

EGÉSZSÉGÜGYI KÖZLÖNY

A BELÜGYMINISZTERIUM HIVATALOS LAPJA

TARTALOM

I. RÉSZ Személyi rész

II. RÉSZ Törvények, országgyűlési határozatok, köztársasági elnöki határozatok, kormányrendeletek és -határozatok, az Alkotmánybíróság határozatai

- 333/2023. (VII. 20.) Korm. rendelet a Nemzeti Népegészségügyi és Gyógyszerészeti Központról 1112
- 334/2023. (VII. 20.) Korm. rendelet egyes kormányrendeleteknek a Nemzeti Népegészségügyi és Gyógyszerészeti Központ működésével kapcsolatos módosításáról..... 1118
- 348/2023. (VII. 27.) Korm. rendelet az egyes fogyasztók által használt gyógyászati segédeszközök villamosenergia-fogyasztásának támogatásáról szóló 295/2022. (VIII. 9.) Korm. rendelet módosításáról..... 1135

III. RÉSZ Miniszterelnöki, egészségügyért felelős miniszteri és egyéb miniszteri rendeletek és utasítások

- 2/2023. (VII. 20.) IM határozat a veszélyhelyzet megszűnésével összefüggő szabályozási kérdésekről szóló 2022. évi V. törvény 5. alcíme hatályvesztéséről, az uniós digi-

tális Covid-igazolvány kiállításának, az Európai Unióban, illetve a Magyarországon engedélyezett és a lakosság oltására felhasznált COVID-19 oltóanyaggal külföldön történt oltás bejelentésének részletes szabályairól szóló 189/2022. (V. 26.) Korm. rendelet 12. §-a hatálybalépéséről, valamint a digitális Covid-igazolvány kiadásának fenntartásához szükséges intézkedésekről szóló 244/2023. (VI. 22.) Korm. rendelet hatálybalépéséről..... 1136

IV. RÉSZ Útmutatók

V. RÉSZ Közlemények

- A Belügyminisztérium egészségügyi szakmai irányelve a diabetes mellitus kórismezéséről, a cukorbetegség antihyperglykaemiás kezeléséről és gondozásáról felnőttkorban 1137

VI. RÉSZ A Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő közleményei

VII. RÉSZ Vegyes közlemények

I. RÉSZ Személyi rész

II. RÉSZ Törvények, országgyűlési határozatok, köztársasági elnöki határozatok, kormányrendeletek és -határozatok, az Alkotmánybíróság határozatai

A Kormány 333/2023. (VII. 20.) Korm. rendelete a Nemzeti Népegészségügyi és Gyógyszerészeti Központról

A Kormány

az Alaptörvény 15. cikk (2) bekezdésében meghatározott eredeti jogalkotói hatáskörében,
az 5. alcím tekintetében az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerekről és egyéb, a gyógyszerpiacot szabályozó törvények módosításáról szóló 2005. évi XCV. törvény 32. § (4) bekezdés d) pontjában kapott felhatalmazás alapján,
az Alaptörvény 15. cikk (1) bekezdésében meghatározott feladatkörében eljárva a következőket rendeli el:

1. A Nemzeti Népegészségügyi és Gyógyszerészeti Központ jogállása

1. § A Nemzeti Népegészségügyi és Gyógyszerészeti Központ (a továbbiakban: NNGYK) az egészségügyért felelős miniszter (a továbbiakban: miniszter) irányítása alá tartozó, központi hivatalként működő központi költségvetési szerv.

2. Az NNGYK szervezete

2. § (1) Az NNGYK-t az országos tisztifőorvos vezeti.
(2) Az országos tisztifőorvost az NNGYK szervezeti és működési szabályzatában meghatározott helyettesek helyettesítik, akiket a miniszter nevez ki és ment fel, felettük az egyéb munkáltatói jogokat az országos tisztifőorvos gyakorolja.

3. Az NNGYK feladat- és hatásköre

3. § Az NNGYK a feladatait az ország egész területére kiterjedő illetékességgel látja el.

4. § (1) Az NNGYK részt vesz az országos népegészségügyi programok kidolgozásában és irányítja, szervezi, koordinálja a programok végrehajtásának területi és helyi feladatait.
(2) Az NNGYK ellátja a jogszabályban hatáskörébe utalt, egészségügyi ellátás feletti szakfelügyeleti feladatokat.
(3) Az NNGYK ellátja az alapító okiratában, illetve jogszabályokban számára meghatározott feladatokat

- a közegészségügy (környezet- és település-egészségügy – ideértve a gyógyfürdőügyet is –, élelmezés-egészségügy, táplálkozás-egészségügy, sugáregészségügy, kozmetikai termékek egészségügyi megfelelése, kémiai biztonság, gyermek- és ifjúságügy),
- a járványügy (fertőzőjárvány-ügy),
- az egészségfejlesztés (egészségvédelem, egészségnevelés és egészségmegőrzés, népegészségügyi szűrések szervezése és koordinálása, egészségmonitorozás, beleértve a nem fertőző betegségek epidemiológiáját, az egészséghatás-értékelést),
- az egészségügyi igazgatás és koordináció és
- a munkaegészségügy (munkahigiéné és foglalkozás-egészségügy) területén.

(4) Az NNGYK jár el a népegészségügyi feladatkörében eljáró fővárosi és vármegyei kormányhivatal (a továbbiakban: kormányhivatal) vagy a kormányhivatal népegészségügyi feladatkörében eljáró járási (fővárosi kerületi) hivatalai (a továbbiakban: járási hivatal) hatáskörébe tartozó azon, az egészségügyi igazgatás körébe tartozó ügyekben, amelyekben minősített adat kerül felhasználásra.

- 5. §** (1) Az NNGYK jogszabályban meghatározott munkahigiénés és foglalkozás-egészségügyi kutatással összefüggő feladatkörében eljárva
- ellátja a munkahigiénés és foglalkozás-egészségügyi szervnek az egészségügyi és a hozzájuk kapcsolódó személyes adatok kezeléséről és védelméről szóló 1997. évi XLVII. törvény 15/A. § (2) és (3) bekezdésében meghatározott feladatait,
 - ellátja a túlnyomásos munkahelyen foglalkoztatottak orvosi alkalmassági vizsgálatával kapcsolatosan jogszabály által hatáskörébe utalt feladatokat,
 - ellátja a kézilőfegyverek, lőszeres, gáz- és riasztófegyverek megszerzésének és tartásának egészségi alkalmassági vizsgálatával kapcsolatosan jogszabály által hatáskörébe utalt feladatokat,
 - az egyes rendvédelmi szervek hivatásos állományú tagjainak foglalkozási betegsége, fokozott expozíciós esete szolgálattal összefüggő jellegének megállapításához, minősítéséhez jogszabály alapján véleményt ad,
 - működteti a hajózási egészségi alkalmasság másodfokú vizsgálatát végző bizottságot,
 - ellátja a munkaköri, szakmai és személyi higiénés alkalmasság orvosi vizsgálatával és véleményezésével kapcsolatosan a jogszabály által hatáskörébe utalt feladatokat,
 - biztosítja a foglalkozási megbetegedésben szenvedők szakvizsgálatait, és elbírálja a megbetegedések foglalkozási eredetét.
- (2) Az NNGYK munkahigiénés – ennek körében munkakörnyezeti műszeres és biológiai expozíciós – vizsgálatokat végez.
- (3) Az NNGYK egyes meghatározott tevékenységekre akkreditált laboratóriumokat működtet és tart fenn.
- (4) Az NNGYK részt vesz az európai uniós forrásból finanszírozott projektekkel kapcsolatos feladatok ellátásában és a fenntartási kötelezettséggel érintett projektek fenntartásában.
- (5) Az NNGYK ellátja az egészségügyi alapellátás és egészségfejlesztés – ennek részeként a szervezett lakossági szűrések – területi szintű tervezési, monitoring, koordinációs és szervezési feladatait, melynek keretében biztosítja a lakosság egyenlő hozzáférést az ellátásokhoz és egészségfejlesztő szolgáltatásokhoz.
- (6) Az NNGYK ellátja az egészségfejlesztési irodák szakmai irányítását és koordinálását.
- (7) Az NNGYK üzemelteti és fejleszti a kormányhivatal és a járási hivatal, valamint az NNGYK népegészségügyi feladatainak ellátásához szükséges szakmai informatikai rendszereket.
- (8) Az NNGYK beszerzi a hazai éves oltóanyagot, az általa beszerzett oltóanyagot nyilvántartja, és a kormányhivatalok, valamint járási hivatalok részére elosztja és kiszállítja.
- 6. §** Az NNGYK drogpolitikai feladatai körében
- adatgyűjtéssel, elemzések végzésével elősegíti a drogpolitikai stratégiai döntések megalapozását, közreműködik irányelvek és standardok kifejlesztésében a Nemzeti Drogellenes Stratégia végrehajtásához,
 - közreműködik a Nemzeti Drogellenes Stratégia végrehajtásában, biztosítja a megvalósítás szakmai támogatását,
 - koordinálja a megelőző-felvilágosító szolgáltatások rendszerének működését, ennek keretében kapcsolatot tart az elterelésben érintett szolgáltatókkal,
 - ellátja a Kábítószerügyi Egyeztető Fórumokkal kapcsolatos feladatok koordinációját,
 - igazolja, hogy a szenvedélybetegek közösségi alapellátását, alacsonyküszöbű ellátását, nappali ellátását vagy számukra megelőző-felvilágosító szolgáltatást végző szociális szolgáltatók, intézmények, fenntartók szenvedélybetegség megelőzése érdekében végzett célzott prevenció programjai megfelelnek-e a Nemzeti Drogellenes Stratégiában foglalt céloknak, és összhangban állnak-e a célzott prevenció célú hazai pályázatokkal.
- 7. §** Az NNGYK ellátja a nemzeti egészségügyi telefonos ügyfélszolgálati és online információs központ Egészségvonal szolgáltatásának működtetését, és ennek keretében
- az ügyfelek részére a hét minden napján 0–24 órában országos általános egészségügyi tájékoztatást nyújt a honlapján megjelölt kérdéskörök vonatkozásában,
 - szolgáltatását telefonon, Magyarországról az 1812 rövidített hívószámon, valamint elektronikus levél útján és a www.egeszsegvonal.gov.hu honlapon keresztül, vagy az ügyfelek részére más felületeken közzétett további hívószámokon biztosítja,
 - közvetlen kétoldalú telefonos kapcsolatot tart fenn az 1818-as hívószámú országos telefonos ügyfélszolgálatlal és a 112-es hívószámú egységes európai telefonos segélyhívóval,

- d) szolgáltatásainak biztosítása és fejlesztése érdekében megállapodhat a miniszter irányítása és felügyelete vagy tulajdonosi joggyakorlása alá tartozó szervekkel és szervezetekkel, valamint a szolgáltatáshoz kapcsolódó tevékenységet végző más szervekkel, szolgáltatókkal,
- e) szolgáltatásával kapcsolatos tájékoztatását a honlapján és a www.NNGYK.gov.hu honlapon teszi közzé.

- 8. §** (1) Az NNGYK gyógyszerészeti, orvostechnikai, élelmezés-egészségügyi feladatkörében
1. ellátja a gyógyszerészeti hatósági és ellenőrzési tevékenységeket,
 2. ellátja a gyógyszerellátással és a fokozottan ellenőrzött szerekkel, illetve kábítószer-prekursorokkal kapcsolatos szakfelügyeletet, ennek keretében biztosítja, hogy a forgalomból kivont gyógyszerkészítmények ne kerüljenek további felhasználásra,
 3. kijelöli azokat a gyógyszertárakat és egészségügyi intézményeket, amelyek a miniszter által meghatározott gyógyszereket és immunbiológiai készítményeket kötelesek készletükben tartani,
 4. az egészségügyi szolgáltatók orvostechnikai, -technológiai beruházásaival, az orvostechnika és -technológia üzemeltetésével kapcsolatosan szakértői tevékenységet és szakmai támogatást nyújt,
 5. egészségtechnológia-értékelési feladatokat lát el, technológiaértékeléssel, finanszírozási protokollokkal kapcsolatos kutatásokat végez a támogatáspolitikai területén,
 6. kormányrendeletben meghatározott szakkérdésben szakértőként jár el,
 7. ellátja a jogszabály által feladatkörébe utalt élelmezés-egészségügyi hatósági és egyéb feladatokat, az étrend-kiegészítők és bizonyos specifikus csoportoknak szánt élelmiszerek tekintetében közegészségügyi kockázatértékelést végez,
 8. ellátja a kozmetikai termékekkel kapcsolatosan a kozmetikai termékekről szóló, 2009. november 30-i 1223/2009/EK európai parlamenti és tanácsi rendelet 34. cikke szerinti nemzeti hatósági feladatokat,
 9. a Kormány által meghatározott élelmezés- és táplálkozás-egészségügy szakkérdésekben szakvéleményt ad,
 10. az élelmezés- és táplálkozás-egészségügy szakterületén szakmai-módszertani, tudományos kutatási, képzési, továbbképzési, nyilvántartási, koordinálási, szakmai felügyeleti feladatokat lát el,
 11. jogszabályban foglalt feladatkörében statisztikai adatokat gyűjt és elemez,
 12. ellátja a jogszabályban, az alapító okiratában vagy hatósági határozatban meghatározott egyéb feladatokat,
 13. ellátja
 - a) a klinikai vizsgálatok tekintetében az emberi felhasználásra kerülő gyógyszerek klinikai vizsgálatáról és a 2001/20/EK irányelv hatályon kívül helyezéséről szóló, 2014. április 16-i (EU) 536/2014 európai parlamenti és tanácsi rendelet szerinti, az illetékes hatóság feladatkörébe tartozó feladatokat,
 - b) az orvostechnikai eszközökről, a 2001/83/EK irányelv, a 178/2002/EK rendelet és az 1223/2009/EK rendelet módosításáról, valamint a 90/385/EGK és a 93/42/EGK tanácsi irányelv hatályon kívül helyezéséről szóló, 2017. április 5-i (EU) 2017/745 európai parlamenti és tanácsi rendelet (a továbbiakban: MDR), valamint az in vitro diagnosztikai orvostechnikai eszközökről, valamint a 98/79/EK irányelv és a 2010/227/EU bizottsági határozat hatályon kívül helyezéséről szóló, 2017. április 5-i (EU) 2017/746 európai parlamenti és tanácsi rendelet (a továbbiakban: IVDR) szerinti, az illetékes hatóság hatáskörébe tartozó feladatokat,
 - c) az orvostechnikai eszközök klinikai vizsgálatának, valamint az in vitro diagnosztikai orvostechnikai eszközök teljesítőképesség-vizsgálatának bejelentésével, engedélyezésével és felügyeletével kapcsolatos hatósági hatásköröket,
 - d) az orvostechnikai eszközök, az in vitro diagnosztikai orvostechnikai eszközök és az ápolástechnikai eszközök forgalmazóinak, valamint a rendelésre készült eszközök nyilvántartásával kapcsolatos hatósági hatásköröket,
 - e) az MDR 60. cikke, valamint az IVDR 55. cikke szerinti igazolások kiadásával kapcsolatos hatásköröket,
 - f) a felhasználóknál felmerülő váratlan eseményekkel kapcsolatos adatbázis kezelésével kapcsolatos feladatokat,
 - g) az egyes eszköztípusok időszakos felülvizsgálatára jogosult gazdasági szereplők kijelölésével kapcsolatos hatásköröket,
 - h) az MDR 5. cikk (5) bekezdése szerinti orvostechnikai eszközök és az IVDR 5. cikk (2) bekezdése szerinti in vitro diagnosztikai orvostechnikai eszközök gyártásának és használatba adásának hatósági felügyeletét,

- i) az IVDR 100. cikke szerinti európai uniós referencialaboratóriummá történő kijelöléssel kapcsolatos, az IVDR-ben és az (EU) 2017/746 európai parlamenti és tanácsi rendeletnek az in vitro diagnosztikai orvostechikai eszközökkel foglalkozó európai uniós referencialaboratóriumok feladatai és a rájuk vonatkozó kritériumok tekintetében történő alkalmazására vonatkozó szabályok megállapításáról szóló, 2022. június 17-i (EU) 2022/944 bizottsági végrehajtási rendeletben meghatározott tagállami feladatokat,
14. lefolytatja a kábítószerekkel és pszichotróp anyagokkal, valamint az új pszichoaktív anyagokkal végezhető tevékenységekkel kapcsolatos engedélyezési eljárásokat, és vezeti az ezzel összefüggő nyilvántartásokat,
15. ellátja a 2001/83/EK európai parlamenti és tanácsi irányelvnek az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek külső csomagolásán elhelyezendő biztonsági elemekre vonatkozó részletes szabályok meghatározása tekintetében történő kiegészítéséről szóló, 2015. október 2-i (EU) 161/2016 bizottsági rendeletben meghatározott nemzeti hatósági feladatokat,
16. ellátja az orvostechikai eszközök és az in vitro diagnosztikai orvostechikai eszközök megfeleléseértékelésére jogosult szervek kijelölésével és felügyeletével kapcsolatos hatásköröket,
17. szakértőként jár el abban a kérdésben, hogy egy vizsgálat klinikai vizsgálatnak, beavatkozással nem járó vizsgálatnak vagy egyéb orvostudományi kutatásnak minősül-e.
- (2) Az NNGYK feladatkörével összefüggésben minőségirányítási rendszert hoz létre és alkalmaz, és folyamatos felülvizsgálat útján gondoskodik annak az Európai Unió jogi aktusaival, valamint a jogszabályokkal való összhangjáról.
- (3) A Kormány a megfeleléseértékelő szervezetek tevékenységéről szóló 2009. évi CXXXIII. törvény 3. § (1) bekezdése szerinti kijelölő hatósági feladatok ellátására az orvostechikai eszközök és in vitro diagnosztikai orvostechikai eszközök megfeleléseértékelésére jogosult szervek tekintetében az NNGYK-t jelöli ki.
- 9. §** (1) Az orvostechikai eszközökkel és az in vitro diagnosztikai orvostechikai eszközökkel kapcsolatos megfeleléseértékelő szervezetként történő kijelölés és a kijelölés megújítása iránti kérelmet (a továbbiakban: kérelem) az NNGYK-hoz mint az MDR 35. cikke és az IVDR 31. cikke szerinti illetékes hatósághoz kell benyújtani.
- (2) Az MDR 38. cikke, illetve az IVDR 34. cikke alapján a kérelemben meg kell határozni az MDR és az IVDR szerinti megfeleléseértékelési tevékenységeket, valamint azokat az eszköztípusokat, amelyekre vonatkozóan a szervezet a kijelölést kérelmezi.
- (3) A kérelmezőnek igazolnia kell az MDR és az IVDR VII. mellékletének való megfelelést.
- 10. §** (1) Az orvostechikai eszközökkel és az in vitro diagnosztikai orvostechikai eszközökkel kapcsolatos megfeleléseértékelő szervezetként történő kijelölési feltételek teljesülését a kijelöléskor hatályos előírások szerint az NNGYK legalább évente ellenőrzi.
- (2) Az orvostechikai eszközök és az in vitro diagnosztikai eszközök (1) bekezdés szerinti ellenőrzése során a kijelölő hatóság vizsgálja, hogy
- a) a kijelölt szervezet a kijelölt megfeleléseértékelési területen folytatott tevékenysége során betartja-e a minőségirányítási kézikönyvében, valamint a működési és eljárási szabályzatában foglaltakat,
- b) az előző ellenőrzés óta a szakmai és adminisztratív felkészültség terén történt esetleges változás befolyásolja-e a kijelölt szervezet alkalmasságát a megfeleléseértékelő tevékenységre,
- c) az előző ellenőrzés óta a minőségirányítási kézikönyvben, valamint a működési és eljárási szabályzatban történt esetleges változtatások befolyásolják-e a kijelölt szervezet alkalmasságát a megfeleléseértékelő tevékenységre,
- d) a kijelölt szervezet megfeleléseértékelési tevékenységével kapcsolatos panaszok kivizsgálása megfelelő volt-e.
- 11. §** Az NNGYK az étrend-kiegészítőkben és élelmiszerekben alkalmazni kívánt egyéb, táplálkozási és élettani hatással rendelkező anyagok, elsősorban gyógynövények közegészségügyi szempontból történő értékelése érdekében tudományos tanácsadó testületet működtet. A testület létrehozza és folyamatosan naprakészen tartja az élelmiszerekben – ideértve az étrend-kiegészítőket – alkalmazásra nem javasolt növények listáját, amelyet az NNGYK saját honlapján tesz közzé a 8. § (1) bekezdés 7. pontja szerinti hatáskörei ellátása keretében.

- 12. §** Az NNGYK közreműködik a belső piaci információs rendszer hazai működésének és az abban való részvételnek a szabályairól szóló kormányrendeletben meghatározott feladatok ellátásában.

4. Az országos tisztifőorvos feladat- és hatásköre

- 13. §** (1) Az országos tisztifőorvos a fővárosi és megyei kormányhivatal, valamint a járási (fővárosi kerületi) hivatal népegészségügyi feladatai ellátásáról, továbbá az egészségügyi államigazgatási szerv kijelöléséről szóló 385/2016. (XII. 2.) Korm. rendelet 1. § (1) bekezdése szerinti jogkörében eljárva
- tájékoztatást, adatot, egyéb információt kérhet minden olyan, a kormányhivatal feladatkörébe tartozó népegészségügyi kérdésben, amely a lakosságot érinti vagy érintheti,
 - megkeresésre szakmai kérdésekben állást foglal, véleményt nyilvánít,
 - felhívást intézhet közegészségügyi-járványügyi, egészségfejlesztési, valamint egészségügyi igazgatási intézkedések megtételére, ha azok a lakosság érdekében szükségesek,
 - évente legalább egyszer, illetve szükség esetén beszámolót kér a népegészségügyi tevékenységről, illetve helyzetről.
- (2) Az (1) bekezdés c) pontja szerinti intézkedések elmaradása esetén az országos tisztifőorvos a miniszter útján intézkedés céljából megkeresi az arra feladatkörrel rendelkező minisztert.
- 14. §** (1) Az országos tisztifőorvos ellátja a Magyar Honvédség és a rendvédelmi szervek közegészségügyi-járványügyi feladatainak ellátására kijelölt szerve egészségügyi feladatainak szakmai felügyeletét.
- (2) Az országos tisztifőorvos kijelöli a mikrobiológiai referencia laboratóriumokat, valamint a járványügyi feladatok ellátására kijelölt laboratóriumokat. Ha a kijelölés érinti a kormányhivatalt, a kijelöléshez a közigazgatás-szervezésért felelős miniszter egyetértése szükséges.

5. A gyógyszerészeti államigazgatási szerv kijelölése

- 15. §** A Kormány gyógyszerészeti államigazgatási szervként az NNGYK-t jelöli ki.

6. Záró rendelkezések

- 16. §** Ez a rendelet 2023. augusztus 1-jén lép hatályba.
- 17. §** Az e rendelet hatálybalépését megelőzően a Nemzeti Népegészségügyi Központ, valamint az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet részére az elektronikus aláíráshoz, továbbá az elektronikus bélyegzőhöz kiadott, az elektronikus ügyintézés keretében alkalmazott tanúsítványok 2023. december 31. napjáig, a Nemzeti Népegészségügyi és Gyógyszerészeti Központ eljárása során továbbra is érvényesek.
- 18. §** A Nemzeti Népegészségügyi Központ elnevezése 2023. augusztus 1. napjától Nemzeti Népegészségügyi és Gyógyszerészeti Központra változik.
- 19. §** (1) Az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet (a továbbiakban: OGYÉI) 2023. augusztus 1. napjával – az államháztartásról szóló 2011. évi CXCV. törvény 11. § (3) bekezdése alapján – a Nemzeti Népegészségügyi és Gyógyszerészeti Központba történő beolvadás útján jogutódlással megszűnik.
- (2) Az OGYÉI általános jogutódja a Nemzeti Népegészségügyi és Gyógyszerészeti Központ.
- (3) A Nemzeti Népegészségügyi és Gyógyszerészeti Központ az (1) bekezdés szerinti beolvadás napjától ellátja az (1) bekezdés szerinti beolvadás napját megelőző napon az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézetről szóló 28/2015. (II. 25.) Korm. rendeletben és más jogszabályban meghatározott feladatokat, gyakorolja a kijelölt gyógyszerészeti államigazgatási szerv és egészségügyi államigazgatási szerv számára megállapított és más kijelölésből adódó hatásköröket és hatósági jogköröket.
- (4) A jogutódlás kiterjed
- a vagyoni jogokra és kötelezettségekre,
 - a hazai, európai uniós és egyéb nemzetközi forrásból finanszírozott projektek megvalósításával, a fenntartási kötelezettséggel érintett projektek fenntartásával és ezen projektek menedzsmentjével kapcsolatos feladatokra,

- c) a feladatok ellátásához rendelkezésre álló ingó és ingatlan eszközállományra,
 - d) a feladatokat ellátó kormánytisztviselők, illetve munkavállalók feletti munkáltatói jogok, valamint a munkavégzésre irányuló egyéb jogviszonyban foglalkoztatottakkal kapcsolatos jogok gyakorlására és kötelezettségek teljesítésére, valamint a kormányzati szolgálati jogviszonyukra, munkaviszonyukra és munkavégzésre irányuló egyéb jogviszonyukra,
 - e) a feladatokhoz kapcsolódó központi költségvetési, valamint egyéb költségvetési források felhasználására.
- (5) A jogutódlás kiterjed az átvételre kerülő, (2) bekezdés szerinti feladat- és hatáskörök tekintetében az ellátásukhoz kapcsolódó egyéb feladatokra, jogosultságokra és kötelezettségekre, továbbá valamennyi, az átvételre kerülő feladat ellátását szolgáló jogviszonyra és a feladat ellátása során keletkezett iratanyagra.
- (6) A (4) bekezdés szerinti jogviszonyok vonatkozásában az NNGYK mint jogutód jogosult
- a) eljárni a jogtalanul igénybe vett vagy visszafizetésre meghatározott összegek beszedése érdekében,
 - b) belépni a folyamatban lévő peres és nemperes eljárásokba.

20. §

Ez a rendelet

- a) az egyes köz- és magánprojektek környezetre gyakorolt hatásainak vizsgálatáról szóló, 1985. június 27-i 85/337/EGK tanácsi irányelv 2. és 4. cikkének, valamint II. és III. mellékletének,
- b) a környezettel kapcsolatos egyes tervek és programok kidolgozásánál a nyilvánosság részvételéről, valamint a nyilvánosság részvétele és az igazságszolgáltatáshoz való jog tekintetében a 85/337/EGK és a 96/61/EK tanácsi irányelv módosításáról szóló, 2003. május 26-i 2003/35/EK európai parlamenti és tanácsi irányelv 3. cikkének

való megfelelést szolgálja.

21. §

Ez a rendelet az anyagok és keverékek osztályozásáról, címkézéséről és csomagolásáról szóló 1272/2008/EK európai parlamenti és tanácsi rendeletnek egy, az egészséget érintő vészhelyzetre való reagálással kapcsolatos harmonizált információkról szóló melléklet hozzáadásával történő módosításáról szóló, 2017. március 22-i (EU) 2017/542 bizottsági rendelet végrehajtásához szükséges rendelkezéseket állapít meg.

22. §

(1) Ez a rendelet

- a) az emberi felhasználásra kerülő gyógyszerek klinikai vizsgálatáról és a 2001/20/EK irányelv hatályon kívül helyezéséről szóló, 2014. április 16-i (EU) 536/2014 európai parlamenti és tanácsi rendelet,
- b) az orvostechnikai eszközökről, a 2001/83/EK irányelv, a 178/2002/EK rendelet és az 1223/2009/EK rendelet módosításáról, valamint a 90/385/EGK és a 93/42/EGK tanácsi irányelv hatályon kívül helyezéséről szóló, 2017. április 5-i (EU) 2017/745 európai parlamenti és tanácsi rendelet,
- c) az in vitro diagnosztikai orvostechnikai eszközökről, valamint a 98/79/EK irányelv és a 2010/227/EU bizottsági határozat hatályon kívül helyezéséről szóló, 2017. április 5-i (EU) 2017/746 európai parlamenti és tanácsi rendelet,
- d) az (EU) 2017/746 európai parlamenti és tanácsi rendeletnek az in vitro diagnosztikai orvostechnikai eszközökkel foglalkozó európai uniós referencialaboratóriumok feladatai és a rájuk vonatkozó kritériumok tekintetében történő alkalmazására vonatkozó szabályok megállapításáról szóló, 2022. június 17-i (EU) 2022/944 bizottsági végrehajtási rendelet

végrehajtásához szükséges rendelkezéseket állapít meg.

- (2) Ez a rendelet a 2001/83/EK európai parlamenti és tanácsi irányelvnek az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek helyes gyártási gyakorlatára vonatkozó alapelvek és iránymutatások tekintetében történő kiegészítéséről szóló, 2017. szeptember 15-i (EU) 2017/1572 bizottsági irányelvnek való megfelelést szolgálja.

23. §

Ez a rendelet a 2001/83/EK európai parlamenti és tanácsi irányelvnek az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek külső csomagolásán elhelyezendő biztonsági elemekre vonatkozó részletes szabályok meghatározása tekintetében történő kiegészítéséről szóló, 2015. október 2-i (EU) 161/2016 bizottsági rendelet végrehajtásához szükséges intézkedéseket állapít meg.

Orbán Viktor s. k.,
miniszterelnök

**A Kormány 334/2023. (VII. 20.) Korm. rendelete
egyes kormányrendeleteknek a Nemzeti Népegészségügyi és Gyógyszerészeti Központ működésével
kapcsolatos módosításáról**

A Kormány

- az 1. alcím tekintetében a polgárok személyi adatainak és lakcímének nyilvántartásáról szóló 1992. évi LXVI. törvény 47. § (1) bekezdés a) pontjában kapott felhatalmazás alapján,
- a 2. alcím tekintetében a nemzetbiztonsági szolgálatokról szóló 1995. évi CXXV. törvény 77. § (1) bekezdés b) pontjában kapott felhatalmazás alapján,
- a 3. alcím tekintetében a kötelező egészségbiztosítás ellátásairól szóló 1997. évi LXXXIII. törvény 83. § (2) bekezdés c) és u) pontjában kapott felhatalmazás alapján,
- a 4. alcím tekintetében a kötelező egészségbiztosítás ellátásairól szóló 1997. évi LXXXIII. törvény 83. § (2) bekezdés a) pontjában kapott felhatalmazás alapján,
- az 5. alcím tekintetében a kötelező egészségbiztosítás ellátásairól szóló 1997. évi LXXXIII. törvény 83. § (2) bekezdés a) pontjában kapott felhatalmazás alapján,
- a 6. alcím tekintetében az egészségügyről szóló 1997. évi CLIV. törvény 247. § (1) bekezdés b) pontjában kapott felhatalmazás alapján,
- a 7. alcím tekintetében az Alaptörvény 15. cikk (3) bekezdésében meghatározott eredeti jogalkotói hatáskörében,
- a 8. alcím tekintetében az atomenergiáról szóló 1996. évi CXVI. törvény 67. § e) pontjában kapott felhatalmazás alapján,
- a 9. alcím tekintetében az Alaptörvény 15. cikk (3) bekezdésében meghatározott eredeti jogalkotói hatáskörében,
- a 10. alcím tekintetében az Alaptörvény 15. cikk (3) bekezdésében meghatározott eredeti jogalkotói hatáskörében,
- a 11. alcím, valamint az 1. melléklet tekintetében a köziratokról, a közlevéltárakról és a magánlevéltári anyag védelméről szóló 1995. évi LXVI. törvény 35/A. § (1) bekezdésében kapott felhatalmazás alapján,
- a 12. alcím tekintetében a területfejlesztésről és a területrendezésről szóló 1996. évi XXI. törvény 27. § (1) bekezdés f) pontjában kapott felhatalmazás alapján,
- a 13. alcím tekintetében az igazságügyi szakértőkről szóló 2016. évi XXIX. törvény 139. § (1) bekezdés a) és c) pontjában kapott felhatalmazás alapján,
- a 14. alcím tekintetében a vízgazdálkodásról szóló 1995. évi LVII. törvény 45. § (7) bekezdés b) és k) pontjában kapott felhatalmazás alapján,
- a 15. alcím tekintetében a géntechnológiai tevékenységről szóló 1998. évi XXVII. törvény 34. § (1) bekezdés d) pontjában kapott felhatalmazás alapján,
- a 16. alcím tekintetében a biztonságos és gazdaságos gyógyszer- és gyógyászatisegédeszköz-ellátás, valamint a gyógyszerforgalmazás általános szabályairól szóló 2006. évi XCVIII. törvény 77. § (1) bekezdés c) pontjában kapott felhatalmazás alapján,
- a 17. alcím tekintetében az egészségügyről szóló 1997. évi CLIV. törvény 247. § (1) bekezdés u) pontjában kapott felhatalmazás alapján,
- a 18. alcím tekintetében az egészségügyi hatósági és igazgatási tevékenységről szóló 1991. évi XI. törvény 15. § (12) bekezdés a) pontjában kapott felhatalmazás alapján,
- a 19. alcím tekintetében a kötelező egészségbiztosítás ellátásairól szóló 1997. évi LXXXIII. törvény végrehajtásáról szóló 1997. évi LXXXIII. törvény 83. § (2) bekezdés t) pontjában kapott felhatalmazás alapján,
- a 20. alcím tekintetében az elektronikus hírközlésről szóló 2003. évi C. törvény 182. § (1) bekezdés d) pontjában kapott felhatalmazás alapján,
- a 21. alcím tekintetében a biztonságos és gazdaságos gyógyszer- és gyógyászatisegédeszköz-ellátás, valamint a gyógyszerforgalmazás általános szabályairól szóló 2006. évi XCVIII. törvény 77. § (1) bekezdés a) és d) pontjában kapott felhatalmazás alapján,
- a 22. alcím tekintetében az Alaptörvény 15. cikk (3) bekezdésében meghatározott eredeti jogalkotói hatáskörében,
- a 23. alcím tekintetében a Rendőrségről szóló 1994. évi XXXIV. törvény 100. § (1) bekezdés d) pontjában, valamint az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerekről és egyéb, a gyógyszerpiacot szabályozó törvények módosításáról szóló 2005. évi XCV. törvény 32. § (4) bekezdés a), b) és e) pontjában kapott felhatalmazás alapján,
- a 24. alcím tekintetében a termékek piacfelügyeletéről szóló 2012. évi LXXXVIII. törvény 30. § (1) bekezdés a) és b) pontjában kapott felhatalmazás alapján,
- a 25. alcím tekintetében a nemdohányzók védelméről és a dohánytermékek fogyasztásának, forgalmazásának egyes szabályairól szóló 1999. évi XLII. törvény 8. § (5) bekezdésében kapott felhatalmazás alapján,
- a 26. alcím tekintetében az Alaptörvény 15. cikk (3) bekezdésében meghatározott eredeti jogalkotói hatáskörében,

- a 27. alcím tekintetében az egészségügyi hatósági és igazgatási tevékenységről szóló 1991. évi XI. törvény 15. § (12) bekezdés d) pontjában kapott felhatalmazás alapján,
- a 28. alcím tekintetében az Egészségügyi Világszervezet Nemzetközi Egészségügyi Rendszabályainak kihirdetéséről szóló 2009. évi XCI. törvény 3. § (2) bekezdés a) és b) pontjában kapott felhatalmazás alapján,
- a 29. alcím tekintetében az egészségügyi tevékenység végzésének egyes kérdéseiről szóló 2003. évi LXXXIV. törvény 28. § (3) bekezdés a) pont ab) alpontjában kapott felhatalmazás alapján,
- a 30. alcím tekintetében a kémiai biztonságról szóló 2000. évi XXV. törvény 34. § (3) bekezdés f) pontjában és g) pontjában kapott felhatalmazás alapján,
- a 31. alcím tekintetében a biztonságos és gazdaságos gyógyszer- és gyógyászatisegédeszköz-ellátás, valamint a gyógyszerforgalmazás általános szabályairól szóló 2006. évi XCVIII. törvény 83/A. § (11) bekezdés b) pontjában kapott felhatalmazás alapján,
- a 32. alcím tekintetében az egészségügyről szóló 1997. évi CLIV. törvény 247. § (1) bekezdés e) pontjában, valamint a katasztrófavédelemről és a hozzá kapcsolódó egyes törvények módosításáról szóló 2011. évi CXXVIII. törvény 80. § b) pontjában kapott felhatalmazás alapján,
- a 33. alcím tekintetében az Alaptörvény 15. cikk (2) bekezdésében meghatározott eredeti jogalkotói hatáskörében,
- a 34. alcím tekintetében az ENSZ Éghajlatváltozási Keretegyezménye és annak Kiotói Jegyzőkönyve végrehajtási keretrendszeréről szóló 2007. évi LX. törvény 14. § (5) bekezdés f) és g) pontjában kapott felhatalmazás alapján,
- a 35. alcím tekintetében az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerekről és egyéb, a gyógyszerpiacot szabályozó törvények módosításáról szóló 2005. évi XCV. törvény 32. § (4) bekezdés d) pontjában kapott felhatalmazás alapján,
- a 36. alcím tekintetében a létfontosságú rendszerek és létesítmények azonosításáról, kijelöléséről és védelméről szóló 2012. évi CLXVI. törvény 14. § a) pontjában kapott felhatalmazás alapján,
- a 37. alcím tekintetében az atomenergiáról szóló 1996. évi CXVI. törvény 67. § m) pontjában kapott felhatalmazás alapján,
- a 38. alcím tekintetében a Biológiai Sokféleség Egyezményhez kapcsolódó, a genetikai erőforrásokhoz való hozzáférésről, valamint a hasznosításukból származó hasznok igazságos és méltányos megosztásáról szóló Nagojai Jegyzőkönyv kihirdetéséről szóló 2014. évi VIII. törvény 4. § (4) bekezdésében kapott felhatalmazás alapján,
- a 39. alcím tekintetében az egészségügyi hatósági és igazgatási tevékenységről szóló 1991. évi XI. törvény 15. § (4) bekezdés a) pontjában kapott felhatalmazás alapján,
- a 40. alcím tekintetében az általános közigazgatási rendtartásról szóló 2016. évi CL. törvény 139. § b) pontjában kapott felhatalmazás alapján,
- a 41. alcím tekintetében a biztonságos és gazdaságos gyógyszer- és gyógyászatisegédeszköz-ellátás, valamint a gyógyszerforgalmazás általános szabályairól szóló 2006. évi XCVIII. törvény 77. § (1) bekezdés i) pontjában kapott felhatalmazás alapján,
- a 42. alcím tekintetében a hivatalos statisztikáról szóló 2016. évi CLV. törvény 47. § (1) bekezdés c) pontjában kapott felhatalmazás alapján,
- a 43. alcím tekintetében az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerekről és egyéb, a gyógyszerpiacot szabályozó törvények módosításáról szóló 2005. évi XCV. törvény 32. § (4) bekezdés g) pontjában kapott felhatalmazás alapján,
- a 44. alcím tekintetében az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerekről és egyéb, a gyógyszerpiacot szabályozó törvények módosításáról szóló 2005. évi XCV. törvény 32. § (4) bekezdés h) pontjában kapott felhatalmazás alapján,
- a 45. alcím tekintetében az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerekről és egyéb, a gyógyszerpiacot szabályozó törvények módosításáról szóló 2005. évi XCV. törvény 32. § (4) bekezdés f) pontjában kapott felhatalmazás alapján,
- a 46. alcím tekintetében a kötelező egészségbiztosítás ellátásairól szóló 1997. évi LXXXIII. törvény 83. § (2j) bekezdésében, valamint a biztonságos és gazdaságos gyógyszer- és gyógyászatisegédeszköz-ellátás, valamint a gyógyszerforgalmazás általános szabályairól szóló 2006. évi XCVIII. törvény 77. § (1) bekezdés l) pontjában kapott felhatalmazás alapján,
- a 47. alcím tekintetében a kötelező egészségbiztosítás ellátásairól szóló 1997. évi LXXXIII. törvény 83. § (2) bekezdés c) pontjában és (2j) bekezdésében kapott felhatalmazás alapján,
- a 48. alcím tekintetében az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerekről és egyéb, a gyógyszerpiacot szabályozó törvények módosításáról szóló 2005. évi XCV. törvény 32. § (4) bekezdés i) pontjában kapott felhatalmazás alapján,
- a 49. alcím tekintetében az általános közigazgatási rendtartásról szóló 2016. évi CL. törvény 139. § b) pontjában kapott felhatalmazás alapján,
- az 50. alcím tekintetében a közbeszerzésekről szóló 2015. évi CXLI. törvény 198. § (1) bekezdés 23. pontjában kapott felhatalmazás alapján,
- az 51. alcím tekintetében az Alaptörvény 15. cikk (3) bekezdésében meghatározott eredeti jogalkotói hatáskörében,
- az 52. alcím, valamint a 2. melléklet tekintetében az Alaptörvény 15. cikk (3) bekezdésében meghatározott eredeti jogalkotói hatáskörében,

az 53. alcím tekintetében az Alaptörvény 15. cikk (3) bekezdésében meghatározott eredeti jogalkotói hatáskörében,
az 54. alcím tekintetében a vízgazdálkodásról szóló 1995. évi LVII. törvény 45. § (7) bekezdés k) pontjában kapott felhatalmazás alapján,
az Alaptörvény 15. cikk (1) bekezdésében meghatározott feladatkörében eljárva a következőket rendeli el:

1. A polgárok személyi adatainak és lakcímének nyilvántartásáról szóló 1992. évi LXVI. törvény végrehajtásáról szóló 146/1993. (X. 26.) Korm. rendelet módosítása

- 1. §** A polgárok személyi adatainak és lakcímének nyilvántartásáról szóló 1992. évi LXVI. törvény végrehajtásáról szóló 146/1993. (X. 26.) Korm. rendelet 22. § (5) bekezdés c) pontjában az „a Nemzeti Népegészségügyi Központ” szövegrész helyébe az „a Nemzeti Népegészségügyi és Gyógyszerészeti Központ” szöveg lép.

2. A biztonsági okmányok védelmének rendjéről szóló 86/1996. (VI. 14.) Korm. rendelet módosítása

- 2. §** A biztonsági okmányok védelmének rendjéről szóló 86/1996. (VI. 14.) Korm. rendelet 1. számú melléklet III. rész 1. pont 1.122. alpontjában a „Nemzeti Népegészségügyi Központban” szövegrész helyébe a „Nemzeti Népegészségügyi és Gyógyszerészeti Központban” szöveg lép.

3. A kötelező egészségbiztosítás ellátásairól szóló 1997. évi LXXXIII. törvény végrehajtásáról szóló 217/1997. (XII. 1.) Korm. rendelet módosítása

- 3. §** A kötelező egészségbiztosítás ellátásairól szóló 1997. évi LXXXIII. törvény végrehajtásáról szóló 217/1997. (XII. 1.) Korm. rendelet
- a) 11/D. § (2) bekezdés b) pont bb) alpontjában az „az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet (a továbbiakban: OGYÉI)” szövegrész helyébe az „a Nemzeti Népegészségügyi és Gyógyszerészeti Központ (a továbbiakban: NNGYK)” szöveg,
 - b) 11/D. § (2) bekezdés b) pont bb) alpontjában, (3) bekezdés a) pontjában, (3c), (3d) és (4a) bekezdésében, 11/E. § (1b) bekezdés a) pontjában, 24. § a) pont ab) alpontjában az „az OGYÉI” szövegrész helyébe az „az NNGYK” szöveg,
 - c) 11/D. § (3b) bekezdésében az „OGYÉI” szövegrészek helyébe az „NNGYK” szöveg lép.

4. Az egészségügyi szolgáltatások Egészségbiztosítási Alapból történő finanszírozásának részletes szabályairól szóló 43/1999. (III. 3.) Korm. rendelet módosítása

- 4. §** Az egészségügyi szolgáltatások Egészségbiztosítási Alapból történő finanszírozásának részletes szabályairól szóló 43/1999. (III. 3.) Korm. rendelet 34. számú mellékletében foglalt táblázat B:9 mezőjében a „Nemzeti Népegészségügyi Központ” szövegrész helyébe a „Nemzeti Népegészségügyi és Gyógyszerészeti Központ” szöveg lép.

5. A járóbeteg-ellátás keretében rendelt gyógyszerek, gyógyászati segédeszközök és gyógyfürdőellátások árához nyújtott támogatások elszámolásáról és folyósításáról szóló 134/1999. (VIII. 31.) Korm. rendelet módosítása

- 5. §** A járóbeteg-ellátás keretében rendelt gyógyszerek, gyógyászati segédeszközök és gyógyfürdőellátások árához nyújtott támogatások elszámolásáról és folyósításáról szóló 134/1999. (VIII. 31.) Korm. rendelet
- a) 6/C. § (4) bekezdésében az „Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet (a továbbiakban: OGYÉI)” szövegrész helyébe a „Nemzeti Népegészségügyi és Gyógyszerészeti Központ (a továbbiakban: NNGYK)” szöveg,
 - b) 6/C. § (4) és (6) bekezdésében az „OGYÉI” szövegrész helyébe az „NNGYK” szöveg lép.

6. Az egészségügyi szolgáltatás gyakorlásának általános feltételeiről, valamint a működési engedélyezési eljárásról szóló 96/2003. (VII. 15.) Korm. rendelet módosítása

- 6. §** Az egészségügyi szolgáltatás gyakorlásának általános feltételeiről, valamint a működési engedélyezési eljárásról szóló 96/2003. (VII. 15.) Korm. rendelet
14. § (2) bekezdésében a „Nemzeti Népegészségügyi Központnak (a továbbiakban: NNK)” szövegrész helyébe a „Nemzeti Népegészségügyi és Gyógyszerészeti Központnak (a továbbiakban: NNGYK)” szöveg,
 14. § (4) bekezdésében, 14. § (4) bekezdés b) pontjában és 25. § (10) bekezdésében az „NNK” szövegrész helyébe az „NNGYK” szöveg lép.

7. A kábítószer előállítására alkalmas növények termesztésének, forgalmazásának és felhasználásának rendjéről szóló 162/2003. (X. 16.) Korm. rendelet módosítása

- 7. §** A kábítószer előállítására alkalmas növények termesztésének, forgalmazásának és felhasználásának rendjéről szóló 162/2003. (X. 16.) Korm. rendelet
4. § (2) bekezdésében az „az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet (a továbbiakban: OGYÉI)” szövegrész helyébe az „a Nemzeti Népegészségügyi és Gyógyszerészeti Központ (a továbbiakban: NNGYK)” szöveg,
 5. § (1) bekezdés b) pontjában, 8. § (5) bekezdésében, 9. § (1) bekezdésében és 10. § (3) és (6) bekezdésében az „OGYÉI-nek” szövegrész helyébe az „NNGYK-nak” szöveg,
 6. § (2) bekezdésében és 7. § (2) bekezdésében az „OGYÉI-t” szövegrész helyébe az „NNGYK-t” szöveg,
 7. § (3) bekezdésében, 11. § (4) és (5) bekezdésében és 14. §-ában az „OGYÉI” szövegrész helyébe az „NNGYK” szöveg,
 13. § (1) bekezdésében az „OGYÉI” szövegrészek helyébe az „NNGYK” szöveg,
 13. § (3) bekezdésében az „OGYÉI-hez” szövegrész helyébe az „NNGYK-hoz” szöveg lép.

8. A nukleáris és radiológiai veszélyhelyzet esetén végzett lakossági tájékoztatás rendjéről szóló 165/2003. (X. 18.) Korm. rendelet módosítása

- 8. §** A nukleáris és radiológiai veszélyhelyzet esetén végzett lakossági tájékoztatás rendjéről szóló 165/2003. (X. 18.) Korm. rendelet 7. § (2) bekezdés f) pontja helyébe a következő rendelkezés lép:
[A nukleáris és radiológiai veszélyhelyzet esetén lakossági tájékoztatásra az (1) bekezdésben meghatározott szervekkel előzetes egyeztetés alapján jogosult szervek:]
„f) a Nemzeti Népegészségügyi és Gyógyszerészeti Központ”

9. A magyar Nemzeti Kábítószer Adatgyűjtő és Kapcsolattartó Központ feladatainak ellátásával kapcsolatos egyes kérdésekről szóló 28/2004. (II. 28.) Korm. rendelet módosítása

- 9. §** Hatályát veszti a magyar Nemzeti Kábítószer Adatgyűjtő és Kapcsolattartó Központ feladatainak ellátásával kapcsolatos egyes kérdésekről szóló 28/2004. (II. 28.) Korm. rendelet 2. számú melléklet j) pontja.

10. A kábítószer-prekursorokkal kapcsolatos egyes hatósági eljárási szabályok, valamint a hatósági feladat- és hatáskörök megállapításáról szóló 159/2005. (VIII. 16.) Korm. rendelet módosítása

- 10. §** A kábítószer-prekursorokkal kapcsolatos egyes hatósági eljárási szabályok, valamint a hatósági feladat- és hatáskörök megállapításáról szóló 159/2005. (VIII. 16.) Korm. rendelet
1. § (2) bekezdésében az „az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézettel (a továbbiakban: OGYÉI)” szövegrész helyébe az „a Nemzeti Népegészségügyi és Gyógyszerészeti Központtal (a továbbiakban: NNGYK)” szöveg,
 5. § (3) bekezdésében az „OGYÉI-nek” szövegrész helyébe az „NNGYK-nak” szöveg,
 6. § (1) bekezdés d) pontjában az „OGYÉI” szövegrész helyébe az „NNGYK” szöveg lép.

11. A közfeladatot ellátó szervek iratkezelésének általános követelményeiről szóló 335/2005. (XII. 29.) Korm. rendelet módosítása

- 11. §** A közfeladatot ellátó szervek iratkezelésének általános követelményeiről szóló 335/2005. (XII. 29.) Korm. rendelet 3. melléklete az 1. melléklet szerint módosul.

12. A területfejlesztéssel és a területrendezéssel kapcsolatos információs rendszerről és a kötelező adatközlés szabályairól szóló 31/2007. (II. 28.) Korm. rendelet módosítása

- 12. §** A területfejlesztéssel és a területrendezéssel kapcsolatos információs rendszerről és a kötelező adatközlés szabályairól szóló 31/2007. (II. 28.) Korm. rendelet [a továbbiakban: 31/2007. (II. 28.) Korm. rendelet]
- a) 2. számú melléklet 1. pontjában foglalt táblázat A:2–A:5 és A:12 mezőjében és 2. pontjában foglalt táblázat B:3 mezőjében az „NNK” szövegrész helyébe az „NNGYK” szöveg,
 - b) 2. számú melléklet 1. pontjában foglalt táblázat 53. sorában az „OKI” szövegrész helyébe az „NNGYK” szöveg,
 - c) 2. számú melléklet 2. pontjában foglalt táblázat A:3 mezőjében a „Nemzeti Népegészségügyi Központ” szövegrész helyébe a „Nemzeti Népegészségügyi és Gyógyszerészeti Központ” szöveg lép.
- 13. §** Hatályát veszti a 31/2007. (II. 28.) Korm. rendelet 2. számú melléklet 2. pontjában foglalt táblázat 24. sora.

13. A szakterületek ágazati követelményeiért felelős szervek kijelöléséről, valamint a meghatározott szakkérdésekben kizárólagosan eljáró és egyes szakterületeken szakvéleményt adó szervekről szóló 282/2007. (X. 26.) Korm. rendelet módosítása

- 14. §** A szakterületek ágazati követelményeiért felelős szervek kijelöléséről, valamint a meghatározott szakkérdésekben kizárólagosan eljáró és egyes szakterületeken szakvéleményt adó szervekről szóló 282/2007. (X. 26.) Korm. rendelet
- a) 2. számú mellékletében foglalt táblázat 2. pont c) alpontjában az „Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézetet (OGYÉI)” szövegrész helyébe a „Nemzeti Népegészségügyi és Gyógyszerészeti Központ” szöveg,
 - b) 2. számú mellékletében foglalt táblázat 2. pont d) alpontjában az „Országos Közegészségügyi Intézet” szövegrész helyébe a „Nemzeti Népegészségügyi és Gyógyszerészeti Központ” szöveg,
 - c) 2. számú mellékletében foglalt táblázat 3. pont d) alpontjában az „Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet (OGYÉI)” szövegrész helyébe a „Nemzeti Élelmiszerlánc-biztonsági Hivatal” szöveg,
 - d) 2. számú mellékletében foglalt táblázat 3. pont f) alpontjában az „Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet (OGYÉI)” szövegrész helyébe az „Igazságügyi Minisztérium” szöveg,
 - e) 2. számú mellékletében foglalt táblázat 3. pont g) alpontjában és 7. pontjában és 4. számú mellékletében foglalt táblázat 6. pontjában a „Nemzeti Népegészségügyi Központ” szövegrész helyébe a „Nemzeti Népegészségügyi és Gyógyszerészeti Központ” szöveg,
 - f) 3. számú mellékletében foglalt táblázat B:11 mezőjében az „Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet (OGYÉI)” szövegrész helyébe a „Nemzeti Népegészségügyi és Gyógyszerészeti Központ” szöveg lép.

14. A természetes fürdővizek minőségi követelményeiről, valamint a természetes fürdőhelyek kijelöléséről és üzemeltetéséről szóló 78/2008. (IV. 3.) Korm. rendelet módosítása

- 15. §** A természetes fürdővizek minőségi követelményeiről, valamint a természetes fürdőhelyek kijelöléséről és üzemeltetéséről szóló 78/2008. (IV. 3.) Korm. rendelet
- a) 8. § (5) bekezdésében a „Nemzeti Népegészségügyi Központ (a továbbiakban: NNK)” szövegrész helyébe a „Nemzeti Népegészségügyi és Gyógyszerészeti Központ (a továbbiakban: NNGYK)” szöveg,
 - b) 11. § (1) bekezdésében az „NNK-nak” szövegrész helyébe az „NNGYK-nak” szöveg,
 - c) 14. § (2) bekezdésében az „NNK-hoz” szövegrész helyébe az „NNGYK-hoz” szöveg,
 - d) 15. § (3) bekezdésében az „NNK” szövegrészek helyébe az „NNGYK” szöveg lép.

15. A 2004. évi CIX. törvénnyel kihirdetett, a biológiai biztonságról szóló, Nairobiban, 2000. május 24-én aláírt Cartagena Jegyzőkönyv végrehajtásáról szóló 226/2008. (IX. 11.) Korm. rendelet módosítása

- 16. §** A 2004. évi CIX. törvénnyel kihirdetett, a biológiai biztonságról szóló, Nairobiban, 2000. május 24-én aláírt Cartagena Jegyzőkönyv végrehajtásáról szóló 226/2008. (IX. 11.) Korm. rendelet 1. § (1) bekezdés a) pontjában az „az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet” szövegrész helyébe az „a Nemzeti Népegészségügyi és Gyógyszerészeti Központ” szöveg lép.

16. A gyógyszerek és a gyógyászati segédeszközök ismertetésével kapcsolatban kiszabott bírság pénzügyi teljesítésének feltételeiről és felhasználásáról szóló 338/2008. (XII. 30.) Korm. rendelet módosítása

- 17. §** A gyógyszerek és a gyógyászati segédeszközök ismertetésével kapcsolatban kiszabott bírság pénzügyi teljesítésének feltételeiről és felhasználásáról szóló 338/2008. (XII. 30.) Korm. rendelet
2. § (1) bekezdésében az „az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézetnek (a továbbiakban: OGYÉI)” szövegrész helyébe az „a Nemzeti Népegészségügyi és Gyógyszerészeti Központnak (a továbbiakban: NNGYK)” szöveg,
 2. § (1), (3) és (4) bekezdésében az „az OGYÉI” szövegrész helyébe az „az NNGYK” szöveg lép.

17. Az emberen végzett orvostudományi kutatások, az emberi felhasználásra kerülő vizsgálati készítmények klinikai vizsgálata, valamint az emberen történő alkalmazásra szolgáló, klinikai vizsgálatra szánt orvostechnikai eszközök klinikai vizsgálata engedélyezési eljárásának szabályairól szóló 235/2009. (X. 20.) Korm. rendelet módosítása

- 18. §** Az emberen végzett orvostudományi kutatások, az emberi felhasználásra kerülő vizsgálati készítmények klinikai vizsgálata, valamint az emberen történő alkalmazásra szolgáló, klinikai vizsgálatra szánt orvostechnikai eszközök klinikai vizsgálata engedélyezési eljárásának szabályairól szóló 235/2009. (X. 20.) Korm. rendelet
17. § (1) bekezdés b) pont ba) alpontjában az „az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet (a továbbiakban: OGYÉI)” szövegrész helyébe az „a Nemzeti Népegészségügyi és Gyógyszerészeti Központ (a továbbiakban: NNGYK)” szöveg,
 17. § (1) bekezdés b) pont bb) alpontjában és c) pontjában, 17/B. §-ában, 18. § (4) és (5) bekezdésében, 19. § (1) bekezdés c) pontjában és (3) bekezdésében, 20. §-ában, 21. § (1) bekezdésében, 21/A. § (1), (3), (6) és (7) bekezdésében, 26. §-ában, 32. § (1) bekezdésében és 44. § (1)–(3) bekezdésében az „OGYÉI” szövegrész helyébe az „NNGYK” szöveg,
 18. § (3) bekezdés a) pontjában az „OGYÉI-től” szövegrész helyébe az „NNGYK-tól” szöveg,
 19. § (1) bekezdés b) pontjában az „OGYÉI-nél” szövegrész helyébe az „NNGYK-nál” szöveg,
 19. § (1a) bekezdésében az „OGYÉI-nek” szövegrész helyébe az „NNGYK-nak” szöveg,
 21. § (2) bekezdésében és 27. §-ában az „OGYÉI” szövegrészek helyébe az „NNGYK” szöveg,
 - 37/F. § (8) bekezdésében az „OGYÉI-t” szövegrész helyébe az „NNGYK-t” szöveg lép.
- 19. §** Hatályát veszti az emberen végzett orvostudományi kutatások, az emberi felhasználásra kerülő vizsgálati készítmények klinikai vizsgálata, valamint az emberen történő alkalmazásra szolgáló, klinikai vizsgálatra szánt orvostechnikai eszközök klinikai vizsgálata engedélyezési eljárásának szabályairól szóló 235/2009. (X. 20.) Korm. rendelet 37/C. § (1) bekezdése.

18. Az egészségügyi államigazgatási szerv eljárásában kiszabott egészségügyi bírság megfizetésének részletes szabályairól szóló 79/2010. (III. 25.) Korm. rendelet módosítása

- 20. §** Az egészségügyi államigazgatási szerv eljárásában kiszabott egészségügyi bírság megfizetésének részletes szabályairól szóló 79/2010. (III. 25.) Korm. rendelet 1. § (1) bekezdésében a „Nemzeti Népegészségügyi Központnak” szövegrész helyébe a „Nemzeti Népegészségügyi és Gyógyszerészeti Központnak” szöveg lép.

19. Az egészségügyi technológiák egészségbiztosítási finanszírozásba történő befogadásának alapelveiről, feltételrendszeréről és részletes szabályairól, valamint a már befogadott technológiák körének felülvizsgálatáról és módosításáról szóló 180/2010. (V. 13.) Korm. rendelet módosítása

- 21. §** Az egészségügyi technológiák egészségbiztosítási finanszírozásba történő befogadásának alapelveiről, feltételrendszeréről és részletes szabályairól, valamint a már befogadott technológiák körének felülvizsgálatáról és módosításáról szóló 180/2010. (V. 13.) Korm. rendelet
6. § (1) bekezdésében az „az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézetnek (a továbbiakban: OGYÉI)” szövegrész helyébe az „a Nemzeti Népegészségügyi és Gyógyszerészeti Központnak (a továbbiakban: NNGYK)” szöveg,
 6. § (1a) bekezdésében az „OGYÉI” szövegrészek helyébe az „NNGYK” szöveg,
 6. § (2) és (4) bekezdésében az „OGYÉI” szövegrész helyébe az „NNGYK” szöveg lép.

20. A kormányzati célú hálózatokról szóló 346/2010. (XII. 28.) Korm. rendelet módosítása

- 22. §** A kormányzati célú hálózatokról szóló 346/2010. (XII. 28.) Korm. rendelet 3. mellékletében foglalt „I. Központi finanszírozásúak” című táblázat 8. sor 8.6. alpontjában a „Nemzeti Népegészségügyi Központ” szövegrész helyébe a „Nemzeti Népegészségügyi és Gyógyszerészeti Központ” szöveg lép.

21. Az egészségügyi szolgáltatók gyógyszerrendelésének és kiszolgáltatásának értékeléséről, valamint a háziiorvosi és a gyógyszerertári érdekeltségi rendszer kialakításáról szóló 364/2010. (XII. 30.) Korm. rendelet módosítása

- 23. §** Az egészségügyi szolgáltatók gyógyszerrendelésének és kiszolgáltatásának értékeléséről, valamint a háziiorvosi és a gyógyszerertári érdekeltségi rendszer kialakításáról szóló 364/2010. (XII. 30.) Korm. rendelet
- 8/A. § (2a) bekezdésében az „Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet (a továbbiakban: OGYÉI)” szövegrész helyébe a „Nemzeti Népegészségügyi és Gyógyszerészeti Központ (a továbbiakban: NNGYK)” szöveg,
 - 8/A. § (2b) bekezdésében az „OGYÉI” szövegrész helyébe az „NNGYK” szöveg lép.

22. A vis maior támogatás felhasználásának részletes szabályairól szóló 9/2011. (II. 15.) Korm. rendelet módosítása

- 24. §** A vis maior támogatás felhasználásának részletes szabályairól szóló 9/2011. (II. 15.) Korm. rendelet
2. § 15. pontjában, 3. § (8a) bekezdésében, 4. § (3) bekezdés a) pont ai) alpontjában, valamint o) pont oa) alpontjában a „Nemzeti Népegészségügyi Központ” szövegrész helyébe a „Nemzeti Népegészségügyi és Gyógyszerészeti Központ” szöveg,
 - 2/A. § (1) bekezdés c) pontjában a „Nemzeti Népegészségügyi Központnak” szövegrész helyébe a „Nemzeti Népegészségügyi és Gyógyszerészeti Központnak” szöveg,
 9. melléklet B) részében a „Nemzeti Népegészségügyi Központ” szövegrészek helyébe a „Nemzeti Népegészségügyi és Gyógyszerészeti Központ” szöveg lép.

23. A kábítószerekkel és pszichotróp anyagokkal, valamint az új pszichoaktív anyagokkal végezhető tevékenységekről, valamint ezen anyagok jegyzékre vételéről és jegyzékeinek módosításáról szóló 66/2012. (IV. 2.) Korm. rendelet módosítása

- 25. §** A kábítószerekkel és pszichotróp anyagokkal, valamint az új pszichoaktív anyagokkal végezhető tevékenységekről, valamint ezen anyagok jegyzékre vételéről és jegyzékeinek módosításáról szóló 66/2012. (IV. 2.) Korm. rendelet
3. § (3) bekezdésében az „az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézetet (a továbbiakban: OGYÉI)” szövegrész helyébe az „a Nemzeti Népegészségügyi és Gyógyszerészeti Központot (a továbbiakban: NNGYK)” szöveg,
 3. § (4) és (6) bekezdésében, 4. § (4) bekezdésében, 10. §-ában, 18. § (1), (3) és (6) bekezdésében, 23. § (3) bekezdésében, valamint 6. mellékletében az „OGYÉI-nek” szövegrész helyébe az „NNGYK-nak” szöveg,
 3. § (7) bekezdésében, 6. § (2a) bekezdésében, 7. § (1) bekezdésében, 9. § (1), (2), (4), (5) és (6) bekezdésében, 10/A. §-ában, 11. § (1a) és (3) bekezdésében, 12. § (2) bekezdésében, 13. § (3) és (9) bekezdésében, 15. § (1a), (2) és (5) bekezdésében, 16. § (1a) és (4)–(6) bekezdésében, 17. § (1) bekezdésében, 18. § (2) és (4)–(6) bekezdésében, 20. § (4) bekezdésében, 22. § (3) bekezdésében, 25. § (1) bekezdésében, 26. § (1) bekezdés a) és c) pontjában, 27. § (3) bekezdésében és (9) bekezdés a) pontjában, valamint 28. § (2) bekezdésében az „OGYÉI” szövegrész helyébe az „NNGYK” szöveg,
 3. § (5) bekezdésében, 13. § (1) és (12) bekezdésében, 15. § (1) bekezdésében, 16. § (1) és (2) bekezdésében, 27. § (4b) bekezdésében az „OGYÉI” szövegrészek helyébe az „NNGYK” szöveg,
 7. § (2) bekezdésében az „OGYÉI-nél” szövegrész helyébe az „NNGYK-nál” szöveg,
 12. § (1) bekezdésében az „OGYÉI-hez” szövegrész helyébe az „NNGYK-hoz” szöveg,
 14. § (2) bekezdésében, 7. és 8. mellékletében az „OGYÉI-től” szövegrész helyébe az „NNGYK-tól” szöveg,
 27. § (4) bekezdés c) pontjában és (4a) bekezdésében az „OGYÉI-t” szövegrész helyébe az „NNGYK-t” szöveg,
 - 2., 7., 8. és 9. mellékletében az „Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet” szövegrész helyébe az „NNGYK” szöveg
- lép.

- 26. §** Hatályát veszti a kábítószerekkel és pszichotróp anyagokkal, valamint az új pszichoaktív anyagokkal végezhető tevékenységekről, valamint ezen anyagok jegyzékre vételéről és jegyzékeinek módosításáról szóló 66/2012. (IV. 2.) Korm. rendelet 32. §-a.

24. A piacfelügyeleti tevékenység részletes szabályairól szóló 6/2013. (I. 18.) Korm. rendelet módosítása

- 27. §** A piacfelügyeleti tevékenység részletes szabályairól szóló 6/2013. (I. 18.) Korm. rendelet 10. § (1) bekezdés d) pontjában az „az OGYÉI-t” szövegrész helyébe az „a Nemzeti Népegészségügyi és Gyógyszerészeti Központot” szöveg lép.
- 28. §** Hatályát veszti a piacfelügyeleti tevékenység részletes szabályairól szóló 6/2013. (I. 18.) Korm. rendelet 2. § (1) bekezdés d) pontja.

25. A dohánytermékek előállításáról, forgalomba hozataláról és ellenőrzéséről, a kombinált figyelmeztetésekről, valamint az egészségvédelmi bírság alkalmazásának részletes szabályairól szóló 39/2013. (II. 14.) Korm. rendelet módosítása

- 29. §** A dohánytermékek előállításáról, forgalomba hozataláról és ellenőrzéséről, a kombinált figyelmeztetésekről, valamint az egészségvédelmi bírság alkalmazásának részletes szabályairól szóló 39/2013. (II. 14.) Korm. rendelet
3. § (3) bekezdésében a „Nemzeti Népegészségügyi Központ (a továbbiakban: NNK)” szövegrész helyébe a „Nemzeti Népegészségügyi és Gyógyszerészeti Központ (a továbbiakban: NNGYK)” szöveg,
 4. § (3) és (5) bekezdésében az „NNK” szövegrészek helyébe az „NNGYK” szöveg,
 4. § (6) bekezdésében, 9. § (6) bekezdésében, 11. § (4) bekezdésében, 18. § (7) bekezdésében, 18/A. § (5) bekezdésében, 18/B. § (1) bekezdésében és 18/C. § (2) bekezdésében az „NNK” szövegrész helyébe az „NNGYK” szöveg,
 12. § (2) bekezdésében az „NNK-t” szövegrész helyébe az „NNGYK-t” szöveg,
 - 18/A. § (4) bekezdésében az „NNK-nak” szövegrész helyébe az „NNGYK-nak” szöveg
- lép.

- 30. §** Hatályát veszti a dohánytermékek előállításáról, forgalomba hozataláról és ellenőrzéséről, a kombinált figyelmeztetésekről, valamint az egészségvédelmi bírság alkalmazásának részletes szabályairól szóló 39/2013. (II. 14.) Korm. rendelet 19/D. § (3) bekezdése és 21/A. § (8) bekezdése.

26. A közforgalmú gyógyszertárakban a gyógyszereszi tulajdonarány növelésének elősegítéséről szóló 212/2013. (VI. 19.) Korm. rendelet módosítása

- 31. §** A közforgalmú gyógyszertárakban a gyógyszereszi tulajdonarány növelésének elősegítéséről szóló 212/2013. (VI. 9.) Korm. rendelet 3. § c) pontjában az „az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet” szövegrész helyébe az „a Nemzeti Népegészségügyi és Gyógyszerészeti Központ” szöveg lép.

27. A kozmetikai termékekről szóló 246/2013. (VII. 2.) Korm. rendelet módosítása

- 32. §** A kozmetikai termékekről szóló 246/2013. (VII. 2.) Korm. rendelet 5. §-a helyébe a következő rendelkezés lép:
„5. § Abban az esetben, ha a kozmetikai termék termékinformációs dokumentációja Magyarországon található, úgy annak szakmai ellenőrzését a nemzeti hatóság végzi.”
- 33. §** A kozmetikai termékekről szóló 246/2013. (VII. 2.) Korm. rendelet 3. §-ában az „az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet jelöli ki (a továbbiakban: nemzeti hatóság)” szövegrész helyébe az „a Nemzeti Népegészségügyi és Gyógyszerészeti Központot (a továbbiakban: nemzeti hatóság) jelöli ki” szöveg lép.
- 34. §** Hatályát veszti a kozmetikai termékekről szóló 246/2013. (VII. 2.) Korm. rendelet 10. §-ában az „és a Nemzeti Népegészségügyi Központ” szövegrész.

28. Az Egészségügyi Világszervezet Nemzetközi Egészségügyi Rendszabályai végrehajtásának egyes kérdéseiről szóló 253/2013. (VII. 5.) Korm. rendelet módosítása

- 35. §** Az Egészségügyi Világszervezet Nemzetközi Egészségügyi Rendszabályai végrehajtásának egyes kérdéseiről szóló 253/2013. (VII. 5.) Korm. rendelet 2. § (1) bekezdésében a „Nemzeti Népegészségügyi Központ” szövegrész helyébe a „Nemzeti Népegészségügyi és Gyógyszerészeti Központ” szöveg lép.

29. Egyes egészségügyi dolgozók és egészségügyben dolgozók illetmény- vagy bérnövelésének, valamint az ahhoz kapcsolódó támogatás igénybevételének részletes szabályairól szóló 256/2013. (VII. 5.) Korm. rendelet módosítása

- 36. §** Egyes egészségügyi dolgozók és egészségügyben dolgozók illetmény- vagy bérnövelésének, valamint az ahhoz kapcsolódó támogatás igénybevételének részletes szabályairól szóló 256/2013. (VII. 5.) Korm. rendelet 2. mellékletében foglalt táblázat A:148 mezőjében a „Nemzeti Népegészségügyi Központ” szövegrész helyébe a „Nemzeti Népegészségügyi és Gyógyszerészeti Központ” szöveg lép.

30. A biocid termékek engedélyezésének és forgalomba hozatalának egyes szabályairól szóló 316/2013. (VIII. 28.) Korm. rendelet módosítása

- 37. §** A biocid termékek engedélyezésének és forgalomba hozatalának egyes szabályairól szóló 316/2013. (VIII. 28.) Korm. rendelet 24/E. §-a helyébe a következő rendelkezés lép:
„24/E. § Az 528/2012/EU európai parlamenti és tanácsi rendelet V. Melléklete szerinti 4. terméktípusba tartozó termékek az országos tisztifőorvos által kiadott engedély birtokában hozhatók forgalomba. A kérelemnek a 2. melléklet 5. pontja szerinti adatokat kell tartalmaznia.”

31. A közforgalmú gyógyszerértékesítési tulajdoni hányadra vonatkozó elővásárlási jog gyakorlásának és az állam tulajdoni hányadának értékesítésére vonatkozó pályázat szabályairól szóló 331/2013. (IX. 5.) Korm. rendelet módosítása

- 38. §** A közforgalmú gyógyszerértékesítési tulajdoni hányadra vonatkozó elővásárlási jog gyakorlásának és az állam tulajdoni hányadának értékesítésére vonatkozó pályázat szabályairól szóló 331/2013. (IX. 5.) Korm. rendelet
2. § (3) bekezdésében az „az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet (a továbbiakban: OGYÉI)” szövegrész helyébe az „a Nemzeti Népegészségügyi és Gyógyszerészeti Központ (a továbbiakban: NNGYK)” szöveg,
 2. § (4) bekezdés b) pontjában, 3. § (1) bekezdésében az „OGYÉI-nek” szövegrész helyébe az „NNGYK-nak” szöveg,
 3. § (2) bekezdésében, 4. § (5) bekezdésében, 6. § (2) bekezdésében az „OGYÉI” szövegrész helyébe az „NNGYK” szöveg lép.

32. Az egészségügyi válsághelyzeti ellátásról szóló 521/2013. (XII. 30.) Korm. rendelet módosítása

- 39. §** Az egészségügyi válsághelyzeti ellátásról szóló 521/2013. (XII. 30.) Korm. rendelet
5. § (3) bekezdésében az „az OKFŐ és az OGYÉI vezetőjével” szövegrész helyébe az „az OKFŐ vezetőjével, az országos tisztifőorvossal” szöveg,
 10. § (7) bekezdésében a „Nemzeti Népegészségügyi Központnak” szövegrész helyébe a „Nemzeti Népegészségügyi és Gyógyszerészeti Központnak” szöveg lép.
- 40. §** Hatályát veszti az egészségügyi válsághelyzeti ellátásról szóló 521/2013. (XII. 30.) Korm. rendelet
5. § (2) bekezdésében az „az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet (a továbbiakban: OGYÉI) főigazgatóját,” szövegrész,
 10. § (8) bekezdésében a „valamint az OGYÉI főigazgatója” szövegrész, valamint
 10. § (13) bekezdésében az „és az OGYÉI” szövegrész.

33. A Közbeszerzési és Ellátási Főigazgatóságról szóló 250/2014. (X. 2.) Korm. rendelet módosítása

- 41. §** A Közbeszerzési és Ellátási Főigazgatóságról szóló 250/2014. (X. 2.) Korm. rendelet 3. § (1) bekezdés f) pont fb) alpontja helyébe a következő rendelkezés lép:
- [A Főigazgatóság a kormányzat központi logisztikai szerveként, illetve központi beszerző szervként: ellátja a (3c) bekezdés szerinti szolgáltatási megállapodásban meghatározott feladatokat]*
- „fb) a Nemzeti Adó- és Vámhivatal, a Nemzeti Népegészségügyi és Gyógyszerészeti Központ, az Országos Kórházi Főigazgatóság, a Magyar Államkincstár, a fővárosi és vármegyei kormányhivatalok, a Mádl Ferenc Összehasonlító Jogi Intézet, a Nemzeti Koncessziós Iroda, a Nemzeti Kommunikációs Hivatal, a Védelmi Igazgatási Hivatal, a Szabályozott Tevékenységek Felügyeleti Hatósága, a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Hivatal vonatkozásában,”

34. Az üvegházhatású gázok kibocsátásával, valamint az éghajlatváltozással kapcsolatos nemzeti jelentés tartalmáról és elkészítésének módjáról, az adatszolgáltatás rendjéről, illetve az adatszolgáltatási kötelezettség megszegése esetén fizetendő bírságról szóló 278/2014. (XI. 14.) Korm. rendelet módosítása

- 42. §** Az üvegházhatású gázok kibocsátásával, valamint az éghajlatváltozással kapcsolatos nemzeti jelentés tartalmáról és elkészítésének módjáról, az adatszolgáltatás rendjéről, illetve az adatszolgáltatási kötelezettség megszegése esetén fizetendő bírságról szóló 278/2014. (XI. 14.) Korm. rendelet 1. mellékletében foglalt táblázat A:32 mezőjében az „Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet” szövegrész helyébe a „Nemzeti Népegészségügyi és Gyógyszerészeti Központ” szöveg lép.

35. Az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézettről szóló 28/2015. (II. 25.) Korm. rendelet módosítása

- 43. §** Hatályát veszti az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézettről szóló 28/2015. (II. 25.) Korm. rendelet 1–9. §-a, 10. § (1)–(4) bekezdése és 10/A–11. §-a.

36. Az egészségügyi létfontosságú rendszerek és létesítmények azonosításáról, kijelöléséről és védelméről szóló 246/2015. (IX. 8.) Korm. rendelet módosítása

- 44. §** Az egészségügyi létfontosságú rendszerek és létesítmények azonosításáról, kijelöléséről és védelméről szóló 246/2015. (IX. 8.) Korm. rendelet 2. § e) pontjában az „az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet” szövegrész helyébe az „a Nemzeti Népegészségügyi és Gyógyszerészeti Központ” szöveg lép.

37. A lakosság természetes és mesterséges eredetű sugárterhelését meghatározó környezeti sugárzási helyzet ellenőrzési rendjéről és a kötelezően mérendő mennyiségek köréről szóló 489/2015. (XII. 30.) Korm. rendelet módosítása

- 45. §** A lakosság természetes és mesterséges eredetű sugárterhelését meghatározó környezeti sugárzási helyzet ellenőrzési rendjéről és a kötelezően mérendő mennyiségek köréről szóló 489/2015. (XII. 30.) Korm. rendelet 1. melléklet 15. pontjában és 3. melléklet 1. pont 1.1. alpontjában foglalt táblázat B:2 mezőjében a „Nemzeti Népegészségügyi Központ” szövegrész helyébe a „Nemzeti Népegészségügyi és Gyógyszerészeti Központ” szöveg lép.

38. A genetikai erőforrásokhoz való hozzáféréssel és a hasznosításukból származó hasznok igazságos és méltányos megosztásával kapcsolatos nemzetközi és európai közösségi jogi aktusok végrehajtásának egyes szabályairól szóló 3/2016. (I. 20.) Korm. rendelet módosítása

- 46. §** A genetikai erőforrásokhoz való hozzáféréssel és a hasznosításukból származó hasznok igazságos és méltányos megosztásával kapcsolatos nemzetközi és európai közösségi jogi aktusok végrehajtásának egyes szabályairól szóló 3/2016. (I. 20.) Korm. rendelet 5. § (1) bekezdés b) pont bb) alpontjában az „az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet” szövegrész helyébe az „a Nemzeti Népegészségügyi és Gyógyszerészeti Központ” szöveg lép.

39. A fővárosi és megyei kormányhivatal, valamint a járási (fővárosi kerületi) hivatal népegészségügyi feladatai ellátásáról, továbbá az egészségügyi államigazgatási szerv kijelöléséről szóló 385/2016. (XII. 2.) Korm. rendelet módosítása

- 47. §** A fővárosi és megyei kormányhivatal, valamint a járási (fővárosi kerületi) hivatal népegészségügyi feladatai ellátásáról, továbbá az egészségügyi államigazgatási szerv kijelöléséről szóló 385/2016. (XII. 2.) Korm. rendelet 8. § (1) bekezdése helyébe a következő rendelkezés lép:
- „(1) Kormány egészségügyi államigazgatási szervként az NNGYK-t jelöli ki
- a) az egészségügyi hatósági és igazgatási tevékenységről szóló 1991. évi XI. törvény (a továbbiakban: Ehi.)
- aa) 4. § (1) bekezdés k), l) és o) pontja,
- ab) 4. § (5) bekezdés a) pont ab) alpontja, b) pont ba) és bc) alpontja, c) pont ca) alpontja, d) pont db) alpontja, valamint a speciális gyógyászati célra szánt élelmiszerek tekintetében 4. § (5) bekezdés c) pont cb) alpontja,
- ac) 4/A. § (1) bekezdése,
- ad) 6. § (1) bekezdés h), i), o), p) és q) pontja,
- ae) tekintetében gyógyszerészeti igazgatási hatáskörben eljárva 10. és 11. §-a, 13/A. § (1a), (1b) és (2) bekezdése,
- af) 14. § b) pontja,
- ag) 14. § f) pontja,
- b) az egészségügyről szóló 1997. évi CLIV. törvény (a továbbiakban: Eütv.)
- ba) 56. § (6) bekezdése,
- bb) 101. § (2) bekezdése,
- bc) 159. § (5) bekezdés c) pontja,

- bd) 159. § (6) bekezdése,
- be) 161. § (4) bekezdése,
- bf) 180. § (1) bekezdése,
- bg) 215. § (4) bekezdése,
- bh) 243. § (7) bekezdése,
- bi) 232/B. § (14) bekezdése,
- c) az Eüak.
- ca) 15. § (3b) bekezdése,
- cb) 19/B. §-a,
- d) a Kbtv.
- da) 6. § (1) és (2) bekezdése,
- db) 7. §-a,
- dc) 8. § (3) és (5) bekezdése,
- dd) 8/A. § (1) és (5) bekezdése,
- de) 10. § (3) bekezdése,
- df) 20. § (2) bekezdése,
- dg) 23. §-a,
- dh) 25. § (5) bekezdése,
- di) 26/A. §-a,
- dj) 32. § (2) bekezdése,
- e) az egészségügyi ellátórendszer fejlesztéséről szóló 2006. évi CXXXII. törvény
- ea) 1/A. § (3)–(5) bekezdése,
- eb) 1/I. § (8) bekezdése,
- ec) 1/J. § (3) bekezdése,
- ed) 2. § (7) és (8) bekezdése,
- ee) 2/E. § (2) és (10) bekezdése,
- ef) 2/F. § (2) és (3) bekezdése,
- eg) 4. § (2)–(4) bekezdése,
- eh) 5. § (2), (3) és (5) bekezdése,
- ei) 5/A. § (1), (7), (8a), (10) és (11) bekezdése,
- ej) 5/B. § (1), (4) és (5) bekezdése,
- ek) 7. § (7) és (11) bekezdése,
- el) 10. § (2) bekezdése,
- em) 11/A. § (4) bekezdése,
- en) 11/B. § (1)–(3) bekezdése,
- eo) 14. § (17) bekezdése,
- f) a humán genetikai adatok védelméről, a humán genetikai vizsgálatok és kutatások, valamint a biobankok működésének szabályairól szóló 2008. évi XXI. törvény
- fa) 12. § (2) bekezdése,
- fb) 22. § (1) bekezdése,
- fc) 25. § (3) bekezdés d) pontja és (4) bekezdése,
- fd) 26. § (2a), (6) és (7) bekezdése,
- fe) 27. § (5) bekezdése,
- ff) 28. § (5) bekezdése,
- g) az egészségügyi alapellátásról szóló 2015. évi CXXIII. törvény 14. §-a,
- h) a kötelező egészségbiztosítás ellátásairól szóló 1997. évi LXXXIII. törvény (a továbbiakban: Ebtv.) 20. § (7) bekezdése,
- i) a veszélyhelyzettel összefüggő átmeneti szabályokról szóló 2021. évi XCIX. törvény 91. § (1) bekezdése,
- j) a biztonságos és gazdaságos gyógyszer- és gyógyászatisegédeszköz-ellátás, valamint a gyógyszerforgalmazás általános szabályairól szóló 2006. évi XCVIII. törvény
- ja) 17. § (5) bekezdése,
- jb) 18/A. § (4) bekezdés b) pontja és (4a) bekezdése,
- jc) 41. § (2)–(4) bekezdése,
- jd) II. Része,

k) az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerekről és egyéb, a gyógyszerpiacot szabályozó törvények módosításáról szóló 2005. évi XCV. törvény 15. §-a szerinti feladatok ellátására.”

48. § A fővárosi és megyei kormányhivatal, valamint a járási (fővárosi kerületi) hivatal népegészségügyi feladatai ellátásáról, továbbá az egészségügyi államigazgatási szerv kijelöléséről szóló 385/2016. (XII. 2.) Korm. rendelet a következő 12/B. §-sal egészül ki:
„12/B. § A Kormány a szabálysértésekről, a szabálysértési eljárásról és a szabálysértési nyilvántartási rendszerről szóló 2012. évi II. törvény 239. § (2) bekezdése tekintetében egészségügyi államigazgatási szervként az NNGYK-t jelöli ki.”

49. § A fővárosi és megyei kormányhivatal, valamint a járási (fővárosi kerületi) hivatal népegészségügyi feladatai ellátásáról, továbbá az egészségügyi államigazgatási szerv kijelöléséről szóló 385/2016. (XII. 2.) Korm. rendelet

4. § (1) bekezdésében a „Nemzeti Népegészségügyi Központ (a továbbiakban: NNK)” szövegrész helyébe a „Nemzeti Népegészségügyi és Gyógyszerészeti Központ (a továbbiakban: NNGYK)” szöveg,
8. § (3) és (4) bekezdésében, 10. § (2) és (3) bekezdésében az „NNK” szövegrész helyébe az „NNGYK” szöveg,
10. § (1) bekezdésében, valamint 11. §-ában az „NNK-t” szövegrész helyébe az „NNGYK-t” szöveg lép.

50. § Hatályát veszti a fővárosi és megyei kormányhivatal, valamint a járási (fővárosi kerületi) hivatal népegészségügyi feladatai ellátásáról, továbbá az egészségügyi államigazgatási szerv kijelöléséről szóló 385/2016. (XII. 2.) Korm. rendelet 4. alcíme.

40. Az egészségbiztosítási szervekről szóló 386/2016. (XII. 2.) Korm. rendelet módosítása

51. § Az egészségbiztosítási szervekről szóló 386/2016. (XII. 2.) Korm. rendelet 9. §-ában az „az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézetet” szövegrész helyébe az „a Nemzeti Népegészségügyi és Gyógyszerészeti Központot” szöveg lép.

41. A gyógyszertárak létesítésének és működtetésének részletes szabályairól szóló 422/2016. (XII. 14.) Korm. rendelet módosítása

52. § A gyógyszertárak létesítésének és működtetésének részletes szabályairól szóló 422/2016. (XII. 14.) Korm. rendelet

3. § (1) bekezdés e) pont eb) alpontjában az „az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézethez (a továbbiakban: OGYÉI)” szövegrész helyébe az „a Nemzeti Népegészségügyi és Gyógyszerészeti Központ (a továbbiakban: NNGYK)” szöveg,
3. § (2), (3) és (6) bekezdésében az „OGYÉI” szövegrész helyébe az „NNGYK” szöveg lép.

53. § Hatályát veszti a gyógyszertárak létesítésének és működtetésének részletes szabályairól szóló 422/2016. (XII. 14.) Korm. rendelet 6. §-a.

42. Az Országos Statisztikai Adatfelvételi Program kötelező adatszolgáltatásairól szóló 388/2017. (XII. 13.) Korm. rendelet módosítása

54. § Az Országos Statisztikai Adatfelvételi Program kötelező adatszolgáltatásairól szóló 388/2017. (XII. 13.) Korm. rendelet 3. mellékletében foglalt táblázat D:11 mezőjében az „az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet” szövegrész helyébe az „a Nemzeti Népegészségügyi és Gyógyszerészeti Központ” szöveg lép.

43. Az emberi felhasználásra kerülő gyógyszerek egyedi rendelésének és felhasználásának engedélyezéséről szóló 448/2017. (XII. 27.) Korm. rendelet módosítása

55. § Az emberi felhasználásra kerülő gyógyszerek egyedi rendelésének és felhasználásának engedélyezéséről szóló 448/2017. (XII. 27.) Korm. rendelet

- a) 2. § (1) bekezdésében az „az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézethez (a továbbiakban: OGYÉI)” szövegrész helyébe az „a Nemzeti Népegészségügyi és Gyógyszerészeti Központ (a továbbiakban: NNGYK)” szöveg,
- b) 2. § (3) bekezdés a) pontjában, (5)–(7), (10) és (11) bekezdésében, 3. § (2) bekezdés e) pontjában, (3) és (4) bekezdésében, 5. § (1) és (2) bekezdésében és 6. § (1) és (4) bekezdésében az „OGYÉI” szövegrész helyébe az „NNGYK” szöveg,
- c) 2. § (3) bekezdésében, 5. § (1) bekezdésében és 6. § (5) bekezdésében az „OGYÉI-nek” szövegrész helyébe az „NNGYK-nak” szöveg,
- d) 3. § (1) bekezdésében és 6. § (3) bekezdésében az „OGYÉI-hez” szövegrész helyébe az „NNGYK-hoz” szöveg,
- e) 3. § (2) bekezdés h) pontjában, 5. § (3) és (4) bekezdésében és 6. § (9) bekezdésében az „az OGYÉI” szövegrészek helyébe az „NNGYK” szöveg,
- f) 3. § (4) bekezdésében az „OGYÉI-t” szövegrészek helyébe az „NNGYK-t” szöveg,
- g) 6. § (6) bekezdésében az „OGYÉI-től” szövegrészek helyébe az „NNGYK-től” szöveg lép.

44. A gyógyszerekkel folytatott nagykereskedelmi és párhuzamos importtevékenység végzésének engedélyezéséről szóló 449/2017. (XII. 27.) Korm. rendelet módosítása

56. § A gyógyszerekkel folytatott nagykereskedelmi és párhuzamos importtevékenység végzésének engedélyezéséről szóló 449/2017. (XII. 27.) Korm. rendelet

- a) 3. § (1) bekezdésében az „az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézethez (a továbbiakban: OGYÉI)” szövegrész helyébe az „a Nemzeti Népegészségügyi és Gyógyszerészeti Központ (a továbbiakban: NNGYK)” szöveg,
- b) 4. § (1) bekezdésében az „OGYÉI-t” szövegrészek helyébe az „NNGYK-t” szöveg,
- c) 4. § (2) bekezdésében az „OGYÉI-nek” szövegrész helyébe az „NNGYK-nak” szöveg,
- d) 4. § (5) bekezdésében, 5. § (2) bekezdésében, 9. § (1) és (2) bekezdésében és 10. §-ában az „OGYÉI” szövegrész helyébe az „NNGYK” szöveg,
- e) 4. § (4) bekezdésében és 5. § (1) és (4) bekezdésében az „OGYÉI” szövegrészek helyébe az „NNGYK” szöveg,
- f) 5. § (3) bekezdésében az „OGYÉI-t” szövegrész helyébe az „NNGYK-t” szöveg,
- g) 7. §-ában az „OGYÉI-hez” szövegrész helyébe az „NNGYK-hoz” szöveg lép.

45. Az emberi felhasználásra kerülő gyógyszerek forgalomba hozatalának és gyártásának engedélyezéséről szóló 450/2017. (XII. 27.) Korm. rendelet módosítása

57. § Az emberi felhasználásra kerülő gyógyszerek forgalomba hozatalának és gyártásának engedélyezéséről szóló 450/2017. (XII. 27.) Korm. rendelet

- a) 3. § (4) bekezdésében az „az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézettel (a továbbiakban: OGYÉI)” szövegrész helyébe az „a Nemzeti Népegészségügyi és Gyógyszerészeti Központtal (a továbbiakban: NNGYK)” szöveg,
- b) 3. § (7) bekezdésében, 4. § (1) bekezdésében, 5. § (3), (4), (6) és (8) bekezdésében, 6. § (3) és (4) bekezdésében, 9. § (3) bekezdésében, 10. § (1) bekezdés c) pontjában, (2), (3), (8) és (10) bekezdésében, 11. § (1), (4) és (7) bekezdésében, 12. § (3) bekezdésében, 13. § (2) bekezdésében, 14. § (4) bekezdésében, 17. § (1), (1a) bekezdésében, (2) bekezdés a) pontjában és (4) bekezdésében és 18. § (1) és (2a) bekezdésében az „OGYÉI” szövegrész helyébe az „NNGYK” szöveg,
- c) 5. § (4) bekezdésében, 6. § (4) bekezdésében az „OGYÉI-t” szövegrész helyébe az „NNGYK-t” szöveg,
- d) 11. § (2) bekezdésében és 17. § (2) bekezdésében az „OGYÉI-hez” szövegrész helyébe az „NNGYK-hoz” szöveg,
- e) 11. § (3) és (5) bekezdésében, 14. § (3) bekezdésében és 18. § (2), (3) és (4) bekezdésében az „OGYÉI” szövegrészek helyébe az „NNGYK” szöveg,

- f) 13. § (1) bekezdésében az „OGYÉI-nek” szövegrész helyébe az „NNGYK-nak” szöveg,
- g) 13. § (2) bekezdésében az „OGYÉI-t” szövegrészek helyébe az „NNGYK-t” szöveg,
- h) 13. § (9) bekezdésében az „OGYÉI-től” szövegrész helyébe az „NNGYK-tól” szöveg lép.

58. § Az emberi felhasználásra kerülő gyógyszerek forgalomba hozatalának és gyártásának engedélyezéséről szóló 450/2017. (XII. 27.) Korm. rendelet

- a) 11. § (3) bekezdésében az „a Nemzeti Népegészségügyi Központnak (a továbbiakban: NNK)” szövegrész helyébe az „az NNGYK” szöveg,
- b) 11. § (6) bekezdésében, 15. § (1) bekezdés e) pontjában és 15. § (3)–(5) bekezdésében az „NNK” szövegrész helyébe az „NNGYK” szöveg,
- c) 15. § (2) bekezdésében az „NNK” szövegrészek helyébe az „NNGYK” szöveg,
- d) 15. § (3) bekezdésében az „NNK-hoz” szövegrész helyébe az „NNGYK-hoz” szöveg lép.

59. § Hatályát veszti az emberi felhasználásra kerülő gyógyszerek forgalomba hozatalának és gyártásának engedélyezéséről szóló 450/2017. (XII. 27.) Korm. rendelet 11. § (3) bekezdése, valamint 11. § (5) bekezdésében a „valamint – immunológiai gyógyszer esetén – az NNK-val” szövegrész.

46. A gyógyászati segédeszközök társadalombiztosítási támogatásba való befogadásának, valamint a támogatás megváltoztatásának szabályairól szóló 451/2017. (XII. 27.) Korm. rendelet módosítása

60. § A gyógyászati segédeszközök társadalombiztosítási támogatásba való befogadásának, valamint a támogatás megváltoztatásának szabályairól szóló 451/2017. (XII. 27.) Korm. rendelet

- a) 3. § (5) bekezdés l) pont la) alpontjában az „az OGYÉI-nél” szövegrész helyébe az „a Nemzeti Népegészségügyi és Gyógyszerészeti Központnál (a továbbiakban: NNGYK)” szöveg,
- b) 3. § (5a) bekezdésében és 4. § (2) bekezdésében az „OGYÉI-t” szövegrész helyébe az „NNGYK-t” szöveg,
- c) 4. § (4) és (5) bekezdésében és 9. § (1) bekezdés c) pontjában az „OGYÉI” szövegrész helyébe az „NNGYK” szöveg,
- d) 14. § (1) bekezdésében az „OGYÉI” szövegrészek helyébe az „NNGYK” szöveg lép.

47. A gyógyszerek társadalombiztosítási támogatásba történő befogadásának, a befogadás és a támogatás mértéke megállapításának, valamint a támogatás megváltoztatásának részletes szabályairól szóló 452/2017. (XII. 27.) Korm. rendelet módosítása

61. § A gyógyszerek társadalombiztosítási támogatásba történő befogadásának, a befogadás és a támogatás mértéke megállapításának, valamint a támogatás megváltoztatásának részletes szabályairól szóló 452/2017. (XII. 27.) Korm. rendelet

- a) 2. § (1) bekezdés 8. pontjában az „az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet (a továbbiakban: OGYÉI)” szövegrész helyébe az „a Nemzeti Népegészségügyi és Gyógyszerészeti Központ (a továbbiakban: NNGYK)” szöveg,
- b) 2. § (1) bekezdés 13. pontjában, 6. § (2) bekezdésében, 7. §-ában, 8. § (5) bekezdés b) pontjában és 10. § (3) bekezdésében és (5) bekezdés c) pontjában és 11. § (2) bekezdésében az „OGYÉI” szövegrész helyébe az „NNGYK” szöveg,
- c) 8. § (1) bekezdés c) és d) pontjában az „az OGYÉI-nél” szövegrész helyébe az „NNGYK-nál” szöveg lép.

62. § Hatályát veszti a gyógyszerek társadalombiztosítási támogatásba történő befogadásának, a befogadás és a támogatás mértéke megállapításának, valamint a támogatás megváltoztatásának részletes szabályairól szóló 452/2017. (XII. 27.) Korm. rendelet 5. § (2) bekezdése.

48. A helyes laboratóriumi gyakorlat ellenőrzéséről szóló 505/2017. (XII. 29.) Korm. rendelet módosítása

- 63. §** A helyes laboratóriumi gyakorlat ellenőrzéséről szóló 505/2017. (XII. 29.) Korm. rendelet
1. § d) pontjában az „az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet (a továbbiakban: OGYÉI)” szövegrész helyébe az „a Nemzeti Népegészségügyi és Gyógyszerészeti Központ (a továbbiakban: NNGYK)” szöveg,
 2. § (1), (2) és (4) bekezdésében, 3. §-ában, 4. § (1), (2), (4) és (5) bekezdésében, 5. § (1)–(3) bekezdésében és 6. § (1) és (2) bekezdésében az „OGYÉI” szövegrész helyébe az „NNGYK” szöveg,
 4. § (3) bekezdésében az „OGYÉI” szövegrészek helyébe az „NNGYK” szöveg,
 5. § (3) bekezdésében az „OGYÉI-t” szövegrész helyébe az „NNGYK-t” szöveg lép.

49. Az egyes közérdeken alapuló kényszerítő indok alapján eljáró szakhatóságok kijelöléséről szóló 531/2017. (XII. 29.) Korm. rendelet módosítása

- 64. §** Az egyes közérdeken alapuló kényszerítő indok alapján eljáró szakhatóságok kijelöléséről szóló 531/2017. (XII. 29.) Korm. rendelet [a továbbiakban: 531/2017. (XII. 29.) Korm. rendelet]
1. melléklet 6. pontjában foglalt táblázat B:4, B:6, D:2, D:3, D:4, D:5 és D:6 mezőjében az „Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet” szövegrész helyébe a „Nemzeti Népegészségügyi és Gyógyszerészeti Központ” szöveg,
 1. melléklet 10. pontjában foglalt táblázat D:83 mezőjében a „Nemzeti Népegészségügyi Központ” szövegrész helyébe a „Nemzeti Népegészségügyi és Gyógyszerészeti Központ” szöveg lép.

- 65. §** Hatályát veszti az 531/2017. (XII. 29.) Korm. rendelet 1. melléklet 2. pontjában foglalt táblázat 3., 3a., 16. és 17. sora.

50. A közétkeztetés tárgyú közbeszerzések tekintetében alkalmazandó eljárások sajátos szabályairól szóló 676/2020. (XII. 28.) Korm. rendelet módosítása

- 66. §** A közétkeztetés tárgyú közbeszerzések tekintetében alkalmazandó eljárások sajátos szabályairól szóló 676/2020. (XII. 28.) Korm. rendelet 6. § (2) bekezdésében a „Nemzeti Népegészségügyi Központ” szövegrész helyébe a „Nemzeti Népegészségügyi és Gyógyszerészeti Központ” szöveg lép.

51. A közfinanszírozott járó-, illetve fekvőbeteg-szakellátást nyújtó egészségügyi intézmények minősítési rendszeréről szóló 706/2021. (XII. 15.) Korm. rendelet módosítása

- 67. §** A közfinanszírozott járó-, illetve fekvőbeteg-szakellátást nyújtó egészségügyi intézmények minősítési rendszeréről szóló 706/2021. (XII. 15.) Korm. rendelet 1. § (2) bekezdés 7. pontjában a „Nemzeti Népegészségügyi Központ” szövegrész helyébe a „Nemzeti Népegészségügyi és Gyógyszerészeti Központ” szöveg lép.

52. A központi egészséginformatikai szolgáltatásokról szóló 29/2022. (I. 31.) Korm. rendelet módosítása

- 68. §** A központi egészséginformatikai szolgáltatásokról szóló 29/2022. (I. 31.) Korm. rendelet 2. melléklete a 2. melléklet szerint módosul.

53. A Kormány tagjainak feladat- és hatásköréről szóló 182/2022. (V. 24.) Korm. rendelet módosítása

- 69. §** A Kormány tagjainak feladat- és hatásköréről szóló 182/2022. (V. 24.) Korm. rendelet 1. melléklet E) pontjában foglalt táblázat A:6 mezőjében a „Nemzeti Népegészségügyi Központ” szövegrész helyébe a „Nemzeti Népegészségügyi és Gyógyszerészeti Központ” szöveg lép.

- 70. §** Hatályát veszti a Kormány tagjainak feladat- és hatásköréről szóló 182/2022. (V. 24.) Korm. rendelet 1. melléklet E) pontjában foglalt táblázat 9. sora.

54. Az ivóvíz minőségi követelményeiről és az ellenőrzés rendjéről szóló 5/2023. (I. 12.) Korm. rendelet módosítása

- 71. §** Az ivóvíz minőségi követelményeiről és az ellenőrzés rendjéről szóló 5/2023. (I. 12.) Korm. rendelet
- a) 7. § (7) bekezdésében a „Nemzeti Népegészségügyi Központ (a továbbiakban: NNK)” szövegrész helyébe a „Nemzeti Népegészségügyi és Gyógyszerészeti Központ (a továbbiakban: NNGYK)” szöveg,
 - b) 7. § (8) bekezdésében, 10. § (4) bekezdésében, 12. § (1) bekezdésében, 15. § (10) bekezdésében, 16. § (2) bekezdésében, 21. § (1) bekezdésében, 3. melléklet 5. pont c) alpontjában az „NNK” szövegrészek helyébe az „NNGYK” szöveg,
 - c) 10. § (3), (9), (10), (11), (12) bekezdésében, 11. § (1), (2), (3) bekezdésében, 12. § (4) bekezdésében, 13. § (1)–(3) bekezdésében, 14. § (4) bekezdésében, 16. § (1) bekezdésében és (10) bekezdésében, 21. § (2) és (5) bekezdésében, 24. § (7) bekezdésében, 25. § (5) bekezdésében, 3. melléklet 1. pont e) alpontjában, 5. pont b) alpontjában, 4. melléklet 6. pontjában, 5. melléklet 4. pont 2. alpont 2.5. pontjában, 6. mellékletében az „NNK” szövegrész helyébe az „NNGYK” szöveg,
 - d) 10. § (14) bekezdésében az „NNK-t” szövegrész helyébe az „NNGYK-t” szöveg,
 - e) 11. § (4) bekezdésében és 13. § (4) bekezdésében az „NNK-nál” szövegrész helyébe az „NNGYK-nál” szöveg,
 - f) 13. § (1), 24. § (4) és 25. § (7) bekezdésében az „NNK-nak” szövegrész helyébe az „NNGYK-nak” szöveg,
 - g) 5. melléklet 3. és 4. pont címében az „NNK-hoz” szövegrész helyébe az „NNGYK-hoz” szöveg lép.

55. Záró rendelkezések

- 72. §** Ez a rendelet 2023. augusztus 1-jén lép hatályba.

Orbán Viktor s. k.,
miniszterelnök

1. melléklet a 334/2023. (VII. 20.) Korm. rendelethez

A közfeladatot ellátó szervek iratkezelésének általános követelményeiről szóló 335/2005. (XII. 29.) Korm. rendelet 3. melléklet 29. pontja helyébe a következő rendelkezés lép:
„29. Nemzeti Népegészségügyi és Gyógyszerészeti Központ”

2. melléklet a 334/2023. (VII. 20.) Korm. rendelethez

A 29/2022. (I. 31.) Korm. rendelet 2. melléklet 2. pont c) alpontja helyébe a következő rendelkezés lép:
(Az 1. pont szerinti szolgáltatások igénybevételére kötelezett szervek)
„c) Nemzeti Népegészségügyi és Gyógyszerészeti Központ”

**A Kormány 348/2023. (VII. 27.) Korm. rendelete
az egyes fogyasztók által használt gyógyászati segédeszközök villamosenergia-fogyasztásának
támogatásáról szóló 295/2022. (VIII. 9.) Korm. rendelet módosításáról**

A Kormány az Alaptörvény 53. cikk (1) bekezdésében meghatározott eredeti jogalkotói hatáskörében, figyelemmel a védelmi és biztonsági tevékenységek összehangolásáról szóló 2021. évi XCIII. törvény 80. és 81. §-ára, az Alaptörvény 15. cikk (1) bekezdésében meghatározott feladatkörében eljárva a következőket rendeli el:

- 1. §** Az egyes fogyasztók által használt gyógyászati segédeszközök villamosenergia-fogyasztásának támogatásáról szóló 295/2022. (VIII. 9.) Korm. rendelet (a továbbiakban: R.) 2. § 1. pontja a következő c) ponttal egészül ki:
*(E rendelet alkalmazásában
gyógyászati segédeszköz:)*
„c) az egészségügyi szakellátás társadalombiztosítási finanszírozásának egyes kérdéseiről szóló 9/1993. (IV. 2.) NM rendelet 11. számú mellékletében foglalt táblázat 88600 kódszámú, „Peritoneális dialízis” elnevezésű dializáló eljárás végzéséhez szükséges, a művese ellátás keretében térítésmentesen biztosított automatizált peritoneális dialízis (APD) készülék,”
- 2. §** (1) Az R. 5. § (3) bekezdése helyébe a következő rendelkezés lép:
„(3) A kérelem benyújtásakor igazolni kell az egyetemes szolgáltatásra vonatkozó jogviszony fennállását, vagy – ha az egyetemes szolgáltatási jogviszony alapján már történt számlakibocsátás – a kérelemhez mellékelni kell az utolsó villamosenergia-számlát és számlarészletezőt teljes terjedelmében, továbbá annak teljesítését igazoló dokumentumot vagy ezek másolati példányát.”
- (2) Az R. 5. § (6) bekezdése helyébe a következő rendelkezés lép:
„(6) A kedvezmény a jogosultságot megállapító végleges határozatban megjelölt időponttól kedvezményes évenként, a kedvezményre való jogosultság visszavonásáig jár.”
- 3. §** Az R. a következő 11/B. §-sal egészül ki:
„11/B. § E rendeletnek az egyes fogyasztók által használt gyógyászati segédeszközök villamosenergia-fogyasztásának támogatásáról szóló 295/2022. (VIII. 9.) Korm. rendelet módosításáról szóló 348/2023. (VII. 27.) Korm. rendelettel (a továbbiakban: Módr.) megállapított 5. § (6) bekezdését a Módr. hatálybalépését megelőzően megállapított kedvezményre vonatkozó jogosultságokra és már benyújtott, de még el nem bírált kérelmekre is alkalmazni kell.”
- 4. §** Az R.
a) 4. § (1) bekezdésében a „megyei” szövegrész helyébe a „vármegyei” szöveg,
b) 4. § (8) bekezdésében a „kedvezményes év végéig” szövegrész helyébe a „jogosultság fennállásáig” szöveg lép.
- 5. §** Az R. 2. melléklete az 1. melléklet szerint módosul.
- 6. §** Ez a rendelet a kihirdetését követő napon lép hatályba.

Orbán Viktor s. k.,
miniszterelnök

1. melléklet a 348/2023. (VII. 27.) Korm. rendelethez

Az R. 2. melléklete a következő 12–14. ponttal egészül ki:

(A kedvezményre jogosultakról szóló értesítés adatai)

„12. Arányosítás jelölés

13. Visszaigazolási kód

14. Jogosultság vége”

III. RÉSZ

Miniszterelnöki, egészségügyért felelős miniszteri és egyéb miniszteri rendeletek és utasítások

Az igazságügyi miniszter 2/2023. (VII. 20.) IM határozata a veszélyhelyzet megszűnésével összefüggő szabályozási kérdésekről szóló 2022. évi V. törvény 5. alcíme hatályvesztéséről, az uniós digitális Covid-igazolvány kiállításának, az Európai Unióban, illetve a Magyarországon engedélyezett és a lakosság oltására felhasznált COVID–19 oltóanyaggal külföldön történt oltás bejelentésének részletes szabályairól szóló 189/2022. (V. 26.) Korm. rendelet 12. §-a hatálybalépéséről, valamint a digitális Covid-igazolvány kiadásának fenntartásához szükséges intézkedésekről szóló 244/2023. (VI. 22.) Korm. rendelet hatálybalépéséről

A jogalkotásról szóló 2010. évi CXXX. törvény 11. §-a alapján, a veszélyhelyzet megszűnésével összefüggő szabályozási kérdésekről szóló 2022. évi V. törvény 119. § (2) bekezdése, az uniós digitális Covid-igazolvány kiállításának, az Európai Unióban, illetve a Magyarországon engedélyezett és a lakosság oltására felhasznált COVID–19 oltóanyaggal külföldön történt oltás bejelentésének részletes szabályairól szóló 189/2022. (V. 26.) Korm. rendelet 9. § (3) bekezdése, valamint a digitális Covid-igazolvány kiadásának fenntartásához szükséges intézkedésekről szóló 244/2023. (VI. 22.) Korm. rendelet 9. § (2) bekezdése szerinti jogkörömben eljárva a következő határozatot hozom:

Megállapítottam, hogy a Covid19-világjárvány idején a szabad mozgás megkönnyítése érdekében az interoperábilis, Covid19-oltásra, tesztre és gyógyultságra vonatkozó igazolványok (uniós digitális Covid-igazolvány) kiállításának, ellenőrzésének és elfogadásának keretéről szóló, 2021. június 14-i (EU) 2021/953 európai parlamenti és tanácsi rendelet hatályvesztésének időpontja mint hatálybalépési, illetve hatályvesztési feltétel 2023. június 30. napján következett be, ezáltal

1. a veszélyhelyzet megszűnésével összefüggő szabályozási kérdésekről szóló 2022. évi V. törvény 5. alcíme hatályvesztésének,
2. az uniós digitális Covid-igazolvány kiállításának, az Európai Unióban, illetve a Magyarországon engedélyezett és a lakosság oltására felhasznált COVID–19 oltóanyaggal külföldön történt oltás bejelentésének részletes szabályairól szóló 189/2022. (V. 26.) Korm. rendelet 12. §-a hatálybalépésének, valamint
3. a digitális Covid-igazolvány kiadásának fenntartásához szükséges intézkedésekről szóló 244/2023. (VI. 22.) Korm. rendelet hatálybalépésének

naptári napja 2023. június 30., azaz kettőezerhuszonhárom június harmincadik napja.

Dr. Varga Judit s. k.,
igazságügyi miniszter

IV. RÉSZ Útmutatók

V. RÉSZ Közlemények

A Belügyminisztérium egészségügyi szakmai irányelve a diabetes mellitus kórismezéséről, a cukorbetegség antihyperglykaemiás kezeléséről és gondozásáról felnőtkorban

| | |
|---------------------|--|
| Típusa: | Klinikai egészségügyi szakmai irányelv |
| Azonosító: | 002243 |
| Érvényesség: | megjelenést követő 3 évig érvényes |

I. IRÁNYELVFEJLESZTÉSBEN RÉSZTVEVŐK

Társszerző Egészségügyi Szakmai Kollégiumi Tagozat(ok):

1. Belgyógyászat, endokrinológia, diabétesz és anyagcsere-betegségek Tagozat

Dr. Bedros J. Róbert PhD, belgyógyász, reumatológus, foglalkozás-egészségügyi szakorvos, elnök, társszerző

Fejlesztő munkacsoport tagjai

Dr. Jermendy György PhD, DSc, belgyógyász, endokrinológus, kardiológus, belgyógyászati angiológia szakorvosa, kapcsolattartó, társszerző

Dr. Gaál Zsolt belgyógyász, endokrinológus, klinikai farmakológus, társszerző

Dr. Gerő László PhD, DSc, belgyógyász, endokrinológus, társszerző

Dr. Hidvégi Tibor PhD, belgyógyász, társszerző

Dr. Kempler Péter PhD, DSc, belgyógyász, társszerző

Dr. Lengyel Csaba PhD, belgyógyász, kardiológus, klinikai farmakológus, társszerző

Dr. Várkonyi Tamás PhD, belgyógyász, endokrinológus, társszerző

Dr. Winkler Gábor PhD, DSc, belgyógyász, endokrinológus, társszerző

Dr. Wittmann István PhD, DSc, belgyógyász, nefrológus, társszerző

Véleményező Egészségügyi Szakmai Kollégiumi Tagozat(ok):

1. Fog- és szájbetegségek Tagozat

Dr. Hermann Péter, fog- és szájbetegségek szakorvosa, konzerváló fogászat és fogpótlástan szakorvosa, parodontológus, elnök, véleményező

2. Geriátria és krónikus ellátás Tagozat

Dr. Zöllei Magdolna, belgyógyász, geriáter, elnök, véleményező

3. Dietetika, humán táplálkozás Tagozat

Gubicskóné Dr. Kisbenedek Andrea, dietetikus, elnök, véleményező

4. Ápolási, szakdolgozói és szülésznő Tagozat

Ujváriné Dr. Siket Adrienn, diplomás ápoló, egészségfejlesztési szakember, elnök, véleményező

5. Szülészeti és nőgyógyászati Tagozat

Dr. Nagy Sándor, szülész-nőgyógyász, klinikai genetikus, elnök, véleményező

6. Orvosi laboratórium Tagozat

Dr. Miseta Attila, klinikai laboratóriumi vizsgálatok szakorvosa, elnök, véleményező

7. Házirosvostan Tagozat

Dr. Szabó János, házirosvos, elnök, véleményező

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

„Az egészségügyi szakmai irányelvben foglaltakkal a fent felsorolt 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:

Magyar Kardiológusok Társasága

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 sajátosságainak 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 mellitus, 2-es típusú diabetes mellitus, egyéb speciális típusú diabetes mellitus, gesztációs diabetes mellitus) |
| 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 nefrológia 0113 endokrinológia 0123 diabetológia 0400 szülészeti-nőgyógyászat 5000 orvosi laboratóriumi diagnosztika 6301 háziiorvosi ellátás 7600 dietetika |
| Ellátási forma: | A1 alapellátás, alapellátás J1 járóbeteg-szakellátás, -szakrendelés J7 járóbeteg-szakellátás, -gondozás D1 diagnosztika, diagnosztika F1 fekvőbeteg-szakellátás, aktív fekvőbeteg-ellátás |
| Progresszivitási szint: | I–III. progresszivitása szint |
| Egyéb specifikáció: | Nincs |

IV. MEGHATÁROZÁSOK

1. Fogalmak

A diabetes mellitus definíciója

A diabetes mellitus (cukorbetegség, cukorbeteg) 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, illetve az inzulinhatás elmaradása. Bizonyos körülmények között mindkét eltérés együttesen fordulhat elő. A cukorbeteg okozta patofiziológiai eltérések számos szerv működését károsíthatják. A cukorbetegségnek ismeretesebb heveny és idült (micro- és macroangiopathiás) szövődményei. A diabetes mellitus 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 az ADA/EASD 2012. évi szakmai állásfoglalásában jelent meg [3], a 2015. évi megújított változat az elvet minimális módosítással átvette [4], majd a 2018. és 2019. évi, illetve a 2022. évi ajánlás [5, 6, 7] továbbfejlesztette. A betegközpontú megközelítés azt jelenti, hogy a terápia megválasztásakor 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 ($HbA_{1c} < 7,0\%$) általános célként, de arra alkalmas betegnél a kezelési cél lehet ennél szigorúbb (alacsonyabb HbA_{1c} -érték), illetve idősebb, szövődményekben vagy társbetegségekben szenvedő, rövidebb várható élettartammal rendelkezők esetén sokkal engedékenyebb is (olykor a $8,0\%$ feletti HbA_{1c} -célérték is elfogadható). Így helyesebb glykaemiás kezelési célérték ($HbA_{1c} < 7,0\%$) helyett kezelési céltartományról (HbA_{1c} 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,
- betegség tartam,
- 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 néhány évben számottevő hangsúlyeltolódás következett be [5, 6, 7, 8, 9]. Döntő jelentőségűvé vált a kardiovaszkuláris kockázat felmérése és a besorolás alapján – nagy vagy igen nagy kardiovaszkuláris kockázat esetén – olyan antihyperglykaemiás szer választása, amely ebből a szempontból a beteg számára a vércukorszint-csökkentő hatáson túlnyúló, további kardiovaszkuláris előnyt biztosít. Hasonló jelleggel kiemelt jelentőségűvé vált a szívelégtelenség és a renális funkció mérlegelése, miután olyan antihyperglykaemiás szerek váltak elérhetővé, amelyek ezeket a cukorbetegségben gyakran előforduló klinikai körülményeket szintén előnyösen befolyásolják [10, 11, 12].

2. Rövidítések

| | |
|---------------|--|
| AACE: | American Association of Clinical Endocrinologists/Amerikai Klinikai Endokrinológusok Társasága |
| ACE: | American College of Endocrinology/Amerikai Endokrinológiai Kollégium |
| ADA: | American Diabetes Association/Amerikai Diabetes Társaság |
| ANDIS: | All New Diabetes in Scania (vizsgálat) |
| APN: | Advanced Practice Nurse/kiterjesztett hatáskörű ápoló |
| ARB: | angiotenzinreceptor-blokkoló |
| ASCVD: | atherosclerotic cardiovascular disease/ateroszklerotikus kardiovaszkuláris betegség |
| BMI: | Body Mass Index/testtömegindex |

| | |
|--------------------------|---|
| BÁZIS INZ: | bázis inzulin |
| BNP: | Brain (or B-type) Natriuretic peptide/B-típusú Natriuretikus Peptid |
| 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 |
| CGM: | Continuous Glucose Monitoring/Folyamatos szövetiglukóz-monitorozás |
| CGMS: | CGM System/Folyamatos szövetiglukóz-monitorozási rendszer |
| CPAP: | Continuous Positive Airway Pressure/Folyamatos pozitív légúti nyomás |
| CVD: | cardiovascular disease/kardiovaszkuláris betegség |
| DASH: | Dietary Approaches for Stop Hypertension (diéta egyik fajtája) |
| DCCT: | Diabetes Control and Complications Trial (vizsgálat neve) |
| DKD: | Diabetes Kidney Disease/Diabéteszes vesebetegség |
| DPA: | Docosa Penthenic Acid/Docosapenténsav |
| DPP: | Dipeptidilpeptidáz |
| DSMES: | Diabetes Self-Management Education and Support/diabetes önmenedzselési edukáció és támogatás |
| 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 |
| EMA: | European Medicines Agency/Európai Gyógyszerügynökség |
| ENSZ: | Egyesült Nemzetek Szervezete |
| 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 élelmiszer-ellenőrző Hatóság |
| FSA: | Saturated Fatty Acid/Telített zsírsav |
| GADA: | Glutamic Acid Dexoboxilase Antibody/glutaminsav dekarboxiláz-ellenes antitest |
| GCK: | glucokinase/glukokináz |
| GDM: | Gesztációs Diabetes Mellitus |
| GDPR: | General Data Protection Regulation/Általános adatvédelmi rendelet |
| GFR: | Glomerular Filtration Rate/Glomeruláris Filtrációs Ráta |
| GI: | Glykaemiás Index |
| GIP: | Glucose-dependent insulinotropic polypeptide/glukózdependens inzulinotrop polypeptid |
| GL: | Glycaemic Load/Glykaemiás terhelés |
| GLP-1: | Glukagonszerű Peptid-1 |
| GLP-1-RA: | GLP-1-receptoragonista |
| GYEMSZI: | Gyógyszerészeti és Egészségügyi Minőség- és Szervezetfejlesztési Intézet |
| HbA_{1c}: | Hemoglobin A _{1c} |
| HDL: | high density lipoprotein/nagy sűrűségű lipoprotein |
| hsCRP: | high sensitivity C-reactive Protein/nagy szenzitivitású C-reaktív protein |
| ICA: | Islet cell antibodies/szigetsejtellenes antitest |
| ICT: | Intenzív konzervatív inzulininterápia |
| IDDM: | insulin-dependent diabetes mellitus/inzulindependens diabetes mellitus |
| 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/Lappangó kialakulású autoimmun diabetes a felnőttkorban |
| LAGB: | Laparoscopic Gastric Bandage/Laparoszkopos gyomorszűkítés |
| LDL: | low density lipoprotein/kis sűrűségű lipoprotein |

| | |
|---------------------|---|
| LGA: | Large for Gestational Age/Terhességi kor szerint nagy (magzat) |
| MACE: | Major Adverse Cardiovascular Event/Súlyos, nem várt kardiovaszkuláris esemény |
| MDT: | Magyar Diabetes Társaság |
| MET: | metformin |
| MIDD: | Maternally Inherited Diabetes and Deafness/anyai ágon öröklődő diabetes és sükettség |
| MNT: | Medical Nutrition Therapy/orvosi táplálkozásterápia/dietoterápia |
| MODY: | Maturity Onset Diabetes of the Young/Felnőttkori cukorbetegség fiatal korban |
| MUFA: | Monounsaturated Fatty Acid/Egyszeresen telítetlen zsírsav |
| NAFLD: | Non-Alcoholic Fatty Liver Disease/Nem-alkoholos zsírmájbetegség |
| NASH: | Non-Alcoholic SteatoHepatitis/Nem-alkoholos steatohepatitis |
| NIDDM: | noninsulin-dependent diabetes mellitus/nem-inzulindependens diabetes mellitus |
| NE: | Nemzetközi Egység |
| NEAK: | Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő |
| NGS: | Next-generation Sequences/új generációs szekvenálás |
| NPH-inzulin: | Neutralis Protamin Hagedorn inzulin |
| NT-pro-BNP: | N-Terminal prohormone of Brain (B-type) Natriuretic Peptide/N-terminális prohormon agyi (B-típusú) natriuretikus peptid |
| OAD: | Orális Antidiabetikum |
| OAGB: | One Anastomosis Gastric Bypass/egy anasztomózással végzett gyomor bypass |
| OBDK: | Országos Betegjogi, Ellátottjogi, Gyermekjogi és Dokumentációs Központ |
| OCT: | Optical Coherence Tomography/optikai koherencia tomográfia |
| OEP: | Országos Egészségbiztosítási Pénztár |
| OGTT: | Orális Glukóztolerancia Teszt |
| OSAS: | Obstructive Sleep Apnea Syndrome/Obstruktív alvási apnoe szindróma |
| PCOS: | PolyCystic Ovary Syndrome/Policisztás ovárium szindróma |
| PGDM: | PreGestational Diabetes Mellitus/Pregeztációs diabetes mellitus |
| 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: | Sodium-glucose co-transporter/ Nátrium-glukóz kotranszporter |
| SMBG: | Self-Monitoring of Blood Glucose/vércukorszint-önellenőrzés |
| SU: | sulfanylurea/szulfanilurea |
| TAR: | Time Above Range (time above target glucose range)/Céltartomány feletti vércukorértékekkel eltöltött idő |
| TBR: | Time Below Range (time below target glucose range)/Céltartomány alatti vércukorértékekkel eltöltött idő |
| TIR: | Time In Range (time within target glucose range)/Céltartományban lévő vércukorértékekkel eltöltött idő |
| UKPDS: | United Kingdom Prospective Diabetes Study (vizsgálat neve) |
| WHO: | World Health Organization/Egészségügyi Világszervezet |

3. Bizonyítékok szintje

A bizonyítékok szintjének meghatározása az ADA (Amerikai Diabetes Társaság) évek óta használ, lényegében változatlan rendszerén nyugszik [9].

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 magában 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 magában 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 esetkontroll tanulmányokból.

III. szint

Támogató bizonyíték gyengén kivitelezett vagy kontroll nélküli tanulmányokból, mint pl.

- bizonyíték randomizált klinikai tanulmányokból, amelyek esetében egy vagy több nagyobb, illetve három vagy több kisebb módszertani gyengeségből adódóan az eredmények megbízhatósága kétséges,
- bizonyíték obszervációs jellegű vizsgálatból, ahol a befolyásolás lehetősége nagy (pl. történelmi kontrollt használó esetkontroll 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 rendszerén nyugszik [9].

| 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, és nem betegcsoportot kezel. A beteg egyedi sajátosságai (társuló betegségek, életkor, várható élettartam, iskolázottsági szint, mozgáskorlátozottság, és 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 anyagcserekontroll szövődményeket megelőző, illetve azok progresszióját lassító hatását ma már tényként kezeljük, miután azt 1-es típusú diabéteszben a DCCT, 2-es típusú diabéteszben 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 anyagcserehelyzet és a 2-es típusú diabétesz makrovaszkuláris szövődményeinek alakulása terén

a mintegy 10-15 évvel ezelőtti 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 diabétesz intenzív, multifaktoriális kezelésének előnyét dokumentálta a standard kezeléssel szemben, az előnyt az utánkövetéses analízisek tovább erősítették. Számos vizsgálat nyomán tudjuk ma, hogy a diabéteszhez társuló hypertonia kezelésében kiemelt jelentősége van az ACE-gátlóknak (HOPE, MICRO-HOPE), illetve 2-es típusú diabéteszben a nephropathiához csatlakozó hypertonia kezelésében az ARB-nek (IRMA, RENAAL, IDNT, NESTOR). A 2-es típusú diabéteszt ma megelőzhető betegségként tartjuk számon, több vizsgálat (STOP-NIDDM, DPP, FDPS, DREAM, ACT-NOW, PIPOD, TRIPOD) és metaanalízis eredményei alapján. A vércukorszint-önellenőrzés fontosságát 2-es típusú diabéteszben több tanulmány (ROSSO, SHEP) és metaanalízis igazolta. A sztatinok adása 2-es típusú diabéteszben 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, illetve randomizált, kontrollcsoport vizsgálatok metaanalízise nyomán készítmény (rosiglitazon) felfüggesztésére, majd kivonására is sor került.

Az utóbbi évek jellegzetessége, hogy a forgalomba kerülő új antidiabetikumokkal kapcsolatban randomizált, kontrollált klinikai tanulmányokon alapuló komplex vizsgálatokat terveztek, illetve végeztek, amelyek megalapozták az új gyógyszer regisztrálását (pl. saxagliptin: SAVOR, sitagliptin: TECOS, empagliflozin: EMPA-REG, dapagliflozin: DECLARE, ertugliflozin: VERTIS, liraglutid: LEAD, exenatid QW: DURATION, lixisenatid: GET GOAL, dulaglutid: AWARD, semaglutid injektábilis: SUSTAIN, degludek + liraglutid fix kombináció: DUAL, glargin + lixisenatid fix kombináció: LIXILAN, semaglutid orális: PIONEER).

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 2015–2020 között öt vizsgálatot végeztek (saxagliptin: SAVOR, alogliptin: EXAMINE, sitagliptin: TECOS, linagliptin: CAROLINA, CARMELINA), a GLP-1-RA készítményekkel zajló vizsgálatok közül öt fejeződött be (lixisenatid: ELIXA, liraglutid: LEADER, exenatid QW: EXSCEL, albiglutid [végül nem került forgalomba]: HARMONY, dulaglutid: REWIND), s megismerhettünk két úgynevezett pre-approval [regisztráció előtti], kardiovaszkuláris kimenetelt analizáló vizsgálat (injektábilis semaglutid: SUSTAIN-6, orális semaglutid: PIONEER-6) eredményeit is, 2015-2019 között. Az SGLT-2-gátlók közül már szintén több vizsgálat eredményei láttak napvilágot (empagliflozin: EMPA-REG OUTCOME, canagliflozin [hazánkban nem forgalmazzák]: CANVAS Program, dapagliflozin: DECLARE, ertugliflozin: VERTIS CV). Kardiovaszkuláris biztonságossági vizsgálatot végeztek a degludek inzulinnal kapcsolatban is (DEVOTE).

Az új, innovatív antihyperglykaemiás készítmények között először az empaglifozinnal végzett EMPA-REG OUTCOME 2015-ben, illetve a liraglutiddal végzett LEADER 2016-ban utalt arra, hogy az SGLT-2-gátlók, illetve a GLP-1-RA-k a kardiovaszkuláris biztonságosságon túl előnyt is biztosítanak a 2-es típusú cukorbetegségben szenvedők számára. Az SGLT-2-gátló készítményekkel a későbbiekben (2019–2022 között) további célzott vizsgálatokat végeztek a szívelégtelenséget, illetve renális funkciót előnyösen befolyásoló tulajdonságainak feltárása érdekében. Ezek az utóbbi vizsgálatok már túlmutattak a diabetológián, miután kiderült, hogy az előny diabétesztől függetlenül is igazolható (dapagliflozin: DAPA-HF, DELIVER, DAPA-CKD; empagliflozin: EMPEROR-Reduced, EMPEROR-Preserved, EMPA-KIDNEY, canagliflozin: CREDENCE). Így 2021-2022-ben a GLP-1-RA-k és az SGLT-2-gátlók megjelentek a kardiológiai és nefrológiai betegségek terápiás armamentáriumában is.

A GLP-1-RA és az SGLT-2-gátló készítményekkel kapcsolatban 2021-ben jelent meg a „disease/diabetes modifying drug” koncepciója, amiből adódóan ez a két hatástani csoport preferálandó a 2-es típusú diabétesz kezelésében, mert alkalmazásukkal az antihyperglykaemiás hatáson túlnyúló, kardiovaszkuláris/renális előnyt is biztosíthatunk az érintett betegek számára [13]. Noha a megnevezés helyessége vitatható, az nem kétséges, hogy ezek a készítmények a 2-es típusú diabétesz idült kardiovaszkuláris és renális szövődményeinek lefolyását módosítják, azt – a korábbi antidiabetikumokhoz viszonyítva – kedvezőbben alakítják [14].

A klinikai gyakorlatban az antidiabetikumok előnyei mellett a mellékhatásokra is mindig figyelem fordult. Az új készítmények és a daganatos betegségek potenciális összefüggése érthetően 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). Néhány évvel ezelőtt ugyanez a kérdés az inkretintengelyen ható készítményekkel kapcsolatban került le a napirendről (nem igazolható a daganatos betegségek fokozott

kockázata). Ugyanakkor még mindig zajlik az adatgyűjtés az inkretintengelyen ható készítmények további potenciális mellékhatásaival kapcsolatban (pl. SGLT-2-gátlók és alsó végtagi gangraena kockázata).

A fenti példák a teljesség igénye nélkül szemléltetik, hogy a tényeken alapuló orvostudomány számos vonatkozásban gazdagította, szilárd alapokra helyezte az orvoslást [15], közte a diabetológiai betegellátást. Ugyanakkor tudnunk kell arról is, hogy a tényeken alapuló orvostudománynak vannak sajátosságai is [16, 17], 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 indokolása

A diabetes mellitus a XXI. század elejének egyik legjelentősebb népegészségügyi problémájává vált és előkelő helyet foglal el a nem fertőző úgynevezett „civilizációs” betegségek sorában (az ENSZ véleménye szerint világméretben a 4 egészségügyi közellenség egyike). A világméretű gondot az International Diabetes Federation (IDF) két évente megjelenő Diabetes Atlas kiadványában számszerű adatok támasztják alá. Az utóbbi időben két évente megújított Diabetes Atlas általános tanulsága az, hogy az évekre előre vonatkozó betegszám-növekedés becslését az élet mindig felülírta, azaz a növekedés végül mindig nagyobbnak bizonyult a korábbi becsléshez viszonyítva.

A 2019-ben kiadott Diabetes Atlas (kilencedik kiadás) szerint a 20–79 év közötti cukorbetegek száma a világon 2019-ben 463 millió volt (prevalencia: 9,3% az adott életkori tartományban) [18]. Az előre vonatkozó becslések szerint a cukorbetegek száma a 20–79 év közötti életkori tartományban világméretben 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 millió volt (prevalencia: 19,9%), más szóval ebben az életkori tartományban minden ötödik ember cukorbetegségben szenved. A 20–79 év közötti populáció cukorbetegjei 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 millió volt (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. A diabéteszrel kapcsolatos egészségügyi kiadások 2019-ben elérték a 760 milliárd USA dollárt, a növekedés mértéke 2017 óta 4,5%-ra tehető.

A 2021-ben kiadott Diabetes Atlas (tizedik kiadás) szerint a 20–79 év közötti felnőtt egyének körében 2021-ben a diabetes mellitus világméretű prevalenciája 10,5% volt (537 millió cukorbeteg), ez az előfordulási gyakoriság 2045-re várhatóan 12,2%-ra fog emelkedni (783 millió cukorbeteg), ami a világméretű prevalencia 46%-os növekedését jelenti [19]. A diabetes mellitus előfordulása azonos volt férfiak és nők körében, a leggyakoribb előfordulás a 75–79 évesek körében mutatkozott. A 2021-es prevalencia nagyobb volt a városokban (12,2%), mint a vidéken élők körében (8,3%). A prevalencia nagyobb volt a gazdaságilag fejlett (11,1%), mint a gazdaságilag elmaradott országokban (5,5%). A diabetes mellitus prevalenciájának 2021-2045 közötti növekedése várhatóan a közepesen fejlett országokban

lesz a legkifejezettebb (elérve a 21,1%-ot), szemben a gazdaságilag fejlett és elmaradott országokkal, ahol a várható prevalencia ennél alacsonyabb (12,2% és 11,9%) lesz. A diabetes mellitus ellátásával összefüggő világméretű egészségügyi kiadás 2021-ben 966 milliárd USD volt, ez a költség 2045-re várhatóan 1054 milliárd USD-re fog emelkedni. A világon élő cukorbetegek száma 2021-ben meghaladta a félmilliárdot, ami azt jelenti, hogy a föld felött lakosságának 10,5%-át érinti ez a betegség.

Magyarországon a felnőttkorban előforduló ismert cukorbetegség gyakoriságát sokáig 6,0–7,0%-ra becsültük, a cukorbeteg-populáción belül a döntő hányadnál (90%-ot meghaladó többségnél) 2-es típusú diabéteszt feltételezve. Egy hazai, 2010-ben publikált reprezentatív szűrővizsgálat eredményei alapján a 20–69 év közötti populációban a diabetes mellitus előfordulása 8,65% volt, ami a teljes 20–69 éves populációra vetítve 7,47%-os súlyozott előfordulási gyakoriságot jelentett [20]. Az IDF Atlas 2013-ban a cukorbetegek prevalenciáját Magyarországon a 20–79 év közötti populációban 7,51%-ban adta meg [21]. A Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő (NEAK, korábban: OEP) adatbázis-elemzésén alapuló [22] 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%) [23]. A standardizált prevalencia közel másfél évtized alatt 4,2%-ról 6,4%-ra nőtt, ezek a szám adatok jól illeszkednek a korábbi becslésekhez, illetve az említett reprezentatív szűrés eredményéhez. A hazai adatbázis-analízis újabb eredménye szerint a felnőttkorban (> 18 év) regisztrált, antidiabetikumot szedő 2-es típusú cukorbetegségben szenvedők évenkénti száma 2001–2016 között 422 700 főről 74 800 főre emelkedett (a tartam-prevalencia fokozatosan nőtt 2011-ig, majd három évig tartó tetőzés után szerény csökkenésnek indult). Érdekes, 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 [24]. A 2016. január 1-jén 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 diabéteszben szenved [25].

A felnőttkori, ismert 2-es típusú cukorbetegség prevalencia-növekedése eléggé általános jelenség [26, 27], ez leginkább a várható élettartam emelkedésével, a lakosság előregedésével áll összefüggésben. Hazánkban a várható élettartam a rendszerváltást követő években értékelhetően növekedett [28], az ezredforduló utáni évek hazai epidemiológiai történései a krónikus nem fertőző betegségek progressziójának késleltetésével és az elhalálozás időpontjának posztponálásával jellemezhető [29]. Meg kell azonban említeni, hogy a hazai várható élettartam alakulását, a diabéteszrel kapcsolatos epidemiológiai adatokat a COVID-19 pandémia kedvezőtlenül befolyásolta 2020 után. Ugyanakkor a beinduló vakcináció hatásosságát szám adatok igazolták [30].

Az utóbbi egy-két évtized jellegzetes gondja, hogy a 2-es típusú diabétesz manifesztációja egyre fiatalabb életkor felé tolódik el [31]. Ezzel összefüggésben új, korábban nem észlelt diabétesztípus, a gyermek- és ifjúkori 2-es típusú cukorbetegség észlelése már hazánkban sem számít ritkaságnak [32]. A gyermekkori diabétesz kérdéskörével hazánkban külön szakmai irányelv foglalkozik [33].

Említésre érdemes, hogy 2019-ben tudósítottak először arról az IDF kongresszusán, hogy a világ egyes régióiban (néhány fejlett országban) a 2-es típusú diabétesz incidenciacsökkenését lehetett megfigyelni az utóbbi években. A hazai adatbázis-elemzés eredményei ezzel összhangban állnak [24]. Felvetődött a szakmai közvéleményben, hogy egyes régiókban talán napjainkban kezd megfordulni az eddig következetesen kedvezőtlen epidemiológiai trend a 2-es típusú diabétesz alakulása terén [34]. Természetesen a végső vélemény kialakításához még további megfigyelés és adatgyűjtés szükséges.

A hazai, felnőttkorban észlelt ismert cukorbetegség epidemiológiai adataival kapcsolatban fontos, nemzetközi összehasonlítást is lehetővé tévő adatok láttak napvilágot 2022-ben [35, 36, 37]. Felnőttkori, ismert cukorbetegségben a standardizált összhálozás hazánkban 2009–2016 között csökkent, de annak számértéke (per 1000 betegév) 2016-ban a felmérésben szereplő 19 adatbázis között a második legmagasabb volt. A standardizált összhálozás éves átlagos csökkenése (%/év) minimális volt (-0,5%), az összehasonlításban a csökkenést mutató országok között Magyarország a legutolsó helyen áll. A diabéteszes többelhalálozás éves százalékos alakulását (%/év) tekintve Magyarország azon 5 ország/területi egység közé tartozott, ahol annak értéke növekedett (+1,2%) [36]. A 2018–2019 éveket vizsgálva, 20 éves életkorban a hazai 2-es típusú cukorbeteg férfiak várható élettartama 47,2 év, a nőké 54,9 év volt, míg diabétesz nélküliek csoportjában a várható élettartam férfiak esetén 53,7 év, nőknél pedig 60,4 év volt, azaz a 2-es típusú diabétesz a várható élettartamot kb. 6 évvel rövidíti [37].

Külön gondot jelent a felnőttkori fel-nem-ismert cukorbetegség. Az IDF 2021-ben kiadott Diabetes Atlas kiadványa hangsúlyozza, hogy a felnőttkori diabétesz jelentős hányadában fel nem ismert (undigánosed) esetről van szó. A teljes felnőttkori cukorbeteg-populáción belül a fel nem ismert cukorbeteg arányát világméretben 44,7%-ra teszik. Ez a szám Európában valamivel kedvezőbb (35,7%), Magyarországon egy korábbi felmérés nyomán ezt az arányszámot 16,7%-ban adják meg [19, 38].

A felnőttkori nem ismert 2-es típusú diabétesz és kórmegelőző állapotainak (IFG/IGT) előfordulási gyakoriságáról a Magyar Diabétes Társaság által szervezett, kockázatalapuló szűrés eredményei tudósítanak [39]. A felnőtt egyének körében, házi orvosok 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 orális glukóztelhelés (OGTT) történt. A szűrővizsgálatban 70 432 felnőtt, házi orvosi rendelőben bármely okból megjelent személy vett részt, végül előírás szerinti OGTT 22.846 esetben történt, e csoportban 3217 fő (14,08%) esetében IFG, 5663 esetben (24,77%) IGT, 1750 esetben (7,66%) manifeszt, de a szűrés időpontjáig nem ismert diabétesz mellitus volt kórismézhető. Összességében véve az OGTT eredményével rendelkezők között 46,53%-ban diabétesz mellitus, vagy kórmegelőző állapota (IGT, IFG) volt megállapítható.

Az utóbbi évek felismerése, hogy 2-es típusú diabétesz klinikai képében megjelenhet a lassú kialakulású felnőttkori autoimmun diabétesz (LADA) is, amelyet a diagnosztikus lehetőségek bővülésével egyre gyakrabban kórisméznek [40]. A LADA prevalenciája a 2-es típusnak kórismézettekben belül az UKPDS adatai alapján kb. 10%-ra tehető, egyes felmérések alapján a hazai gyakoriság a 2-es típusúnak tartott cukorbeteg körében hasonló nagyságrendű lehet [41].

Hazánkban is egyre gyakrabban ismerjük fel felnőttkorban a monogénes diabéteszt, amire elsősorban családi halmozódás esetén érdemes gondolni.

Az 1-es típusú diabétesz a gyermek- és serdülőkorban kezdődő cukorbetegség jellemző megjelenési formája. Kialakulása azonban nem korlátozódik erre az életkorra. Az IDF Atlas 2022 Reports közlése szerint a világon 2022-ben 530 000 új 1-es típusú esetet ismertek fel, az az érintettek 62%-ában az 1-es típusú diabétesz a 20. életévben, vagy a felett kezdődött. További jellegzetesség, hogy napjainkban már egyre több olyan felnőtt cukorbetegét látunk, akiknek 1-es típusú cukorbetegsége gyermekkorban kezdődött. Az IDF Atlas 2022 Reports adata szerint a világon 2022-ben 8,75 millió 1-es típusú cukorbeteg élt, 17%-uk 20 év alatti, 64%-uk 20–59 év közötti, míg 19,9%-uk életkora ≥ 60 év. Ez a közlés Magyarországra vonatkozóan az alábbi adatokat tartalmazza: összes 1-es típusú diabétesz esetszáma: 37 087 (életkor < 20 év: $n = 4594$, 20–59 év között: $n = 23 033$, életkor ≥ 60 év $n = 9485$) [42].

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. Az egészségügyi 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, és 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 nevezékten szerint 1-es típusú cukorbetegségben szenvedő egyének élete megmenthetővé vált. Az elmúlt 100 évben az inzulin kutatás 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, illetve 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 inzulin készítmények legtöbbje előretöltött penben is a betegek rendelkezésére áll. Hatalmas fejlődésnek lehettünk tanúi a pumpakezelés és a vércukorszint-önellenőrzés terén, elérhetőkké váltak a folyamatos szövetiglukóz-monitorozás egyre korszerűbb eszközei is.

A cukorbeteg orális antidiabetikus kezelési lehetőségei az elmúlt 10–15 évben új hatástani csoportokkal bővültek. Hazánkban elérhető a DPP-4-gátlók öt képviselője (és metforminnal fix kombinációi), egyes DPP-4-gátlók generikus változatai is piacra kerültek 2022 végén. Egyre jobban teret nyernek az SGLT-2-gátlók (és metforminnal

fix kombinációi). Megjelent a DPP-4-gátló és SGLT-2-gátló első fix kombinációja is. Az orális kezelési lehetőséget bővíti a GLP-1-RA semaglutid tablettás kiszerezésű változata. A fejlődéssel összefüggésben néhány orális készítmény (akarbóz, prandiális glukózregulátorok) alkalmazása túlhaladottá vált, a tiazolidindion-készítmények (rosiglitazon, pioglitazon) biztonsági, illetve üzletpolitikai okokból eredően kikerültek a gyakorlatból.

Az inkretintengelyen ható GLP-1-RA készítmények szerepe a 2-es típusú diabétesz kezelésében az elmúlt néhány évben fokozatosan megerősödött, számos előnyös tulajdonságuk révén. A választási lehetőség a hatástani csoporton belül széles, a naponta egyszer adandó lehetőség mellett egyre népszerűbbek a hetente egyszer adható készítmények. Egyre gyakrabban használjuk a bázisinzulin-analóg + GLP-1-RA készítmények fix kombinációt is.

A szakmai közvélemény fokozott érdeklődéssel kíséri a GIP/GLP-1-RA kettős inkretinhatású tirzepatid készítménnyel kapcsolatos fejleményeket, új adatokat. A tirzepatidot az Egyesült Államokban már regisztrálták a 2-es típusú diabétesz kezelésére, az Európai Unió hatósága 2022 második felében ugyanezzel az indikációval szintén befogadta a készítményt.

Az egészségügyi szakmai irányelvben szereplő ajánlásokban azokat a gyógyszerhatóanyagokat említjük, amelyek a kézirat összeállításának időpontjában hazánkban (és az Európai Unióban) regisztrálva vannak és azok a hazai betegek számára ténylegesen is elérhetők.

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

Az egészségügyi szakmai irányelv a fejlesztő munkacsoport 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 szakmai irányelvben szereplő ábrák/táblázatok esetében a forrást minden esetben feltüntetjük akkor, ha tartalmi/formai átfedés mutatható ki. A fejlesztőcsoport által készített ábrák/táblázatok esetében forrás értelemszerűen nincs feltüntetve.

A mérlegelési körülmények hangsúlyainak változása 2015 után

A 2-es típusú diabéteszben 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, illetve néhány kifejezetten erre a célra tervezett tanulmány nyomán – a szívelégtelenség kockázatának, illetve 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 úgynevezett 3 pontos MACE (major 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, revaszkularizáció szükségessége, ösztörtalitás) 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, legújabbban 50%-os csökkenés az eGFR<60 ml/min/1,73 m² tartományig), a veseptöltő kezelés megkezdését és a renális eredetű halált.

A kardiovaszkuláris kockázat becslése az ESC 2019-ben közzé tett szakmai irányelve [8] nyomán megújult, egyrészt könnyebben áttekinthetővé vált, másrészt az új ismeretek nyomán kissé módosult (**1. táblázat**). Ezt a kockázatbesorolást a 2020. évi irányelvünk átvette, és azt továbbra is követendőnek tartjuk. Igen nagy kockázat esetén a kardiovaszkuláris halálozás 10 éven belüli valószínűsége >10%, nagy kockázat esetén 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. Diabétesz vagy prediabétesz esetén a szívelégtelenség kialakulásának kockázata fokozott. A diabétesz és a szívelégtelenség összefüggése kétirányú: A cukorbetegség a HF_rEF vagy HF_pEF gyakoribb előfordulásával, a szívelégtelenség pedig a diabétesz nagyobb kockázatával jár együtt. Diabétesz és szívelégtelenség együttes előfordulása esetén a szívelégtelenség miatti hospitalizáció, a kardiovaszkuláris halálozás és az összességben növekszik. A szívelégtelenség szakmai irányelvekben rögzített gyógyszeres és műszeres kezelése azonos módon hatásos diabéteszben szenvedő és attól mentes egyénekben. Az igen nagy kardiovaszkuláris kockázatú, idült vesebetegségben szenvedő, 55 évnél idősebb 2-es típusú cukorbeteg szívelégtelenség irányú szűrésében az NT-proBNP- vagy BNP-vizsgálat segíthet. Amennyiben a cukorbeteg előzményi adatai, aktuális panaszai, fizikális lelete szívelégtelenségre utal, akkor kardiológiai konzílium javasolt.

1. táblázat. Kardiovaszkuláris kockázati kategóriák cukorbetegségben [8]

| | |
|---------------------------|---|
| Igen nagy kockázat | Cukorbetegség és igazolt CVD vagy más célszervkárosodás* vagy három vagy több nagy kockázati tényező** vagy korán kialakult T1DM, hosszú (> 20 év) betegség-tartammal |
| Nagy kockázat | Cukorbetegség ≥ 10 év betegség-tartammal célszervkárosodás nélkül, de más kockázati tényezővel |
| Mérsékelt kockázat | Fiatalkorú cukorbeteg (T1DM < 35 év vagy T2DM < 50 év) 10 évnél rövidebb betegség-tartammal, 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/1,73 m², bal kamra hypertrophia, vagy retinopathia

** életkor (T1DM: > 35 év 10 évnél hosszabb betegség-tartammal, T2DM: > 50 év 10 évnél hosszabb betegség-tartammal), hipertonia, diszlipidémia, dohányzás, elhízás

2. táblázat. A bal kamrai diszfunkció klinikai megjelenési formái (fenotípusai) cukorbetegségben [8]

| HF _p EF | HF _{mr} EF | HF _r EF |
|---|---|---|
| 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 |

HF_pEF: megtartott ejekciós frakcióval járó szívelégtelenség (heart failure with preserved ejection fraction)

HF_{mr}EF: szívelégtelenség közepes ejekciós frakcióval (heart failure with mid-range ejection fraction)

HF_rEF: 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/1,73 m² 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/1,73 m 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.

Hazánkban 2021-ben jelent meg a felnőttkori idült vesebetegség diagnózisával és kezelésével foglalkozó egészségügyi szakmai irányelv, amelyben a cukorbetegséghez társuló vesebetegség kérdéskörével kapcsolatos legújabb ismeretek és ajánlások kellő részletességgel megtalálhatók [43].

2. Felhasználói célcsoport

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

Közvetlen cél a cukorbeteg-ellátásában jelenleg még tapasztalható egyenetlenség és esetlegesség felszámolása. Az ellátás színvonalának emelését, biztonságosságát olyan egységes módszerek ajánlása szolgálja, amelyek megfelelnek a tényeken alapuló orvoslás követelményeinek.

További cél, hogy a jelenlegi ajánlások támpontul szolgáljanak országos és helyi szintű eljárásrendek, folyamatszabályozások (pl. finanszírozás) kidolgozásában.

Hosszú távon cél, hogy a cukorbeteg korszzerű gondozása az alapellátástól a centrumokig bezárólag a megfelelő kompetenciaszinten megvalósuljon, de meghatározhatóvá váljanak azok a betegutak is, amelyek lehetővé teszik a progresszív betegellátáshoz való akadálytalan hozzáférést.

3. Kapcsolat a hivatalos hazai és külföldi szakmai irányelvekkel

Egészségügyi szakmai irányelv előzménye:

A jelenlegi egészségügyi szakmai irányelv szerves folytatását és naprakész megújítását jelenti a 2020. július 16-án az Egészségügyi Közlöny hasábjain publikált egészségügyi szakmai irányelvnek [44].

Jelen fejlesztés egy jelenleg érvényes szakmai irányelv felülvizsgálata [44].

| | |
|---------------------------|--|
| Azonosító szám: | 002029 |
| Cím: | A diabetes mellitus kórismézéséről, a cukorbeteg antihyperglykaemiás kezeléséről és gondozásáról felnőttkorban |
| Megjelenés adatai: | Egészségügyi Közlöny 2020; LXX. évf. 12. szám (2020. július 16.): 1759–1857. |
| Elérhetőség: | https://kollegium.aEEK.hu/ |

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 2020; 63: 221-228. (szimultán közlés) Szabadon letölthető: PubMed |
| Szerző(k): Tudományos szervezet: Cím: Megjelenés adatai: Elérhetőség: | Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, Gabbay RA, Green J, Maruthur NM, et al. ADA-EASD Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care 2022; 45: 2753-2786. Diabetologia 2022; 65: 1925-1966. (szimultán közlés) Szabadon letölthető: PubMed |
| Szerző(k): Tudományos szervezet: Cím: Megjelenés adatai: Elérhetőség: | Holt RIG, DeVries JH, Hess-Fischl A, Hirsch IB, Kirkman MS, Klupa T, et al. ADA-EASD The Management of Type 1 Diabetes in Adults. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care 2021; 44: 2589-2625. Diabetologia 2021; 64: 2609-2652. (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: | Garber AJ, Handelsman Y, Grunberger G, Einhorn D, Abrahamson MJ, Barzilay JI, 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 – 2020 Executive summary. Endocr Pract 2020; 26: 107-139. Szabadon letölthető: PubMed |

| | |
|--|---|
| Szerző(k): Tudományos szervezet: Cím: Megjelenés adatai: Elérhetőség: | Blonde L, Umpierrez GE, Reddy SS, McGill JB, Berga SL, Bush M, et al. AACE American Association of Clinical Endocrinology Clinical Practice Guideline: Developing a Diabetes Mellitus Comprehensive Care Plan - 2022 Update. Endocr Pract 2022; 28: 923-1049. 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-S325. 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: | Professional Practice Committee (PPC) of the ADA ADA American Diabetes Association: Standards of medical care in diabetes – 2022. Diabetes Care 2022; 45 Suppl 1: S1-S264. Szabadon letölthető: PubMed |
| Szerző(k): Tudományos szervezet: Cím: Megjelenés adatai: Elérhetőség: | Riddle MC, Cefalu WT, Evans PH, Gerstein HC, Nauck MA, Oh WK, et al: ADA Consensus report: definition and interpretation of remission in type 2 diabetes. Diabetes Care 2021; 44: 2438-2444. 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): Tudományos szervezet: Cím: Megjelenés adatai: Elérhetőség: | Seferović PM, Coats AJS, Ponikowski P, Filippatos G, Huelsmann M, Jhund PS, et al. ESC European Society of Cardiology/Heart Failure Association position paper on the role and safety of new glucose-lowering drugs in patients with heart failure. Eur J Heart Fail 2020; 22: 196-213. Szabadon letölthető: PubMed |
| Szerző(k): Tudományos szervezet: Cím: Megjelenés adatai: Elérhetőség: | Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al. ESC 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur Heart J 2021; 42: 3227-3337. Szabadon letölthető: PubMed |

| | |
|--|--|
| Szerző(k): Tudományos szervezet: Cím: | Czupryniak L, Barkai L, Bolgarska S, Bronisz A, Broz J, Cypryk K, et al. Central-Eastern European Expert Group 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: Elérhetőség: | Diabetes Technol Ther 2014; 6: 460-475. Szabadon letölthető: PubMed |
| Szerző(k): Tudományos szervezet: Cím: Megjelenés adatai: Elérhetőség: | Bailey TS, Grunberger G, Bode BW, Handelsman Y, Hirsch IB, Jovanović L, et al. AAACE-ACE 2016 Outpatient Glucose Monitoring Consensus Statement. Endocr Pract 2016; 22: 231-261. Szabadon letölthető: PubMed |
| Szerző(k): Tudományos szervezet: Cím: Megjelenés adatai: Elérhetőség: | Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, Amiel SA, Roy Beck R, et al. International expert panel Clinical targets for continuous glucose monitoring data interpretation: Recommendations from the international consensus on time in range. Diabetes Care 2019; 42: 1593-1603. Szabadon letölthető: PubMed |
| Szerző(k): Tudományos szervezet: Cím: Megjelenés adatai: Elérhetőség: | Sarafidis P, Ferro CJ, Morales E, Ortiz A, Malyszko J, Hojs R, et al. ERA-EDTA 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: gzf137 Szabadon letölthető: PubMed |

A jelenlegi szakmai irányelv a nemzetközi ajánlások közül elsősorban az alábbiakkal kapcsolódik egyes vonatkozásokban.

ADA-EASD szakmai állásfoglalása (2012., 2015., 2018., a 2018. évi konszenzusiport 2019. dec. 19-én megjelent frissítése, illetve a 2022. évi konszenzusiport) a 2-es típusú diabétesz antihyperglykaemiás kezeléséről [3, 4, 5, 6, 7]. A két szakmai társaság közös állásfoglalásának előzményei egészen 2006-ig nyúlnak vissza, a jelenlegi szakmai irányelv az utóbbi évek (2018, 2019, 2022) számos ajánlását (egyénre szabott kezelés elve, a 2-es típusú diabétesz kezelésének algoritmus, a terápiaválasztáskor mérlegelendő körülmények jelentősége) átvette, hazai viszonyokra adaptálta.

ADA-EASD 2021. évi konszenzusiportja a felnőttkorban észlelt 1-es típusú diabétesz kezeléséről [45].

AAACE és ACE kezelési algoritmus (2019, 2020) [46, 47], illetve AAACE 2022. évi irányelve [48]. Az újonnan felismert 2-es típusú diabétesz kezelésének szemléletét több vonatkozásban átvettük és hazai viszonyokra adaptáltuk.

Kanadai Diabétesz Társaság klinikai gyakorlati útmutatója (2018) [49]. Az újonnan felismert 2-es típusú diabétesz kezelésének szemléletét, a renális szövődmények esetében alkalmazható gyógyszerek áttekintését átvettük és hazai viszonyokra adaptáltuk.

ADA gyakorlati útmutató a diabéteszgondozáshoz. Évente megújul, a Diabetes Care januári supplementumában jelenik meg, szabadon letölthető és használható. A jelenlegi irányelvünkben a 2019. és 2022. évi változatra támaszkodtunk [9, 50].

Az ADA által kezdeményezett 2021. évi konszenzusiport a diabétesz remissziójáról, a kidolgozásban több szakmai társaság (ADA, EASD, Diabetes UK, Endocrine Society, Diabetes Surgery Summit) szakértői vettek részt [51].

ESC irányelve (amelyet az EASD-vel együttműködve állítottak össze) a prediabétesz, diabétesz és kardiovaszkuláris betegségek gyakorlati ellátásáról - 2019 [8]; a megújított irányelv számos téren újdonságot tartalmazott az előző, 2013-ban megjelent változathoz képest. ESC 2020-ban közzétett szakmai állásfoglalása az új vércukorszint-csökkentő készítmények alkalmazásáról szívelégtelenségben [52]. ESC 2021-ben publikált klinikai útmutatója a kardiovaszkuláris betegségek prevenciójáról [53].

Közép-kelet-európai diabétesztársaságok szakmai állásfoglalása a vércukorszint-önellenőrzésről 2014 [54]. A vércukorszint-önellenőrzéssel kapcsolatban több javaslatot átvettünk. AACE-ACE közös állásfoglalása a glukózmonitorozásról (2016) [55]. A vércukorszint-önellenőrzéssel, a glukózmonitorozással kapcsolatban több javaslatot átvettünk. Nemzetközi konszenzus a folyamatos glukózmonitorozásról (2017, 2019) [56, 57]. Nefrológiával foglalkozó szakemberek (ERA-EDTA: European Renal Association, European Dialysis and Transplant Association) konszenzusnyilatkozata (2019) a 2-es típusú diabéteszben és idült vesebetegségben szenvedő betegek antidiabetikus kezeléséről [58].

Kapcsolat hazai egészségügyi szakmai irányelvekkel:

Jelen irányelv az alábbi, a közzététel időpontjában érvényes hazai egészségügyi szakmai irányelvekkel áll kapcsolatban. A gyermekkori diabetes mellitus ellátásáról szóló szakmai irányelv a gyermekek/serdülők cukorbetegségével kapcsolatos ajánlásokat fogalmaz meg [33]. A betegek a 18. életév körül átkerülnek a felnőttbeteg-ellátásba, a korábbi életkorra vonatkozó ajánlások az életkor előrehaladtával egyre jobban illeszkednek a felnőttkori diabétesz ellátásával kapcsolatos ajánlásokhoz. A felnőttkori idült vesebetegséggel kapcsolatos hazai irányelv a diabéteszhez társult vesebetegség vonatkozásaival van kapcsolatban [43].

| | |
|---------------------------|---|
| Azonosító szám: | 002075 |
| Cím: | A gyermekkori diabetes ellátásáról |
| Megjelenés adatai: | Egészségügyi Közlöny LXXI. évfolyam 7. szám (2021. április 30.): 596–676. |
| Elérhetőség: | https://kollegium.aEEK.hu/ |
| Azonosító szám: | 002169 |
| Cím: | A felnőttkori idült vesebetegség diagnózisa és kezelése |
| Megjelenés adatai: | Egészségügyi Közlöny LXXI. évf. 18. szám (2021. október 19.): 1761–1826. |
| Elérhetőség: | https://kollegium.aEEK.hu/ |

VI. AJÁNLÁSOK SZAKMAI RÉSZLETEZÉSE

A diabetes mellitus diagnózisa

Ajánlás1

A diabetes mellitus/prediabetes megállapítása érdekében vércukor-meghatározás/HbA_{1c}-mérés indokolt

- diabéteszre utaló klasszikus klinikai tünetek esetén a kórisme biztosítása céljából;**
- veszélyeztetett, tünetmentes egyének körében szűrővizsgálat jelleggel;**
- epidemiológiai jellegű vizsgálatok kapcsán. (C)**

Vércukor-meghatározás indokolt diabéteszre utaló tünetek (polyuria, polydipsia, más okkal nem magyarázható fogyás, pruritus vulvae, balanitis) fennállása, illetve súlyos tudatzavar, vagy coma esetén. Ez esetekben egyetlen vércukor-meghatározás eredménye diagnosztikus lehet, ugyanis ilyen esetekben a vércukor magas, és 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 cukorbetegségről. Olykor lábikragörcs, vagy a kezujjakon 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 diabétesz azonban gyakran lehet tünetszegény, ilyenkor a diagnózis egy már elszennvedett szövődmény – myocardialis infarctus, stroke – kapcsán derülhet ki. Természetesen a diabétesz kórisméjének megállapítását követően azonnal terápiás teendők válnak szükségessé.

Vércukor-meghatározás szűrővizsgálat jelleggel indokolt a veszélyeztetett egyének körében (a részletek „A diabétesz megelőzésének lehetőségei” c. fejezetben lelhetőek fel). Tünetmentes egyének esetén a diabétesz kórisméjét sohasem szabad egyetlen kóros vércukorérték alapján kimondani. Követelmény, hogy ilyen esetben legalább egy további, más

alkalommal történő vizsgálat eredménye is kóros legyen. Ha diabétesz vagy prediabétesz megállapítható, indokolt, hogy a beteg kezelésbe vonása azonnal megtörténjen, és 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 indokoltá válik.

Epidemiológiai vizsgálatok céljára az éhomi vércukor-meghatározás önmagában elfogadható. Sokkal megbízhatóbb és költséghatékonyabb módszer azonban az úgynevezett kockázatalapú szűrés, amelynek keretén belül kérdőíves (pl. FINDRISC) előszűrést követően a veszélyeztetett egyének körében az előírás szerinti OGTT elvégzése ajánlott [39, 59, 60, 61].

Klinikai körülmények között, egyedi esetekben, tünetmentes egyéneknél diabétesz vagy prediabétesz gyanúja esetén mindig OGTT végzendő. Az utóbbi években ezen a téren is előtérbe került a HbA_{1c}-meghatározás jelentősége [62, 63, 64, 65]. A HbA_{1c}-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 HbA_{1c}-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 HbA_{1c}-érték alapján történő kategorizálás csak standardizált módszerrel történt mérés eredménye alapján lehetséges. Bizonyos állapotok (pl. haemoglobinopathiák, haemolysis, uraemia, EPO-kezelés) zavarhatják a HbA_{1c}-mérést.

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

| |
|--|
| – A vizsgálatot reggel, éhomyra kell végezni, előzetes (minimum 10 órán keresztül tartó) koplálást 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 indokoltá tehetnek. |

Az OGTT eredménye alapján megállapíthatók a glukóanyagcsere stádiumai (normális glukóztolerancia, emelkedett éhomi vércukor – IFG, csökkent glukóztolerancia – IGT, diabetes mellitus). 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) [2]

| 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) |

| A szénhidrát-anyagcsere állapota | Glukózkoncentráció, mmol/l (vénás plazma, laboratóriumi mérés) |
|----------------------------------|---|
| Diabetes mellitus | |
| Éhomi vércukorszint vagy | ≥ 7,0 |
| OGTT 2 órás érték | ≥ 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 HbA_{1c}-érték alapján történő stádiumbesorolás határértékeit a **6. táblázat** tartalmazza [9].

6. táblázat. A HbA_{1c}-érték kategóriái az ADA ajánlása alapján [9]

| HbA _{1c} -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 HbA_{1c}-érték bevonását a diagnosztikai kritériumrendszerbe (diabéteszre jellemző érték ≥ 6,5%, fokozott diabéteszkockázatra 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 HbA_{1c}-érték diagnosztikus a diabétesz 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 HbA_{1c} ≥ 6,5% diabéteszre, 5,7-6,4% érték prediabéteszre 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 diabétes mellitus és a kardiovaszkuláris megbetegedések kialakulásának kockázata kicsi (a vércukor-számértékek pedig a prediabéteszre jellemző számértékek alatt maradnak).

A diabétes 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 diabétes 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), illetve köztes hyperglykaemia (intermediate hyperglycemia) névvel illették, napjainkban azonban a prediabétesz elnevezés vált általánosan elfogadottá [66, 67, 68].

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 diabéteszes is, de ez utóbbi két kategóriát csak az OGTT eredménye alapján lehet kimondani. Ha a 2 órás vércukorérték normális, IFG állapítható meg, és 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 plazmában mért 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, és az egyelőre Európában nem terjedt el, és 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. Diabétes mellitus állapítható meg,

- ha klasszikus tünetek figyelhetők meg, és
- az éhomi (az utolsó energiafelvételt 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 HbA_{1c}-érték $\geq 6,5\%$.

Klasszikus tünetek hiányában a három módszer (éhomi vércukor, OGTT kapcsán 0. és 120. perces vércukor, HbA_{1c}) választási lehetőséget jelent, mindegyiknek vannak előnyei és korlátai. A klinikai gyakorlatban OGTT végzése vagy HbA_{1c}-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 cukorbeteg 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 HbA_{1c}-értékre alapozott kórisme csak akkor állapítható meg, ha a HbA_{1c}-mérés laboratóriumban, standard módszerrel történt.

Tünetmentes egyéneknél a diabétesz/prediabétesz kórisméjének megállapításához két, időben elkülönülő mérés egybehangzó eredménye szükséges. A megismételt mérés módszere lehet azonos (pl. OGTT – ismételt OGTT), vagy különböző (pl. OGTT után HbA_{1c}-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 HbA_{1c}) azonos kategóriába esik, ez esetben nem szükséges más időpontban megerősítő mérést végezni.

A diabétesz/prediabétesz 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 [69, 70]. Közel két évtized után ismertté vált az is, hogy a metabolikus szindróma, illetve 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, és a napszaki bioritmus genetikai vagy környezeti okokból eredő megváltozása – többek között – a kardiovaszkuláris és metabolikus kockázat növekedését vonja maga után [71]. Ugyanakkor 2005-2006 táján erős kritikákat is megfogalmaztak a metabolikus szindrómával kapcsolatban [72, 73]. Az ADA és az EASD a 2005-ben kiadott közös közleményükben [74] a szindrómával kapcsolatos kételyeket nyolc pontban foglalták össze:

- 1) A szindróma egyik kritériumrendszere sem kellően megalapozott.
- 2) A diabétesz 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 [75, 76], az MDT Metabolikus Munkacsoportja 2011-ben [77] 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

A diabetes típusmeghatározása terén a WHO klasszifikációját a szakmai közvélemény mindig mérvadónak tekintette. A WHO először 1965-ben tette közzé a klasszifikációs útmutatást, amelyet később, időről-időre megújítottak. Hosszú időn keresztül a WHO 1999-ben publikált etiológiai alapú klasszifikációs rendszere formálta szemléletünket, segítette, egységesítette a mindennapi klinikai munkát [78]. A WHO 2019-ben megújította a korábbi klasszifikációs rendszert, az osztályozás csak kismértékben módosult [79]. Az irodalomban 2018-ban egy új szemléletű, döntően fenotípus-jegyeken alapuló klasszifikációra tettek javaslatot skandináv szerzők [80], bár a közlemény élénk szakmai érdeklődést keltett, a napi gyakorlatban még nem vált elfogadottá.

Ajánlás4

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

A diabetes klasszifikációja (WHO, 1999) [78]

A WHO 1999-ben publikált 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**) [78]. A diabetes két alapvető típusa az 1-es típusú és a 2-es típusú diabetes mellitus (korábban IDDM: inzulindependens diabetes mellitus, illetve NIDDM: nem-inzulindependens diabetes mellitus). Külön csoportot képeznek az egyéb, speciális típusok és a gesztációs diabetes mellitus (**7. táblázat**). Az egyes diabetesztípusok 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. Egy adott beteg esetében a kórlefolyás nem szükségszerűen halad végig az összes stádiumon.

1. ábra. A glukóanyagcsere rendellenességei: típusok és stádiumok (WHO, 1999) [78]

| Stádiumok / Típusok | Normoglykaemia | Hyperglykaemia | | |
|--------------------------------|--------------------------|--|---------------------|--|
| | Normális glukózreguláció | Csökkent glukóztolerancia vagy Emelkedett éhomi vércukor (prediabetes) | Inzulin nem igénylő | Inzulin szükséges az anyagcsere-kontrollhoz / Inzulin szükséges a túléléshez |
| 1-es típus* | ← | → | → | → |
| 2-es típus | ← | → | → | → |
| Egyéb speciális típusok** | ← | → | → | → |
| Gesztációs diabetes mellitus** | ← | → | → | → |

* 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 mellitus kialakulása terhesség alatt).

A diabetes klasszifikációja átlagos esetben nem okoz nehézséget. 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, 1999) [78]

| |
|---|
| 1-es típusú diabetes mellitus (bétasejt-károsodás következtében általában abszolút inzulinhiány áll elő) – autoimmun mechanizmusú, – idiopathiás. |
| 2-es típusú diabetes mellitus (a diabetes mellitus széles tartományát átfogja, a dominálónan inzulinrezisztencián alapuló, relatív inzulinhiánnyal társuló formáktól, az elsődlegesen szekréciós zavarra visszavezethető, inzulinrezisztenciával társuló vagy anélkül megjelenő formákig) |
| Egyéb speciális típusok – a bétasejtműködés genetikai zavara, – az inzulinhatás genetikai zavarai, – a pancreas exocrin részének megbetegedéseire társuló formák, – endocrinopathiák, – gyógyszerek és kémiai anyagok kiváltotta típusok, – infekciókhoz társuló, – az immungenezisű diabetes mellitus szokatlan formái, – más, esetenként diabéteszrel 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 nomenklatura: IDDM), de az életkor alapján önmagában nem lehet a diabétesz típusát megállapítani. Az 1-es típusú diabéteszt a korai stádiumban autoimmun folyamat fennálltát jelző autoantitestek (szigetsejt-, GAD-, tirozinfoszfátáz-, vagy inzulinellenes antitestek, cink-transzporter-8-fehérje elleni antitest [ZnT8-A]) kimutathatósága jellemzi (a meghatározásra kiemelt laboratóriumokban van lehetőség). Az 1-es típusú diabéteszre gyermekek és serdülők esetén a klinikai kép gyors progressziója jellemző, bár a betegségre vezető autoimmun folyamat lényegesen korábban elkezdődik. Felnőttkorban ismeretesebb 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 kóriszmézésekor 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 diabéteszben szenvedők egy részénél más autoimmun betegségek (Basedow-Graves-betegség, Hashimoto-thyreoiditis, Addison-kór, gluténszenzitiv enteropathia) társulása is kimutatható.

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

2-es típusú diabetes mellitus

A diabétesz leggyakoribb formája, amelyet az inzulinválasztás 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 nomenklatura: NIDDM).

Egyéb speciális diabéteszformák

E csoportban a bétasejtműködés genetikai zavarai (MODY, MIDD), az inzulinhatás genetikai zavarai, a pancreas exocrin állományának megbetegedéseire társuló formák, endocrinopathiákhoz csatlakozó, gyógyszerek és kémiai anyagok kiváltotta, infekciókhoz társuló formák, illetve az immungenézisű diabétesz szokatlan formái, és más, esetenként diabéteszrel társuló genetikai szindrómák találhatók.

Jelentőségüknél fogva külön említést érdemelnek az úgynevezett monogénes diabéteszformák.

A monogénes diabéteszek egy gén egy vagy több öröklődő mutációi következtében alakulnak ki. Ezek a formák állnak a 30 év alatti cukorbeteg 1-3%-ánál fordulnak elő. A gyermekgyógyászati diabéteszes populációban a monogénes

diabéteszformák formák 2,5-6,5%-ban vannak jelen. A monogénes diabéteszesetek döntő többségét (~90%-át) kezdetben nem ismerik fel, 1-es vagy 2-es típusú diabétesznek diagnosztizálják [81].

A monogénes diabéteszformák közé tartozó különböző MODY-k (Maturity-Onset Diabetes of the Young) genetikai háttérben legalább 13 gén mutációja áll. Ezen diabéteszformákban általában nincs szükség inzulinkezelésre, évekig kimutatható a C-peptid, jellemző a fiatalkori, a 25. életév előtti kezdet, a kifejezett családi halmozódás. A GCK-MODY (korábban MODY2) mögött a glukokinázgén heterozigóta inaktíváló mutációi állnak, míg az úgynevezett transzkripció faktor MODY-k, (HNF1A, HNF4A, HNF1B, IPF, NeuroD1) a bétasejtfejlődést 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 diabéteszformák mellett kialakulhat egyéb diabéteszforma is egy adott betegnél. A MODY-betegekre a kialakulás kezdetén a normális testalkat jellemző, de nem megfelelő életmód mellett náluk is elhízás alakul ki [82].

Amennyiben egy családon belül halmozottan fordul elő stabil, éhomi hyperglykaemia, akkor monogénes diabétesz, GCK-MODY valószínűsíthető. Az éhomi vércukorértékek 5,4-8,3 mmol/l között, a HbA_{1c}-értékek pedig 5,8-7,6% között szoktak mozogni. A GCK-MODY esetében az enyhe hyperglykaemia születéstől megfigyelhető, farmakológiai kezelésre legtöbbször nincs szükség, a szövődmények nem jellemzők, a betegek csaknem mindig tünetmentesek. Ez a forma nőknél gyakran gesztációs diabéteszként jelentkezik. Bár gyógyszeres kezelés, inzulin legfeljebb terheesség alatt szükséges, fontos ezen betegek követése is. Számukra is javasolható a megfelelő orvosi táplálkozásterápia és a vércukorszint-önellenőrzés.

Ezzel szemben a leggyakoribb MODY, a HNF1A-MODY esetében szövődmények alakulhatnak ki, a vércukorszintek gyorsan emelkednek. Ez a forma általában serdülőkkben vagy fiatal felnőttkorban manifesztálódik. Jellemző ezen MODY-típusnál a renális glukozuria, az alacsony veseküszöb, a nagyfokú szulfanilurea-érzékenység (az érzékenység kb. négyszerese a szokásosnak). A betegek többsége egy idő után inzulinra szorul [81].

Az anyai ágon öröklődő MIDD (Maternally Inherited Diabetes and Deafness) a mitokondriális DNS-ben bekövetkező mutáció miatt alakul ki. Szenzoneuronális sükettség vagy nagyothallás és a klinikai tünetek nagy változatossága jellemzi ezt a diabéteszformát. Hazánkban is észlelték már ezt a diabéteszformát [83].

Neonatalis diabéteszről beszélünk akkor, ha a diabétesz az élet első hat hónapjában manifesztálódik. Ez a diabétesz lehet permanens vagy tranziens jellegű. Az esetek mintegy felében spontán javulás észlelhető (tranziens neonatalis diabetes mellitus), míg az esetek másik felében a diabétesz perzisztál (permanens neonatalis diabetes mellitus). Korábban ezeket a betegeket 1-es típusúnak tartották, ma tudjuk, hogy leggyakrabban monogénes diabéteszről van szó. A permanens neonatalis diabetes mellitus genetikai háttérben az esetek felében a béta-sejt ATP-szenzitív káliumcsatornájának KIR6.2-alegységét kódoló KCNJ11-gén, illetve a SUR1-alegységet kódoló ABCC8-gén mutációi állnak. Ezek a cukorbetegség legtöbbször jól kezelhetők nagy dózisu szulfanilurea-terápiával. Akár évtizedekkel a diabétesz kialakulását követően is sikerrel átállítható a betegek egy része inzulinról szulfanilureára [84, 85]. Magyarországon írták le először a KCNJ11-gén mutációja által okozott neonatalis diabéteszes anya terheesség alatti sikeres szulfanilurea-kezelését, nem észleltek sem anyai, sem magzati szövődményeket [86].

Ajánlás5

A beteg aktuális életkorától függetlenül minden esetben azonnali genetikai vizsgálat indokolt, ha a diabetes mellitus az élet első hat hónapjában alakult ki. (A)

Ajánlás6

Ha a diabetes mellitus az élet 6–12. hónapja között manifesztálódott, akkor indokolt a genetikai vizsgálat, ha az 1-es típusú diabéteszre jellemző autoantitestek negatívak. (B)

Ajánlás7

Olyan gyermekek és fiatal felnőttek esetében, akiknél a diabétesz nem jellemző 1-es vagy 2-es típusra és a családfa felveti az autoszomális domináns öröklődésmentet lehetőségét, genetikai vizsgálat indokolt a monogénes diabétesz igazolása/kizárása érdekében. (A)

Ajánlás8

Monogénes diabetes mellitus megalapozott gyanúja esetén célszerű olyan diabetológiai központ segítségét igénybe venni, ahol a monogénes diabéteszesetek kimutatásával/kezelésével kapcsolatban kellő tapasztalattal rendelkeznek. (E)

Hazánkban 2009-től van lehetőség a leggyakoribb monogénes diabéteszek genetikai diagnosztizálására. Magyarországon ennek révén sikerült azonosítani több, különböző típusú MODY-családot [87, 88, 89]. Ma már az úgynevezett új generációs szekvenálás (NGS) révén egyidejűleg 13 MODY-gén vizsgálata történik. 2021-ben sikerült összesíteni először a hazai monogénes diabéteszes betegek adatait. Meglepő módon Magyarországon a leggyakoribb MODY- altípusnak a GCK-MODY bizonyult, az esetek mintegy 70%-ának hátterében ez a típus igazolódott [90, 91].

A genetikai diagnózis megállapítása lehetővé teszi az egyénre szabott, hatékony terápia megtervezését (pl. inzulin helyett szulfanilurea), a prognózis meghatározását, a család részére pedig a genetikai tanácsadást. A genetikai vizsgálatok drágák, de költséghatékonyak tekinthetők.

A monogénes diabéteszek diagnosztizálása nem könnyű feladat. A családi halmozódás, a diabétesz felfedezésekor észlelt életkor az egyik legfontosabb gyanújel lehet, de a családi halmozódás hiánya (de novo mutáció) és az idősebb életkor sem zárja ki a MODY lehetőségét. Amennyiben egy 1-es típusúnak tartott betegnél nem detektálhatók autoantitestek, felmerülhet a MODY gyanúja, különösen akkor, ha az alkalmazott inzulin dózisa igen alacsony. Segítséget nyújthatnak egyes biomarkerek is. A C-peptid vizsgálata a saját inzulinszekrécióról szolgáltat információkat, mérése mindenképpen szükséges, ha atípusos diabéteszről van szó. A hsCRP szintje HNF1A-MODY-ban határérték alatti lehet, ilyen értékek valószínűsítik ezt a monogénes diabéteszt. Ma már egyes diagnosztikus applikációk is sokat segíthetnek, az úgynevezett MODY-kalkulátor néhány egyszerű paraméter megadásával kiszámolja a MODY pozitív prediktív értékét 35 év alatti betegeknél, megkönnyítve a MODY diagnosztizálását [92].

Gesztációs diabetes mellitus (részleteket ld. a Diabétes és várandósság fejezetben)

A gesztációs diabetes mellitus 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 glukózintolerancia már a várandósság előtt is fennállt, csak korábban nem került kórismezésre. A meghatározás nem tesz különbséget aszerint, hogy az állapot igényel-e inzulinkezelést, vagy sem, illetve, hogy fennáll-e a várandósságot követően is, vagy sem.

A várandósok általános diabéteszszűrését 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 reklassifikáció céljából. A reklassifikációt elősegítő OGTT eredménye lehet normális, de a terhelés utáni 2 órás érték alapján IGT, vagy diabétesz is megállapítható.

A gesztációs diabéteszben szenvedő várandós egy később manifesztálódó diabétesz szempontjából fokozott kockázatú egyénnek tekintendő akkor is, ha a reklassifikáció során normális glukóztolerancia állapítható meg.

A diabétesz klasszifikációja (WHO 2019)

A WHO 2019-ben megújított klasszifikációs rendszerében a korábbiakhoz viszonyítva kismértékű módosítás található [79]. Az új klasszifikációban megjelent a hibrid diabétesz típusa, amely lényegében a korábbi LADA, illetve a 2-es típusú diabétesz ketózisra hajlamos eseteit foglalja magában. Megjelenítik a nem klasszifikálható típust, amikor is csak követés, újbóli vizsgálat segíthet a pontos típusbesoroláshoz. A terhességi alatti diabétesz csoportban elkülönítve szerepel a terhesség alatti diabétesz és a gesztációs hyperglykaemia. Az új klasszifikációt a **8. táblázat** tünteti fel.

8. táblázat. A szénhidrátanyagcsere-zavarok klasszifikációja (WHO, 2019) [79]

| Diabétes mellitus típusa | Változás az 1999. évi WHO klasszifikációhoz viszonyítva |
|---|--|
| 1-es típus | egy alcsoportját máshová sorolták |
| 2-es típus | egy alcsoportját máshová sorolták |
| Hibrid diabétes mellitus – lassan előrehaladó, immunmediált diabétes mellitus felnőttkorban, – ketózisra hajlamos 2-es típus. | új csoport – megfelel a korábbi LADA-nak, – csak áthelyezés történt. |

| Diabetes mellitus típusa | Változás az 1999. évi WHO klasszifikációhoz viszonyítva |
|---|---|
| Egyéb speciális típusok – monogénes diabetes mellitus – a bétasejtműködés genetikai zavarai, – az inzulinhatás genetikai zavarai, – a pancreas exocrin részének megbetegedéseivel társuló formák, – endocrinopathiák, – gyógyszerek és kémiai anyagok kiváltotta típusok, – infekciókhoz társuló, – az immungenezisű diabetes szokatlan formái, – más, esetenként diabéteszrel társuló genetikai szindrómák. | nincs változás |
| Nem klasszifikálható diabetes mellitus | új típus |
| Hyperglykaemia a várandósság alatt felismerve – diabétesz a terhesség alatt (1-es/2-es típus), – gesztációs diabétesz (gestációs hyperglykaemia). | – nincs változás, – az érvényes kritériumok szerint. |

Új klasszifikációs törekvések

Skandináv (svéd- finn) szerzőcsoport 2018-ban, döntően fenotípusjegyek figyelembevételével új klasszifikációs rendszerre tettek javaslatot, a prospektív jellegű ANDIS (All New Diabetes in Scania) vizsgálat eredményei nyomán. Az újdonságot az jelenti, hogy fenotípusjegyeket is figyelembe véve öt, új elnevezésű alcsoportot hoztak létre [80]. Az elképzelés újabb vizsgálatokat generálva élénk szakmai érdeklődést váltott ki [93, 94, 95, 96, 97]. Az új klasszifikációs javaslat jelenleg olyan klinikai kutatás eredményeként értékelhető, amely segítheti a személyre szabott terápia megvalósítását.

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 úgynevezett „életmódkezelés”. A korábban elterjedt „diéta” szóhasználat helyett ma a fogalmat pontosabban kifejező orvosi táplálkozásterápia (medical nutrition therapy [MNT]) vagy dietoterápia elnevezést használjuk, ami a makro- és mikro tápanyagok, élelmi rostok, élvezeti szerek és cukorhelyettesítők alkalmazásával kapcsolatos megfontolások és irányelvek összességét jelenti.

Orvosi táplálkozásterápia/ Dietoterápia

A cukorbeteg 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 részesítendőek 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 mennyiségek 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 beteggyüttműködés biztosítása,
- választási lehetőségek felkínálásával, étrendi minták kidolgozásával annak erősítése, hogy az érintett személynek a kialakult állapot ellenére sem kell lemondania az étkezés örömeiről,
- a megszokott, makro- és mikronutriensekre fókuszáló információnyújtással szemben az egyéni igényekhez igazodó, élelmiszer alapú étrend gyakorlati ismeretekkel történő segítése.

Az adekvát dietoterápia/táplálkozástérápia a diabéteszprevenció, a kezelés és az önmenedzselés eszköztárának integráns része. Gyakorlott dietetikus irányításával történő elsajátítása 1-es típusú diabéteszben 0,3-1,0%-os, 2-es típusú diabéteszben 0,5-2,0%-os HbA_{1c}-csökkenést eredményezhet [77]. Kilenc, 2-es típusú diabéteszben szenvedő személy körében folytatott, egyaránt > 12 hetes, megfelelően tervezett étrend glykaemiás hatását vizsgáló tanulmányt feldolgozó network-analízis 0,47–0,82% közötti HbA_{1c}-csökkenést talált a szokásos étrendet folytató kontrollcsoportokhoz képest. Különösen előnyösnek bizonyult a mediterrán és az alacsony szénhidrát-tartalmú (lowcarb, lásd később) étrend [7, 98].

Az étrendtervezés szempontjai a diabétesz különböző formáiban részben azonosak (az étrend helyesen tervezett összetétele), részben eltérőek (energiatartalom, az étkezések gyakorisága). Ez utóbbiakat befolyásolja az érintett személy tápláltsági állapota, energiaszükséglete, fizikai aktivitása, az alkalmazott vércukorszint-csökkentő gyógyszeres kezelés formája (nem-inzulintermesztető szerek, inzulin), valamint az egyes készítmények farmakokinetikája-farmakodinamikája is (hatáskezdet és -tartam, humán vagy analóg inzulinkészítmények).

Ajánlás9

A cukorbetegség minden formájában szükséges az egyénre adaptált és az érintett személlyel egyeztetett dietoterápia/orvosi táplálkozástérápia alkalmazása a betegség felismerésétől kezdve, ennek érdekében kívánatos testre szabott dietetikai tanácsadás nyújtása, lehetőség szerint szakképzett dietetikus közreműködésével. (A)

1-es típusú diabéteszben a kívülről bejuttatott inzulin biztosítja mind a nyugalmi, mind az étkezési inzulinszükségletet. 2-es típusú diabéteszben késik a prandiális szekréció korai fázisa, késik és elhúzódnak a második, késői fázisa, továbbá, a keringésbe jutó inzulin az inzulínrezisztenciából adódóan nem képes hatását teljes értékűen kifejteni. Az inzulínválasz késéséből adódóan elégtelen vagy elmarad a hepaticus glukózkibocsátás gátlása is, ami tovább emeli az étkezést követő vércukorszintet. Hosszú időn keresztül fennálló 2-es típusú diabéteszben 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, 99].

Ajánlás10

A 2-es típusú diabetes mellitus minden szakaszában ajánlott a táplálék energiatartalmának tervezése, a szénhidrát-felvétel 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 cukorbeteg naponta energiájának 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 szénhidrát-felvétele. Nem cukorbeteg, 19 év fölötti személyek esetében, az agy glukózfelvétele 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 só-tartalma pedig alacsony. A rosttartalom 1000 kcal-ra számítva 14 gramm, s legalább fele intakt gabonából származzon. Egyes vizsgálatok +50 gramm ételmi rost fogyasztása esetén további kismértékű (0,2–0,3%) HbA_{1c}-csökkenést igazoltak. Kevés adat ismert vesekárosodással nem társuló diabéteszes/prediabéteszes 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 koleszterin-felvétel és az érelmeszesedés közötti összefüggésről [99, 100].

Ajánlás11

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)

A 2-es típusú diabéteszben szenvedők többsége túlsúlyos. Az étrendi összetevők arányának és az egészséges táplálkozás szempontjainak biztosítása mellett szükséges az energiabevitel korlátozása [9]. A folyamatos, nem erőltetett mértékű súlycsökkenés a glykaemiás kontroll javulása mellett hozzájárulhat a vérnyomás- és a vérszírértékek rendeződéséhez is [100, 101]. Az energiaszükséglet napi 500-750 kcal-val történő csökkentése révén (férfiak esetében napi 1500-1800, nők esetében napi 1200-1500 kcal előírányszása, legalább 30 percnyi fizikai aktivitással és magatartásterápiával kiegészítve) fél év alatt $\geq 5\%$ testsúlycsökkenés biztosítható [102].

A 2-es típusú diabéteszrel élők többsége számára 5-15% súlycsökkenés elérése meghatározó jelentőségű. Minél nagyobb mértékű a túlsúly csökkenése, annál kedvezőbb a kimeneteli hatása. Már 5-10% testsúlyvesztés érdemi anyagcsere-javulást eredményez, 10-15% vagy több pedig betegségmódosító hatású lehet és a diabétesz remisszióját eredményezheti [103].

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 [104].

Ajánlás12

A cukorbeteg táplálkozása során célszerű a napi szénhidrát- és energiafelvétel 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 vércukorszint-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 vércukorszint-csökkentők (metformin, SGLT-2-gátlók, akarbóz) önmagukban alkalmazva általában nem okoznak vércukoresést, s ennek kockázata alacsony a vércukorfüggő inzulinválasztást okozó készítmények (DPP-4-gátlók, GLP-1-RA-k, a duális GIP/GLP-1-RA tirzepatid) esetében is. A hagyományos szekréciófokozó szerek (elsősorban a szulfanilureák, de a glinidek is) azonban „mindent vagy semmit” típusú, vércukorszinttől független inzulinválasztást 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 eltéréseiből adódó vércukoresések kiküszöbölésére.

Még az úgynevezett 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, gyors hatású inzulin nem képes olyan gyors ütemben felszívódni és olyan magas vérszintet létrehozni, mint az az egészséges szervezet esetében megfigyelhető. Bár gyors hatású inzulinanalóggal folytatott intenzív konzervatív inzulinkezelés során az alkalmanként nagyobb mennyiségű szénhidrát vércukorszint-emelkedést okozó hatása is jobban ellensúlyozható, a nagy egyszeri szénhidrátbevitel inkább kerülendő.

A fentiekből adódóan gyors hatású inzulinanalóggal (lizpro-, aszpart-inzulin, glulizin) vagy ultragyors hatású aszpart-inzulinnal történő kezelés során – étkezési vércukorszint-szabályozó típusú (prandiális glukózregulátor, korábban „glinideknek” nevezett) orális készítményekkel (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 (úgynevezett prandiális premix [PPT], más elnevezéssel intenzív keverék terápia [IMT]), ritkábban azonban kis köztes étkezés beiktatása, elsősorban délelőtt, ilyenkor is szükséges lehet [5, 99]. Az utóbbi időben több vizsgálat elemezte az intermittáló koplalás, illetve időbeli korlátok közé szorított étkezések glykaemiás kontrollra gyakorolt hatását. Egy ilyen tanulmányokat összegző metaanalízis nem igazolta e próbálkozások HbA_{1c} -szintet kedvezően befolyásoló hatását. Ugyanakkor az éhezés vagy a táplálkozás hosszabb időtartamra történő korlátozása fokozhatja a nem kívánatos vércukoresések előfordulását [7].

Ajánlás13

A cukorbetegek étrendi összetevőinek arányát és szénhidrát tartalmát minden esetben egyénre szabottan kell meghatározni. (B)

A korábbi merev előírásokkal (50-55% szénhidrát - benne > 30 gramm élelmi rost-, 20-25% zsír, 15-20% fehérje) szemben ma nincs mindenki számára egységesen ajánlott étrendösszetevő-arány. Ezt támasztja alá, hogy különböző étrendek (mediterrán, DASH /Dietary Approaches for Stop Hypertension/, vegán, lowcarb/lowfat) között nem találtak érdemi különbséget a glykaemiás hatékonyság tekintetében [5, 99, 101, 104, 105]. Továbbá, 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. A tapasztalatok azt támasztják alá, hogy az a leghelyesebb, ha a tápanyag-összetevők megoszlását az egyéni szükséglethez és szokásokhoz igazítják. Irányelvként 2-es típusú diabéteszben elfogadható a 45-60% szénhidrát-, 15-20% fehérje-, 20-35% zsírhányad. A napi szénhidrátbevitelen belül 30-50 gramm élelmi rost beépítése tanácsolt, ezen belül $\geq 30\%$ legyen a szolubilis élelmi rostok – pentosanok, pectinek, mucilago stb. – részesedése [106]. Egyes vizsgálatok a glykaemiás kontroll és a súlyleadás tekintetében előnyösebbnek találták az alacsony szénhidrát tartalmú – a napi energiabevitel < 36%-át biztosító – lowcarb étrendet, a hosszabb távú követések azonban nem erősítették meg a 3-6 havi biztató eredményeket [7]. Alkalmazásuk kerülendő várandósság, szoptatás idején, vesebetegség, evészavarok fennállása esetén és SGLT-2-gátlókat is tartalmazó gyógyszeres kezelés során [5].

Bár az étrend döntő hányadát a szénhidrátok alkotják, s mind mennyiségük, mind összetételük jelentősen befolyásolja a posztprandiális vércukorszint-emelkedés mértékét, nincs egyértelmű bizonyíték ideális napi bevitelük tekintetében. Kívánatos, hogy – különösen az inzulinnal kezelt – cukorbetegek elsajátítsák a szénhidrátszámolás alapjait [99, 100, 105]. A szénhidrátforrás tekintetében előnyben részesítendő a zöldségfélék, a teljes kiőrlésű gabonából készült ételek, a gyümölcsök és a tejtermékek, míg kerülni kell a hozzáadott zsírt, cukrot, vagy sórt tartalmazó ételeket és italokat. Az élelmi rostok étrendi aránya cukorbeteg 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.

A szukróz (nádcukor, szaharóz) fogyasztása helyett más szénhidrátok izokalóriás mennyiségét ajánlott választani. Az elemi cukrot tartalmazó ételek gyors és jelentős vércukorszint-emelkedést okozhatnak. Azonos szénhidrátmennyiség más formában, pl. összetett szénhidrátként, vagy élelmi rostokkal kiegészítve történő bevitelével a vércukorszint egyenletesebb, elhúzódóbb emelkedése érhető el [99].

Ajánlott, hogy a gyümölcs-cukor bevitel természetes formában (gyümölcsökkel, zöldségfélékkel) történjen. 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 többlet kalóriák súlynövelő, valamint vérszín-szintet befolyásoló hatása a keringési kockázatot fokozza [99].

A napi optimális fehérjebevitel tekintetében megoszlának az ajánlások, a legelfogadottabb a nem-cukorbetegével egyező, 1,0 gramm/testsúlykg, illetve túlsúlyos személyek esetében az ugyanennyi gramm/ideális testsúlykg mennyiség. A bevitel < 0,8 gramm/testsúlykg-nál nagyobb mértékű csökkentése beszűkült veseműködés esetén sem tanácsolt. Az ennél nagyobb megszorítás ugyanis érdemben nem javítja a glykaemiás kontrollt, nem mérsékli a keringési kockázatot és nem lassítja a glomeruláris filtráció további romlását [101, 107]. Egy 54 randomizált, kontrollált vizsgálatot magában foglaló metaanalízis szerint a magasabb – össz-energiabevitel 20-45%-ának megfelelő – fehérjetartalmú étrend eredményesebb a súlyleadás, illetve súlytartás tekintetében az alacsonyabb, az össz-energiabevitel 10-23%-át biztosító fehérjetartalmú étrendhez képest [106].

A zsírok étrendi arányát és a zsíradékokat 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 > 2,5 mmol/l esetén < 7%), többszörösen (polyunsaturated fatty acid: PUFA, ~10%), illetve egyszerűen telítetlen zsírsav (monounsaturated fatty acid: MUFA, ~10-12 %) tartalmát, hozzátevé, hogy a szénhidrátok és a MUFA együttes aránya 60-70% legyen. Újabb tanulmányok nem szolgáltatottak evidenciát ezen étrendi előírások egyértelmű előnyeire, bár több vizsgálat megerősítette, hogy a MUFA-gazdag mediterrán étrend csökkenti a 2-es típusú diabéteszt kísérő keringési kockázatot [99, 100]. A 2-es típusú diabéteszt az esetek többségében atherogen dyslipidaemia kíséri, amelyet a szérumtriglicerid, valamint a kis, nagysűrűségű LDL-koleszterin tartalmának emelkedése, s a HDL-koleszterinszint csökkenése jellemez [108]. Hasonló eltérések figyelhetők meg metabolikus szindrómával társult 1-es típusú diabéteszben is („double diabetes”), míg a kívánttól elmaradó glykaemiás kontroll a diabétesz mindkét típusában emeli a triglicerid- és csökkenti a HDL-koleszterinszintet. A diszlipidémia felgyorsítja az atherogenezist, az emelkedett vércukorértékekkel együtt fokozza az oxidatív stresszt, a lipidperoxidáció bekövetkeztét. A transz-zsírsavak e folyamatok további károsodását okozhatják, ezért

bevitelüket a lehetőségek határáig csökkenteni javasolt. A telített zsírok (SFA) fogyasztása az össz napi energiabevitel legfeljebb 7-9%-ig tanácsolható. Előnyben részesítendők az omega 3/6 zsírsavakat tartalmazó táplálékok [106]. Nincs egyértelmű bizonyíték az eicosa (eicosapenthenic acid: EPA), illetve docosapenténsav (docosapenthenic acid: DPA) étrendi pótlásának a 2-es típusú cukorbetegség keringési eseményeit megelőző hatására. Bár az EPA, DPA, valamint az α -linolénsav étrendi pótlása nem szolgáltatott meggyőző adatokat a 2-es típusú diabétesz 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 [99, 101].

Diszlipidémiával szövődött diabéteszben előnyös lehet napi 1,6-3,0 gramm növényi sztanol vagy szterol fogyasztása. A növényekben található szterinek a szervezetbe jutva, receptoraikhoz történő kapcsolódásuk révén mérséklék a táplálékkal fölvetett koleszterin felszívódását. A fitoszterinekkel dúsított élelmiszerek, fogyasztása ezért kedvező, mert csökkenthetik a szérum össz- és LDL-koleszterin tartalmát [5, 99].

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 – szénhidrát-tartalmuk 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 [101]. 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.

Cukorbeteg 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 [101]. 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 [101]. 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 – bakkávéból készült – eszpresszó kávé, illetve 2-4 csésze tea fogyasztható. A koffein, thein nem emeli a vércukorszintet.

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

Ajánlás14

A glykaemiás index fogalmának elsajátíttatása célszerű, mert az segítheti az anyagcserekontroll javulását. (C)

A glykaemiás index (GI) fogalmának megismertetése általában ajánlható cukorbeteg számára [9]. A magas glykaemiás indexszel rendelkező ételek gyorsabb felszívódásuk révén korai vércukorszint-emelkedést okoznak. Azonos tápértékű élelmiszerek, élelmi anyagok alacsony glykaemiás indexű változatainak fogyasztása, vagy alacsony glykaemiás indexű étel választása mérsékelheti az étkezés utáni vércukorszintet [101]. 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 szénhidrát-tartalomtól kivonva a grammban kifejezett rostmennyiséget). A napi gyakorlatban mind a GI, mind a GL számítása nehézkes. Adatbázis-elemzések ellentmondásos eredményt mutatnak e mutatók diabéteszprevencióban betöltött szerepéről [109].

Ajánlás15

Energiamentes és alacsony energiataralmú édesítőszer 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 szintetikus előállított (szacharin, ciklamát, aceszulfám-K, aszpartám, szukralóz), más része természetben előforduló (sztívia, édes fehérjék: taumatín, 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 lejáráti időn túl elbomlik (a felhasználásával készült termékek édes ízüket elveszítik). Ez utóbbi vegyület fenilalanin származék, fenilketonuriában szenvedők ezért nem használhatják. A forgalomban lévő mesterséges édesítőszer (újabb elnevezéssel: intenzív édesítőszer) kisebb része egykomponensű, többségük azonban kombináció, amelyek élvezeti, hasznosíthatósági sajátosságai az összetevők függvényében változnak [110].

Fizikai aktivitás

Ajánlás16

Javasolt, hogy minden cukorbeteg felnőtt hetente ≥ 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 [104, 111].

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 [111, 112].

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 [99].

Ellenjavallat hiányában kívánatos, hogy felnőtt cukorbeteg legalább heti két alkalommal rezisztencia típusú terhelést is végezzenek. A fizikai tevékenység intenzitását, időtartamát, formáját és gyakoriságát egyénre szabottan kell meghatározni. Különböző terhelési módzatok ismeretesek. Az állóképességi edzés során folyamatos, ciklikus, az aerob tartományban maradó, nagy izomcsoportokat igénybe vevő 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, illetve a testösszetétel változását célozza, az alapanyagcsere megemelésével nagyobb energiafelhasználást biztosít. Folytatható stretching, illetve javasoltak lehetnek mindennapi mozgások (séta, lépcsőzés, házkörüli munka végzése). Az artériás értorna a perifériás erek szűkületének megelőzésére célzottan alkalmazott gyakorlatok végzését jelenti [7, 113].

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

A mozgásprogram alatt/után kiemelten fontos az anyagcsere monitorozása, lehetőség szerint vércukorszint-önellenőrzés végzése. Az antidiabetikus gyógyszeres kezelést és/vagy inzulin dózist 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 bevitel. Ketózis (acetonuria), vagy magas vércukorérték (általában $> 15-16$ mmol/l) esetén a fizikai aktivitás halasztása javasolt. Az inzulinhatás csúcán végzett fizikai aktivitás hypoglykaemiát okozhat. Inzulinkezelésben nem részesülő betegeknél a terheléssel összefüggő hypoglykaemia előfordulása nagyon ritka [5, 112, 113].

Ajánlás17

Az egészséges alvás a 2-es típusú diabétesz életmódkezelésének kulcstényezője, ezért a kellő tartamú és mélységű, nyugodt alvás jelentőségét az életvezetési tanácsok között hangsúlyozni indokolt. (B)

Megfigyelések igazolják, hogy az alvás tartama U-görbeszerű kapcsolatban áll mind a testsúllyal, mind a glykaemiás kontrollal. Az optimálisnál rendszeresen hosszabb (> 8 óra), illetve rövidebb (< 6 óra) tartamú alvás egyaránt negatív hatású. A „rövidalvók” alvástartamának hosszabbítása fokozhatja az inzulinérzékenységet és csökkentheti az energiateljesítést iránti igényt. Önmagában a „lemeradást behozó” – a kimaradt alvásórát pótló („catch-up”) – hétfői alvás nem állítja helyre a kialvatlanság károsító hatását [7, 114].

Gyógyszeres kezelés

Az 1-es típusú diabetes mellitus antihyperglykaemiás kezelése

Az 1-es típusú cukorbetegség inzulinkezelésű. A tartós inzulinkezelés minden formáját kezelési rendszerben kell alkalmazni, amely magában foglalja az inzulininjekciók számát, a beadás időpontját, az étkezések számát, időpontját és javasolt szénhidrát-tartalmát, 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 szövődései kialakulásának megelőzésére, kivédésére, egyes, már kialakult szövődések progressziójának lassítására, sőt megállítására.

Az inzulinkezeléssel többnyire törvényszerűen együtt járó anyagcsere-labilításra 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 HbA_{1c} szintje az egyénileg megállapított célértéken (6,0-8,0% közötti céltartományon belül a kockázat nélkül elérhető legalacsonyabb értéken) van, a glykaemiás kontroll jónak tekintendő. Bár széles körben elfogadott, hogy a HbA_{1c} céltartományban tartása a legmagasabb szintű evidenciával bizonyítottan befolyásolja a krónikus szövődések kialakulását vagy progresszióját, újabb vizsgálatok arra utalnak, hogy az idő, ameddig a glukóz céltartományon belül van, szintén összefüggést mutathat a szövődésekkel. A céltartományban töltött idő pontos mértékének (TIR: time in range) megállapítását az új glukózmonitorozó módszerek (CGM) 1-es típusú diabetesben bekövetkezett elterjedése teszi lehetővé [57].

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

Az orális antidiabetikumok az 1-es típusú diabetes mellitus kezelésében csak igen korlátozott mértékben jönnek szóba és kizárólag az inzulinkezelés kiegészítéseként alkalmazhatók. Az SGLT-2-gátlók közül a dapagliflozin került törzskönyvezésre korábban az inzulinkezelés mellé olyan betegek számára, akiknek súlytöbbletük van. A ketoacidosis nagymértékű kockázatonövekedése miatt azonban jelenleg sem az amerikai, sem az európai gyógyszerengedélyezéssel foglalkozó hatóságok (FDA, EMA) nem javasolják használatát 1-es típusú diabetesben. Amennyiben klinikai adatok a 2-es típusú diabetes fenotípusjegyeire is utalnak – ami hazai adatok szerint is gyakori az 1-es típusú diabetesben szenvedőkben [115] – off label indikációval metformin adása szóba jön, amely az inzulinigény csökkenését is eredményezheti [116].

Ajánlás18

Felnőttkorban, 1-es típusú diabetesben intenzív konzervatív inzulinkezeléssel/pumpakezeléssel tartósan közel-normoglykaemia biztosítására kell törekedni, a jó anyagcserehelyzet 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 anyagcserehelyzetre való törekvés (alacsonyabb HbA_{1c}-érték biztosítása) számottevően csökkenti a microangiopathiás szövődések kialakulásának és progressziójának kockázatát [117]. Ez a ténykedés rövid távon szerény mértékben, hosszabb távon bizonyítottan csökkenti a macroangiopathiás szövődések kialakulásának és progressziójának kockázatát is [118]. A jobb anyagcserehelyzetnek a micro- és macroangiopathiás szövődések progresszióját előnyösen befolyásoló hatása az intervenció után évtizedekkel is kimutatható [119], a DCCT-EDIC vizsgálatban megfigyelt jelenséget az irodalom metabolikus memóriának nevezi [120, 121].

Az intenzív konzervatív inzulininterápia (ICT) a felnőtt 1-es típusú cukorbetegség 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 vércukorszint-önellenőrzés, illetve lehetőség szerint a folyamatos szövetiglukóz-monitorozás (CGM), 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: diabetológus orvos, diabetológiai szakápoló/edukátor, dietetikus, 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 vércukorszint-önellenőrzés, illetve lehetőség szerint a folyamatos szövetiglukóz-monitorozás 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 vércukorszint-önellenőrzésre. Kérdéses az ICT használata, ha az egyén azonos rend szerint él, életvitelileg stabil, vércukor- és HbA_{1c}-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 HbA_{1c}-érték inverz összefüggést mutat a hypoglykaemia kockázatával.

Ajánlás19

Az 1-es típusú cukorbeteg 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 cukorbeteg számára, ezért azok inkább preferálandók. A hosszú hatású, napjában egyszer (glargin U100, bioszimiler glargin U100, glargin U300, degludek), illetve 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 [122, 123, 124, 125, 126, 127, 128].

Kezelés humán inzulinnal

1-es típusú diabéteszben szenvedők tartós kezelésére – az inzulinanalógok elterjedése óta – jelentősen háttérbe szorult kezelési forma, használata csak szűk betegkörben ajánlott.

- 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 óras – napszak bázális 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 2022 végén Magyarországon is forgalomban levő, gyors hatású inzulinanalógok (lizpro-inzulin, aszpart-inzulin, 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 ($HbA_{1c} < 8,0\%$) nem volt biztosítható, vagy a posztprandiális vércukorérték ismételtelen 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 vércukorszint-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 céllal 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, ami az injekció beadásának körülményeit könnyítheti egyes esetekben [129]. Az aszpart-inzulin ultragyors aszpart-inzulin változatát 2021-ben hozták forgalomba, alkalmazása során kisebb mértékű posztprandiális vércukorszint-emelkedést igazoltak 1-es típusú diabéteszben, mint a hagyományos aszpart-inzulin alkalmazásakor [130]. A diabétesz 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, illetve 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 [131]. Nagyobb mértékű volt az éhomi vércukorszint-csökkenés degludek alkalmazása esetén glargin U100-hoz képest 1-es típusú cukorbeteg bázis-bolus kezelése során [132]. Degludek mellett alacsonyabb az intra-individuális variabilitás glargin U100-hoz képest 1-es típusú cukorbetegben [133], továbbá glargin U300-hoz hasonlítva is kisebb mértékű a napok közötti variabilitás [134].

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 [135]. A glargin U300 inzulin glykaemiás hatékonysága a glargin U100-zal összevethető, de átállításkor a glargin U300-ból valamelyest nagyobb dózusra lehet szükség, a korábbi glargin U100-hoz viszonyítva [136, 137]. A glargin U300 adása mellett kisebb mértékű testsúlynövekedést dokumentáltak egy fázis-3 vizsgálatban, mint glargin U100 alkalmazásakor [138]. A glargin U100 és a bioszimiler glargin glykaemiás hatékonysága és biztonságossága között érdemi különbség nem mutatható ki [139].

A testsúlygyarapodás detemir mellett kevésbé kifejezett, egyes esetekben szerény testsúlycsökkenés is remélhető [140].

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, 22:00 és 03:00 órákor – 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.

Mind az ICT-vel, mind a pumpával történő subcutan inzulinadagolás által elért anyagcsere-paraméterek (HbA_{1c} , TIR) javultak abban az esetben, ha a korábbi terápiát folyamatos szövetglukóz-monitorozással egészítették ki [141]. Ebben az esetben nagyobb számban derülnek ki korábban rejtett magas vagy alacsony vércukorértékek, amelyek elhárítása javítja a globális anyagcsere-állapotot és sokkal inkább „interaktív” teszi a terápiát.

Ajánlás20

Felnőttkorban 1-es típusú cukorbeteg kezelésében során konvencionális inzulinterápia folytatása nem ajánlott. (A)

A konvencionális inzulinkezelés – amelyen ma a napi kétszeri inzulinadást értjük – az 1-es típusú diabétesz kezelésében teljesen háttérbe szorul, minthogy a jellemzően nagy napi vércukorszint-ingadozások kiküszöbölésére, a kívánt normoglykaemia biztosítására nem alkalmas [142]. Bizonyított, hogy az ICT-hez viszonyítva tartósan rosszabb anyagcserehelyzetet biztosít, ami az idült szövödmények kialakulásának fokozott kockázatával jár [117].

Ajánlás21

Az inzulinpumpa-kezelés felnőttkorú 1-es típusú cukorbeteg számára válogatott esetekben, megfelelő indikáció alapján ajánlott kezelési forma. (A)

Az inzulinadagoló készülék (pumpa) használata világszerte elfogadott, speciális, intenzív kezelési mód. Hazánkban mintegy 3000 beteg, döntően gyermek és serdülő alkalmazza, de használata válogatott esetekben, megfelelő indikáció alapján szóba jön felnőttkorú 1-es típusú cukorbeteg körében is.

Az inzulinpumpa elemmel működő elektromechanikus szerkezet, amely tartállyal rendelkezik az inzulinpatron számára, és folyamatosan adagol gyors hatású inzulinanalógot a bőr alatti szövetbe. A posztprandiális vércukorszint-emelkedést bólusinzulin pumpával történő beadásával előzi meg a beteg. Rendkívül fontos leszögezni azt, hogy a nagyon hatékony technikai összetevők mellett a legújabb inzulinpumpa sem a beteg felügyelete nélkül működő automatizált eszköz. Az utóbbi években bekövetkezett innováció eredményeként CGM-mel összekapcsolt pumpák váltak elérhetőkké, előbb olyan, amely a bazális folyamatos inzulinadagolást fel tudja függeszteni hypoglykaemia esetén. A közelmúltban pedig egy önszabályozó inzulinpumpa-rendszer jelent meg, új, automatikus korrekciófunkcióval, amely segít elkerülni a kiugróan magas vagy a céltartományánál alacsonyabb vércukorértékek kialakulását [143]. Az új rendszerek az étkezés előtti bólus inzulin mennyiségére is javaslatot tesznek. Természetesen mind a bazális, mind a bólus inzulin adagolását a beteg felül tudja bírálni a rendelkezésére álló paraméterek alapján. A kanült 2-4 naponta cserélni kell [144].

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 esetén),
- 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 inzulininjekció,
 - 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 a

- HbA_{1c}-érték ismételten >7,0%, prekoncepcionális gondozás során >6,5%, vagy
- a napi vércukoringadozása jelentős ($\geq 10,0$ 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
- a hypoglykaemia-érzet csökkenése vagy elvesztése dokumentálható, vagy
- súlyos hypoglykaemia (vércukor <3,0 mmol/l) jelentkezik legalább 1 ízben 6 hónap alatt.

Ismétlődő (évente háromszor vagy több alkalommal jelentkező), súlyos (kórházi felvételt igénylő) nem a beteg együttműködési hiánya okozta ketoacidosis esetén a HbA_{1c}-értéktől és a diabeteszartamtól függetlenül is rendelhető 1-es típusú diabetesben.

Ismételt rendelés esetén:

- az utolsó fél évben mért HbA_{1c}-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 fogyatékoság fennállásakor (érezszavar, 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 vagy ultragyors hatású inzulinanalógok használatosak. Aszpart-inzulin mellett ritkább a pumpaelzáródás és az indokolatlan hyperglykaemiás epizódok előfordulása [145, 146].

Az inzulinpumpa hazánkban pumpaközpontokban áll a betegek rendelkezésére, a készülék beszerzése társadalombiztosítási támogatásban részesül. Az inzulinpumpa „kihordási ideje” 4 év, az újrendelés akkor részesül társadalombiztosítási támogatásban, ha a pumpakezelés eredményességét megadott paraméterek igazolják.

Ajánlás22

A pancreatogén diabetesz kezelése során inzulinterápia választandó. (E)

A felnőttkorban kialakuló diabetesz – hazánkban nem túl ritkán – pancreatogen eredetű is lehet. Pancreas-betegség okozta diabetesz esetén az első kezelési lépés az adekvát diéta – amennyiben az alkoholos eredet egyértelmű, teljes abstinenciát javasolva. Kísérlet tehető metforminterápia indításával, bár figyelembe véve a bétasejtek fennálló és várható lézióját, a diéta elégtelensége esetén orális terápia helyett idejekorán inzulinkezelést kell kezdeni. Előrehaladott esetekben 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 hasnyálmirigyenzimek megfelelő szubsztitúciójával kell kiegészíteni [147].

A 2-es típusú diabetes mellitus antihyperglykaemiás kezelése

A 2-es típusú cukorbetegség döntő hányada az életmód-terápia mellett gyógyszeres antihyperglykaemiás kezelést is igényel, amelyek egy része hosszabb ideje ismert és alkalmazott, más része az utóbbi idők fejlesztésének eredménye. Az antidiabetikumok között ez idő szerint nem-inzulinszerű készítményeket és inzulinokat különböztetünk meg. Az előbbiek nagyobb része orálisan alkalmazható, kisebb része injektábilis. Ez utóbbiak közé tartozik a GLP-1-RA-k döntő többsége és az FDA által már jóváhagyott és az EMA által is befogadott tirzepatid, amely duális GIP/GLP-1-RA készítmény. A kezelés további lehetőségét jelentik a GLP-1-RA + bázisinzulin-analóg fix kombinációt tartalmazó injektábilis készítmények.

Gyakori, hogy a monoterápiás gyógyszeres kezelés nem biztosít megfelelő anyagcserekontrollt, ilyenkor felépítő (step up) kombinációs kezelés megkezdésének van helye. Nem ritka azonban, hogy a fizikai aktivitás fokozódása, jelentős testsúlycsökkenés, vagy az inzulinhatás elleni tényezők jelentős csökkenése/megszűnése, illetve

a vesefunkció romlása az alkalmazott kombinációs kezelés leépítését, a kombinációban szereplő készítmények dózisének csökkentését, a terápia egyszerűsítését, szerencsés esetben a gyógyszeres antihyperglykaemiás kezelés teljes elhagyását is indokoltta, illetve lehetővé teszi (terápiás deeszkaláció, vagy step down kezelés) [5].

Ajánlás23

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)

Legelőször a UKPDS igazolta, hogy újonnan felismert 2-es típusú cukorbetegség körében az intenzív kezeléssel elért jobb anyagcserehelyzet (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 [148]. A tanulmány zárását követő, 10 évre terjedő obszervációs adatgyűjtésből (UKPDS follow up) azonban kiderült, hogy a korai jó anyagcserehelyzet késői kedvező utóhatására is számíthatunk, s ez már a macroangiopathiás szövődmények és a mortalitás statisztikailag értékelhető csökkenésében is megnyilvánult [149]. Legutóbb (2022-ben) az EASD kongresszusán a UKPDS összesen 44 évre terjedő követésének kedvező eredményeit is prezentálták [150]. A jelenséget metabolikus örökség névvel illeték az irodalomban, ami szélesebb értelemben vaszkuláris memóriának is nevezhető [151, 152]. Az ADVANCE vizsgálat a gliclazid-alapú terápiával elért jobb anyagcserehelyzet versus standard kezeléssel elért szerényebb glykaemiás kontroll hatását vizsgálta [153]. Igazolható volt, hogy a jobb anyagcserehelyzet megelőzi a microangiopathiás szövődmények kialakulását, az ADVANCE-ON utánkötés [154] 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 [155] utánkötése során az ACCORDION vizsgálatban is [156].

Kezelés nem-inzulin természetű vércukorszint-csökkentőkkel 2-es típusú diabéteszben

Már a 2017-ben publikált, majd később a 2020-ban megújított hazai egészségügyi szakmai irányelvben különbséget tettünk abban a tekintetben, hogy újonnan kezelésbe/gondozásba kerülő, vagy már kezelt/gondozott személy antidiabetikus terápiájának tervezése-e a feladat [44]. Ezen a téren a nemzetközi útmutatások nem egységesek [9, 46, 49]. 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 látszott a kezelési irányelvet ezen szempontok szerint különválasztani. E törekvés helyes voltát a diabetológiai gyakorlat is igazolta, ezért e különbségtétel fenntartását a továbbiakban is követendőnek tartjuk.

A heveny anyagcsere-kisiklással járó esetek (9. táblázat) kivételével az újonnan felismert 2-es típusú cukorbetegség kezelésének első és alapvető fontosságú lépése a helyesen felépített életmódkezelés [5, 9]. Ennek az orvosi táplálkozásterápia és életmódra épített – napi gyakoriságú – fizikai aktivitás mellett integráns része az érintett személy részletes tájékoztatása betegségéről, a kezelés sikeréhez szükséges együttműködése és önmenedzselése jelentőségéről, valamint lehetőségeiről (páciensedukáció) [5, 9].

9. táblázat. A heveny anyagcsere-kisiklás formái 2-es típusú diabéteszben

| |
|---|
| – diabéteszes ketoacidosis |
| – hyperglykaemiás hyperosmolaris állapot |
| – kifejezett katabolizmussal járó állapotok: diabétesz 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 |

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 vércukorszint-csökkentő gyógyszer alkalmazására is [5, 9]. A korábbi hazai gyakorlat megengedhetőnek tartotta életmódkezelés

önmagában történő alkalmazását első kezelési lépésként, ha a glykaemiás kontroll csak kis mértékben tér el a kívánttól ($HbA_{1c} \leq 8,0\%$), a diabétesz 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.

Elsőként a Kanadai Diabétes Társaság (Canadian Diabetes Association: CDA) emelte követendő gyakorlattá az anyagcsere-állapothoz igazodó intenzitású vércukorszint-csökkentő kezelést, majd az Amerikai Endokrinológiai Társaságok (American Association of Clinical Endocrinologists /AACE/ és American College of Endocrinology /ACE/) is hasonló álláspontra helyezkedett [46, 49]. E szemlélet klinikai előnyeit felismerve a Magyar Diabétes Társaság (MDT) ezt az elvet már a 2017-ben publikált ajánlása középpontjába állította, és azóta is ezt javasolja követni.

Az újonnan felismert 2-es típusú diabétesz első kezelésénél metabolikus dekompenzáció klinikai tünetei esetén inzulinterápia választandó, amelynek szükségességét a későbbi körlefolys során újra kell értékelni. Ugyanakkor, ha az anyagcsere jelentősebb mértékben károsodott ($HbA_{1c} > 8,0\%$ vagy $> 9,0\%$), de kifejezett diabéteszes tünetek nem állnak fenn, primer (kettős vagy hármas) kombinált kezelés indítása javasolt (**2. ábra**). Az egyes készítmények választásakor a mérlegelési tényezők között – a HbA_{1c} -értéktől függetlenül – az ateroszklerotikus kardiovaszkuláris betegség/kockázati tényező, szívelégtelenség, idült vesebetegség jelenléte/hiánya a legfontosabbak.

Ajánlás24

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

Metformin első antidiabetikumként történő választását a 2-es típusú diabétesz alapvető patogenetikai tényezőit befolyásoló természete (csökkenti az inzulinrezisztenciát, a GLP-1-elválasztás serkentésével közvetve javítja az inzulinelválasztást), keringési kockázatot csökkentő pleiotrop hatásspektruma, valamint az alkalmazásával kapcsolatos előírások (**10. táblázat**) betartása mellett biztonságos alkalmazása és kedvező ára indokolja [9, 157, 158, 159]. Az első gyógyszeres kezelés bevezetése történhet az életmód-terápia megkezdésével egy időben vagy néhány hónappal később is.

10. táblázat. A metformin alkalmazásának biztonsági előírásai

| |
|--|
| <p>Kerülendő a metformin adása, ha</p> <ul style="list-style-type: none"> – májelégtelenség jelei észlelhetők, – a napi szénhidrátbevitel – pl. fogyókúra céljából – <100 gramm, – hypoxia áll fenn, illetve annak ismételt előfordulásával kell számolni. <p>Ellenjavallt a metformin adása, ha</p> <ul style="list-style-type: none"> – eGFR értéke* <30 ml/min/1,73 m² |
|--|

Egyes források idesorolják a rendszeres alkoholizálást és ismétlődő hasnyálmirigy-gyulladások előfordulását is.

A gyorsan felszívódó (IR) metformin napi dózisa függ az eGFR értékétől (>60 ml/min/1,73 m²: 3000 mg, 45-59 ml/min/1,73 m²: 2000 mg, 30-44 ml/min/1,73 m²: 1000 mg). Az elhúzódozó felszívódású (XR) metformin napi maximális dózisa 2000 mg, a dózis csökkentendő a csökkenő eGFR értékkel összefüggésben.

*eGFR: becsült (estimated) glomerularis filtrációs ráta

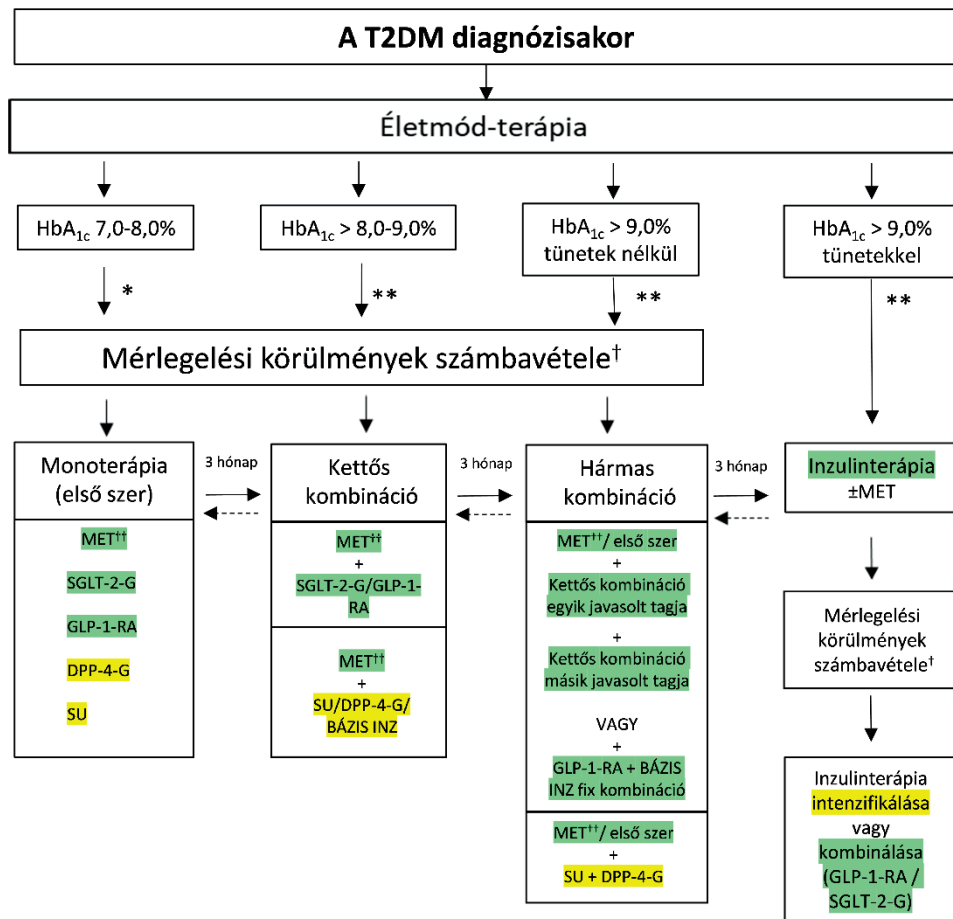
Ateroszklerotikus szívbetegség, szívelégtelenség, illetve krónikus vesebetegség esetén az utóbbi időben vita alakult ki a metformin első választandó antidiabetikumként történő megtartása, vagy az előzőek fennállása esetén helyette igazolt kardiovaszkuláris/renális előnnyel rendelkező SGLT-2 gátló vagy hosszú hatású („nem-prandiális” természetű) GLP-1-RA készítmény választása vonatkozásában. Nem vitás, hogy az ADA-EASD legújabb keletű, 2022. évi konszenzusriportjában a metformin-kezdőterápia egyértelmű, kizárólagos ajánlása már nem szerepel [7]. A jelenlegi hazai szakmai irányelv megtartja a metformin-kezdőterápia ajánlását azzal, hogy kezdőterápiaként javasolja az SGLT-2-gátló vagy GLP-1-RA készítményeket is, metformin-intolerancia vagy -kontraindikáció esetén (az alkalmazási előírásoknak megfelelően). A klinikai gyakorlatban az antihyperglykaemiás farmakoterápia megválasztásakor a mérlegelendő körülmények között kiemelt jelentőségű az ateroszklerotikus kardiovaszkuláris betegség, a szívelégtelenség és az idült vesebetegség jelenléte/hiánya, de természetesen a beteg további klinikai adataira, a tervezett gyógyszer hatására/mellékhatására és a kezelés anyagi vetületére is tekintettel kell lenni (**11. táblázat**).

11. táblázat. A 2-es típusú diabetes mellitus vércukorszint-csökkentő kezelésének választásakor mérlegelendő körülmények

| |
|--|
| <p>Beteg meghatározta szempontok:</p> <ul style="list-style-type: none"> – életkor, várható élettartam, diabétesztartam, – ateroszklerotikus kardiovaszkuláris betegség/kockázati tényező, szívelégtelenség, – renális kockázat és funkció, – testsúly/elhízás, – hyperglykaemia mértéke, – hypoglykaemia kockázata, – szociális környezet, – a beteg preferenciája, anyagi teherbíró képessége. |
| <p>Antidiabetikumtól függő szempontok:</p> <ul style="list-style-type: none"> – glykaemiás hatékonyság és annak tartóssága, – kardiovaszkuláris előny, – renális előny, – hypoglykaemizáló tulajdonság, – testsúlyra gyakorolt hatás, – potenciális mellékhatások, – a kezelés költsége. |

Az újonnan felismert 2-es típusú diabetesz terápiás algoritmusában (2. ábra) zöld színnel kiemelve szerepelnek a preferálandó (javasolt), sárgával a megengedhetően választandó (adható) antidiabetikumok. Az egyes készítmények választásánál a javallatok és ellenjavallatok, az érintett személy diabéteszének és egészségi állapotának – kiemelt jelentőséggel szívelégtelenség, krónikus vesebetegség, illetve ateroszklerotikus szívbetegség fennállásának –, továbbá kéréseinek, egyéni igényeinek gondos mérlegelése kívánatos.

2. ábra. Szakmailag megalapozott terápiás lépések az újonnan felismert 2-es típusú diabetes mellitus (T2DM) antihyperglykaemiás kezelésekor



- * A monoterápiában alkalmazott első gyógyszeres kezelés történhet az életmód-terápia megkezdésével egy időben vagy néhány hónappal később is.
- ** A kettős vagy hármas kombinációs első kezelés, illetve 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

Kiemelt jelentőségűek: Ateroszklerotikus kardiovaszkuláris betegség/kockázati tényező, szívelégtelenség, idült vesebetegség jelenléte/hiánya. További fontos körülmények: testsúlyfelesleg, hypoglykaemia-kockázat, életkor, betegség tartam, gyógyszer-mellékhatás lehetősége, beteg preferenciája és anyagi teherbíró képessége.

††Metformin-intolerancia vagy -kontraindikáció esetén SGLT-2-gátló vagy GLP-1-receptoragonista javasolt, DPP-4-gátló vagy szulfanilurea adható.

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 mérlegelendő akkor is, 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 együttdadása kerülendő.

A hatástani csoportok felsorolása nem jelent sorrendiséget.

A készítményeket színekkel (javasolt, adható) jelöljük.

| | |
|--|---------------------|
| | Javasolt készítmény |
| | Adható készítmény |

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

Ajánlás25

Metformin-intolerancia/ellenjavallat esetén első vércukorszint-csökkentőként más, a törzskönyvi előírás alapján anyagcsere adható antidiabetikum választása javasolt. (A)

A metformin a betegek egy kisebb hányadában – kellemetlen mellékhatásként – gastrointestinalis jellegű panaszokat (hasmenés, hasi panasz) okozhat. A tervezett céldózis fokozatos, lépcsőzetes elérésével a mellékhatás gyakorisága csökkenthető. A metformin XR (extended release) ebben a vonatkozásban kedvezőbb, mint a metformin IR (instant release). A metformin dózisa igazodik a vesefunkcióhoz, GFR <30 ml/min/1,73 m² esetén adása kontraindikált.

Metformin-intolerancia vagy -ellenjavallat esetén a metformin helyett más készítményt indokolt választani. Intolerancia esetén javasolt a szintén első szerként szereplő SGLT-2-gátló, vagy GLP-1-RA (elsősorban orális semaglutid) választása. Ellenjavallat (alacsony eGFR-érték) esetén szem előtt kell tartani, hogy az SGLT-2-gátlók antihyperglykaemiás hatása a GFR csökkenésével összefüggésben mérséklődik, és eGFR <25 ml/min/1,73 m² esetén pl. a dapagliflozin terápia megkezdése nem ajánlott. A GLP-1-RA készítmények eGFR 15 ml/min/1,73 m² értékig adhatók. Alacsony eGFR-érték esetén így előtérbe kerülnek a DPP-4-gátlók, amelyek dóziskorrekcióval (a linagliptin dóziskorrekció nélkül) alacsonyabb GFR esetén is adhatók. Metformin-intolerancia vagy -ellenjavallat esetén a szulfanilureák nem javasoltak, de szintén adhatók.

Ajánlás26

Jelentősebb anyagcsere-károsodás fennállásakor (HbA_{1c} >8,0-9,0%, illetve >9,0%) kezdőterápiaként kettős vagy hármas kombinációs kezelés javasolt. (A) Kifejezett katabolikus tünetek egyidejű észlelésekor inzulinkezelés (±metformin) választása indokolt. (B) Az inzulinterápia megkezdése után a későbbiekben az inzulinterápia szükségességét újra kell értékelni. (E)

2-es típusú diabéteszben az antihyperglykaemiás kezelés a hazánkban rendelkezésre álló antidiabetikumok alkalmazásával történik (**12. táblázat**). Mindig figyelemmel kell lenni az választandó készítmény indikációs területére és az esetleges ellenjavallatokra. Egymással való kombinációs lehetőségeiket az alkalmazási előírások szabályozzák.

12. táblázat. A hazánkban 2022 végén elérhető antidiabetikumok hatástani felosztása

| |
|---|
| <p>A. Nem-inzulin természetű vércukorszint-csökkentők</p> <p>1. Inzulinfüggetlen hatásmechanizmusú szerek</p> <p>a) Orális antidiabetikumok</p> <ul style="list-style-type: none"> – inzulinhatást erősítő szerek <ul style="list-style-type: none"> – metformin* – pioglitazon** – inzulin-elválasztást serkentő készítménycsoportok <ul style="list-style-type: none"> – hagyományos szekretagóg szerek <ul style="list-style-type: none"> – szulfanilureák (gliclazid, glimepirid, gliquidon, glipizid, glibenclamid) – glinidek (repaglinid; a nateglinidet 2022-ben törölték a törzskönyvből) – inkretin mechanizmusú szerketagóg szerek <ul style="list-style-type: none"> – DPP-4-gátlók (sita-, vilda-, lina-, saxa-, alogliptin) – orális GLP-1-RA (semaglutid) <p>b) Parenterális antidiabetikumok</p> <ul style="list-style-type: none"> – GLP-1-RA (inkretin hatásmechanizmusú szerek) <ul style="list-style-type: none"> – rövid hatásúak (exenatid napi 2x, lixisenatid) – hosszú hatásúak (exenatid heti 1x, lira-, dula-, semaglutid) <p>2. Inzulinától független hatásmechanizmusú szerek:</p> <ul style="list-style-type: none"> – SGLT-2-gátlók (dapa-, empa-, ertugliflozin) – alfa-glukozidáz-gátlók*** |
| <p>B. Inzulinok</p> |

* a biguanidok egyetlen képviselője hazánkban;

** a tiazolidindionok Európában egyedülként forgalmazott képviselője, hazánkban forgalmazását 2019-ben beszüntették (kivéve az egyetlen pioglitazon/alogliptin fix kombinációt);

*** hazánkban közülük csak az akarbóz van regisztrálva.

A fix kombinációjú orális készítmények, illetve a fix kombinációjú GLP-1-RA + inzulinanalóg injektábilis készítmények az egyes összetevőik jellegzetességeit együttesen hordozzák.

A semaglutid heti 1x injektábilis készítményként és – naponkénti bevétellel – tablettás kiszerezésben is elérhető.

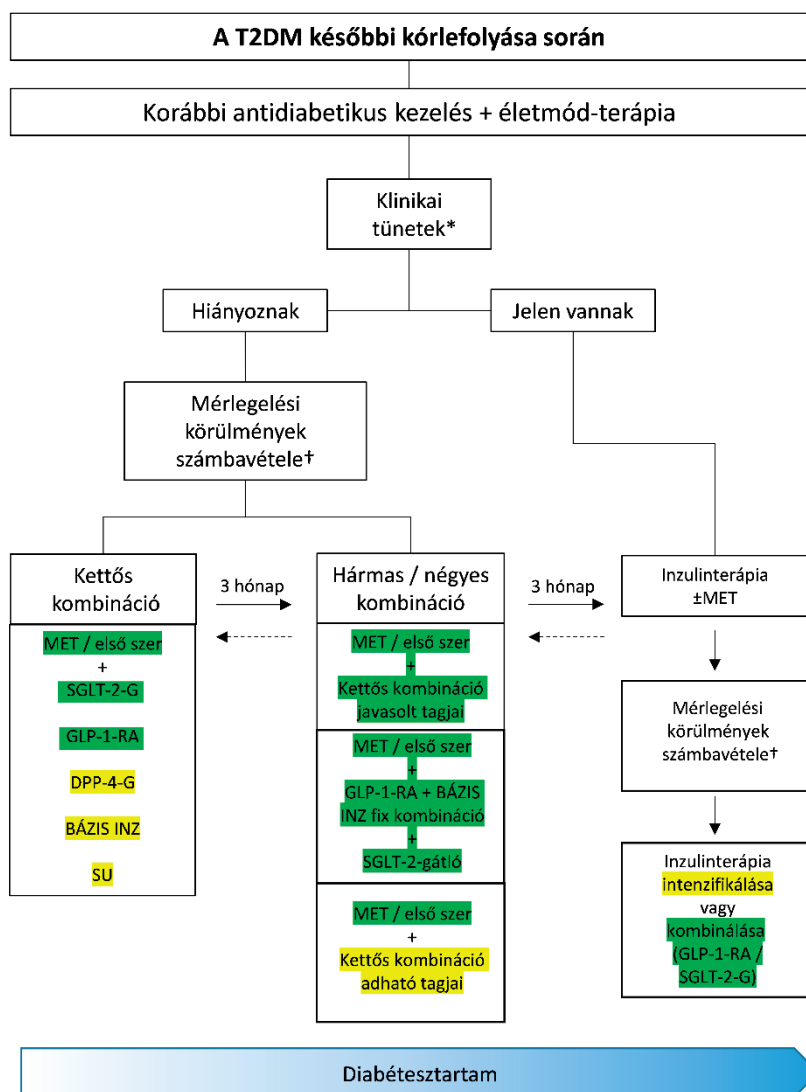
Az akarbóz és a prandiális glukózregulátor repaglinid hazai forgalma marginális, azokat az algoritmusábrákban nem szerepeltetjük.

Ajánlás27

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 ateroszklerotikus kardiovaszkuláris betegség/kockázati tényező, a szívelégtelenség fennállása, vagy ezek hiánya, illetve a renális protekció szükségessége a terápiaválasztás kiemelt jelentőséggel rendelkező mérlegelési szempontjai közé tartoznak. (A)

Már megkezdett vércukorszint-csökkentő kezelés folytatásakor az anyagcsere kívánttól elmaradó állapota esetén a **3. ábra** szerint kettős vagy hármas (olykor négyes) antidiabetikum-kombinációra való áttérés indokolt. A farmakoterápia javasolt hatástani csoportjait zöld, az adható készítményeket tartalmazó hatástani csoportokat sárga színek jelzi. Ateroszklerotikus kardiovaszkuláris betegség/kockázati tényező, szívelégtelenség, vagy renális protekció szükségességének fennállása esetén a terápiamódosítás az aktuális HbA_{1c}-értéktől függetlenül mérlegelendő akkor, ha az aktuális terápia nem tartalmazott kardiovaszkuláris/renális szempontból dokumentáltan előnyös készítményt. Jelentősége van azonban a választandó készítmény testsúlyra gyakorolt hatásának és a hypoglykaemia-kockázatnak is.

3. ábra. Szakmailag megalapozott antihyperglykaemiás terápiás lépések a 2-es típusú diabetes mellitus (T2DM) évekre elnyúló kórlefolyása során



†Mérlegelési körülmények

Kiemelt jelentőségűek: Ateroszklerotikus kardiovaszkuláris betegség/kockázati tényező, szívelégtelenség, idült vesebetegség jelenléte/hiánya. További fontos körülmények: testsúlyfelesleg, hypoglykaemia-kockázat, életkor, betegségstartam, 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 **terápiamódosítás** az aktuális HbA_{1c} -értéktől függetlenül mérlegelendő akkor is, 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 egyúttadása kerülendő.

A hatástani csoportok felsorolása nem jelent sorrendiséget.

A készítményeket színekkel (javasolt, adható) jelöljük.



Javasolt készítmény



Adható készítmény

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

Ajánlás28

2-es típusú diabéteszben igen nagy, vagy nagy kardiovaszkuláris kockázat esetén az antihyperglykaemiás kombinált farmakoterápiának kardiovaszkuláris szempontból előnyös készítményt (GLP-1-RA-t vagy SGLT-2-gátlót) indokolt tartalmaznia. (A)

A kardiovaszkuláris kockázat becslése az ESC besorolása alapján történik (lásd A témaválasztás indoka c. fejezet, 1. táblázat).

A GLP-1-RA hatástani csoporton belül olyan készítmény választandó, amelynek kardiovaszkuláris előnyét megfelelően kivitelezett, randomizált, kontrollált tanulmány eredménye igazolja. Ennek a kritériumnak hazánkban a liraglutid, a semaglutid és a dulaglutid felel meg. Az SGLT-2-gátló hatástani csoporton belül dokumentált kardiovaszkuláris előnnyel hazánkban a dapagliflozin és az empagliflozin rendelkezik. Ezeknek a készítményeknek a választása a kombinációs kezelésben ezért indokolt.

Ha bármely okból eredően GLP-1-RA nem választható, akkor SGLT-2-gátló adása jön szóba, és fordítva, ha bármely okból nem adható SGLT-2-gátló, akkor GLP-1-RA készítmény választandó.

A diabétesz kórlefolása során hármas vagy négyes kombináció szükségessége esetén a GLP-1-RA kombinálható SGLT-2-gátló adásával, bár ennek a terápiás kombinációnak kardiovaszkuláris előnyét célzott vizsgálatban még nem tesztelték.

Ajánlás29

2-es típusú diabéteszben szívelégtelenség esetén az antihyperglykaemiás kombinált farmakoterápiának SGLT-2-gátló készítményt indokolt tartalmaznia. (A)

A szívelégtelenség kórisméjének megállapítása a klinikai tünetek mellett a biomarker (nátriuretikus peptidek) emelkedésén és az echocardiographia leletén alapul (lásd A témaválasztás indoka c. fejezet, 2. táblázat).

A szívelégtelenség kezelése a hazánkban elérhető három SGLT-2-gátló készítmény közül 2022 végén a dapagliflozin és az empagliflozin indikációs körében szerepel, ezért kardiológiai indikációval is lehetséges azok választása. A legújabb eredmények alapján mind a dapagliflozin, mind az empagliflozin a bal kamra funkciótól (ejekciós frakció számszerű értékétől) függetlenül csökkentik a szívelégtelenséget és több más kardiovaszkuláris végpontot. A klinikai diabetológiai gyakorlatban a készítmény indikálásakor nem szabad megfigyelésünk az indikáció pontos szövegéről és a támogatott formában történő rendelés szabályáról. Ha diabéteszhez társuló szívelégtelenség SGLT-2-gátló adását indokoltá teszi, de a készítmény valamely ok miatt nem adható, akkor helyette GLP-1-RA választása javasolt.

Ajánlás30

2-es típusú diabéteszben idült vesebetegség, a renális védelem prioritása esetén az antihyperglykaemiás kombinált farmakoterápiának SGLT-2-gátló készítményt indokolt tartalmaznia. (A)

A 2-es típusú diabéteszhez társuló vesebetegség stádiumáról az eGFR-érték és az albuminuria meghatározásával tájékozódhatunk (lásd A témaválasztás indoka c. fejezet, 3. táblázat).

Az SGLT-2-gátlók nefrológiai jellegű protektív hatását több, megfelelően tervezett randomizált kontrollált vizsgálat (dapagliflozin: DAPA-CKD, empagliflozin: EMPA-KIDNEY) dokumentálta, ezért indokolt, hogy ezek a készítmények az idült vesebetegség kombinált farmakoterápiájának részét képezzék [43]. Diabéteszhez társuló vesebetegség esetén a választáskor tekintettel kell lennünk az eGFR-értékre, és a támogatotti formában történő rendelés szabályaira. Csökkenő eGFR-érték esetén az SGLT-2-gátlók nefroprotektív hatása nem vesz el, de az antihyperglykaemiás hatás fokozatosan gyengül.

Ha vesebetegségben bármely okból nem adható SGLT-2-gátló, akkor helyette GLP-1-RA adása jön szóba, bár ennek a hatástani csoportnak a renális előnyös tulajdonságai mérsékeltebbek az SGLT-2-gátlókéhoz viszonyítva. Részleteket illetően lásd „A vesefunkció jelentősége, a vesevédelem lehetőségei” c. fejezetet.

Ajánlás31

A 2-es típusú diabéteszben bevezetett terápiás törekvések a diabétesz remisszióját is eredményezhetik. A remisszió újkeletű, nemzetközi konszenzuson nyugvó kritériumrendszerének hazai bevezetése indokolt. (A)

A 2-es típusú diabéteszben szenvedő betegek egy részében a glykaemiás kontroll spontán, vagy valamilyen intervenció (farmakoterápia, bariátriai sebészet) eredményeképpen oly mértékben javulhat, hogy a vércukorértékek a normális tartományba kerülnek és tartósan ott maradnak a farmakoterápia beszüntetését követően is. Ezzel a lehetőséggel napjainkban egyre gyakrabban találkozhatunk, részben a korszerű antihyperglykaemiás szerek, részben a bariátriai sebészet elterjedésével összefüggésben. A szakirodalomban nem volt egységesség ennek a jelenségnek az elnevezését, kritériumait és értelmezését illetően. Az ADA ezért 2021-ben szakértői megbeszélést kezdeményezett, amelyen több szakmai társaság (ADA, EASD, Diabetes UK, Endocrine Society, Diabetes Surgery Summit) szakértői vettek részt. A konszenzussal kialakított álláspont négy szaklapban szimultán jelent meg [51]. A konszenzusriport szerint a diabétesz remissziója az alábbi kritériumok alapján állapítható meg:

- A 2-es típusú diabéteszben megfigyelhető, közel normális helyzetet eredményező, tartós metabolikus javulás elnevezésére a diabétesz remissziója megnevezés ajánlott.
- A remisszió kritériuma a $HbA_{1c} < 6,5\%$ értéke, amely spontán, vagy valamilyen intervenció eredményeképpen alakul ki, s az tartósan kimutatható a szokásos antihyperglykaemiás kezelés legalább 3 hónapra terjedő felfüggesztését követően is.
- Ha bármely okból eredően a HbA_{1c} vizsgálata nem eredményez megbízható adatot, akkor az éhomi vércukor $< 7,0$ mmol/l, vagy a CGM-mel becsült átlagos $HbA_{1c} < 6,5\%$ értéke helyettesítő kritériumként használható.
- A remissziót dokumentáló HbA_{1c} -értéket az intervenció előtt és után vizsgálni kell (a második vizsgálat az intervenció megkezdése és bármely glukózcsökkentő gyógyszer adásának beszüntetése után, legalább 3 hónap elteltével történjen).
- A remisszió tartósságának megítélése érdekében ezt követően a beteget legalább évente egyszer ellenőrizni szükséges, ekkor a diabétesz esetleges szövődményei is vizsgálandók.

Ajánlás32

Az antidiabetikus kezelés megválasztásakor törekedni kell arra, hogy a javasolt antihyperglykaemiás farmakoterápia egyénre szabott legyen. (E)

A kiemelt jelentőségű mérlegelési szempontokat (kardiovaszkuláris kockázat, szívelégtelenség jelenléte/hiánya, renális protekció) és több fontos további mérlegelési körülményt, illetve az antidiabetikumcsoportok főbb jellemzőit a 13. táblázat tartalmazza.

13. táblázat. A 2-es típusú diabétesz antihyperglykaemiás kezelésekor mérlegelendő körülmények és a 2022 végén hazánkban használatos hatástani csoportok főbb jellemzői

| | MET | SGLT-2-G | GLP-1-RA | DPP-4-G | SU | INZ |
|---|--------------|--------------|---------------------|------------------|---------|---------|
| ASCVD esetén | előnyös | előnyös* | előnyös** | ↔ | ↔ | ↔ |
| Szívelégtelenség kockázata | nem változik | csökken*** | mérsékelten csökken | nem változik**** | ↔ | ↔ |
| Renális protekció | ↔ | igazolt | igazolt | ↔ | ↔ | ↔ |
| Antihyperglykaemiás hatás | ↑↑-↑↑↑ | ↑↑-↑↑↑ | ↑↑↑ | ↑↑ | ↑↑ | ↑↑↑ |
| Hypoglykaemia-kockázat | nem változik | nem változik | nem változik | nem változik | nő | nő |
| 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 esetében igazolt, ** liraglutid, dulaglutid, semaglutid esetében igazolt, ***empagliflozin, dapagliflozin, ertugliflozin esetében igazolt, **** kivétel a saxagliptin (a SAVOR TIMI vizsgálatban a szívelégtelenség miatti hospitalizáció

kockázatának növekedését figyelték meg), 2022 végén a sitagliptin és vildagliptin generikus készítményei elérhetőkké váltak, ami a korábbi kezelési költséget csökkentette

ASCVD: ateroszklerotikus kardiovaszkuláris betegség, **MET:** metformin, **SGLT-2-G:** SGLT-2-gátló, **GLP-1-RA:** GLP-1-receptoragonista, **DPP-4-G:** DPP-4-gátló, **SU:** szulfanilurea, **INZ:** inzulin

Az új hatástani csoportok (DPP-4-gátlók, SGLT-2-gátlók, GLP-1-RA-k) kardiovaszkuláris/renális kockázatot befolyásoló tulajdonságait az úgynevezett kardiovaszkuláris biztonságossági vizsgálatokból ismerhettük meg [160]. Hasonló jellegű, de más indíttatású klinikai vizsgálatok hosszabb ideje használatos készítmények (metformin, szulfanilureák, inzulin) esetében is rendelkezésre állnak. A 12. táblázatban feltüntetett hatástani csoportok fontosabb tulajdonságait randomizált, kontrollált klinikai vizsgálatok eredményei támasztják alá.

A **metformin** 65 éve áll a klinikusok rendelkezésére. Kardiovaszkuláris biztonságosságát újabb vizsgálatok – pl. a UKPDS elhízott betegek metformin kezelését vizsgáló, immár 44 éves követési adatai – is megerősítették [150]. Előnyös, mind szélesebb körben feltaruló pleiotrop hatásspektrummal rendelkezik [161, 162, 163].

Az **SGLT-2-gátlók** csoportján belül az EMPA-REG OUTCOME vizsgálat [164] az empagliflozin keringési eseményeket csökkentő hatását, a DECLARE [165] a dapagliflozin kardiovaszkuláris biztonságosságát igazolta. A DAPA-HF [166] azt is demonstrálta, hogy csökkent ejekciós frakcióval járó szívelégtelenségben a dapagliflozin szívelégtelenséget vagy kardiovaszkuláris halálozás kockázatát csökkentő markáns hatása nemcsak 2-es típusú diabéteszben, hanem abban nem szenvedők körében is igazolható. A DELIVER vizsgálat [167] megtartott ejekciós frakciójú szívelégtelenségben szenvedők körében zárult hasonlóan kedvező eredménnyel. A DAPA-CKD vizsgálat azt dokumentálta, hogy dapagliflozin szedése a cukorbetegség fennállásától függetlenül a placebohoz képest szignifikáns mértékben csökkentette az eGFR legalább 50%-os romlását, vagy a végstádiumú vesebetegség kialakulását [168]. Az empagliflozin a szívelégtelenség előnyös befolyásolását igazolta a csökkent és megtartott szívelégtelenségben szenvedők körében (EMPEROR-Reduced és EMPEROR-Preserved vizsgálatok [169, 170]), míg a renális előnyt az erre a célra tervezett EMPA-KIDNEY dokumentálta, bár ez utóbbi indikációval a készítmény nem rendelkezett 2022 végén [171]. Az ertugliflozinnal végzett VERTIS CV adatai szerint az ertugliflozin előnyös befolyásolja a szívelégtelenséget és a renális funkció romlását [172], de ezzel az indikációval a készítmény nem rendelkezett 2022 végén. A rendelkezésre álló adatok alapján a szívelégtelenség kockázatát csökkentő és a vesevédő tulajdonság az SGLT-2-gátlók csoport hatásának tekinthető [173].

A **GLP-1-RA** csoportban a LEADER [174], a SUSTAIN-6 [175], a PIONEER-6 [176] és a REWIND [177] vizsgálatok a liraglutid, a semaglutid és a dulaglutid kardiovaszkuláris előnyét dokumentálták. Az ELIXA [178] a lixisenatid, az EXSCEL [179] a heti egyszer adandó exenatid kardiovaszkuláris biztonságosságát igazolta.

A **DPP-4 gátlók** – bár a saxagliptin (SAVOR-TIMI), az alogliptin (EXAMINE), a sitagliptin (TECOS) és a linagliptin (CARMELINA, CAROLINA) kardiovaszkuláris biztonságosságát a kardiovaszkuláris kimenetelt vizsgáló tanulmányok dokumentálták [180, 181, 182, 183, 184] – az utóbbi néhány évben fokozatosan háttérbe szorultak miután kardiovaszkuláris/renális előny nem volt igazolható ezekben a vizsgálatokban. A hatástani csoport képviselői az erőteljesebb glykaemiás hatású, szélesebb pleiotrop hatással és kardioresztázis előnnyel rendelkező GLP-1-RA és SGLT-2-gátló csoporttal szemben fokozatosan háttérbe kerültek. Megemlítendő, hogy a SAVOR-TIMI vizsgálatban a saxagliptin (vs. placebo) a szívelégtelenség miatti hospitalizáció szükségességét statisztikailag értékelhetően növelte. A vildagliptinnal és metforminnal végzett VERIFY vizsgálat igazolta, hogy újonnan felismert 2-es típusú diabéteszben a primer, korai kettős kombinációs kezelés metabolikus hatékonysága kifejezettebb és tartósabb, mint a metformin-monoterápiával induló, lépcsőzetes kombinációs kezelési elv szerint folytatott kezelés [185].

A **szulfanilurea-készítmények** hagyományos inzulinszekretagóg szerek. Választásuk vércukorszinttől független inzulin-elválasztást fokozó és ezáltal fokozott hypoglykaemia-kockázattal járó, súlygyarapodást elősegítő természetük folytán kevésbé tanácsolható [5]. A szulfanilurea-csoporton belül egyedi előnyei révén gliclazid választása célszerű [186]. Kedvezőtlen keringési hatásoktól mentes a funkcionálisan pancreas-szelektív természetű glimepirid is [186]. A CAROLINA vizsgálatban a kardiovaszkuláris biztonságosság szempontjából a glimepirid és a linagliptin között nem mutatkozott értékelhető különbség [184]. Gliquidon választása nem-renális eliminációja révén beszűkült veseműködés esetén képezheti mérlegelés tárgyát [186].

Az **inzulin** adása 2-es típusú diabéteszben – a heveny metabolikus dekompenzáció eseteitől eltekintve – napjainkban egyre kevésbé választott kezelési forma. Ennek oka részben a parenterális beviteli móddal, a hypoglykaemia-kockázat és a testsúly növekedésével kapcsolatos. A háttérbe szorulást ugyanakkor az új, innovatív készítmények hatásossága, étvágy- és testsúlycsökkentő tulajdonsága és kardiovaszkuláris/renális előnye is magyarázza. A 2-es típusú diabétesz inzulinterápiájával kapcsolatos részletek az Ajánlás34 – Ajánlás37 részben lelhetők fel.

Ajánlás33

Vércukorszint-csökkentő kombinációs terápia megválasztásakor az összetevők egyedi sajátosságainak figyelembevétele kívánatos. (C)

Fontos annak szem előtt tartása, hogy két vagy három vércukorszint-csökkentő készítmény együttes adása egymás hatását erősítheti (pl. metformin és GLP-1-RA, 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 inzulinelválasztást erősítő természete, experimentálisan, illetve humán közvetett adatok alapján igazolt bétasejt kímélő hatás fennállása vagy hiánya, az érintett személy tápláltsági állapota, életkora, társbetegségei, a választandó készítmény keringési kockázatot, atherogenesis befolyásoló tulajdonsága stb.) segíti [5].

Az előzőekben részben már érintett vércukorszint-csökkentő hatástani csoportok főbb jellegzetességei az alábbiak szerint foglalhatók össze.

Metformin

Hatása részben a microbiomon keresztül, részben a máj glukózkibocsátásának csökkentésén keresztül valósul meg, alkalmazása csökkenti az egész test inzulinrezisztenciáját. 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 diszkomfortpanaszok, lágyabb széklet, hasmenés, igen ritkán B₁₂-vitaminhiány – és annak klinikai következményeként hátsókőteg-károsodás, funicularis myelosisra emlékeztető kép – fordulhatnak elő. A hasi panaszok kis kezdőadag (500 mg) alkalmazásával, s fokozatos dózisémeléssel nagyrészt elkerülhetők. Enyhe panaszok esetén kísérlet tehető napi egyszer, lefekvéskor egy adagban beveendő, elhúzódó hatóanyag-felszabadulást biztosító (extended release) készítményváltozattal. Önmagában adva nem okoz hypoglykaemiát. Maximális napi adagja 3000 mg – az elhúzódó hatóanyagkioldódású (XR) változat esetében 2000 mg –, de 2250 mg napi adag felett a dózishatás-görbe ellapul. Jódos kontrasztanyaggal történő radiológiai vizsgálat előtt 48 órával a metformin elhagyandó, az újratekérés a vizsgálat után 24-48 órával történhet. A metformin fenntartása – intolerancia, ellenjavallat hiányában – a 2-es típusú diabétesz egész tartama alatt javasolt [157, 158]. Adása előnyeit és az óvatossági előírások betartása mellett történő adagolása biztonságos voltát szem előtt tartva a veseműködés adását korlátozó határértékét néhány évvel ezelőtt lejjebb szállították: metformin 30 ml/min/1,73 m² eGFR értékig adható. A metformin azonnal oldódó (IR) változata 30-45 ml/min/1,73 m² tartományban csak csökkentett dózisban (maximum napi 1000 mg), 45-59 ml/min/1,73 m² tartományban pedig maximum 2000 mg/nap dózisban adható. XR-formulációval történő terápiakezdés eGFR <45 ml/min/1,73 m² esetén nem javasolt, a már megkezdett kezelés folytatása –1000 mg-os napi dózisban – egyéni mérlegelést igényel [187].

Inkretinhatású szerek (DPP-4-gátlók, GLP-1-RA-k)

Az inkretinhatású szerek közé a DPP4-gátlók és a GLP-1-RA-k tartoznak. A DPP-4-gátlók a GLP-1 inaktiválását végző DPP-4-enzim blokkolása révén tartósan az élettanihoz közeli inkretinszintet biztosítanak. A GLP-1-RA-k ezzel szemben olyan strukturálisan módosított peptidok, 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-RA-k testsúlycsökkentő (2-7 kg) hatásúak. A GLP-1-RA-k hatástartamuk függvényében (rövid>hosszú) lassíthatják a gyomorürülést. A vércukorszint-csökkentés glukózfüggő mechanizmusa révén alkalmazásukkor a hagyományos inzulinszekretagog szerekéhez képest alacsonyabb a hypoglykaemia kialakulásának kockázata.

A **DPP-4-gátlók** mindegyike (alogliptin, linagliptin, sitagliptin, saxagliptin, vildagliptin) adható monoterápiában is, más vércukorszint-csökkentőkkel való kombinálhatóságuk a törzskönyvi előírások függvényében változik. Beszűkült veseműködés esetén a napi dózis csökkentendő ez alól kivétel a linagliptin, amely esetében dózismódosításra nincs szükség egészen alacsony eGFR-értékig.

A **GLP-1-RA-k** közül a rövidhatású változatok esetében dózisztitrálás szükséges. A naponta kétszer adandó exenatid esetében a kezdő adag 2 x 5 µg, ami panaszmentesség esetén négy hét elteltével 2 x 10 µg-ra emelhető. A lixisenatid kezdőadagja 1 x 10 µg, amit két hét elteltével 1 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 gyógyszer szint 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 [188, 189, 190]. A korábbi injektábilis semaglutid mellett 2021-ben elérhetővé vált a semaglutid per os adható, tablettás változata is. A napi dózist fokozatosan kell felépíteni (1x3 mg – kezdőadag, 1x7 mg – átlagos felnőtt dózis, majd 1x14 mg – maximális felnőtt dózis, havonta emelkedve) a potenciális gastrointestinalis mellékhatás elkerülése/csökkentése érdekében. A gyógyszer csak üres gyomorból szívódik fel megbízható módon, erre a körülményre a betegek figyelmét mindig fel kell hívni.

SGLT-2 gátlók

A vesék proximális tubulusainak S1 szegmentumában elhelyezkedő nátrium-glukózkotranszporter (SGLT)-2 reverzibilis gátlása útján fokozzák a glukozuriát. Vércukorszint-csökkentő hatásuk független mind az inzulinelválasztástól, mind az inzulinhatástól. Rendszeres adásuk esetén napi 70 gramm glukóz ürülhet a szervezetből [191]. Hazánkban a dapagliflozin, az empagliflozin és az ertugliflozin érhető el. Monoterápiában átlagos HbA_{1c}-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 empaglifloziné 1 x 10 mg vagy 1 x 25 mg, az ertuglifloziné pedig napi 1 x 5 mg vagy 1 x 15 mg. Kellemetlen, de ártalmatlan mellékhatásként a genitális mikotikus infekciók gyakoribb voltát figyelték meg. Ritka, de súlyos szövődményként euglykaemiás ketoacidosis alakulhat ki [192].

Szulfanilureák

Az étkezésre bekövetkező inzulinelválasztás 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 a funkcionálisan pancreas-szelektív glimepirid) és nem-szelektív – más szövetek, elsősorban a kardiovaszkuláris rendszer szulfanilurea-receptoraihoz (káliumcsatornáikhoz) is kötődő vegyületeket (az összes többi készítmény). Ez utóbbiak a glimepirid kivételével gátolják az ischaemiás prekondicionálás mechanizmusát. Választásuk (gliclazid, glimepirid; beszűkült veseműködés esetén gliquidon) elsősorban finansiális gondok felmerülésekor jöhet szóba, ha a hypoglykaemia kockázat alacsony [183, 193]. A GUIDE vizsgálat adatai szerint a gliclazid MR a hypoglykaemia-kockázat szempontjából kedvezőbb, mint a glimepirid [194]. A gliclazid (kivételes esetben a glibenclamid) adásának speciális területét képezheti a MODY típusú diabetesz [82].

Inzulin

A 2-es típusú diabeteszben szóba jövő inzulinterápiát az Ajánlás34 – Ajánlás37 rész tekinti át.

Kettős, GIP/GLP-1-RA-k

A 12. táblázatban nem szereplő hatástani csoport (miután 2022-ben hazánkban nem érhető el). Indokolt azonban röviden említeni, miután első képviselőjét (tirzepatid) a 2-es típusú diabetesz kezelésére az Egyesült Államokban 2022-ben már regisztrálták, az Európai Unió 2022 második felében szintén befogadta a készítményt. Remélhető ezért, hogy ez a készítmény a terápiás palettát a közeljövőben már hazánkban is bővítheti.

AGLP-1 inzulin-és glukagonelválasztást érintő hatásai egészségesekben és 2-es típusú diabeteszben már hosszabb ideje jól körvonalazottak, a GIP hatásainak diabeteszben való érvényesüléséről alkotott korábbi ismereteink új megfigyelések tükrében alapvetően módosultak. A korábbi állásponttal szemben – miszerint inzulinelválasztást serkentő hatása nem érvényesül –, az újabb ismeretek azt támasztják alá, hogy a GIP az inzulinszekréció és a glukagonelválasztás szabályozásában úgynevezett „bifunkcionális vércukorstabilizáló tényezőként” viselkedik. Nem-cukorbeteg személyeken, a vércukorszint étkezéseket követő emelkedésekor erőteljesen serkenti az inzulinszekréciót, de nem hat a glukagonelválasztásra (sőt, gátolja azt). Éhezéskor, vagy hypoglykaemia fellépése esetén azonban fokozza a glukagon release-t (míg az inzulinelválasztás változatlan marad). Ez a felismerés vezetett a két inkretinreceptor egyidejű stimulálásának, a „twincretin” alkalmazásának gondolatához: az inzulintermelés serkentése tekintetében erősíthetik egymás hatását, a zsírszöveti hatások tekintetében pedig – a GLP-1 ebben a tekintetben neutrális, a GIP lipotrop természete – kiegészítheti egymást. Az elsőként az Egyesült Államokban regisztrált készítmény a tirzepatid úgynevezett kiegyensúlyozatlan duális agonista, erőteljesebb GIP-hatással. A regisztrációhoz szükséges randomizált kontrollált vizsgálatok (SURPASS, SURMOUNT) során anyagcsere-javító és testsúlycsökkenést elősegítő természete

erőteljesebbnek bizonyult a metaanalízisek alapján ebben a tekintetben leghatékonyabbnak talált semaglutidénál. Az eddigi megfigyelések szerint keringési hatások tekintetében biztonságos, de kemény végpontú kardiovaszkuláris biztonságossági tanulmányok eredménye még nem áll rendelkezésre. Parenteralisan, subcutan injekció formájában alkalmazandó, hetente egy alkalommal, fokozatos dózisémeléssel [195, 196, 197].

Kezelés inzulinnal 2-es típusú diabéteszben

A jelenlegi fejezet áttekinti a 2-es típusú diabéteszben alkalmazható inzulinterápia általános elvét (amely napjainkra sokat változott a korábbi évekhez képest), a fejezet az inzulinterápia válfajaival, illetve kombinációs kezelési lehetőségeivel folytatódik, majd a komplex inzulinkezelési rendszerek deeszkalációjának kérdéskörével zárul.

Ajánlás34

2-es típusú diabéteszben a GLP-1-RA terápia preferálandó az inzulinkezeléssel szemben, ha a beteg körülményeinek mérlegelése nyomán a GLP-1-RA készítményre épített terápiás rezsim ténylegesen megvalósítható. (A)

Hosszú éveken keresztül széles körben elterjedt volt az a terápiás megfontolás, hogy olyan esetekben, amikor életmódkezelés + orális antidiabetikum megfelelő javallattal és adagban történő alkalmazása három hónap elteltével sem biztosítja a kívánt glykaemiás kontrollt (HbA_{1c} 6,0–8,0%), felmerül az inzulinkezelés bevezetésének szükségessége. Napjainkban azonban más terápiás megoldási lehetőségek kerültek előtérbe az új, innovatív antidiabetikumok elérhetősége révén. Az a nézet alakult ki, hogy az inzulinkezelés indítását érdemes a diabétesz kórfolyásának minél későbbi szakaszára eltolni, mivel az új antidiabetikumok egy része jobb terápiás opciót biztosíthat. Elsősorban az injektábilis, nem-inzulinszerű készítmények (GLP-1-RA-k) jelentenek terápiás alternatívát, mert hosszú ideig jó anyagcserehelyzetet biztosítanak, az inzulinra jellemző előnytelen mellékhatások (testsúlygyarapodás, hypoglykaemia-kockázat növekedése) nélkül [188]. Egyes készítményeknél kardiovaszkuláris/renális előny várható, ami fontos mérlegelési körülmény. Egyre több hazai tapasztalat áll rendelkezésre a GLP-1-RA + bázisinzulin-analóg fix kombinációval is, amely szintén a teljes inzulinterápiára való fordulás érdemi alternatíváját jelenti.

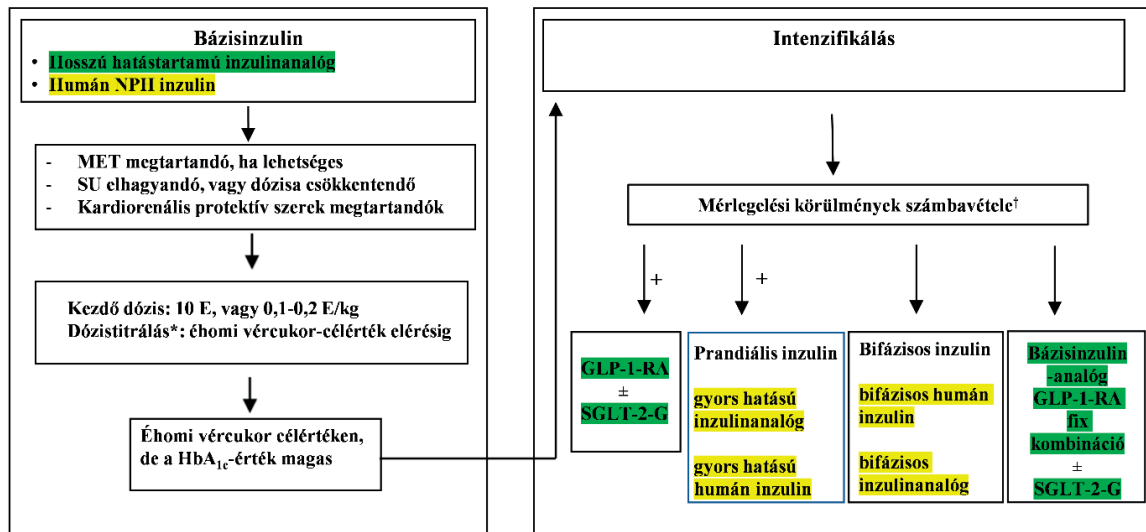
Ajánlás35

A 2-es típusú cukorbetegségben szenvedők körében az inzulinkezelés számos válfaja közül lehet választani, a mérlegeléskor mindig figyelembe kell venni az adott beteg egyéni tulajdonságait, körülményeit. (E)

Már évek óta mérlegelni indokolt az életkort, a várható életkilátásokat, a diabétesz 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) évekkel ezelőtt népszerű volt, de a stabil életvitelű betegek körében helye lehet a konvencionális inzulinterápiának, illetve a szemi-intentív és prandiális premix rezsimnek is. A betegek kis hányadában végül ICT (intenzív konzervatív inzulinterápia) felépítésére is sor kerülhet. Függetlenül attól, hogy egy 2-es típusú cukorbeteg esetében végül milyen inzulinkezelési rezsim mellett születik döntés, a korábbi metforminterápia megtartása indokolt, ha nincs mellékhatás vagy kontraindikáció. A korábbi szulfanilurea elhagyandó, vagy a dózis jelentősen csökkentendő, a hypoglykaemia elkerülése érdekében.

Korábban orális antidiabetikus kezelésben részesülő beteg esetében a kezdő inzulinterápia igen gyakran esti bázisinzulin bevezetését jelenti, ez esetben preferálandók a bázisinzulin-analógok. A dózis fokozatosan titrálendő, ehhez az éhomi vércukorérték alakulása nyújt segítséget. Ha az éhomi vércukor célértéken van, de a HbA_{1c} -érték magas, akkor prandiális inzulin hozzáadása vagy bifázisos (premix) inzulin adása válhat szükségessé. Ebben a stádiumban mérlegelendő a GLP-1-RA és/vagy SGLT-2-gátló hozzáadása vagy GLP-1-RA és bázisinzulin-analóg fix kombináció választása (**4. ábra**). A kezelési lépések kétirányúak, adott esetben a terápiában visszafelé is haladhatunk, ez a terápiás deeszkaláció, ld. Ajánlás38.

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



†Mérlegelési körülmények

Kiemelt jelentőségűek: Ateroszklerotikus kardiovaszkuláris betegség/kockázati tényező, szívelégtelenség, idült vesebetegség jelenléte/hiánya. További fontos körülmények: testsúlyfelesleg, hypoglykaemia-kockázat, életkor, betegségstadium, 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 **terápiamódosítás** az aktuális HbA_{1c} -értéktől függetlenül mérlegelendő akkor is, 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.

* Dózisztitrálás 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

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

A hatástani csoportok felsorolása nem jelent sorrendiséget.

A készítményeket színkóddal (javasolt, adható) jelöljük.

| | |
|--|---------------------|
| | Javasolt készítmény |
| | Adható készítmény |

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

Orális antidiabetikum + bázis inzulin kombinációja (BOT-terápia)

A bázisinzulin-hatás biztosítására 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 100 E/ml, detemir, glargin 300 E/ml, degludek) forgalomba kerülése lehetővé tette a beadás más időpontra helyezését. Alkalmazásuk emellett nemcsak az éhomi, hanem az étkezések előtti (preprandiális) vércukorszintek kedvezőbb alakulását is elősegítheti [199, 200]. A BOT-kezeléstől 8,5%-os HbA_{1c} -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 inzulinszekretagóg hatású szer együttadása a kívánt posztprandiális vércukorcsökkenést nem biztosítja, de az éhomi vércukorszint a beállított kezelés mellett elfogadható. Fenti megfontolás 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 vércukorszint-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 betegeknél választható, ami általában napjában kétszer adott, bifázisos (gyors és intermedier hatástartamú komponens 25/75 vagy 30/70 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 [142].

Bifázisos inzulinanalógok adása 2-es típusú diabetesben

Az inzulinanalógot tartalmazó bifázisos inzulinkészítmények is választhatók a 2-es típusú cukorbeteg kezelésére. Bár adhatók napjában kétszer, reggel, illetve az esti főétkezés előtt, régebben népszerű volt a napi háromszori, a három főétkezéshez kapcsolódó alkalmazásuk. E kezelésmódot intenzív keverékterápiaként (intensive mixture therapy: IMT), vagy prandiális premix kezelésként (prandial premix therapy: PPT) említették. 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 a célszerű [201].

Szemi-intenzív humán inzulinkezelés 2-es típusú diabetes mellitusban

A betegek egy részében régebben úgynevezett szemi-intenzív kezelési módot is választani lehetett, főleg akkor, ha az étkezések között inkább a vacsora volt a hangsúlyos. Ilyenkor reggeli előtt humán bifázisos inzulin, délután öt óra körül gyors hatású és lefekvéskor intermedier típusú humán inzulint választottunk, amivel a vacsoratáji vércukorszint-emelkedés jól kivédhető, s a másnap reggeli, éhomi vércukorérték sem magas. Egy másik kezelési lehetőséget jelentett 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 lényegében kiszorult a gyakorlatból.

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

A 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegek egy részében végül intenzív konzervatív inzulinkezelésre (ICT) kerülhet sor. Az inzulinkezelés intenzifikálása prandiális inzulinanalóggal 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 vércukorszint-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].

Ajánlás36**A 2-es típusú cukorbeteg inzulinkezelési rendszerében az inzulinanalógokat előnyben kell részesíteni a humán inzulinkhoz 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 HbA_{1c} szignifikáns mértékű javulását figyelték meg [202, 203]. 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 [204]. A degludek

ugyanakkor előnyösebb volt, mint a glargin U100 inzulin, mind a BOT-, mind a bázis-bolus kezelési rendszerben [205, 206]. A degludek előnyét a hypoglykaemia-kockázat csökkenése terén a glargin U100 inzulinnal szemben kettős vak, keresztezett vizsgálatban is igazolták [207]. 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 [208, 209, 201, 211]. A glargin és a bioszimiler glargin előírt hasonlóságát megfelelő vizsgálatokkal dokumentálták [212, 213]. A glargin U300 és a degludek BOT-terápiában alkalmazva a nyílt, randomizált BRIGTH 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 [214]. 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 [215]. A CONFIRM vizsgálatban „való világ” adatgyűjtés keretei között jobb anyagcserét és kisebb hypoglykaemia-rátát találtak BOT-kezelésben alkalmazott degludek mellett glargin U300 inzulinhoz képest [216]. A glargin U100 inzulin és a degludek hosszú távú primer kardiovaszkuláris végpontú vizsgálatban kardiovaszkuláris szempontból biztonságosnak, malignitás szempontjából neutrálisnak bizonyult [217, 218].

Ajánlás37

Inzulinkezelésben részesülő 2-es típusú cukorbeteg esetében az inzulinterápia intenzifikálása helyett GLP-1-RA és/vagy SGLT-2-gátló készítménnyel történő kombinációja javasolt, ha azt a társuló körülmények (anyagcserehelyzet, kardiovaszkuláris/renális kockázat, testsúlyfelesleg, hypoglykaemia-kockázat) indokolják. (A)

Ez a kezelési lehetőség a bázisinzulin + GLP-1-RA készítmények szabad vagy fix kombinációjával valósítható meg. Ezek a kezelési rendszerek a bázis inzulin prandiális inzulinnal történő intenzifikálásának alternatíváját jelentik. E kombinált kezelési forma patogenetikai háttere, hogy a bázisinzulin jól kontrollálja az éhomi és étkezési előtti vércukorértékeket, a hozzá adott GLP-1-RA pedig a posztprandiális vércukorérték csökkentését biztosítja [219, 220]. A bázisinzulin, illetve a napi vagy heti adagolású GLP-1-RA szabad kombinációja lehetővé teszi, hogy a kezelés két komponensének dózisa külön-külön változtatható legyen. A kombináláskor a mindenkori gyógyszer alkalmazási előírásában rögzítettek a mérvadók.

A bázis inzulin + GLP-1-RA fix kombinációja a bázisinzulin-kezeléshez képest kedvezőbb glykaemiás kontrollt, alacsonyabb hypoglykaemia-kockázatot és kedvezőbb testsúlyprofilot biztosít [221]. A degludek + liraglutid kombináció kezdő adagja inzulin-naív betegek esetében 10 adagolási egység, korábban bázisinzulint vagy GLP1-RA-t kapó betegek esetében 16 adagolási egység, amely a megelőző három nap éhomi vércukorértékek átlagának megfelelően titrálendő tovább. A degludek + liraglutid fix kombinációval végzett fázis-3 vizsgálat szerint azonos glykaemiás kontrollt eredményezett a bázis-bolus kezeléssel, de testsúlycsökkenést okozott a testsúlynövekedéssel szemben, a napi teljes inzulinigény kisebb volt, és a hypoglykaemia-kockázat csökkent [222]. 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 dózistól 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.

Az inzulinalóggal folytatott bázis-bolus kezelés alternatívája lehet még a GLP-1-RA + prandiális gyors hatású inzulinalóg szabad kombinációja is, melynek előnyeit a dulaglutid és naponta többször adott prandiális lispro-inzulin együttes adásával kapcsolatban igazolták [223].

Mind bázisinzulin, 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 [224, 225, 226].

Ajánlás38

A 2-es típusú cukorbeteg körében – ha a körülmények indokolják, illetve lehetővé teszik – terápiás deeszkaláció javasolt. (B)

A 2-es típusú diabetes mellitus – természetes kórlefolásából adódóan – előrehaladó, progresszív jellegű, idült megbetegedés. Ezzel a ténnyel áll összefüggésben az, hogy az antihyperglykaemiás kezelés során a terápiában

fokozatosan előre kell lépni a megfelelő glykaemiás kontroll biztosítása érdekében. A korábbi szakmai irányelvek egybehangzóan hangsúlyozták, hogy a kezelés intenzifikálása, eszkalációja, a kombinációs terápia fokozatos, lépcsőzetes bevezetése alapvető szükségszerűség a betegek gondozása során. Az utóbbi években azonban kiderült, hogy 2-es típusú diabéteszben helye van az antidiabetikus terápiaiban való visszafelé lépésnek, összetettebb kezelési formák helyett egyszerűbb terápia választásának is. Ez a terápiai deeszkaláció, amelynek lehetőségével napjainkban – a bővülő terápiai lehetőségek nyomán – egyre gyakrabban élünk.

A **14. táblázat** összegzi azokat a klinikai körülményeket, amikor 2-es típusú diabéteszben a terápiai deeszkaláció lehetőségét indokolt mérlegelni [227]. Elsőként a hypoglykaemia kockázatát növelő terápiákat (inzulin, szulfanilurea) kell górcső alá venni. Különösen idős korban, társuló betegségek esetén gyakran „a kevesebb több”, azaz a beteg javát az szolgálja, ha egyszerűbb, könnyebben kivitelezhető, a hypoglykaemia lehetőségét mérséklő kezelési rendszerre való visszalépés mellett döntünk. Hazai adatok szerint a korábbi inzulinrezsimek egyszerűsítése (deeszkalációja) történhet GLP-1-RA és bázisinzulin-analóg fix kombinációjával, jó anyagcserehelyzet esetén. Detektálható C-peptid és relatíve alacsony teljes napi inzulin dózis esetén a napi két, három vagy négy alkalommal adagolt inzulin felváltható a napi egyszeri adagolás fix kombinációval, ami fenntarthatja a megfelelő anyagcsereállapotot, előnyösebb hatása lehet a testsúlyra és csökkentheti a napi inzulinigényt, valamint a hypoglykaemia kockázatát is, a korábbi kezeléshez viszonyítva [228, 229].

14. táblázat. Klinikai körülmények, amikor 2-es típusú diabéteszben a terápiai deeszkaláció lehetőségét indokolt mérlegelni [227]

| | |
|----|---|
| 1. | Bariátriai (metabolikus) sebészeti beavatkozás után |
| 2. | Bármely okból bekövetkező jelentős testsúlyvesztés során |
| 3. | Komplex inzulinterápiaiban részesülő betegek körében, amennyiben – évek óta változatlan a kezelés, de annak indokoltsága kétséges, – újonnan, indokoltan megkezdett a kezelés, de a terápia folytatásának újraértékelése elmaradt, – szülést követően, ha a várandósság alatt vagy pregesztációs gondozás során inzulinterápia kezdésére volt szükség, – az átmenetileg indokolt napi többszöri inzulinadás további szükségességének megítélése elmaradt, pl. sebészeti beavatkozás vagy interkurrens betegség után |
| 4. | Renális funkció romlása |
| 5. | Előrehaladó életkor, komorbiditások megjelenése |
| 6. | A beteg szociális helyzetének romlása |

A jelenlegi szakmai irányelvünkben az antihyperglykaemiás terápia választását szemléltető algoritmusábránál (**2. és 3. ábra**) a nyilak kétirányúak, azaz az előrelépés szükségességét jelző nyilak mellett megtalálhatók a visszalépés lehetőségét szemléltető, ellenirányú nyilak is. Ezt a kétirányú terápiai lépések lehetőségét már a korábbi irányelvünkben is szerepeltettük [44]. Ez azért helyes, mert így kerül az algoritmusábra összhangba a glukózananyagcsere rendelleneségeit (típusokat és stádiumokat) feltüntető alapvető ábrával (**1. ábra**). Látható, hogy a 2-es típusú diabetes mellitus stádiumaival összefüggésben változik a terápia – az anyagcsere-rendellenesség romolhat, stagnálhat, vagy javulhat, amivel összefüggésben a terápia bővíthet, változatlan maradhat, vagy egyszerűsödhet.

A 2-es típusú diabetes mellitus kezelésének életkori vonatkozásai

A 2-es típusú diabetes kezelésének megválasztásakor a mérlegelendő körülmények között szerepel – többek között – az életkor is. Két életkori csoportra – más-más okból eredően – kiemelt figyelmet indokolt fordítani.

Ajánlás39

A fiatal- és középkorú 2-es típusú cukorbetegek gondozására fokozott figyelmet kell fordítani, miután többletmortalitási és -morbidity arányuk rosszabb, mint az idősebb életkorúaké. (A)

Mind hazai, mind nemzetközi adatbázis-elemzések [35, 36, 37] egybehangzóan igazolták, hogy a 2-es típusú cukorbetegek mortalitási és morbiditási mutatói rosszabbak, mint a nem diabéteszes egyénéké. Az úgynevezett többletmortalitási és -morbidity hányados értéke (mortalitás vagy morbiditás 2-es típusú diabéteszben/nem-diabéteszben) fordított összefüggésben áll az életkorral, azaz a fiatal- és középkorú 2-es cukorbetegek többletmortalitási és -morbidity arányszáma nagyobb, mint az idősebb életkorúaké. További gond, hogy

az ezredforduló után a naptári évek növekedésével a trend nem javult, hanem romlott. Mind ez arra utal, hogy napjainkban fokozott figyelmet kell fordítani a fiatal- és középkorú 2-es típusú cukorbeteg gondozására annak érdekében, hogy ezt a rossz trendet megállítani, majd megfordítani lehessen.

Ajánlás40

Idős vagy nagyon idős korban a 2-es típusú diabetes mellitus kezelésének általános szabályai mellett speciális szempontokat is figyelembe kell venni. (A)

Az idős (konszenzus alapján >65 év) vagy nagyon idős (>80 év) cukorbeteg aránya a teljes cukorbeteg-populáción belül jelentős, az utóbbi egy-két évtizedben növekvő jellegű, ezt hazai adatbázis-elemzés is igazolta [23].

A kórismézéskor fontos tudni, hogy a diagnosztikai kritériumok (**5. táblázat**) nem életkorfüggőek, azok tehát magas életkorban is érvényesek. Tisztában kell lenni ugyanakkor azzal is, hogy a 2-es típusú diabetes az akcelerált biológiai öregedés élettani modellje [230].

A kezelés megtervezésekor mérlegelni kell az érintett személy egészségi állapotát (esetleges kísérőbetegségeit), várható élettartamát, életvezetését (aktív/fizikailag korlátozott/fizikailag és mentálisan korlátozott), valamint szociális körülményeit, anyagi tehervállaló képességét. Mindazonáltal, a kezelési célok meghatározásakor az életkortól függetlenül kiemelt szempont a kardiovaszkuláris előny és vesevédelem. A fenti szempontok figyelembevétele mellett előnyben kell részesíteni az alacsony hypoglykaemia-kockázatú gyógyszer csoportokat [7]. A HbA_{1c}-célérték tekintetében az ADA <7,5%-ot javasol az aktív, általános állapotuk alapján „egészségesnek” minősíthető, <8,0-8,5%-ot a többszörös komorbiditással, rövidebb életkilátással rendelkezők esetében.

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 dózisének 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, és az inzulinterápia intenzifikálására nincs szükség. Az élekor előrehaladtával egyre gyakrabban lehet élni a terápiás deeszkaláció lehetőségével [227].

A diabetes mellitus kezelése palliatív ellátásban részesülő betegek körében

Daganatos betegségben szenvedő, palliatív kezelésben részesülő cukorbeteg esetében speciális szempontok érvényesülnek a diabetes mellitus terápiájában. Ebben a betegcsoportban az antihyperglykaemiás terápia különbözik a kuratív ellátásban részesülő cukorbetegéknél megszokottaktól, aminek megértetése, elfogadtatása a beteggel, a családtagokkal és a beteget kezelő személyzettel alapvető fontosságú.

Ajánlás41

Palliatív kezelésben részesülő cukorbeteg esetén a diabetes mellitus ellenőrzésének és antihyperglykaemiás terápiájának egyéni, liberálisabb módszerei alkalmazhatók. (E)

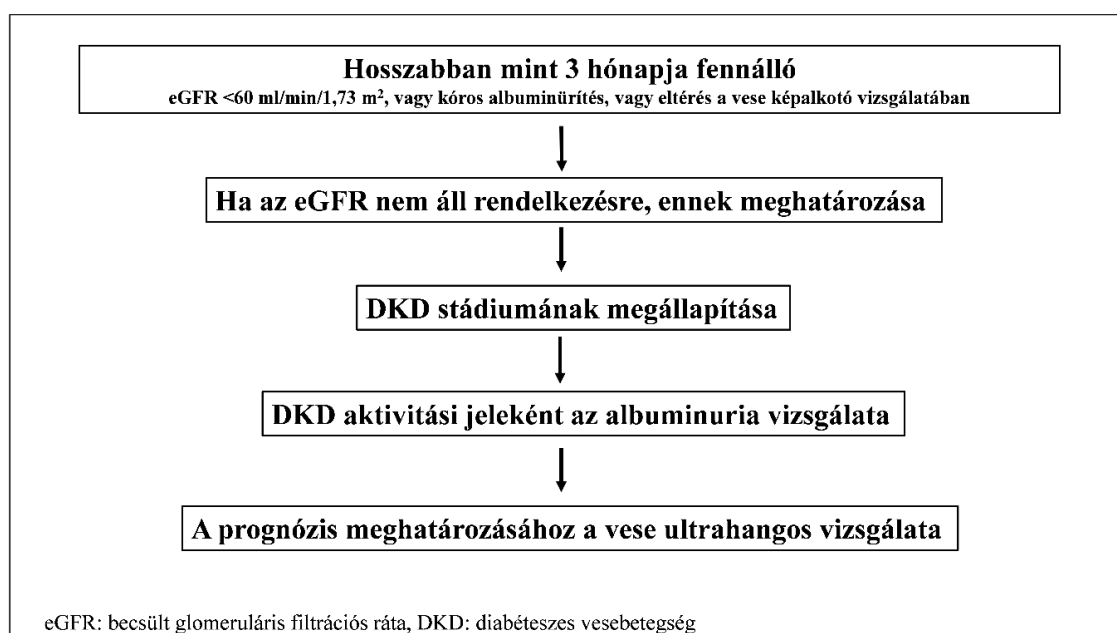
Azoknál a betegeknél, akiknek a prognóza kedvezőbb, hónapokra, évekre tehető, eltérő terápiás célokat kell kitűzni azokhoz képest, akiknél a prognózis órákban, napokban, hetekben mérhető. A beteggel és családjával jó kommunikációs kapcsolatot kell kialakítani, segítséget kell nyújtani ahhoz, hogy megértsék: nem a betegségük elhanyagolását jelenti a diétás megszorítások lazítása (a legfontosabb, hogy a végstádiumú kórképben szenvedő beteg a kedve szerint étkezhessen), a szélesebb vércukor-céltartomány (6,-15,0 mmol/l) bevezetése, a kevesebb vércukormérés. Amennyiben az addig alkalmazott antidiabetikumkezelés már nem biztosít kellő anyagcserekontrollt, a leggyakrabban gliklazid vagy nem megfelelő hatása esetén napi egy alkalommal adott, hosszú hatású bázisinzulin választható 2-es típusú diabetesben. A beteg általános állapotának romlásával ennek dózisa csökkentendő, majd a terminális fázisban a szer el is hagyható. 1-es típusú diabetesben hosszú hatású inzulin adása javasolt, terminális állapotban csökkentett dózisban. Az esetleges szteroidkezelés melletti szénhidrátanyagcsere-zavar kezelése szintén gliklaziddal vagy naponta egyszer adott inzulinnal történhet. A palliatív ellátásban a liberálisabb kezelési rendszer

az anyagcsere-kisiklások, a hypoglykaemia és a tüneteket okozó hyperglykaemia elkerülését és az elfogadható életminőséget biztosítja [231].

A vesefunkció jelentősége, a vesevédelem lehetőségei

Cukorbetegségben az idült vesebetegséget diabéteszes vesebetegségnek (diabetic kidney disease, DKD) nevezzük. A DKD diagnózisát és az aktivitás, valamint a progresszió meghatározását az **5. ábra** alapján javasolt elvégezni.

5. ábra. A diabéteszes vesebetegség diagnózisa, aktivitásának és progressziójának követése



A DKD-t a hosszabban (>3 hónap) fennálló csökkent eGFR, a kóros albuminürítés, vagy a vese kóros képalkotó vizsgálati jele alapján diagnosztizálhatjuk. A képalkotó vizsgálati jel lehet vese-megnagyobbodás parenchymakiszéledéssel a DKD kezdetén és lehet vesezsugorodás parenchymacsökkenéssel a kórlefolyás végén.

Amennyiben a DKD diagnózisa az albuminuria, vagy a képalkotó vizsgálat alapján történt, szükséges az eGFR meghatározása is, mert így tudjuk megadni a DKD stádiumát és ez alapján tudjuk meghatározni, hogy antidiabetikum adható-e, illetve az milyen dózisban alkalmazható.

Tartósan változatlan kezelés mellett újonnan megjelenő kóros albuminuria, vagy annak növekedése a DKD aktivitási jeleként értékelendő, aminek terápiás következménye kell, hogy legyen.

A DKD prognózisát illetően a vese ultrahangos vizsgálata során mért veseátmérő- és veseparenchyma-változások fontos információt szolgáltatnak.

Az utóbbi években paradigmaváltás következett be a cukorbeteg antidiabetikus kezelése révén megvalósuló vesevédelemben [5, 6, 7, 58]. A bizonyítékokon alapuló orvoslás rendszerében közepesen erős szekunder végpontokra, vagy post hoc analízisre alapozva [164, 165, 174, 175, 176, 177, 232, 233] de újabban erős, renális primer végpontú vizsgálatra [234, 235] építve is megállapítható, hogy az új és hatékony antidiabetikumok némelyike csökkenti a vesevégepont kialakulásának kockázatát. Lezárult két, SGLT-2-gátlót tanulmányozó, randomizált, kontrollált vizsgálat (DAPA-CKD, EMPA-Kidney), amelyek primer vesevégepontúak voltak és igazolták, hogy a dapagliflozin és az empagliflozin hatékony vesevédelmet nyújt mind cukorbetegekben, mind nem-cukorbetegekben [168, 171].

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

Ajánlás42**A glykaemiás kontroll optimalizálása alapvetően fontos a DKD megelőzése és a progresszió lassítása érdekében. (A)**

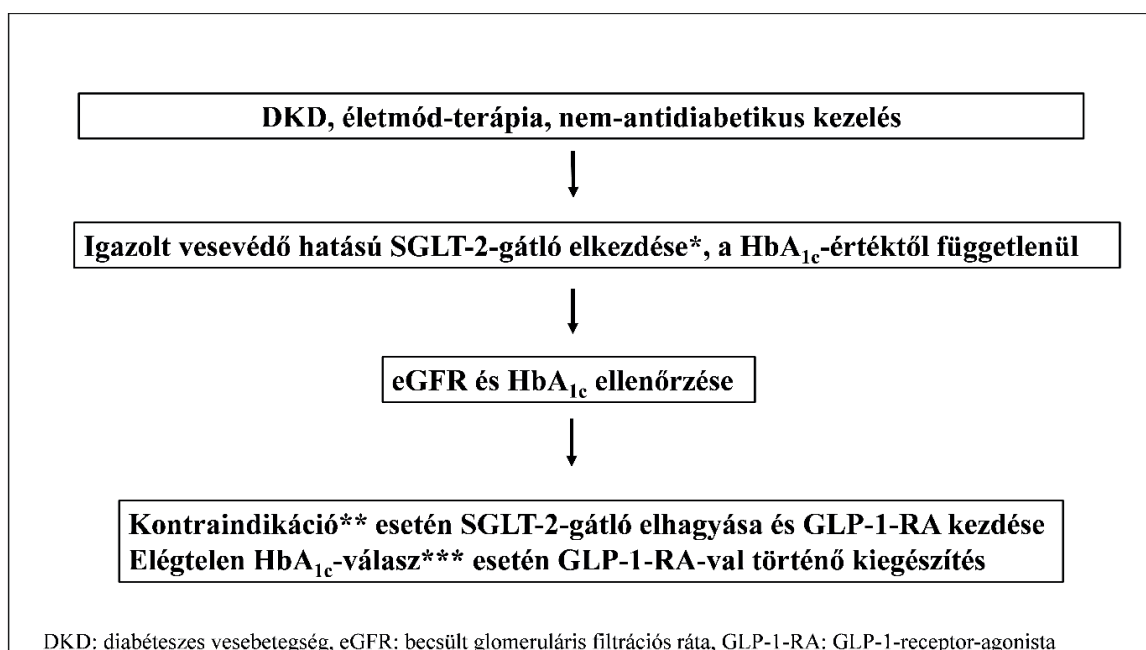
Ezt az általános elvet 1-es típusú diabéteszben a DCCT és a DCCT/EDIC [117, 118, 119], 2-es típusú diabéteszben pedig a UKPDS és utánkövetéses elemzései [148, 149, 150] meggyőző erővel igazolták, az adatok mára már tankönyvi adattá szilárdultak.

Ajánlás43**2-es típusú cukorbetegség és vesebetegség esetén, a DKD progressziója és a nagy kardiovaszkuláris kockázat mérséklése érdekében SGLT-2-gátló készítmény alkalmazása javasolt, ha a vizelet albumin/kreatinin hányados >20 mg/mmol (A) vagy <20 mg/mmol. (B)**

Számos antidiabetikum használatos a cukorbeteg-gondozás során. 2-es típusú cukorbetegség és vesebetegség esetén, a DKD progressziója és a nagy kardiovaszkuláris kockázat mérséklése érdekében SGLT-2-gátló készítmény alkalmazása javasolt, ha a vizelet albumin/kreatinin hányados >20 mg/mmol vagy <20 mg/mmol.

Ismert, hogy ma már a DKD-s betegek nagyobbik része normoalbuminuriás. Míg az SGLT-2-gátlóval és GLP-1-RA-val az eddig kóros albuminuriások körében végzett vesevizsgálatok a hatékonyságukat bizonyították, addig ahol normoalbuminuriások is bevonásra kerültek, ott nem volt szembetűnő a vesehatás (EMPA-KIDNEY normoalbuminuriás alcsoport analízise). Ugyanakkor, egy kardiovaszkuláris végpontú vizsgálat, a DECLARE-TIMI másodlagos, exploratív analízise során az volt kimutatható, hogy a normoalbuminuriások körében is hatékony volt a dapagliflozin a vesevédelemben [236].

A GLP-1-RA-k alkalmazása megfontolható DKD esetén 2-es típusú diabéteszben, valamint szóba jön SGLT-2-gátlóval történő kombinációja is a HbA_{1c}-cél tartomány elérése érdekében (6. ábra). Mind az SGLT-2-gátló, mind a GLP-1-RA esetében fontos kontraindikációt jelent az alkalmazhatósági eGFR-határ [237].

6. ábra. A diabéteszes vesebetegség antidiabetikus farmakoterápiás kezelése 2-es típusú diabéteszben

* Magyarországon dapagliflozin, empagliflozin, bár az empagliflozin alkalmazási előiratában 2022. 12. 31-én még nem szerepel a DKD terápiás javallatként.

** Dapagliflozin esetén eGFR <25 ml/min/1,73 m², empagliflozin esetén eGFR <30 ml/min/1,73 m² és egyéb kontraindikáció esetén

*** A glykaemiás elégtelenség akkor várható, ha az eGFR <45 ml/min/1,73 m², mert ekkor az antihyperglykaemiás hatás mérséklődik.

CKD-ban szenvedő 2-es típusú cukorbetegség vesefunkciótól (eGFR-értéktől) függő antidiabetikus kezelését a 15. táblázat mutatja. Fontos felhívni a figyelmet arra, hogy az eGFR-küszöbértékek az utóbbi években folyamatosan módosultak, dominálón csökkentek.

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

| Gyógyszer | > 90 ml/perc/1,73m ² | 89-60 ml/perc/1,73m ² | 59-30 ml/perc/1,73m ² | 29-15 ml/perc/1,73m ² | < 15 ml/perc/1,73m ² | Hemodialízis |
|---------------|------------------------------------|-------------------------------------|---|-------------------------------------|------------------------------------|------------------------------|
| Metformin | Teljes adag | Teljes adag | 45-59:2000mg 30-44:1000mg | Nem adható | Nem adható | Nem adható |
| Gliklazid | Teljes adag | Teljes adag | Teljes adag | Nem adható | Nem adható | Nem adható |
| Glikvidon | Teljes adag | Teljes adag | Teljes adag | Teljes adag | Teljes adag | Teljes adag |
| 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 |
| Lixizenatid | Teljes adag | Teljes adag | Teljes adag | Nem adható | Nem adható | Nem adható |
| Szemaglutid | Teljes adag | Teljes adag | Teljes adag | Teljes adag | Nem adható | Nem adható |
| Akاربóz | Teljes adag | Teljes adag | Teljes adag | <25:nem adható | Nem adható | Nem adható |
| Pioglitazon | Teljes adag | Teljes adag | Teljes adag | Teljes adag | <4:nem adható | Nem adható |
| Dapagliflozin | Teljes adag | Teljes adag | Teljes adag | <25:nem adható | Nem adható | Nem adható |
| Empagliflozin | Teljes adag | Teljes adag | Teljes adag | Nem adható | Nem adható | Nem adható |
| Ertugliflozin | Teljes adag | Teljes adag | 45-ig kezdhető | Nem adható | Nem adható | Nem adható |
| Inzulin | Teljes adag | Teljes adag | Empirikus dóziscsökkentés | Empirikus dóziscsökkentés | Empirikus dóziscsökkentés | Empirikus dóziscsökkentés |

A metformin azonnal oldódó (IR) változata eGFR 30-45 ml/min/1,73 m² tartományban csak csökkentett dózisban (maximum napi 1000 mg), 45-59 ml/min/1,73 m² tartományban pedig maximum 2000 mg/nap dózisban adható; adása 30 ml/min/1,73 m² alatt kontraindikált. Az elhúzódó hatóanyag-kioldódású (XR) formulációval történő terápiakezdés eGFR <45 ml/min/1,73 m² esetén nem javasolt, a már megkezdett kezelés folytatása –1000 mg-os napi dózisban– egyéni mérlegelést igényel.

Pancreas- és Langerhans-sziget-transzplantáció

A pancreas- és Langerhans-sziget-transzplantáció csak az 1-es típusú cukorbetegség szepteltált hányadában végezhető. Sikeres átültetés esetén viszont a beavatkozással tökéletes normoglykaemia érhető el.

Ajánlás44

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

A pancreas beültetését a világon az esetek 85%-ában kombinált módon, szimultán vese + pancreas-átültetés formájában végzik. Az eredmények felülmúlják a „csak” pancreas-beültetés eredményeit, akár a graft-túlélés, akár az immunológiai „graft-failure” szempontjából [238, 239]. Sikeres kombinált vese + pancreas-transzplantáció esetén mind az uraemiás toxicosis, mind a szénhidrát-anyagcsere, mind az életminőség jelentősen javul. A microangiopathiás szövödmények közül a nephropathia és a neuropathia javulását írták le, a retinopathia vonatkozásában ellentmondó eredményeket közöltek. A macrovascularis szövödmények az esetek egy részében romolhatnak. Transzplantációt követően a beteg tartós immunszuppresszív kezelést igényel. A műtéti beavatkozás perioperatív mortalitása 3-4 %.

Kombinált vese + pancreas-transzplantáció végzése indokolt minden olyan 1-es típusú cukorbeteg esetében, aki a végstádiumú veseelégtelenség állapotába került és vesetranszplantációra vár. A világon eddig közel 80 000 transzplantáció történt, többségükben (az esetek kb. 75%-ában) szimultán vese + pancreas-átültetés formájában. A betegek 18%-ában a pancreas átültetését a vesetranszplantáció után végezték, az esetek 7%-ában pedig szoliter pancreas-átültetésre került sor [238, 239]. Nephropathia diabetica esetén a kombinált transzplantáció már akkor mérlegelendő, ha a GFR 30 ml/min alá csökken.

Szoliter pancreas-transzplantáció csak kellően szelektált beteganyagban, megfelelő indikáció alapján végezhető. Ilyen indikációk lehetnek /1/ a hypoglykaemia-érzet hiánya gyakori eszméletvesztéssel, /2/ valódi „brittle” diabetes, /3/ intenzív inzulinkezelés ellenére gyorsan progrediáló retinopathia, /4/ súlyos (gyakori ketoacidózishoz vezető) diabeteses gastroparesis.

A világon eddig mintegy 57 000 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 [238, 239].

Ajánlás45

Langerhans-sziget-transzplantáció mérlegelhető azoknál a labilis anyagcseréjű, 1-es típusú cukorbetegéknél, akik már egyéb szervtranszplantációban (pl. vesetranszplantációban) részesültek és immunszuppresszív kezelést kapnak. (E)

A Langerhans-sziget-transzplantáció során az intervenció radiológus képernyő alatt katétert vezet a portális vénába és lassú infúzióban juttatja a májba az izolált szigeteket tartalmazó tápoldatot. A szövödmények elhanyagolhatóak, a beavatkozás szükség szerint ismételhető, s erre egy idő eltelte után szinte kivétel nélkül szükség is van. A transzplantációt követően tartós immunszuppresszív kezelés szükséges. Az úgynevezett Edmonton-protokoll javította az inzulinmentességet, de gyakori, ismételt szigetinfúzióra volt szükség [240].

Amíg a pancreas-transzplantáció nagy sebészi beavatkozás, a Langerhans-sziget átültetés alig terheli a beteget. Ezért ez a beavatkozás választandó akkor, ha a beteg általános állapota rossz, vagy ha esetleg már veseátültetésben részesült, és utólag kerül sor a sziget-transzplantációra [241, 242].

Hosszabb távon az inzulinadás csak a betegek egy kisebb hányadában válik elkerülhetővé. Ugyanakkor az anyagcsere még a kismennyiségű inzulin termelés mellett is jelentősen stabilizálódik, a súlyos hypoglykaemiák szinte teljesen elmaradnak.

A 2000-es évek elején az első poszt-transzplantációs évben az inzulin-mentesség bő 50%, az ötödik évben kb. 20% volt. A közelmúltban az első évben az átlagos grafftúlélés már kb. 78%, az ötödik évben 48% volt. A szigetgraft tartós működését (és így az inzulinmentességet) elősegíti a jól megválasztott immunszuppresszív kezelés, a beültetett graft előzetes sejt-kultúrában tartása, nagyobb mennyiségű szigetgraft bevitel, alacsonyabb donor és magasabb recipiens életkor. A beavatkozás természetesen ismételhető, ha van donorsziget. Az indikációk azonosak a pancreas-átültetés indikációjával, de a beavatkozás lényegesen kisebb [243].

Mivel a donor-sziget meglehetősen kevés, próbálkozások folynak pluripotens őssejtekből, vagy szomatikus sejtekből átalakított „szigetsejtek” beültetésével, amit immunhálóba történő helyezés után pl. a szubkután zsírszövetbe helyeznek. Egyelőre csak néhány biztató eredmény áll rendelkezésünkre.

Megemlítjük még, hogy a pancreas egyéb okokból (tumor, krónikus gyulladás) történő eltávolításakor a szervből izolált sziget auto-transzplantációját is sokan végzik, s ennek eredményei igen jók (nyilván a „saját” sziget-graft miatt).

A súlytöbblet/elhízás kezelése cukorbetegségben

A túlsúly (BMI >25,0 kg/m²) és az elhízás (BMI ≥30,0 kg/m²) kezelése kiemelt jelentőségű a diabetest megelőző állapotokban és cukorbetegségben. Megszüntetése/mérséklése csökkenti a cukorbetegség előállapotainak diabetesbe történő átmenetét, mérsékli az inzulinrezisztenciát, javítja a glykaemiás kontrollt, már kialakult diabetesben csökkent(het)i az alkalmazott vércukorszint-csökkentő gyógyszerek számát és adagját, továbbá mérsékli az ezen állapotokat kísérő keringési kockázatot [244, 245, 246, 247]. A kockázat – kiemelten az NAFLD/NASH, a HFpEF és az OSAS előfordulása – annál nagyobb, minél nagyobb mértékű és minél hosszabb fennállású a súlytöbblet. Legveszélyeztetettebbek a „morbid elhízással” (BMI ≥40 kg/m²) rendelkezők [7, 248, 249].

A súlyleadás elősegíthető intenzív életmódkezelés – az étrendi energiatartalom megszorítása és életmódba emelt fizikai aktivitás – bevezetésével [250] (lásd Orvosi táplálkozásterápia és Fizikai aktivitás fejezetek), ennek kiegészítéseként étvágycsökkentő, illetve különböző tápanyagok felszívódását gátló gyógyszerek alkalmazásával [251], valamint manifeszt diabetesben az antidiabetikus kezelés megfelelő megválasztásával, a súlyleadást segítő

gyógyszerkombináció – GLP-1-RA, SGLT-2 gátló – preferálásával. Ezen a téren a terápiás paletta várhatóan tovább fog bővülni a legújabban fejlesztett, de még bevezetés előtt álló duális GIP/GLP-1-RA tirzepatid elérhetőségével [244, 245]. Jelentős súlytöbblet (BMI >35,0 kg/m²) fennállása és a felsorolt lehetőségek kellő eredményességének elmaradása esetén mérlegelés tárgyát képezheti testsúlycsökkentő műtét, a bariátriai sebészet körébe tartozó eljárás végzése is [244, 245, 248].

Bariátriai sebészen a súlyleadást segítő műtétek összességét értjük. Az ide sorolt beavatkozások egy része elsősorban a táplálékfelvételt korlátozza (úgynevezett restrictiv műtéttípusok: gyomorszűkítő, illetve megkisebbitő eljárások, pl. csőgyomor, vagy inguujj gastrectomia /sleeve gastrectomy: SG/), más része a felszívó felületet hosszabb-rövidebb bélszakasz kiiktatásával csökkenti (úgynevezett malabsorbtiiv műtét típusok). A beavatkozások harmadik formáját a két eljárást kombináló beavatkozások (Roux-Y-gyomor bypass /RYGB/, duodenum szájaztatással [DS] összekötött biliopancreaticus duodenumreversio /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 [248, 249].

Ajánlás46

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)

Cukorbeteg minden vizsgálata alkalmával 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 [7, 244, 250]. Célszerű a haskőrfogat rögzítése is, mivel ez a BMI-nél jobban tájékoztat a hasi zsírszövet nagyságára. A hasi zsírszövet nagysága szorosan korrelál az inzulinrezisztencia mértékével [252, 253].

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 [244]. Az étrend csökkentett energiatartalmát célszerű a fizikai aktivitás fokozásával kiegészíteni: túlsúllyal rendelkező 2-es típusú cukorbeteg esetében szorgalmazni kell a heti >150 perc mérsékelt vagy intenzív fizikai aktivitás életmódba építését. Az aerob, dinamikus aktivitást javasolt 2-3 rezisztencia- és/vagy egyensúly-tréninggel kiegészíteni. Ez utóbbiak különösen ajánlottak idős, vagy mozgásukban korlátozott személyek számára.

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 [244].

Rövid tartamú (3 hónapos) jelentős kalóriamegvonással válogatott betegcsoportban szoros ellenőrzés mellett >5% súlycsökkenés is elérhető. A szükséglethez képest napi ≥800 kcal-val csökkentett (úgynevezett 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 kevésbé intenzív programban résztvevőkön tapasztaltnál képest [254].

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 diabéteszt 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 [244].

Ajánlás47

Bariátriai sebészeti beavatkozás jöhet szóba felnőtt 2-es típusú cukorbetegéknél, ha a BMI >35,0 kg/m² és az életmódkezelés, valamint a kiegészítő gyógyszeres terápia a súlyleadás tekintetében érdemben eredménytelen maradt. (B)

A beavatkozásból a legtöbbet a BMI $\geq 40,0$ kg/m² értékkel rendelkezők profitálnak, de a beavatkozás szóba jön a BMI >35,0 kg/m² értékkel rendelkezők körében is [255].

Megfigyelések szerint már a bariátriai műtéteket követő egy-két hét elteltével javul a glykaemiás kontroll, noha ebben az időben a testtömeg -és vele együtt, a kedvezőtlen anyagcserehatások szempontjából meghatározó jelentőségű visceralis zsírszövet mennyisége- érdemben még nem változik. A kedvező hatás hátterében hormonális okot tételeznek fel: a GLP-1-elválasztás felerősödését és szekréciójának rövidebb időn belül történő fokozódását valószínűsítik [249, 256, 257]. 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 [248, 257]. A glykaemiás kontroll javulása e műtéteken átesett és kiegészítő gyógyszeres kezelésben részesülő személyeknél a vizsgálatok túlnyomó többségében felülmúlta a csak gyógyszerrel kezeltét [258]. Számos esetben megfigyelték a diabétesz remisszióját is, bár relapsus is előfordulhat. A diabétesz remissziójával összefüggésben a microvascularis szövődmények kialakulásának kockázata is csökken [259]. Fiatalabb életkor, a 2-es típusú diabétesz manifesztálódásától/felismerésétől eltelt rövidebb idő, a beavatkozás előtti alacsonyabb HbA_{1c}-érték, magasabb széruminzulin-tartalom, valamint inzulin nélküli antidiabetikus kezelés növeli a diabétesz remissziójának esélyét [248, 260]. Prediabetészes személyeken végzett beavatkozások esetén szignifikáns mértékben csökkent az új diabéteszesetek előfordulása [260]. A teljesség kedvéért meg kell jegyezni, hogy noha ismertek beszámolók a bariátriai műtétek anyagcserejavító hatásáról morbid elhízással társult 1-es típusú diabéteszben is, e diabétesztípusban elegendő számú és követési tapasztalat még nem áll rendelkezésre megfelelő következtetések levonásához [261].

A bariátriai sebészeti beavatkozások költsége magas és van kockázatuk is: a laparoscopos eljárások 30 napos halálózása 0,2% (egyezik más laparoscopos műtétekével), nyílt műtétek esetében azonban 2,1%. A Svéd Obesitas Vizsgálatban a 90 napos halálózás a műtéten átesett csoportban 0,25%, a kontrollcsoportban 0,1% volt [262].

A 42 ország 185 centrumának bevonásával 2020. 10. 31. – 2022. 05. 01. között folytatott GENEVA vizsgálatban három műtét típus, az inguujj gastrectomia (SG), az egy anasztomózisos gyomor bypass (one anastomosis gastric bypass: OAGB) és a Roux-en Y gyomor bypass (RYGB) 30 napos morbiditását és mortalitását elemezték. Összesen 6.770 személy adatait értékelték. Közülük 3.983 esetben SG, 702 betegen OAGB, 2.085 személynél RYGB műtét történt. A csoportokban 649 (16%), 229 (33%), illetve 484 (23%) személy esetében állt fenn 2-es típusú diabétesz is. Az eredmény azt igazolta, hogy a három műtét típus 30 napos morbiditási és mortalitási adataiban nincs érdemi különbség. Fokozott szövődménygyakoriságot észleltek azon cukorbetegéknél, akik inzulinkezelésben is részesültek, illetve akiknél a hypercholesterinaemia jelentős volt [263].

Posztoperatív mellékhatásként émelygés, híg széklet, dumping szindróma, hypoglykaemia, hosszabb távon hypovitaminosis (A-, E-, K-, B₁-, B₁₂-, folsav-, 1,25 dihidroxikolekalciferol hiány és következményeként osteopenia, osteoporosis, paraesthesiák megjelenése, szürkületi homályos látás, hyperparathyreosis, hyperhomocysteinaemia) fordulhat elő. Az enterális oxalátfel szívódás 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 [264].

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 [265].

16. táblázat. Bariátriai műtétre való alkalmasság sebészi szempontjai [265]

- életkor 18–65 év*
- BMI >40 kg/m², vagy >35,0 kg/m²** és az elhízással összefüggő társbetegségek (pl. koronáriabetegség, NAFLD/NASH, CPAP-kezelést igénylő OSAS, gyógyszeres kezelést igénylő hypertoniabetegség, osteoarthritis vagy a musculoskeletalis rendszer más súlyos betegsége, dyslipidaemia, asthma, PCOS, infertilitás), illetve a felsoroltakat elősegítő kockázati tényezők fennállása
- BMI 30-35 kg/m² és 2-es típusú diabétesz, illetve előállapota fennállása, ha konzervatív kezelés nem vezetett érdemi súlycsökkenésre
- korábbi, legalább 6 hónapos konzervatív súlyleadó programban való részvétel legalább 5%-os súlycsökkenést biztosító eredménye, a kívánt terápiás cél elérése nélkül, vagy tartós siker hiányában
- 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

* Kivételes esetekben mérlegelhető 13–17 éves korúaknál is

** Ázsiai rassz esetében alacsonyabb a BMI-határ.

Egy amerikai feltételrendszerben szerepel a testsúly felső határa is (<450 font, azaz <204,0 kg), a szokásos képalkotó berendezések technikai korlátai folytán. A kritériumok között feltüntetett BMI-adatok eltérnek az egyes forrásokban. Bár több kisebb vizsgálat igazolta bariátriai műtétek kedvező glykaemiás és keringési kockázat csökkentő hatását 30,0–35,0 kg/m² közötti BMI-értékkel rendelkező 2-es típusú diabéteszes személyeken is, jelenleg kevés a bizonyíték arra, hogy e beavatkozások £35,0 kg/m² BMI esetében is biztonságosan ajánlhatók legyenek. Rendkívül nagy a jelentősége a bariátriai műtétekre való alkalmasság előzetes pszichológiai felmérésének [266].

Diabétesz 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 úgynevezett pregesztációs diabetes mellitus (PGDM) 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 diabéteszre fokozottan veszélyeztetettnek tekintendők, követésük és szénhidrát-anyagcseréjük időszakos ellenőrzése elengedhetetlen követelmény.

Prekonceptcionális gondozás, pregesztációs diabetes mellitus**Ajánlás48**

Minden ≥14 éves, újonnan felismert cukorbeteg nő (leány, asszony) figyelmét fel kell hívni arra, hogy tekintet nélkül a diabétesze típusára, gyermekvállalás tervezésekor prekonceptcionális gondozáson kell részt vennie.

(A)

A prekonceptcionális gondozás célja a leendő anya és a születendő gyermek lehető legjobb egészségi állapotának biztosítása, a terhesség anyai és magzati szövődeményeinek – 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 prekonceptcionális gondozást a kívánt terhességet megelőző fél-egy évvel korábban kell elkezdni. A gondozást minden esetben e téren jártassággal és megfelelő interdiszciplináris szakmai háttérrel rendelkező centrumban kell végezni [7].

Ajánlás49**Gyermekeket tervező prediabetészes nő gondozását multidiszciplináris ellátást biztosító szakellátóhelyen javasolt folytatni. (B)**

Minden pregesztációs, gyermeket kívánó vagy várandóssá vált diabéteszes nő figyelmét fel kell hívni arra, hogy a terhesség során – az addig fel nem ismert, illetve már felfedezett – szövödmények (kiemelt jelentőséggel a retinopathia) progrediálhatnak. Kívánatos ezért már a prekoncepcionális gondozás során felmérni a lehetséges károsodásokat, a retinopathia meglétét/állapotát pedig minden trimeszterben, majd egy évvel a szülést követően is, ellenőrizni kell. A prekoncepcionális gondozás során föl kell mérni a leendő anya egészségi állapotát, diabéteszes esetleges szövödményeit – azok aktuális stádiumát – és társbetegségeit, gondoskodni kell a tartósan normoglykaemiás anyagcsere-állapotról. Számos megfigyelés igazolja ugyanis diabéteszes embriopathia (anencephalia, microcephalia, szívfejlődési rendellenességek, caudalis regressziós szindróma) és az emelkedett HbA_{1c}-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 [267]. A prekoncepcionális gondozás feladatait a **17. táblázat**, a gondozás során elérendő és fenntartandó kezelési célértékeket a **18. táblázat** foglalja össze.

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
- részletes táplálkozási útmutatás
 - a kívánt tápláltsági állapot jelentőségének ismertetése,
 - az étrend tervezés szempontjainak bemutatása,
 - az élvezeti szerek használatának (koffein, alkohol) egyeztetése,
 - ételkészítési technikák ismertetése,
- életvezetési tanácsadás
 - a rendszeres, mérsékelt intenzitású mozgás életmódba emelése,
 - figyelemfelhívás a szélsőséges hőmérsékleti körülmények kerülésére,
 - a megfelelő tartamú és minőségű alvás jelentőségének ismertetése,
- a diabétesz önmenedzselési technikáinak ismertetése,
- a leendő várandósság diabéteszt érintő hatásainak ismertetése (az inzulinérzékenység változása a graviditas előrehaladásával, glykaemiás célok, az ellenőrzési gyakoriság egyeztetése, figyelemfelhívás a fentiek elmaradásából eredő esetleges következményekre),
- kiegészítő gyógyszeres kezelés megbeszélése
 - a társbetegségek miatt alkalmazott gyógyszerek áttekintése,
 - folsavpótlás (rutinszerűen 400 µg/nap),
 - a vény nélkül kapható gyógyszerek/termékek használatának egyeztetése
- az immunizáltság áttekintése
 - rubeola,
 - varicella,
 - hepatitis B,
 - influenza,
 - egyéb (pl. COVID-19),
- a várandósság diabétesztől független genetikai kockázatának felmérése (egyéni és családi anamnézis alapján: cystás fibrosis stb.).
- Általános vizsgálatok
 - anamnézis, fizikális vizsgálat,
 - alapvető laboratóriumi vizsgálatok: vérkép, májfunkciós paraméterek, szérum össz-koleszterin, HDL-koleszterin, LDL-koleszterin (mérve vagy becsülve), triglicerid, 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 (optikai koherencia tomográf) vizsgálat,
 - nephropathia
a vesék állapotának és működésének felmérése (eGFR, microalbuminuria, ultrahangvizsgálat, indokolt esetben nephrológus bevonása),
 - neuropathia
a perifériás idegműködés vizsgálata, tájékozódás autonóm neuropathiás károsodás esetleges fennállásáról (indokolt esetben ezek célzott vizsgálata).
- Az anyagcsere-állapot felmérése
 - vércukorszint, vizelettel történő cukorürítés meghatározása,
 - vércukorszint-önellenőrzés eredményeinek áttekintése,
 - HbA_{1c} 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” a különböző társaságok ajánlásában [267, 268, 269]

| Állásfoglalást jegyző szervezet | éhomi vércukor (mmol/l) | 1-órás posztprandiális vércukor (mmol/l) | 2-órás posztprandiális vércukor (mmol/l) |
|---------------------------------|-------------------------|--|--|
| ADA, 2022 | 3,9–5,3 | 6,1–7,8 | 5,6–6,7 |
| CDA, 2018 | ≤5,3 | ≤7,5 | ≤6,7 |
| NICE, 2020* | ≤5,3 | ≤7,8 | ≤6,4 |
| MDT, 2020 | 3,5–6,0 | <7,0 | <6,1 |

ADA: Amerikai Diabetes Társaság, CDA: Kanadai Diabetes Társaság, NICE: angol Egészségminőség Biztosítási Intézet, MDT: Magyar Diabetes Társaság

* a NICE 2020-as irányelve a várandósság tekintetében a 2015-ös állásfoglalásra hivatkozik

Gyermekek tervező, illetve várandós 1-es típusú cukorbeteg nők számára több mértékadó vizsgálat eredményei alapján tanácsolt a CGM alkalmazása. Ez idő szerint a kívánatos anyagcserekontroll tekintetében nincsenek külön céltartományok a várandósságra vonatkozóan. A nem terhesállapottal egyezően a kezelési cél, hogy a mért értékek 70%-a a céltartományba (TIR: 3,5–7,8 mmol/l) essen, <25%-uk legyen a célértékek fölött (TAR: >7,8 mmol/l) és legfeljebb 4%-uk a célérték alatt (TBR: <3,5 mmol/l) [267, 270].

Obszervációs tanulmányok adatai szerint PGDM esetében a legkedvezőbb terhességi kimenetel akkor várható, ha a koraterhességi HbA_{1c} értéke <6,0–6,5%. Az anyai hypoglykaemia-kockázat – egyéb tényezők által meghatározott – eltérő voltára tekintettel azonban a célérték individuális meghatározása javasolt a <6,0–<7,0% tartományban [271]. A felső tartomány fokozott anyai hypoglykaemiakockázat esetén mérlegelendő. A második és harmadik trimeszterben a <6,0% HbA_{1c}-érték esetén a legkisebb a terhességi korra számított nagy magzat, a koraszülés és a preeclampsia előfordulása. Figyelembe kell venni, hogy a vörösvértest-turnover felgyorsulása és a fiziológiás haemodilutio eredményeként a HbA_{1c}-érték élettani okokból is alacsonyabb várandósságban a nem terhesállapothoz képest. Ezért önmagában a HbA_{1c} az anyagcsere monitorozására nem alkalmas, az csak a vércukorértékekkel együtt használható [267]. A hosszabb távú anyagcsere-állapotról várandósságban megbízhatóbb képet ad a 3-4 hét glykaemiás kontrollját tükröző szérumfruktózamin-érték [272].

A várandósság vállalása bizonyos körülmények esetén nem tanácsos, ezeket a **19. táblázat** összegzi [272]. E helyütt is hangsúlyozni kívánjuk, hogy az egészségügyi ellátórendszer feladata csak a tanácsadásra korlátozódhat. Annak eldöntése, hogy a kapott tanács figyelembevételével a várandós nő megkívánja-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. Klinikai körülmények, amikor a várandósság szakmai szempontok alapján nagy kockázatú (nem tanácsolt) cukorbetegségben [272]

- 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%),
- diabéteszes ketoacidosis a koraterhességben,
- 38 évesnél idősebb cukorbeteg nő, 2 gyermekkel,
- tinédzser diabetika 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 [273]. GDM után 10 évvel közel 50% a diabetes kialakulásának kockázata [274]. GDM-es anyák gyermekeinél nő a fiatalkori elhízás, az IGT és a diabetes kockázata is [272, 273]. Mind ezen okok folytán a terhesség alatti szénhidrátanyagcsere-zavarok időben történő felismerése alapvető jelentőségű.

Ajánlás50

A gestációs diabetes mellitus (GDM) időben történő felismerése céljából teljes körű terhességi diabéteszszűrést kell végezni. (A)

A jelenleg hatályos nemzeti és nemzetközi ajánlások egységesek a teljes körű terhességi diabéteszszűrés tekintetében, de részben különböznek az alkalmazandó módszert illetően. Számos tudományos társaság – új irodalmi adatok [275] nyomán – kifejtette álláspontját [276, 277, 278, 279, 280, 281], e helyen az MDT által elfogadott állásfoglalást [273] 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 diabétesz 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 [273])

1. Koraterhességben, az 1–12. héten, lehetőség szerint minél előbb, a várandós első laboratóriumi vizsgálata során, manifeszt diabétesz szűrése a terhesgondozás új szakmai javaslatának (EMMI rendelet) megfelelően. Javasolt módszer: éhomi vércukor vizsgálata és/vagy random vércukor meghatározása. Terhesség alatt manifesztálódott diabétesz kórismézhető*, ha
 - az éhomi vércukor (vénas plazmában mérve) $\geq 7,0$ mmol/l, és/vagy
 - random (tetszőleges időpontban vett) vércukor (vénas plazmában mérve) $\geq 11,1$ mmol/l
2. GDM szempontjából nagy kockázatú személyeken (lásd 21. számú táblázat) manifeszt diabétesz kizárása után a 16–18. terhességi hét között 75 grammos OGTT végzése szükséges gestációs 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 diabétesz kizárható volt). Gesztációs hyperglykaemia áll fenn, ha
 - az éhomi vércukor (vénas plazmában mérve) $\geq 5,6$ mmol/l és/vagy
 - a kétórás érték $\geq 7,8$ mmol/l
 (A cukoroldat elfogyasztása előtt ujjbegyes vércukorméréssel tájékozódó vércukormérés javasolt diabétesz kizárására)
4. Rizikó csoportba tartozóknál a 3. pontban felsoroltak szerint negatív OGTT esetén egyéni mérlegelés alapján a terhesség 30–32. hetében ismételt vizsgálat szóba jön

* Diabéteszre 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 diabétesz szűrése, a 24–28. terhességi héten gesztációs hyperglykaemia szűrése történik.

21. táblázat. Gesztációs diabétes mellitus (GDM) szempontjából fokozott kockázatú

- anyai életkor >35 év
- BMI >30 kg/m²
- diabétesz előfordulása az elsőfokú rokonok között
- anamnézisben korábbi szénhidrátanyagcsere-zavar
- 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

Ajánlás51

A gesztációs diabétes mellitus (GDM) vércukorszint-csökkentő 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. A glykaemiás célok GDM-ben nem különböznek a PGDM-ben követettektől [267] (**17. táblázat**). A megfelelő étrend célja az anya és a magzat számára szükséges tápanyagok biztosítása, normoglykaemia fenntartása mellett. A ketonuria/ketonaemia elkerülése érdekében az első trimeszterben 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 trimesztertől kezdve a naponta beviendő energia szükséglete 250-300 kcal-val (1050-1260 kJ) nő. Az étrend ajánlott összetétele nem különbözik a nem terhes cukorbeteg részére is tanácsoltól [271].

Ez idő szerint nincs egységesen elfogadott nemzetközi ajánlás a GDM-ben követendő étrend tekintetében. Egyes irányelvekben 170-175 gramm szénhidrát (benn 28 gramm élelmi rost) és 70 gramm fehérje szerepel [267], ez azonban hazai gyakorlatunkban nem tanácsolható. Az étrend energiatartalmát és összetételét az életmódi tanácsok fejezetben összefoglaltakkal összhangban, minden esetben személyre szabottan kell meghatározni. Bár a szokásos napi energiefelvételt 22-35 kcal/testsúlykg között tartják optimálisnak, a GDM-es várandósok 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 ketonuria/ketonaemia elkerülése érdekében az első trimeszterben testsúlytól függően napi 140-160 gramm szénhidrát, kb. 1500-1600 kcal (6300-6720 kJ) energia bevitele szükséges. A második trimesztertől kezdve a naponta beviendő energia szükséglete 250-300 kcal-val (1050-1260 kJ) nő. Az étrend ajánlott összetétele nem különbözik a nem terhescukorbeteg részére is tanácsoltól [272].

A gyakori, alkalmanként kis szénhidrát-tartalmú 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 anyagcserehelyezetet, csökkenti a macrosomia előfordulását, de nem igazolták a császármetszések számát csökkentő hatását.

Ajánlás52

Gesztációs diabétes mellitusban – ha az önmagában alkalmazott életmódkezelés elégtelen a kívánt glykaemiás állapot biztosítására – inzulin adása javasolt. (C)

Az anyagcserekontroll alapja a helyesen tervezett és kivitelezett életmódkezelés. Bár a metformin átjut a placentán és kiválasztódik az anyatejjel is, és a várandósság alatti alkalmazásával folytatott tanulmányok részben ellentétes eredményekhez vezettek, újabb vizsgálatok eredménye alapján, egyéni mérlegeléssel, meghatározott feltételek fennállása esetén (lásd a nem-inzulin természetű antidiabetikumokról írt fejezetet) adása megengedhető. Más

orális antidiabetikum alkalmazása, az FDA által korábban terhességi B osztályba sorolt glibenclamidot is beleértve, várandósság idején ellenjavallt.

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 diabétszben nem ritka napi 5-7-szeri humán gyorshatású inzulin alkalmazására (ilyen esetekben feltehetően az 1-es típusú diabétesz késői manifesztálódásáról van valójában szó) [272, 282].

Inzulinanalógok adása terhességben általában nem tanácsolható. A kifejezett étkezést követő vércukorszint-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 vércukorszint-emelkedést okozhat. Az analóg prandiális inzulinok közül az aspart és a lizpro korábban az FDA terhességi „B”, a glulizin terhességi „C”, az analóg bázisinzulinok közül a detemir terhességi „B”, a glargin terhességi „C” kategóriájú besorolást kapott. C besorolású volt a degludek inzulin is. A korábbi besorolás mára érvényét veszítette (lásd a nem-inzulintermesztű antidiabetikumok fejezetben írtakat), helyette minden készítmény külön szöveges értékelést kapott. A várandósság alatti alkalmazás minden esetben a hatályos hazai alkalmazási előírásokban foglaltak szerint történhet. Inzulinpumpa-kezelés alkalmazását GDM-ben semmilyen megfontolás nem támogatja. Önmagában a terhesség nem indikáció a pumpakezelés megkezdésére pregesztációs cukorbetegségben sem, de inzulinpumpán lévő pregesztációs cukorbeteg pumpakezelése rendezett anyagcsere-állapot esetén folytatható [272].

Ajánlás53

Gesztációs diabetes mellitus esetén a szülést követően – leghamarabb a szülés után 6-12 héttel – az anyagcsere ismételt vizsgálata szükséges (reklassifikáció). (A)

A GDM későbbi diabetes fokozott kockázatát jelző állapot. Fontos az anyagcsere tisztázása már a szülést követően. A reklassifikáció eszköze az OGTT, amelyet két időpontban, a 0. és a 120. percben vett minta vércukorszintjének meghatározásával kell végezni [272]. Az értékelés a nem terhes állapotban szokásos határértékekkel történik. Tekintettel arra, hogy a vörösvértestek turnovere még a szülést követő időszakban is fokozott, a HbA_{1c}-érték megtévesztően alacsony lehet, ezért ilyenkor a szénhidrát-anyagcsere megítélésére nem alkalmas [35].

Ajánlás54

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

Normotenzív személyeken terhességben a vérnyomás kis mértékben csökken a nem terhes állapothoz képest. Terhesség során felismert, illetve krónikus hypertoniás személyek kezelési célértéke 11–129 Hgmm-es systolés, illetve 65–79 Hgmm-es diastolés érték. Az ennél alacsonyabb érték az uteroplacentaris keringést veszélyeztetheti [267]. Terhességben a vérnyomás kezelésére elsősorban methyldopa választandó, ennek kiegészítésére adható nifedipin, labetalol, diltiazem, clonidin és prazosin is. Diuretikumok rendszeres adása kerülendő, mert csökkenti az anyai plazmavolument és károsíthatja az uteroplacentaris perfúziót [267, 283, 284]. A potenciálisan teratogén ACE-gátlók és ARB-csoportú szerek nem alkalmazhatók terhesség alatt [267].

Lipidértékek

A terhesség az LDL-koleszterin és trigliceridszint emelkedésével jár, utóbbi azonban 11,0 mmol/l-es értékig gyógyszeres kezelést nem igényel. Familiaris hypercholesterinaemia fennállásakor legfeljebb epesavkötő gyanták adása engedhető meg a koleszterinszint gyógyszeres csökkentéseként. A >11,0 mmol/l-t meghaladó trigliceridszinttel járó állapotok gyógyszeres kezelése azonos a nem terhesállapotban követendővel [283]. Bár több, változó esetszámú

kohorszvizsgálatban az első trimeszterben adott statinok teratogén hatása nem volt megerősíthető, prospektív, randomizált vizsgálatok hiányában e gyógyszercsoport adása terhességben ellenjavallt [267, 283, 284, 285].

Vércukorszint-önellenőrzés cukorbetegségben

A vércukorszint-önellenőrzés (angol nyelvű irodalomban SMBG: self-monitoring of blood glucose) jelentősen segíti a cukorbetegét 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, illetve annak elfogadásában,
- rendszeres használat eredményeképpen hozzájárulhat az anyagcserehelyzet javulásához és a késői szövődmények mérsékléséhez.

A rendszeres vércukorszint-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 [286, 287, 288, 289].

A vércukorszint-önellenőrzés céljai 1-es és 2-es típusú diabéteszben azonosak: 1. éhomi/étkezés előtti és posztprandiális vércukor mérése, 2. segítség az inzulin dózis változtatásához, 3. hypoglykaemia megelőzése, 4. fokozottabb ellenőrzés biztosítása fizikai aktivitás, interkurrens betegség esetén, 5. silent hypoglykaemia felismerése, 6. vércukor hirtelen változásának felismerés annak gyanúja esetén [54].

A vércukorszint-önellenőrzés napjainkban a cukorbeteg-gondozás szerves részét képezi. A módszer világméretben elterjedt, bár jelentős különbségek észlelhetők az egyes országok, régiók gyakorlatában. A hazai diabetológia lehetőségei ezen a téren jók, azonosak az európai, fejlett országokéval [288, 290].

A vércukorszint-önellenőrzés mellett az elmúlt évtizedben rohamosan fejlődött a folyamatos szövetiglukóz-monitorozás (CGM) módszere, amely a glykaemiás helyzetről való tájékozódás szerepét fokozatosan átvette, elsősorban az 1-es típusú diabéteszben szenvedők körében.

Ajánlás55

A vércukorszint-önellenőrzés minden cukorbeteg számára ajánlott a diabéteszgondozás keretén belül. (E)

A vércukorszint-önellenőrzés segíti mind az 1-es típusú, mind a 2-es típusú diabéteszben szenvedőket a hypoglykaemiás epizód felismerésében, a hyperglykaemiás anyagcsere-kisiklás időben történő azonosításában, az antidiabetikus terápia aktuális élethelyzethez történő igazításában. A vércukorszint-önellenőrzés alapvető fontosságú gesztációs diabetes mellitus esetén is (ld. Diabetes és várandósság c. fejezet). Széles körű szakmai vita után ma úgy látjuk, hogy a rendszeres vércukorszint-önellenőrzés 1-es típusú és inzulinnal kezelt 2-es típusú diabéteszben jobb anyagcserehelyzetet eredményez, ami a szövődmények visszaszorításához vezethet el. Inzulinnal nem kezelt 2-es típusú diabéteszben a szervezett, úgynevezett strukturált vércukorszint-önellenőrzés – a betegoktatás részeként – szintén jobb anyagcserehelyzetet eredményezhet. Mind ezek miatt a vércukorszint-önellenőrzést már évek óta a cukorbetegek széles köre, gyakorlatilag minden cukorbeteg számára ajánljuk [44].

Ajánlás56

A vércukorszint-önellenőrzés gyakoriságát, módját, gyakorlati kivitelezését egyénre szabottan kell megállapítani. (A)

A vércukorszint-önellenőrzés gyakorlati ajánlása igazodik a diabétesz típusához és a választott terápiához [54, 55]. Fontos mérlegelendő körülmény, hogy az adott terápia növeli-e a hypoglykaemia kockázatát vagy sem. Cukorbeteg gondozása során alapvető körülmény az egyéni tulajdonságokat figyelembe vevő kezelési elv, amely a vércukorszint-önellenőrzés egyénre szabott voltát is jelenti.

Az 1-es típusú diabéteszben szenvedő valamennyi cukorbeteg számára elsősorban CGM használata ajánlott. Amennyiben ez bármilyen okból eredően nem valósítható meg, akkor a rendszeres vércukorszint-önellenőrzés választandó, amely az intenzív konzervatív inzulinterápia (ICT) és a pumpakezelés alapvető elemét képezi. A DCCT volt az első tanulmány, amely felhívta a figyelmet arra, hogy 1-es típusú cukorbetegségben szenvedők körében az ICT vagy a pumpakezelés (versus konvencionális inzulinkezelés) számottevően jobb anyagcserehelyzetet biztosít, hozzájárulva az idült szövődmények kialakulásának megakadályozásához, illetve progressziójuk lassításához [117]. A kezelésnek szerves részét képezte a szisztematikusan kivitelezett vércukorszint-önellenőrzés és a talált értékek alapján történt inzulin dózis-adaptálás.

A 2-es típusú diabéteszben szenvedő, inzulininterápiában részesülő, ICT-vel kezelt cukorbetegek számára elsősorban CGM használata ajánlott. Ha ez bármely okból eredően nem valósítható meg, vagy a beteg egyszerűbb inzulinkezelésben részesül, akkor a rendszeres vércukorszint-önellenőrzés választandó. Az ebben a diabestetípustban alkalmazandó vércukorszint-önellenőrzés klinikai hasznosságát több vizsgálat, köztül Cochrane-adatok elemzése során tanulmányozták [291, 292, 293]. 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 cukorbeteg profitalnak a vércukorszint-önellenőrzésből, mert jobb anyagcserehelyzet és a késői szövődmények visszaszorítása érhető el a rendszeres vércukorszint-önellenőrzést végző (versus nem végző), inzulinnal kezelt 2-es típusú cukorbetegek körében [294, 295].

A 2-es típusú diabéteszben szenvedő, inzulinkezelésben nem részesülő cukorbetegek számára az úgynevezett strukturált formában kivitelezett vércukorszint-önellenőrzés javasolt. Az ebben a betegcsoportban végzett vércukorszint-önellenőrzés klinikai hasznosságáról az irodalmi állásfoglalás kevésbé egyöntetű [54, 55]. Találhatók a vércukorszint-önellenőrzés hasznosságát támogató és azt kétségbe vonó tanulmányok is, a támogató tanulmányok [296, 297, 298, 299] többségben vannak. Ugyanakkor egyértelmű az állásfoglalás a tekintetben, hogy a vércukorszint-önellenőrzés hasznossága (anyagcsere-kontroll javulása és/vagy a hypoglykaemia-kockázat csökkenése) csak a strukturált betegoktatás keretén belül képzelhető el [54, 300]. 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 vércukorszint-önellenőrzés nem a mért adatok gyűjtését, hanem azok hatékony felhasználását jelenti a jobb anyagcserehelyzet elérése, a hypoglykaemia elkerülése érdekében. Az irodalomban vitatott, hogy ebben a betegcsoportban a vércukorszint-önellenőrzés hozzájárul-e az idült szövődmények megelőzéséhez, vagy sem.

A vércukorszint-önellenőrzés legfontosabb gyakorlati szempontjai az alábbiak:

1-es típusú diabetes mellitus

Alaphelyzetben naponta indokolt a mérés éhomyra, étkezések előtt, étkezések után és lefekvéskor. További mérés indokoltá válhat inzulinpumpa használatakor, hypoglykaemia-érzékenység esetén, gépjárművezetéskor, fizikai aktivitás, interkurrens betegség, várandósság esetén, illetve a napi szokásos életmód megváltozásakor [54].

2-es típusú diabetes mellitus, inzulininterápiával

- bázis-bolus kezelési rendszer: az elv azonos az 1-es típusú diabétesznél leírtakkal.
- premix inzulin: alaphelyzetben éhomy mérés naponta, egy további mérés lépcsőzetesen változó időpontban. További mérések indokoltá válnak szulfanilurea-terápia, hypoglykaemia tünetei, gépjárművezetés, fizikai aktivitás, várandósság, napi szokásos életmód megváltozása, illetve magas HbA_{1c}-érték esetén.
- bázisinzulin: alaphelyzetben éhomy vércukor naponta, egy étkezés utáni vércukor naponta, lefekvés előtti mérés hetente. További mérések indokoltá válnak szulfanilurea-terápia, hypoglykaemia tünetei, gépjárművezetés, fizikai aktivitás, várandósság, napi szokásos életmód megváltozása, illetve magas HbA_{1c}-érték esetén.

2-es típusú diabetes mellitus, inzulininterápiával nélkül

- monoterápiás vagy kombinációs kezelés, amelyben szulfanilurea vagy glinid szerepel: alaphelyzetben napi egyszeri mérés és heti egyszeri rövid profil. További mérések indokoltá válnak hypoglykaemia tünetei, gépjárművezetés, fizikai aktivitás, terhesség, napi szokásos életmód megváltozása, illetve magas HbA_{1c}-érték esetén.
- monoterápiás vagy kombinációs kezelés szulfanilurea vagy glinid nélkül: alaphelyzetben heti egyszeri rövid profil. További mérések indokoltá válnak hypoglykaemia tünetei, fizikai aktivitás, várandósság, illetve magas HbA_{1c}-érték esetén.
- életmód-terápia: alaphelyzetben havonta egy rövid profil. További mérések indokoltá válnak hypoglykaemia tünetei, fizikai aktivitás, interkurrens betegség, várandósság esetén.

Ajánlás 57

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

A vércukorszint-önellenőrzésre használt készülékek pontossága, megbízhatósága nagy jelentőségű. Ma a vércukormérő készülékek pontosságának megállapításához az ISO 15197 (2013) kritériumait kell használni [301]. A kérdést azért kell komolyan venni, mert több országban elterjedtek olyan készülékek, amelyeknek eredete bizonytalan, pontossága kétséges, ezek használata nyilvánvalóan nem preferálható. A hazánkban forgalmazott vércukormérők pontosságát már évek óta az ISO 15197 (2013) kritériumai szerint állapítják meg [302].

Itt jegyezzük meg, hogy noha a vércukorszint-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.

Folyamatos szövétlglukóz-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 platinaelektroda. 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 jelentett, ezek megfelelő pontosságát a beteg glukometer 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 órától szolgáltatnak adatokat, de használatos olyan implantálható CGM is, amely több hónapot lefed [303, 304, 305, 306].

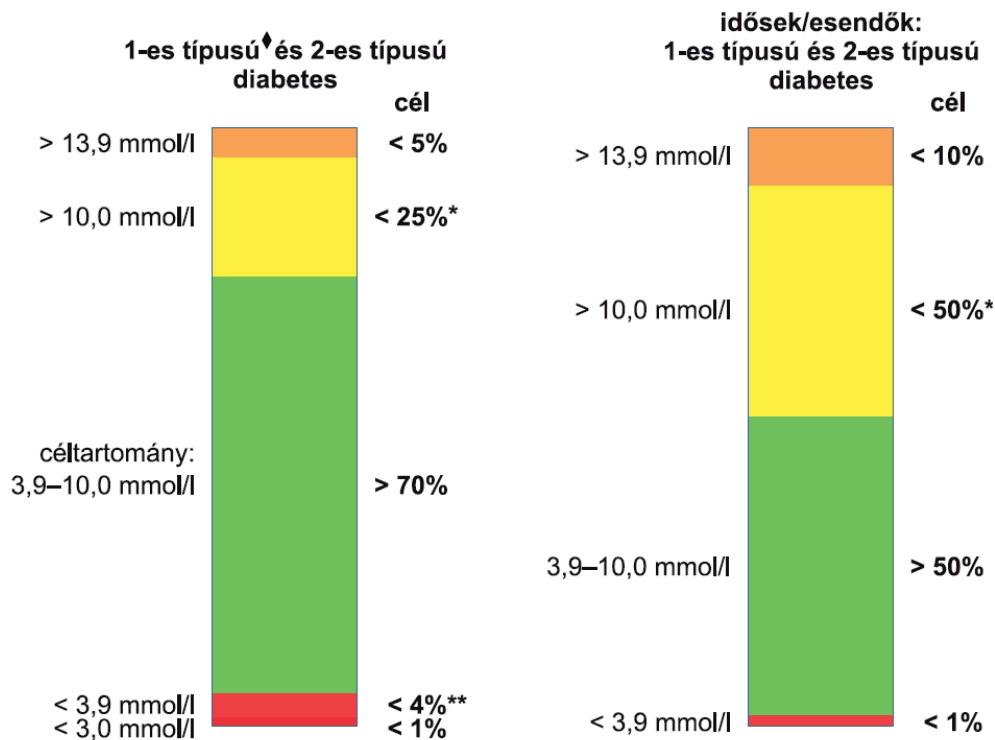
A mai CGM-eszközök többsége real-time (rsCGM), azaz folyamatosan mutatja a glukózértékeket, riaszt a hypoglykaemiás és hyperglykaemiás kilengések esetén. A CGM-eszközök másik hányada intermittálóan szolgáltat adatokat és nem riaszt. Az isCGM (intermittently scannig CGM), más néven „flash” CGM esetében 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 vércukorszint-önellenőrzés révén történő kalibrálást. Összevetve a vércukorszint-önellenőrzés értékeivel, ezeknek a CGM-eszközöknek a pontossága elfogadható, de a pontosság csökken a magas, illetve alacsony glukózértékeknel. Mivel az intersticiális folyadék és a vénás plazma glukózkoncentrációja között jelentős különbség lehet gyorsan változó glukózértékeknel, a terápiás döntések meghozatala előtt vércukor-önellenőrzésre lehet szükség bizonyos CGM-rendszereknél. Ma már több olyan CGMS is forgalomban van, amely nem igényel vércukorszint-önellenőrzést a terápiás döntések előtt.

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 [303].

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 HbA_{1c} értéke, ezt korábban becsült $eHbA_{1c}$ -nek (estimated HbA_{1c}), nevezték, ma a GMI (glucose management indicator) fogalma használatos [307].

A CGM egyre szélesebb körű felhasználása előtérbe helyezte azt az igényt, hogy a CGM-mel mért adatok leírása, értékelése, a kezelési célok meghatározása egységesen történjen. E célból 2017-ben, majd 2019-ben nemzetközi konszenzus-értekezletet tartottak [56, 57], az új fogalmak fokozatosan bekerültek a mindennapi klinikai gyakorlatba. Bevezették a TIR (time within target glucose range [röviden: time in range]: időtartam, amely során a vércukor céltartományon belül volt), a TAR (time above target glucose range [röviden: time above range]: időtartam, amely során a vércukor a céltartomány felett volt) és a TBR (time below target glucose range [röviden: time below range]: időtartam, amely során a vércukor a céltartomány alatt volt) fogalmát. A TIR, TAR és TBR esetén megadják a tényleges időtartamot (óra, perc), és azt, hogy az adott tartományon belüli időtartam a vizsgált teljes időtartam hány százalékát teszi ki. Konszenzus alapján megállapították az 1-es és 2-es típusú diabetes mellitus esetén javasolt értékeket (**7. ábra**), javaslatot tettek a várandósok esetén követendő értékekre is [57].

7. ábra. CGM-alapú kezelési célok diabetes mellitusban [57]



♦ életkor <25 év; ha a HbA_{1c} kezelési célérték 7,5%, akkor a TIR kezelési cél kb. 60%.

* beleértve a >13,9 mmol/l értékeket is

** beleértve a <3,0 mmol/l értékeket is

ACGM-et használó 1-es típusú cukorbetegnek a szenzorhasználat gyakorisága a legjobb prediktora a HbA_{1c}-csökkenés mértékének. A csökkenés a 25 év feletti betegeknek a legnagyobb. Várandós cukorbetegnek különös jelentőséggel bír a normoglykaemia biztosítása, a hyperglykaemiás, illetve hypoglykaemiás kilengések elkerülése. Kellő adat gyűlt már össze a CGMS terhesség alatti használatáról, hasznáról is [308, 309]. Általánosságban véve nem vitatható, hogy a CGM – megfelelő használat esetén – javítja a cukorbeteg életminőségét és életkilátását [56, 57].

A vércukorszint-önellenőrzés az elmúlt két-három évtizedben az inzulinkezelés integráns részévé, elsősorban 1-es típusú diabetesben. Az elmúlt években egyre több betegnek a CGM vette át ezt a szerepet. A szenzorokkal kapcsolatos egyik legfontosabb vizsgálat (COMISAIR) igazolta 1-es típusú cukorbeteg körében, hogy a legjobb glykaemiás eredményeket szenzorhasználat révén lehet elérni. Kiderült, hogy nem az inzulinbeadás eszköze (pumpa vagy napi többszöri inzulin), hanem a szenzorhasználat a döntő tényező a jobb glykaemiás kontroll elérése terén [141].

A modern inzulinpumpák és CGM-rendszerek integrálása lehetővé tette, hogy megszülessenek az első „closed loop” (zárt láncú) rendszerek. A mesterséges hasnyálmirigy rendszerekben (AP: artificial 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 úgynevezett csináld magad (do it yourself - DIY) closed loop eszközök, ami azt jelenti, hogy a betegek, illetve más közreműködők a kereskedelemben megvásárolható pumpákból, CGM-rendszerekből, elérhető algoritmusok segítségével saját maguk építenek fel ilyen rendszereket.

Az Egyesült Államokban már 2020 előtt kereskedelmi forgalomba került a több biztosító által támogatott Minimed 670G, amely úgynevezett hibrid, zárt láncú szisztéma. Ezekben a rendszerekben a bázisinzulin adagolása már automatikusan történik. Az eredmények szerint sikerült a HbA_{1c}-értékeket és a hypoglykaemiák számát csökkenteni, különös tekintettel az éjszakai hypoglykaemiákra [310]. Forgalomba került azóta már az úgynevezett AHCL (advanced hybrid closed loop: fejlett, hibrid, zárt láncú) MiniMed 780G inzulinpumpa, ami további segítséget jelent a betegek számára.

Fontos hazai fejlemény, hogy az 1-es típusú diabéteszben szenvedők számára megadott feltételek esetén 2020-tól kezdődően Magyarországon emelt (98%: <18 év alatt és 18–24 év közötti nappali tagozatos továbbtanulók) vagy normatív (80%: felnőttkorú betegek) támogatással rendelhető a CGM. A felírható szenzorok választéka is lényegesen bővült 2022 végére.

Ajánlás58

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 diabéteszben szenvedő cukorbetegnek pumpakezelése vagy ICT rendszerű kezelése során a glykaemiás kontroll javítása és a hypoglykaemia-események csökkentése érdekében; (A)**
- **azoknál az inzulinnal kezelt betegeknél, akiknél a hypoglykaemia-érzet jelentősen csökkent, vagy hiányzik; (B)**
- **azoknál a betegeknél, akiknél gyakoriak a hypoglykaemiás epizódok, vagy ismételten súlyos hypoglykaemiát szenvedtek el. (A)**
- **pregesztációs 1-es típusú diabéteszes várandósok körében a glykaemiás kontroll javítása érdekében. (B)**

A Continuous Glucose Study Group Trial volt az első vizsgálat, amely bizonyította 1-es típusú cukorbetegnél a CGM előnyeit. Azóta számos vizsgálat kellő evidenciával alátámasztotta a CGM használatát. Hypoglykaemia-érzet hiánya és/vagy gyakori hypoglykaemiás periódusok esetében a vércukorszint-önellenőrzés mellett a CGM segít a hypoglykaemiás epizódok azonosításában, megszüntetésében (A). A CGM használata javasolt a 25 évesnél idősebb, 1-es típusú cukorbetegnek ICT kezelése során, a módszer hozzájárul a HbA_{1c}-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 (B). A real-time CGM hatékonyan használható 1-es típusú diabéteszben szenvedő várandósok HbA_{1c}-értékeinek és az újszülöttek paramétereinek javításában is. (B)

Ajánlás59

A CGM megfelelő használata érdekében elengedhetetlen az adott beteg kezdeti edukációja, későbbi folyamatos oktatása, kontrollja, tréningje és támogatása. (E)

A CGM által nyújtott előnyök korrelálnak a betegek együttműködésével, a kezeléssel kapcsolatos adherenciával. A különböző technológiák kiválasztásának individualizálnak kell lennie. A beteg (gyermek esetén a szülő) egyéni szükségleteit, preferenciáit, oktatási szintjét ismerni kell ahhoz, hogy az ideális technológia kiválasztása közösen megtörténhessen. Az eszköz felírása előtt meg kell győződni arról, hogy az oktatás és a tréning kellően sikeres volt-e. CGM idősebb korban is alkalmazható, ha az adott beteg már fiatalabb korban sikerrel használta ezt a lehetőséget. A real-time CGM előnyeit a minél gyakoribb használattal lehet maximalizálni.

Gondozás, betegoktatás cukorbetegségben

A legtöbb krónikus betegség, így a diabétesz 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 diabétesz 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 házi orvosi ellátás keretében valósulhat meg a legeredményesebben, a szakorvosi ellátórendszernek konzultáció céljából elérhetőnek kell lennie. Helyes, ha inzulinkezelésben részesülő, illetve szövődémmel terhelt 2-es típusú cukorbeteg, valamint az 1-es típusú cukorbeteg, illetve a terhes diabetikák diabétesz-szakambulancián állnak gondozás alatt, szorosan együttműködve a házi orvossal.

Ajánlás60

A cukorbeteg idős szakos, rendszeres ellenőrzése, gondozása a diabétesz felismerésétől kezdődően életük végéig indokolt. (A)

A sok időt és egyéni törődést igénylő feladat feltételezi a jól képzett, önállóan (is) dolgozó diabetológiai szakápoló (edukátor), illetve dietetikus jelenlétét a szakgondozást végző munkacsoportban [311, 312], ezt egyébként a hazai

minimumfeltétel-rendszer rendelete elő is írja. Jó lenne, ha a gondozásba be tudnának kapcsolódni a kiterjesztett hatáskörű ápolók (APN: advanced practice nurse) is.

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 függenek, hogy a beteget első alkalommal látjuk-e, vagy ismételten jelenik meg a szakrendelésen.

A diabétesz felismerésekor, illetve a beteg első megjelenése kapcsán tisztázandó körülmények, illetve 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, panasz esetén neuropathia ellenőrzése hangvillával), BMI meghatározása;
- szemfenék (gyakorlott szemész általi) vizsgálata, tágított pupillák mellett;
- laboratóriumi vizsgálatok: HbA_{1c}, vércukor éhombra (és szükség esetén posztprandiálisan), szérum össz-koleszterin, HDL-koleszterin, LDL-koleszterin (mérve vagy becsülve), triglicerid, kreatinin, eGFR, vizeletvizsgálat (vizeletcukor és -aceton, üledék, szükség esetén vizelettenyésztés és kvantitatív albuminürítés [microalbuminuria])
- kardiovaszkuláris/renális kockázat becslése
- a betegoktatás megkezdése;
- dietetikai tanácsadás;
- az orális antidiabetikumok alkalmazásának elmagyarázása (ha aktuális);
- inzulinterápia beállítása (ha szükséges), az ehhez szükséges injekciózási technika megtanítása;
- vércukorszint-önellenőrzés jelentőségének elmagyarázása (ha aktuális: megtanítása);
- dohányzással kapcsolatos tanácsadás;
- a szájjüregi egészség jelentőségének, a rendszeres fogorvosi ellenőrzés fontosságának hangsúlyozása.

A beteg ellenőrzésének (gondozásának) gyakoriságát a betegség típusa, a kezelés módja, a beteg életkora, életkörülményei, 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,
- vércukormérési adatokról történő tájékoztatás (önellenőrzést végző betegnél a kezelési napló vagy internetalapú elektronikus napló alapján az anyagcsere-vezetés megbeszélése, CGM-t használó betegnél a CGM-adatok értékelése)
- 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 HbA_{1c} 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 vérsírszintű

és/vagy antilipaemiás kezelésben részesülő egyének esetében ennél gyakoribb vizsgálat indokolt. A vérkép, a vesefunkció vizsgálata évente 2-3 alkalommal javasolt.

Ajánlás61

A cukorbeteg-gondozás során a személyes jelenlétű orvos/beteg kapcsolat mellett időnként igénybe vehető a telemedicinális ellenőrzés/tanácsadás is, rendszeresen gondozott beteg esetében. (C)

A telemedicina olyan egészségügyi szolgáltatás, amelynek során az ellátásban részesülő és az ellátó személy közvetlenül nem találkozik, a kapcsolat valamilyen távoli adatátviteli rendszeren keresztül jön létre. A WHO az eHealth fogalmkörébe sorolja a telemedicinát: „Egészségügyi szolgáltatások biztosítása valamennyi rászoruló és egészségügyi szakember számára – ha a távolság kritikus tényező – információs és kommunikációs technológiák felhasználásával lehetőség a betegségek és sérülések diagnosztizálására, kezelésére, megelőzésére, kutatás, elemzés és továbbképzés céljából történő információ cserére, az egyén és a közösség egészségének fejlesztése érdekében” A kommunikációs technológia szempontjából a kapcsolattartás lehet valós idejű video, vagy telefonkontaktus, e-mail, SMS, internet- vagy webalapú platform, vagy a fenti módszerek kombinációja [313]. Fontos, hogy az egészségügyi személyes adatokat csak biztonságos csatornákon és helyeken szabad továbbítani, kezelni, a GDPR szabályainak betartása mellett.

A COVID-19 pandémia okozta kényszerű megszorítások a rendelkezésre álló e-egészségügyi szolgáltatási térhasználatát felgyorsította. A cukorbeteg-ellátásban korábban is voltak internetalapú alkalmazások, főleg a vércukormérés adatainak értékelése, tárolása és a gondozó csoporttal történő megosztása vonatkozásában. A hazánkban bevezetett, idén ötéves e-egészségügyi szolgáltatási tér segítségével lehetővé vált a szakellátás és alapellátás közötti szorosabb kommunikáció és bizonyos adminisztratív tevékenységek (igazolás, vényfelírás, szakorvosi javaslat kiadása stb.) végzése. A gondozási tevékenység bizonyos mértékű folytatására lehetőség volt, amennyiben a páciensek ismert és elfogadható paraméterekkel rendelkeztek. Sürgős esetek, új betegek ellátására a távgyógyászat nem megfelelő lehetőség. Amennyiben a telemedicinális interakció során további vizsgálatokra vagy beavatkozásra van szükség, a beteget át kell helyezni az offline ellátásba. A telemedicina az orvosi ellátást nem helyettesíti, hanem kiegészíti. A hazai egészségügyi kormányzat támogatta ezt az ellátási formát, rendeletben (33/2020. /IX. 16./ EMMI rendelet) szabályozta a szakmai követelményeket.

A telemedicina diabetológiai vonatkozásaival kapcsolatban napjainkban gyűlnek a vizsgálati adatok. 2-es típusú diabéteszben a HbA_{1c}-értékek mérsékelt javulását igazolták, míg 1-es típusú cukorbetegség esetén ez nem volt megállapítható. A vérnyomásértékek, a testsúly, az éhomi vércukorszint, az ellátás költségei, az ellátásra fordított idő kedvezően alakult a hagyományos gondozással történő összehasonlításban [314]. Kedvező megítélést találtak a módszerrel kapcsolatban a fiatalabb, és magasabb iskolai végzettséggel rendelkező személyek körében [315]. GDM-es várandósok esetében nem változtak a terhesség kimenetelével kapcsolatos eredmények, de a ráfordítási költségek és a személyes megjelenést igénylő vizitek száma csökkent [316].

Az e-egészségügyi szolgáltatási tér mára mintegy kétmilliárd egészségügyi adatot tartalmaz, 25 ezer szolgáltató csatlakozott hozzá, a kiállított e-receptek száma napi 800 ezer körüli, a lakossági portálra pedig naponta átlagosan 40 ezren jelentkeznek be. Hazánkban a további fejlesztés lehetővé tette 2022 végén, hogy cukorbeteg vércukorszint-önellenőrzési adatai is felkerüljenek az e-egészségügyi szolgáltatási térbe, amelyek így a kezelőorvosok számára is azonnal elérhetővé válnak.

Ajánlás62

Minden cukorbeteg a diabétesz felismerésétől kezdve rendszeres és strukturált edukációban kell részesíteni. (B)

A páciensedukáció a cukorbeteg-gondozás nélkülözhetetlen eleme. A diabétesz önmenedzselését segítő edukáció (diabetes self-management education – DSME) és támogatás (diabetes self-management support – DSMS) hatékonyságát a diabéteszrel kapcsolatos készségek javulását, a szénhidrát-anyagcsere paramétereinek változását a gondozási folyamat részeként kell értékelni [317, 318, 319]. 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 úgynevezett 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 vércukorszint-csökkentő kezelés döntési ciklusait 2-es típusú diabéteszben a **8. ábra** tünteti fel. Az ADA-EASD 2018. évi konszenzusriportjának [5] ez irányú álláspontját a 2022. évi konszenzusriport lényegében megismétli [7], kiemelve a 2-es típusú diabétesz betegközpontú glykaemiás kezelésének döntési folyamatát, amely az alábbiakat foglalja magában: 1. A betegre jellemző tulajdonságok felmérése; 2. A terápiaválasztást befolyásoló speciális tényezők megfontolása; 3. Közös döntéshozatal a kezelési terv kialakításában; 4. Beleegyezés a kezelési tervbe; 5. A kezelési terv implementálása; 6. Folyamatos ellenőrzés és támogatás; 7. A kezelési terv áttekintése és egyeztetése.

8. ábra. A betegcentrikus vércukorszint-csökkentő kezelés döntési ciklusai 2-es típusú diabétes mellitusban [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 (diabétes önmenedzselési edukáció és támogatás), SMBG: Self-Monitoring of Blood Glucose (vércukorszint-önellenőrzés)

A diabétesz megelőzésének lehetőségei

A két alapvető diabétesztípus megelőzési lehetőségei élesen eltérnek egymástól.

Az 1-es típusú diabétesz megelőzése

Noha a családi anamnézisben szereplő 1-es típusú diabétesz, az autoantitest (ICA, GADA, IA-2) pozitivitása és az intravénás glukózra bekövetkező első, gyorsfázisú inzulinválasz kiesése előrejelzik az 1-es típusú diabétesz kialakulását, sokáig az orvostudomány nem ismert olyan megelőzési módszert, amely hatékonyan, biztonságosan és mellékhatástól mentesen biztosítaná az 1-es típusú diabétesz megelőzését [320, 321, 322]. Mérőföldkő-eredménynek számít ezért, hogy 2022 novemberében az Egyesült Államokban az FDA befogadta az első olyan készítményt, amely klinikai vizsgálatban igazolta, hogy alkalmazása késlelteti az 1-es típusú diabétes mellitus kialakulását, az anyagcsere-betegség fokozott kockázatával rendelkező betegek körében. A tefizumab anti-CD3 monoklonális antitest, a készítményt infúzióban kell adagolni 14 napig [323, 324, 325]. Bár az új adatok nagyon fontosak, a hazai gyakorlatban 2022 végén az 1-es típusú diabétesz megelőzése nem tekinthető realitásnak.

A 2-es típusú diabétesz megelőzése

A 2-es típusú diabéteszt ma a szakirodalom megelőzhető betegségeknek tartja [326]. A megelőzésének leghatékonyabb eszköze az életmód-terápia: megfelelő táplálkozással a kívánatos testsúly elérése és/vagy megtartása, valamint a rendszeres fizikai aktivitás [327]. A prevenció tevékenység a cukorbetegség kialakulása vonatkozásában nagy kockázattal rendelkező személyek felkutatására, szűrésére és adott esetben kezelésére irányul. A 2-es típusú diabétesz és kórmegelőző állapotai vonatkozásában fokozott kockázatot jelentő állapotokat a **22. táblázat** összegzi.

22. táblázat. A 2-es típusú diabétesz/prediabétesz vonatkozásában fokozott kockázatot jelentő állapotok

- Életkor (≥ 45 év az európai népességben nagyobb kockázatot jelent).
- Súlytöbblet/elhízás (túlsúly: BMI 25,0–29,9 kg/m², elhízás: BMI ≥ 30 kg/m²; a centrális obesitas könnyen mérhető a háskörfogat meghatározásával – az európai népességben férfiaknál ≥ 94 cm, 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 mellitus, vagy születési korra számított nagy súlyú magzat születe a kórelőzményben.
- Előzmények között polycystás ovárium szindróma.
- Bizonyos gyógyszerek (glucocorticoidok, tiazid-típusú diuretikumok, antipszichotikumok, interferon-alfa stb.) szedése.

Ajánlás63

A 2-es típusú diabetes mellitus és kórmegelőző állapotai felkutatása céljából szűrővizsgálat végzése javasolt; a szűrővizsgálat történhet 75 g glukózzal végzett, előírás szerinti OGTT-vel, vagy standard módszerrel mért HbA_{1c}-érték meghatározásával. (A)

Klinikai körülmények között a fokozott kockázatú egyéneknél (lásd **21. táblázat**) a 2-es típusú diabétesz/prediabétesz felismerése érdekében a szűrővizsgálat előírás szerinti OGTT végzését vagy a HbA_{1c}-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 meghatározásának 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 vércukorszint-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 [59, 60]. A FINDRISC kérdőív alapján nagy kockázattal rendelkező személyek (összpontszám > 12) esetében 75 g glukózzal előírás szerinti OGTT végzendő. Kardiovaszkuláris betegség gyanúja esetén a szív- és érrendszer állapota a szükséges vizsgálatok elvégzésével tisztázandó. A testtömegindex meghatározása mellett a háskörfogat mérése, a vérnyomás, a lipidértékek ellenőrzésével együtt fontos a dohányzás, táplálkozási szokások és életmódi tényezők regisztrálása is.

A diabéteszszűrés gyakorisága a mindenkor hatályos vonatkozó jogszabályhoz igazodik (alapellátás szintjén negatív esetben a szűrés háromévente ismétlendő; ha prediabétesz vagy 2-es típusú diabétesz igazolható, akkor a kiemelt egyént kezelésbe kell vonni, ami – a helyzethez igazodva – minden esetben életmód-terápiát, szükség esetén gyógyszeres kezelést jelent).

A gesztációs diabetes mellitusban szenvedők szülés utáni időszakos ellenőrzése, diabéteszszűrése indokolt, a részletek a Diabétesz és várandósság c. fejezetben lelhetők fel.

A diabéteszszűrés gyakorlati vonatkozásait a **23. táblázat** tünteti fel.

23. táblázat. A 2-es típusú diabétesz/prediabétesz 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 |
| prediabétesz | évente |
| életkor < 45 év, de BMI ≥ 25 kg/m ² és – elsőfokú rokon diabéteszes, vagy – előzmények között ateroszklerotikus érbetegség (koronáriák, carotisok, PAD), vagy – hypertonia, vagy – diszlipidémia, vagy – PCOS a kórelőzményben BMI ≥ 40 kg/m ² | 3 évente |

Ajánlás64**Prediabétesz fennállása esetén az érintett egyéneknek életmód-terápiás tanácsokat kell adni a 2-es típusú diabétesz 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 diabétesz kialakulása számottevően visszaszorítható [328, 329, 330]. Az intervenció (életmód-terápia) előnye hosszú időn keresztül, a randomizált tanulmány zárása utáni periódusban is észlelhető [331, 332, 333].

Ajánlás65**Életmód-terápia mellett a metformin adása szóba jön prediabéteszben a 2-es típusú diabétesz visszaszorítása érdekében. (B)**

Az irodalomban számos gyógyszerrel folyt preventív tanulmány eredményét publikálták. IGT stádiumában lévő testsúlyfelesleggel rendelkező egyének esetében a 2-es típusú diabétesz kialakulásának kockázata visszaszoríthatónak bizonyult akarbóz [334], valsartan [335], orlistat [336] adásával, gesztációs diabéteszben szenvedők körében a pioglitazon bizonyult hatékonynak [337]. IFG vagy IGT stádiumában lévő egyének esetében glargin adásával csökkenthető volt a 2-es típusú diabétesz kialakulása [217]. Hazánkban - az alkalmazási előírás alapján - egyedül a metformin adható prediabéteszben. Adása megfontolandó (életmód-terápia mellett) elsősorban akkor, ha a BMI $> 35,0$ kg/m², ha a kor < 60 év, és nőknél, ha az anamnézisben GDM szerepel. A várható hatást (a 2-es típusú diabétesz kialakulásának kockázatcsökkenését) az Egyesült Államokban végzett nagy klinikai tanulmány [330] igazolta, ahol a metformin hatékonysága a tanulmányban kivitelezett életmód-terápiához viszonyítva szerényebb eredményességű volt.

Ellátási folyamat algoritmus (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 cukorbeteg ellátásában speciális helyzetben (pl: diabétesz és terhesség), illetve szövődmények (szemészeti, renális, angiológiai, kardiológiai, neurológiai szövődmények) esetén a társszakmák képviselői szerepet kapnak.

A 2-es típusú diabétesz 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 (Diabetologia Hungarica 2011; 19 Suppl 3: 5-39.), azt a hatóság képviselőinek bemutatta. A Nemzeti Diabetesprogram 2011 célkitűzései az alábbiak voltak:

- A nagyfokú kockázattal rendelkező egyének felismerése, s körükben a diabétesz és a kardiovaszkuláris kockázat csökkentésének elérése.
- A diabétesz és kockázati tényezőinek tudatosítása a lakosság körében.
- A megfelelő terápia időben történő biztosítása a szűrés során diabéteszesnek bizonyult betegek számára.
- A cukorbeteg-gondozás szakmai és szervezeti színvonalának fejlesztése.
- A cukorbetegséggel kapcsolatos kutatás támogatása.

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

A cukorbeteg-ellátás helyzete 2022-ben Magyarországon

A 2-es típusú diabetes mellitus gondozása alapesetben a házi orvos önálló betegellátási feladatkörébe tartozik, szakorvosi javaslatot igénylő terápiaváltás szükségessége esetén konzílium keretében kéri meg a javaslatot. A házi orvos munkáját alapvetően nehezíti, hogy erős leterheléssel dolgoznak, a betegre fordított rendelési idő minimális, általánosságban csak egy kiegészítő egészségügyi dolgozót tud foglalkoztatni. Így az újonnan felismert 2-es típusú diabéteszben 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 diabéteszben szenvedők gondozását alapvetően a szakellátó hálózat végzi, a házi orvosokkal együttműködve. Indokolt, hogy előrehaladott szövődményben szenvedő betegek kezelése-gondozása terén a specialisták (nefrológusok előrehaladott vesezővődmény, angiológusok érszővődmény, 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 várandós 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 2022-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 körül van.

Jelentős változás következett be 2014-ben, amikor a hatóság megteremtette a diabetológiai licenc törvényi feltételeit. A korábban diabetológiai minősítést szerettek szinte kivétel nélkül megszerezte a diabetológiai licencet (ezzel egy időben az MDT diabetológus minősítési képzése, vizsgáztatása megszűnt). A licenc megszervezésével összefüggő továbbképzés, vizsgáztatás folyamatos, ezt a négy egyetem végzi. A diabetológiai licenccel rendelkezők száma 2022-ben közel 700 főre tehető.

A diabetológiai szakellátó helyek minimumfeltételét a hatóság rendeletben írta elő. A szakellátó helyek nyilvántartását, akkreditálását az MDT továbbra is végzi.

A jövőben a diabetológiai licenchez kötött tevékenységek meghatározása az egyik szakmai feladat.

Az alapellátás feladata továbbra is a cukorbeteg alapszintű kezelése, a szűrés és a megelőzés.

A diabetológiai szakellátó helyeken jelennek meg azok a betegek, akiknél a glykaemiás kontroll nehezebben megvalósítható, vagy a fokozott kardiovaszkuláris/renális kockázat miatt korszerű, kardiovaszkuláris/renális szempontból előnyös készítményekkel történő kezelésindítás szükséges. Ezekben a helyeken rendelkezésre állnak dietetikusok, diabetológiai szakápolók, és könnyebben szervezhető az esetleges idült szövődményekkel kapcsolatos konzíliumok is. Jó lenne, ha a gondozásban, a prevencióban a kiterjesztett hatáskörű ápolók (APN: advanced practice nurse) is egyre nagyobb szerepet kaphatnának.

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

Nincsenek.

2. Alkalmazást segítő dokumentumok listája

2.1. Betegtájékoztató, oktatási anyagok

Betegedukációnál hasznosítható honlapok

<http://www.diabet.hu> (itt külön páciensoldal található)

<http://www.diabetes.hu>

<https://diabforum.hu/>

<http://www.learningaboutdiabetes.org>

www.diabeteseducator.org.

2.2. Tevékenységsorozat elvégzésekor használt ellenőrző kérdőívek, adatlapok

FINDRISC kérdőív – letölthető: www.diabet.hu

2.3. Táblázatok

1. táblázat. Kardiovaszkuláris kockázati kategóriák cukorbetegségben [8]
2. táblázat. A bal kamrai diszfunkció klinikai megjelenési formái (fenotípusai) diabetesben [8]
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) [2]
6. táblázat. A HbA_{1c}-érték kategóriái az ADA ajánlása alapján [9]
7. táblázat. A szénhidrátanyagcsere-zavarok etiológiai klasszifikációja (WHO, 1999) [78]
8. táblázat. A szénhidrátanyagcsere-zavarok klasszifikációja (WHO, 2019) [79]
9. táblázat. A heveny anyagcsere-kisiklás formái 2-es típusú diabetesben
10. táblázat. A metformin alkalmazásának biztonsági előírásai
11. táblázat. A 2-es típusú diabetes vércukorszint-csökkentő kezelésének választásakor mérlegelendő körülmények
12. táblázat. A hazánkban 2022 végén elérhető antidiabetikumok hatástani felosztása
13. táblázat. A 2-es típusú diabetesz antihyperglykaemiás kezelésekor mérlegelendő körülmények és a 2022 végén hazánkban használatos hatástani csoportok főbb jellemzői
14. Klinikai körülmények, amikor 2-es típusú diabetesben a terápiás deeszkaláció lehetőségét indokolt mérlegelni [227]
15. táblázat. Az antidiabetikumok dózisa a vesefunkció (eGFR-érték) függvényében (a mértékegység nélküli számok az eGFR kitüntetett értékeit jelölik)
16. táblázat. Bariátriai műtétre való alkalmasság sebészi szempontjai [265]
17. táblázat. A preconcepcionális gondozás feladatai az alapellátásban és az intenzív, interdiszciplináris szakellátásban
18. táblázat. Várandósság alatt követendő „vércukor-célértékek” a különböző társaságok ajánlásában [267, 268, 269]
19. táblázat. Klinikai körülmények, amikor a várandósság szakmai szempontok alapján nagy kockázatú (nem tanácsolt) cukorbetegségben [272]
20. táblázat. Gesztációs diabetes mellitus (GDM) szűrése (az MDT Terhesdiabetológiai Munkacsoportja hatályos állásfoglalása [273])
21. táblázat. Gesztációs diabetes mellitus (GDM) szempontjából fokozott kockázatú egyének
22. táblázat. A 2-es típusú diabetesz/prediabetesz vonatkozásában fokozott kockázatot jelentő állapotok
23. táblázat. A 2-es típusú diabetesz/prediabetesz szűrésének gyakorlati vonatkozásai

2.4. Algoritmusok

1. ábra. A glukózanyagcsere rendellenességei: típusok és stádiumok (WHO, 1999) [78]
2. ábra. Szakmailag megalapozott terápiás lépések az újonnan felismert 2-es típusú diabetes mellitus (T2DM) antihyperglykaemiás kezelésekor
3. ábra. Szakmailag megalapozott antihyperglykaemiás terápiás lépések a 2-es típusú diabetes mellitus (T2DM) évekre elnyúló kórlefolása során
4. ábra. Az inzulinterápia intenzifikálása 2-es típusú diabetesben (kiindulási helyzet: bázisinzulin-terápia)
5. ábra. A diabeteszes vesebetegség diagnózisa, aktivitásának és progressziójának követése
6. ábra. A diabeteszes vesebetegség antidiabetikus farmakoterápiás kezelése 2-es típusú diabetesben
7. ábra. CGM-alapú kezelési célok diabetes mellitusban [57]
8. ábra. A betegcentrikus vércukorszint-csökkentő kezelés döntési ciklusai 2-es típusú diabetes mellitusban [5]

2.5. Egyéb dokumentum

Nem készült.

3. A gyakorlati alkalmazás mutatói, audit kritériumok

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

A köztes kimeneteli mutatók a diabéteszspecifikus végállapotokat megelőző patológiás elváltozásokat jelentik, ezek közé tartoznak a szemén észlelhető eltérések (retinopathia súlyossági foka), a lábon megjelenő elváltozások (pl. talpi fekély), illetve kóros neurológiai vizsgálati leletek, a micro- vagy macroalbuminuria, és az eGFR-érték. Köztes kimeneteli mutatóként értékeli az anyagcsere-kontroll fokát (HbA_{1c}-érték), a hypoglykaemia és ketoacidosis előfordulási gyakoriságát, illetve a macrovascularis kockázati tényezők (szérum lipidek, vérnyomás, testtömeg-index, haskőrfogat, 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, és 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:

- HbA_{1c}-meghatározás évenkénti száma (kívánalom inzulinnal kezelték körében évente 4, inzulinnal nem kezelték körében évente 2 mérés)
- inzulinnal kezelték körében a vércukorszint-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%)
- boka-kar index meghatározása 2-es típusú diabéteszben, 50 éves életkor felett, vagy más érterületet érintő esemény (stroke, TIA, infarctus, angina pectoris) esetén életkortól függetlenül 1-es típusú diabéteszben 10 éves betegségtartam vagy más érterületet érintő esemény (stroke, TIA, infarctus, angina pectoris) esetén diabétesztartamtól függetlenül (kívánalom 80%)
- dietoterápiás alapismeretek biztosítása újonnan felismert cukorbeteg 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) az Egészségügyi Szakmai Kollégium Belgyógyászat, endokrinológia, diabétesz és anyagcserebetegségek Tagozata felel.

Tervezett felülvizsgálat: három évenként történik, az egészségügyi szakmai irányelv érvényességi idejének lejártá előtt 6 hónappal javasolt a felülvizsgálat elindítása.

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]. 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* 2020; 63: 221-228. (szimultán közlés)
- [7]. Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, Gabbay RA, Green J, Maruthur NM, et al: Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2022; 45: 2753-2786.; *Diabetologia* 2022; 65: 1925-1966. (szimultán közlés)
- [8]. 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
- [9]. American Diabetes Association: Standards of medical care in diabetes – 2019. *Diabetes Care* 2019; 42: Suppl 1: S1-S193.
- [10]. Jermendy Gy: GLP-1-receptoragonisták – antidiabetikumok kardiovaszkuláris előnnyel. *Cardiologia Hungarica* 2020; 50: 283-291.
- [11]. Jermendy Gy: Kardiovaszkuláris biztonságossági vizsgálatok 2-es típusú diabetesben – szubjektív áttekintés a kezdetektől (2008) a hatósági előírás tervezett módosításig (2020). *Metabolizmus* 2020; 18: MDT különszám: 8-14.
- [12]. Jermendy Gy: SGLT-2-gátlók – diabetológián túlmutató előnyökkel rendelkező antihyperglykaemiás szerek. *Cardiologia Hungarica* 2021; 51: 39-48.
- [13]. Mosenson O, Del Prato S, Schechter M, Leiter LA, Ceriello A, DeFronzo RA, et al: From glucose lowering agents to disease/diabetes modifying drugs: a „SIMPLE” approach for the treatment of type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol* 2021; 20(1): 92.
- [14]. Kempler P: Létezik-e a kórlefolyást módosító antidiabetikus kezelés? *Metabolizmus* 2022; 20: különszám, 5-10.
- [15]. Decsi T: A bizonyítékokon alapuló orvoslás (egyetemi tankönyv). *Medicina Kiadó, Budapest*, 2011.
- [16]. Jermendy Gy: Evidence-based medicine: az első tizenöt év tapasztalatai. *LAM* 2007; 17: 154-159.
- [17]. Jermendy Gy: Tényeken alapuló orvostudomány: fény- és árnyoldalak a diabetológiában. *Diabetologia Hungarica* 2013; 21: 135-144.
- [18]. 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.
- [19]. Sun H, Saeedi P, Karuranga S, Pinkepank M, Ogurtsova K, Duncan BB, et al: IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045 (10th edition). *Diabetes Res Clin Pract* 2021 Nov 24: 109119.
- [20]. 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.
- [21]. IDF Atlas 6 ed. 2013. <https://www.idf.org/e-library/epidemiology-research/diabetes-atlas/19-atlas-6th-edition.html>
- [22]. Jermendy Gy, Kempler P, Abonyi-Tóth Zs, Roksizin 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.

- [23]. 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.
- [24]. 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.
- [25]. Jermendy Gy, Kiss Z, Rokszin Gy, Abonyi-Tóth Zs, Wittmann I, Kempler P: Antidiabetikummal kezelt 2-es típusú cukorbetegség epidemiológiai adatai Magyarországon 2016-ban – központi regiszter adatbázisának elemzése. *Diabetologia Hungarica* 2019; 27: 205-211.
- [26]. 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.
- [27]. Jansson SP, Fall K, Brus O, Magnuson A, Wändell P, Östgren CJ, et al: Prevalence and incidence of diabetes mellitus: a nationwide population-based pharmaco-epidemiological study in Sweden. *Diabet Med* 2015; 32: 1319-1328.
- [28]. Józán P: Fordulat a halandóságban és az életkilátásokban, epidemiológiai korszakváltás Magyarországon? *Orv Hetil* 2003; 144: 451-460.
- [29]. Józán P: Rendszerváltozás és epidemiológiai korszakváltás Magyarországon. *Orv Hetil* 2012; 153: 662-677.
- [30]. Kiss Z, Wittmann I, Polivka L, Surján G, Surján O, Barcza Z, et al: Nationwide effectiveness of first and second SARS-CoV2 booster vaccines during the delta and omicron pandemic waves in Hungary (HUN-VE 2 Study). *Front Immunol* 2022 Jun 23; 13: 905585.
- [31]. 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.
- [32]. 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.
- [33]. Egészségügyi Szakmai irányelv - A gyermekkori diabetes ellátásáról. *Egészségügyi Közlöny LXXI. évfolyam 7. szám (2021. ápr. 30): 596-676.*
- [34]. 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
- [35]. Jermendy G, Kiss Z, Rokszin G, Fabian I, Kempler P, Wittmann I: Changes in all-cause mortality rates and ratios in people with pharmacologically treated type 2 diabetes mellitus between 2001 and 2016 in Hungary. *Diab Res Clin Pract* 2020; 163: 108134.
- [36]. Magliano DJ, Chen L, Carstensen B, Gregg EW, Pavkov ME, Salim A, et al: Trends in all-cause mortality among people with diagnosed diabetes in high-income settings: a multicountry analysis of aggregate data. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2022; 10(2): 112-119.
- [37]. Tomic D, Morton JI, Chen L, Salim A, Gregg EW, Pavkov ME, et al: Lifetime risk, life expectancy, and years of life lost to type 2 diabetes in 23 high-income jurisdictions: a multinational, population-based study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2022; 10(11): 795-803.
- [38]. Jermendy Gy, Wittmann I: A fel-nem-ismert cukorbetegség gyakorisága – tények, becslések, dilemmák. *Diabetologia Hungarica* 2022; 30: 277-283.
- [39]. Winkler G, Hidvégi T, Vándorfi Gy, Balogh S, Jermendy Gy: Kockázatalapú diabetszűrés háziiorvosi praxisokban, felnőtt egyének körében. *Diabetologia Hungarica* 2011; 19: 111-122.
- [40]. 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.
- [41]. Hosszúfalusi N, Vataj 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.
- [42]. IDF Atlas 2022 Reports. Type 1 diabetes in children and adults - 2022. www.diabetesatlas.org.
- [43]. Egészségügyi Szakmai Irányelv – A felnőttkori idült vesebetegség diagnózisa és kezelése. *Egészségügyi Közlöny LXXI. évf. 18. szám (2021. okt. 19.), 1761-1826. ill. Hypertonia és Nephrologia* 2021; 25(Suppl. 4): S1-S48.
- [44]. Egészségügyi Szakmai Irányelv – A diabetes mellitus kórismézéséről, a cukorbetegség antihyperglykaemiás kezeléséről és gondozásáról felnőttkorban *Egészségügyi Közlöny* 2020; LXX. évf. 12. szám, pp. 1759-1857. ill. *Diabetologia Hungarica* 2020; 28: 119-203.

- [45]. Holt RIG, DeVries JH, Hess-Fischl A, Hirsch IB, Kirkman MS, Klupa T, et al: The Management of tpe 1 diabetes in adults. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2021; 44: 2589-2625.; *Diabetologia* 2021; 64: 2609-2652. (szimultán közlés)
- [46]. 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.
- [47]. Garber AJ, Handelsman Y, Grunberger G, Einhorn D, Abrahamson MJ, Barzilay JI, et al: Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm - 2020 Executive summary. *Endocr Pract* 2020; 26: 107-139.
- [48]. Blonde L, Umpierrez GE, Reddy SS, McGill JB, Berga SL, Bush M, et al: American Association of Clinical Endocrinology Clinical Practice Guideline: Developing a Diabetes Mellitus Comprehensive Care Plan - 2022 Update. *Endocr Pract* 2022; 28: 923-1049.
- [49]. 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.
- [50]. American Diabetes Association: Standards of medical care in diabetes – 2022. *Diabetes Care* 2022; 45 Suppl 1: S1-S264.
- [51]. Riddle MC, Cefalu WT, Evans PH, Gerstein HC, Nauck MA, Oh WK, et al: Consensus report: definition and interpretation of remission in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2021; 44: 2438-2444.
- [52]. Seferović PM, Coats AJS, Ponikowski P, Filippatos G, Huelsmann M, Jhund PS, et al: European Society of Cardiology/Heart Failure Association position paper on the role and safety of new glucose-lowering drugs in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail* 2020; 22: 196-213.
- [53]. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Böck M, et al: 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2021; 42: 3227-3337.
- [54]. 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.
- [55]. Bailey TS, Grunberger G, Bode BW, Handelsman Y, Hirsch IB, Jovanović 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.
- [56]. 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.
- [57]. 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.
- [58]. 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: gzf137. doi: 10.1093/ndt/gzf137
- [59]. Lindström J, Tuomilehto J: The diabetes risk score. A practical tool to predict diabetes risk. *Diabetes Care* 2003; 26: 725-731.
- [60]. 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.
- [61]. 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.
- [62]. 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.
- [63]. 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.

- [64]. 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.
- [65]. Vásárhelyi B: Hemoglobin-A1c-szint-mérés: analitikai vonatkozások és ezek jelentősége a klinikai döntéshozatalban. *Orv Hetil* 2016; 157: 753-757.
- [66]. 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.
- [67]. Jermendy Gy: A praediabetes klinikai jelentősége. *Magyar Belorv Arch* 2009; 62: 435-444.
- [68]. Tabák AG, Herder C, Rathmann W, Brunner EJ, Kivimäki M: Prediabetes: a high-risk state for diabetes development. *Lancet* 2012; 379: 2279-2290.
- [69]. Reaven GM: Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595-1607.
- [70]. Després JP, Lemieux I: Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature* 2006; 444: 881-887.
- [71]. Halmos T, Kautzky L, Suba I: Mítosz vagy valóság? A metabolikus szindróma legújabb szemlélete. Tudomány Kiadó, Budapest, 2011.
- [72]. Reaven GM: The metabolic syndrome: is this diagnosis necessary? *Am J Clin Nutr* 2006; 83: 1237-1247.
- [73]. Grundy MS: Does the metabolic syndrome exist? *Diabetes Care* 2006; 29: 1689-1692.
- [74]. 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.
- [75]. 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.
- [76]. Borch-Johnsen K, Wareham N: The rise and fall of the metabolic syndrome. *Diabetologia* 2010; 53: 597-599.
- [77]. 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.
- [78]. World Health Organization: Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: report of a WHO consultation. Part 1, Diagnosis and classification of diabetes mellitus. World Health Organization 1999. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/66040>
- [79]. World Health Organization: Classification of diabetes mellitus 2019. WHO, Geneva. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/325182>.
- [80]. Ahlqvist E, Storm P, Käräjämäki A, Dorkhan M, Carlsson A, Vikman P, et al: Novel subgroups of adult-onset diabetes and their association with outcomes: a data-driven cluster analysis of six variables. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018; 6: 361-369.
- [81]. Greeley SAW, Polak M, Njølstad PR, Barbetti F, Williams R, Castano L, et al: ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: The diagnosis and management of monogenic diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* 2022; 23: 1188-1211.
- [82]. Gaál Z, Balogh I: Monogenic forms of diabetes mellitus. *Exp Suppl* 2019; 111: 385-416.
- [83]. Pánczél P, Hosszúfalusi N, Vataj Á, Horváth L, Karczagi V, Horváth R, et al: Mitochondriális génmutációhoz társuló diabetes mellitus: az első magyarországi család leírása. *Diabetologia Hungarica* 2004; 12: 199-206.
- [84]. 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.
- [85]. Gaál Z, Bakó B, Gárdus D, Gaál B, Spisák N, Balogh I: Neonatalis diabetes hátterének felnőttkori identifikálása. *Diabetologia Hungarica* 2013; 21: 7-14.
- [86]. 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.
- [87]. Iván G, Balogh I, Gaal Z, Mosonyi J, Szajbert T: Három évtizedes inzulinkezelés után diagnosztizált HNF1A-MODY (MODY3) esete – hogyan tovább? *Diabetologia Hungarica* 2016; 24: 48-52.
- [88]. Jermendy G, Balogh I, Gaál Z: HNF-4- α -mutáció okozta monogén diabetes mellitus (MODY- 1) első hazai esete. *Orv Hetil* 2016; 157: 469-473.
- [89]. Zsíros N, Paragh G., Balogh I, Harangi M: A MODY jelentősége a diabéteszes betegek ellátásában: irodalmi áttekintés egy eset kapcsán. *Metabolizmus* 2022; 20: 51-58.

- [90]. Gaál Z, Szűcs Z, Kántor I, Luczay A, Tóth-Hejn P, Benn O, et al: A comprehensive analysis of Hungarian MODY patients - Part I: Gene panel sequencing reveals pathogenic mutations in HNF1A, HNF1B, HNF4A, ABCC8 and INS genes. *Life (Basel)* 2021 Jul 27; 11(8): 755.
- [91]. Gaál Z, Szűcs Z, Kántor I, Luczay A, Tóth-Hejn P, Benn O, et al: A comprehensive analysis of Hungarian MODY patients - Part II: Glucokinase MODY is the most prevalent subtype responsible for about 70% of confirmed cases. *Life (Basel)* 2021 Jul 30; 11(8): 771.
- [92]. 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.
- [93]. Zaharia OP, Strassburger K, Strom A, Bönhof GJ, Karusheva Y, Antoniou S, et al: Risk of diabetes-associated diseases in subgroups of patients with recent-onset diabetes: a 5-year follow-up study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019; 7: 684-694.
- [94]. Ahlqvist E, Prasad RB, Groop L: Subtypes of type 2 diabetes determined from clinical parameters. *Diabetes* 2020; 69: 2086–2093.
- [95]. Deutsch AJ, Ahlqvist E, Udler MS: Phenotypic and genetic classification of diabetes. *Diabetologia* 2022; 65: 1758-1769.
- [96]. Katona É: A felnőttkori diabetes mellitus legújabb megközelítése. *Metabolizmus* 2022; 20: 109-112.
- [97]. Winkler G, Kis JT, Schandl L: Indokolt-e a klasszifikáció módosítása diabetesben? *Orv Hetil* 2022; 163: 1909-1916.
- [98]. Schwingshackl L, Chaimani A, Hoffmann G, Schwedhelm C, Boeing H: A network meta-analysis on the comparative efficacy of different dietary approaches on glycaemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. *Eur J Epidemiol* 2018, 33: 157–170.
- [99]. Evert AB, Dennison M, Gardner CD, Garvey WT, Lau KHK, MacLeod J, et al: Nutrition therapy for adults with diabetes and prediabetes. A consensus report. *Diabetes Care* 2019; 42: 731-754.
- [100]. American Diabetes Association website. Get smart on carb counting. www.diabetes.org/nutrition/understanding-carbs/carb-counting.
- [101]. 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.
- [102]. American Diabetes Association: Obesity management for the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2016; 39 (Suppl 1): S47-S51.
- [103]. Lingvay I, Sumithran P, Cohen RV, le Roux CW: Obesity management as a primary treatment goal for type 2 diabetes: time to reframe the conversation. *Lancet* 2022; 329: 394-405.
- [104]. 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.
- [105]. Kelly T, Dyson P (eds): Evidence-based nutrition guidelines for the prevention and management of diabetes. *Diabetes UK* 2011 May.
- [106]. Petroni ML, Brodosi L, Marchignoli F, Sasdelli AS, Caraceni P, Marchesini G, et al: Nutrition in patients with type 2 diabetes: present knowledge and remaining challenges. *Nutrients* 2021; 13: 2748.
- [107]. American Diabetes Association: Nutrition recommendations and interventions for diabetes. A position statement of the American Diabetes Association 2008; 31 (Suppl 1): S61-S78.
- [108]. Manjunath CN, Rawal JR, Irani PM, Madhu K: Atherogenic dyslipidemia. *Ind J Endocrinol Metab* 2013; 17: 969-976.
- [109]. Hasan T, Sultana M, Shill LC, Purbva NH, Sultana S: Effect of glycemic index and glycemic load on type 2 diabetes mellitus. *Intern J Health Sci* 2019; 9: 259-265.
- [110]. Gerő L, Hidvégi T, Winkler G: Édesítőszer a cukorbeteg diétájában – mit és mennyit fogyaszthat a beteg? *Diabetol Hung* 2016; 24: 7-14.
- [111]. Hamasaki H: Daily physical activity and type 2 diabetes: a review. *World J Diabetes* 2016; 7: 243-251.
- [112]. 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.
- [113]. Horváth M: Fizikai aktivitás (in: Winkler G, Baranyi É /szerk./: *Gyakorlati diabetológia* 2010, Melánia Kiadó, Budapest, 2010.) pp. 73-85.
- [114]. Tasali E, Wroblewski K, Kahn E, Kilkus J, Schoeller DA: Effect of sleep extension on objectively assessed energy intake among adults with overweight in real-life settings. A randomized clinical trial. *JAMA Internal Med* 2022; 182: 365-374.

- [115]. 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.
- [116]. Gerő L: A metforminterápia aktuális kérdései. *Orvostovábbképző Szemle* 2019; 26: 23-30.
- [117]. 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.
- [118]. 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.
- [119]. 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.
- [120]. Ihnat MA, Thorpe JE, Ceriello A: Hypothesis: the „metabolic memory”, the new challenge of diabetes. *Diabet Med* 2007; 24: 582-586.
- [121]. Jermendy Gy: Metabolikus memória diabetes mellitusban. *Magyar Belorv Arch* 2008; 61: 361-367.
- [122]. Pfstner 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.
- [123]. 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.
- [124]. 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.
- [125]. 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.
- [126]. 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.
- [127]. 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.
- [128]. 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.
- [129]. Schloot NC, Hood RC, Corrigan SM, Panek RL, Heise T: Concentrated insulins in current clinical practice. *Diabetes Res Clin Pract* 2019; 148: 93-101.
- [130]. 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.
- [131]. 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.
- [132]. 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.
- [133]. 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.
- [134]. 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.

- [135]. Riddle MC, Bolli GB, Home PD, Bergenstal RM, Ziemer 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.
- [136]. Home PD, Bergenstal RM, Bolli GB, Ziemer 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.
- [137]. 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.
- [138]. 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.
- [139]. 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.
- [140]. 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.
- [141]. Šoupal J, Petruželková L, Grunberger G, Hásková A, Flekač M, Matoulek M: 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.
- [142]. Gyimesi A: A konzervatív inzulinkezelés. *Diabetologia Hungarica* 2004; 12 Suppl 2: 28-32.
- [143]. Bergenstal RM, Garg S, Weinzimer SA, Buckingham BA, Bode BW, Tamborlane WV: Safety of a hybrid closed-loop insulin delivery system in patients with type 1 diabetes. *JAMA* 2016; 316: 1407-1408.
- [144]. Kautzky L: Inzulinpumpa (CSII) a diabetes kezelésének „gold standrad-ja. *Diabetologia Hungarica* 2004; 12 Suppl 2: 42-48.
- [145]. 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.
- [146]. 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.
- [147]. Ewald N, Hardt PD: Diagnosis and treatment of diabetes mellitus in chronic pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 7276-7281.
- [148]. 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.
- [149]. 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.
- [150]. 44 year of the UKPDS. [www: EASD e-learning.org](http://www.EASD-e-learning.org)
- [151]. LeRoith D, Fonseca V, Vinik A: Metabolic memory in diabetes – focus on insulin. *Diab Metab Res Rew* 2005; 21: 85-90.
- [152]. Jermendy G: Vascular memory - can we broaden the concept of the metabolic memory? *Cardiovasc Diabetol* 2012; 11: 44.
- [153]. ADVANCE Collaborative Group: Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2560-2572.
- [154]. Zoungas S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Li Q, Hiraoka 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.
- [155]. 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.
- [156]. 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.

- [157]. 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
- [158]. Winkler G: Metformin – újabb adatok egy megbízható és hatékony „régis” vércukor-csökkentő készítményről. *Orv Hetil* 2016; 157 (23): 883-892.
- [159]. Ahmad A, Sargeant JA, Zaccardi F, Khunti K, Webb DR, Davies ME: Where does metformin stand in modern day management of type 2 diabetes? *Pharmaceuticals* 2020; 13: 427.
- [160]. Jermendy Gy: Kardiiovaszkuláris biztonságossági vizsgálatok 2-es típusú diabetesben – az első 10 év tapasztalatai. *Diabetologia Hungarica* 2017; 25: 185-194.
- [161]. Top WMC, Kooy A, Stehouwer CDA: Metformin: a narrative review of its potential benefits for cardiovascular disease, cancer and dementia. *Pharmaceuticals* 2022, 15: 312.
- [162]. Wei J, Wei Y, Huang M, Wang P: Is meformin a possible treatment for diabetic neuropathy? *J Diabetes* 2022; 14: 658-669.
- [163]. Winkler G: Metformin – régi motoros erősebb motorral. *Diabetologia Hungarica* 2022; 30: 337-348.
- [164]. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, et al; EMPA-REG OUTCOME investigators: Empagliflozin, cardiovascular outcomes and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373: 2117-2128.
- [165]. 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.
- [166]. 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.
- [167]. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, de Boer RA, DeMets D, Hernandez AF, et al; DELIVER Trial Committees and Investigators: Dapagliflozin in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2022; 387: 1089-1098.
- [168]. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, et al; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators: Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2020; 383: 1436-1446.
- [169]. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, et al; EMPEROR-Reduced Trial Investigators: Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med* 2020; 383: 1413-1424.
- [170]. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M, et al; EMPEROR-Preserved Trial Investigators: Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2021; 385: 1451-1461.
- [171]. EMPA-KIDNEY Collaborative Group, Herrington WG, Staplin N, Wanner C, Green JB, Hauske SJ, Emberson JR, et al: Empagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2022. Nov. 4. Epub ehaed of print. doi: 10.1056/NEJMoa2204233.
- [172]. Cannon CP, Pratley R, Dagogo-Jack S, Mancuso J, Huyck S, Masiukiewicz U, et al; VERTIS CV Investigators: Cardiovascular outcomes with ertugliflozin in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2020; 383: 1425-1435.
- [173]. Jermendy Gy, Wittmann I: SGLT-2-gátlók a klinikai gyakorlatban. *Medicina Könyvkiadó Zrt, Budapest*, 2019.
- [174]. 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.
- [175]. 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.
- [176]. 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.
- [177]. 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.
- [178]. 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.
- [179]. 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.
- [180]. 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.

- [181]. 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.
- [182]. 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.
- [183]. 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.
- [184]. 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; 322:1155-1166.
- [185]. Matthews DR, Paldánus 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.
- [186]. Winkler G: Szulfanilureák napjaink vércukorszint-csökkentő kezelésében. Újabb adatok egy régi gyógyszercsoport előnyeiről és korlátairól. *Orv Hetil* 2015; 156: 511-515.
- [187]. Metformin extended release tablets. *Drugs.com* <https://www.drugs.com/pro/metformin-extended-release-tablets.html>
- [188]. Jermendy Gy, Winkler G: Inkretintengelyen ható terápia a diabetológiai gyakorlatban. Medicina Könyvkiadó Zrt, Budapest, 2016.
- [189]. 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.
- [190]. Winkler G: GLP1-receptor-agonisták a 2-es típusú diabetes kezelésében. *Orv Hetil* 2022; 163: 1144-1151.
- [191]. Winkler G: A dapagliflozin potenciális helye a 2-es típusú diabetes vércukorszint-csökkentő kezelésében. *Diabetologia Hungarica* 2015; 23: 25-31.
- [192]. Tsushima Y, Lansang CM, Makin V: The place of SGLT-2 inhibitors in managing type 2 diabetes. *Cleveland Clin J Med* 2021; 88: 47-58.
- [193]. Scheen AJ: Sulphonylureas in the management of type 2 diabetes. To be or not to be? *Diabetes Epidemiol Managment* 2021; 1: 100002.
- [194]. Scherthaner 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: 535-542.
- [195]. Bastin M, Andreelli F: Dual GIP-GLP1-receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes: a short review of emerging data and therapeutic potential. *Diabetes Metab Syndr Obesity Targets Ther* 2019; 12: 1973-1985.
- [196]. Heise T, Mari A, DeVries JH, Urva S, Li J, Pratt EJ, et al: Effects of subcutaneous tirzepatide versus placebo or semaglutide on pancreatic islet function and insulin sensitivity in adults with type 2 diabetes: a multicentre, randomized, double-blind, parallel-arm, phase 1 clinical trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2022; 10: 418-429.
- [197]. Scheen AJ: Add-on value of tirzepatide versus semaglutide. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2022; 10: 377-378.
- [198]. Winkler G, Kis JT, Schandl L: Kettős inkretinterápia – új lehetőség a 2-es típusú diabetes vércukorszint-csökkentő kezelésében. *LAM* 2022; 32: 247-253.
- [199]. Hosszúfalusi N: Inzulinkezelés 2-es típusú diabetes mellitusban. *Háziorvos Továbbképző Szemle* 2012; 17: 11-15.
- [200]. Meneghini LF: Intensifying insulin therapy: what options are available to patients with type 2 diabetes? *Am J Med* 2013; 126: S28-37.
- [201]. 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.
- [202]. 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.
- [203]. Donner T, Munoz M: Update on insulin therapy for type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 1405-1413.
- [204]. 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.

- [205]. 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.
- [206]. 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.
- [207]. 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.
- [208]. Riddle MC, Bolli GB, Ziemien 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.
- [209]. Yki-Järvinen H, Bergenstal R, Ziemien 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.
- [210]. Bolli GB, Riddle MC, Bergenstal RM, Ziemien 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.
- [211]. 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.
- [212]. 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.
- [213]. 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.
- [214]. 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.
- [215]. 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; 63: 698-710.
- [216]. 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* 2019; 21:1001-1009.
- [217]. 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.
- [218]. 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.
- [219]. 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.
- [220]. 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.
- [221]. 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.

- [222]. 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.
- [223]. 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.
- [224]. 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.
- [225]. 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.
- [226]. 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.
- [227]. Jermendy Gy: Az antihyperglykaemiás terápia deeszkalációja 2-es típusú diabetesben – amikor a kevesebb több. *Orv Hetil* 2019; 160: 1207-1215.
- [228]. Taybani Z, Bótyik B, Katkó M, Gyimesi A, Kempler P, Várkonyi T: Komplex inzulinkezelési rezsimek deeszkalációja a jó glikémiás kontroll megőrzésével 2-es típusú diabetes mellitusban. *Diabetologia Hungarica* 2020; 28: 33-42.
- [229]. Taybani ZJ, Bótyik B, Gyimesi A, Katkó M, Várkonyi T: One-year safety and efficacy results of insulin treatment simplification with IDegLira in type 2 diabetes. *Endocrinol Diabetes Metab* 2022 Dec 3. Epub ahead of print. doi: 10.1002/edm2.390.
- [230]. Longo M, Bellastella G, Maiorino MI, Meier JJ, Esposito K, Giugliano D: Diabetes and aging: from treatment goals to pharmacologic therapy. *Front Endocrinol* 2019; 10: 45.
- [231]. Szigeti N, Frank N, Wittmann I, Csikós Á: A diabetes mellitus kezelése palliatív ellátásban részesülő betegekben. *Orv Hetil* 2022; 163: 1231-1236.
- [232]. 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.
- [233]. 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.
- [234]. 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.
- [235]. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompaint 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.
- [236]. Mosenson O, Wiviott SD, Heerspink HJL, Dwyer JP, Cahn A, Goodrich EL, et al: The effect of dapagliflozin on albuminuria in DECLARE-TIMI 58. *Diabetes Care* 2021; 44: 1805-1815.
- [237]. Jermendy Gy, Lengyel Cs, Tomcsányi J, Wittmann I: SGLT-2-gátlók (gliflozinok) a klinikai gyakorlatban – update 2022 végén. *Metabolizmus* 2022; 20: 222-229.
- [238]. Gruessner AC, Gruessner RW: Long-term outcome after pancreas transplantation: a registry analysis. *Curr Opin Organ Transplant* 2016; 21: 377-385.
- [239]. Redfield RR, Scalea JR, Odorica JS: Simultaneous pancreas and kidney transplantation: current trends and future directions. *Curr Opin Organ Transplant* 2015; 20: 94-102.
- [240]. Marfil-Garza BA, Imes S, Verhoeff K, Hefler K, Lam A, Dajani K, et al: Pancreatic islet transplantation in type 1 diabetes: 20-year experience from a single-centre cohort in Canada. *Lancet Diab Endocrinol* 2022; 16: 519-532.
- [241]. 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.
- [242]. Gerő L: Langerhans-sziget transzplantáció, mesterséges β -sejt-transzplantáció 1-es típusú diabéteszben. *Magyar Tudomány* 2015; 176: 864-875.
- [243]. Collaborative Islet Transplant Registry 11th Annual Report, 2022 May 31, American Diabetes Association (2022), Statistics about diabetes. <https://www.diabetes.org/about-us/2022>

- [244]. 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.
- [245]. Horton ES, Silberman C, Davis KL, Berria R: Weight loss, glycemic control, and changes in cardiovascular biomarkers in patients with type 2 diabetes receiving incretin therapies or insulin in a large cohort database. *Diabetes Care* 2010; 33: 1759-1765.
- [246]. Scherer PE, Hill JA: Obesity, diabetes and cardiovascular diseases: a compendium. *Circ Res* 2016; 118: 1703-1705.
- [247]. Powell-Wiley TM, Poirier P, Burke LE, Després J-P, Gordon-Larsen P, Lavie CJ, et al: Obesity and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2021; 143: e984-e1010.
- [248]. 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.
- [249]. Winkler G: A súlyleadás sebészetének (bariátriai sebészet) anyagcsere vonatkozásai. *Orv Hetil* 2013; 154: 3-9.
- [250]. Kushner RF: Weight loss strategies for treatment of obesity: lifestyle management and pharmacotherapy. *Progr Cardiovasc Dis* 2018; 61: 246-252.
- [251]. Kumar RB, Aronne LJ: Pharmacological treatment of obesity. *Endotext* 2017. Aug 7. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279038/>
- [252]. Karpe F, Dickmann JR, Frayn KN: Fatty acids, obesity and insulin resistance: time for a reevaluation. *Diabetes* 2011; 60: 2441-2449.
- [253]. 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 Paulo Med* 2017; 135: 462-468.
- [254]. American Diabetes Association: Standards of medical care – 2019. Section 5. *Diabetes Care* 2019; 42 (Suppl 1): S46-S60.
- [255]. 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.
- [256]. Bradley D, Magkos F, Klein S: Effect of bariatric surgery on glucose homeostasis and type 2 diabetes. *Gastroenterology* 2012; 143: 897-912.
- [257]. Batterham RL, Cummings DE: Mechanisms of diabetes improvement following bariatric/metabolic surgery. *Diabetes Care* 2016; 39: 893-901.
- [258]. van Gaal L, Dirinck E: Pharmacological approaches in the treatment and maintenance of weight loss. *Diabetes Care* 2016; 39 (Suppl 2): S260-S267.
- [259]. 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.
- [260]. Busetto L: Timing of bariatric surgery in people with obesity and diabetes. *Ann Transl Med* 2015; 3 (7): 94.
- [261]. 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.
- [262]. 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.
- [263]. Singhal R, Cardoso VR, Wiggins T, Super J, Ludwig C, Gkoutos GV, et al: 30-day morbidity and mortality of sleeve gastrectomy, Roux-en-Y gastric bypass and one anastomosis gastric bypass: a propensity score-matched analysis of the GENEVA data. *Intern J Obes* 2022; 46: 750-757.
- [264]. Sjöström L, Lindroos A-K, Peltonen M, Torgerson J, Bouchar 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.
- [265]. Pekkarinen P, Sane T: Bariatric surgery (Obesity surgery). EBM guidelines 2021. Duodenum Publ. Co. 2022, article ID: ebm01025 (024.003) https://www.ebm-guidelines.com/ebmg/ltk.free?p_artikkeli=ebm01025
- [266]. Tisljár-Szabó E, Tisljár R: Bariátriai műtétekre való pszichológiai alkalmasság felmérése. *Orv Hetil* 2019; 160: 448-455.
- [267]. American Diabetes Association Professional Practice Committee: Standards of medical care in diabetes. Chapter 15. Management of diabetes in pregnancy. *Diabetes Care* 2022; 45 (Suppl. 1): S232-S243.
- [268]. Feig DS, Berger H, Donovan L, Godbout A, Kader T, Keely E, et al: 2018 Clinical Practice Guidelines: Diabetes in pregnancy. *Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Can J Diabetes* 2018, 42: S255-S282.

- [269]. NICE guideline: Diabetes in pregnancy: management from preconception to the postnatal period. NICE guideline Published: 25 February 2015 www.nice.org.uk/guidance/ng3. Last up-dated 16 December 2020. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng3/resources/diabetes-in-pregnancy-management-from-preconception-to-the-postnatal-period-pdf-51038446021>
- [270]. Murphy, HR: 2020 NICE guideline update: good news for pregnant women with type 1 diabetes and past or current gestational diabetes. *Diabetic Med* 2021, 38: e1456, pp. 1-4. <https://doi.org/10.1111/dme.14576>
- [271]. Baranyi É, Winkler G: Gyermekvállalás és diabetes – 2019. *Diabetologia Hungarica* 2019; 27: 241-248.
- [272]. Baranyi É, Békefi D, Csákány MGy, Winkler G. (szerk.): Diabetes és terhesség. A Magyar Diabetes Társaság Terhesdiabetológiai munkacsoportjának útmutatója. *Diabetologia Hungarica* 2013; 21 (Suppl 2): 5-64.
- [273]. Baranyi É, Békefi D, Bitó T, Csákány MGy, Földesi I, Hajós P, et al: (szerk.: Baranyi É, Winkler G): Javaslat a terhesség alatti glukózányagcsere-zavarok felismerésére. A Magyar Diabetes Társaság (MDT) Diabétesszel Társuló Terhességgel Foglalkozó Munkacsoportja 2015. október 6-i kerekasztal-megbeszélésének ajánlásai. *Diabetologia Hungarica* 2016; 24: 85-88.
- [274]. Dabelea D, Crume T: Maternal environment and the transgenerational circle of obesity and diabetes. *Diabetes* 2011; 60: 1849-1855.
- [275]. The HAPO Study Cooperative Research Group: Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2008; 358: 1991-2002.
- [276]. 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.
- [277]. WHO: Diagnostic criteria and classification of hyperglycemia first diagnosed in pregnancy. WHO, Geneva, 2013. http://www.who.int/iris/bitstream/10665/85975/WHO_NMH_MND_13.2
- [278]. 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 gestational diabetes in Europe: an opinion paper by the European Board and College of Obstetrics and Gynecology (EBCOG). *Diabetologia* 2015; 58: 1422-1429.
- [279]. American College of Obstetricians and Gynecologists: Gestational diabetes mellitus. *Practice Bulletin No 137*. *Obstet Gynecol* 2013; 122: 4006-4016.
- [280]. 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)
<http://www.nice.org.uk/guidance/ng3/resources/diabetes-in-pregnancy-management-of-diabetes-and-its-complications-from-preconception-to-the-postnatal-period-51038446021>
- [281]. 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.
- [282]. Blum AK: Insulin use in pregnancy: an update. *Diabetes Spectrum* 2016; 29: 92-97.
- [283]. Baranyi É, Winkler G: Diabetes és terhesség. *Orv Hetil* 2011; 152: 1635-1640.
- [284]. NICE: Diabetes in pregnancy: management from preconception to postnatal period. NICE guideline (NG3). Last updated in 2015. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng3>
- [285]. 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>
- [286]. Jermendy Gy, Nagy A, Tölgyesi R, Tamás Gy: Vércukorszint-önellenőrzés és telemedicina: a Dcont.hu adatbázis elemzésének első tapasztalatai. *Diabetologia Hungarica* 2011; 19: 298-304, 2011.
- [287]. Jermendy Gy, Kecskés Á, Nagy A, Ági T, Bibok Gy: Internet-alapú támogatás vércukorszint-önellenőrzést végző cukorbeteg számára: a Dcont® eNAPLÓ 2010-2015 közötti adatainak elemzése. *Diabetologia Hungarica* 2016; 24: 27-34.
- [288]. Fövényi J: A vércukorszint-önellenőrzés története és hazai vonatkozásai. *Diabetologia Hungarica* 2005; 13: 273-282.
- [289]. Kempler P, Gaál Zs, Hermányi Zs, Vágvölgyi A, Ságvári B, Kun E, Lengyel Cs: Mikor ellenőrzik betegeink hypoglykaemiás epizód lezajlását követően ismételtén vércukorértéküket? *Metabolizmus* 2020; 17 (MDT különszám): 1-7.
- [290]. 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.

- [291]. 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.
- [292]. 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.
- [293]. 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.
- [294]. 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.
- [295]. 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.
- [296]. 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.
- [297]. 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.
- [298]. 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.
- [299]. 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.
- [300]. 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.
- [301]. In vitro diagnostic test systems - requirements for blood-glucose monitoring systems for self-testing in managing diabetes mellitus. ISO 15197: 2013.
- [302]. 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.
- [303]. Gaál Z: A glukózmonitorozás lehetőségei és kérdései. *Diabetologia Hungarica* 2009; 17: 5-13.
- [304]. 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.
- [305]. American Diabetes Association: Standards of Medical Care in Diabetes - 2019 *Diabetes Care* 2019; 42 (Suppl 1): S71-80.
- [306]. 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* 2020; 22: 422-427.
- [307]. 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.
- [308]. 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.
- [309]. 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.
- [310]. 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.
- [311]. General practice management of type 2 diabetes – 2014-15. Melbourne: The Royal Australian College of General Practitioners and Diabetes Australia, 2014.

- [312]. International Diabetes Federation 2012: Clinical Guidelines Task Force Global Guideline for Type 2 Diabetes, IDF, Brussels, Belgium.
- [313]. WHO Global Observatory for eHealth (2010). Telemedicine: opportunities and developments in Member States: report on the second global survey on eHealth. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/44497>
- [314]. Eberle C, Stichling S. Clinical improvements by telemedicine interventions managing type 1 and type 2 diabetes: Systematic meta-review. *J Med Internet Res* 2021; 23: e23244.
- [315]. Currell R, Urquhart C, Wainwright P, Lewis R: Telemedicine versus face to face patient care: effects on professional practice and health care outcomes. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 2: CD002098. Update in: *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 9: CD002098.
- [316]. Zork NM: Telehealth for the management of diabetes in pregnancy. *Curr Diab Rep* 2022; 22: 365-369.
- [317]. NICE: Guidance on the use of patient education models for diabetes. Technology appraisal 60. London.
- [318]. Powers MA, Bardsley J, Cypress M, Duker P, Funnell 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: 1372-1382.
- [319]. Hidvégi T: Páciensedukáció – a cukorbeteg-gondozás nélkülözhetetlen eleme. *Orv Hetil* 2011; 152: 1941-1948.
- [320]. 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.
- [321]. 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.
- [322]. Madácsy L: Az 1-es típusú diabetes mellitus predikciója és prevenciója: kezdeti eredmények - újabb lehetőségek. *Orv Hetil* 2011; 152: 1916-1921.
- [323]. Hirsch JS: FDA approves teplizumab: a milestone in type 1 diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2022. Nov. 24. doi: 10.1016/S2213-8587(22)00351-5. Epub ahead of print.
- [324]. Nourelden AZ, Elsharbary AA, El-Sherif L, Benmelouka AY, Rohim HI, Helmy SK, et al: Safety and efficacy of teplizumab for treatment of type one diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 2021; 21:1895-1904.
- [325]. LeFevre JD, Cyriac SL, Tokmic A, Pitlick JM: Anti-CD3 monoclonal antibodies for the prevention and treatment of type 1 diabetes: A literature review. *Am J Health Syst Pharm* 2022; 79: 2099-2117.
- [326]. Jermendy Gy: A 2-es típusú diabetes megelőzése. *Metabolizmus* 2022; 20: Budapest Diabetes Szimpózium különszám, 16-21.
- [327]. 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: 303-314.
- [328]. 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.
- [329]. 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.
- [330]. 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.
- [331]. 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: 300-307.
- [332]. 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: 474-480.
- [333]. 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.
- [334]. 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.
- [335]. NAVIGATOR Study Group: Effect of valsartan on the incidence of diabetes and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2010; 362: 1477-1490. Erratum in: *N Engl J Med* 2010; 362:1748.

- [336]. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjörström 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.
- [337]. 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.

X. FEJLESZTÉS MÓDSZERE

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

Az egészségügyi szakmai irányelv kidolgozását az Egészségügyi Szakmai Kollégium Belgyógyászat, endokrinológia, diabétesz és anyagcserebetegségek Tagozat kezdeményezte a témaválasztási javaslat dokumentum kitöltésével és továbbításával. Ezt követően a résztvevő Tagozatok, valamint társszerzők, szakértők és véleményezők kijelölése, majd az irányelvfejlesztői csoportok kialakítása történt meg, valamint az összeférhetlenségi és egyetértési nyilatkozatok kitöltése. A fejlesztőcsoport a megalakulást követően meghatározta az egyes elvégzendő feladatokat.

Az egyes feladatok elvégzése után az egészségügyi szakmai 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 az egészségügyi szakmai irányelvbe való beépülésről. A fejlesztők egymással telefon, e-mail és személyes kapcsolatban voltak. A megbeszélés tárgya a már kialakított ajánlások csoportosítása, azok tartalmának megbeszélése és véglegesítése volt.

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 egészségügyi szakmai irányelv kialakítása a tagok egyéni munkáján, és többszöri konzultáción keresztül valósult meg.

Az egészségügyi szakmai irányelv szakmai tartalmának összeállítását követően kiküldésre került az ellátási folyamatban érintett, véleményezésre kijelölt Egészségügyi Szakmai Kollégium Tagozatoknak.

2. Irodalomkeresés, szelekció

Az irodalomkutatás idejének lezárása: 2022. december 31.

A témakörben létezik folyamatosan frissített amerikai és európai szakmai irányelv. Emellett számos ország elkészítette saját, a fentiekben 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, continuous glucose monitoring, továbbá a kezelésben használatos valamennyi gyógyszer neve.

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

A szakmai irányelv ezen a téren az ADA (Amerikai Diabetes Társaság) évek óta használt rendszerén nyugszik [9].

I. szint

Egyértelmű, általánosítható bizonyíték randomizált kontrollált, megfelelően tervezett és vezetett klinikai tanulmányokból.

Támogató jellegű bizonyítékok kellően kivitelezett, randomizált, kontrollált, megfelelő statisztikai erővel rendelkező vizsgálatokból.

II. szint

Támogató jellegű bizonyíték kellően kivitelezett kohorsz-tanulmányokból.

Támogató jellegű bizonyíték kellően kivitelezett eset-kontroll tanulmányokból.

III. szint

Támogató bizonyíték gyengén kivitelezett vagy kontroll nélküli tanulmányokból.

Az ajánlást támogató bizonyíték ellentmondásos.

IV. szint

Szakértői konszenzus vagy klinikai tapasztalat.

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

Az egészségügyi szakmai irányelvben szereplő ajánlások minősítése a bizonyíték-háttér alapján történt.

Jelen egészségügyi szakmai irányelv hatókörének megfelelő ajánlásai, azok hazai ellátó környezetre (ellátott populáció jellemzői, preferenciái, egészségkultúrája és költségterhelhetősége, jogszabályi környezet) történő adaptálásával kerültek átvételre.

A szintű ajánlás

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 szintű ajánlás

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 szintű ajánlás

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 szintű ajánlás

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, és nem betegcsoportot kezel. A beteg egyedi sajátosságai (társuló betegségek, életkor, várható élettartam, iskolázottsági szint, mozgáskorlátozottság, és mindenekfelett a beteg kívánsága) olyan körülmények, amelyek az ajánlásokban megfogalmazott kezelési céloktól és terápiás stratégiától való eltéréshez vezethetnek.

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.

5. Véleményezés módszere

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 véleménykülönbségek személyes megbeszélés során kerültek egyeztetésre, a dokumentum végső változata ennek alapján konszenzussal jött létre.

Az egészségügyi szakmai irányelv szakmai tartalmának összeállítását követően megküldésre került véleményezésre az ellátási folyamatban érintett Egészségügyi Szakmai Kollégium Tagozatoknak. A visszaérkező javaslatok beillesztésre kerültek az egészségügyi szakmai irányelv szövegébe, vagy azok alapján módosításra került a dokumentum szerkezete, amennyiben az irányelvfejlesztők egyetértettek azok tartalmával.

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

Betegdukációnál hasznosítható honlapok

<http://www.diabet.hu> (itt külön páciensoldal található)

<http://www.diabetes.hu>

[www.http://diabforum.hu](http://www.diabforum.hu)

<http://www.learningaboutdiabetes.org>

www.diabeteseducator.org

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
2. pont 45–54 év között
3. pont 55–64 év között
4. 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: $70/(1,65 \times 1,65) = 25,7$

0. pont alacsonyabb, mint 25 kg/m²
1. pont 25-30 kg/m²
3. pont nagyobb, mint 30 kg/m²

3. Haskőrfogat

(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 |
| 3 | 94–102 cm | 3 | 80–88 cm |
| 4 | Több, mint 102 cm | 4 | Több, mint 88 cm |

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

0. pont Igen
2. 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
2. pont Igen

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

0. pont Nem
5. pont Igen

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

0. pont Nem
3. pont Igen: nagyszülő, nagynéni, nagybácsi, vagy elsőfokú unokatestvér
5. pont Igen: szülő, testvér, vagy saját gyermek

Értékelés: összesen pont

* * *

1.3. Táblázatok**1. táblázat. Kardiiovaszkuláris kockázati kategóriák cukorbetegségben [8]**

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

CVD: kardiiovaszkuláris betegség, T1DM: 1-es típusú diabetes mellitus,

T2DM: 2-es típusú diabetes mellitus

* kóros albuminuria, vesefunkció-károsodás: eGFR < 30 ml/min/1,73 m², bal kamra hypertrophia, vagy retinopathia

** életkor (T1DM: > 35 év 10 évnél hosszabb betegség tartammal, T2DM: > 50 év 10 évnél hosszabb betegség tartammal), hypertonia, diszlipidémia, dohányzás, elhízás

2. táblázat. A bal kamrai diszfunkció klinikai megjelenési formái (fenotípusai) cukorbetegségben [8]

| 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/1,73 m 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, éhomyra 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 indokoltá tehetnek. |

5. táblázat. A normális glukóztolerancia és a szénhidrátanyagcsere-zavarok diagnosztikai kritériumai (WHO, 2006) [2]

| 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 HbA_{1c} -érték kategóriái az ADA ajánlása alapján [9]

| HbA _{1c} -érték | Anyagcsere-állapot |
|--------------------------|--------------------|
| ≤ 5,6% | normális |
| 5,7 – 6,4%* | prediabetes |
| ≥ 6,5%* | diabetes mellitus |

7. táblázat. A szénhidrátanyagcsere-zavarok etiológiai klasszifikációja (WHO, 1999) [78]

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

8. táblázat. A szénhidrátanyagcsere-zavarok klasszifikációja (WHO, 2019) [79]

| Diabetes mellitus típusa | Változás az 1999. évi WHO klasszifikációhoz viszonyítva |
|--|--|
| 1-es típus | egy alcsoportját máshová sorolták |
| 2-es típus | egy alcsoportját máshová sorolták |
| Hibrid diabetes mellitus – lassan előrehaladó, immunmediált diabetes mellitus felnőttkorban, – ketózisra hajlamos 2-es típus. | új csoport – megfelel a korábbi LADA-nak, – csak áthelyezés történt. |
| Egyéb speciális típusok – monogénes diabetes mellitus – a bétasejtműködés genetikai zavarai, – az inzulinhatás genetikai zavarai, – a pancreas exocrin részének megbetegedéseire társuló formák, – endocrinopathiák, – gyógyszerek és kémiai anyagok kiváltotta típusok, – infekciókhoz társuló, – az immungenezisű diabetes szokatlan formái, – más, esetenként diabéteszrel társuló genetikai szindrómák. | nincs változás |
| Nem klasszifikálható diabetes mellitus | új típus |
| Hyperglykaemia a várandósság alatt felismerve – diabétesz a terhesség alatt (1-es/2-es típus), – gesztációs diabétesz (gestációs hyperglykaemia). | – nincs változás, – az érvényes kritériumok szerint. |

9. táblázat. A heveny anyagcsere-kisiklás formái 2-es típusú diabéteszben

| |
|---|
| - diabéteszes ketoacidosis |
| - hyperglykaemiás hyperosmolaris állapot |
| - kifejezett katabolizmussal járó állapotok: diabétesz jellemző panaszai és/vagy jelentős laboratóriumi eltérések: <ul style="list-style-type: none">- éhomi vércukor $>13,9$ mmol/l, és/vagy- random vércukor $>16,7$ mmol/l, és/vagy- HbA1c $>10,0$ %, és/vagy- ketonuria |

10. táblázat. A metformin alkalmazásának biztonsági előírásai

| |
|--|
| Kerülendő a metformin adása, ha <ul style="list-style-type: none">- májelégtelenség jelei észlelhetők,- a napi szénhidrátbevitel – pl. fogyókúra céljából – <100 gramm,- hypoxia áll fenn, illetve annak ismételt előfordulásával kell számolni. Ellenjavallt a metformin adása, ha <ul style="list-style-type: none">- eGFR értéke* <30 ml/min/1,73 m² |
|--|

11. táblázat. A 2-es típusú diabetes mellitus vércukorszint-csökkentő kezelésének választásakor mérlegelendő körülmények

| |
|--|
| Beteg meghatározta szempontok: <ul style="list-style-type: none">- életkor, várható élettartam, diabétesztartam,- 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: <ul style="list-style-type: none">- glykaemiás hatékonyság és annak tartóssága,- kardiovaszkuláris előny,- renális előny,- hypoglykaemizáló tulajdonság,- testsúlyra gyakorolt hatás,- potenciális mellékhatások,- a kezelés költsége. |

12. táblázat. A hazánkban 2022 végén elérhető antidiabetikumok hatástani felosztása

| |
|---|
| <p>A. Nem-inzulin természetű vércukorszint-csökkentők</p> <p>1. Inzulinfüggő hatásmechanizmusú szerek</p> <p>a) Orális antidiabetikumok</p> <ul style="list-style-type: none"> – inzulihatást erősítő szerek <ul style="list-style-type: none"> – metformin* – pioglitazon** – inzulín-elválasztást serkentő készítménycsoportok <ul style="list-style-type: none"> – hagyományos szekretagóg szerek <ul style="list-style-type: none"> – szulfanilureák (gliclazid, glimepirid, gliquidon, glipizid, glibenclamid) – glinidek (repaglinid; a nateglinidet 2022-ben törölték a törzskönyvből) – inkretin mechanizmusú szerkretagóg szerek <ul style="list-style-type: none"> – DPP-4-gátlók (sita-, vilda-, lina-, saxa-, alogliptin) – orális GLP-1-RA (semaglutid) <p>b) Parenterális antidiabetikumok</p> <ul style="list-style-type: none"> – GLP-1-RA (inkretin hatásmechanizmusú szerek) <ul style="list-style-type: none"> – rövid hatásúak (exenatid napi 2x, lixisenatid) – hosszú hatásúak (exenatid heti 1x, lira-, dula-, semaglutid) <p>2. Inzulinától független hatásmechanizmusú szerek:</p> <ul style="list-style-type: none"> – SGLT-2-gátlók (dapa-, empa-, ertugliflozin) – alfa-glukozidáz-gátlók*** |
| <p>B. Inszulinok</p> |

* a biguanidok egyetlen képviselője hazánkban;

** a tiazolidindionok Európában egyedülként forgalmazott képviselője, hazánkban forgalmazását 2019-ben beszüntették (kivéve az egyetlen pioglitazon/alogliptin fix kombinációt);

*** hazánkban közülük csak az akarbóz van regisztrálva.

13. táblázat. A 2-es típusú diabétesz antihyperglykaemiás kezelésekor mérlegelendő körülmények és a 2022 végén hazánkban használatos hatástani csoportok főbb jellemzői

| | MET | SGLT-2-G | GLP-1-RA | DPP-4-G | SU | INZ |
|---|--------------|--------------|---------------------|------------------|---------|---------|
| ASCVD esetén | előnyös | előnyös* | előnyös** | ↔ | ↔ | ↔ |
| Szívelégtelenség kockázata | nem változik | csökken*** | mérsékelten csökken | nem változik**** | ↔ | ↔ |
| Renális protekció | ↔ | igazolt | igazolt | ↔ | ↔ | ↔ |
| Antihyperglykaemiás hatás | ↑↑-↑↑↑ | ↑↑-↑↑↑ | ↑↑↑ | ↑↑ | ↑↑ | ↑↑↑ |
| Hypoglykaemia-kockázat | nem változik | nem változik | nem változik | nem változik | nő | nő |
| 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 esetében igazolt, ** liraglutid, dulaglutid, semaglutid esetében igazolt, ***empagliflozin, dapagliflozin, ertugliflozin esetében igazolt, **** kivétel a saxagliptin (a SAVOR TIMI vizsgálatban a szívelégtelenség miatti hospitalizáció kockázatának növekedését figyelték meg), †2022 végén a sitagliptin és vildagliptin generikus készítményei elérhetőkké váltak, ami a korábbi kezelési költséget csökkentette

ASCVD: ateroszklerotikus kardiovaszkuláris betegség, **MET:** metformin, **SGLT-2-G:** SGLT-2-gátló, **GLP-1-RA:** GLP-1-receptoragonista, **DPP-4-G:** DPP-4-gátló, **SU:** szulfanilurea, **INZ:** inzulin

14. táblázat. Klinikai körülmények, amikor 2-es típusú diabéteszben a terápiás deeszkaláció lehetőségét indokolt mérlegelni [227]

| | |
|----|--|
| 1. | Bariátriai (metabolikus) sebészeti beavatkozás után |
| 2. | Bármely okból bekövetkező jelentős testsúlyvesztés során |
| 3. | Komplex inzulinterápiában részesülő betegek körében, amennyiben – évek óta változatlan a kezelés, de annak indokoltsága kétséges, – újonnan, indokoltan megkezdett a kezelés, de a terápia folytatásának újraértékelése elmaradt, – szülést követően, ha a várandósság alatt vagy pregesztációs gondozás során inzulinterápia kezdésére volt szükség, – az átmenetileg indokolt napi többszöri inzulinadás további szükségességének megítélése elmaradt, pl. sebészeti beavatkozás vagy interkurrens betegség után |
| 4. | Renális funkció romlása |
| 5. | Előrehaladó életkor, komorbiditások megjelenése |
| 6. | A beteg szociális helyzetének romlása |

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

| Gyógyszer | > 90 ml/perc/1,73m ² | 89-60 ml/perc/1,73m ² | 59-30 ml/perc/1,73m ² | 29-15 ml/perc/1,73m ² | < 15 ml/perc/1,73m ² | Hemodialízis |
|---------------|------------------------------------|-------------------------------------|---|-------------------------------------|------------------------------------|------------------------------|
| Metformin | Teljes adag | Teljes adag | 45-59:2000mg 30-44:1000mg | Nem adható | Nem adható | Nem adható |
| Gliklazid | Teljes adag | Teljes adag | Teljes adag | Nem adható | Nem adható | Nem adható |
| Glikvidon | Teljes adag | Teljes adag | Teljes adag | Teljes adag | Teljes adag | Teljes adag |
| 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 | Teljes adag | <25:nem adható | Nem adható | Nem adható |
| Empagliflozin | Teljes adag | Teljes adag | Teljes adag | Nem adható | Nem adható | Nem adható |
| Ertugliflozin | Teljes adag | Teljes adag | 45-ig kezdhető | Nem adható | Nem adható | Nem adható |
| Inzulin | Teljes adag | Teljes adag | Empirikus dóziscsökkentés | Empirikus dóziscsökkentés | Empirikus dóziscsökkentés | Empirikus dóziscsökkentés |

A metformin azonnal oldódó (IR) változata eGFR 30-45 ml/min/1,73 m² tartományban csak csökkentett dózisban (maximum napi 1000 mg), 45-59 ml/min/1,73 m² tartományban pedig maximum 2000 mg/nap dózisban adható; adása 30 ml/min/1,73 m² alatt kontraindikált. Az elhúzódó hatóanyag-kioldódású (XR) formulációval történő terápiakezdés eGFR <45 ml/min/1,73 m² esetén nem javasolt, a már megkezdett kezelés folytatása –1000 mg-os napi dózisban– egyéni mérlegelést igényel.

16. táblázat. Bariátriai műtétre való alkalmasság sebészi szempontjai [265]

- életkor 18–65 év*
- BMI >40 kg/m², vagy >35,0 kg/m^{2**} és az elhízással összefüggő társbetegségek (pl. koronáriabetegség, NAFLD/NASH, CPAP-kezelést igénylő OSAS, gyógyszeres kezelést igénylő hypertoniabetegség, osteoarthritis vagy a musculoskeletalis rendszer más súlyos betegsége, dyslipidaemia, asthma, PCOS, infertilitás), illetve a felsoroltakat elősegítő kockázati tényezők fennállása
- BMI 30-35 kg/m² és 2-es típusú diabétesz, illetve előállapota fennállása, ha konzervatív kezelés nem vezetett érdemi súlycsökkenésre
- korábbi, legalább 6 hónapos konzervatív súlyleadó programban való részvétel legalább 5%-os súlycsökkenést biztosító eredménye, a kívánt terápiás cél elérése nélkül, vagy tartós siker hiányában
- 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

* Kivételes esetekben mérlegelhető 13–17 éves korúaknál is

** Ázsiai rassz esetében alacsonyabb a BMI-határ.

17. táblázat. A prekonceptcionális 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 prekonceptcionális gondozási program elindítása.

Az intenzív, interdiszciplináris szakellátás és gondozás során:

- Részletes felvilágosítás és a beteg kooperációjának megnyerése
- részletes táplálkozási útmutatás
 - a kívánt tápláltsági állapot jelentőségének ismertetése,
 - az étrend tervezés szempontjainak bemutatása,
 - az élvezeti szerek használatának (koffein, alkohol) egyeztetése,
 - ételkészítési technikák ismertetése,
- életvezetési tanácsadás
 - a rendszeres, mérsékelt intenzitású mozgás életmódba emelése,
 - figyelemfelhívás a szélsőséges hőmérsékleti körülmények kerülésére,
 - a megfelelő tartamú és minőségű alvás jelentőségének ismertetése,
- a diabétesz önmenedzselési technikáinak ismertetése,
- a leendő várandósság diabéteszt érintő hatásainak ismertetése (az inzulinérzékenység változása a graviditás előrehaladásával, glykaemiás célok, az ellenőrzési gyakoriság egyeztetése, figyelemfelhívás a fentiek elmaradásából eredő esetleges következményekre),

- kiegészítő gyógyszeres kezelés megbeszélése
 - a társbetegségek miatt alkalmazott gyógyszerek áttekintése,
 - folsavpótlás (rutinszerűen 400 µg/nap),
 - a vény nélkül kapható gyógyszerek/termékek használatának egyeztetése
- az immunizáltság áttekintése
 - rubeola,
 - varicella,
 - hepatitis B,
 - influenza,
 - egyéb (pl. COVID-19),
- a várandósság diabétesztől független genetikai kockázatának felmérése (egyéni és családi anamnézis alapján: cystás fibrosis stb.).
- Általános vizsgálatok
 - anamnézis, fizikális vizsgálat,
 - alapvető laboratóriumi vizsgálatok: vérkép, májfunkciós paraméterek, szérum össz-koleszterin, HDL-koleszterin, LDL-koleszterin (mérve vagy becsülve), triglicerid, 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 (optikai koherencia tomográf) vizsgálat,
 - nephropathia
a vesék állapotának és működésének felmérése (eGFR, microalbuminuria, ultrahangvizsgálat, indokolt esetben nephrológus bevonása),
 - neuropathia
a perifériás idegműködés vizsgálata, tájékozódás autonóm neuropathiás károsodás esetleges fennállásáról (indokolt esetben ezek célzott vizsgálata).
- Az anyagcsere-állapot felmérése
 - vércukorszint, vizelettel történő cukorürítés meghatározása,
 - vércukorszint-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” a különböző társaságok ajánlásában [267, 268, 269]

| Állásfoglalást jegyző szervezet | éhomi vércukor (mmol/l) | 1-órás posztprandiális vércukor (mmol/l) | 2-órás posztprandiális vércukor (mmol/l) |
|---------------------------------|-------------------------|--|--|
| ADA, 2022 | 3,9–5,3 | 6,1–7,8 | 5,6–6,7 |
| CDA, 2018 | ≤5,3 | ≤7,5 | ≤6,7 |
| NICE, 2020* | ≤5,3 | ≤7,8 | ≤6,4 |
| MDT, 2020 | 3,5-6,0 | <7,0 | <6,1 |

ADA: Amerikai Diabetes Társaság, CDA: Kanadai Diabetes Társaság, NICE: angol Egészségminőség Biztosítási Intézet, MDT: Magyar Diabetes Társaság

* a NICE 2020-as irányelve a várandósság tekintetében a 2015-ös állásfoglalásra hivatkozik

19. táblázat. Klinikai körülmények, amikor a várandósság szakmai szempontok alapján nagy kockázatú (nem tanácsolt) cukorbetegségben [272]

- 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%),
- diabéteszes ketoacidosis a koraterhességben,
- 38 évesnél idősebb cukorbeteg nő, 2 gyermekkel,
- tinédzser diabetika nem tervezett terhessége.

20. táblázat. Gesztációs diabetes mellitus (GDM) szűrése (az MDT Terhesdiabetológiai munkacsoportja hatályos állásfoglalása) [273]

1. Koraterhességben, az 1–12. héten, lehetőség szerint minél előbb, a várandós első laboratóriumi vizsgálata során, manifeszt diabétesz szűrése a terhesgondozás új szakmai javaslatának (EMMI rendelet) megfelelően. Javasolt módszer: éhomi vércukor vizsgálata és/vagy random vércukor meghatározása. Terhesség alatt manifesztálódott diabétesz kórismézhető*, ha
 - az éhomi vércukor (véna-s plazmában mérve) $\geq 7,0$ mmol/l, és/vagy
 - random (tetszőleges időpontban vett) vércukor (véna-s plazmában mérve) $\geq 11,1$ mmol/l
2. GDM szempontjából nagy kockázatú személyeken (lásd 21. számú táblázat) manifeszt diabétesz 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 diabétesz kizárható volt). Gesztációs hyperglykaemia áll fenn, ha
 - az éhomi vércukor (véna-s plazmában mérve) $\geq 5,6$ mmol/l és/vagy
 - a kétórás érték $\geq 7,8$ mmol/l
 (A cukoroldat elfogyasztása előtt ujjbegyes vércukorméréssel tájékozódó vércukormérés javasolt diabétesz kizárására)
4. Rizikócsoporthoz 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/m²
- diabétesz előfordulása az elsőfokú rokonok között
- anamnézisben korábbi szénhidrátanyagcsere-zavar
- 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 2-es típusú diabétesz/prediabétesz vonatkozásában fokozott kockázatot jelentő állapotok

| |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> – Életkor (≥ 45 év az európai népességben nagyobb kockázatot jelent). – Súlytöbblet/elhízás (túlsúly: BMI 25,0–29,9 kg/m², elhízás: BMI ≥ 30 kg/m²; a centrális obesitas könnyen mérhető a háskörfogat meghatározásával – az európai népességben férfiaknál ≥ 94 cm, 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 mellitus, vagy születési korra számított nagy súlyú magzat születe a kórelőzményben. – Előzmények között polycystás ovárium szindróma. – Bizonyos gyógyszerek (glucocorticoidok, tiazid-típusú diuretikumok, antipszichotikumok, interferon-alfa stb.) szedése. |
|--|

23. táblázat. A 2-es típusú diabétesz/prediabétesz szűrésének gyakorlati vonatkozásai

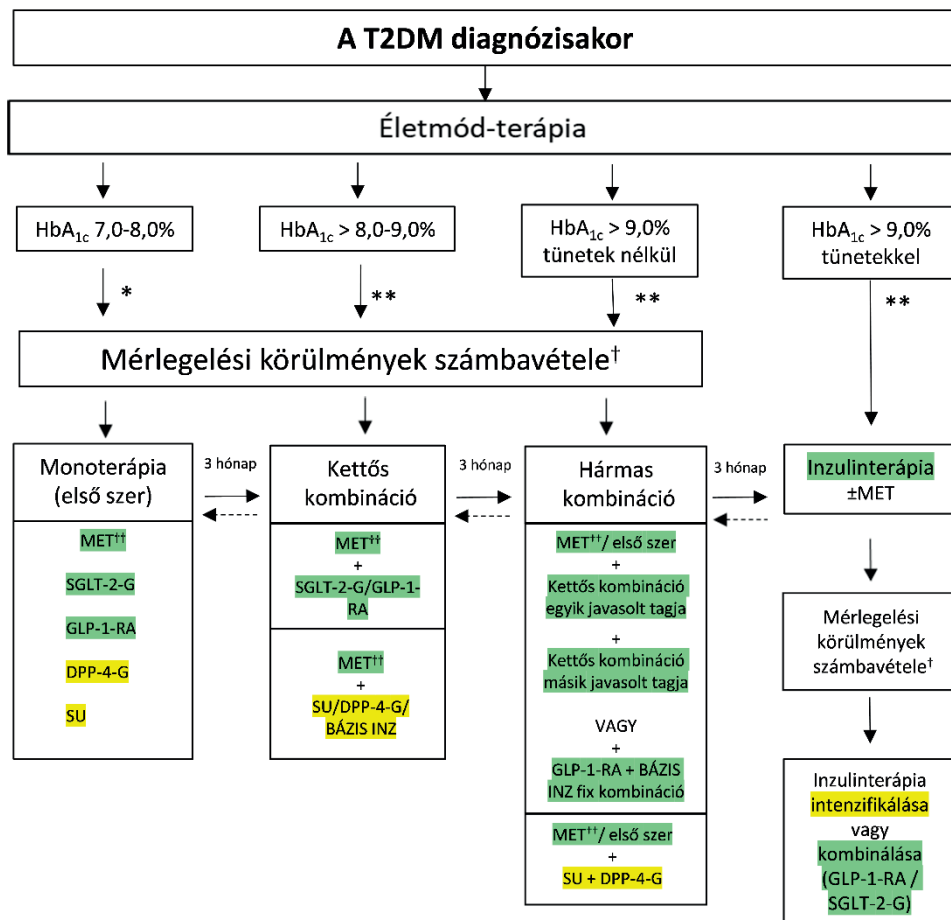
| Kockázati tényező | Szűrés gyakorisága |
|--|--|
| életkor ≥ 45 év | mindenki szűrendő, negatív esetben 3 évente ismétlendő |
| GDM és szülést követő negatív OGTT után | 1–2 évente |
| prediabétesz | évente |
| életkor < 45 év, de BMI ≥ 25 kg/m ² és – elsőfokú rokon diabéteszes, vagy – előzmények között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

1.4. Algoritmusok

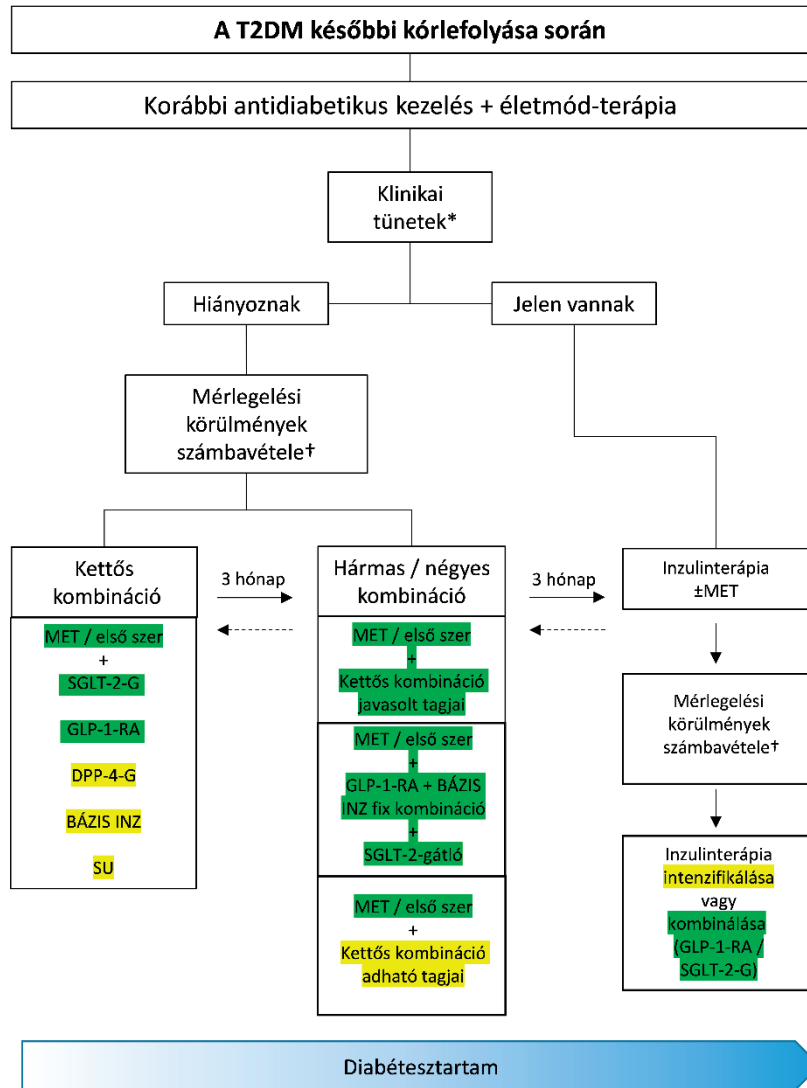
1. ábra. A glukózyanyagcsere rendellenességei: típusok és stádiumok (WHO, 1999) [78]

| Stádiumok / Típusok | Normoglykaemia | Hyperglykaemia | | |
|--------------------------------|--------------------------|--|---------------------|--|
| | Normális glukózreguláció | Csökkent glukóztolerancia vagy Emelkedett éhomi vércukor (prediabetes) | Inzulin nem igénylő | Diabetes Mellitus Inzulin szükséges az anyagcsere-kontrollhoz Inzulin szükséges a túléléshez |
| 1-es típus* | ←—————→ | | | |
| 2-es típus | ←—————→→ | | | |
| Egyéb speciális típusok** | ←—————→→ | | | |
| Gesztációs diabetes mellitus** | ←—————→→ | | | |

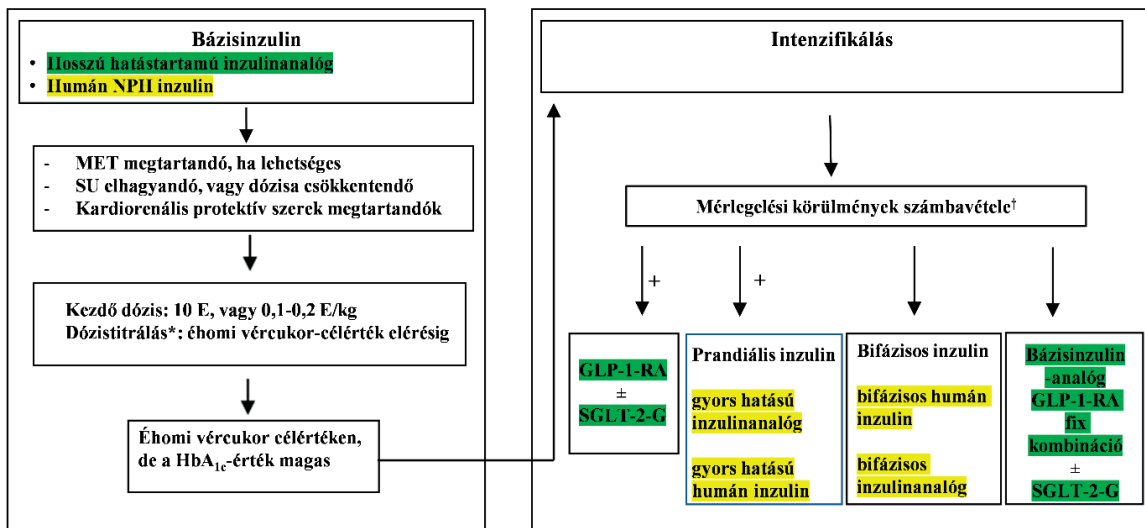
2. ábra. Szakmailag megalapozott terápiás lépések az újonnan felismert 2-es típusú diabetes mellitus (T2DM) antihyperglykaemiás kezelésekor



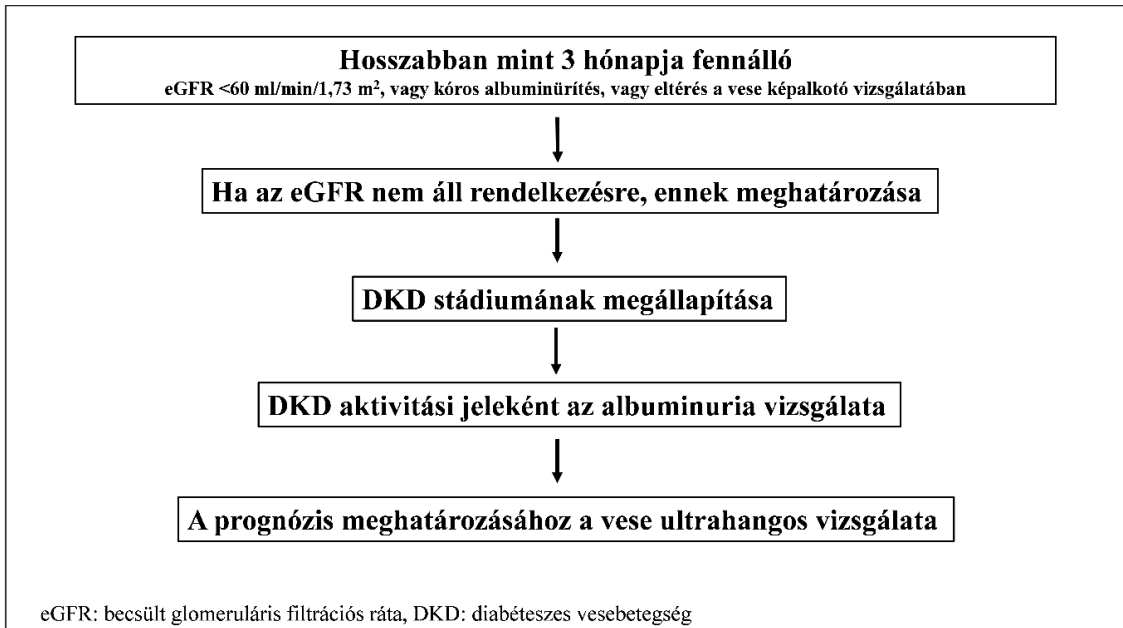
3. ábra. Szakmailag megalapozott antihyperglykaemiás terápiás lépések a 2-es típusú diabetes mellitus (T2DM) évekre elnyúló kórlefordulása során



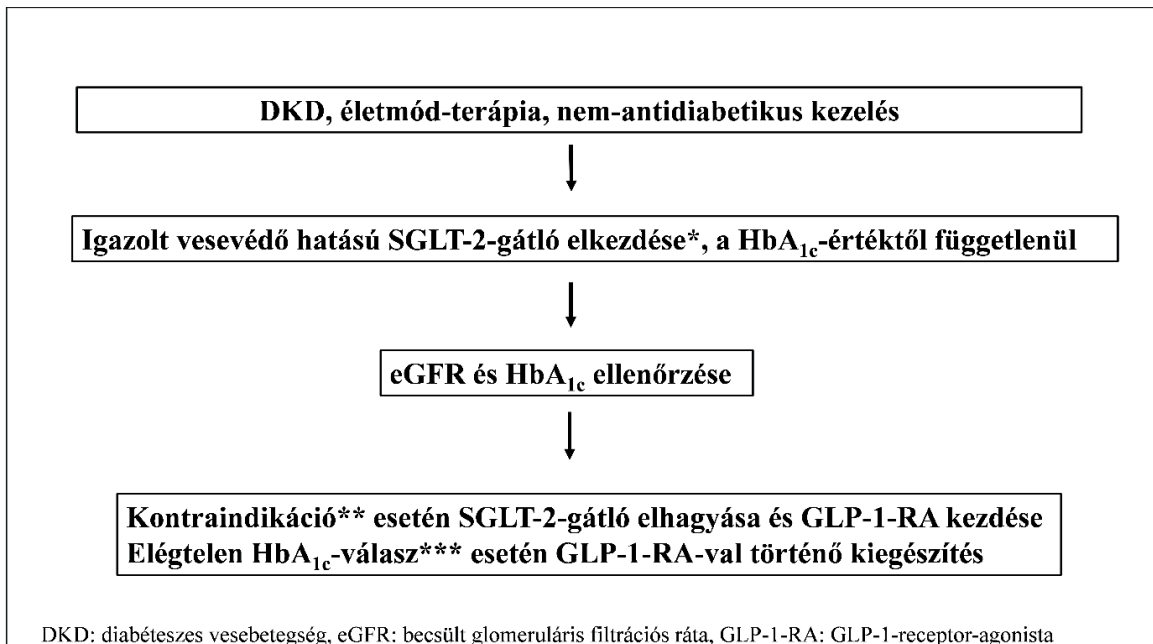
4. ábra. Az inzulinterápia intenzifikálása 2-es típusú diabeteszben (kiindulási helyzet: bázisinzulin-terápia)



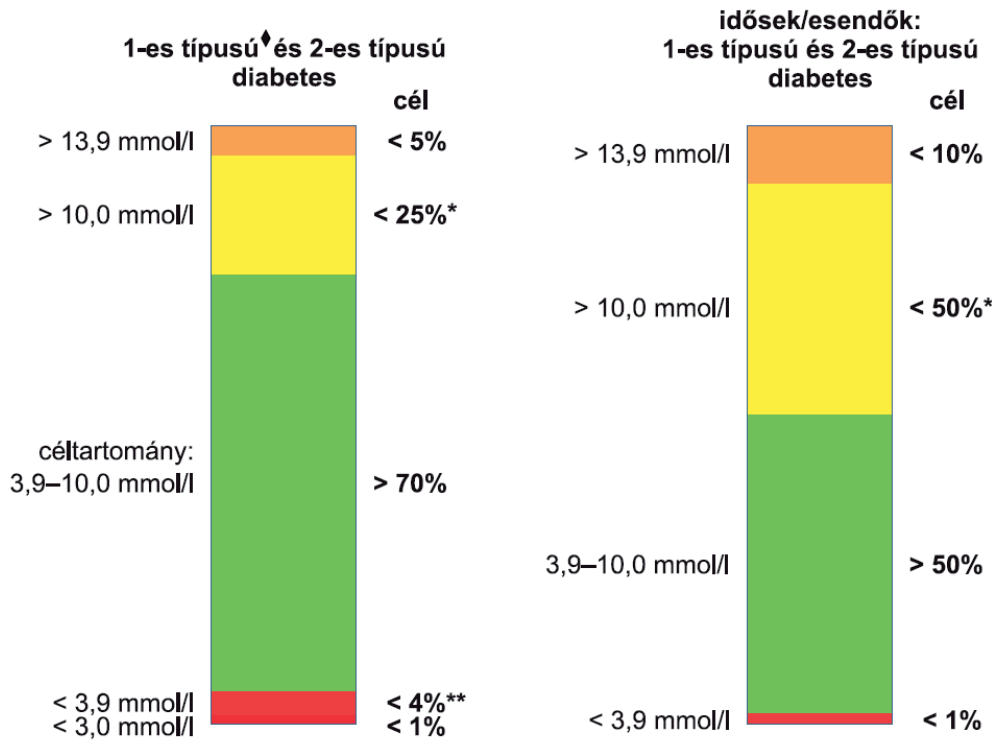
5. ábra. A diabéteszes vesebetegség diagnózisa, aktivitásának és progressziójának követése



6. ábra. A diabéteszes vesebetegség antidiabetikus farmakoterápiás kezelése 2-es típusú diabéteszben



7. ábra. CGM-alapú kezelési célok diabetes mellitusban [57]



8. ábra. A betegcentrikus vércukorszint-csökkentő kezelés döntési ciklusai 2-es típusú diabetes mellitusban [5]



1.5. Egyéb dokumentumok

- Jermendy Gy: Tényeken alapuló cukorbeteg-gondozás. Medicina Kiadó Zrt., Budapest, 2005.
- Fövényi J, Gyurcsáné KI: Cukorbeteg nagy diétás könyve. SpringMed Kiadó Kft., Budapest, 2008.
- Fövényi J, Soltész Gy: Inzulinnal kezelték 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 Könyvkiadó 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, Hosszúfalusi N, Baranyi É: Inzulinterápia felnőttkori diabetes mellitusban. SpringMed Kiadó Kft., Budapest, 2015.
- 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.
- Kempler P, Winkler G. (szerk): A Magyar Diabetes Társaság 50 éves története. Tudomány Kiadó Kft., Budapest, 2020.
- Winkler G, Kiss J: Amit a diabéteszről minden cukorbetegnek tudnia kell. SpringMed Kiadó Kft., Budapest, 2022.
- Körner A: 100 éves az inzulin. Szurikáta Alapítvány, 2022.
- Jermendy Gy: Mérőldkövek a klinikai diabetológia fejlődésében – visszatekintés öt évtizedre. Medicina Könyvkiadó Zrt., Budapest, 2022.
-

VI. RÉSZ
A Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő
közleményei

VII. RÉSZ
Vegyes közlemények

Szerkeszti a Belügyminisztérium Humán Kodifikációs Főosztály Egészségpolitikai Jogi Osztálya.
Szerkesztőség: 1051 Bp., József Attila utca 2–4. Telefon: 36 (1) 999-4515.
Kiadja a Magyar Közlöny Lap- és Könyvkiadó Kft., 1085 Bp., Somogyi Béla u. 6., www.mhk.hu
Felelős kiadó: Németh Balázs ügyvezető.

A pályázati hirdetésektől eltérő hirdetések felvétele a Magyar Közlöny Lap- és Könyvkiadó Kft.-nél (1085 Bp., Somogyi Béla u. 6.) történik.

Amennyiben a megrendelő a hirdetésében emblémát kíván megjelentetni, azt tartozik a megrendeléséhez fotózásra alkalmas módon mellékelni.

HU ISSN 2063-1146