

Az 1-es típusú diabetes mellitus kialakulásának patomechanizmusa, tünettana és kezelési lehetőségei

GERŐ LÁSZLÓ DR.

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, I. Belgyógyászati Klinika, Budapest

Az 1-es típusú diabetes mellitus az összes diabeteses betegségnek mintegy 10%-át képezi. Kialakulásának oka a béta-sejtek ellen irányuló autoimmun folyamat, amely e sejtek folyamatos és irreverzibilis pusztulásához, és így az endogén inzulintermelés teljes és végleges megszűnéséhez vezet. Emiatt e betegeknek a betegség kezdetétől inzulinkezelést kell kapniuk. A szerző a betegség patogenezisét, epidemiológiáját, tünettanaát, valamint a terápia és gondozás lehetséges módjait foglalja össze.

Kulcsszavak: 1-es típusú diabetes mellitus, autoimmun béta-sejt-pusztulás, intenzív inzulinkezelés

Type 1 diabetes mellitus: pathogenesis, symptoms and therapy

Type 1 diabetes is responsible for approximately 10% of the whole diabetic morbidity. The cause of the disease is an autoimmune process directed against the B-cells leading to progressive and irreversible destruction of these cells, and, consequently, the complete and definitive cessation of endogenous insulin production. Accordingly, these patients should be treated with insulin since the beginning of the disease. The author describes the pathogenesis, epidemiology and symptoms of type 1 diabetes and summarizes the possible ways of therapy and care of type 1 diabetic patients.

Keywords: type 1 diabetes mellitus, autoimmune B-cell destruction, intensified insulin therapy

(Beérkezett: 2010. január 27.; elfogadva: 2010. február 15.)

A szerkesztőség felkérésére írt tanulmány.

Rövidítések

anti-IA-2A = tirozinfoszfátáz elleni antitest; GADA = (glutamic acid decarboxylase antibodies) glutaminsav-dekarboxiláz elleni antitestek; GLUT-4 = glükóztranszporter-4; HL-A = humán leukocita-antigén; ICA = (islet cell antibodies) szigetsejtantitestek; LADA = (latent autoimmune diabetes in the adult) latens autoimmun diabetes felnőttkorban; WHO = (World Health Organisation) Egészségügyi Világszervezet

Patogenezis, incidencia, prevalencia

Az 1-es típusú diabetes mellitus (korábbi elnevezések: juvenilis típusú, inzulindependens diabetes) az összes diabeteses eseteknek mintegy 7–10%-át képezi, prevalenciája 0,3–0,5%. Incidenciája földrajzilag jelentős eltéréseket mutat: magasabb északon és alacsonyabb a déli (mediterrán, illetve trópusi) államokban. Így például

Finnországban az incidencia 100 000 lakosra számítva 36, ugyanez a mediterrán országokban 5–6, Mexikóban, Japánban vagy Kínában kevesebb mint 1–2.

A betegség általában gyermekkorban, leggyakrabban a pubertás körül alakul ki, de kialakulhat bármely életkorban, csak az időskori megjelenés az életkorral arányosan egyre ritkább. Ezenkívül jellegzetes szezonális halmozódás is megfigyelhető a késő őszi és téli hónapokban (a déli féltekén ez a halmozott megjelenés július–augusztusra esik).

Az 1-es típusú cukorbetegség oka a béta-sejtek ellen irányuló autoimmun folyamat, amely e sejtek pusztulásához, és így az inzulintermelés teljes és végleges megszűnéséhez vezet. Mivel inzulin nélkül az élet nem tartható fenn, ezért *e betegeknek a diagnózis pillanatától kezdve inzulint kell kapniuk*. Mind a mai napig nem ismert,

hogyan váltja ki az autoimmun folyamatot. A jellegzetes incidenciát és szezonaritást figyelembe véve leginkább olyan vírusfertőzések jöhetnek szóba, amelyeknek kórokozói a hideg évszakban virulensek, de eddig egyetlen ilyen kórokozót sem sikerült egyértelműen azonosítani. A „gyanúsított” ágensek közé sorolhatók a Coxsackie-vírusok, a cytomegalovírus, bizonyos enterovírusok, a mumps és a rubeola vírusa. A Coxsackie-B4-vírus P2-C proteinje és a GAD-protein közötti kémiai hasonlóság („molecular mimicry”) alapján joggal feltételezhető, hogy ez a vírusfertőzés szerepet játszik az 1-es típusú diabetes kialakulásában, de az erre vonatkozó egyértelmű bizonyítékok mind a mai napig hiányoznak.

Az elmúlt években felvetették, hogy bizonyos táplálékallergének, így elsősorban a tehéntejalbumin is kiválthat a Langerhans-szigetek, illetve a béta-sejtek ellen irányuló autoimmun folyamatot. Az erre vonatkozó vizsgálatok eredményei azonban ellentmondóak. Nem zárható ki az a lehetőség, hogy ezekben az esetekben nem a tehéntej fogyasztása, hanem az anyatej hiánya (és így az anyai ellenanyagok passzív immunvédelmet biztosító hatásának elmaradása) vezetett a gyakoribb vírusfertőzések, és így az 1-es típusú diabetes kialakulásához.

A EUODIAB felmérése szerint az exogén tényezők közül az 1-es típusú diabetes kialakulásának gyakorisága szignifikáns összefüggést mutatott a magasabb anyai életkorral, a praeeclampsia és a császármetszés gyakoriságával, valamint a nagyobb születési testsúllyal. Ugyanakkor az adekvát D-vitamin-szupplementáció védőhatásának bizonyult.

A béta-sejtek ellen irányuló autoimmun folyamatot és így a betegség kialakulását befolyásolja a genetikai háttér: a HLA DR-3/DR-4, valamint a DQ-2/DQ-8 antigéneket hordozó egyének gyakrabban alakul ki a betegség, ugyanakkor a DR-2 antigén, valamint a DQ-A1 bizonyos altípusai (például *0102, *0101, *0201) védőhatásúak. (Meg kell jegyeznünk, hogy a HL-A antigének elnevezése többször is változott az elmúlt években, a szerológiai meghatározást felváltotta a DNS-szekvenca-vizsgálatokon alapuló azonosítás, a leírásokban a kétféle nomenklátúra használata néha zavart okoz.)

Epidemiológiai megfigyelések arra utalnak, hogy az 1-es típusú diabetes gyakorisága a következő évtizedben világszerte nőni fog, és ez kiemelten vonatkozik a kelet-európai régióra, így hazánkra is. Az ok pontosan nem ismert, de úgy tűnik, hogy a HL-A antigéneknek nincs elsődleges szerepük a prevalencia növekedésében, abban inkább exogén tényezők játszhatnak szerepet (hiszen a genetikai háttér nem változhat rövid idő alatt).

A betegség kialakulását megelőzően a vérben szigetsejtellenes és inzulinellenes (illetve az inzulinreceptor részét képező tirozin-foszfátáz egyik régiója elleni) autoantitestek (ICA, GADA, anti-IA-2A) mutathatók ki. Követéses vizsgálatokból tudjuk, hogy ezek az antitestek akár 8–10 évvel a diabetes manifesztációja előtt már megjelennek e betegek vérében, ami arra utal, hogy a

béta-sejtek autoimmun pusztulása egy lassú, sokéves folyamat. Ezek az antitestek fontos jelzői e betegekben zajló autoimmun gyulladásnak, de közvetlenül nem okai a béta-sejtek pusztulásának, azt speciális T-lymphocyták okozzák. A betegség jellegzetes szövettani eltérése az *insulitis*: a Langerhans-szigeteket lymphocyták és macrophagok infiltrálják (úgynevezett kerek sejtes beszűrődés). Amikor a béta-sejtek 85–90%-a elpusztul, akkor hirtelen, akut tünetekkel megjelenik a cukorbetegség. Ezt az autoimmun patogenezisű formát szokás 1/a típusú betegségnek nevezni.

Az esetek kis hányadában (Európában körülbelül az esetek 10%-ában) laboratóriumi módszerekkel nem mutathatók ki autoimmun markerek, ilyenkor az 1-es típusú diabetes idiopathiás formájáról beszélünk – ezt szokás 1/b típusnak is nevezni, szemben a fent leírt 1/a autoimmun típusal. Az 1/b altípust szintén a progresszív és irreverzibilis béta-sejt-pusztulás jellemzi, éppen úgy, mint az 1/a típust, de a béta-sejtek pusztulásának oka nem tisztázott.

Az 1/b típus egyik érdekes variánsát írták le Japánban: a betegek – kivétel nélkül csecsemők vagy kisgyermekek – lázas betegsége során (amely leginkább vírusfertőzés okozta akut pancreatitisnek felelt meg) a béta-sejtek hiperakut pusztulása következett be. A folyamat rapiditására jellemző, hogy a magas (általában 20,0 mmol/l feletti) vércukorszintek ellenére a HbA_{1c} szintje közel normális, mivel a béta-sejt-pusztulás 1–2 hét alatt megy végbe. Japán diabetológusok több ilyen hiperakut lefolyású diabetest is közöltek. Japánban az 1-es típusú diabetes incidenciája amúgy is rendkívül alacsony, és a leírtak miatt e betegek között az 1/a altípus aránya sokkal kisebb, mint az európai lakosság körében.

Az Egyesült Államokban a fehér bőrű lakosságban az 1-es típusú diabeteses betegek körülbelül 90%-a 1/a típusú – éppen úgy, mint Európában. A hispán származású lakosság körében azonban már gyermekkorban is gyakori a korai 2-es típusú betegség (early onset type 2 diabetes).

Az 1/a diabetes egyik variánsa az úgynevezett „immunmediált” diabetes, amely más autoimmun betegségekkel társul, és gyakori a tünetegyüttes családi halmozódása. E betegek általában DR3/4 antigént hordozók, és vérében gyakran mutathatók ki 21-hidroxi-láz-ellenes, transzglutaminázellenes, peroxidáz-, illetve tireoglobulin-ellenes vagy gyomor parietalis sejt ellenes autoantitestek. Ennek megfelelően a cukorbetegség Addison-kórral, coeliakiával, autoimmun thyroiditissel vagy perniciosaszerű anaemiával társulhat, különböző konstellációkban. Nem ritka a vitiligo sem. Rheumatoid arthritis és myasthenia gravis is gyakrabban fordul elő 1/a típusú diabetesben, mint e betegség nélkül.

Megjegyezzük még, hogy a felnőttkorban kifejlődő 1/a típusú diabetes sokkal fokozatosabban és elhúzódóbban alakul ki, mint a gyermekkorban, mivel a béta-sejt-pusztulás lassabban megy végbe, és így a tünetek nem akutan jelennek meg. Ezért a 40–45 év felett kialakuló

1-es típusú cukorbetegséget kezdetben könnyű összetéveszteni a 2-es típusúval. Az autoimmun markerek (első sorban a GADA kimutatása) azonban eldönthetik a diagnózist. A betegségnek ezt a változatát felnőttkori latens autoimmun diabetesnek hívjuk (rövidítése az angol elnevezés alapján LADA: latent autoimmun diabetes in the adult). A betegségre akkor kell gondolnunk, amikor a középkorú diabeteses beteg nem elhízott, a trigliceridszint és a vérnyomás nem magas, a családi anamnézis negatív (vagy ha mégsem, akkor 1-es típusú diabetes fordult elő), és ha a cukorbetegséghez a fent említett autoimmun betegségek valamelyike (esetleg több is) társul.

Tünettan és diagnózis

A típusos fiatalkori betegség általában akut-szubakut tünetekkel alakul ki. A jellegzetes tünetek közé tartozik a polyuria és a polydipsia, a következményes exsiccosis, a pruritus és a nagyfokú gyengeség és fogyás. A bőrön furunculások jelennek meg, gyakoriak az izomgörcsök, a lehelet acetonszagú, a vizeletben ketontestek mutathatók ki, a vércukorszint magas. Gyermekeken nem ritka az intenzív hasi fájdalom és hányás (úgynevezett pseudo-peritonitis).

A laboratóriumi leletek közül a magas vércukor- és káliumszint, a vizeletben a cukor- és acetonepozitivitás a jellemző. A C-peptid szintje igen alacsony (akár a kimutathatósági határ alatt van). Mint említettük, e betegek többségében szigetsejt- és béta-sejt-ellenes antitestek mutathatók ki a szérumban.

A típusos tünetek fennállása esetén a diagnózis nem nehéz. Ha ezek hiányoznának, akkor a WHO két, különböző időpontban mért kóros vércukorszint [éhgymorra $\geq 7,0$ mmol/l és/vagy napközben (prandialisan) $\geq 11,1$ mmol/l] kimutatásához köti a diagnózist. Bizonytalan esetben standard vércukorterhelés végzendő 75 g glükózzal, de gyermekkorban kialakuló 1-es típusú diabetes esetén erre ritkán kerül sor, mindegy inkább a felnőttkori, tünetszegény forma diagnosztizálásakor lehet szükség.

A glükósterhelés eredményének értékelését, valamint az 1-es és a 2-es típusú diabetes eltérő tünettanát az 1. és 2. táblázatban foglaltuk össze.

Az 1-es típusú diabetes kezelése

Mint említettük, a betegség a diagnózis felállításától kezdve inzulinterápiát igényel. Az 1-es típusú cukorbetegket ma általában intenzív inzulinkezelésben részesítjük. Ez a kezelési (de sokkal inkább gondozási) forma magában foglalja a betegek *részletes oktatását*, a megfelelő *diétát* (modern terminológiával: orvosi táplálkozási terápiát), a *testmozgás* beépítését a napi programba, a *napi többszöri vércukor-ellenőrzést* és az eredmények figyelembevételével végzett *napi többszöri inzulinadást*. A betegek *gondozása* az erre specializálódott diabetológiai szakgondozókban, illetve centrumokban kell hogy történjen.

(Megjegyezzük még, hogy a napi többszöri inzulinadást szokás az intenzív inzulinkezelés konzervatív formájának nevezni. E kezelés aktív formáját jelenti az inzulinpumpa-terápia.)

Betegoktatás

Az *oktatásnak* magában kell foglalnia a cukorbetegség lényegének rövid ismertetését, beleértve a vezető tüneteket és a szövődményeket, illetve utóbbiak kivédhetőségét is. Különösen fontos a jó anyagcserehelyzet előnyös hatásának ismertetése, hiszen a napi többszöri injekciózás elfogadásához a beteget motiválni kell. Magától érte-

1. táblázat | Az orális glükósterhelés eredményének értékelése

	0 perc	120 perc
Diabetes mellitus	vércukor $\geq 7,0$	és/vagy $\geq 11,1$ mmol/l
Csökkent glükóz tolerancia (IGT)	vércukor $< 6,1$	de $7,8-11,0$ mmol/l
Emelkedett éhomi vércukor (IFG)	vércukor $6,1-6,9$	de $< 7,8$ mmol/l

2. táblázat | Az 1-es és 2-es típusú diabetes mellitus eltérő tulajdonságai

	1-es típus	2-es típus
Ok	abszolút inzulinhiány	inzulinrezisztencia, relatív inzulinhiánnyal
Kiváltó ok	autoimmun folyamat	nem ismert
Kialakulás	akut tünetekkel	tünetmentesen
Ketosis a kialakulásakor	jellemző	kivételesen fordul elő
Életkor a betegség manifesztációjakor	gyermek- és fiatalkorban gyakoribb	45 év felett gyakoribb
Testsúly	normális vagy csökkent	a betegek többsége elhízott
Vérnyomás	kezdetben normális	hypertonia már kezdetben gyakori
Lipideltérés	nem jellemző	TG \uparrow - HDL-koleszterin-szint \downarrow
Kezelés	kezdetből inzulin	kezdetben csak diéta és orális antidiabetikum is elegendő

tódően az oktatás kiterjed az inzulininjekciózás technikájának, a beadási helyek megválasztásának és azok egymást követő változtatásának (rotáció), az étkezések és az injekciózás időzítésének, valamint a szükséges dózismódosítások ismertetésére. Az oktatásnak részét képezi a vércukor-önellenőrzés technikájának, valamint a kapott eredmények értékelésének betanítása.

Ismertetni kell a betegekkel az akut szövődmények (hypo-, illetve hyperglykaemia, ketosis) figyelmeztető előjeleit, a kivédés lehetőségeit. Fel kell hívni a figyelmet az egyéb cardiovascularis rizikótényezőkre, és azokra a kezelési célértékekre, amelyek elérésével e szövődmények kialakulásának kockázata kivédhető vagy legalábbis jelentősen csökkenthető.

Ki végezze a betegek oktatását?

Az irányítást a diabetológia terén kvalifikált, belgyógyász vagy gyermekgyógyász szakorvosnak kell irányítania. Segítségére van az edukációban a diabetológiai szakápoló (akiknek kiképzése hazánkban európai szinten is élenjáró módon folyik). A diéta részleteinek oktatása a dietetikus feladata.

A diabeteses betegek edukációjakor mindig szem előtt kell tartanunk, hogy az 1-es típusú cukorbetegség (a sikeres pancreastranszplantációs esetektől eltekintve) egy életre szóló betegség. Jól kezelni hosszú távon pedig csak azt a beteget lehet, akinek a kooperációs készsége maximális. A jó kooperáció viszont nagyban függ az oktatás minőségétől.

A diéta alapelvei

A cukorbeteg *diétája* mind kvantitatív, mind kvalitatív szempontból meghatározott. Felnőtt, könnyű munkát és kevés testmozgást végző betegnek általában napi 180 g szénhidrát elegendő. Rendszeresen sportoló felnőtt vagy növésben lévő gyermek ennél lényegesen több, akár 250–300 g szénhidrátot is igényelhet. Az étkezés kalóriatartalma zsírszegény diéta esetén a bevitt szénhidrátnak körülbelül nyolcszorosa, azaz az előző esetben mintegy 1400–1600, a második esetben 2000–2500 kcal lehet. A napi kalóriának hozzávetőleg 55%-a szénhidrátból, maximum 30%-a zsírból és 15%-a fehérjéből adódjon! A bevitt zsíroknak legfeljebb egyharmada lehet telített zsír. Fontos a megfelelő mennyiségű vitamin, ásványi anyag és oldhatatlan rost bevétele.

Az intenzív inzulinkezelés mellett a napi étkezést célszerű hat részre osztani. Az elaprózott étkezésekkel egyrészt kivédjük a postprandialis vércukorszint túlzott emelkedését, másrészt a következő főétkezés előtti hypoglykaemiát. Ezért a három főétkezés közé, illetve a vacsora után egy-egy apró, 10–20 g szénhidrátot tartalmazó közti vagy utóétkezést iktatunk be.

A dietetikus feladata az ételek szénhidrát- és kalóriatartalmának ismertetése, erre nézve kitűnő kézikönyvek is rendelkezésre állnak. A betegek az első hetekben nap-

lószerűen regisztrálják az egyes étkezéseket, kiszámítják és feljegyzik azok szénhidrát- és kalóriatartalmát. Az első napokban ez a feladat rendkívül nehéznek és időigényesnek tűnik. Sokéves tapasztalatunk, hogy 2–3 hét után a betegeknek a kisujjában van a szénhidrát- és kalóriaszámolás. Innen kezdve az adekvát diéta már csak kooperáció kérdése.

(A további részletek, például glykaemiás index, az ételek ajánlott elkészítési módja stb., meghaladják a jelen dolgozat kereteit, ezért szakkönyvekre utalunk.)

A testmozgás helye és jelentősége a terápiában

Az 1-es típusú cukorbeteg terápiajában részét képezi a *rendszeres testmozgás*. Bár korábban ezt elsősorban a 2-es típusú cukorbetegeknek ajánlottuk, ma már általánosan elfogadott, hogy a rendszeres testmozgást az 1-es típusú diabetes kezelésébe is be kell építeni.

A fizikai aktivitás számos előnnyel jár: a mozgás alatt nő az izomzat inzulinfüggetlen glükózfelvétele (amelyet a GLUT-4 fokozott expressziója is jelez). A rendszeres testmozgás növeli a myofibrillumok számát és azok vastagságát, az izomzatban megduplázódik a kapillárisok száma, nő a mitochondriumok mennyisége és az aerob enzimek aktivitása, fokozódik az inzulinérzékenység. A trenírozott izomzatban a mozgásszünetben is fokozott a zsírsavak égetése, ugyanakkor nő az izomzat glikogénraktára. Mindezek a biokémiai folyamatok előnyösek a diabeteses szervezet számára.

Ugyanakkor hangsúlyozni kell, hogy a nem kellő időben, rendszertelenül végzett testmozgás a diabeteses szervezet számára káros is lehet: a hypoinsulinaemiás időszakban, a magas vércukorszint mellett megkezdett fizikai aktivitás tovább emelheti a vércukorszintet, miközben a fokozott zsírsav-oxidáció a ketosis irányába viheti el az anyagcserét. Más esetben, amikor a vércukorszint alacsony és a vérben az inzulinszint magas, a fokozott izomműködés hypoglykaemiás rosszullétet okozhat. Mindebből az következik, hogy a testmozgást pontosan kell időzíteni, és optimális inzulin-, illetve vércukorszint mellett szabad csak végezni.

Az 1-es típusú cukorbeteg számára leginkább a tartós, egyenletes aerob aktivitás (úszás, gyaloglás, jogging, kerékpározás) ajánlható, amelyeknél a terhelés jól kiszámítható. A testmozgást legalább másodnaponta (azaz legalább heti 3–4 alkalommal) célszerű végezni, lehetőleg ugyanabban a napszakban, 40–60 percen át. Mivel az ilyen terhelés kalóriaigénye jól tervezhető, így a terhelést megelőző inzulin dózisának csökkentése is jól kalkulálható. Szükség szerint a diéta is módosítható (például extraszénhidrát fogyasztása). Fontos szempont, hogy az inzulint nem szabad az erős mozgásnak kitett végtagba injiciálni, mert onnan a felszívódás sokkal gyorsabb lehet.

A versenyszerű sport az extrém fokú és gyakran kiszámíthatatlan terhelés miatt diabeteses betegeknek nem ajánlott.

A vércukor-önellenőrzés jelentősége

Az intenzív inzulinkezelés mellett rendszeres *vércukor-önellenőrzés* szükséges. A beteget el kell látni vércukormérő készülékkel és tesztsíkkal, meg kell tanítani a vércukormérés technikájára. Kezdetben, a beállítási fázisban, minden inzulininjekció előtt, a főétkezések után másfél órával, valamint lefekvéskor és 3.00-kor kell ellenőrizni a vércukorszintet (úgynevezett 8 pontos profil). Az inzulin, illetve az elfogyasztott szénhidrát mennyisége az eredmény alapján módosítandó (de nem tanácsolt az állandó és nagymértékű dózismódosítás). A kezelés beállítása után a mérések száma ritkítható, de célszerű hetente legalább egyszer részletes vércukorprofil-vizsgálatot beiktatni.

Az eredményeket naplóban kell vezetni, s ezt a gondozó orvosnak a 6–8 hetente végzett kontrollvizsgálatok alkalmával be kell mutatni. A mért értékek alapján a gondozó orvos megfelelő módosításokat javasolhat.

Vannak országok, ahol a gondozást szakasszisztensek irányítják. Bár az asszisztensek és szakápolók jelentős segítséget nyújtanak a cukorbeteg-gondozásban, véleményünk szerint helyesebb, ha a kezelés irányítását diabetológus orvos végzi.

Hazánkban az akkreditált cukorbeteg-gondozó centrumokban tehát diabetológus orvos(ok), diabetológus szakápolók és diétás nővérek látják el a betegeket. Ezenkívül a szövődmények szempontjából fontos társszakmák (szemészet, nefrológia, idegyógyászat) képviselői is konzultatív módon segítenek a gondozásban. Az említett szövődmények irányában évente (kialakult szövődmények esetén ennél gyakrabban) ellenőrző vizsgálatok végzése szükséges.

Inzulinkezelés

Intenzív inzulinkezelés humán inzulinnal

Ma az 1-es típusú cukorbeteg *inzulinkezelése* úgynevezett intenzív formában történik. Ezen a napi legalább háromszori (az esetek többségében négyszeri, ritkán ötszöri) inzulinadást értjük. Ez a kezelési mód azon a megfontoláson alapszik, hogy egészséges egyénekben az in-

zulinszekréció két összetevőre, basalis és prandialis komponensre bontható. Éjszaka, illetve az étkezések közötti időszakban az inzulin szekréciója lassú, állandó sebességgel történik (basalis szekréció), amit az étkezések idején egy gyors inzulináramlás szakít meg (prandialis szekréció). Az étkezést követően az inzulinelválasztás fokozódása percekben belül megindul és a maximumot körülbelül 45 perc múlva éri el, majd mintegy 2 óra múlva visszaáll az alapszekréciós ráta. A 24 óra alatt elválasztott inzulin mennyiségének körülbelül felét-felét teszi ki a basalis és a prandialis inzulinsekreáció.

Az intenzív inzulinkezelés úgynevezett bázis-bolus koncepciója a fent leírt fiziológiás inzulinprofilat próbálja utánozni. Ennek megfelelően a három főétkezés előtt gyors hatású inzulint (Actrapid HM vagy Humulin-R), lefekvéskor pedig „bed time” intermedier készítményt adunk (Humulin-N vagy Insulatard). A betegek jelentős részén ezzel a beállítással és a hatszori étkezéssel az anyagcsere kellően rendezhető. A betegek egy másik csoportján jobban beválik (egyenletesebb vércukorszinteket biztosít) a napi kétbázisú rendszer. Ebben a rendszerben reggel is adunk intermedier inzulint, s ennek megfelelően a reggel és délben adott gyors hatású inzulin mennyiségét kissé csökkentjük.

Az inzulinérzékenységnek fiziológiás napi ritmusa van, a legkifejezettebb délben és az éjfél utáni órákban (ezért halmozódnak 24.00 és 3.00 között a hypoglykaemiák). Ugyanakkor korán reggel és késő délután mindnyájan kissé „inzulinrezisztensek” vagyunk. Emiatt a reggeli inzulininjekciót nem szabad későre hagyni, hanem célszerű azt reggel 6.00–7.00 óra között beadni. Egyúttal a gyors hatású inzulinból reggel adjuk a legtöbbet, délben kevesebbet, a délutáni adag pedig az előző két dózis között van. Mivel az inzulin a subcutan térből csak jelentős késéssel jelenik meg a vérben, emiatt az inzulininjekció és az étkezés között „kivárás” szükséges. A reggeli előtt ez általában 30 perc, az ebéd és a vacsora előtt körülbelül 15 perc.

Egy lehetséges, napi 180 g szénhidrátra beállított, egybázisú intenzív inzulinrezsimit a 3. táblázatban mutatunk be. Amint az adatokból kivehető, a négyszeri inzulininjekció, az étkezésig tartó „kivárások” és a 6 étkezés miatt a betegnek a nap folyamán összesen 10 időpontra kell figyelni. A humán inzulinnal végzett intenzív terápiát éppen ez a „vasúti menetrend” teszi a beteg számára nehezzé.

3. táblázat | Inzulinkezelési és diétás rezsim könnyű munkát végző felnőttnél cukorbetegben

Időpont	7.00	7.30	10.00	12.15	12.30	15.00	17.54	18.00	20.30	22.00
Inzulin	12 IE			8 IE			10 IE			12–14 IE*
Szénhidrát		35 g	15 g		55 g	15 g		40 g	20 g	

* A „klasszikus” séma szerint a három főétkezés előtt gyors hatású inzulint (Actrapid HM vagy Humulin-R), lefekvéskor intermedier készítményt (Insulatard vagy Humulin-N) adunk. Az inzulininjekciók után „kivárás”, a főétkezések között, illetve után tízóra, uzsonna, illetve „pótvacsora” beiktatása szükséges.

Megemlítjük még, hogy bizonyos esetekben (a szénhidrát-anyagcsere akut kisiklásának gyors rendezésekor, vagy amikor a tökéletes vércukorszint kiemelten fontos, például terhesség vagy prekonceptcionális beállítás során) alkalmazhatunk napi 5-szöri gyors hatású inzulin is (Actrapid HM, Humulin-R). Ilyenkor reggel 6.00-kor, délben, 17.00-kor, 22.00-kor és hajnali 3.00-kor adunk inzulin. Az anyagcsere rendeződése után visszaállunk a napi 4-szeri inzulininjekcióra, azaz a 22.00 órakor és a 3.00-kor adott inzulinokat összevonjuk (ilyenkor e két inzulin dózisének matematikai összegét érdemes minimalisan, például 2 IE-gel emelni).

Intenzív inzulinkezelés inzulinanalógokkal

Bár az intenzív inzulininterápiával éppen a fiziológias inzulinelválasztást szeretnénk reprodukálni, ez csak bizonyos korlátozással lehetséges. Az inzulinkezelésekben a natív inzulinmolekula ugyanis nem monomer, hanem hexamer formában van jelen, és a subcutan térben csak fokozatosan disszociál monomer formára. Ezért a subcutan zsírszövetből a vérpályába történő felszívódás időt vesz igénybe. Így az inzulininjekció után a hatás kezdete nem néhány perc múlva, hanem körülbelül fél óra múlva, és a hatás maximuma sem 45 perc múlva, hanem mintegy másfél óra múlva alakul ki. A visszatérés a kezdeti inzulinszintre nem 2 óra, hanem mintegy 4–6 óra. Emiatt az injekció és az étkezés között „kivárára” van szükség, az egymás utáni inzulininjekciók közötti öt-öt és fél órában viszont „közti” étkezés beiktatására van szükség a hypoglykaemia elkerülése céljából. Emiatt végül is naponta hatszor kell étkezni, akkor is, ha a beteg súlyfelesleggel rendelkezik, és legszívesebben elhagyná a közti étkezéseket.

A felsorolt hátrányokat küszöböli ki a gyors hatású inzulinanalógokkal végzett terápia. Az analóg készítményekben a kémiai szerkezetet úgy módosították, hogy az inzulin monomer formában maradjon. Így gyorsul a felszívódás a subcutan térből, és az injekciózás után már néhány perccel megjelenik a vérben az inzulin. A hatás-

4. táblázat | Intenzív inzulinkezelés inzulinanalógok alkalmazásával

Időpont	7.00	12.00–13.00	18.00	21.00–22.00
Inzulin	8 IE	6 IE	7–8 IE	18–20 IU
Szénhidrát	55 g	65 g	60 g	

A fenti terápia során a három főétkezés előtt gyors hatású inzulinanalógot, s napjában egyszer vagy kétszer elhúzódó hatású bázisanalógot alkalmazunk (a leírt sémában egyszer). Ennél a kezeléssel közti étkezésekre általában nincs szükség, a napi szénhidrátot a három főétkezés között osztjuk el (példul a fenti esetben a napi 180 g szénhidrátot 55–65–60 g formájában). A 22.00 órakor adott bázisanalóg korábbra is hozható, például a Lantus inzulin egy időben adható a harmadik gyors hatású analóggal, ebben az esetben délben minimalisan több, a vacsorához kissé kevesebb gyors hatású analógot adunk. Mindez tovább egyszerűsíti a napirendet, hiszen gyakorlatilag már csak 3 időpontra kell figyelni a nap folyamán.

tartam viszont csak két-két és fél óra, azaz a gyors hatású inzulinok alkalmazásával valóban reprodukálható a prandialis endogén inzulinszekréció.

Jelenleg a világon (és hazánkban is) három gyors hatású inzulinanalóg van patikai forgalomban. A Lis-Pro (Humalog) molekulában a B-28-29-es aminosavak sorrendjét megcserélték, az Aspart (Novo Rapid) inzulinban pedig a B-28-as prolin helyett aszparagin található. A glulisin (Apidra) inzulinban a B-3 pozícióban aszparagin helyett lizin, a B-29-es helyen a lizin helyett glutamin van. Mindhárom készítményre igaz, hogy az injekciózás után nincs szükség „kivárára”, a közti étkezések pedig elhagyhatók. Szükség esetén beiktatható viszont rendkívüli étkezés is (például fogadás, vacsorameghívás) a napirendbe. Mindez a cukorbeteg életvitelét flexibilisebbé teszi. További előny, hogy a gyors hatású inzulinok alkalmazása mellett kevesebb a hypoglykaemia, főleg éjszaka.

A felsorolt előnyök mellett a fenti analógok hátránya, hogy a főétkezések közötti öt-öt és fél órás időszak második felében már nem hatnak, és ilyenkor hirtelen felemelkedhet a vércukorszint. Ezt a hátrányt küszöböljük ki az elhúzódó hatású inzulinanalógok (bázisanalógok) adásával.

A világon jelenleg két bázisanalóg készítmény van forgalomban (és ezek hazánkban is elérhetők). A glargin (Lantus) inzulin az A-21-es pozícióban az aszparagin helyett glicint tartalmaz, a B-30-as aminosavhoz pedig két argininmolekulát illesztettek (pontosabban visszahelyeztek, mivel az eredeti proinzulin molekulában ez a két argininmolekula itt volt). A vegyület emiatt jobban oldódik savi pH-n, és a szervezetbe jutva (ahol a szöveti pH 7,4) apró precipitátumokat képez. Ezekből a precipitátumokból csak lassan, egyenletesen szabadul fel és jut a vérbe az inzulin. Így a napi egyszeri Lantus-injekció a vérben gyakorlatilag 24 órán át egyenletes inzulinszintet biztosít. Nagy tanulmányok eredményei szerint a Lantus inzulin alkalmazása mellett szignifikánsan ritkább a hypoglykaemia (elsősorban az éjszakai órákban), mint a humán NPH-inzulinok mellett.

A másik bázisanalóg készítményben a B-30-as aminosavat elhagyták, a B-29-es aminosavhoz egy 14 C-atomos zsírsavláncot (mirisztinsav) illesztettek. Ezzel erősen megnőtt a vegyület albuminkötődése, amelyből lassan és egyenletesen diffundál a vérbe a szabad inzulin. A detemir (Levemir) nevű készítmény igen egyenletes és jól kiszámítható vércukorprofil eredményez. Hatástartama – dózistól függően – 16–20 óra. A 2-es típusú cukorbetegségben általában naponta 1-szer, az 1-es típusban inkább 2-szer kell adni. A hypoglykaemiás reakciók száma szignifikánsan kevesebb, mint a humán intermedier inzulinok mellett. Speciális előnye még a detemirnek, hogy kevésbé okoz testsúlynövekedést, mint a többi inzulin.

A napi 3-szöri gyors hatású analóg és a napi egyszeri Lantus, illetve a napi egyszeri vagy kétszeri Levemir inzulinok kombinációjával még jobban megközelíthető a

fiziológiás inzulinprofil, mint a humán inzulinkezeléssel. Ezenkívül, miután az inzulininjekció és az étkezés között nincs szükség „kivárára”, a közti étkezések pedig elhagyhatók, elég naponta 3 vagy 4 időpontot figyelni (szemben a humán inzulinnal végzett intenzív inzulinterápiával, ahol naponta 10 időpontot kell betartani). Az inzulinanalógokkal végzett intenzív terápia napirendjének egy lehetséges változatát a 4. táblázatban tüntettük fel.

Speciális kezelési formák

Különleges esetekben (például extrém labilis anyagcsere, növekedési zavarral járó gyermekkori diabetes, diabeteses terhes kezelése stb.) alkalmazható a *pumpainzulin-kezelés* is. Mivel a költségek nagyok, erre csak korlátozott számú betegen, kijelölt centrumokban van lehetőség. Tény, hogy ezzel a kezelési móddal még tökéletesebb beállítást lehet elérni, mint az intenzív inzulinterápia konzervatív formájával. (E kezelés további részletei meghaladják a jelen közlemény terjedelmi kereteit.)

Hazánkban jelenleg két sebészi intézetben végeznek pancreastranszplantációt. Erre általában akkor kerülhet sor, amikor a diabetes miatt a vese tönkrement, és veséátültetésre kerül sor. Ilyenkor az 1-es típusú cukorbetegnek *vesét és pancreast kell* beültetni. Mivel immunszuppresszióra a vesetranszplantáció miatt amúgy is szükség lesz, a pancreas egyidejű beültetése már *nem igényel további immunszuppresszív kezelést*. Sikeres transzplantáció esetén a beteg mind az uraemiából, mind a diabetesből meggyógyul.

Különleges esetekben szóba jön a Langerhans-szigetek transzplantációja is. Hazánkban ezt elsősorban olyan betegeken végezzük, akik már korábban vesetranszplantációban részesültek, immunszuppresszív kezelést kapnak, és szénhidrát-anyagcseréjük intenzív inzulin-

rapián is labilis. Sajnos, a szigetbeültetés hosszú távú eredményei még nem olyan jók, mint a sebészi pancreastranszplantáció eredményei. (A pancreas- és Langerhans-sziget-transzplantáció további kérdéseit, indikációit illetően a Magyar Diabetes Társaság Vezetőségének szakmai állásfoglalására utalok.)

Ajánlott irodalom

- [1] Fövényi J.: Az intenzív inzulinkezelés ábécéje. Medicina Könyvkiadó Zrt., Budapest, 2000.
- [2] Tamás Gy.: Inzulinkezelés. In: Diabetes mellitus – elmélet és klinikum. Szerk.: Halmos T., Jermendy Gy. Medicina Könyvkiadó Zrt., Budapest, 2002, 305–336.
- [3] Gerő L., Kerényi Zs., Tamás Gy.: Inzulinanalógok diabetes mellitusban: elméleti háttér és klinikai alkalmazási lehetőségek. Magy. Belorv. Arch., 1997, 50, 598–604.
- [4] Bobannon, N. J. V.: Az inzulin adagolása 1-es típusú cukorbetegségben. Orvostovábbképző Szemle, 2003, 10, 43–51.
- [5] Gerő L., Fövényi, J., Hosszúfalusy N. és mtsa.: A Magyar Diabetes Társaság Vezetőségének állásfoglalása a hazai Langerhans-sziget-transzplantációval kapcsolatban. Diabetologia Hungarica, 2003, 11, 147–151.
- [6] Gerő L., Jermendy Gy.: Inzulinanalógok. Medicina Könyvkiadó Zrt., Budapest, 2006.
- [7] Hosszúfalusy N.: Az 1-es típusú diabetes mellitus modern szemlélete. Magy. Belorv. Arch., 2008, S2, 193–199.
- [8] Gerő L., Hídvégi T., Jermendy Gy. és mtsai.: A Magyar Diabetes Társaság szakmai irányelve, 2009 (szerk.: Jermendy Gy.) Diabetologia Hungarica, 2009, 17.
- [9] Patterson, C. C., Dahlquist, G. G., Gyürüs, E, Green, A., Soltész, Gy. and the EURODIAB Study Group.: Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989–2003 and predicted new cases 2005–20: a multicentre prospective registration study. Lancet, 2009, 373, 2027–2033.

(Gerő László dr.,
Budapest, Korányi S. u. 2/A, 1083
e-mail: gero@bell.sote.hu)

A Magyar Onkológusok Társasága Északkelet-magyarországi Tagozata
a Hajdúszoboszlói Járóbeteg-ellátó Centrummal társszervezésben rendezi meg
2010. április 16-án (pénteken)

a 60. Onkológiai továbbképző tudományos ülést.

Helyszín: Kovács Máté Városi Művelődési Központ és Könyvtár
4200 Hajdúszoboszló, Szilfakalja u. 1–3.

Téma: Az emlőrák

Az ülés hivatalos elismerés alapján továbbképzésnek minősül és pontszerző.

Jóváhagyott kreditpontérték: 12. A részvételért 6, a tesztvizsga sikeres teljesítéséért 6, összesen 12 pont érhető el.

Részvételi díj nincs.

Minden érdeklődőt szívesen látunk.

Szervező és programfelelős: Dr. Juhász Lajos
4400 Nyíregyháza, Szarvas u. 2. /12. –Telefon: 06-42-417-974