

## BŐVÜLŐ GYÓGYSZERVÁLASZTÉK, MÓDOSULT SZEMLÉLET A 2-ES TÍPUSÚ DIABETES VÉRCUKORCSÖKKENTŐ KEZELÉSÉBEN

DR. WINKLER GÁBOR<sup>1, 2</sup>

**Összefoglalás:** A 2-es típusú diabetes növekvő gyakoriságú kórkép. Ez, valamint az állapotot kísérő szövödmények és társbetegségek jelentette comorbiditás igen jelentős egyéni és társadalmi betegségterhet jelent. A minél hatékonyabb ellátást szem előtt tartva folyamatosan változtak és változnak a vércukorcsökkentő kezelés irányelvei, és ezt szolgálja az egyre szélesedő gyógyszerválaszték is. A közlemény áttekinti az antidiabetikus kezelés fő sarokpontjait, kitér a glikémiás triász fogalmára és a kezelési céltartományok jelentőségére, az irányelvek módosulásának okára és főbb jellemzőire. Rámutat a keringési kockázat csökkentésének jelentőségére és hangsúlyozza az egyénre szabott kezelésválasztás szükségességét.

**Kulcsszavak:** 2-es típusú diabetes, glikémiás triász, kezelési céltartomány, kezelési irányelvek, keringési kockázat

### BEVEZETÉS

A cukorbetegség előfordulása világszerte exponenciális mértékben növekszik. Míg a második ezredforduló küszöbén prevalenciáját 175 millió főt meghaladóra becsülték, a Nemzetközi Diabétesz Szövetség (IDF) *Diabétesz Atlaszának* legújabb kiadása szerint az érintett felnőttek száma jelenleg 412 millióra tehető, ami 2040-re előrejelzések szerint 642 millióra nőhet [1]. Az emelkedés elsősorban a 2-es típusú diabetes (T2DM) gyakoribbá válásából ered, aminek hátterében döntő mértékben az étkezési szokások megváltozása – a szükségesnél nagyobb energiatartalmú, zsírdús, alacsony telítő értékű étrend előtérbe kerülése –, a mozgásszegény életmód és ezek eredőjeként, a túlsúly/elhízás mind riasztóbb méreteket öltő megjelenése áll.

A T2DM fokozott keringési kockázattal járó állapot: az érintettek halálozásának több mint 80%-a, kórházba utalásának több mint 75%-a a coronaria betegség számlájára írható. Egy közel 2 millió felnőtt – közülük 34 198, azaz 1,8% T2DM-es személy – adatait 5,5 éven keresztül követő, közelmúltban közzé tett felmérés a cukorbetegség keringési kockázatának jelentős fokozódását igazolta az azonos korú nem-cukorbetegkéhez képest. A perifériás érbetegség relatív kockázatát (OR) 2·98 [95% CI 2·76–3·22], az iszkémiás stroke-ét 1,62 [1,52–1,95], a nem fatális szívinfarktust 1,54 [1,42–1,67], az iszkémiás szívbetegségre visszavezethető keringési elégtelenségét 1,56 [1,45–1,69]-szorosnak találták [2]. A T2DM tehát nemcsak a növekvő előfordulás, hanem a szövödmények és társbetegségek jelentette comorbiditás folytán is igen jelentős egyéni és társadalmi betegségterhet jelent.

Az epidemiológiai sajátosságok jelentős kihívást jelentettek az elméleti kutatások számára is, ennek eredményeként nagymértékben bővültek a patogenezissel kapcsolatos ismereteink. Az új eredmények fényében sem változott, hogy a T2DM két meghatározó kóroki tényezője az inzulinhatás csökkenése (az inzulinrezisztencia) és az inzulin-elválasztás

<sup>1</sup> Miskolci Egyetem Egészségügyi Kar, Elméleti Egészségtudományi Intézet, Miskolc

<sup>2</sup> Szent János Kórház Budapest, II. Belgyógyászat-Diabetológia, az SE Oktató és Gyakorló Osztálya

károsodása, mellettük azonban további összetevők – közöttük kiemelt jelentőséggel az inkretinhatás csökkenése – is felismerésre kerültek. De Fronzo professzor 2008-as Banting emlékelőadásában még „ominózus oktettről”, azaz nyolc patogenetikai tényezőről beszélt [3], az újabb összefoglalásokban azonban már 11 komponens (“egregious eleven”, szabad magyar fordításban: „elrémisztő tizenegy”) szerepel [4].

A patogenetikai részletek megismerése újabb „célszervek”, befolyásolási lehetőségek felismerését is eredményezte. Ez idő szerint nincs olyan készítmény, amely mind a nyolc, pláne, mind a tizenegy komponensre hatna, megfelelő kombinálásukkal azonban lehetővé vált a kóros folyamatok mind komplexebb lefedése. A jelen dolgozat a ma rendelkezésre álló készítménycsoportokat tekinti át, kitérve a kezelési szemlélet és az ezt tükröző irányelvek módosulásaira is.

#### **NORMOGLYKAEMIA, GLYKAEMIÁS TRIÁSZ, KEZELÉSI CÉLÉRTÉK ÉS CÉLTARTOMÁNY**

A vércukorszint élettani körülmények között csak kis mértékben, 4,5–7,8 mmol/l között változik. Ezt az állapotot a szakirodalom normoglykaemiának nevezi, s a diabetes minden formájában ennek lehető legteljesebb megvalósítására, az ún. közel-normoglykaemiás állapot elérésére törekszünk. Más-más okok magyarázzák, hogy az esetek egy részében ezt sem T1-, sem T2DM-ben nem sikerül elérni, vagy hosszú távon fenntartani. T2DM-ben – munkánk a T1DM sajátosságaival nem foglalkozik – ennek lehetséges okai közé tartozik az életmódkezelés figyelmen kívül hagyása vagy nem megfelelő alkalmazása, a nem körültekintően tervezett gyógyszerválasztás, a kellő gyakoriságú ellenőrzések elmulasztása, a nem megfelelő beteg-együttműködés és – eléggé nem hangsúlyozható módon – a megbetegedés progresszív természete.

Az anyagcserehelyzet pontos megítéléséhez elengedhetetlen az aktuális vércukorértékek (éhomia és étkezés után 1,5 órával mért postprandialis [pp] érték), valamint a hosszú távú anyagcsere mutató (nem-terhes állapotban a megelőző 6–8 hét átlagos vércukorszintjét tükröző HbA<sub>1c</sub>) együttes ismerete. E hármát új keletű elnevezéssel glukóz vagy glykaemiás triásként említik [5]. A glykaemiás állapot megítélésében – az aktuális vércukorszint változás követésében – nagy segítséget jelent a vércukor önellenőrzés, amelyet ma minden T2DM-es személynak ajánlunk, tekintet nélkül kezelésük formájára [6].

*A vércukor önellenőrzés kezelésben betöltött szerepének részletezése meghaladja a jelen kézirat terjedelmi lehetőségeit. Szükséges azonban kiemelni, hogy nemcsak a kívántnál magasabb (hyperglykaemiás) vagy alacsonyabb (hypoglykaemiás tartományú) vércukorszinttel járó – esetenként sürgősségi – állapotok korai felismerésében jelent támaszt a betegnek és hozzátartozóinak, orientáló az ellátást végzők számára, hanem segít az alkalmazott vércukorcsökkentő kezelés hatékonyságának megítélésében is: figyelmeztet(het) a kezelésváltás szükségességére, ha a mért értékek rendszeresen eltérnek az egyeztetett kezelési céltartománytól [7].*

Ahhoz, hogy – a cukorbetegség késői (ér)szövődményeinek elkerülését vagy legalább késleltetését biztosító – már említett közel-normoglykaemiás anyagcsere állapot elérhető és hosszútávon fenntartható legyen, az szükséges, hogy mind az éhomia, mind a napszakos (étkezések előtti és pp.) vércukorszint céltartományban legyen. Az egyes anyagcsere mutatók – kiemelten a kezelés hatékonyságának megítélésére legszélesebb körben használt HbA<sub>1c</sub> érték – vonatkozásában korábban kezelési célértéket határoztak meg. Minthogy azonban ezek biztonságos megvalósíthatóságát számos, részben betegtől független – életkor, társbetegségek

fennállása –, részben beteg-függő – együttműködési készség, életvezetés, szociális körülmények – tényező határozza meg, célérték helyett ma céltartományban gondolkodunk [8]. Ezen belül az adott esetben biztonságosan – nem kívánt vércukoresés és következményei elkerülésével – elérhető és fenntartható legkedvezőbb (legalacsonyabb) értéket tűzzük ki kezelési célértékként. T2DM-ben az éhomi vércukorszint vonatkozásában az 5,0–6,0 (magasabb életkorú, társbetegségekkel érintett személyekben –6,5), a 1,5 órával étkezések után mért vércukor tekintetében a 6,0–8,0 (magasabb életkorban a < 10,0) mmol/l közötti vércukorszint, a HbA<sub>1c</sub> vonatkozásában a 6,0–8,0% közötti érték a kezelési céltartomány (1. táblázat). A kezeléssel elérendő célt természetesen minden esetben az érintett személlyel egyetértésben kell meghatározni.

1. táblázat

A T2DM vércukorszökkentő kezelésének megválasztásában irányt mutató HbA<sub>1c</sub> célértékek

A 2-es típusú diabetes jellemző klinikai vonása	HbA <sub>1c</sub> kezelési céltartomány (%)
Újonnan felismert eset ISZB mentes személyen	< 6,0–6,5
Hosszú (> 10 év) ismert betegség tartam	< 7,0
ISZB fennállása, diabetes tartamtól függetlenül	< 7,0
Magasabb életkorú (> 80 év) személyeken	< 8,0
Beszűkült (< 5 év) életkilátások	< 8,0*

Jelölések: ISZB: ischaemiás szívbetegség, \* egyéni mérlegelés alapján elegendő lehet csak a megfelelő életminőséget biztosító kezelés folytatása, célérték nélkül

#### A VÉRCUKORSZÖKKENTŐ KEZELÉS STRATÉGIÁJA. KEZELÉSI IRÁNYELVEK

A T2DM vércukorszökkentő kezelése hagyományosan szekvenciális természetű: az életmódváltással kezdődő, s a napszakos inzulinadásra történő áttérésig, egymásra épülő kezelési lépésekben megvalósuló. Napjainkig is ezt tükrözi a legtöbb nemzeti [9, 10], valamint az Amerikai (ADA) és az Európai Diabetes Társaság (EASD) konszenzusaként jegyzett legismertebb nemzetközi kezelési útmutatás [8].

*Ezen ajánlások közös vonása, hogy a heveny anyagcsere-kisiklással járó esetek kivételével – amikor inzulint kell adagolni, s az állapot rendeződését követően lehet áttérni a kezelés valamelyik lépcsőjére – a vércukorszökkentés első lépése az intenzív életmódkezelés (egyres ajánlásokban: életmódváltás). Az elnevezés a szénhidrát- és energiatartalmában meghatározott, „kvantált” étrend, valamint a napi életritmusba épített, esetenként legalább 30 percnyi, vagy kiizzadásiig folytatott, a teherbíró képességhez igazodó, fokozódó intenzitású fizikai aktivitás egyidejű alkalmazását takarja. Amennyiben a kívánt anyagcserehelyzet – a glykaemiás triász összetevőinek egyénre adaptált céltartománya – így nem biztosítható, orális antidiabetikus mono, ha így sem, kombinált terápia bevezetése a következő lépés. Ezt követheti hármas – nagy ritkán, speciális megfontolással négyes – kombináció [6, 10], vagy helyettük, inzulinadás valamely formájának indítása. Inzulin adagolására a leggyakrabban orális kezelés kiegészítéseként kerül sor (az angol elnevezés rövidítéséből képezett betűszóval BOT, helytelen magyar szóhasználatot BOT kezelés). Inzulin bevezetését parenterális vércukorszökkentőként megelőzheti glukagon-szerű peptid (GLP)-1 receptor agonista (RA) készítmény*

*indítása, amit bázisinzulin-GLP-1 RA kombináció követhet. A kezelés fontos alapelve, hogy az intenzív életmód terápiát a T2DM minden kezelési lépcsőjében fenn kell tartani!*

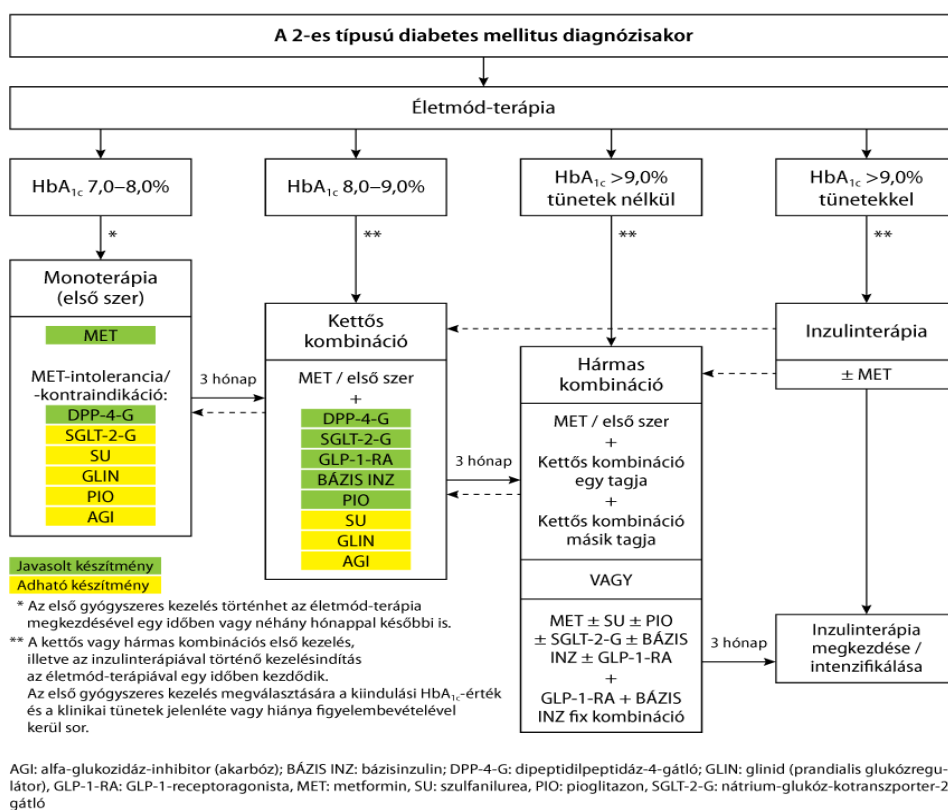
A T2DM progresszív természetű megbetegedés. Így – egyénenként változó, előre nem meghatározható idő elteltével – kellően hosszú betegség-tartamú esetekben nem kerülhető el a maradék inzulintermelés megszűnése és napszakos inzulinadagolás (azaz étkezési és bázisinzulin adását jelentő kezelési rendszer) bevezetése. Ennek minél későbbi időpontra történő kitolása érdekében tehát igen nagy a jelentősége a korai felismerésnek – ennek érdekében célzott lakossági szűrések végzésének legalább a diabetes tekintetében fokozott kockázatúak körében [11] – már ismert-kezelt kórforma esetén a minél kisebb anyagcsere eltérés mellett történő kezelésváltásnak [2, 12]. Ha ugyanis a vércukorcsökkentő kezelés váltására a következő terápiás lépésre való áttérésre már a 7,0–8,0% közötti HbA<sub>1c</sub> tartományban sor kerül – a kezelőorvos és a páciens nemcsak már hosszabb ideje fennálló és/vagy jelentősebb anyagcsere eltérés esetén szánja rá magát a megfelelő döntés meghozatalára –, jó eséllyel megelőzhető a gluko- és lipotoxicitás [13] béta-sejtet terhelő, inzulin-elválasztást gátló hatása, valamint elkerülhető az áttörésükhöz szükséges túl erőyes kezelés alkalmazása. Ez utóbbi ugyanis felgyorsíthatja a maradék béta-sejt működés kimerítését, ami a maradék (residualis) inzulinszekréció elégtelenné válását eredményezi. A kezelésváltás késése megnöveli (nagy)érszövődmények kialakulásának kockázatát is [14].

A T2DM vércukorcsökkentő kezelésében az utóbbi évek jelentős előrelépést hoztak, a patogenezis két meghatározó összetevője, az inzulinhatás és az inzulin-elválasztás mechanizmusai és befolyásolási lehetőségeik pontosabb megismerésével. Általánosan elfogadottá vált, hogy a felépítő (“step-up”) kezelés mellett van lehetőség leépítő (“step-down”) lépések alkalmazására is, pl. ha az érintett személy fizikai aktivitása jelentősen fokozódik, vagy testsúlya számottevően csökken (ezek ugyanis az inzulinhatás jelentős javulását eredményezik). Így akár a napszakos inzulinadás is módosítható BOT formára, vagy a csak orális kombinációra történő áttérésre [6, 8, 9]. A szemléletváltozás másik jelentős eseménye az anyagcsere állapothoz igazodó intenzitású kezelés koncepciójának megfogalmazódása, majd alkalmazásának elterjedése volt.

*E koncepció először a Kanadai Diabetes Társaság kezelési útmutatásában öltött testet, csakhamar átvette azonban az Amerikai Endokrinológiai Társaságok (AAACE/ACE) közös irányelve is [15]. Lényege, hogy a vércukorcsökkentő kezelés erőlyesebb vagy kevésbé erőlyes voltát a beteg észlelésekor fennálló – HbA<sub>1c</sub> értékkel jellemzett – anyagcserehelyzethez igazítják. Kisebb károsodás (mérsékeltebb HbA<sub>1c</sub> emelkedés) esetén elegendő lehet életmódkezelés és mellette orális monoterápia bevezetése, nagyobb méretű eltérés fennállásakor azonban támogatott két antidiabeticum egyidejű adása, még jelentősebb eltérés esetén hármas kombináció, akár inzulin azonnali indítása is. Korai („primer”) kombinációs kezelés gondolata már korábban felmerült hazai gyakorlatunkban is [16], finanszírozási előírások azonban ennek korszerű vércukorcsökkentő készítményekkel történő alkalmazását korlátozták, sőt, korlátozzák még ma is. Az új kezelési irányelv [6] megjelenése talán e téren is elmozdulást hoz majd.*

A 2017-ben hatályba lépett új hazai módszertani ajánlás előnyös módon egyesíti az előzőekben áttekintett változásokat (1. ábra) [6]. Egyrészt, megőrzi az egymásra épülő kezelési lépéseket, valamint lehetőséget kínál fel- és leépítő döntésekre is. Ugyanakkor átveszi az anyagcsere állapothoz igazodó intenzitású vércukorcsökkentés elvét.

Ha az anyagcsere károsodása csak kismértékű, első kezelési lépésként intenzív életmódkezelés bevezetését javasolja. Ha a kívánt glykaemiás kontroll így nem biztosítható, orális anti-diabetikus monoterápia indítását ajánlja. A döntést a kezelőorvosra bízva a tekintetben, hogy az életmódkezelés előzze-e meg vércukorszökkentő gyógyszer adását, avagy egyidejű indításuk legyen-e a választás. Jelentősebb anyagcsere károsodás esetén támogatja kettős kombináció bevezetését, akár első terápiai lépésként is. Még nagyobb eltérés esetén, diabetesre jellemző panaszok és kifejezett katabolikus tünetek észlelésekor inzulinadás mellett foglal állást, panaszok és tünetek hiányában azonban helye lehet kettes vagy hármas antidiabeticum kombinációnak is.



1. ábra

Az Egészségügyi Államtitkárság és a Magyar Diabetes Társaság 2017. évi algoritmusa a T2DM vércukorszökkentő kezelésére újonnan kezelésbe kerülő esetekre vonatkozóan [6].

Az új útmutatás korábbiakkal szembeni új vonása, hogy metformin első vércukorszökkentőként történő kötelező választása mellett – intolerancia vagy ellenjavallat esetére – felkínálja a törzskönyve alapján monoterápiásan rendelhető egyéb készítményeket is. Zölddel jelzi a választásban támogatott, sárgával a megengedett változatokat. További, lényeges új vonásként emelendő ki, hogy más terápiai lépéseket ajánl újonnan felismert (elsőként kezelésbe/gondozásba vett) esetekben és ettől némileg különbözőt, ha már kezelt/gondozott személy esetében merül

fel a terápiaváltoztatás szükségessége. (Az 1. ábra a könnyebb követhetőség kedvéért csak az újonnan gondozásba vett esetek lehetséges kezelési lépéseit szemlélteti.)

*A korszerű kezelési elvek hazai megvalósítását és az új gyógyszerkészítmények rendelését hosszú ideje korlátozzák egészséggazdasági kényszerből eredő finanszírozási korlátok. Éppen ezért, a mindenkori szakmai útmutatások, irányelvek mellett egészen a legutóbbi időig létezett – elvben létezik ma is – finanszírozási szabályozás is, amelynek szempontjai nem egyszer eltértek a szakmai ajánlásban szereplőktől. Most, hogy az új irányelv nemcsak a Magyar Diabetes Társaság állásfoglalása, hanem egyben az Egészségügyi Szakmai Kollégiumé – azaz az egészségügyi irányításé – is, nagy várakozás előzi meg az új finanszírozási szabályozás megjelenését. Általános a várakozás egyes gyógyszercsoportok rendelkezésének enyhítését, egyszerűbbé tételét illetően.*

## VÉRCUKORCSÖKKENTŐ GYÓGYSZEREK

2. táblázat

*A vércukorcsökkentő készítmények új hatástani felosztása*

### Inzulin-függő hatásmechanizmussal ható készítménycsoportok

1. Nem-inzulin természetű szerek
  - Oralisan alkalmazható gyógyszerek
    - Az inzulinhatást javító csoportok:
      - metformin\*
      - pioglitazon\*\*
      - acarbose\*\*\*
    - Az inzulin-elválasztást serkentő csoportok:
      - hagyományos secretagóg szerek
        - sulfanylureák
        - étkezési cukorszabályozók („glinidek”, „meglitinidek”)
      - új típusú (incretin mechanizmusú) készítmények\*\*\*\*
        - dipeptidil peptidase-4 gátlók
  - Parenteralisan alkalmazható szerek: GLP-1 receptor agonisták
2. Inzulin
  - Humán inzulinok
  - Analóg (humán) inzulinok

### Inzulinától független hatásmechanizmussal ható készítmények: SGLT-2 gátlók

Jelölések: \* eredetileg biguanid csoport, mára egyetlen képviselőjük a metformin; \*\* eredetileg tiazolidindion csoport, Európában egyedül forgalmazott származékuk a pioglitazon; \*\*\* alfa-glucosidase gátlók, nálunk csak az acarbose forgalmazott; \*\*\*\* oralisan alkalmazható GLP-1 receptor agonistával preklinikai vizsgálatok folyamatban vannak

A T2DM vércukorcsökkentő kezelésének eszköztára az utóbbi években öröndetesen, jelentősen bővült. Mindez átrendezte e gyógyszerek csoportosítását is. Míg korábban nem-inzulin természetű szerekről és inzulinról, az előbbieket között inzulinhatást, illetve szekréciót erősítő készítményekről beszéltünk, ma inzulin-függő hatású és inzulinától független természetű szereket, orális és parenterális gyógyszereket különböztetünk meg (2. táblázat).

Az egyes gyógyszercsoportok hatástani sajátosságainak, rendelkezésének és ellenjavallatainak áttekintése meghaladja munkánk kereteit. E tekintetben összefoglaló közleményekre utalunk [17–23]. Általánosságban érvényes, hogy – a T2DM patogenetikai hátterét legszélesebben lefedő hatásspektruma, a cardiovascularis kockázati tényezőket előnyösen befolyásoló természete, biztonságos és kedvező árú volta folytán – ellenjavallat és intolerancia hiányában a metformin a T2DM elsőként választandó gyógyszere, s adását a betegség egész tartama során fenn kell tartani [6, 8, 9, 18].

Amint azt már említettük, a T2DM a gyakran társuló túlsúly/elhízás, magas vérnyomás és vérszír eltérések, valamint a „metabolikus tünetegyüttes” további összetevői folytán fokozott keringési kockázattal járó állapot [2, 6, 8, 9, 10]. A vércukorcsökkentők cardiovascularis biztonsága, valamint a felsorolt tényezőket előnyösen vagy hátrányosan befolyásoló természete ezért kiemelt jelentőségű. A kérdés különösen kiélezetté vált, amióta egy 2007-ben napvilágot látott meta-analízisben a tiazolidindion csoportba tartozó és addig széleskörűen használt rosiglitazon adását kísérő fokozott keringési halálozás leírásra került [24]. Az Egyesült Államok Élelmiszer- és Gyógyszerbiztonsági Hivatala (FDA) irányelvet dolgozott ki és tett közzé a gyógyszeripar számára, amelyben összefoglalta a forgalomba hozatal előtt kötelezően elvégzendő cardiovascularis biztonságossági vizsgálatokkal kapcsolatos elvárásait [25]. Ezek teljesülése nélkül gyógyszer nem kerülhet forgalomba az USA-ban.

*Az előnyös glykaemiás és vércukorcsökkentő hatásuktól független, kedvező „pleiotrop” tulajdonságokkal rendelkező új gyógyszercsoportok közül különösen kettő, a GLP-1 RA származékok és a vese glukóz visszaszívásának döntő részét végző nátrium-glukóz kotranszporter (SGLT)-2-t gátló természetű molekulák, a „gliflozinok” alkalmazásával kapcsolatos tanulmányok bizonyultak e tekintetben is különösen kedvezőnek. Az előbbi csoportba tartozó liraglutiddal folytatott LEADER [26], és a még forgalomba sem került semaglutiddal végzett SUSTAIN-6 [27] tanulmány nemcsak non-inferioritást igazolt a kontroll ágon alkalmazott kezeléssel szemben, hanem kedvezőbbnek is bizonyult („szuperioritás”). Ugyancsak szuperioritást igazolt az empagliflozinnal folytatott EMPA-REG OUTCOME tanulmány is [28].*

A megfelelő glykaemiás kontrollt biztosító kezelésváltás – részben a korábbi, megengedőbb kezelési szemléletből, részben a beteg-együtműködési akadályokból adódóan – ma még gyakran késik [6, 12]. Pedig, az egyre szélesedő gyógyszerválaszték és a megváltozott terápiás gyakorlat ma valóban egyénre szabott kezelést tesz lehetővé. Nem szabad megfeledkezni arról sem, hogy minden kezelési forma – a jelen munkánkban nem tárgyalt inzulinadás is – csak megfelelő életmód, étrend és fizikai aktivitás mellett lehet eredményes. Az egészségügyi személyzet, az érintett személy (és közvetlen környezete) közös feladata és felelőssége, hogy hosszú távú együtműködésben, az elérhető legkedvezőbb anyagcserehelyzet elérhető és fenntartható legyen, s rendszeres időközönként megtörténjenek a szövődmények korai felismerését célzó vizsgálatok. Csak így van esély a betegség progresszív természetének lassítására, a késői szövődmények elkerülésére vagy késleltetésére.

## **KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS**

A kutatómunka a Miskolci Egyetem stratégiai kutatási területén működő Alkalmazott Anyagtudomány és Nanotechnológia Kiválósági Központ, Élettudományi Műhely közreműködésével valósult meg.

## **IRODALOMJEGYZÉK**

- [1] IDF Diabetes Atlas – 2015. 7<sup>th</sup> Edition, IDF Brussels, 2015. 2; online változat: [www.diabetes.org](http://www.diabetes.org)

- 
- [2] SHAH, A. D.–LANGENBERG, C.–RAPSOMANIKI, E.–DENAXAS, S.–PUJADES-RODRIGUEZ, M.–GALE, C. P.–DEANFIELD, J.–SMEETH, L.–TIMMIS, A.–HEMINGWAY, H.: Type 2 diabetes and incidence of cardiovascular diseases: a cohort study in 1·9 million people. *Lancet Diabetes & Endocrinology*, 2015, 3 (2), 105–113.
- [3] DEFRONZO, R. A.: Banting Lecture. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes*, 2009, 58(4), 773–795.
- [4] SCHWARTZ, S. S.–EPSTEIN, S.–CORKEY, B. E.–GRANT, S. F.–GAVIN, J. R.–AGUILAR, R. B.: The time is right for a new classification system for diabetes: rationale and implications of the  $\beta$ -cell-centric classification schema. *Diabetes Care*, 2016, 39 (2), 179–186.
- [5] CERIELLO, A.: The glucose triad and its role in comprehensive glycaemic control: current status, future management. *Int. J. Clin. Pract.*, 2010, 64 (12), 1705–1711.
- [6] Egészségügyi szakmai kollégium: A diabetes mellitus kórismézéséről, a cukorbetegség antihyperglykaemiás kezeléséről és gondozásáról felnőttkorban. Egészségügyi szakmai irányelv. (JERMENDY Gy.–GAÁL Zs.–GERŐ L.–HIDVÉGI T.–KEMPLER P.–WINKLER G.–WITTMANN I. szerk.). *Diabetol Hung.*, 2017, 25 (1), 3–77.
- [7] SCHNELL, O.–ALAWI, H.–BATELINO, T.–CERIELLO, A.–DIEM, P.–FELTON, A. M. et al.: Self-monitoring of blood glucose in type 2 diabetes: recent studies. *J. Diab. Sci. Technol.*, 2013, 7 (2), 478–488.
- [8] INZUCCHI, S. E.–BERGENSTAL, R. M.–BUSE, J. B.–DIAMANT, M.–FERRANNINI, E.–NAUCK, M. et al.: Management of 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 (1), 140–149.
- [9] LANDGRAF, R.–KELLERER, M.–FACH, E.–GALLWITZ, B.–HAMANN, A.–JOOST, H. G. et al.: Praxisempfehlungen DDG/DGIM. Therapie des Typ-2 Diabetes. *Diabetol Stoffwechs*, 2014, 9 (Suppl. 2), S95–S228.
- [10] American Diabetes Association: Pharmacologic approaches to glycemic treatment. *Diabetes Care*, 2017, 40 (Suppl. 1), S64–S74.
- [11] WINKLER, G.–HIDVÉGI, T.–VÁNDORFI, GY.–BALOGH, S.–JEMENDY, GY.: Prevalence of unknown abnormal glucose tolerance in adult patients cared by general practitioners in Hungary. Results of a risk-stratified screening based on FINDRISC questionnaire. *Med. Sci. Monitor*, 2013, 19 (1), 67–72.
- [12] KHUNTI, K.–WOLDEN, M. L.–THORSTED, B. L.–ANDERSEN, M.–DAVIES, M. J.: Clinical inertia in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study of more than 80 000 people. *Diabetes Care*, 2013, 36 (11), 3411–3417.
- [13] POITOUTA, V.–AMYOTB, J.–SEMACHEB, M.–ZARROUKIA, B.–HAGMANA, D.–FONTÉSA, G.: Glucolipototoxicity of the pancreatic beta cell. *Biochem Biophys Acta*, 2010, 1801 (3), 289–298.
- [14] WINKLER G.: Korai kombinált antidiabetikus kezelés 2-es típusú diabetesben. *Diabetol Hung.*, 2017, 25 (4), 231–238.
- [15] GARBER, A. J.–ABRAHAMSON, M. J.–BARZILAY, J. I.–BLONDE, L.–BLOOMGARDEN, Z. T.–BUSH, M. A. et al.: Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists – American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm – 2016. Executive summary. *Endocr Pract.*, 2016, 22 (1), 84–113.
- [16] WINKLER G.–BARANYI É.: Priméren kombinált orális antidiabetikus terápia 2-es típusú diabetesben. *Orv. Hetil.*, 2002, 143, 2441–2447.



- [17] CHAUDHURY, A.–DUVOOR, C.–DENDI, V. S. R.–KRALETI, S.–CHADA, A.–RAVILLA, R. et al.: Clinical review of antidiabetic drugs: implications for type 2 diabetes mellitus management. *Front Endocrinol* 2017, jan. 24.  
<https://doi.org/10.3389/fendo.2017.00006>
- [18] WINKLER G: Miért a metformin (még mindig) a 2-es típusú diabetesz elsőként választandó vércukorcsökkentő gyógyszere? *Háziorvos Továbbképző Szemle*, 2017, 22 (2), 120–124.
- [19] WINKLER G: DPP-4 gátlók: azonosságok és különbségek, a terápiaválasztás lehetséges szempontjai. *Metabolizmus*, 2016, 14 (2), 128–135.
- [20] WINKLER G: Szulfanilureák napjaink vércukorcsökkentő kezelésében. Újabb adatok egy régi gyógyszercsoport előnyeiről és korlátairól. *Orv. Hetil.*, 2015, 156 (13), 511–515.
- [21] WINKLER G: A dapagliflozin potenciális helye a 2-es típusú diabetes vércukorcsökkentő kezelésében. *Diabetol Hung.*, 2015, 23 (1), 25–31.
- [22] JERMENDY GY.–KEMPLER P.–WINKLER G.: A diabetesz terápiája – új tanulmányok, szakmai irányelvek. *Metabolizmus*, 2015, 13 (1), 21–29.
- [23] WINKLER G.: GLP-1 mimeticumok szerkezeti és hatástani különbségeinek tükröződése klinikai megfigyelésekben. *Medical Tribune*, 2017, diabetológiai különszám, 2017, 15 (3), 11–13.
- [24] NISSEN, S. E.–WOLSKY, K.: Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N. Engl. J. Med.*, 2007, 356, 2457–2471.
- [25] FDA: Guidance for industry diabetes mellitus – evaluating cardiovascular risk in new antidiabetic therapies to treat type 2 diabetes. FDA, Silver Spring, MD, 2008.  
<http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>
- [26] MARSO, S. P.–DANIELS, G. H.–BROWN-FRANDSEN, K.–KRISTENSEN, P.–MANN, J. F. E.–NAUCK, M. A. et al. for the LEADER Steering Committee on behalf of the LEADER Trial Investigators: Li-raglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.*, 2016, 375, 311–322.
- [27] MARSO, S. P.–BAIN, S. C.–CONSOLI, A.–ELIASCHEWITZ, F. G.–JÓDAR, E.–LEITER, L. A. et al. for the SUSTAIN-6 Investigators: Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.*, 2016, 375, 1834–1844.
- [28] ZINMAN, B.–WANNER, C.–LACHIN, J. M.–FITCHETT, D.–BLUHMKI, E.–HANTEL, S. et al for the EMPA-REG OUTCOME Investigators: Empagliflozin, cardiovascular outcome and mortality in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.*, 2016, 373, 2117–2128.