

A cukorbetegség és kezelése – ismeretek, amiket minden orvosnak tudnia kell

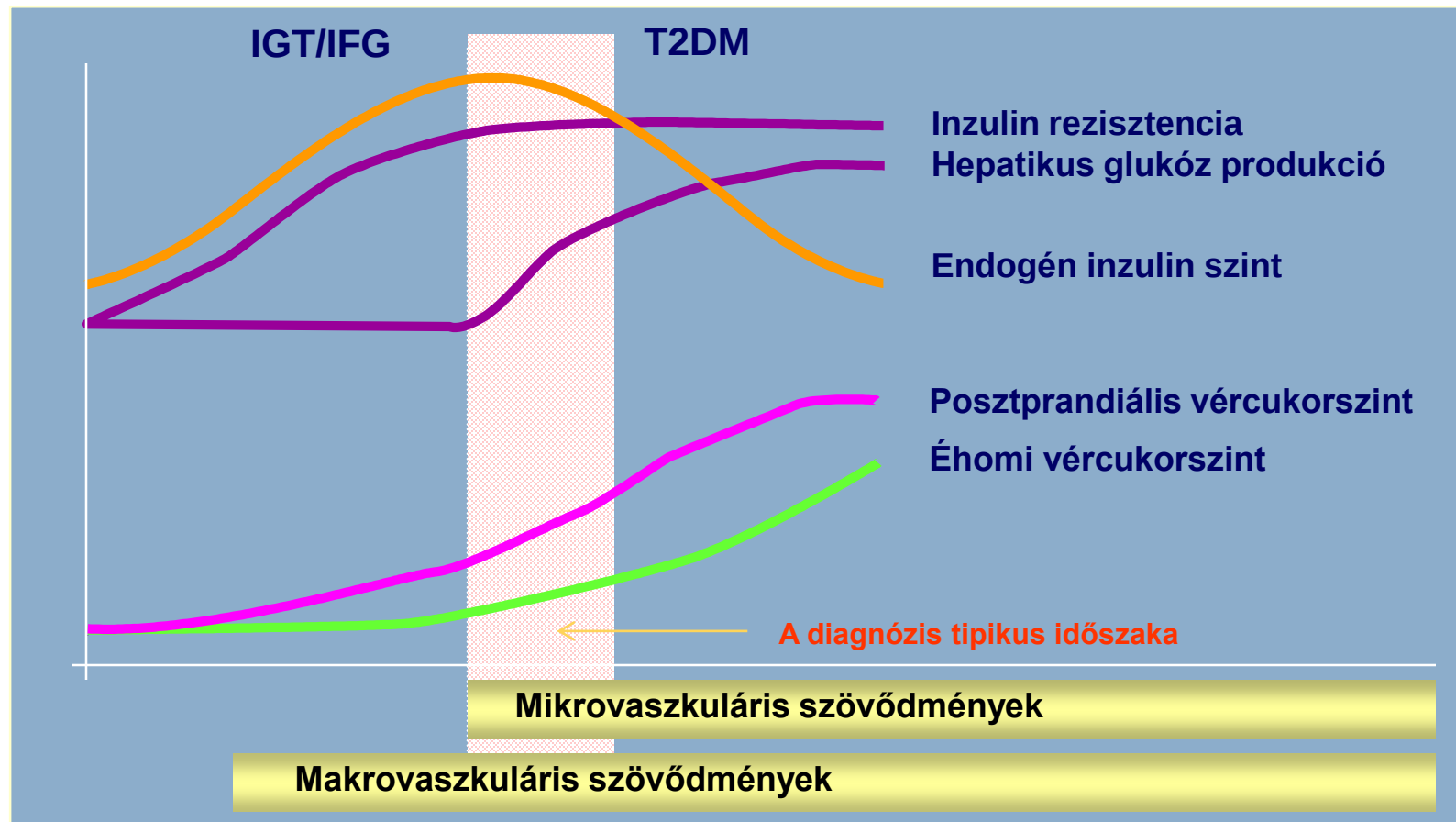
Dr. Várkonyi Tamás

Szegedi Tudományegyetem Belgyógyászati Klinika

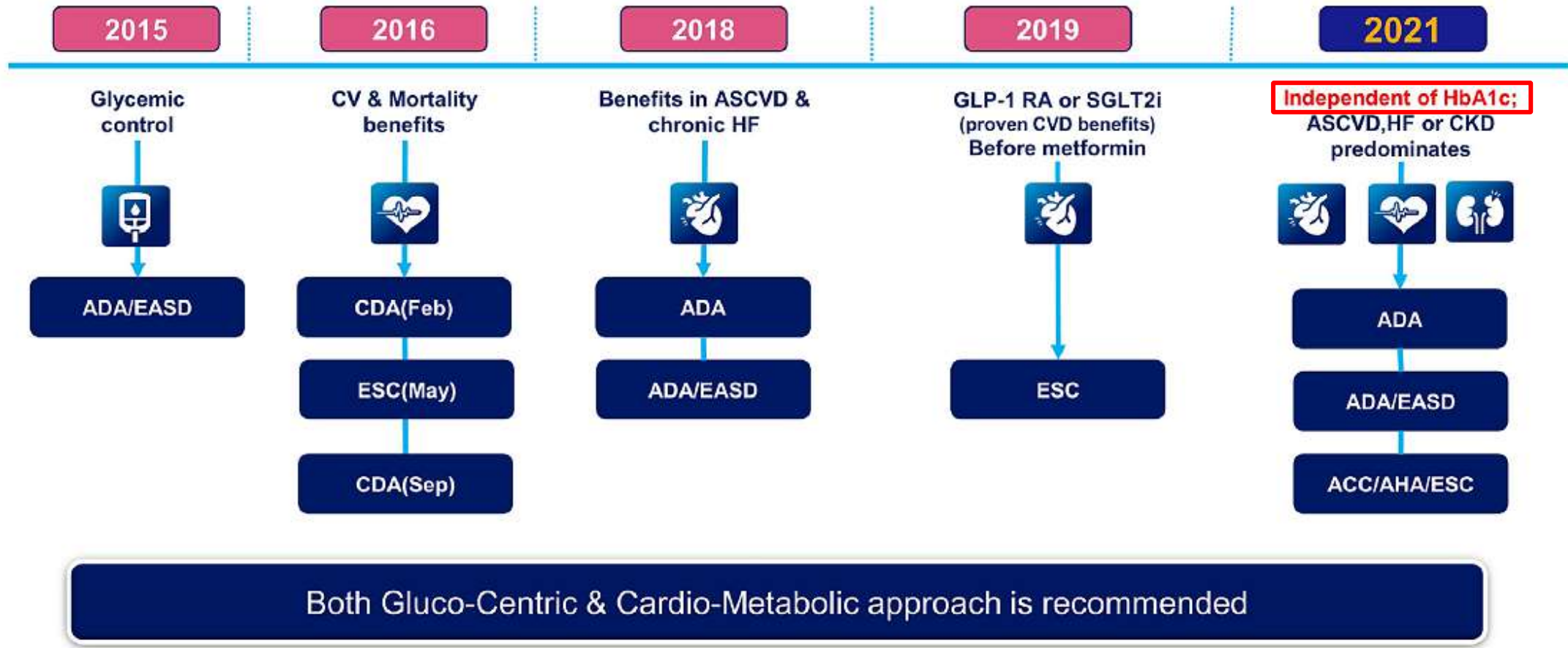


2025. január 16.

A 2-es típusú diabetes kórlefolyása



Szemléletváltás: a glukocentrikus céltól a kardiometabolikus előnyökig



Ajánlás 11

Súlytöbblettel rendelkező, 2-es típusú diabéteszben szenvedő egyének többsége számára elsődleges terápiás cél a 5–15%-os súlycsökkenés elérése és az elért súlyleadás életmódterápiával történő – a szükség szerinti gyógyszeres támogatással kiegészített – hosszú távú fenntartása. **(A)**

Ajánlás 16

Javasolt, hogy minden cukorbeteg felnőtt hetente ≥ 150 percnyi közepes intenzitású aerob mozgást folytasson (a maximális szívfrekvencia 50–70%-ával), lehetőség szerint napi rendszerességgel. **(A)**

Fizikai aktivitás és „jólét” hatása 2-es típusú diabetesben

ADA ajánlás 2024

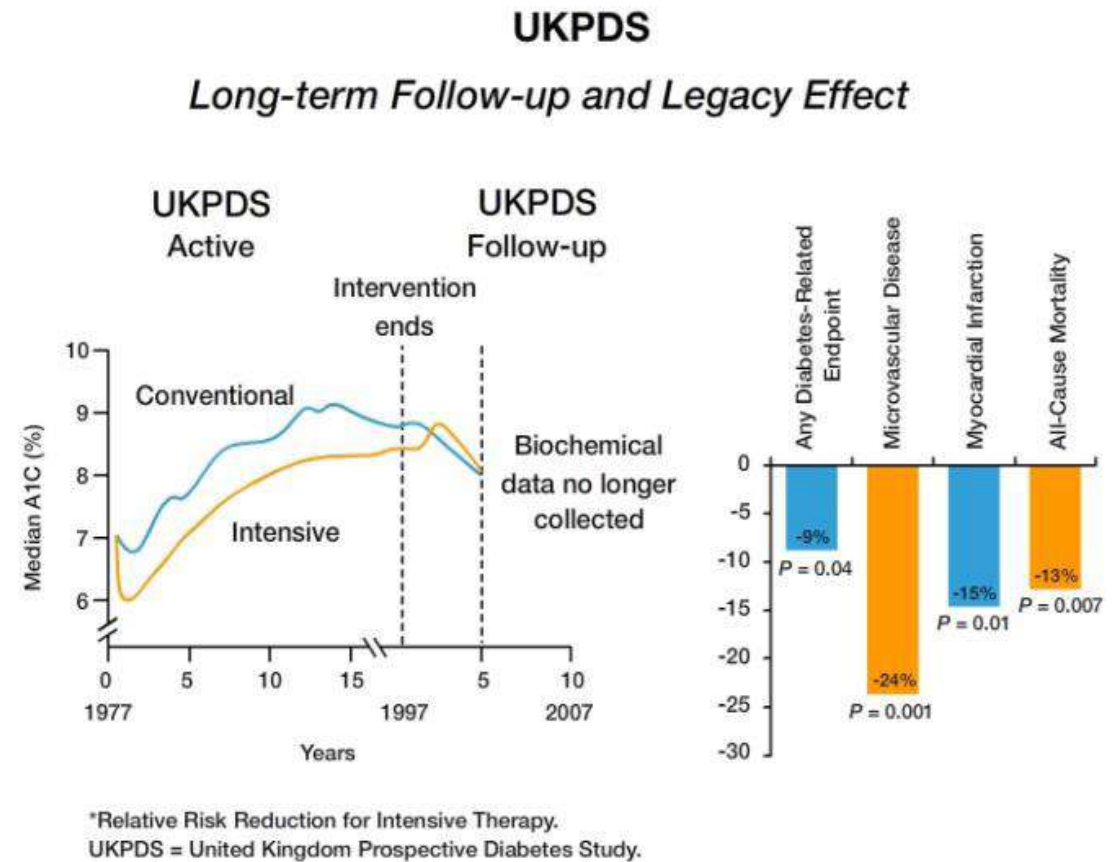
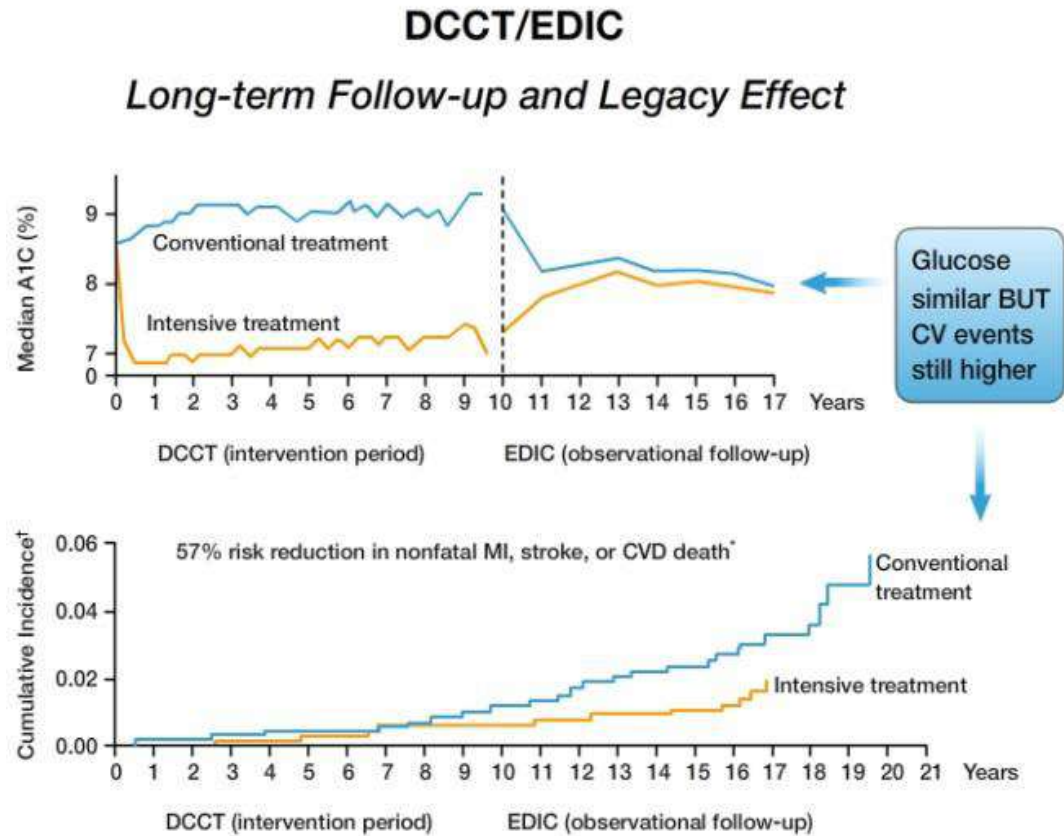
		Glucose/insulin	Blood pressure	A1C	Lipids	Physical function	Depression	Quality of life
	SITTING/BREAKING UP PROLONGED SITTING	↓	↓	↓	↓	↑	↓	↑
	STEPPING	↓	↓	↓	↓	↑	↓	↑
	SWEATING (MODERATE-TO-VIGOROUS ACTIVITY)	↓	↓	↓	↓	↑	↓	↑
	STRENGTHENING	↓	↓	↓	↓	↑	↓	↑
	ADEQUATE SLEEP DURATION	↓	↓	↓	↓	?	↓	↑
	GOOD SLEEP QUALITY	↓	↓	↓	↓	?	↓	↑
	CHRONOTYPE/CONSISTENT TIMING	↓	?	↓	?	?	↓	?

Ajánlás 23

2-es típusú diabéteszben az adott helyzethez igazodó, várhatóan legeredményesebb antihyperglykaemiás kezeléssel tartósan jó anyagcserehelyzet (közel-normoglykaemia) elérésére kell törekedni a micro- és macroangiopathiás szövődmények megelőzése érdekében, e ténykedésnek nemcsak aktuális előnyére, hanem késői kedvező utóhatására is számítani lehet a metabolikus örökség révén. **(A)**

A metabolikus memória / örökség jelentősége

A jó anyagcsere kontrollt minél korábban el kell érni, mert a korai erélyes kezelés érvédő hatása évtizedek múlva is érvényesül!



UKPDS 2024: 24 éven át érvényesül a korai jó anyagcsere hatása...

-
-
-
-
-
-
-
-
-
-

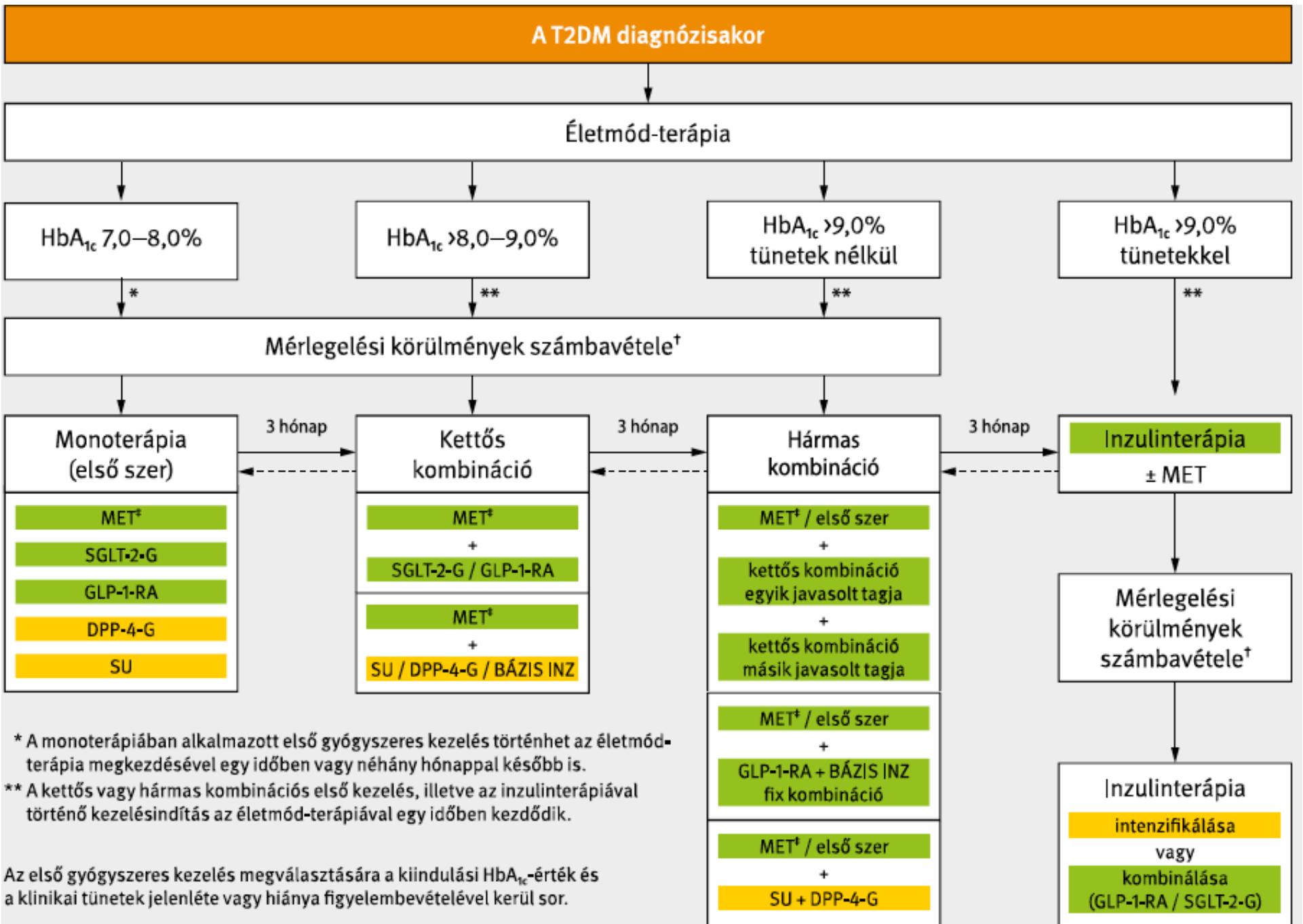
	Participants with clinical outcome		Absolute risk		24-year post-trial follow-up		10-year post-trial follow-up	
	Intensive therapy	Conventional therapy	Intensive therapy	Conventional therapy	Relative risk for intensive therapy regimen (95% CI)	p value	Relative risk for intensive therapy regimen (95% CI)	p value
Sulfonylurea or insulin group								
Any diabetes-related endpoint	1816/2729 (66.5%)	792/1138 (69.6%)	50.4	54.9	0.90 (0.83–0.98)	0.015	0.91 (0.83–0.99)	0.040
Diabetes-related death	908/2729 (33.3%)	424/1138 (37.3%)	17.4	20.0	0.84 (0.75–0.94)	0.003	0.83 (0.73–0.96)	0.013
Death from any cause	1793/2729 (65.7%)	778/1138 (68.4%)	34.1	36.7	0.90 (0.83–0.98)	0.015	0.87 (0.79–0.96)	0.007
Myocardial infarction	897/2729 (32.9%)	422/1138 (37.1%)	18.4	21.7	0.83 (0.74–0.94)	0.002	0.85 (0.74–0.97)	0.015
Stroke	343/2729 (12.6%)	142/1138 (12.5%)	6.8	7.0	0.95 (0.78–1.16)	0.64	0.91 (0.73–1.13)	0.39
Peripheral vascular disease	118/2729 (4.3%)	55/1138 (4.8%)	2.3	2.7	0.83 (0.61–1.15)	0.27	0.82 (0.56–1.19)	0.29
Microvascular disease	497/2729 (18.2%)	261/1138 (22.9%)	10.7	14.2	0.74 (0.64–0.86)	<0.0001	0.76 (0.64–0.89)	0.001
Metformin group								
Any diabetes-related endpoint	245/342 (71.6%)	293/411 (71.3%)	49.6	56.2	0.82 (0.69–0.98)	0.025	0.79 (0.66–0.95)	0.013
Diabetes-related death	128/342 (37.4%)	168/411 (40.9%)	18.1	21.9	0.75 (0.60–0.95)	0.016	0.70 (0.53–0.92)	0.015
Death from any cause	243/342 (71.1%)	301/411 (73.2%)	34.4	49.3	0.80 (0.68–0.95)	0.010	0.73 (0.59–0.89)	0.002
Myocardial infarction	114/342 (33.3%)	164/411 (39.9%)	17.3	23.4	0.69 (0.54–0.88)	0.003	0.67 (0.51–0.89)	0.005
Stroke	46/342 (13.5%)	51/411 (12.4%)	6.7	7.0	0.88 (0.59–1.31)	0.53	0.80 (0.50–1.27)	0.35
Peripheral vascular disease	17/342 (5.0%)	30/411 (7.3%)	2.5	4.1	0.55 (0.31–1.01)	0.053	0.63 (0.32–1.27)	0.19
Microvascular disease	79/342 (23.1%)	88/411 (21.4%)	12.7	13.2	0.91 (0.67–1.24)	0.56	0.84 (0.60–1.17)	0.31

Data are n/N (%), unless otherwise specified. Absolute risk is the number of events per 1000 patient-years. Relative risk was estimated from hazard ratios calculated from proportional hazards modelling. p values were calculated using the log-rank test.

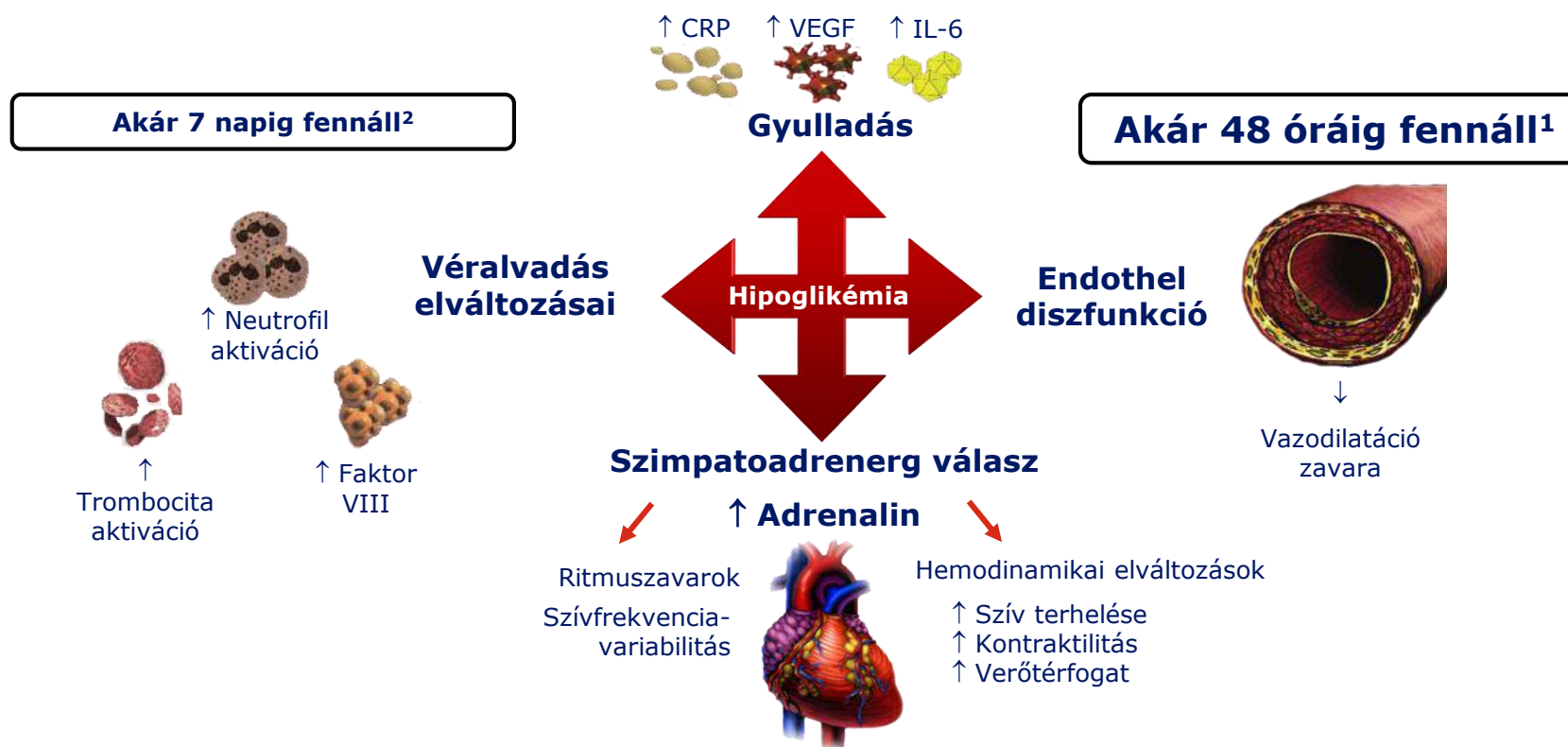
Table: Clinical outcomes from baseline for participants after up to 24-year post-trial follow-up, and after up to 10-year post-trial follow-up, as previously reported⁴

A 2-es típusú diabetes mellitus vércukorcsökkentő kezelésének választásakor mérlegelendő körülmények

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



Patofiziológiai elváltozások a hypoglykaemiával összefüggő CV események hátterében



CRP, C-reactive protein; IL-6, interleukin 6; VEGF, vascular endothelial growth factor; Adapted from Desouza *et al. Diabetes Care* 2010;33:1389; Frier *et al. Diabetes Care* 2011;34 (Suppl. 2):S132; 1. Wright *et al. Diabetes Care* 2010;33:1591; 2. Chow *et al. Diabetologia* 2013;56 (Suppl. 1):S243

1. táblázat. A hypoglykaemia kockázata 2-es típusú diabetes mellitus kezelése során¹³

Antidiabetikus kezelés	Odds (95%-os CI)	p
Metformin	1,0 (referencia)	–
Sulfanylurea	2,79 (2,23–3,50)	<0,0001
Inzulin	16,5 (4,2–65,0)	<0,0001
Sulfanylurea + metformin	4,04 (3,27–4,98)	<0,0001
Sulfanylurea + inzulin	50,5 (14,4–176)	<0,0001
Inzulin + metformin	8,73 (5,49–13,9)	<0,0001
Inzulin + metformin + sulfanylurea	8,86 (4,47–17,6)	<0,0001

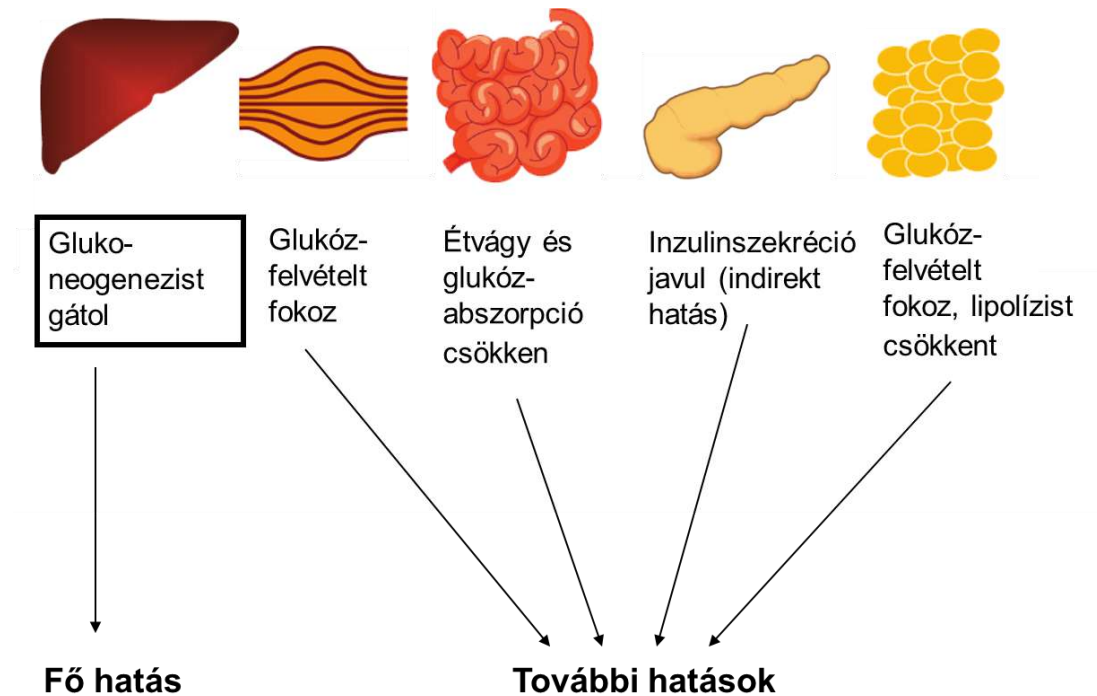
A 65 éves antidiabetikum: metformin

Hatás:

- összetett vércukorszint csökkentő hatás:
 - izomzat glükózfelvételének fokozása
 - májban glükoneogenezis↓, glükózfelhasználás↑
 - zsírszövet FFA felszabadulás ↓
 - incretinalapú hatás → GLP-1 érzékenyítés
- étvágycsökkentő hatás
- lipidszint kedvező befolyásolása
- vérnyomáscsökkentő hatás (nagyobb adagokban)

Mellékhatás:

- hasmenés, hányinger, emésztési zavarok
- ritkán laktacidózis



Ajánlás 24

A 2-es típusú diabetes mellitus elsőként választandó vércukorcsökkentő gyógyszereként metformint kell alkalmazni, ellenjavallat/intolerancia hiányában. **(A)** Elsőként javasoltak az SGLT-2-gátlók és a GLP-1-RA-k is, metforminintolerancia vagy -kontraindikáció esetén. **(A)**

A GLP-1 és GIP hatásai

Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonism

Central Nervous System

- ↑ Satiety
- ↓ Food Intake
- ↑ Nausea
- ↓ Body Weight

Pancreas

- ↑ Insulin
- ↓ Glucagon

Stomach

- ↓ Gastric Emptying

Systemic

- ↓ Hyperglycemia

Liver

- ↑ Insulin Sensitivity
- ↓ Hepatic Glucose Production
- ↓ Ectopic Lipid Accumulation

- Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide Receptor Agonism
- Glucagon-like Peptide 1 Receptor Agonism
- Indirect Action

Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide Receptor Agonism

Central Nervous System

- ↓ Food Intake
- ↓ Nausea
- ↓ Body Weight

Pancreas

- ↑ Insulin
- ↑ Glucagon

Subcutaneous White Adipose Tissue

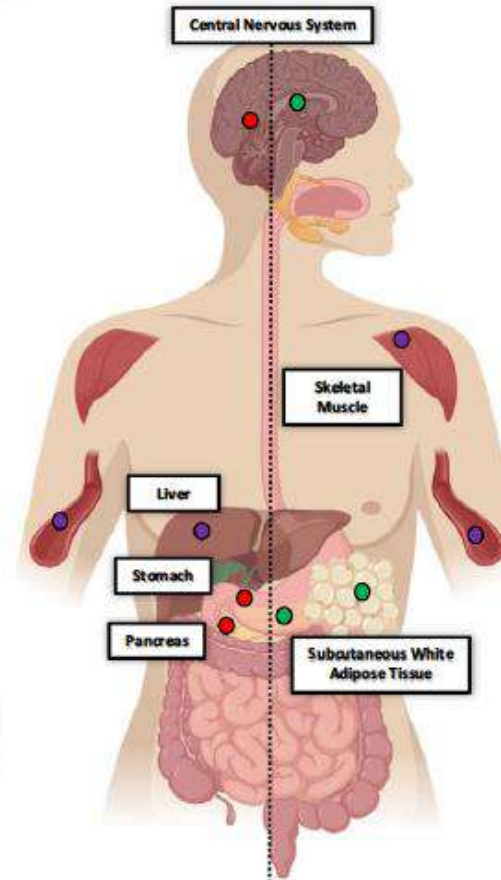
- ↑ Insulin Sensitivity
- ↑ Lipid Buffering Capacity
- ↑ Blood Flow
- ↑ Storage Capacity
- ↓ Proinflammatory Immune Cell Infiltration

Systemic

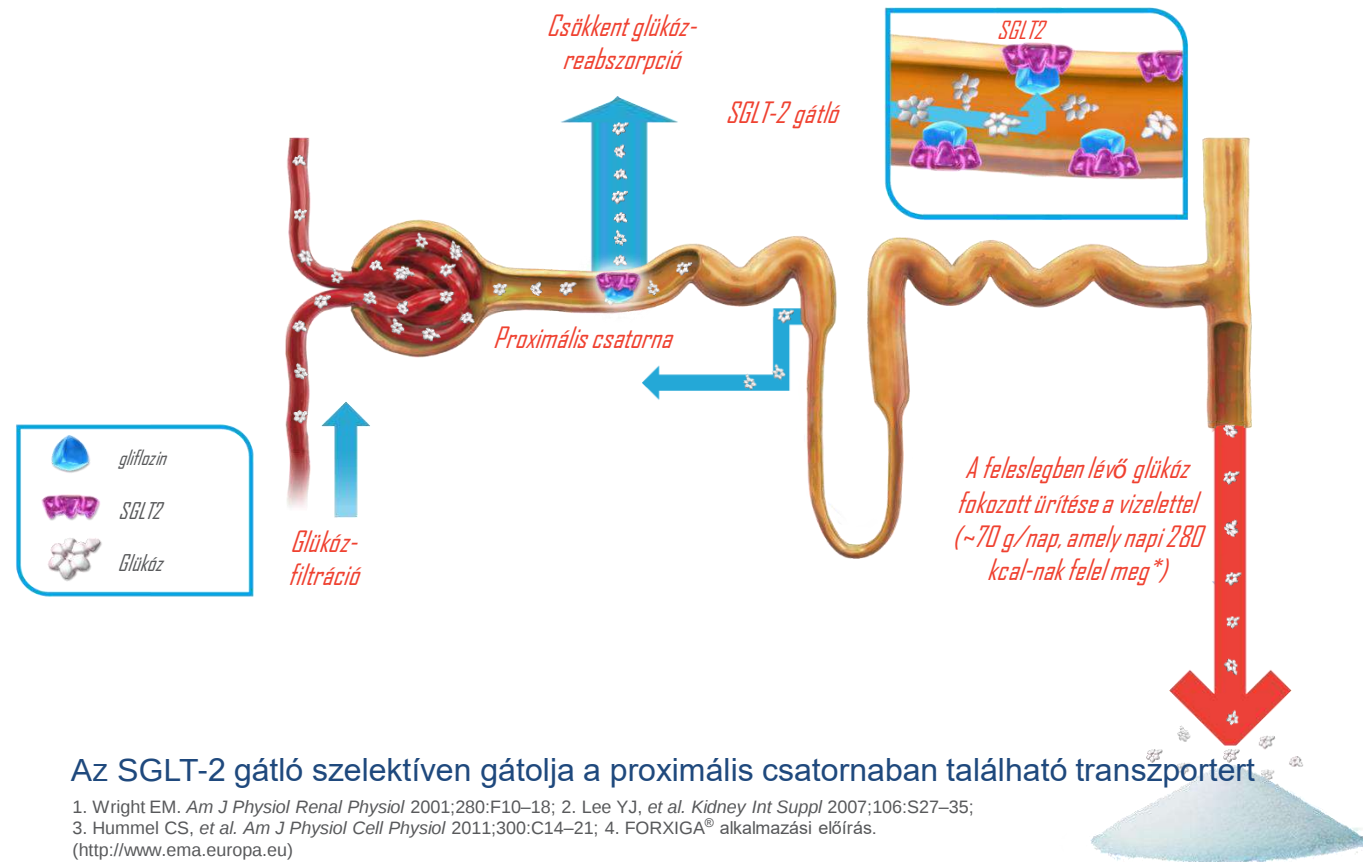
- ↓ Hyperglycemia
- ↓ Dietary Triglyceride

Skeletal Muscle

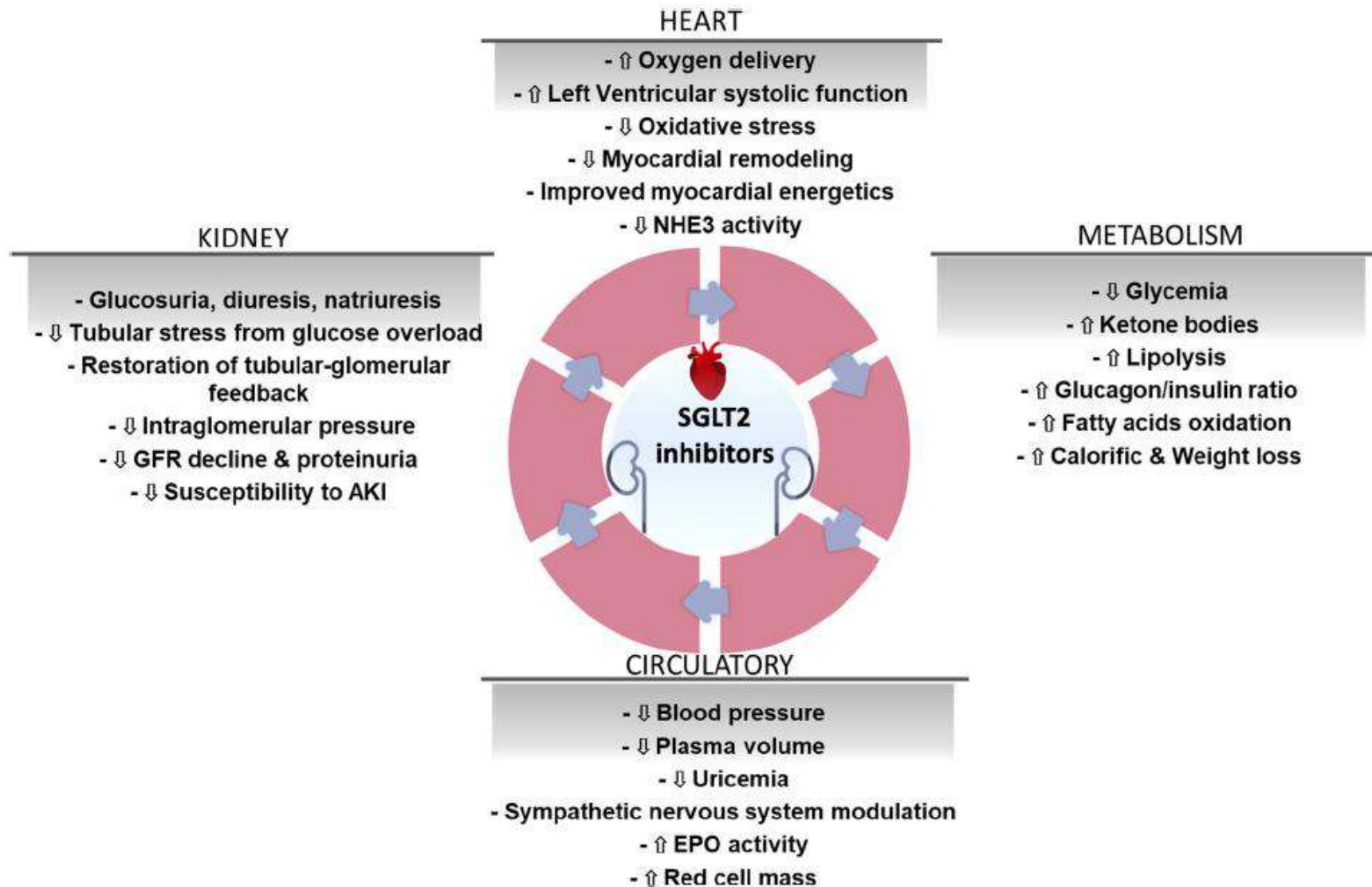
- ↑ Insulin Sensitivity
- ↑ Metabolic Flexibility
- ↓ Ectopic Lipid Accumulation



SGLT-2 gátlás: inzulin-független megközelítés a feleslegben lévő glükóz eltávolítására^{1–3}

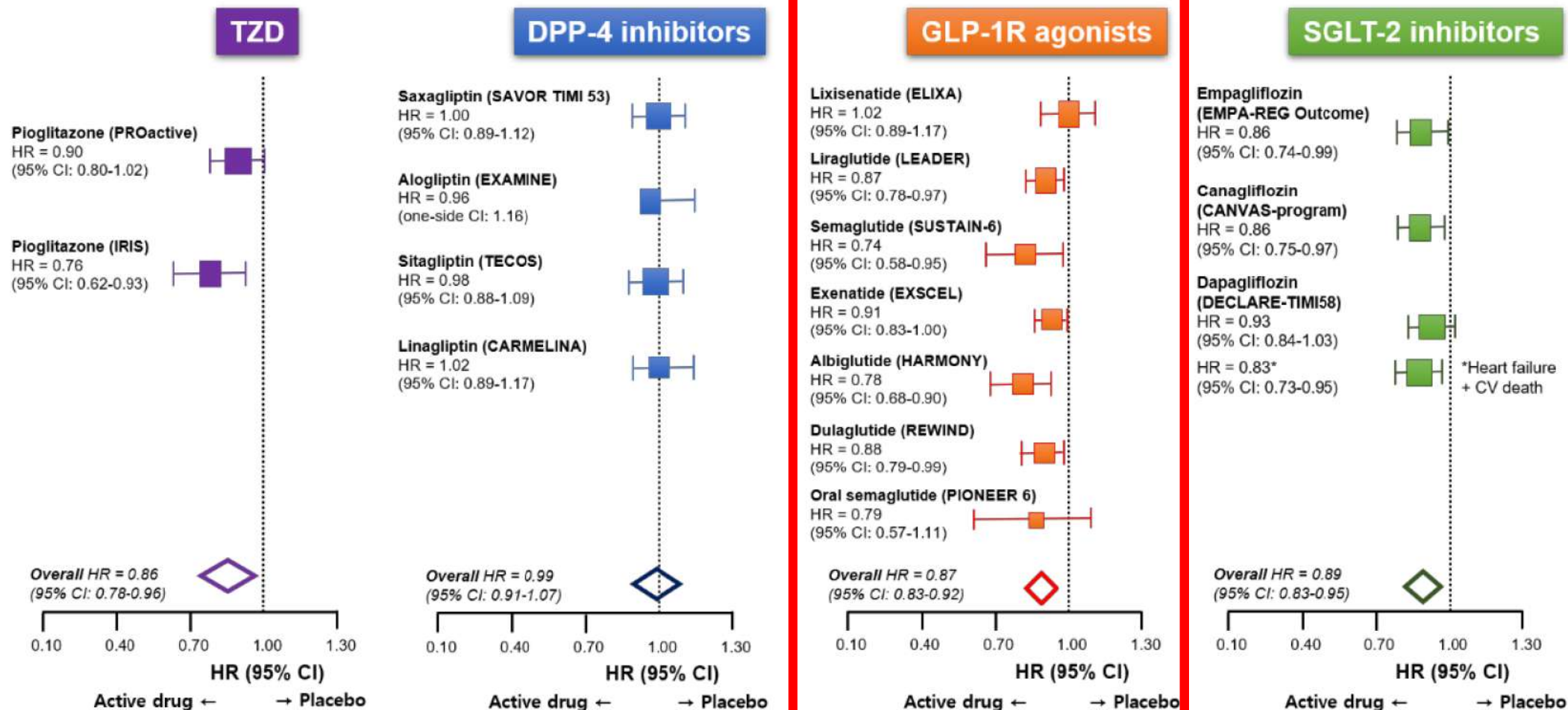


Az SGLT2-gátlók hatásai szerteágazóak



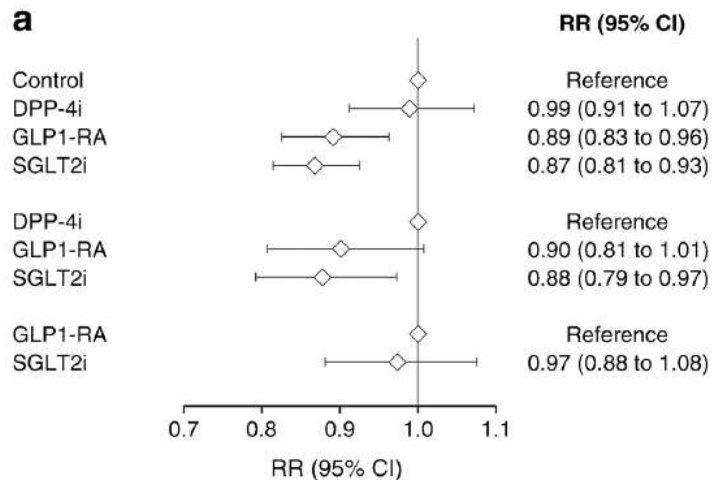
MACE a T2DM CVOT vizsgálatokban

Primay Cardiovascular Outcome

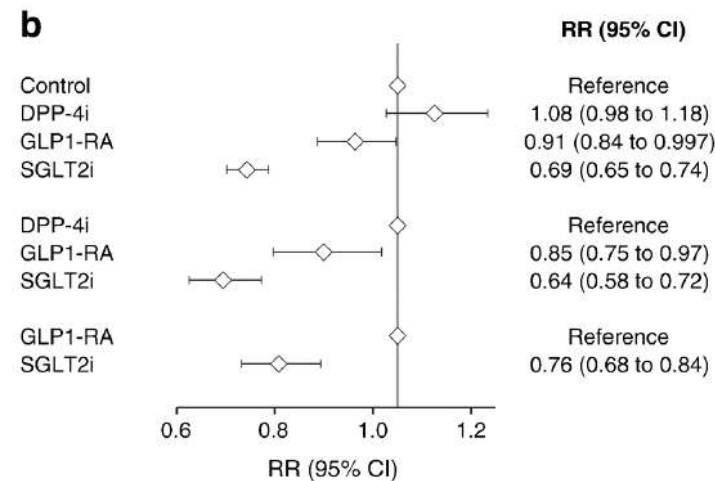


Az SGLT2-gátlók és a GLP1RA-k hatékonyabbak a DPP4-gátlóknál a kardiovaszkuláris és renális végpontok tekintetében

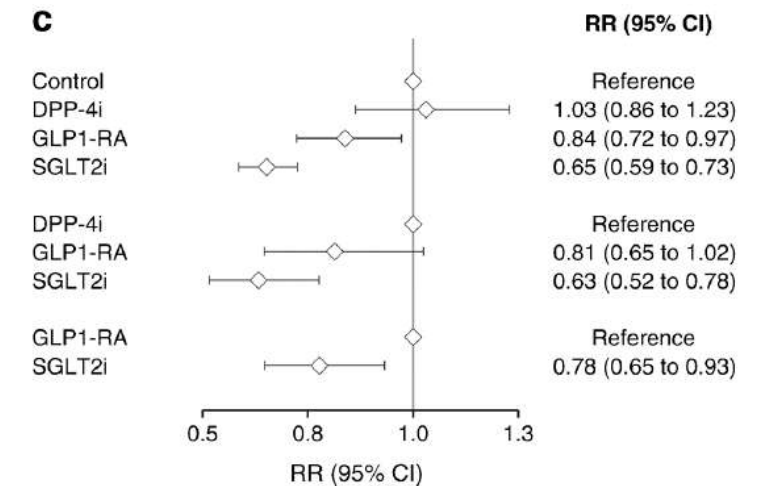
Összhalálozás



hHF

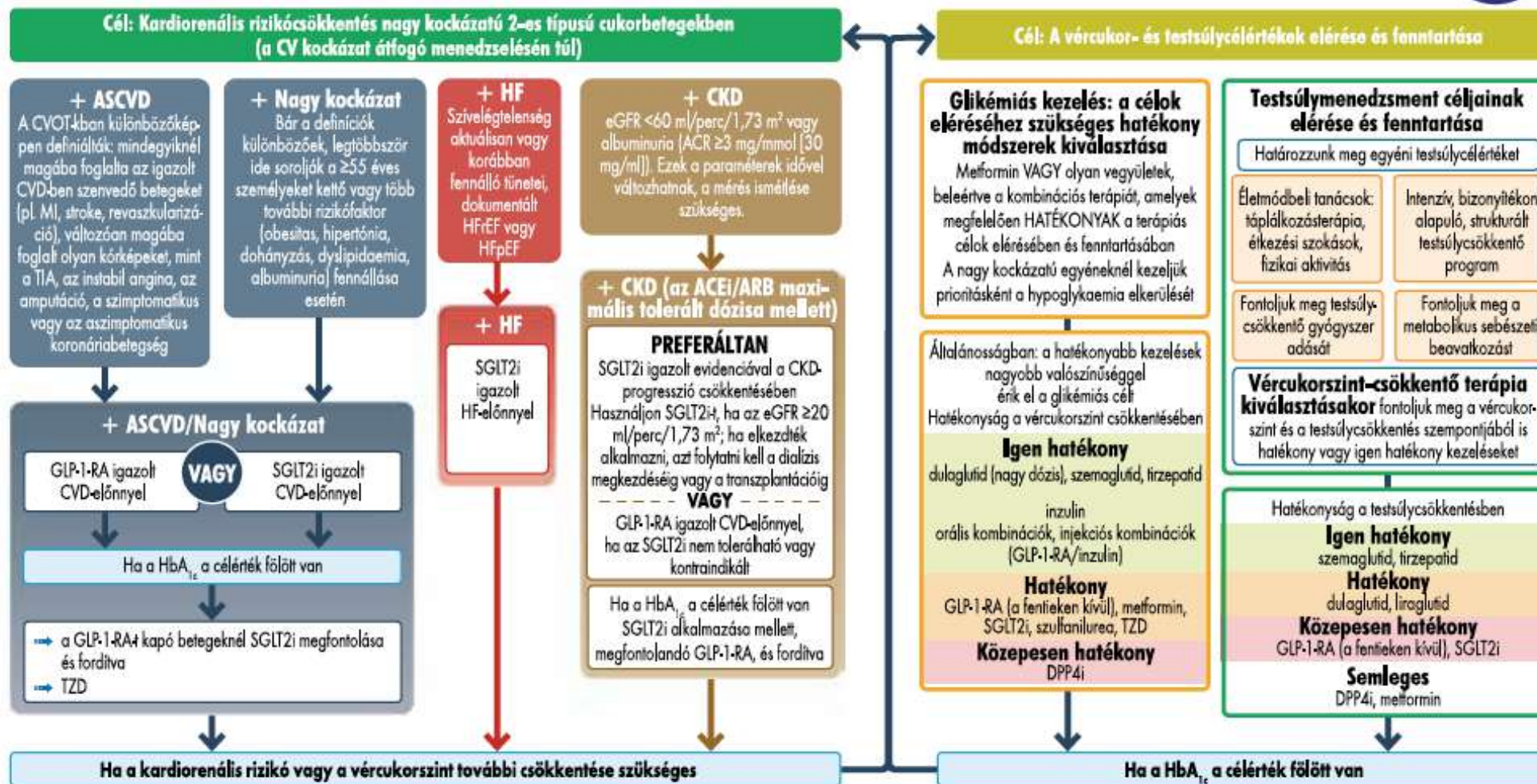


Kompozit renális végpont



DPP-4i Dipeptidyl peptidase-4 gátlók, GLP-1RA Glucagon-like peptide-1 receptor agonisták
SGLT2i Sodium-glucose cotransporter 2 gátlók
hHF Szívelégtelenség miatti hospitalizáció

EGÉSZSÉGES ÉLETMÓDDAL KAPCSOLATOS MAGATARTÁS; DIABÉTESZ-ÖNMENEDZSELÉSI EDUKÁCIÓ ÉS TÁMOGATÁS (DSMES); AZ EGÉSZSÉGET MEGHATÁROZÓ SZOCIÁLIS TÉNYEZŐK (SDOH)

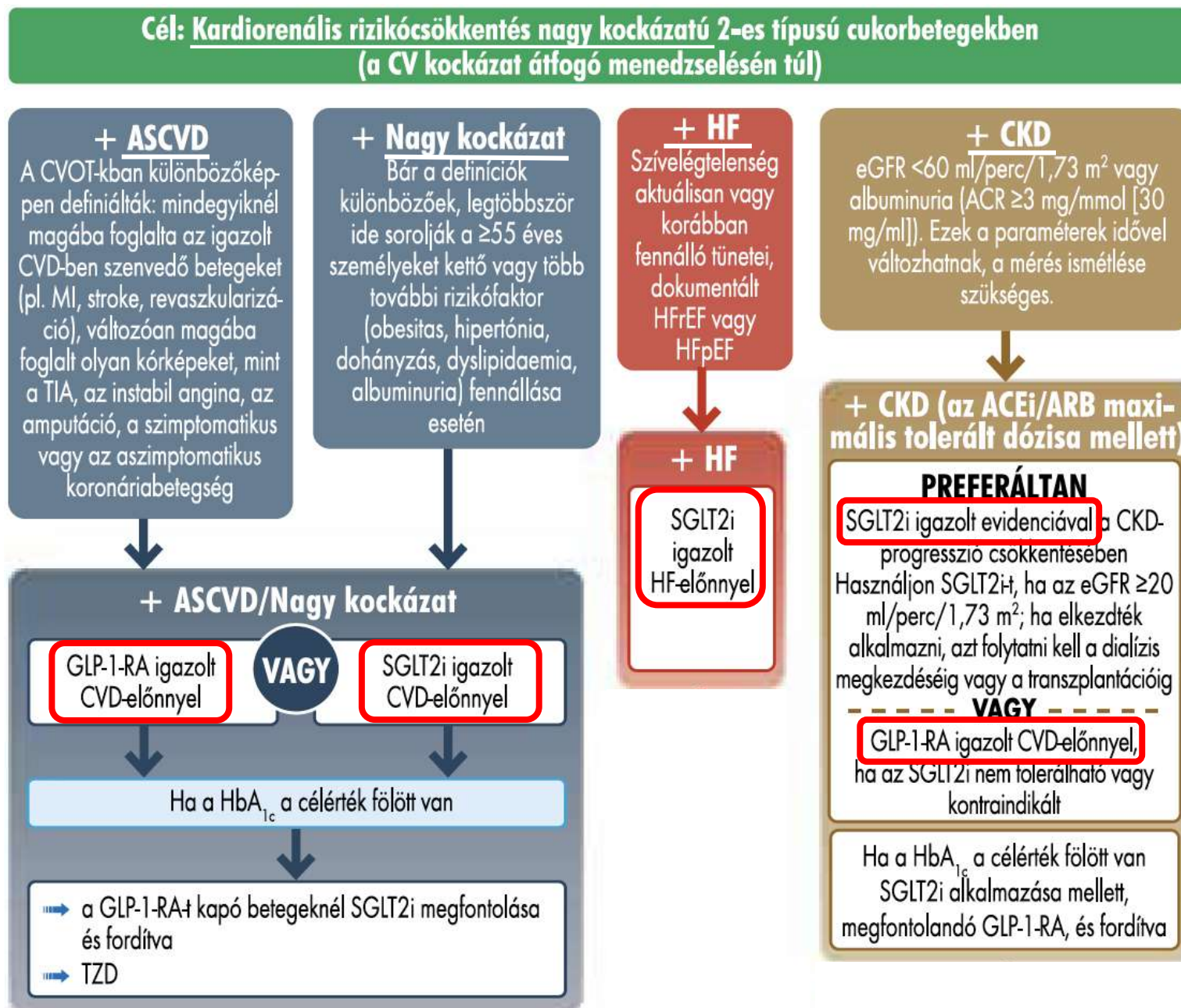


ACEi=angiotenzin-konvertálóenzim-gátló; ACR=albumin-kreatinin hányados; ARB=angiotenzin-receptor-blokkoló; ASCVD=ateroszklerotikus kardiovaszkuláris betegség; CGM=folyamatos glükózmonitorozás; CKD=krónikus vesebetegség; CV=kardiovaszkuláris; CVD=kardiovaszkuláris betegség; CVOT=kardiovaszkuláris végpontú vizsgálat; DPP4i=DPP4-gátló; GLP-1-RA=glükagon-szerű-peptid-1-receptor-agonista; HF=szívelégtelenség; HFpEF=szívelégtelenség megtartott ejekciós frakcióval; HFrEF=szívelégtelenség csökkent ejekciós frakcióval; MI=miokardiális infarktus; SDOH=egészséget meghatározó szociális tényezők; SGLT2i=SGLT2-gátló; TZD=tiazolidindion

Azonosítsuk, mi akadályozza a célok elérését:

- DSMES (diabétesz-önmenedzselési edukáció és támogatás) megfontolása a hatékonyság növelése érdekében
- Technológiai megfontolások (pl. diagnosztikus CGM) a terápiás hiányosságok azonosítása és a terápia testre szabása érdekében
- Szociális tényezők (SDOH) felhárása és kezelése, amelyek segíthetik a célok elérését

ADA/EASD ajánlás 2022



ADA/EASD ajánlás 2022

Cél: A vércukor- és testsúlycélértékek elérése és fenntartása

Glikémiás kezelés: a célok eléréséhez szükséges hatékony módszerek kiválasztása

Metformin VAGY olyan vegyületek, beleértve a kombinációs terápiát, amelyek megfelelően HATÉKONYAK a terápiás célok elérésében és fenntartásában
A nagy kockázatú egyéneknél kezeljük prioritásként a hypoglykaemia elkerülését

Általánosságban: a hatékonyabb kezelések nagyobb valószínűséggel érik el a glikémiás célt
Hatékonyság a vércukorszint csökkentésében

Igen hatékony

dulaglutid (nagy dózis), szemaglutid, tirzepatid

inzulin

orális kombinációk, injekciós kombinációk (GLP-1-RA/inzulin)

Hatékony

GLP-1-RA (a fentiekén kívül), metformin, SGLT2i, szulfanilurea, TZD

Közepesen hatékony

DPP4i

Testsúlymenedzsment céljainak elérése és fenntartása

Határozzunk meg egyéni testsúlycélértéket

Életmódbeli tanácsok:
táplálkozásterápia,
étkezési szokások,
fizikai aktivitás

Intenzív, bizonyítékon
alapuló, strukturált
testsúlycsökkentő
program

Fontoljuk meg testsúly-
csökkentő gyógyszer
adását

Fontoljuk meg a
metabolikus sebészeti
beavatkozást

Vércukorszint-csökkentő terápia kiválasztásakor fontoljuk meg a vércukor-
szint és a testsúlycsökkentés szempontjából is
hatékony vagy igen hatékony kezeléseket

Hatékonyság a testsúlycsökkentésben

Igen hatékony

szemaglutid, tirzepatid

Hatékony

dulaglutid, liraglutid

Közepesen hatékony

GLP-1-RA (a fentiekén kívül), SGLT2i

Semleges

DPP4i, metformin

Ajánlás 27

A 2-es típusú diabétesz már megkezdett antidiabetikus kezelésének folytatásakor vagy váltásakor a HbA_{1c} -vel jellemzett anyagcsere-állapotot, valamint a katabolikus tünetek jelenlétét vagy hiányát indokolt figyelembe venni. A HbA_{1c} -értéktől függetlenül az atherosclerotikus kardiovaszkuláris betegség/kockázati tényező, a szív-elégtelenség fennállása vagy ezek hiánya, illetve a renális protekció szükségessége a terápiaválasztás kiemelt jelentőséggel rendelkező mérlegelési szempontjai közé tartoznak. **(A)**

Az inzulin készítmények fejlesztése



Isolation of insulin
(Banting & Best)



Animal
insulin
preparations



NPH
insulin



IGlar
U100



IDet

First-generation
basal insulin
analogues



IGlar
U300



IDeg

2nd-generation
basal insulin
analogues



ILis



IAsp



IGlu



FIASP

Rapid-acting
insulin analogues



Half life (hours)

5–10

12–19

19–25



Variability

High

Medium

Low



Hypoglycaemia

High

Medium

Low

Onset*

5–15 mins

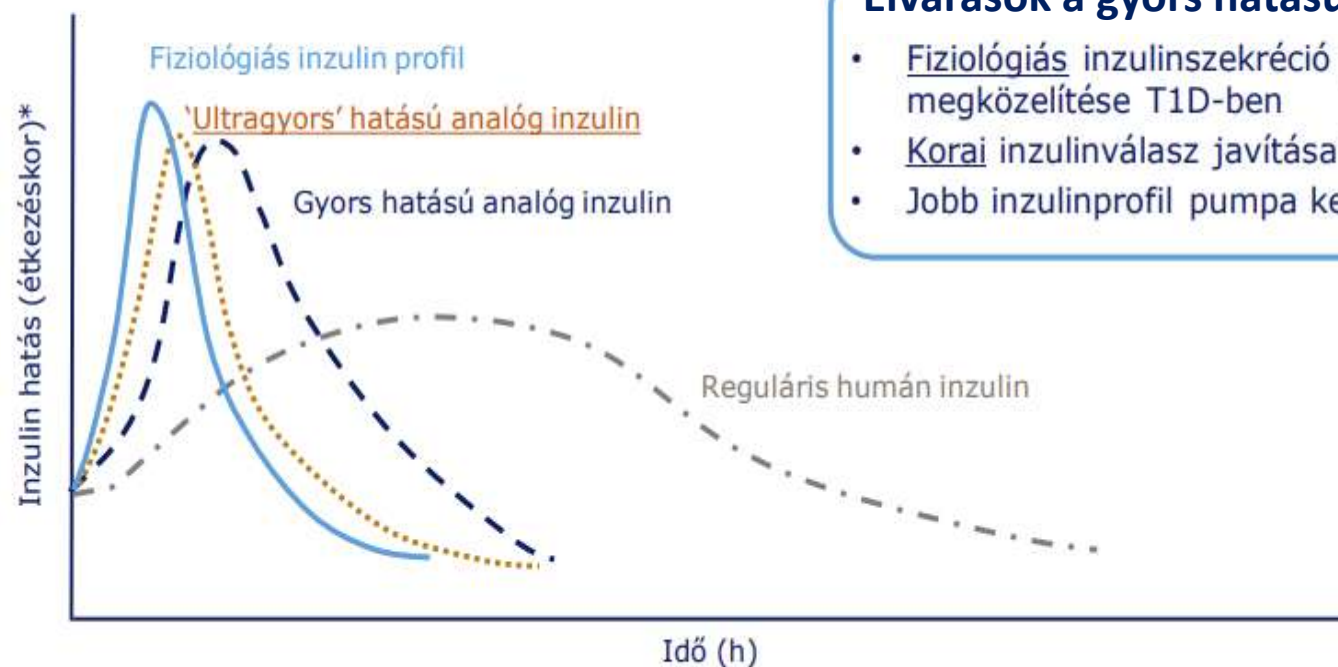
Peak

1–2 hours

*Appearance. IDet insulin detemir; IGlar, insulin glargine; NPH, neutral protamine Hagedorn; IAsp, insulin aspart; ILis, insulin lispro; IGLu, insulin glulisine.

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lantus-epar-product-information_hu.pdf, https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2013/20130121124987/anx_124987_hu.pdf, https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20171003139002/anx_139002_hu.pdf

Gyors és ultragyors hatású inszulinok



Elvárások a gyors hatású inszulintól:

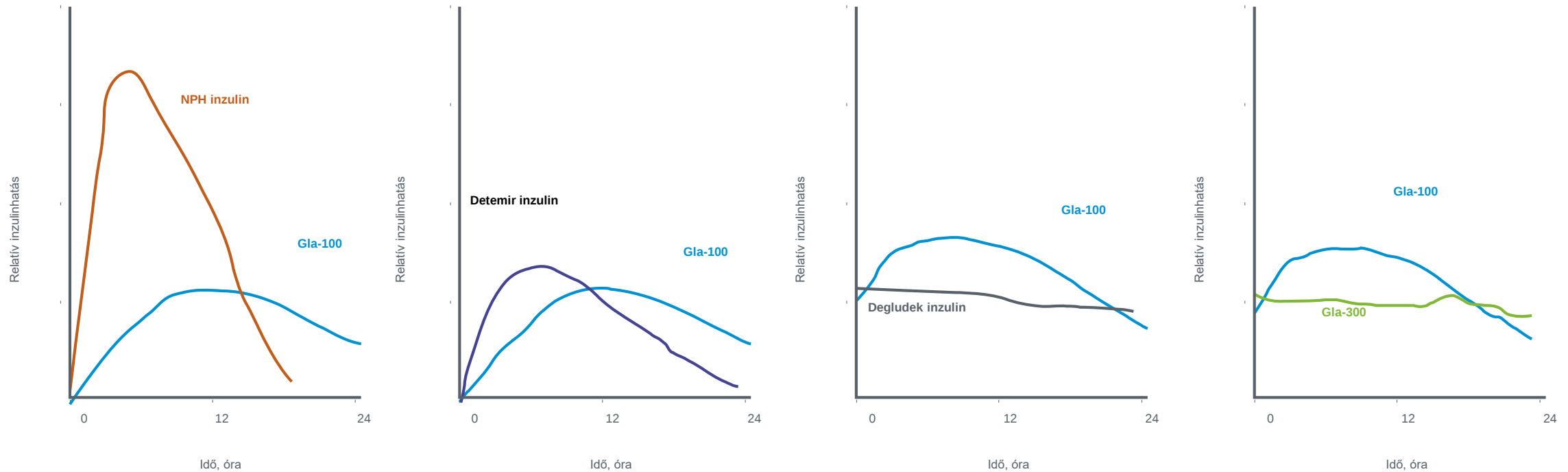
- Fiziológiás inszulinszekréció jobb megközelítése T1D-ben
- Korai inszulinválasz javítása T2D-ben
- Jobb inszulinprofil pumpa kezelésnél

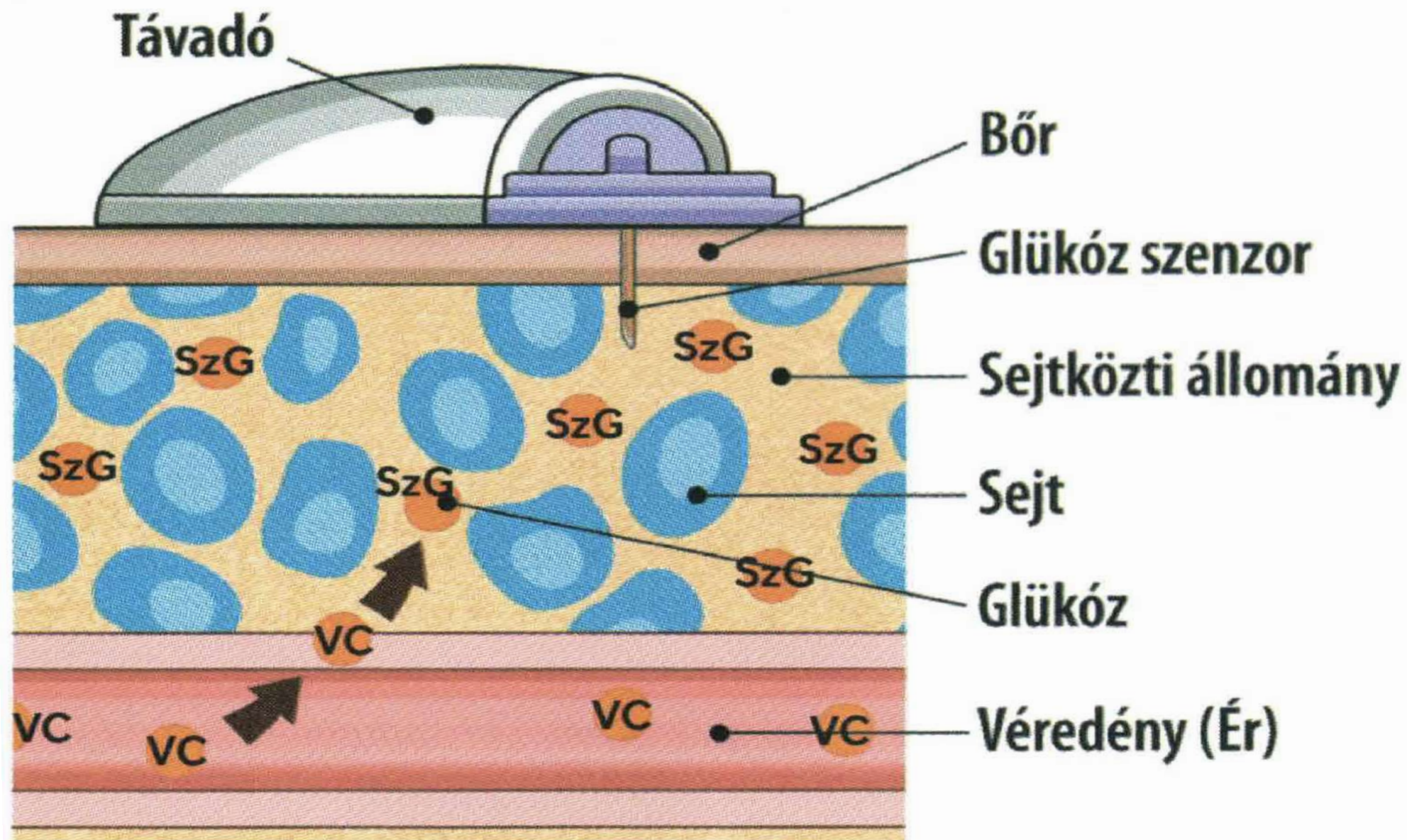
*Schematic representation

T1D, type 1 diabetes; T2D, type 2 diabetes

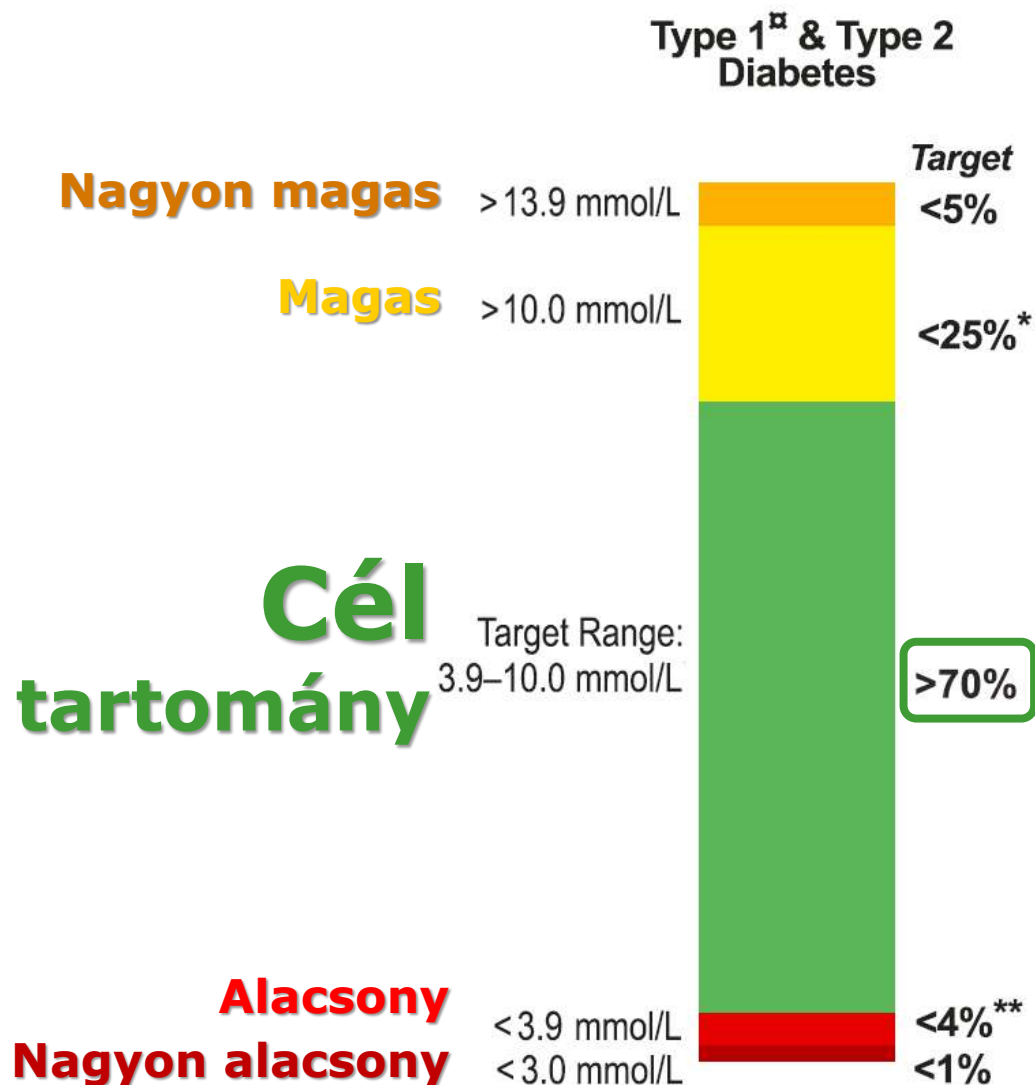
Adapted from Home. *Diabetes Obes Metab* 2015;17:1011-20

A bázisinszulin fejlesztés mérföldkövei





Standardizált vércukor tartományok és TIR célértékek alap esetben (CGM)



A TIR érték minden 5%-os emelkedése klinikailag szignifikáns előnnyel jár T1 és T2 diabéteszes betegekben

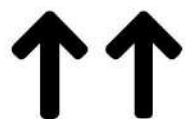
▣ For age <25 yr., if the A1C goal is 7.5%, then set TIR target to approximately 60%. (See *Clinical Applications of Time in Ranges* section in the text for additional information regarding target goal setting in pediatric management.)

* Includes percentage of values >250 mg/dL (13.9 mmol/L).

** Includes percentage of values <54 mg/dL (3.0 mmol/L).

Trendnyilak

A trendnyilak cukorszintje változásának ütemét jelzik.



Az Ön cukorszintje percenként 3,5 mg/dl (0,19 mmol/l) értékkel vagy ennél nagyobb ütemben emelkedik. Nem végezhet kalibrálást, ha ez a nyíl látható.



Az Ön cukorszintje percenként 2,5–3,5 mg/dl (0,14–0,19 mmol/l) közötti értékkel emelkedik. Nem végezhet kalibrálást, ha ez a nyíl látható.



Az Ön cukorszintje percenként 1,5–2,5 mg/dl (0,08–0,14 mmol/l) közötti értékkel emelkedik.



Az Ön cukorszintje percenként kevesebb mint 1,5 mg/dl (0,08 mmol/l) értékkel változik.



Az Ön cukorszintje percenként 1,5–2,5 mg/dl (0,08–0,14 mmol/l) közötti értékkel csökken.

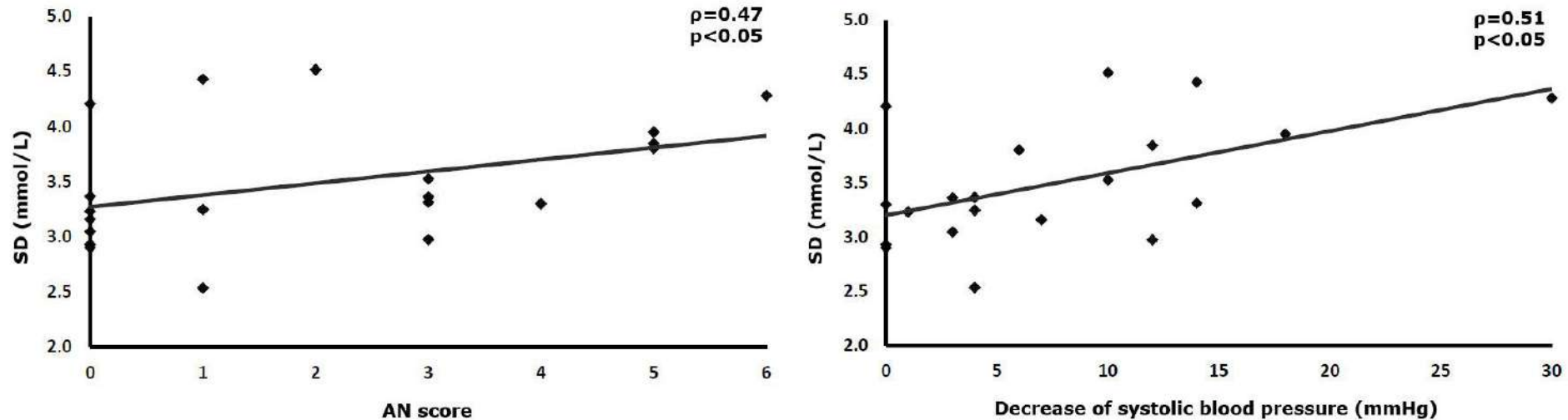


Az Ön cukorszintje percenként 2,5–3,5 mg/dl (0,14–0,19 mmol/l) közötti értékkel csökken. Nem végezhet kalibrálást, ha ez a nyíl látható.



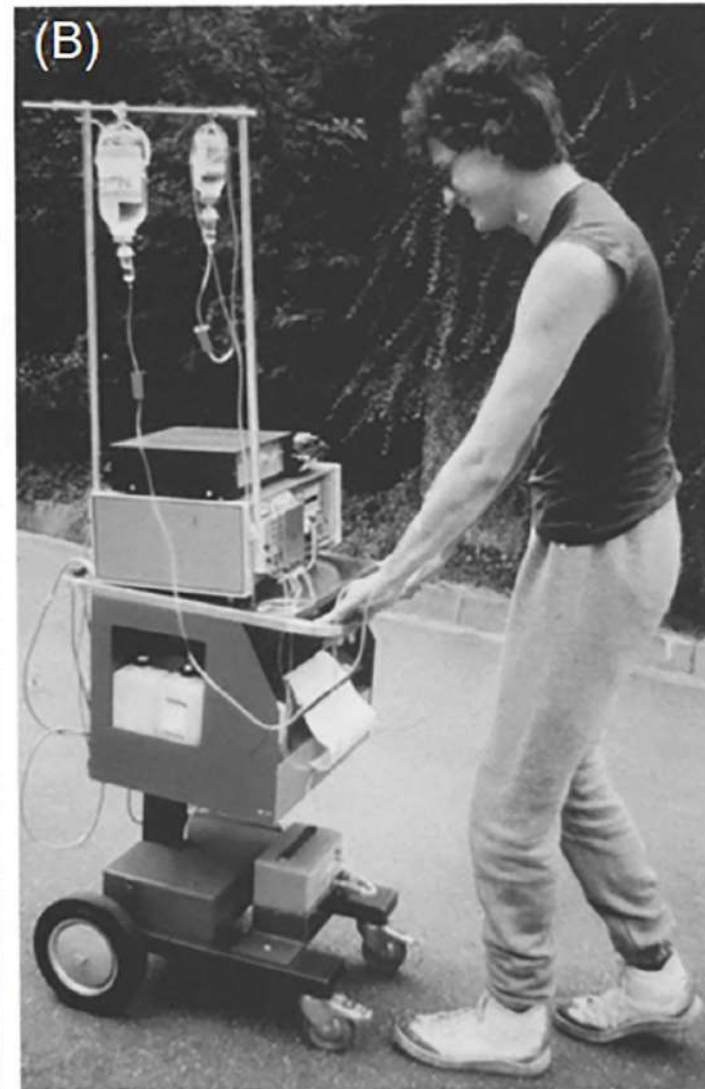
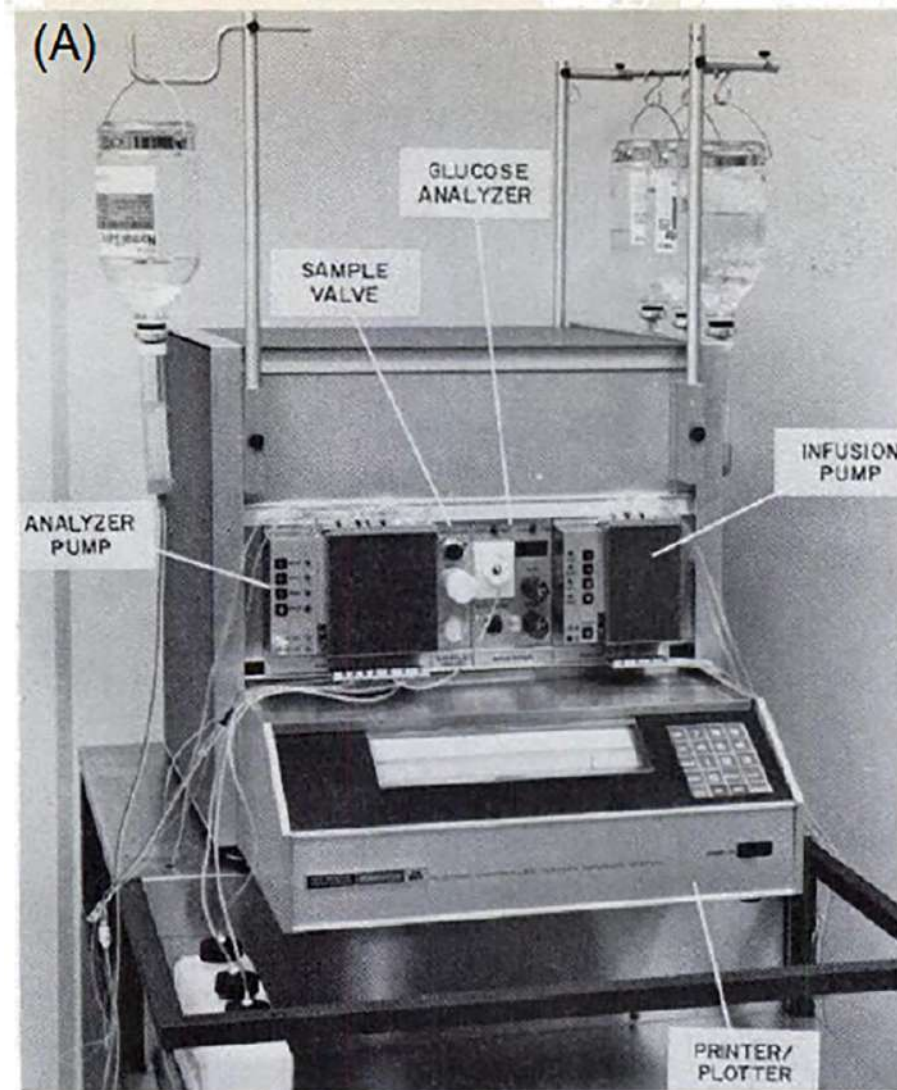
Az Ön cukorszintje percenként 3,5 mg/dl (0,19 mmol/l) értékkel vagy ennél nagyobb ütemben csökken. Nem végezhet kalibrálást, ha ez a nyíl látható.

Összefüggés a CGM-mel meghatározott variabilitás valamint az autonóm neuropathia súlyossága között T1DM betegekben



1-es típusú diabetes

A mesterséges pancreas



Önszabályozó inzulinpumpa-rendszer új, automatikus korrekció funkcióval 1-es típusú diabetesben 2025

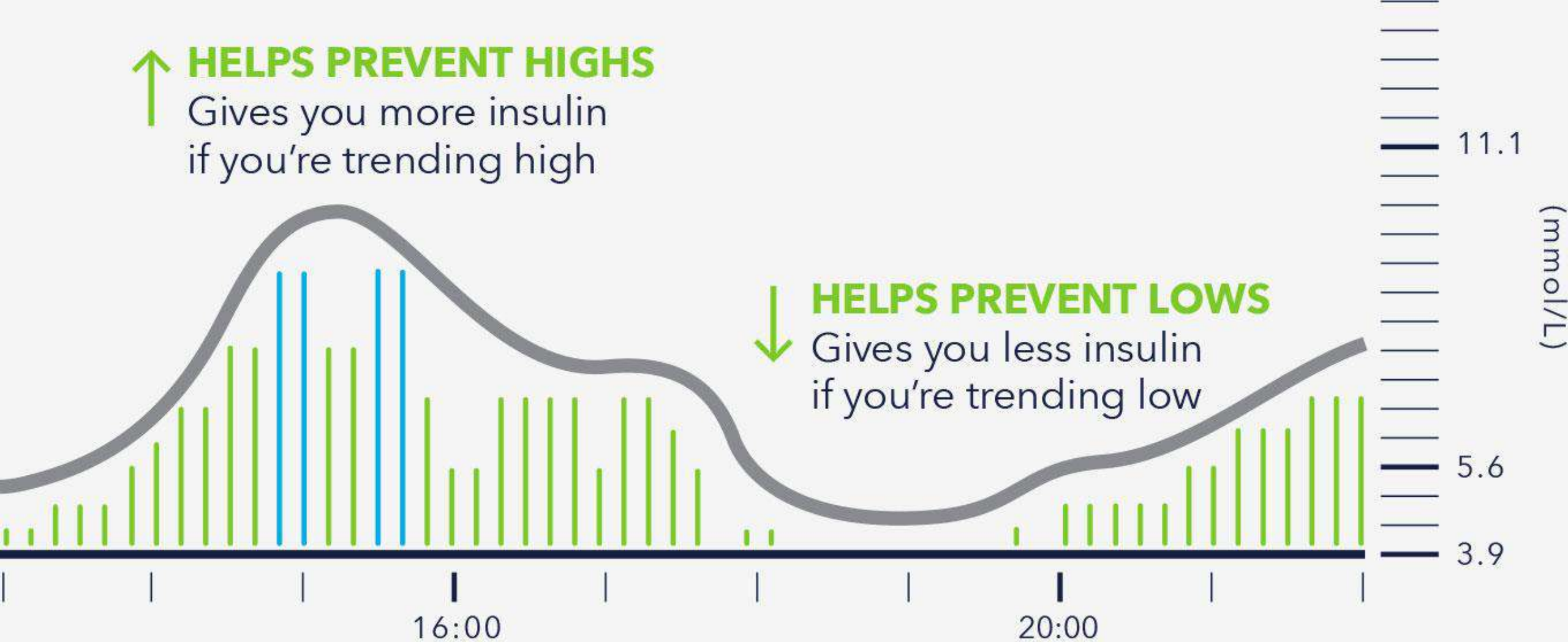


↑ HELPS PREVENT HIGHS

Gives you more insulin
if you're trending high

↓ HELPS PREVENT LOWS

Gives you less insulin
if you're trending low



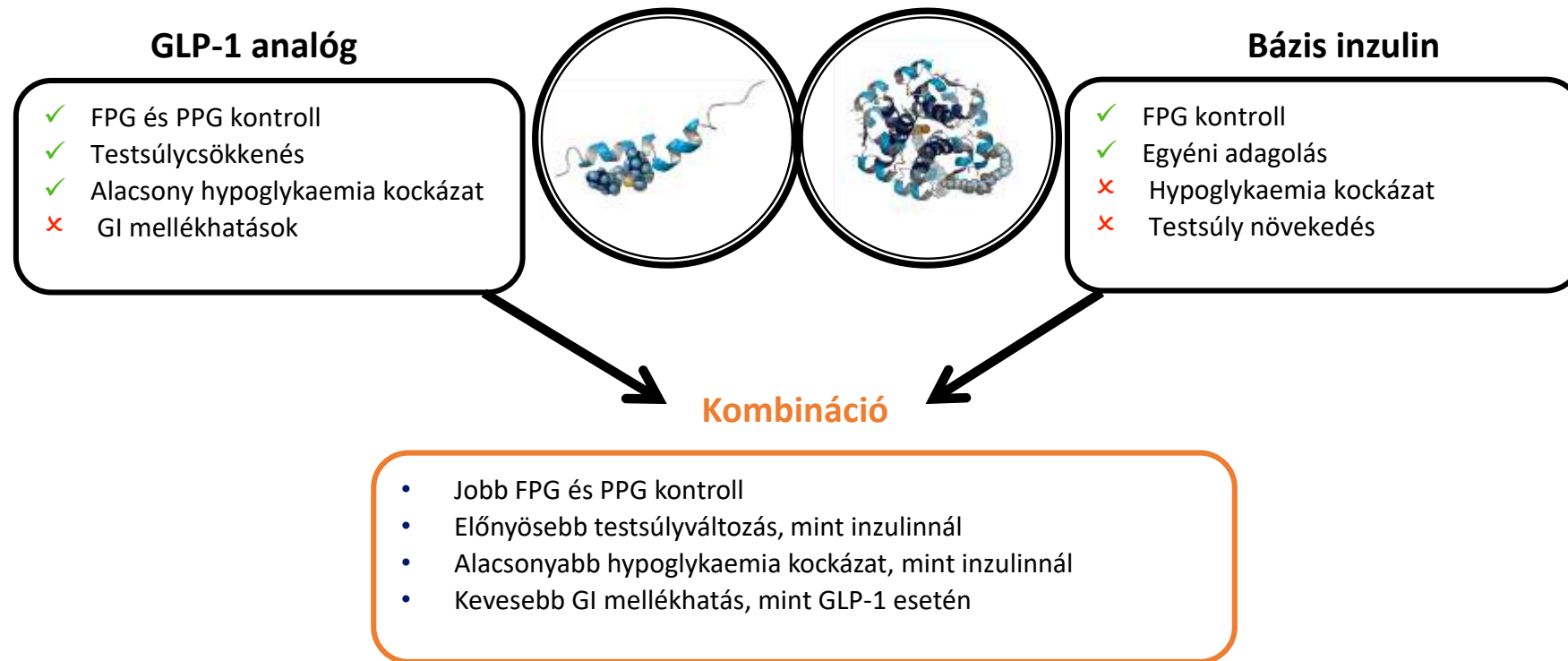
AUTO CORRECTIONS

Automatically corrects highs
- every 5 minutes, as needed

- Glucose levels
- Background insulin
- Auto correction dose

2-es típusú diabetes

A GLP-1 analóg és bázis inzulin kombináció előnyei





ORIGINAL RESEARCH

Simplifying Complex Insulin Regimens While Preserving Good Glycemic Control in Type 2 Diabetes

Zoltán Taybani · Balázs Bótyik · Mónika Katkó · András Gyimesi ·
Tamás Várkonyi

Taybani Z et al. Diabetes Ther <https://doi.org/10.1007/s13300-019-0673-8>

Taybani Z et al. Diabetologia Hungarica. 2020;28(1):33-41.

Eredeti közlemény

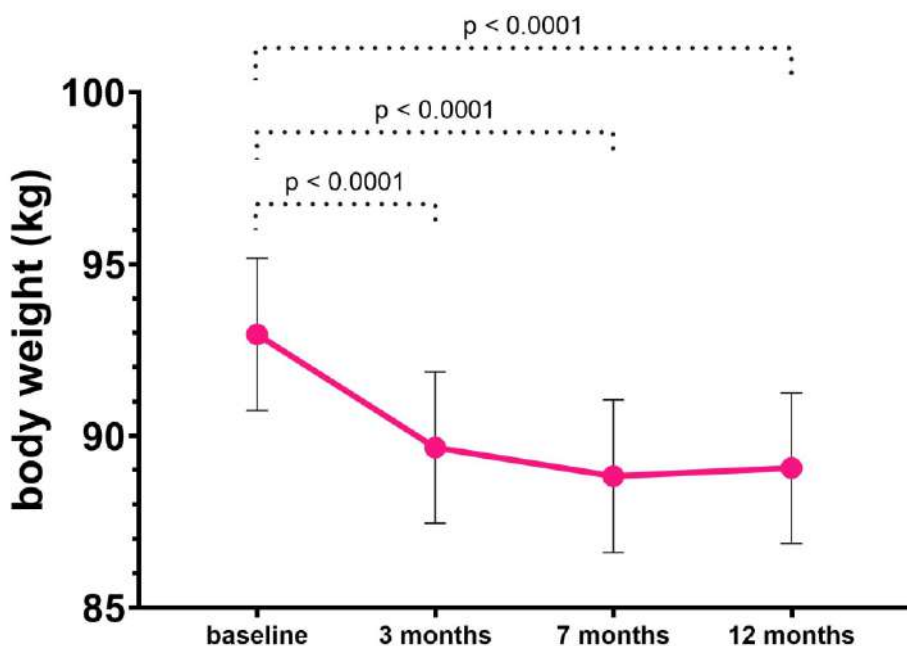
Békés Megyei Központi Kórház, Dr. Réthy Pál Tagkórház, 3. Belgyógyászat, 1. Endokrinológia Osztály,¹ Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Belgyógyászati Intézet,² Semmelweis Orvostudományi Egyetem, I. Belgyógyászati Klinika,³ Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvosi Kar, I. Belgyógyászati Klinika⁴

Komplex inzulinkezelési rezsimek deeszkalációja a jó glikémiás kontroll megőrzésével 2-es típusú diabetes mellitusban

Taybani Zoltán dr.,⁽¹⁾ Bótyik Balázs dr.,⁽¹⁾ Katkó Mónika,⁽²⁾
†Gyimesi András dr.,⁽¹⁾ Kempler Péter dr.,⁽³⁾ Várkonyi Tamás dr.⁽⁴⁾

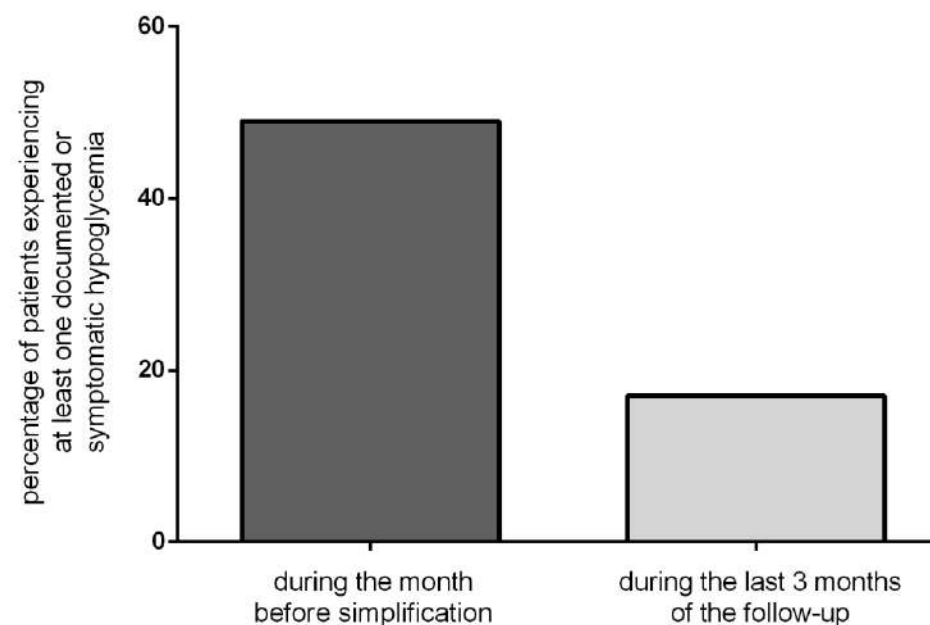
A napi többszöri kezelés deeszkalálása napi egyszeri kombinált injekcióval 2-es típusú diabetesben: testtömeg, hypoglykaemia

A 12 hónapos követés során a testtömeg szignifikánsan, **3.89 kg**-al csökkent: 92.95 ± 18.83 kg-ról 89.06 ± 18.61 kg-ra ($p < 0.0001$) változott.



A betegek (n=72) testsúlyának változása (mean $\pm$ SEM) a 12 hónapos követés során

A legalább egy dokumentált vagy tüneteket okozó hypoglykaemiáról beszámoló aránya a szimplifikáció előtti hónapban **49%** (n=35) volt, míg a követési időszak utolsó 3 hónapja során mindössze **17%** (n=12) volt.



Az örökltség nem más, mint ugyanazt tenni újra és újra, és közben azt várni, hogy az eredmény más legyen.”

Albert Einstein



SZAB Székház udvara, Szeged, Dóm tér