabet.hu (Itt a páciensoldalon megtalálható a „Teljes élet cukorbetegen” kiadvány és több, fontos betegtájékoztató anyag)
http://www.diabetes.hu
http://diabforum.hu
http://www.learningaboutdiabetes.org
https://www.niddk.nih.gov/health-information/health-communicationprograms/ndepPages/index
https://www.diabeteseducator.org/about-aade/media-center/press-releases/press-releases/2015/08/31/new-website-for-the-american-association-of-diabetes-educators-is-named-by-sitefinity-as-one-of-the-top-5-websites-of-the-quarter
https://www.diabeteseducator.org
http://www.dce.org/public-resources/diabetes/

2.2.Tevékenységsorozat elvégzésekor használt ellenőrző kérdőívek, adatlapok

FINDRISC kérdőív – letölthető: www.diabet.hu

2.3. Táblázatok

1. táblázat. Kardiovaszkuláris kockázati kategóriák cukorbetegségben (Forrás: Cosentino F, et al: Eur Heart J 2020; 41: 255-323. cit. 6.)
2. táblázat. A bal kamrai diszfunkció klinikai megjelenési formái (fenotípusai) diabetesben (Forrás: Cosentino F, et al: Eur Heart J 2020; 41: 255-323. cit. 6.)

3. táblázat. A veseműködés stádiumai az eGFR alapján
4. táblázat. Az OGTT (orális glukóztolerancia teszt) helyes kivitelezésének kritériumai
5. táblázat. A normális glukóztolerancia és a szénhidrátanyagcsere-zavarok diagnosztikai kritériumai (WHO, 2006)
6. táblázat. A HbA1c-érték kategóriái az ADA ajánlása alapján (Forrás: American Diabetes Association: Diabetes Care 2019; 42: Suppl 1: S1-S193.)
7. táblázat. A szénhidrátanyagcsere-zavarok etiológiai klasszifikációja (WHO, 2006) [cit. 2.]
8. táblázat. A heveny anyagcsere-kisiklás formái 2-es típusú diabetesben
9. táblázat. A metformin alkalmazásának biztonsági előírásai
10. táblázat. A 2-es típusú diabetes vércukorcsökkentő kezelésének választásakor mérlegelendő körülmények
11. táblázat. Az antidiabetikumok hatástani felosztása
12. táblázat. A 2-es típusú diabetes kezelésében használatos antidiabetikumok adásakor mérlegelendő körülmények
13. táblázat. Preferálandó antidiabetikus terápia 2-es típusú diabetesben
14. táblázat. Az antidiabetikumok dózisai a vesefunkció (eGFR-érték) függvényében (a mértékegység nélküli számok az eGFR kitüntetett értékeit jelölik)
15. táblázat. Az elhízás konzervatív kezelése és a súlyleadást segítő műtétek kimeneti mutatói. A Svéd Obesitas Vizsgálat (SOS) 10 éves adatai, az értékek a %-os változást jelzik (Sjöström L, et al, 2004; cit. 216.)
16. táblázat. Bariátriai műtétre való alkalmasság sebészi szempontjai [cit. 202, 218.]
17. táblázat. A prekoncepcionális gondozás feladatai az alapellátásban és az intenzív, interdiszciplináris szakellátásban
18. táblázat. Várandósság alatt követendő „vércukor-célértékek” különböző társaságok ajánlásában (Forrás: Baranyi É, et al: Diabetologia Hungarica 2019; 27: 241-8, cit. 235.)
19. táblázat. A várandósság szakmai szempontok alapján nem tanácsolt cukorbetegségben
20. táblázat. Gesztációs diabetes mellitus (GDM) szűrése (az MDT Terhesdiabetológiai Munkacsoportja hatályos állásfoglalása [cit. 222.])
21. táblázat. Gesztációs diabetes mellitus (GDM) szempontjából fokozott kockázatú egyének
22. táblázat. A vércukor-önellenőrzés céljai 1-es és 2-es típusú diabetesben [Forrás: Czupryniak L, et al: Diabetes Technol Ther 2014, cit. 43, módosítva]
23. táblázat. A 2-es típusú diabetes/prediabetes vonatkozásában fokozott kockázatot jelentő állapotok
24.táblázat. A 2-es típusú diabetes/prediabetes szűrésének gyakorlati vonatkozásai

2.4. Algoritmusok

1. ábra. A glukózanyagcsere rendellenességei: típusok és stádiumok
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
4. ábra. Az inzulinterápia intenzifikálása 2-es típusú diabetesben (kiindulási helyzet: bázisinzulin-terápia)
5. ábra. Antidiabetikum-választás krónikus vesebetegségben szenvedő, újonnan felfedezett, vagy már metforminnal kezelt 2-es típusú cukorbeteg esetében [Forrás: Sarafidis P, et al: Nephrol Dial Transplant 2019; 34: 208-230. (cit. 47.) - módosítva]
6. ábra. Antidiabetikum-választás krónikus vesebetegségben szenvedő 2-es típusú cukorbeteg esetében, amennyiben a beteg már metformin és/vagy szulfanilurea kezelés mellett más antidiabetikumo(ka)t is kap [Forrás: Sarafidis P, et al: Nephrol Dial Transplant 2019; 34: 208-230. (cit. 47.) - módosítva]
7. ábra. A betegcentrikus vércukorcsökkentő kezelés döntési ciklusai 2-es típusú diabetesben [Forrás: Davies MJ, et al Diabetes Care 2018; cit.5.]

2.5. Egyéb dokumentum

Nem készült.

3. A gyakorlati alkalmazás mutatói, audit kritériumok

Diabetesben a végkimeneteli mutatók a diabetes micro- és macrovascularis szövődményeinek végállapotát jelentik (végstádiumú veseelégtelenség, vakság, alsó végtagi amputáció, szívinfarctus, stroke). Miután kialakulásuk általában több éves folyamat következménye, elemzésük csak hosszú távon célszerű.

A köztes kimeneteli mutatók a diabetes-specifikus végállapotokat megelőző patológiás elváltozásokat jelentik, ezek közé tartoznak a szemen észlelhető eltérések (retinopathia súlyossági foka), a lábon megjelenő elváltozások (pl. talpi fekély), ill. kóros neurológiai vizsgálati leletek, a micro- vagy macroalbuminuria, és az eGFR-érték. Köztes kimeneteli mutatóként értékelik az anyagcsere-kontroll fokát (HbA1c-érték), a hypoglykaemia és ketoacidosis előfordulási gyakoriságát, ill. a macrovascularis kockázati tényezők (szérum lipidek, vérnyomás, testtömeg-index, haskörfogat, carotis-falvastagság) alakulását.

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

- HbA1c-meghatározás évenkénti száma (kívánalom inzulinnal kezeltek körében évente 4, inzulinnal nem kezeltek körében évente 2 mérés)
- inzulinnal kezeltek körében a vércukor-önellenőrzést végzők aránya (kívánalom: 90%)
- teljes körű laboratóriumi ellenőrzés (beleértve az eGFR és a microalbuminuria meghatározást is) évente egyszer (kívánalom: 100%)
- szemfenék-vizsgálat évente egyszer (kívánalom: 90%)
- neuropathia-vizsgálat (hangvilla) a láb megtekintése évente egyszer (kívánalom: 100%)
- EKG-vizsgálat évente egyszer (kívánalom: 90%)
- fizikális vizsgálat (antropometriai paraméterek), vérnyomásmérés évente egyszer (kívánalom: 100%)
- dietoterápiás alapismeretek biztosítása újonnan felismert cukorbetegek részére (kívánalom: 100%)

VIII. IRÁNYELV FELÜLVIZSGÁLATÁNAK TERVE

Az egészségügyi szakmai irányelvvel kapcsolatos aktuális szakirodalom és hazai ellátó környezet nyomon követéséért, a változások azonosításáért és az aktualizálás elvégzéséért (ha szükséges) a Belgyógyászat, endokrinológia, diabetes és anyagcserebetegségek Szakmai Kollégium tagozata/tanácsa felel.
Tervezett felülvizsgálat: a szakmai irányelv érvényességének lejártakor.
Soron kívüli felülvizsgálat: a szakmai irányelv érvényességén belül bármikor, ha a szakmai irodalomban, vagy az ellátói környezetben olyan mértékű változás következne be, amely indokolná azt, hogy a felülvizsgálatra a tervezett felülvizsgálat időpontjánál korábban kerüljön sor.

IX. IRODALOM

1. WHO: Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Report of a WHO consultation. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva, 1999. Magyar nyelvű szöveghű fordítása: Diabetologia Hungarica 2000; 8 (Suppl 2): 1-29.
2. World Health Organization: Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycaemia. Report of a WHO consultation. WHO, Geneva, 2006.
3. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al: Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care 2012; 35: 1364-1379.
4. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al: Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: A patient-centered approach: Update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care 2015; 38: 140-149.
5. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G, et al: Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association

(ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care 2018; 41: 2669-2701.; Diabetologia 2018; 61: 2461-2498 (szimultán közlés).

6. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, et al; ESC Scientific Document Group: 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. Eur Heart J 2020; 41: 255-323. Corrigendum: Eur Heart J ehz828, doi.org/10.1093/eurheartj/ehz828
7. American Diabetes Association: Standards of medical care in diabetes – 2019. Diabetes Care 2019; 42: Suppl 1: S1-S193.
8. Decsi T: A bizonyítékokon alapuló orvoslás (egyetemi tankönyv). Medicina Kiadó, Budapest, 2011.
9. Jermendy Gy: Evidence-based medicine: az első tizenöt év tapasztalatai. LAM 2007; 17: 154-159.
10. Jermendy Gy: Tényeken alapuló orvostudomány: fény- és árnyoldalak a diabetológiában. Diabetologia Hungarica 2013; 21: 135-144.
11. International Diabetes Federation: IDF Diabetes, 7th ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2015. http://www.diabetesatlas.org Letöltés: 2016. szept. 1.
12. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B, Karuranga S, Unwin N, et al; IDF Diabetes Atlas Committee: Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. Diabetes Res Clin Pract 2019 Nov; 157:107843. doi: 10.1016/j.diabres.2019.107843.
13. Jermendy G, Nádas J, Szigethy E, Széles G, Nagy A, Hídvégi T, et al: Prevalence rate of diabetes mellitus and impaired fasting glycemia in Hungary – cross-sectional study on nationally representative sample of people aged 20-69 years. Croat Med J 2010; 51: 151-156.
14. IDF Atlas 6 ed. 2014. www.idf.org/sites/default/files/DA-regional-factsheets-2014_FINAL.pdf letöltés: 2016. júl 24.
15. Jermendy Gy, Kempler P, Abonyi-Tóth Zs, Rokszin Gy, Wittmann I.: A cukorbeteg-ellátás mutatóinak alakulása Magyarországon 2001-2014 között: az Országos Egészségügyi Pénztár adatbázis-elemzésének célja és módszertana. Orv Hetil 2016; 157: 1259-1265.
16. Kempler P, Putz Zs, Kiss Z, Wittmann I, Abonyi-Tóth Zs, Rokszin Gy, Jermendy Gy: A 2-es típusú diabetes előfordulása és költségterheinek alakulása Magyarországon 2001-2014 között – az Országos Egészségbiztosítási Pénztár adatbázis-elemzésének eredményei. Diabetologia Hungarica 2016; 24: 177-188.
17. Jermendy G, Kiss Z, Rokszin G, Abonyi-Tóth Z, Wittmann I, Kempler P: Decreasing incidence of pharmacologically treated Type 2 diabetes in Hungary from 2001 to 2016: A nationwide cohort study. Diabetes Res Clin Pract 2019 Jul 19; 155:107788. doi: 10.1016/j.diabres.2019.107788.
18. Jermendy Gy, Kiss Z, Rokszin Gy, Abonyi-Tóth Zs, Wittmann I, Kempler P: Antidiabetikummal kezelt 2-es típusú cukorbetegek epidemiológiai adatai Magyarországon 2016-ban – központi regiszter adatbázisának elemzése. Diabetologia Hungarica 2019; 27: 205-211.
19. Winkler G, Hidvégi T, Vándorfi Gy, Balogh S, Jermendy Gy: Kockázatalapú diabetesszűrés háziorvosi praxisokban, felnőtt egyének körében. Diabetologia Hungarica 2011; 19: 111-122.
20. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC): Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 population-based studies with 4.4 million participants. Lancet 2016; 387: 1513-1530.
21. Jansson SP, Fall K, Brus O, Magnuson A, Wändell P, Östgren CJ, et al: O: Prevalence and incidence of diabetes mellitus: a nationwide population-based pharmaco-epidemiological study in Sweden. Diabet Med 2015; 32: 1319-1328.
22. Józan P: Fordulat a halandóságban és az életkilátásokban, epidemiológiai korszakváltás Magyarországon? Orv Hetil 2003; 144: 451-460.
23. Józan P: Rendszerváltozás és epidemiológiai korszakváltás Magyarországon. Orv Hetil 2012; 153: 662-677.
24. Alberti G, Zimmet P, Shaw J, Bloomgarden Z, Kaufman F, Silink M: Type 2 diabetes in the young: the evolving epidemic: the International Diabetes Federation consensus workshop. Diabetes Care 2004; 27: 1798-1811.
25. Körner A, Madácsy L: Rising tide of type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance among Hungarian children and adolescents. Diabetologia Hungarica 2002; 10 Suppl 2: 22-27.

26. Barkai L, Kiss Z, Rokszin G, Abonyi-Tóth Z, Jermendy G, Wittmann I, et al: Changes in the incidence and prevalence of type 1 and type 2 diabetes among 2 million children and adolescents in Hungary between 2001 and 2016 – A nationwide population-based study. Arch Med Sci 2020; 16: 34-41.
27. Magliano DJ, Islam RM, Barr ELM, Gregg EW, Pavkov ME, Harding JL, et al: Trends in incidence of total or type 2 diabetes: systematic review. BMJ 2019 Sep 11; 366: l5003. doi: 10.1136/bmj.l5003
28. Gyűrűs É, Soltész Gy: Az 1-es típusú diabetes mellitus incidenciája Európában, a EURODIAB adatai alapján. LAM 2004; 14: 399-404.
29. Gyürüs É, Patterson CC, Soltész Gy. és a Magyar Gyermekdiabetes Epidemiológiai Munkacsoport: „Folyamatosan emelkedő vagy csúcsok és fennsíkok?" A gyermekkori 1-es típusú diabétesz incidenciája Magyarországon. Orvosi Hetilap 2011; 152: 1989–2009.
30. Gyűrűs EK, Patterson C, Soltész G; Hungarian Childhood Diabetes Epidemiology Group: Twenty-one years of prospective incidence of childhood type 1 diabetes in Hungary - the rising trend continues (or peaks and highlands?). Pediatr Diabetes 2012; 13: 21-25.
31. Pánczél P, Külkey O, Luczay A, Bornemisza B, Illyés Gy, Halmos T, et al: Hasnyálmirigy-szigetsejt elleni antitestek vizsgálata a klinikai gyakorlatban. Orv Hetil 1999; 140: 2695-2701.
32. Hosszúfalusi N, Vatay A, Rajczy K, Prohászka Z, Pozsonyi E, Horváth L, et al: Similar genetic features and different islet cell autoantibody pattern of latent autoimmune diabetes in adults (LADA) compared with adult-onset type 1 diabetes with rapid progression. Diabetes Care 2003; 26: 452-457.
33. Egészségügyi Minisztérium szakmai irányelve a diabetes mellitus kórismézéséről, a cukorbetegek kezeléséről és gondozásáról a felnőttkorban. Egészségügyi Közlöny LIX. évf. 21. szám. 2935-2990. oldal.
34. Egészségügyi Minisztérium szakmai irányelve a diabetes mellitus kórismézéséről, a cukorbetegek kezeléséről és gondozásáról a felnőttkorban. Diabetologia Hungarica 25: 3-77, 2017.
35. Egészségügyi Minisztérium szakmai irányelve a diabetes mellitus kórismézéséről, a cukorbetegek kezeléséről és gondozásáról a felnőttkorban. www.diabet.hu Letöltés: 2019. dec. 16.
36. Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, Rossing P, Mingrone G, Mathieu C, et al: 2019 update to: Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care 2020; 43: 487-493.; Diabetologia 63: 221-228, 2020; szimultán közlés.
37. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, Blonde L, Bloomgarden ZT, Bush MA, et al: Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm - 2016 executive summary. Endocr Pract 2016; 22: 84-113.
38. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, Blonde L, Bloomgarden ZT, Bush MA, et al: Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm - 2019 Executive summary. Endocr Pract 2019; 25 :69-100.
39. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee, Harper W, Clement M, Goldenberg R, Hanna A, Main A, Retnakaran R, et al; Steering Committee for Canadian Diabetes Association 2013 Clinical Practice Guidelines for Prevention and Management of Diabetes in Canada: Policies, Guidelines and Consensus Statements: Pharmacologic Management of Type 2 Diabetes-2015 Interim Update. Can J Diabetes 2015; 39: 250-252.
40. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee: Pharmacologic Management of Type 2 Diabetes: 2016 Interim Update.Can J Diabetes 2016; 40: 484-486. Erratum in: Can J Diabetes 2017; 41: 247.
41. Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee: Diabetes Canada 2018 clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada. Can J Diabetes 2018; 42(Suppl 1): S1-325.
42. Rydén L, Grant PJ, Anker SD, Berne C, Cosentino F, Danchin N, et al: ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Eur Heart J 2013; 34: 3035-3087.

43. Czupryniak L, Barkai L, Bolgarska S, Bronisz A, Broz J, Cypryk K, et al: Self-monitoring of blood glucose in diabetes: from evidence to clinical reality in Central and Eastern Europe - Recommendations from the International Central-Eastern European Expert Group. Diabetes Technol Ther 2014; 6: 460-475.
44. Bailey TS, Grunberger G, Bode BW, Handelsman Y, Hirsch IB, Jovanovič L, et al: American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology: 2016 Outpatient Glucose Monitoring Consensus Statement. Endocr Pract 2016; 22: 231-261.
45. Danne T, Nimri R, Battelino T, Bergenstal RM, Close KL, DeVries JH, et al: International consensus on use of continuous glucose monitoring. Diabetes Care 2017; 40: 1631-1640.
46. Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, Amiel SA, Roy Beck R, et al: Clinical targets for continuous glucose monitoring data interpretation: Recommendations from the international consensus on time in range. Diabetes Care 2019; 42: 1593-1603.
47. Sarafidis P, Ferro CJ, Morales E, Ortiz A, Malyszko J, Hojs R, et al: SGLT-2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists for nephroprotection and cardioprotection in patients with diabetes mellitus and chronic kidney disease. A consensus statement by the EURECA-m and the DIABESITY working groups of the ERA-EDTA. Nephrol Dial Transplant 2019; 34: 208-230. Erratum in: Nephrol Dial Transplant 2019 Aug 9. pii: gfz137. doi: 10.1093/ndt/gfz137
48. Lindström J, Tuomilehto J: The diabetes risk score. A practical tool to predict diabetes risk. Diabetes Care 2003; 26: 725-731.
49. Jermendy Gy, Hidvégi T, Vándorfi Gy, Winkler G: A 2-es típusú diabetes és előállapotainak szűrése – módszertani megfontolások, hazai lehetőségek. Orv Hetil 2010; 151: 689-695.
50. Li J, Bergmann A, Reimann M, Bornstein SR, Schwarz PEH: A more simplified Finnish diabetes risk score for opportunistic screening of undiagnosed Type 2 diabetes in a German population with a family history of the metabolic syndrome. Horm Metab Res 2009; 41: 98-103.
51. International Expert Committee: International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. Diabetes Care 2009; 32: 1327–1334.
52. Report of a World Health Organization Consultation. Use of glycated haemoglobin (HbA1c) in the diagnosis of diabetes mellitus. Diabetes Res Clin Pract 2011; 93: 299-309.
53. Sherwani SI, Khan HA, Ekhzaimy A, Masood A, Sakharkar MK: Significance of HbA1c test in diagnosis and prognosis of diabetic patients. Biomark Insight 2016; 11: 95-104.
54. Vásárhelyi B: Hemoglobin-A1c-szint-mérés: analitikai vonatkozások és ezek jelentősége a klinikai döntéshozatalban. Orv Hetil 2016; 157: 753-757.
55. Nathan DM, Davidson MB, DeFronzo RA, Heine RJ, Henry RR, Pratley R, et al: American Diabetes Association: Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance: implications for care. Diabetes Care 2007; 30: 753–759.
56. Jermendy Gy: A praediabetes klinikai jelentősége. Magyar Belorv Arch 2009; 62: 435-444.
57. Tabák AG, Herder C, Rathmann W, Brunner EJ, Kivimäki M: Prediabetes: a high-risk state for diabetes development. Lancet 2012; 379: 2279-2290.
58. Reaven GM: Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. Diabetes 1988; 37: 1595-1607.
59. Després JP, Lemieux I: Abdominal obesity and metabolic syndrome. Nature 2006; 444: 881-887.
60. Halmos T, Kautzky L, Suba I: Mítosz vagy valóság? A metabolikus szindróma legújabb szemlélete. Tudomány Kiadó, Budapest, 2011.
61. Reaven GM: The metabolic syndrome: is this diagnosis necessary? Am J Clin Nutr 2006; 83: 1237-1247.
62. Grundy MS: Does the metabolic syndrome exist? Diabetes Care 2006; 29: 1689-1692.
63. Kahn R, Buse J, Ferrannini E, Stern M: The metabolic syndrome: time for a critical appraisal. Joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetologia 2005; 48: 1684-1699.
64. Simmons RK, Alberti KG, Gale EA, Colagiuri S, Tuomilehto J, Qiao Q, et al: The metabolic syndrome: useful concept or clinical tool? Report of a WHO Expert Consultation. Diabetologia 2010; 53: 600-605.
65. Borch-Johnsen K, Wareham N: The rise and fall of the metabolic syndrome. Diabetologia 2010; 53: 597-599.
66. A metabolikus szindróma klinikai jelentősége 2011-ben. A Magyar Diabetes Társaság Metabolikus Munkacsoportjának állásfoglalása (szerk: Jermendy Gy, írta: Barkai L, Halmos T, Hidvégi T, Jermendy Gy, Korányi L, Madácsy L, Pados Gy, Winkler G). Diabetologia Hungarica 2011; 19: 161-172.

67. American Diabetes Association (ADA): Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 2011; 34: S62–9.
68. Jermendy Gy: Az antihyperglykaemiás terápia deeszkalációja 2-es típusú diabetesben – amikor a kevesebb több. Orv Hetil 160: 1207-1215, 2019.
69. American Diabetes Association: Standards of medical care in diabetes-2019. Diabetes Care 2019; 42 (Suppl 1): S24-25.
70. Hattersley AT, Greeley SAW, Polak M, Rubio-Cabezas O, Njølstad PR, Mlynarski W, et al: ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: The diagnosis and management of monogenic diabetes in children and adolescents. Pediatr Diabetes 2018; 19 (Suppl 27): 47–63.
71. Pánczél P, Hosszúfalusi N, Vatay Á, Horváth L, Karczagi V, Horváth R, et al: Mitochondrialis génmutációhoz társuló diabetes mellitus: az első magyarországi család leírása. Diabetologia Hungarica 2004; 12: 199-206.
72. Jermendy G, Balogh I, Gaál Z: HNF-4-α-mutáció okozta monogénes diabetes mellitus (MODY-1) első hazai esete. Orvosi Hetilap 2016; 157: 469-473.
73. www.diabet.hu/munkacsoportok Letöltés: 2019. dec. 15.
74. Shields BM, McDonald TJ, Ellard S, Campbell MJ, Hyde C, Hattersley AT: The development and validation of a clinical prediction model to determine the probability of MODY in patients with young-onset diabetes. Diabetologia 2012; 55: 1265-1272.
75. Pearson ER, Flechtner I, Njølstad PR, Malecki MT, Flanagan SE, Larkin B, et al; Neonatal Diabetes International Collaborative Group: Switching from insulin to oral sulfonylureas in patients with diabetes due to Kir6.2 mutations. N Engl J Med 2006; 355: 467–477.
76. Gaál Z, Bakó B, Gárdus D, Gaál B, Spisák N, Balogh I: Neonatalis diabetes hátterének felnőttkori identifikálása. Diabetologia Hungarica 2013; 21: 7-14.
77. Gaal Z, Klupa T, Kantor I, Mlynarsky W, Albert L, Tolloczko J, et al: Sulfonylurea use during entire pregnancy in diabetes because KCNJ11 mutation: A report of two cases. Diabetes Care 2012; 35: e1.
78. Evert AB, Dennison M, Gardner CD, Garvey WT, Lau KHK, MacLeod J. et al: Nutrition therapy for aduls with diabetes and prediabetes. A consensus report. Diabetes Care 2019; 42: 731-754.
79. American Diabetes Association website. Get smart on carb counting. www.diabetes.org/nutrition/understanding-carbs/carb-counting. Accessed 2019 Aug. 13.
80. Evert AB, Boucher JL, Cypress M, Dunbar SA, Franz MJ, Mayer-Davis EJ, et al: Nutrition therapy recommendations for the management of adults with diabetes. Diabetes Care 2013; 36: 3821-3842.
81. American Diabetes Association: Obesity management for the treatment of type 2 diabetes. Diabetes Care 2016; 39 (Suppl 1): S47-S51.
82. Hemmingsen B, Gimenez-Perez G, Mauricio D, Roqué I Figuls M, Metzendorf M: Diet, physical activity or both for prevention or delay of type 2 diabetes mellitus and its associated complications in people at increased risk (review). Cochrane Database of Systematic Reviews 2017; 12: art. No CD003054. DOI: 10.1002/14651858.CD003054.pub.4
83. Kelly T, Dyson P (eds): Evidence-based nutrition guidelines for the prevention and management of diabetes. Diabetes UK 2011 May
https://www.diabetes.org.uk/Documents/Reports/nutritional-guidelines-2013-amendment-0413.pdf
84. Manjunath CN, Rawal JR, Irani PM, Madhu K: Atherogenic dyslipidemia. Ind J Endocrinol Metab 2013; 17: 969-976.
85. American Diabetes Association: Nutrition recommendations and interventions for diabetes. A position statement of the American Diabetes Association 2008; 31 (Suppl 1): S61-S78.
86. Hasan T, Sultana M, Shill LC, Purbva NH, Sultana S: Effect of glycemic index and glycemic load on type 2 diabetes mellitus. Intern J Heath Sci 2019; 9: 259-265.
87. Gerő L, Hidvégi T, Winkler G: Édesítőszerek a cukorbetegek diétájában – mit és mennyit fogyaszthat a beteg? Diabetol Hung 2016; 24 (1): 7-14.
88. Hamasaki H: Daily physical activity and type 2 diabetes: a review. World J Diabetes 2016; 7: 243-251.
89. Horváth M: Fizikai aktivitás (in: Winkler G, Baranyi É /szerk./: Gyakorlati diabetológia 2010., Melánia Kiadó, Budapest, 2010.) pp. 73-85.
90. Reiner M, Niermann C, Jekauc D, Will A: Long-term health benefits of physical activity − a systematic review of longitudinal studies. BMC Public Health 2013 Sep 8; 13: 813. doi: 10.1186/1471-2458-13-813

91. Nádas J, Putz Zs, Fövényi J, Gaál Zs, Gyimesi A, Hidvégi T, et al: Cardiovascular risk factors characteristic for the metabolic syndrome in adult patients with type 1 diabetes. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2009; 117: 107-112.
92. Rabasa-Lhoret Y, Burelle F, Ducros J, Bourque C, Lavoie D, Massicotte F, et al: Use of an α-glucosidase inhibitor to maintain glucose homeostasis during postprandial exercise in intensively treated type 1 diabetic subjects. Diabetic Medicine 2001; 18: 739-744.
93. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 1993; 329: 977-986.
94. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, et al; Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Research Group: Intensive treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. N Engl J Med 2005; 353: 2643-2653.
95. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)/ Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Study Research Group. Intensive Diabetes Treatment and Cardiovascular Outcomes in Type 1 Diabetes: The DCCT/EDIC Study 30-Year Follow-up. Diabetes Care 2016; 39: 686-693.
96. Ihnat MA, Thorpe JE, Ceriello A: Hypothesis: the „metabolic memory", the new challenge of diabetes. Diabet Med 2007; 24: 582-586.
97. Jermendy Gy: Metabolikus memória diabetes mellitusban. Magyar Belorv Arch 2008; 61: 361-367.
98. Pfustner A, Kustner E, Forst T, Schulze-Schleppinghoff B, Trautmann ME, Haslbeck M, et al, on the behalf of the German Insulin Lispro/IDDM study group: Intensive insulin therapy with insulin lispro in patients with type 1 diabetes reduces the frequency of hypoglycemic episodes. Exp Clin Endocrinol Diabetes 1996; 104: 23-30.
99. Ratner RR, Hirsch IB, Neifing J, Garg S, Mecca T, Wilson CA, for the U.S. Study Group of insulin glargine in type 1 diabetes: Less hypoglycemia with insulin glargine in intensive insulin therapy for type 1 diabetes. Diabetes Care 2000; 23: 639-643.
100. Vague P, Selam J-L, Skeie S, De Leeuw I, Elte JW, Haahr H, al: Insulin detemir is associated with more predictable glycemic control and reduced risk of hypoglycemia than NPH insulin in patients with type 1 diabetes on a basal-bolus regimen with premeal aspart. Diabetes Care 2003; 26: 590-596.
101. Hermansen K, Fontaine P, Kukolja KK, Peterkova V, Leth G, Gall MA: Insulin analogues (insulin detemir and insulin aspart) versus traditional human insulins (NPH insulin and regular human insulin) in basal-bolus therapy for patients with type 1 diabetes. Diabetologia 2004; 47: 622–629.
102. Home P, Bartley P, Russell-Jones D, Hanaire-Broutin H, Heeg JE, Abrams P, et al; Study to Evaluate the Administration of Detemir Insulin Efficacy, Safety and Suitability (STEADINESS) Study Group: Insulin detemir offers improved glycemic control compared with NPH insulin in people with type 1 diabetes: a randomized clinical trial. Diabetes Care 2004; 27: 1081-1087.
103. Rosenstock J, Dailey G, Massi-Benedetti M, Fritsche A, Lin Z, Salzman A: Reduced hypoglycemia risk with insulin glargine: a meta-analysis comparing insulin glargine with human NPH insulin in type 2 diabetes. Diabetes Care 2005; 28: 950–955.
104. Bartley PC, Bogoev M, Larsen J, Philotheou A: Long-term efficacy and safety of insulin detemir compared to neutral protamine Hagedorn insulin in patients with type 1 diabetes using a treat-to-target basal-bolus regimen with insulin aspart at meals: a 2-year, randomized, controlled trial. Diabet Med 2008; 25: 442-449.
105. Schloot NC, Hood RC, Corrigan SM, Panek RL, Heise T: Concentrated insulins in current clinical practice. Diabetes Res Clin Pract 2019;148: 93-101.
106. Mathieu C, Bode BW, Franek E, Philis-Tsimikas A, Rose L, Graungaard T, et al: Efficacy and safety of fast-acting insulin aspart in comparison with insulin aspart in type 1 diabetes (onset 1): A 52-week, randomized, treat-to-target, phase III trial. Diabetes Obes Metab 2018; 20: 1148-1155.
107. Lane W, Bailey TS, Gerety G, Gumprecht J, Philis-Tsimikas A, Hansen CT, et al: Effect of insulin degludec vs insulin glargine U100 on hypoglycemia in patients with type 1 diabetes: The SWITCH 1 randomized clinical trial. JAMA 2017; 318: 33-44.
108. Vora J, Christensen T, Rana A, Bain SC: Insulin degludec versus insulin glargine in type 1 and type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of endpoints in phase 3a trials. Diabetes Ther 2014; 5: 435-446.

109. Heise T, Hermanski L, Nosek L, Feldman A, Rasmussen S, Haahr H: Insulin degludec: four times lower pharmacodynamic variability than insulin glargine under steady-state conditions in type 1 diabetes. Diabetes Obes Metab 2012; 14: 859-864.
110. Heise T, Nørskov M, Nosek L, Kaplan K, Famulla S, Haahr HL: Insulin degludec: Lower day-to-day and within-day variability in pharmacodynamic response compared to insulin glargine U300 in type 1 diabetes. Diabetes Obes Metab 2017; 19: 1032-1039.
111. Riddle MC, Bolli GB, Home PD, Bergenstal RM, Ziemen M, Muehlen-Bartmer I, et al: Efficacy and safety of flexible versus fixed dosing intervals of insulin glargine 300 U/mL in people with type 2 diabetes. Diabetes Technol Ther 2016; 18: 252-257.
112. Home PD, Bergenstal RM, Bolli GB, Ziemen M, Rojeski M, Espinasse M, et al. New insulin glargine 300 units/mL versus glargine 100 units/mL in people with type 1 diabetes: a randomized, phase 3a, open-label clinical trial (EDITION 4). Diabetes Care 2015; 38: 2217-2225.
113. Jinnouchi H, Koyama M, Amano A, Takahashi Y, Yoshida A, Hieshima K, et al: Continuous glucose monitoring during basal-bolus therapy using insulin glargine 300 U mL(-1) and glargine 100 U mL (-1) in Japanese people with type 1 diabetes mellitus: a crossover pilot study. Diabetes Ther 2015; 6: 143-152.
114. Hadjiyianni I, Dahl D, Lacaya LB, Pollom RK, Chang CL, Ilag LL: Efficacy and safety of LY2963016 insulin glargine in patients with type 1 and type 2 diabetes previously treated with insulin glargine. Diabetes Obes Metab 2016; 18: 425-429.
115. Blevins TC, Dahl D, Rosenstock J, Ilag LL, Huster WJ, Zielonka JS, et al: Efficacy and safety of LY2963016 insulin glargine compared with insulin glargine (Lantus) in patients with type 1 diabetes in a randomized controlled trial: the ELEMENT 1 study. Diabetes Obes Metab 2015; 17: 726-733.
116. Raslova K: An update on the treatment of type 1 and type 2 diabetes mellitus: focus on insulin detemir, a long-acting human insulin analog. Vascular Health and Risk Management 2010; 6: 399-410.
117. Gyimesi A: A konzervatív inzulinkezelés. Diabetologia Hungarica 2004; 12 Suppl 2: 28-32.
118. Kautzky L: Inzulinpumpa (CSII) a diabetes kezelésének „gold standrad-ja. Diabetologia Hungarica 2004; 12 Suppl 2: 42-48.
119. Van Bon AC, Bode BW, Sert-Langeron C, DeVries JH, Charpentier G: Insulin glulisine compared to insulin aspart and to insulin lispro administered by continuous subcutaneous insulin infusion in patients with type 1 diabetes: a randomized controlled trial. Diabetes Technol Ther 2011; 13: 607-614.
120. Tamborlane WV, Renard E, Wadwa RP, Blevins T, Jacober SJ, Liu R, et al: Glycemic control after 6 days of insulin pump reservoir use in type 1 diabetes: results of double-blind and open-label cross-over trials of insulin lispro and insulin aspart. J Diabetes 2015; 7: 270-278.
121. Ewald N, Hardt PD: Diagnosis and treatment of diabetes mellitus in chronic pancreatitis. World J Gastroenterol 2013; 19: 7276-7281.
122. Prospective Diabetes Study Group (UKPDS 33). Intensive blood glucose control with sulfonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complication in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet 1998; 352: 837-853.
123. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA: 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008; 359: 1577-1589.
124. LeRoith D, Fonseca V, Vinik A: Metabolic memory in diabetes – focus on insulin. Diab Metab Res Rew 2005; 21: 85-90.
125. Jermendy G: Vascular memory - can we broaden the concept of the metabolic memory? Cardiovasc Diabetol 2012; 11: 44.
126. ADVANCE Collaborative Group: Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2008; 358: 2560-2572.
127. Zoungas S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Li Q, Hirakawa Y, et al; ADVANCE-ON Collaborative Group: Follow-up of blood-pressure lowering and glucose control in type 2 diabetes. N Engl J Med 2014; 371: 1392-406.
128. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group: Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008; 358: 2545-2559.
129. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Follow-On (ACCORDION**) Eye Study Group and the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Follow-On (ACCORDION**) Study Group: Persistent effects of intensive glycemic control on retinopathy in type 2 diabetes in the action to control cardiovascular risk in diabetes (ACCORD*) follow-on study. Diabetes Care 2016; 39(7): 1089-1100.

130. Aguayo Rojas LB, Gomes MB: Metformin - an old but still the best treatment for type 2 diabetes. Diabetol Metab Syndr 2013; 5: 6. DOI: 10.1186/1758-5996-5-6
131. Winkler G: Metformin – újabb adatok egy megbízható és hatékony „régi" vércukor-csökkentő készítményről. Orv Hetil 2016; 157 (23): 883-892.
132. Winkler G: DPP-4-gátlók: azonosságok és különbségek, a terápiaválasztás lehetséges szempontjai. Metabolizmus 2016; 14 (2): 128-135.
133. Jermendy Gy, Winkler G: Inkretintengelyen ható terápia a diabetológiai gyakorlatban. Medicina Könyvkiadó, Budapest, 2016, pp. 1-250.
134. Winkler G: A dapagliflozin potenciális helye a 2-es típusú diabetes vércukorcsökkentő kezelésében. Diabetol Hung 2015; 23 (1): 25-31.
135. Jermendy Gy: Az inkretintengelyen ható antidiabetikumokkal végzett kardiovaszkuláris biztonságossági tanulmányok eddigi tapasztalatai. Orv Hetil 2016; 157: 603-610.
136. Jermendy Gy, Lengyel Cs, Várkonyi T: Kardiovaszkuláris kockázat és új, innovatív antidiabetikumok. Szemléletváltozás a 2-es típusú diabétesz kezelésében. Metabolizmus 2018; 16: 17-21.
137. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, et al; SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators: Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med 2013; 369:1317-1326.
138. White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL, et al; EXAMINE Investigators: Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2013; 369:1327-1335.
139. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, et al; TECOS Study Group: Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med 2015; 373: 232-242.
140. Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE, Cooper ME, Kahn SE, Marx N, et al: Effect of linagliptin vs placebo on major cardiovascular events in adults with type 2 diabetes and high cardiovascular and renal risk: the CARMELINA randomized clinical trial. JAMA. 2019; 321: 69-79.
141. Rosenstock J, Kahn SE, Johansen OE, Zinman B, Espeland MA, Woerle HJ, et al: Effect of linagliptin vs glimepiride on major adverse cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes: The CAROLINA randomized clinical trial. JAMA. 2019 Sep 19. doi: 10.1001/jama.2019.13772. Epub ahead of print.
142. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, et al for the EMPA-REG OUTCOME investigators: Empagliflozin, cardiovascular outcomes and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med 2015; 373:2117-2128.
143. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, et al; LEADER Steering Committee on behalf of the LEADER Trial Investigators: Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med 2016; 375: 311-322.
144. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, et al: Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2016; 375:1834-1844.
145. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, Dungan K, Eliaschewitz FG, Franco DR, et al; PIONEER 6 Investigators: Oral semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2019; 381: 841-851.
146. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, et al; REWIND Investigators: Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. Lancet 2019; 394:121-130.
147. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosnezon O, Kato ET, Cahn A, et al; DECLARE-TIMI 58 Investigators: Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med 2019; 380: 347-357.
148. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al; DAPA-HF Trial Committees and Investigators: Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. N Engl J Med 2019; 381: 1995-2008.
149. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Køber LV, et al; ELIXA Investigators: Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. N Engl J Med 2015; 373: 2247-2257.
150. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, Thompson VP, Lokhnygina Y, Buse JB, et al; EXSCEL Study Group: Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med 2017; 377: 1228-1239.

151. Winkler G: Szulfanilureák napjaink vércukorcsökkentő kezelésében. Újabb adatok egy régi gyógyszercsoport előnyeiről és korlátairól. Orv Hetil 2015; 156 (13): 511-515.
152. Winkler G: Az első fix kombinációjú bázisinzulinanalóg – GLP-1-mimetikum készítmény, a Xultophy® farmakokinetikája és farmakodinamikája. Diabetol Hung 2016; 24 (Suppl 2): 10-16.
153. Jermendy Gy: Degludek + liraglutid fix kombináció (Xultophy®) – új lehetőség az orális antidiabetikus kezelés elégtelenségekor 2-es típusú diabetesben. Diabetol Hung 2016; 24 (Suppl 2): 17-23.
154. Ahrén B: Insulin plus incretin: a glucose-lowering strategy for type 2 diabetes. World J Diabetes 2014; 5: 40-51.
155. Matthews DR, Paldánius PM, Proot P, Chiang Y, Stumvoll M, Del Prato S; VERIFY Study Group: Glycaemic durability of an early combination therapy with vildagliptin and metformin versus sequential metformin monotherapy in newly diagnosed type 2 diabetes (VERIFY): a 5-year, multicentre, randomised, double-blind trial. Lancet 2019; 394: 1519-1529.
156. Winkler G: A hosszú és rövid hatású GLP-1-receptoragonisták áttekintése. A heti egyszeri adagolású GLP-1-receptoragonista dulaglutid (TRULICITY) helye a 2-es típusú diabetes kezelésében. Diabetologia Hungarica 2016; 24: 101-112.
157. Schernthaner G, Grimaldi A, Di Mario U, Drzewoski J, Kempler P, Kvapil M, et al: GUIDE study: double-blind comparison of once-daily gliclazide MR and glimepiride in type 2 diabetic patients. Eur J Clin Invest 2004; 34(8): 535-542.
158. Kántor I, Gaál Zs: Inzulinnal kezelt gyermekek sikeres átállítása szulfanilureára. Az első sikeres hazai terápiaváltások neonatalis diabetesben. In (in: Winkler G /szerk./: Orvosi esettanulmányok. Diabetológia. SpringMed Kiadó, Budapest, 2016.) pp. 36-47.
159. Iván G, Balogh I, Gaál Zs, Mosonyi J, Szajbert T: Három évtizedes inzulinkezelés után diagnosztizált HNF1A-MODY (MODY3) esete. Diabetol Hung 2016; 24 (1): 48-52.
160. Baranyi É, Winkler G: Inzulinkezelés 2-es típusú diabetesben (in: Winkler G, Baranyi É /szerk./: Gyakorlati diabetológia 2010. Melania Könyvkiadó, Budapest, 2010.) pp. 131-138.
161. Hosszúfalusi N: Inzulinkezelés 2-es típusú diabetes mellitusban. Háziorvos Továbbképző Szemle 2012; 17: 11-15.
162. Meneghini LF: Intensifying insulin therapy: what options are available to patients with type 2 diabetes? Am J Med 2013; 126: S28-37.
163. Farcasiu E, Iványi T, Mozejko-Pastewska B, Birkus Z, Csoq J, Kowalska I, et al: Efficacy and safety of prandial premixed therapy using insulin lispro mix 50/50 3 times daily compared with progressive titration of insulin lispro mix 75/25 or biphasic insulin aspart 70/30 twice daily in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, 16-week, open-label study. Clin Ther 2011; 33: 1682-1693.
164. Eng C, Kramer CK, Zinman B, Retnakaran R: Glucagon-like peptide-1 receptor agonist and basal insulin combination treatment for the management of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Lancet 2014; 384: 2228-2234.
165. Pozzilli P, Norwood P, Jódar E, Davies MJ, Ivanyi T, Jiang H, et al: Placebo-controlled, randomized trial of the addition of once-weekly glucagon-like peptide-1 receptor agonist dulaglutide to titrated daily insulin glargine in patients with type 2 diabetes (AWARD-9). Diabetes Obes Metab. 2017; 19:1024-1031.
166. Lingvay I, Manghi FP, García-Hernández P, Norwood P, Lehmann L, Tarp-Johansen MJ, et al; DUAL V Investigators. Effect of insulin glargine up-titration vs insulin degludec/liraglutide on glycated hemoglobin levels in patients with uncontrolled type 2 diabetes: The DUAL V randomized clinical trial. JAMA 2016; 315: 898-907.
167. Billings LK, Doshi A, Gouet D, Oviedo A, Rodbard HW, Tentolouris N, et al: Efficacy and safety of IDegLira versus basal-bolus insulin therapy in patients with type 2 diabetes uncontrolled on metformin and basal insulin: The DUAL VII randomized clinical trial. Diabetes Care 2018; 41:1009-1016.
168. Blonde L, Jendle J, Gross J, Woo V, Jiang H, Fahrbach JL, et al: Once-weekly dulaglutide versus bedtime insulin glargine, both in combination with prandial insulin lispro, in patients with type 2 diabetes (AWARD-4): a randomised, open-label, phase 3, non-inferiority study. Lancet 2015; 385: 2057-2066.
169. Rosenstock J, Jelaska A, Zeller C, Kim G, Broedl UC, Woerle HJ, et al. Impact of empagliflozin added on to basal insulin in type 2 diabetes inadequately controlled on basal insulin: a 78-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Diabetes Obes Metab 2015; 17: 936-948.

170. Rosenstock J, Jelaska A, Frappin G, Salsali A, Kim G, Woerle HJ, et al: Improved glucose control with weight loss, lower insulin doses, and no increased hypoglycemia with empagliflozin added to titrated multiple daily injections of insulin in obese inadequately controlled type 2 diabetes. Diabetes Care 2014; 37: 1815-1823.
171. Araki E, Onishi Y, Asano M, Kim H, Ekholm E, Johnsson E, et al: Efficacy and safety of dapagliflozin in addition to insulin therapy in Japanese patients with type 2 diabetes: Results of the interim analysis of 16-week double-blind treatment period. J Diabetes Investig 2016; 7: 555-564.
172. Mannucci E, Monami M, Marchionni N: Short-acting insulin analogues vs. regular human insulin in type 2 diabetes: a meta-analysis. Diabetes Obes Metab 2009; 11: 53-59.
173. Donner T, Munoz M: Update on insulin therapy for type 2 diabetes. J Clin Endocrinol Metab 2012; 97: 1405-1413.
174. Monami M, Marchionni N, Mannucci E: Long-acting insulin analogues versus NPH human insulin in type 2 diabetes: a meta-analysis. Diabetes Res Clin Pract 2008; 81: 184-189.
175. Garber AJ, King AB, Del Prato S, Sreenan S, Balci MK, Muñoz-Torres M, et al: Insulin degludec, an ultra-long acting basal insulin, versus insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 2 diabetes (BEGIN Basal–Bolus Type 2): a phase 3, randomised, openlabel, treat-to-target non-inferiority trial. Lancet 2012; 379: 1498-1507.
176. Zinman B, Philis-Tsimikas A, Cariou B, Handelsman Y, Rodbard HW, Johansen T, et al: Insulin degludec versus insulin glargine in insulin-naive patients with type 2 diabetes: a 1-year, randomized, treat-to-target trial (BEGIN Once Long). Diabetes Care 2012; 35: 2464-2471.
177. Wysham C, Bhargava A, Chaykin L, de la Rosa R, Handelsman Y, Troelsen LN, et al: Effect of insulin degludec vs insulin glargine U100 on hypoglycemia in patients with type 2 diabetes: The SWITCH 2 randomized clinical trial. JAMA. 2017; 318 :45-56.
178. Riddle MC, Bolli GB, Ziemen M, Muehlen-Bartmer I, Bizet F, Home PD, et al: New insulin glargine 300 units/mL versus glargine 100 units/mL in people with type 2 diabetes using basal and mealtime insulin: glucose control and hypoglycemia in a 6-month randomized controlled trial (EDITION 1). Diabetes Care 2014; 37: 2755-2562.
179. Yki-Järvinen H, Bergenstal R, Ziemen M, Wardecki M, Muehlen-Bartmer I, Boelle E, et al: New insulin glargine 300 units/mL versus glargine 100 units/mL in people with type 2 diabetes using oral agents and basal insulin: glucose control and hypoglycemia in a 6-month randomized controlled trial (EDITION 2). Diabetes Care 2014; 37: 3235-3243.
180. Bolli GB, Riddle MC, Bergenstal RM, Ziemen M, Sestakauskas K, Goyeau H, et al: New insulin glargine 300 U/ml compared with glargine 100 U/ml in insulin-naïve people with type 2 diabetes on oral glucose-lowering drugs: a randomized controlled trial (EDITION 3). Diabetes Obes Metab 2015; 17: 386-394.
181. Ritzel R, Roussel R, Bolli GB, Vinet L, Brulle-Wohlhueter C, Glezer S, et al: Patient-level meta-analysis of the EDITION 1, 2 and 3 studies: glycaemic control and hypoglycaemia with new insulin glargine 300 U/ml versus glargine 100 U/ml in people with type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab 2015; 17: 859-867.
182. Hadjiyianni I, Dahl D, Lacaya LB, Pollom RK, Chang CL, Ilag LL: Efficacy and safety of LY2963016 insulin glargine in patients with type 1 and type 2 diabetes previously treated with insulin glargine. Diabetes Obes Metab 2016; 18: 425-429.
183. Rosenstock J, Hollander P, Bhargava A, Ilaq LL, Pollom RK, Zielonka JS, et al: Similar efficacy and safety of LY2963016 insulin glargine and insulin glargine (Lantus®) in patients with type 2 diabetes who were insulin-naïve or previously treated with insulin glargine: a randomized, double-blind controlled trial (the ELEMENT 2 study). Diabetes Obes Metab 2015; 17: 734-741.
184. Rosenstock J, Cheng A, Ritzel R, Bosnyak Z, Devisme C, Cali AMG, et al: More similarities than differences testing insulin glargine 300 Units/mL versus insulin degludec 100 units/mL in insulin-naive type 2 diabetes: The randomized head-to-head BRIGHT Trial). Diabetes Care 2018; 41: 2147-2154.
185. Philis-Tsimikas A, Klonoff DC, Khunti K, Bajaj HS, Leiter LA, Hansen MV, et al; CONCLUDE Study Group: Risk of hypoglycaemia with insulin degludec versus insulin glargine U300 in insulin-treated patients with type 2 diabetes: the randomised, head-to-head CONCLUDE trial. Diabetologia 2020 Jan 27. doi: 10.1007/s00125-019-05080-9.
186. Tibaldi J, Hadley-Brown M, Liebl A, Haldrup S, Sandberg V, Wolden ML, et al: A comparative effectiveness study of degludec and insulin glargine 300 U/mL in insulin-naïve patients with type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab

2018, doi: 10.1111/dom.13616
187. Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, Díaz R, Jung H, Maggioni AP, et al; ORIGIN Trial Investigators: Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. N Engl J Med 2012; 367: 319-328.
188. Marso SP, McGuire DK, Zinman B, Poulter NR, Emerson SS, Pieber TR, et al; DEVOTE Study Group: Efficacy and safety of degludec versus glargine in type 2 diabetes. N Engl J Med 2017; 377: 723-732.
189. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondu N, et al; CANVAS Program Collaborative Group: Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. N Engl J Med 2017; 377: 644-657.
190. Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S, D'Agostino RB Sr, Granger CB, Jones NP, et al; Harmony Outcomes committees and investigators: Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. Lancet 2018; 392: 1519-1529.
191. Tuttle KR, Lakshmanan MC, Rayner B, Busch RS, Zimmermann AG, Woodward DB, et al: Dulaglutide versus insulin glargine in patients with type 2 diabetes and moderate-to-severe chronic kidney disease (AWARD-7): a multicentre, open-label, randomised trial. Lancet Diabetes Endocrinol 2018; 6: 605-617.
192. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, et al; CREDENCE Trial Investigators: Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med 2019; 380: 2295-2306.
193. Gruessner AC, Gruessner RW: Long-term outcome after pancereas transplantation: a registry analysis. Curr Opin Organ Transplant 2016; 21: 377-385.
194. Redfield RR, Scalea JR, Odorica JS: Simultaneous pancreas and kidney transplantation: current trends and future directions. Curr Opin Organ Transplant 2015; 20: 94-102.
195. Hering BJ, Clarke WR, Bridges ND, Eggerman TL, Alejandro R, Bellin MD, et al; Clinical Islet Transplantation Consortium: Phase 3 trial of transplantation of human islets in type 1 diabetes complicated by severe hypoglycemia. Diabetes Care 2016; 39: 1230-1234.
196. Lehmann R: Beta-cell replacement for treatment of severe hypoglycemia: long-term comparison between islet-kidney vs. pancreas-kidney transplantation. Diabetologia Hungarica 2018; 26: 207-220.
197. Gerő L: Langerhans-sziget transzplantáció, mesterséges ß-sejt-transzplantáció 1-es típusú diabéteszben. Magyar Tudomány 2015; 176: 864-875.
198. American Diabetes Association: Obesity management for the treatment of type 2 diabetes: standards of medical care in diabetes-2019. Section 8. Diabetes Care 2019; 42 (Suppl. 1): S81-S89.
199. Horton ES, Silberman C, Davis KL, Berria R: Weight loss, glycemic control, and changes in cardiovascular biomarkers in patients with type 2 diabetes recieving incretin therapies or insulin in a large cohort databasis. Diabetes Care 2010; 33: 1759-1765.
200. Scherer PE, Hill JA: Obesity, diabetes and cardiovascular diseases: a compendium. Circ Res 2016; 118: 1703-1705.
201. Koliaki C, Liatis S, le Roux CW, Kokkinos A: The role of bariatric surgery to treat diabetes: current challenges and perspectives. BMC Endocrine Disord 2017; 17: 50. DOI: 10.1186/s12902-017-0202-6
202. Winkler G: A súlyleadás sebészetének (bariátriai sebészet) anyagcsere vonatkozásai. Orv Hetil 2013; 154: 3-9.
203. Kushner RF: Weight loss strategies for treatment of obesity: lifestyle management and pharmacotherapy. Progr Cardiovasc Dis 2018; 61: 246-252.
204. Kumar RB, Aronne LJ: Pharmacological treatment of obesity. Endotext 2017. Aug 7.https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279038/
205. Karpe F, Dickmann JR, Frayn KN: Fatty acids, obesity and insulin resistance: time for a reevaluation. Diabetes 2011; 60(10): 2441-2449.
206. Jamar G, de Almeida FR, Gagliardi A, Sobral MR, Ping CT, Sperando E, et al: Evaluation of waist to height ratio as a predictor of insulin resistance in non-diabetic obese individuals. A cross-sectional study. Sao Paolo Med 2017; 135: 462-468.
207. American Diabetes Association: Standards of medical care – 2019. Section 5. Diabetes Care 2019; 42 (Suppl 1): S46-S60.
208. Rubino F, Nathan DM, Eckel RH, Schauer PR, Alberti KG, Zimmet PZ, et al; Delegates of the 2nd Diabetes Surgery Summit: Metabolic surgery in the treatment algorithm for type 2 diabetes: A Joint Statement by International Diabetes Organizations. Diabetes Care 2016; 39: 861-877.

209. Bradley D, Magkos F, Klein S: Effect of bariatric surgery on glucose homeostasis and type 2 diabetes. Gastroenterology 2012; 143: 897-912.
210. Batterham RL, Cummings DE: Mechanisms of diabetes improvemernt following bariatric/metabolic surgery. Diabetes Care 2016; 39: 893-901.
211. van Gaal L, Dirinck E: Pharmacological approaches in the treatment and maintenance of weight loss. Diabetes Care 2016; 39 (Suppl. 2): S260-S267.
212. Coleman KJ, Haneuse S, Johnson E, Bogart A, Fisher D, O'Connor PJ, et al: Long-term microvascular disease outcomes in patients with type 2 diabetes after bariatric surgery: evidence for the legacy effect of surgery. Diabetes Care 2016; 39(8):1400-1407.
213. Busetto L: Timing of bariatric surgery in people with obesity and diabetes. Ann Transl Med 2015; 3 (7): 94.
214. Mahawar KK, De Awis N, Carr WRJ, Jennings N, Schroeder N, Small PK: Bariatric surgery in type 1 diabetes mellitus: a systematic review. Obes Surg 2016; 26: 196-204.
215. Sjöström L: Review of the key results from the Swedish Obese Subjects (SOS) trial – a prospective controlled intervention study of bariatric surgery. J Intern Med 2013; 273: 219-234.
216. Sjöström L, Lindroos A-K, Peltonen M, Torgerson J, Bouchard C, Carlsson B, et al; Swedish Obese Subjects Study Scientific Group: Lifestyle, diabetes and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. N Engl J Med 2004; 351: 2683-2693.
217. Mingrone G, Panunzi S, De Gaetano A, Guidone C, Iaconelli A, Leccesi L, et al: Bariatric surgery versus conventional medical therapy for type 2 diabetes. N Engl J Med 2012; 366: 1577-1585.
218. Schneider BE, Mun EC: Surgical management of morbid obesity. Diabetes Care 2005; 28: 475-480.
219. Tisljár-Szabó E, Tisljár R: Bariátriai műtétekre való pszichológiai alkalmasság felmérése. Orv Hetil 2019; 160: 448-455.
220. American Diabetes Association: Management of diabetes in pregnancy – standards of medical care in diabetes – 2019. Section 14. Diabetes Care 2019; 42 (Suppl 1): S165-S172.
221. Baranyi É, Békefi D, Csákány MGy, Winkler G. (szerk.): Diabetes és terhesség. A Magyar Diabetes Társaság Terhesdiabetológiai munkacsoportjának útmutatója. Diabetol Hung 2013; 21 (Suppl 2): 5-64.
222. Baranyi É, Békefi D, Bitó T, Csákány MGy, Földesi I, Hajós P, et al: (szerk.: Baranyi É, Winkler G): Javaslat a terhesség alatti glukózanyagcsere-zavarok felismerésére. A Magyar Diabetes Társaság (MDT) Diabétesszel Társuló Terhességgel Foglalkozó Munkacsoportja 2015. október 6-i kerekasztal-megbeszélésének ajánlásai. Diabetol Hung 2016; 24 (2): 85-88.
223. Dabelea D, Crume, T: Maternal environment and the transgenerational circle of obesity and diabetes. Diabetes 2011; 60: 1849-1855.
224. The HAPO Study Cooperative Research Group: Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. N Engl J Med 2008; 358: 1991-2002.
225. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel (IADPSG): International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups recommendations on diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. Diabetes Care 2010; 33: 676-682.
226. WHO: Diagnostic criteria and classification of hyperglycemia first diagnosed in pregnancy. WHO, Geneva, 2013.
htpp//www.who.int/iris/bitstream/10665/85975/WHO_NMH_MND_13.2
227. Benhalima KI, Mathieu C, Damm P, Van Assche A, Devlieger R, Desove G, et al: A proposal for the use of uniformed diagnostic criteria for gesstational diabetes in Europe: an opinion paper by the European Board and College of Obstetrics and Gynecology (EBCOG). Diabetologia 2015; 58 (7): 1422-1429.
228. American College of Obstetricians and Gynecologists: Gestational diabetes mellitus. Practice Bulletin No 137. Obstet Gynecol 2013; 122: 4006-4016.
229. National Collaborating Center for Womens and Childrens Health: Diabetes in pregnancy: management of diabetes and its complications from preconception to the postnatal period. nice.org.uk/guidance/ng3
http://www.nice.org.uk/guidance/ng3/resources/diabetes-in-pregnancy-management-of-diabetes-and-its-complications-from-preconception-to-the-postnatal-period-51038446021
230. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO): Initiative of gestational diabetes mellitus: a pragmatic guide for diagnosis, management and care. Intern J Gynecol Obstet 2015; 131 (Suppl 3): S173-S211.
231. Blum AK: Insulin use in pregnancy: an upodate. Diabetes Spectrum 2016; 29: 92- 97.

232. Baranyi É, Winkler G: Diabetes és terhesség. Orv Hetil 2011; 152: 1635-1640.
233. NICE: Diabetes in pregnancy: management from preconcewption to postnatal period. NICE guideline (NG3). Last updated in 2015. https://www.nice.org.uk/guidance/ng3
234. Lundberg GP, Mehta LS: Familial hypercholesterolaemia and pregnancy. American College of Cardiology, 2018. https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2018/05/10/13/51/familial-hypercholesterolemia-and-pregnancy
235. Baranyi É, Winkler G: Gyermekvállalás és diabetes – 2019. Diabetologia Hungarica 2019; 27: 241-248.
236. Jermendy Gy, Nagy A, Tölgyesi R, Tamás Gy: Vércukor-önellenőrzés és telemedicina: a Dcont.hu adatbázis elemzésének első tapasztalatai. Diabetologia Hungarica 2011; 19 (4): 298-304, 2011.
237. Jermendy Gy, Kecskés Á, Nagy A, Ági T, Bibok Gy: Internet-alapú támogatás vércukor-önellenőrzést végző cukorbetegek számára: a Dcont® eNAPLÓ 2010-2015 közötti adatainak elemzése. Diabetologia Hungarica 2016; 24 (1): 27-34.
238. Fövényi J: A vércukor-önellenőrzés története és hazai vonatkozásai. Diabetologia Hungarica 2005; 13 (4): 273-282.
239. Klatman EL, Jenkins AJ, Ahmedani MY, Ogle GD: Blood glucose meters and test strips: global market and challenges to access in low-resource settings. Lancet Diabetes Endocrinol 2019; 7:150-160.
240. Polonsky WH, Fisher L, Schikman CH, Hinnen DA, Parkin CG, Jelsovsky Z, et al. Structured self-monitoring of blood glucose significantly reduces A1C levels in poorly controlled, noninsulin-treated type 2 diabetes: results from the Structured Testing Program study. Diabetes Care 2011; 34: 262-267.
241. Winkler G, Barkai L, Jermendy Gy: A vércukor-önellenőrzés gyakorlati szempontjai. A Magyar Diabetes Társaság konszenzus-értekezletének állásfoglalásai. Diabetologia Hungarica 2007; 15 Suppl 2: 40-43.
242. International Diabetes Federation: Self-monitoring of blood glucose in non-insulin-treated type 2 diabetes. Recommendations based on a workshop of the IDF Clinical Guidelines Taskforce in collaboration with the SMBG International Working Group. Brussels, 2009.
243. Klonoff DC, Blonde L, Cembrowski G, Chacra AR, Charpentier G, Colagiuri S, et al; Coalition for Clinical Research-Self-Monitoring of Blood Glucose Scientific Board: Consensus report: the current role of self-monitoring of blood glucose in non-insulin-treated type 2 diabetes. J Diabetes Sci Technol 2011; 5: 1529-1548.
244. McIntosh B, Yu C, Lal A, Chelak K, Cameron C, Singh SR, et al: Efficacy of self-monitoring of blood glucose in patients with type 2 diabetes mellitus managed without insulin: a systematic review and meta-analysis. Open Med 2010; 4: e102–e113.
245. Farmer AJ, Perera R, Ward A, Heneghan C, Oke J, Barnett AH, et al: Meta-analysis of individual patient data in randomised trials of self monitoring of blood glucose in people with non-insulin treated type 2 diabetes. BMJ 2012; 344: e486.
246. Malanda UL, Welschen LM, Riphagen II, Dekker JM, Nijpels G, Bot SD: Self-monitoring of blood glucose in patients with type 2 diabetes mellitus who are not using insulin. Cochrane Database Syst Rev 2012; 1: CD005060.
247. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, Miyata T, Isami S, Motoyoshi S, et al: Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. Diabetes Res Clin Pract 1995; 28:103-117.
248. Murata GH, Shah JH, Hoffman RM, Wendel CS, Adam KD, Solvas PA, et al; Diabetes Outcomes in Veterans Study (DOVES): Intensified blood glucose monitoring improves glycaemic control in stable, insulin-treated veterans with type 2 diabetes: the Diabetes Outcomes in Veterans Study (DOVES). Diabetes Care 2003; 26: 1759-1763.
249. Martin S, Schneider B, Heinemann L, Ludwig V, Kurth HJ, Kolb H, Scherbaum WA. for the ROSSO Study Group: Self-monitoring of blood glucose in type 2 diabetes and long-term outcome: an epidemiological cohort study. Diabetologia 2006; 49: 271-278.
250. Durán A, Martín P, Runkle I, Pérez N, Abad R, Fernández M, et al: Benefits of self-monitoring blood glucose in the management of new-onset type 2 diabetes mellitus: the St Carlos Study, a prospective randomized clinic-based interventional study with parallel groups. J Diabetes 2010; 2: 203-211.
251. Polonsky WH, Fisher L, Schikman CH, Hinnen DA, Parkin CG, Jelsovsky Z, et al: A structured self-monitoring of blood glucose approach in type 2 diabetes encourages more frequent, intensive, and effective physician interventions: results from the STeP study. Diabetes Technol Ther 2011; 13: 797-802.

252. Scavini M, Bosi E, Ceriello A, Giorgino F, Porta M, Tiengo A, et al: Prospective, randomized trial on intensive SMBG management added value in noninsulin-treated T2DM patients (PRISMA): a study to determine the effect of a structured SMBG intervention. Acta Diabetol 2013; 50: 663-672.
253. Mannucci E, Antenore A, Giorgino F, Scavini M: Effects of structured versus unstructured self-monitoring of blood glucose on glucose control in patients with non-insulin-treated type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. Diabetes Sci Technol. 2018; 12: 183-189.
254. In vitro diagnostic test systems-requirements for blood-glucose monitoring systems for self-testing in managing diabetes mellitus. ISO 15197: 2003.
255. In vitro diagnostic test systems - requirements for blood-glucose monitoring systems for self-testing in managing diabetes mellitus. ISO 15197: 2013.
256. King F, Ahn D, Hsiao V, Porco T, Klonoff DC: A review of blood glucose monitor accuracy. Diabetes Technol Ther 2018; 20: 843-856.
257. Pfützner A, Demircik F, Kirsch V, Pfützner J, Strobl S, Hanna M, et al: System accuracy assessment of a blood glucose meter with wireless internet access associated with unusual hypoglycemia patterns in clinical trials. J Diabetes Sci Technol 2019; 13: 507-513.
258. Demircik F, Kirsch V, Ramljak S, Vogg M, Pfützner AH, Pfützner A: Laboratory evaluation of linearity, repeatability, and hematocrit interference with an internet-enabled blood glucose meter. J Diabetes Sci Technol 2019; 13: 514-521.
259. Jermendy Gy, Szabó A, Barkai L, Hidvégi T, Winkler G: A Dcont IDEÁL mérési pontossága laboratóriumi és klinikai körülmények között. Diabetologia Hungarica 2013; 21: 227-235.
260. Gaál Z: A glukózmonitorozás lehetőségei és kérdései. Diabetologia Hungarica 2009; 17: 5-13.
261. Klonoff DC, Buckingham B, Christiansen JS, Montori VM, Tamborlane WV, Vigersky RA, et al: Continuous glucose monitoring: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab 2011; 96: 2968-2979.
262. American Diabetes Association: Standards of Medical Care in Diabetes - 2019 Diabetes Care 2019; 42 (Suppl 1): S71-80.
263. Katherine S, Tweden KS, Deiss D, Rastogi R, Addaguduru S, Kaufman FR: Longitudinal analysis of real-world performance of an implantable continuous glucose sensor over multiple sensor insertion and removal cycles Diabetes Technol Ther 2019 Nov 7. doi: 10.1089/dia.2019.0342
264. U.S. Food and Drug Administration. FDA news release: FDA approves first continuous glucose monitoring system for adults not requiring blood sample calibration[Internet],2017. https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ ucm577890.htm. Accessed 2 October 2017.
265. Danne T, Nimri R, Battelino T, Bergenstal RM, Close KL, DeVries JH, et al: International consensus on use of continuous glucose monitoring. Diabetes Care 2017; 40: 1631-1640.
266. Bergenstal RM, Beck RW, Close KL, Grunberger G, Sacks DB, Kowalski A, et al: Glucose management indicator (GMI): a new term for estimating A1C from continuous glucose monitoring. Diabetes Care 2018; 41: 2275-2280.
267. Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, Amiel SA, Beck R, Biester T, et al: Clinical targets for continuous glucose monitoring data interpretation: recommendations from the international consensus on time in range. Diabetes Care 2019; 42:1593-1603.
268. Feig DS, Donovan LE, Corcoy R, Murphy KE, Amiel SA, Hunt KF, et al; CONCEPTT Collaborative Group: Continuous glucose monitoring in pregnant women with type 1 diabetes (CONCEPTT): a multicentre international randomised controlled trial. Lancet 2017; 390:2347-2359.
269. Scott EM, Bilous RW, Kautzky-Willer A: Accuracy, user acceptability, and safety evaluation for the FreeStyle Libre flash glucose monitoring system when used by pregnant women with diabetes. Diabetes Technol Ther 2018; 20:180-188.
270. Tauschmann M, Thabit H, Bally L, Allen JM, Hartnell S, Wilinska ME, et al: Closed-loop insulin delivery in suboptimally controlled type 1 diabetes: a multicentre, 12-week randomised trial. Lancet 2018; 392:1321-1329. Erratum in: Lancet. 2018; 392:1310.
271. Šoupal J, Petruželková L, Grunberger G, Hásková A, Flekač M, Matoulek M, et al: Glycemic outcomes in adults with T1D are impacted more by continuous glucose monitoring than by insulin delivery method: 3 years of follow-up from the COMISAIR Study. Diabetes Care 2020; 43: 37-43.

272. General practice management of type 2 diabetes – 2014–15. Melbourne: The Royal Australian College of General Practitioners and Diabetes Australia, 2014.
273. International Diabetes Federation 2012: Clinical Guidelines Task Force Global Guideline for Type 2 Diabetes, IDF, Brussels, Belgium.
274. NICE: Guidance on the use of patient education models for diabetes. Technology appraisal 60. London.
275. Powers MA, Bardsley J, Cypress M, Duker P, Funnel MM, Hess Fischl A, et al: Diabetes self-management education and support in type 2 diabetes: a joint position statement of the American Diabetes Association, the American Association of Diabetes Educators, and Academy of Nutrition and Dietetics. Diabetes Care 2015; 38 (7): 1372-1382.
276. Hidvégi T: Páciensedukáció – a cukorbeteg-gondozás nélkülözhetetelen eleme. Orv Hetil 2011; 152: 1941-1948.
277. Vialettes B, Valero R, Mattei C, Nervi S: Prevention of type 1 diabetes: what have we achieved? What should we say and propose next to families? Diabetes Metab 2003; 29: 650-654.
278. Skyler JS: Prevention of type 1 diabetes. In: The evidence base for diabetes care (Eds: Herman WH, Kinmoth AL, Wareham NJ, Williams R.) Wiley-Blackwell, 2010. pp. 31-48.
279. Jermendy G: Can type 2 diabetes be considered preventable? Diab Res Clin Pract 2005; 68 Suppl 1: S73-S81.
280. Simmons RK, Unwin N, Griffin SJ: International Diabetes Federation: An update of the evidence concerning the prevention of type 2 diabetes. Diabetes Res Clin Pract 2010; 87(2): 143-149.
281. Yoon U, Kwok LL, Magkidis A: Efficacy of lifestyle interventions in reducing diabetes incidence in patients with impaired glucose tolerance: a systematic review of randomized controlled trials. Metabolism 2013; 62(2): 303-314.
282. Pan XR, Li GW, Hu YH, Wang JX, Yang WY, An ZX, et al: Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance: the Da Qing IGT and Diabetes Study. Diabetes Care 1997; 20: 537-544.
283. Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, et al; Finnish Diabetes Prevention Study Group: Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. N Engl J Med 2001; 344: 1343-1350.
284. Diabetes Prevention Program Research Group: Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. N Engl J Med 2002; 346: 393-403.
285. Gong Q, Gregg EW, Wang J, An Y, Zhang P, Yang W, et al: Long-term effects of a randomised trial of a 6-year lifestyle intervention in impaired glucose tolerance on diabetes-related microvascular complications: the China Da Qing Diabetes Prevention Outcome Study. Diabetologia 2011; 54(2): 300-307.
286. Li G, Zhang P, Wang J, An Y, Gong Q, Gregg EW, et al: Cardiovascular mortality, all-cause mortality, and diabetes incidence after lifestyle intervention for people with impaired glucose tolerance in the Da Qing Diabetes Prevention Study: a 23-year follow-up study. Lancet Diabetes Endocrinol 2014; 2(6): 474-480.
287. Lindström J, Ilanne-Parikka P, Peltonen M, Aunola S, Eriksson JG, Hemiö K, et al; Finnish Diabetes Prevention Study Group: Sustained reduction in the incidence of type 2 diabetes by lifestyle-intervention: follow-up of the Finnish Diabetes Prevention Study. Lancet 2006; 368: 1673-1679.
288. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M. for the STOP-NIDDM Trial Research Group: Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: The STOP-NIDDM randomised trial. Lancet 2002; 359: 2072-2077.
289. NAVIGATOR Study Group: Effect of valsartan on the incidence of diabetes and cardiovascular events. N Engl J Med 2010; 362(16): 1477-1490. Erratum in: N Engl J Med 2010; 362(18):1748.
290. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjöström L: Xenical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study. A randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. Diabetes Care 2004; 27: 155-161.
291. Xiang AH, Peters RK, Kjos SL, Marroquin A, Goico J, Ochoa C, et al: Effect of pioglitazone on pancreatic beta-cell function and diabetes risk in Hispanic women with prior gestational diabetes. Diabetes 2006; 55: 517-522.
292. Barkai L, Blatniczky L, Halmos T-né, Hidvégi T, Jermendy Gy, Kaló Z, et al: Nemzeti Diabetesprogram 2011 (szerk: Jermendy Gy). Diabetologia Hungarica 2011; 19 (Suppl 3): 5-39.

X. FEJLESZTÉS MÓDSZERE

1. Fejlesztőcsoport megalakulása, a fejlesztési folyamat és a feladatok dokumentálásának módja

A szakmai irányelv kidolgozását kezdeményezte a Belgyógyászati, endokrinológiai, diabetes és anyagcserebetegségek Tagozat a témaválasztási javaslat dokumentum kitöltésével és továbbításával. Ezt követően a résztvevő Tagozatok és Tanácsok, valamint társszerzők, szakértők és véleményezők kijelölése, majd az irányelvfejlesztői csoportok kialakítása történt meg, valamint az összeférhetetlenségi és egyetértési nyilatkozatok kitöltése. A fejlesztőcsoport a megalakulást követően meghatározta az egyes elvégzendő feladatokat.

Az egyes feladatokat elvégzése után az irányelvet megfelelő formába öntve elektronikus úton eljuttattuk a fejlesztő csoport tagjainak. Ezután a csoport újabb megbeszélést tartott, ahol mindenki javaslatát, kiegészítését megtárgyalták és konszenzus alapján döntöttek arról, hogy az irányelvbe bekerüljön-e. Ezután az anyag megküldésre került a véleményező csoport tagjai részére.
A fejlesztők egymással telefon, e-mail és személyes kapcsolatban voltak. A megbeszélés tárgya a már kialakított ajánlások csoportosítása, azok tartalmának megbeszélése és véglegesítése.
A fejlesztési folyamat során, napi szinten kommunikáltak egymással a szakemberek, illetve heti rendszerességgel strukturált formában az addig elkészült munkáról, illetve a folyamatról visszajelzést adtak. Az irányelv kialakítása a tagok egyéni munkáján, és többszöri konzultáción keresztül valósult meg.
A szakmai irányelv érvénybe lépése: a hivatalos megjelenést követő hónap első napja.
A szakmai irányelv szöveghű változata a hivatalos megjelenéssel egy időben felkerül az MDT honlapjára és az megjelenik a Diabetologia Hungarica hasábjain is.

2. Irodalomkeresés, szelekció

Az irodalomkutatás idejének lezárása: 2019. december 31.
A témakörben létezik folyamatosan frissített amerikai és európai szakmai irányelv. Emellett számos ország elkészítette saját, a fentieken alapuló nemzeti ajánlásait. A hazai szakmai irányelv értelemszerűen az ADA/EASD ajánlásain alapszik elsősorban. Irodalomkutatás történt a Web of Science, Medline és PubMed motorok segítségével az alábbi kulcsszavak használatával: diabetes mellitus, type 1 diabetes, type 2 diabetes, antidiabetic treatment, oral antidiabetic drugs, glycaemic control, care of diabetes, prevention of diabetes, classification of diabetes, diagnosis of diabetes, self-monitoring of blood glucose, továbbá a kezelésben használatos valamennyi gyógyszer neve.

3. Felhasznált bizonyítékok erősségének, hiányosságainak leírása (kritikus értékelés, „bizonyíték vagy ajánlás mátrix"), bizonyítékok szintjének meghatározási módja

A felhasznált bizonyítékokat a fejlesztő csoport kritikus szemmel értékelte, kitérve az adott vizsgálat módszertanára, elemszámára, jellegére, tartamára és klinikai relevanciájára. A besorolást (bizonyítékok szintje) ezek alapján konszenzussal állapítottuk meg.

4. Ajánlások kialakításának módszere

A fejlesztőcsoport a releváns nemzetközi szervezet irányelvének ajánlásait és direktíváinak megállapításait alapvetően iránymutatónak tartja a hazai ellátási gyakorlatra. Az ajánlások gyakorlati megvalósításának kötelezettségi szintjét az ajánlások szóhasználatával fejeztük ki, mely a nemzetközi gyakorlatban egyre hangsúlyosabb tendenciát követi. A fejlesztőcsoport vezetője a nemzetközi ajánlások hazai átvételének módjára vonatkozóan elkészített kéziratot a fejlesztőcsoport tagjainak megküldte, akik ajánlásonként elfogadták a tervezetet. Az ellátás feltételeire vonatkozó ajánlások esetében szóbeli egyeztetés történt, amelynek alapján az érintett ajánlások alkalmazási feltételei pontosításra kerültek. A fejlesztőcsoport az ajánlások kialakítását informális megegyezéssel hozta létre. A véleménykülönbségeket személyes megbeszélés során egyeztettük a dokumentum végső változata ennek alapján konszenzussal jött létre. A végső döntés konszenzuson alapult.

5. Véleményezés módszere

Az irányelv szakmai tartalmának összeállítását követően, a dokumentum megküldésre került a véleményezéső szakmai tagozatoknak és betegszervezeteknek. A visszaérkező javaslatok beillesztésre kerültek az irányelv szövegébe, vagy azok alapján módosításra került a dokumentum szerkezete, amennyiben az irányelvfejlesztők

egyetértettek azok tartalmával. A vélemények kialakítása konszenzuson alapult. Minden vélemény kialakítása konszenzuson alapult.

6. Független szakértői véleményezés módszere
Független szakértő nem működött közre.

XI. MELLÉKLET

1. Alkalmazást segítő dokumentumok

1.1. Betegtájékoztató, oktatási anyagok

Betegedukációnál hasznosítható honlapok
http://www.diabet.hu (Itt a páciensoldalon megtalálható a „Teljes élet cukorbetegen" kiadvány és több, fontos betegtájékoztató anyag)
http://www.diabetes.hu
http://diabforum.hu
http://www.learningaboutdiabetes.org
https://www.niddk.nih.gov/health-information/health-communicationprograms/ndepPages/index
https://www.diabeteseducator.org/about-aade/media-center/press-releases/press-releases/2015/08/31/new-website-for-the-american-association-of-diabetes-educators-is-named-by-sitefinity-as-one-of-the-top-5-websites-of-the-quarter
http://www.diabeteseducator.org.
http://www.dce.org/public-resources/diabetes/

1.2.Tevékenységsorozat elvégzésekor használt ellenőrző kérdőívek, adatlapok

A FINDRISC kérdőív magyar változata

Adatlap a 2-es típusú cukorbetegség kockázatának felmérésére

Az üres kockába írja be az Önre vonatkozó pontértéket, majd adja össze azokat a kérdőív végén.

1. Életkor

0. pont 45 év alatt ☐
1. pont 45-54 év között ☐
2. pont 55-64 év között ☐
3. pont 64 év felett ☐

2. Testtömeg-index (BMI)
A testtömeg index kiszámolása: Testsúly kg-ban, osztva a méterben mért testmagasság négyzetével. A számításban segítenek Önnek. Pl: ha az Ön magassága 165 cm, súlya 70 kg, a számítás: 70/(1,65x1,65) = 25,7

0. pont alacsonyabb, mint 25 kg/m^2 ☐
1. pont 25-30 kg/m^2 ☐
2. pont nagyobb, mint 30 kg/m^2 ☐

3. Haskörfogat
(az alsó bordák és a csípőtövis közötti távolság felénél mérve - gyakorlatilag a köldök vonalában, közepes belégzés után)

Pont	Férfiak	Pont	Nők
0	**Kevesebb, mint 94 cm**	**0**	**Kevesebb, mint 80 cm**
1	**94-102 cm**	**1**	**80-88 cm**
2	**Több, mint 102 cm**	**2**	**Több, mint 88 cm**

4. Végez-e legalább 30 perces fizikai tevékenységet munkaköréből adódóan/vagy szabadidejében?

0. pont Igen ☐
1. pont Nem ☐

5. Milyen gyakran fogyaszt zöldséget, vagy gyümölcsöt?

0. pont Minden nap ☐
1. pont Nem minden nap ☐

6. Szed-e rendszeresen vérnyomáscsökkentő gyógyszereket?

0. pont Nem ☐
1. pont Igen ☐

7. Mértek-e Önnél valaha magasabb vércukorértéket (orvosi vizsgálatkor, betegség, terhesség esetén)

0. pont Nem ☐
1. pont Igen ☐

8. Van-e családtagjai között, vagy közeli rokonságában 1-es (ifjúkori típusú), vagy 2-es (időskori típusú) cukorbeteg?

0. pont Nem ☐
1. pont Igen: nagyszülő, nagynéni, nagybácsi, vagy elsőfokú unokatestvér ☐
2. pont Igen: szülő, testvér, vagy saját gyermek ☐

Értékelés: összesen☐ ☐pont

1.3. Táblázatok

1. táblázat. Kardiovaszkuláris kockázati kategóriák cukorbetegségben (Forrás: Cosentino F, et al: Eur Heart J 2020; 41: 255-323. cit. 6.)

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

CVD: kardiovaszkuláris betegség, T1DM: 1-es típusú diabetes mellitus,
T2DM: 2-es típusú diabetes mellitus
*kóros albuminuria, vesefunkció-károsodás: eGFR <30 ml/min/1,73m^2, bal kamra hypertrophia, vagy retinopathia
**életkor (T1DM: >35 év 10 évnél hosszabb betegségtartammal, T2DM: >50 év 10 évnél hosszabb betegségtartammal), hypertonia, diszlipidémia, dohányzás, elhízás

2. táblázat. A bal kamrai diszfunkció klinikai megjelenési formái (fenotípusai) diabetesben (Forrás: Cosentino F, et al: Eur Heart J 2020; 41: 255-323. cit. 6.)

HFpEF	**HFmrEF**	**HFrEF**
Tünetek és/vagy klinikai jelek	Tünetek és/vagy klinikai jelek	Tünetek és/vagy klinikai jelek
LVEF ≥50%	LVEF 40-49%	LVEF <40%
1. emelkedett natriuretikus peptid szint* 2: legalább egy további kritérium a) strukturális szívelváltozás (bal kamra hypertrophia, bal pitvar tágulat) b) diasztolés diszfunkció	1. emelkedett natriuretikus peptid szint* 2: legalább egy további kritérium a) strukturális szívelváltozás (bal kamra hypertrophia, bal pitvar tágulat) b) diasztolés diszfunkció	nincs további adatra szükség a kórisme megállapításához

HFpEF: megtartott ejekciós frakcióval járó szívelégtelenség (heart failure with preserved ejection fraction)
HFmrEF: szívelégtelenség közepes ejekciós frakcióval (heart failure with mid-range ejection fraction)
HFrEF: csökkent ejekciós frakcióval járó szívelégtelenség (heart failure with reduced ejection fraction)
LVEF: bal kamra ejekciós frakció (left ventricular ejection fraction)
*BNP ≥35 pg/ml és/vagy NTproBNP ≥125 pg/ml

3. táblázat. A veseműködés stádiumai az eGFR alapján

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

4. táblázat. Az OGTT (orális glukóztolerancia teszt) helyes kivitelezésének kritériumai

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

5. táblázat. A normális glukóztolerancia és a szénhidrátanyagcsere-zavarok diagnosztikai kritériumai (WHO, 2006)

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

6. táblázat. A HbA1c-érték kategóriái az ADA ajánlása alapján (Forrás: American Diabetes Association: Diabetes Care 2019; 42: Suppl 1: S1-S193.)

HbA1c-érték	**Anyagcsere-állapot**
≤5,6%	normális
5,7 – 6,4%*	prediabetes
≥6,5%*	diabetes mellitus

7. táblázat. A szénhidrátanyagcsere-zavarok etiológiai klasszifikációja (WHO, 2006) [cit.2.]

1-es típusú diabetes mellitus (béta-sejt károsodás következtében általában abszolút inzulinhiány áll elő) - autoimmun mechanizmusú - idiopathiás
2-es típusú diabetes (a diabetes széles tartományát átfogja, a dominálóan inzulinrezisztencián alapuló, relatív inzulinhiánnyal társuló formáktól, az elsődlegesen szekréciós zavarra visszavezethető, inzulinrezisztenciával társuló vagy anélkül megjelenő formákig)
Egyéb speciális típusok - a béta-sejt működés genetikai zavarai - az inzulinhatás genetikai zavarai - a pancreas exocrin részének megbetegedéseihez társuló formák - endocrinopathiák - gyógyszerek és kémiai anyagok kiváltotta típusok - infekciókhoz társuló - az immungenezisű diabetes szokatlan formái - más, esetenként diabetesszel társuló genetikai szindrómák
Gesztációs diabetes mellitus

8. táblázat. A heveny anyagcsere-kisiklás formái 2-es típusú diabetesben

- diabeteses ketoacidosis
- hyperglykaemiás hyperosmolaris állapot
- kifejezett katabolizmussal járó állapotok: diabetes jellemző panaszai és/vagy jelentős laboratóriumi eltérések: - éhomi vércukor >13,9 mmol/l, és/vagy - random vércukor >16,7 mmol/l, és/vagy - HbA1c >10,0 %, és/vagy - ketonuria

9. táblázat. A metformin alkalmazásának biztonsági előírásai

Kerülendő a metformin adása - májelégtelenség jelei esetén - a napi szénhidrátbevitel –pl. fogyókúra céljából− <100 gramm - hypoxia áll fenn, illetve annak ismételt előfordulásával kell számolni Ellenjavallt a metformin adása, ha - eGFR értéke* <30 ml/min/1,73m^2

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

Beteg meghatározta szempontok: - életkor, várható élettartam, diabetestartam - ateroszklerotikus kardiovaszkuláris betegség/kockázati tényező, szívelégtelenség - renális kockázat és funkció - testsúly/elhízás - hyperglykaemia mértéke - hypoglykaemia kockázata - szociális környezet - a beteg preferenciája, anyagi teherbíró képessége
Antidiabetikumtól függő szempontok - glykaemiás hatékonyság és annak tartóssága - kardiovaszkuláris előny - renális előny - hypoglykaemizáló tulajdonság - testsúlyra gyakorolt hatás - potenciális mellékhatások - a kezelés költsége

11. táblázat. Az antidiabetikumok hatástani felosztása

A. Nem-inzulin természetű vércukorcsökkentők **1. Inzulinfüggő hatásmechanizmusú szerek** a, Orális antidiabetikumok - inzulinhatást erősítő szerek - metformin* - pioglitazon** - inzulin-elválasztást serkentő készítménycsoportok - hagyományos szekretagóg szerek - szulfanilureák (gliclazid, glimepirid, gliquidon, glipizid, glibenclamid) - glinidek (nateglinid, repaglinid) - inkretin mechanizmusú szerek - DPP-4-gátlók (sita-, vilda-, lina-, saxa-, alogliptin) b, Parenterális antidiabetikumok - GLP-1-receptoragonisták (inkretin hatásmechanizmusú szerek) - rövid hatású készítmények (exenatid napi 2x, lixisenatid) - hosszú hatású készítmények (exenatid heti 1x, lira-, dula-, albi-, semaglutid) **2. Inzulintól független hatásmechanizmusú szerek:** - SGLT-2-gátlók (dapa-, empa-, cana-, ertugliflozin) - alfa-glukozidáz-gátlók***
B. Inzulinok

*a biguanidok egyetlen képviselője (a /di/butilbiganid már csak hazánkban és a Szovjetunió néhány utódállamában van forgalomban);
** a tiazolidindionok Európában egyedüliként forgalmazott képviselője, hazánkban forgalmazását 2019-ben beszüntették;
*** hazánkban közülük csak az akarbóz van regisztrálva

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
Antihyperglykaemiás 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

Hatás/mellékhatás: ↑mérsékelt, ↑↑közepes erősségű, ↑↑↑kifejezett, ↔semleges
*empagliflozin, dapagliflozin **liraglutid, dulaglutid, semaglutid esetében igazolt
***saxagliptin esetén figyelték meg

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
Veseprotekció érdekében MET + SGLT-2-G MET + GLP-1-RA
Hypertonia esetén (de: a hypertoniát antihypertensiv szerrel kell kezelni) MET + GLP-1-RA MET + SGLT-2-G
Financiális gondok esetén MET + SU MET + humán inzulin

MET: metformin, **SU**: szulfanilurea, **DPP-4-G**: DPP-4-gátló, **SGLT-2-G**: SGLT-2-gátló, **GLP-1-RA:** GLP-1-receptoragonista

14. táblázat. Az antidiabetikumok dózisai a vesefunkció (eGFR-érték) függvényében

Gyógyszer	> 90 ml/perc/1,73m²	89-60 ml/perc/1,73m²	59-30 ml/perc/1,73m²	29-15 ml/perc/1,73m²	< 15 ml/perc/1,73m²	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
Glimepirid	Teljes adag	Teljes adag	Teljes adag	Nem adható	Nem adható	Nem adható
Alogliptin	Teljes adag	Teljes adag	50-30:12,5mg	6,25mg	6,25mg	6,25mg
Linagliptin	Teljes adag	Teljes adag	Teljes adag	Teljes adag	Teljes adag	Teljes adag
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
Akarbóz	Teljes adag	Teljes adag	Teljes adag	<25:nem adható	Nem adható	Nem adható
Pioglitazon	Teljes adag	Teljes adag	Teljes adag	Teljes adag	<4:nem adható	Nem adható
Dapagliflozin	Teljes adag	Teljes adag	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
Inzulin	Teljes adag	Teljes adag	Empirikus dóziscsökkentés	Empirikus dóziscsökkentés	Empirikus dóziscsökkentés	Empirikus dóziscsökkentés

15. táblázat. Az elhízás konzervatív kezelése és a súlyleadást segítő műtétek kimeneti mutatói. A Svéd Obesitas Vizsgálat (SOS) 10 éves adatai, az értékek a %-os változást jelzik (Sjöström L, et al, 2004; cit. 216.)

	Kontroll	**Bariátriai műtét**	**Bariátriai műtéti alcsoportok**		
			GB	**VGP**	**GBP**
esetszám (n)	627	641	156	451	34
testsúly	+1,6	-16,1	-13,2	-16,5*	25,0**
BMI	+2,3	-15,7	-12,8	-16,0*	-23,0**
vércukor éhomi	+18,7	-2,5	-0,8	-2,5	-10,0
inzulin éhomi	+12,0	-28,2	-25,3	-27,2	-54,0**
össz-cholesterin	-6,0	-5,4	-5,0	-5,0	-12,6**
HDL-cholesterin	+10,8	+20,4	+20,4	+23,5	+47,5 **
triglycerid	+2,2	-16,3	-18,0	-14,9	-28,5**
Systolés vérnyomás	+4,4	+0,5	+2,1	+0,4	-4,7
Diastolés vérnyomás	-2,0	-2,6	-1,4	-2,5	10,4

GB: gyomorgyűrű (gastric bandage); VGP: verticalis gastroplastica, GBP: gyomor bypass műtét (RYGB: Roux-en-Y műtét, vagy sleeve gastrectomia)
*p<0,05; **p<0,01

16. táblázat. Bariátriai műtétre való alkalmasság sebészi szempontjai [cit. 202, 218.]

- BMI >35,0 kg/m^2*
- életkor 16 - 65 év
- konzervatív fogyókúrás eljárások dokumentált eredménytelensége
- vállalható műtéti kockázat
- stabil pszichéjű személy
- kellő informáltság és a tartós súlyleadás iránti motiváció megléte
- elkötelezettség az életmódváltás iránt
- támogató családi / szociális háttér
- együttműködési készség a hosszú távú követés vonatkozásában
- aktív stádiumú skizofrénia és kezelést igénylő depresszió hiánya

17. táblázat. A prekoncepcionális gondozás feladatai az alapellátásban és az intenzív, interdiszciplináris szakellátásban

Az alapellátás során*:* Minden generatív korban lévő cukorbeteg nő esetében tisztázandó, hogy a közeljövőben kíván-e gyermeket: - ha nem: felvilágosítás és hatékony antikoncepció - ha igen: egyelőre antikoncepció és tervezett prekoncepcionális gondozási program elindítása

Az intenzív, interdiszciplináris szakellátás és gondozás során*:*
- Részletes felvilágosítás és a beteg kooperációjának megnyerése
- Általános vizsgálatok
  - anamnézis, fizikális vizsgálat
  - alapvető laboratóriumi vizsgálatok: vérkép, májfunkciós paraméterek, szérum össz-cholesterin, HDL-cholesterin, LDL-cholesterin (mérve vagy becsülve), triglycerid, kreatinin, eGFR, vizeletcukor és -aceton, üledék, szükség esetén vizelettenyésztés, kvantitatív albuminürítés (microalbuminuria)
  - EKG, mellkas rtg
  - nőgyógyászati vizsgálat
- Diabéteszes érszövődmények vizsgálata
  - retinopathia
  fundusvizsgálat (fundusfotó, indokolt esetben: fluoresceinangiographia, OCT)
  - nephropathia
  a vesék állapotának és működésének felmérése (eGFR, microalbuminuria, ultrahangvizsgálat, indokolt esetben nephrológus bevonása)
  - neuropathia
  a perifériás idegműködés vizsgálata, tájékozódás autonom neuropathiás károsodás esetleges fennállásáról (indokolt esetben ezek célzott vizsgálata)
- Az anyagcsere-állapot felmérése
  - vércukorszint, vizelettel történő cukorürítés meghatározása
  - vércukor-önellenőrzés eredményeinek áttekintése
  - HbA1c és/vagy szérum fruktózamin meghatározása
- Pajzsmirigy-működés vizsgálata
- Állandó edukáció és motiváció közben a kóros eltérések rendszeres ellenőrzése és kezelése
- A tervezett várandósság prognózisának megítélése:
  - időpontjának optimalizálása („startjel”)
  - esetleges ellenjavallatának megítélése

18. táblázat. Várandósság alatt követendő „vércukor-célértékek” különböző társaságok ajánlásában (Forrás: Baranyi É, et al: Diabetologia Hungarica 2019; 27: 241-8, cit. 235.)

Állásfoglalást jegyző szervezet	**éhomi vércukor (mmol/l)**	**1-órás posztprandiális vércukor (mmol/l)**	**2-órás posztprandiális vércukor (mmol/l)**
ADA, 2019	≤5,3	≤7,8	≤6,7
CDA, 2018	≤5,0	≤7,8	≤6,7
NICE, 2017	≤5,3	≤7,8	≤6,4
ADPS	≤5,0	≤7,4	≤6,7
MDT, 2017	3,5-5,4	<7,0	<6,1

ADA: Amerikai Diabetes Társaság, CDA: Kanadai Diabetes Társaság, NICE: angol Egészségminőség Biztosítási Intézet, ADPS: Ausztrál Diabetes Terhességi Munkacsoport, MDT: Magyar Diabetes Társaság

19. táblázat. A várandósság szakmai szempontok alapján nem tanácsolt cukorbetegségben

- kezelésre nem reagáló, látást veszélyeztető proliferatív retinopathia - a vesefunkció csökkenését eredményező előrehaladott nephropathia - panaszokat okozó gastroparesis - súlyos ischaemiás szívbetegség - magas glikált hemoglobinszint a koraterhességben (HbA1c >10%) - diabeteszes ketoacidosis a koraterhességben - 38 évesnél idősebb cukorbeteg nő, 2 gyermekkel - tinédzser diabetica nem tervezett terhessége

20. táblázat. Gesztációs diabetes mellitus (GDM) szűrése (az MDT Terhesdiabetológiai munkacsoportja hatályos állásfoglalása [cit.222.])

1. Koraterhességben, az 1-12. héten, lehetőség szerint minél előbb, a várandós első laboratóriumi vizsgálata során, manifeszt diabetes szűrése a terhesgondozás új szakmai javaslatának (EMMI rendelet) megfelelően. Javasolt módszer: éhomi vércukorvizsgálat és/vagy random vércukor meghatározás. Terhesség alatt manifesztálódott diabetes kórismézhető*, ha - az éhomi vércukor (vénás plazmában mérve) ≥7,0 mmol/l, és/vagy - random (tetszőleges időpontban vett) vércukor (vénás plazmában mérve) ≥11,1 mmol/l
2. GDM szempontjából nagy kockázatú személyeken (ld. 21. számú táblázat) manifeszt diabetes kizárása után a 16-18. terhességi hét között 75 grammos OGTT végzése szükséges gesztációs hyperglykaemia felismerésére, a 3. pontban felsorolt értékelési szempontokkal. Amennyiben ezen OGTT negatív eredményű, a 24-28. héten megismétlendő.
3. A terhesség 24-28. hetében 75 grammos OGTT végzése (amennyiben korábban manifeszt diabetes kizárható volt**).** Gesztációs hyperglykaemia áll fenn, ha - az éhomi vércukor (vénás plazmában mérve) ≥5,6 mmol/l és/vagy - a kétórás érték ≥7,8 mmol/l (A cukoroldat elfogyasztása előtt ujjbegyes vércukorméréssel tájékozódó vércukormérés javasolt diabetes kizárására)
4. Rizikócsoportba tartozóknál a 3. pontban felsoroltak szerint negatív OGTT esetén egyéni mérlegelés alapján a terhesség 30-32. hetében ismételt vizsgálat szóba jön

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

- anyai életkor >35 év - BMI >30 kg/m^2 - diabetes előfordulása az elsőfokú rokonok között - anamnézisben korábbi szénhidrát-anyagcserezavar - terhelő szülészeti anamnézis (halvaszülés, koraszülés, méhen belüli elhalás, fejlődési rendellenességgel világra hozott gyermek, >4000 g-os, illetve terhességi korra számított nagy magzat világrahozatala) - ikerterhesség hordozása - asszisztált reprodukcióval létrejött terhesség

22. táblázat. A vércukor-önellenőrzés céljai 1-es és 2-es típusú diabetesben [Forrás: Czupryniak L, et al: Diabetes Technol Ther 2014, cit. 43, módosítva]

Speciális célok	**1-es típusú diabetes**	**2-es típusú diabetes**
Éhomi/étkezés előtti és posztprandiális vércukor mérése	✓	✓
Inzulindózis változtatása	✓	✓inzulinnal kezeltek körében
Hypoglykaemia megelőzése	✓	✓inzulinnal vagy szulfanilureával kezeltek körében
Fokozottabb ellenőrzés fizikai aktivitás, interkurrens betegség esetén	✓	✓
Silent hypoglykaemia felismerése	✓ hypoglykaemia-érzéketlenség esetén	✓ hypoglykaemia-érzéketlenség esetén
Vércukor hirtelen változásának felismerése, annak gyanúja esetén	✓	✓

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

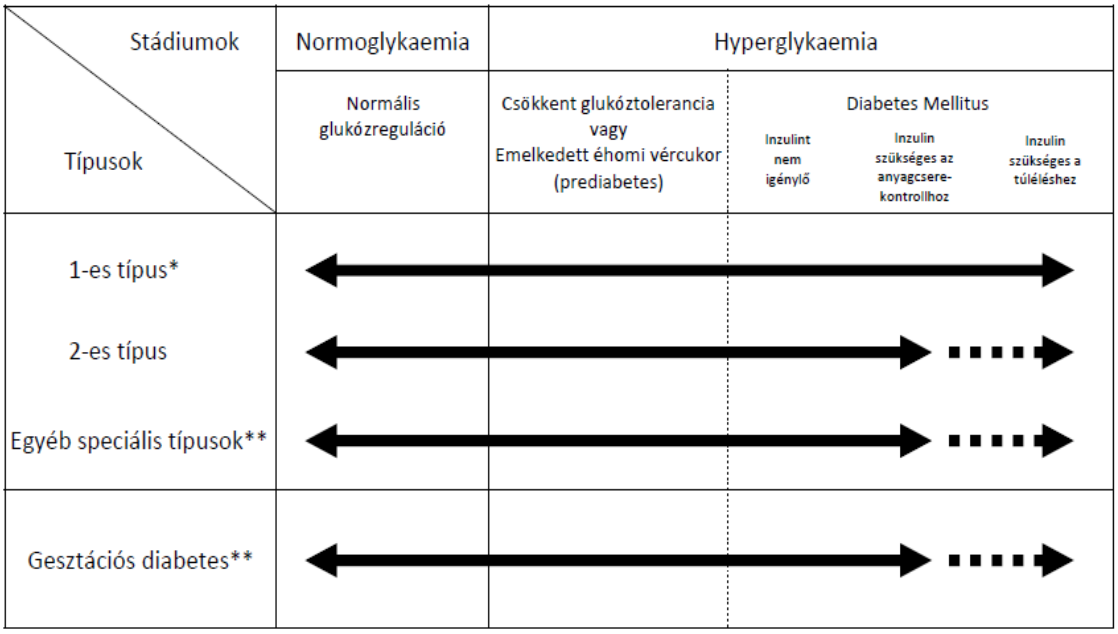
- Életkor (≥45 év az európai népességben nagyobb kockázatot jelent)
- Súlytöbblet/elhízás (túlsúly: BMI 25,0 – 29,9 kg/m^2, elhízás: BMI ≥30 kg/m^2; a centrális obesitas könnyen mérhető a haskörfogat meghatározásával - az európai népességben férfiaknál ≥94cm, nőknél ≥80 cm minősül kórosnak)
- Pozitív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

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

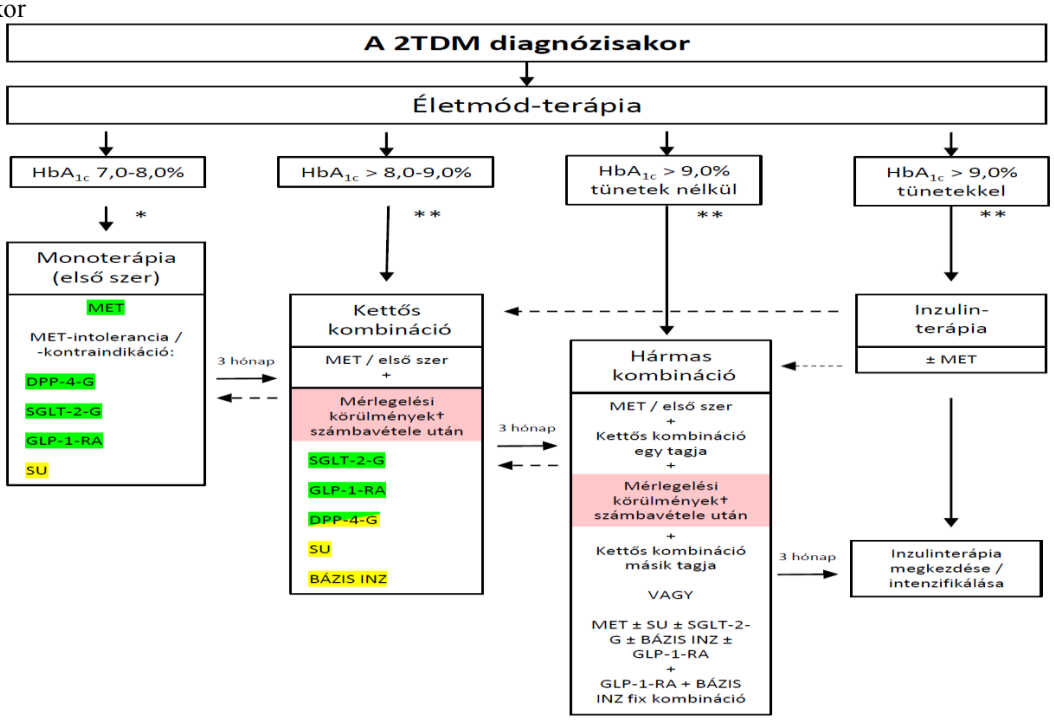
Kockázati tényező	**Szűrés gyakorisága**
életkor ≥45 év	mindenki szűrendő, negatív esetben 3 évente ismétlendő
GDM és szülést követő negatív OGTT után	1-2 évente
prediabetes	évente
életkor <45 év, de BMI ≥25 kg/m^2 és - elsőfokú rokon diabeteszes, vagy - előzmények között ateroszklerotikus érbetegség (koronáriák, carotisok, PAD), vagy - hypertonia, vagy - diszlipidémia, vagy - PCOS a kórelőzményben BMI ≥40 kg/m^2	3 évente

1.4. Algoritmusok

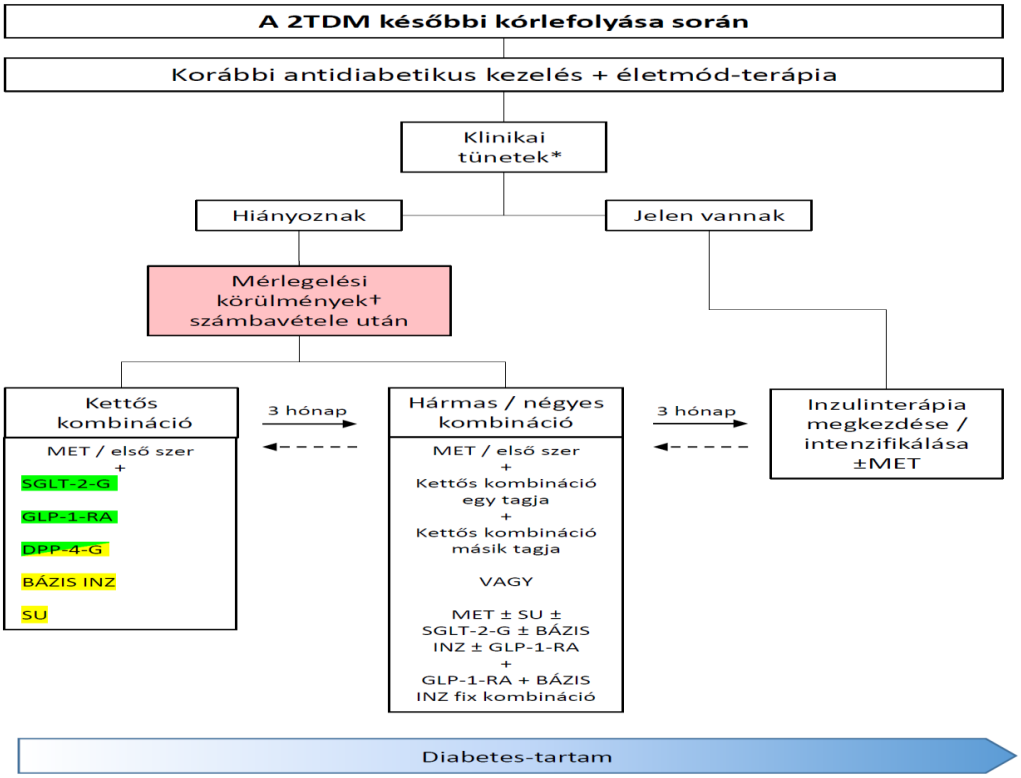
1. ábra. A glukózanyagcsere rendellenességei: típusok és stádiumok



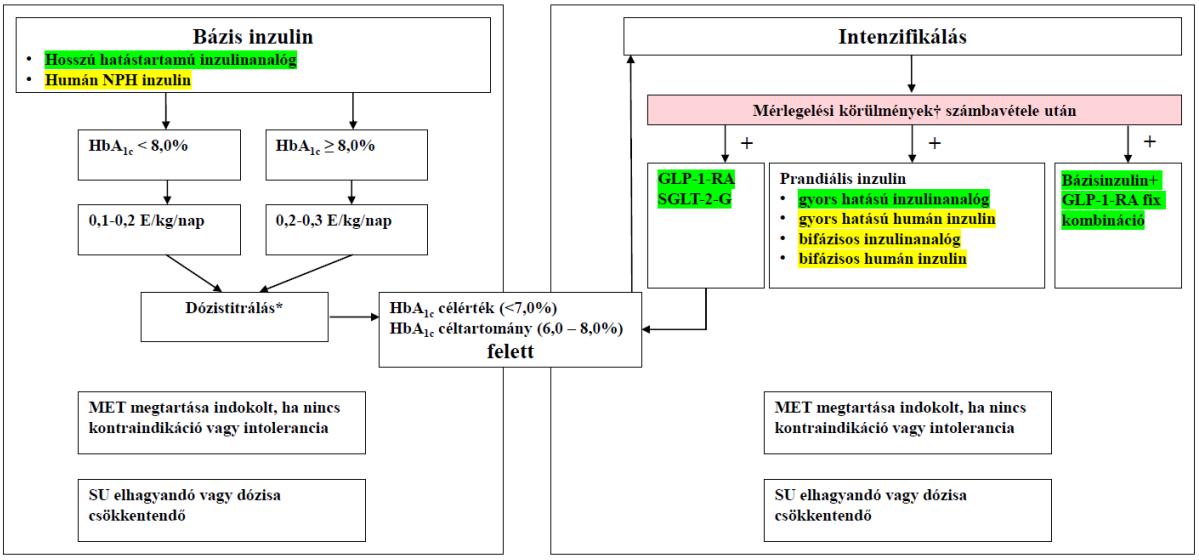
2. ábra. Szakmailag megalapozott terápiás lépések az újonnan felismert 2-es típusú diabetes mellizus (2TDM) kezelésekor



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



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



5. ábra. Antidiabetikum-választás krónikus vesebetegségben szenvedő, újonnan felfedezett, vagy már metforminnal kezelt 2-es típusú cukorbeteg esetében [Forrás: Sarafidis P, et al: Nephrol Dial Transplant 2019; 34: 208-230. (cit. 47.) – módosítva]

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***

6. ábra. Antidiabetikum-választás krónikus vesebetegségben szenvedő 2-es típusú cukorbeteg esetében, amennyiben a beteg már metformin és/vagy szulfanilurea kezelés mellett más antidiabetikumo(ka)t is kap [Forrás: Sarafidis P, et al: Nephrol Dial Transplant 2019; 34: 208-230. (cit. 47.) – módosítva]

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

7. ábra. A betegcentrikus vércukorcsökkentő kezelés döntési ciklusai 2-es típusú diabetesben [Forrás: Davies MJ, et al Diabetes Care 2018; cit.5.]

1.5. Egyéb dokumentumok

Jermendy Gy: Tényeken alapuló cukorbeteg-gondozás. Medicina Kiadó Zrt, Budapest, 2005.
Fövényi J, Soltész Gy: Inzulinnal kezeltek kézikönyve. SpringMed Kiadó Kft, Budapest, 2009.
Baranyi É, Winkler G: A nő és a cukorbetegség. SpringMed Kiadó Kft, Budapest, 2009.
Somogyi A, Rosta K. (szerk): Felnőttoktatás a cukorbetegségről. Medicina Kiadó Kft, Budapest, 2010.
Halmos T, Kautzky L, Suba I: Mítosz vagy valóság? A metabolikus szindróma legújabb szemlélete. Tudomány Kiadó Kft, Budapest, 2011.
Winkler G, Baranyi É (szerk): Gyakorlati diabetológia 2010., Melania Kiadó Kft, Budapest, 2010.
Winkler G. (szerk): Diabetológia a háziorvosi gyakorlatban. SpringMed Kiadó Kft, Budapest, 2012.
Gerő L, Jermendy Gy: Inzulinanalógok a klinikai gyakorlatban. Medicina Könyvkiadó Zrt, Budapest, 2014.
Winkler G, Jermendy Gy: Diabetes mellitus. Gyakori kérdések – gyakorlati válaszok. Tudomány Kiadó Kft, Budapest, 2015.
Winkler G. (szerk): Orvosi esettanulmányok – diabetológia. SpringMed Kiadó Kft, Budapest, 2016.
Jermendy Gy, Winkler G: Inkretintengelyen ható terápia a diabetológiai gyakorlatban. Medicina Könyvkiadó Zrt, Budapest, 2016.
Jermendy Gy, Wittmann I: SGLT-2-gátlók a diabetológiai gyakorlatban. Medicina Könyvkiadó, Budapest, 2019.