

Szemelvények a gasztroenterológiából diabetológusoknak

Buzás György Miklós dr.^{1,2}

¹ Józsefvárosi Szent Kozma Egészségügyi Központ, Diabetológiai szakrendelés, Budapest

² MEDOC Egészségközpont, Diabetológiai és gasztroenterológiai szakrendelés, Budapest

Kulcsszavak

- diabetes mellitus
- diverticulosis
- gasztroözofageális reflux betegség
- glükagonszerű peptid-1 receptoragonista
- *Helicobacter pylori*
- mendeli randomizáció
- nátrium-glükóz kotranszporter-2 gátlók
- nem alkoholos zsírmáj

Összefoglalás

A járványtani eredmények szerint a diabetes mellitus és az emésztőszervi betegségek gyakran együttesen fordulnak elő, ez azonban ok-okozati kapcsolatot nem igazol. A mendeli randomizációval kimutatható, hogy a 2-es típusú diabéteszre való hajlam 12 gasztrointesztinális betegség kockázatát növeli. A cukorbetegség a gasztroözofageális reflux betegség független kockázati tényezője: ennek fő oka az autonóm neuropathia. A refluxbetegség kezelésében a kálium-kompetitív savgátlók hatásosabbnak tűnnek a protonpumpa-gátlóknál. A *Helicobacter pylori*-fertőzés kezelése cukorbetegekben továbbra is terápiás probléma, a diabetes mellitus hajlamosít az epekőképződésre és a glükagonszerű peptid-1 receptoragonisták hozzájárulhatnak ehhez. A divertikuláris betegség és a diabétesz kapcsolata ellentmondásos, a divertikuláris vérzés gyakoribb diabéteszben. A metformin csökkenti a diverticulitis gyakoriságát, míg más antidiabetikumok nem. A nem alkoholos májbetegség és a diabetes mellitus az adipokinek és proinflammatorikus citokinek révén gyakran együttesen fordulnak elő. A glükagonszerű peptid-1 receptoragonisták és nátrium-glükóz transzporter-2 gátló szerek ígéretes hatással rendelkeznek a metabolikus diszfunkcióval asszociált májbetegség kezelésében.

Key words

- diabetes mellitus
- diverticular disease
- gastroesophageal reflux disease
- glucagon-like peptide-1 receptor agonist
- *Helicobacter pylori*
- mendelian randomisation
- sodium-glucose co-transporter inhibitor-2

Gastroenterology in brief for diabetologists

Epidemiological studies have demonstrated that diabetes mellitus is associated with several gastrointestinal diseases, without proving any cause-effect relation. The mendelian randomisation method has shown that genetic liability to type 2 diabetes was associated with 12 gastrointestinal diseases. Diabetes is an independent risk factor for gastroesophageal reflux disease, the main driver being autonomic neuropathy. This disease benefits from the advent of potassium-competitive acid blockers having a more potent acid inhibitory action than proton pump inhibitors. *Helicobacter pylori* infections in diabetics represents still a challenging therapeutic problem. Diabetes promotes gallstone formation and the newly introduced glucagon-like peptide-1 receptor agonists may contribute to this process. The relationship between diabetes mellitus and diverticular disease is equivocal. Diverticular bleeding seems to be more frequent in diabetics. Preliminary data suggest that metformin reduces the incidence of diverticulitis, while other antidiabetics have no such effect. Non-alcoholic steatosis/steatohepatitis share common inflammatory factors (adipokines, pro-inflammatory cytokines) leading to simultaneous occurrence more frequently. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and sodium-glucose transporter inhibitors-2 are both promising in the treatment of liver disease associated with metabolic dysfunction.

A Diabetologia Hungarica hasábjain 2015–2017 között a szerzőtől közleménysorozat jelent meg a gasztroenterológia és a diabetológia összefüggéseiről. Azóta számos új ismeret keletkezett, így időszerevé vált bemutatásuk: a jelen dolgozat erre tesz kísérletet, kiemelve egyes emésztőszervi betegségek gyakorlati diabetológiai vonatkozásait.

I GENETIKAI JÁRVÁNYTAN

Az epidemiológiai tanulmányok számos emésztőszervi betegség kapcsolatát állapítottak meg a diabétesssel, de ezek egyik irányban sem jelentettek ok-okozati összefüggést, azaz hogy egyes gasztrointesztinális betegségek diabétesz megjelenését okoznák vagy fordítva. A hagyományos tanulmányok nem tesznek különbséget a T1DM és a T2DM között, illetve nem különítik el a genetikai és környezeti tényezők szerepét.

A teljesgenom-vizsgálat (GWAS) lehetővé teszi, hogy a diabéteszre jellemző nukleotidpolimorfizmusok és

emésztőszervi betegségek közötti összefüggést vizsgálja.¹ A mendeli randomizációban egy gén polimorfizmusainak felhasználásával azt vizsgálják, hogy egy külső esemény mennyiben befolyásolja egy betegség kialakulását (növeli annak kockázatát, esélyhányadosát). A módszer nevében Gregor Mendel (1822–1884) Ágoston-rendi szerzetesre emlékezik, de azt először 1991-ben oxfordi, majd 2003-ban bristoli szakemberek dolgozták ki.² Számos betegség vizsgálatában elterjedt, és a Humán genom-projekt egyik gyakorlati alkalmazásának tekintik.

A megfigyelési tanulmányok a gasztroözofageális reflux betegség (GERD), epekövesség, nem alkoholos steatohepatitis (NASH), coeliakia, diverticulosis, kolorektális karcinóma, hepatocelluláris karcinóma, nyelőcső-, valamint pancreasdaganatok és diabétesz között mutattak ki összefüggést, de a jelentős népességek közötti és módszertani különbségek miatt az eredmények nem voltak meggyőzőek. A mendeli randomizációban a diabéteszre jellemző egy pontos nukleotidpolimorfizmusok (SNP) születéskor véletlenszerűen oszlanak el, így társulásuk az emésztőszervi betegségekkel nem az epigenetikus

1. táblázat. A 2-es típusú diabetes mellitus és egyes emésztőszervi betegségek kockázata: a mendeli randomizáció eredményei¹

Betegség	OR	95%-os CI
GERD	1,06	1,03–1,09
Gyomorfekély	1,11	1,03–1,20
Akut gastritis	1,07	1,01–1,13
Krónikus gastritis	1,08	1,03–1,12
Irritabilis bél szindróma	1,04	1,01,1,07
Diverticulosis	1,08	1,02–1,14
Akut pancreatitis	1,09	1,05–1,12
Epekövesség	1,09	1,05–1,13
Epehólyag-gyulladás	1,09	1,05–1,13
NASH	1,29	1,17–1,43
Cirrhosis hepatis	1,12	1,03–1,21
Colitis ulcerosa	0,93	0,89–0,97

és környezeti (táplálkozás, életmód, éghajlat) tényezőket, hanem a diabéteszre való örökletes hajlam hatását fejezik ki az adott betegség kockázatára. A legteljesebb, 2023-as kínai-svéd-angol-amerikai tanulmányban számos adatbázisból több millió egyén adatait használták fel. GWAS-sal 231 T2DM-mel, 75 magas HbA_{1c}-vel és 71 magas éhomi glükózértékkel asszociált SNP-t azonosítottak, majd ezek gyakoriságát meghatározták 23 emésztőszervi betegségben: a diabéteszre hajlamosító egy pontos polimorfizmusok 11 betegség kockázatát növelték, egyedül a colitis ulcerosáét csökkentették: az eredmények az 1. táblázatban kivonatosan olvashatók. A magas éhomi vércukorra és HbA_{1c}-re örökletes hajlam az akut és krónikus pancreatitis, epekő, NASH, akut appendicitis kockázatát növelte. Az obszervációs tanulmányokkal ellentétben nem mutattak ki összefüggést a daganatok és a diabéteszre hajlamosító SNP-k között, a gastritiseknél nem vették figyelembe a *H. pylori* gyakoriságát, így további kutatások szükségesek.¹

I GASZTROÖZOFAGEÁLIS REFLUX BETEGSÉG

A GERD átlagos prevalenciája 13%: Dél-Európában és Ázsiában 25%, az Egyesült Államokban 20%. Nyugat-Európában és Kanadában 10%, az adatok igen változatosak

földrajzi terület, népesség, de a felmérés módszere szerint is. 2019-ben világszerte 783,95 millió GERD, tehát több, mint diabéteszes beteg volt, 1990–2019 között a prevalencia 77,5%-kal növekedett.³ A két betegség együttes előfordulása lehet genetikai és/vagy környezeti eredetű. Mendeli randomizációval végzett felmérések szerint angliai és európai adatbázisok alapján a diabéteszre hajlamosító polimorfizmusok viselőinél a GERD kockázata növekszik (OR: 1,49, 95%-os CI: 1,40–1,60).⁴ Ez nem a magára a DM-re, hanem az arra hajlamosító genetikai polimorfizmusokra vonatkozik. A kockázat növekedése független a BMI-től, a dohányzástól, a csípőkörfogattól és a kávé fogyasztásától, amelyek önmagukban is a GERD rizikótényezők. DM-ben a refluxos tünetek gyakoribbak, mint nem DM-es betegeknél. Kórélettani tényezőként a vagális neuropathia, a lassult gyomorürülés, a vércukor értékeihez kapcsolódó HCl és intragasztrikus pH-ingadozások fontosak.

A GERD kezelése DM-ben azonos az általánossal, az életmódbeli és étrendi változtatásokon túl a H₂B és protonpumpa-gátló (PPI) szerek „step up” vagy „step down” adásán alapul. Fontos a kezelés adagjának és időtartamának illesztése a panaszok erősségéhez és időtartamához. Kerülendő, hogy – akárcsak az inzulin esetében – gyógyult refluxos beteget „rajtafelejtsek” a savgátló kezeléssel, tekintetbe véve a PPI-k hosszú távú mellékhatásait

(hypomagnesaemia, osteoporosis, a bélflóra túlnövekedése, *Clostridioides difficile*- és légúti fertőzésekre való hajlam). A PPI-k a kezelt esetek 1–2%-ában intersticiális nephritist okozhatnak, amely később krónikus vesebetegséggé alakulhat át: ennek oka lehet a vizelettel ürülő anyagcseretermékekkel szembeni idiosyncrasia, antigénmimikri vagy hapténizáció.⁵ Emiatt hosszú idejű PPI-kezelés esetén cukorbetegyeknél a vesefunkció monitorozása szükséges.

A savhoz kötött betegségek kezelésében megjelentek a kálium-kompetitív savgátlók (P-CAB), amelyek a fali sejtekben a kálium-hidrogén ionok cseréjét gátolják. Savgátló hatásuk erősebb, hosszabb időtartamú és stabilabb, mint a PPI-ké, nem függ a CYP450 rendszertől.⁶ A Japánban, Kínában és Koreában szintetizált gyógyszerceport legjobban ismert tagja a vonoprazan, amelyről kimutatták, hogy jobb vagy egyenértékű a GERD tüneti kezelésében és az erozív elváltozások gyógyításában, mint a PPI-k, emellett költséghatékony is.⁷ A Food and Drug Administration és az Európai Gyógyszerügynökség is engedélyezte, de hazánkban még nem kapható. A GERD+DM betegek kezelésében tapasztalat még nincs. Mellékhatásprofilja is kedvező, kivéve, hogy nefrotoxicitást sajnos ez esetben is leírtak, javasolva a vesefunkció kezelés alatti ellenőrzését.⁸

HELICOBACTER PYLORI-FERTŐZÉS

Már a baktérium felfedezése után felmerült a lehetséges összefüggés a fertőzés és a DM között. Az eltelt évtizedekben számtalan, egymásnak ellentmondó eredmény született. Az 1996–2022 közötti 22 populációs tanulmány metaanalízise szerint T2DM-ben a *H. pylori*-fertőzés prevalenciája 53,6% volt, szemben a nem cukorbetegek 49,6%-os arányával (OR: 1,168, $p=0,08$), azaz csupán nem szignifikáns tendenciát sikerült kimutatni, jelentős földrajzi/népességi különbségekkel. Alcsoport-analízisben a szövettani vizsgálattal észlelt arány már 61,3%, szemben a szerológiai vizsgálat 52,5%-os eredményével ($p=0,02$), tehát a fertőzés kimutatásának módszere is befolyásolta az eredményeket.⁹ Kimutatták, hogy gastroparesisben és kardiovaszkuláris autonóm neuropathiában gyakoribb a fertőzés, és ezt összefüggésbe hozták a *H. pylori* okozta gastritisszel és a metformin szedésénél fellépő B₁₂-vitamin-hiánnyal. Nem találtak viszont összefüggést

a *H. pylori* és a retinopathia és nephropathia között. citotoxinasszociált gén A-pozitív *H. pylori* okozta fertőzésben a DM-es betegek anyagcserekontrollja rosszabb, és e betegekben gyakoribb a mikroalbuminúria. Kínai metaanalízisben 35 tanulmány 4401 esetében a HbA_{1c} értéke magasabb volt a *H. pylori*-pozitív, mint a negatív személyekben mind a T1DM-et, mind a T2DM-et tekintve. Hasonló eredményekre jutottak az éhomi vércukorértékek összehasonlításával is.¹⁰

A DM és a *H. pylori* együttes előfordulása során gyulladásos citokinek és hormonok kölcsönösen befolyásolják a két betegség kialakulását és kórlefolyását. *H. pylori*-fertőzésben a gyulladt gyomornyálkahártya proinflammatorikus citokineket termel (IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, IL-18, IL-22, TGF- β és TGF- α , INF- γ), amelyek különböző szervekre hatnak. A baktérium a gasztrin-, szomatosztatin-, leptin- és ghrelinsekreáció módosulásai révén befolyásolhatja a táplálékfelvétel szabályozását és az anyagcserét. A baktérium kolonizációja során a glukagonszerű peptid-1 (GLP-1) és a glukózfüggő inzulinotrop polipeptid (GIP) termelése csökken. A B₁₂-vitamin, a vas és a folsav hiánya hozzájárulhat az idegrostok elváltozásaihoz. A gyulladásos mediátorok, hormonok a glukotoxicitást, lipotoxicitást és az inzulinrezisztenciát (IR) fokozhatják. Fordítva, a T2DM-ben az IR és a krónikus gyulladás miatt citokinek (IL-1 β , IL-6, TNF- α), hormonok (leptin, adiponektin, rezisztin) és más bioaktív anyagok (angiotenzinogén, plazminogénaktivátor-inhibitor-1, retinolkötő protein-4, szérumamiloid, visztafin) fokozott termelése révén az oxigén szabad gyökök és a késői glikációs végtermékek felszaporodnak, ez a gyulladások fokozódásához vezet. DM-ben a neuropathia és a gyomornyálkahártya-atrófia csökkent HCl-termeléshez vezet, a gyomorürülés lassult, ezek is elősegítik a *H. pylori* kolonizációját.⁹ Egyik nemzetközi ajánlásban sem szerepel azonban, hogy kell-e DM-ben szűrni a *H. pylori*-fertőzést és fordítva, fertőzött egyénekben a DM-et.

T2DM-ben az antibiotikumrezisztencia gyakoribb és a betegek terápiás együttműködése gyengébb, mivel a bonyolult eradikációs kezelés mellett számos más gyógyszert is szednek, így mellékhatások és gyógyszerkölcsönhatások is korlátozhatják a terápiás hűségét. Az újabb irányelvekben javasolt kéthetes négyes, bizmutalapú vagy egyidejű kezelésekkal számottevő

tapasztalat DM-ben még nincs. A P-CAB vonoprazan-alapú 7 napos hármass kezelés azonban 89,5%-os eradikációt ért el DM-es betegekben, szemben a PPI-k 68%-os arányával; a nem diabéteszes betegekben az eradikáció aránya 91,2, illetve 76,1% volt.¹¹

EPEKÖVESSÉG

Az epeköbetegség prevalenciája 20–55 év között 5–20%, 50 év felett 25–30%, jelentős népességi/országokénti eltérésekkel, ami jelentős genetikai hatásra vall. Hazai gyakorisága 10%.¹² Mendeli randomizációval kimutatták, hogy a DM-re hajlamosító SNP-k az epeköbetegség (OR: 1,63, 95%-os CI: 1,49–1,769), a magas BMI (OR: 1,63, 95%-os CI: 1,49–1,79) és a csípőkörfog (OR: 1,13, 95%-os CI: 1,09–1,17) kockázatát növelik. További hajlamosító tényező a dohányzás és a genetikai hajlam az alkohol fogyasztására, a kávé viszont csökkenti az epekö kialakulásának kockázatát (OR: 0,50, 95%-os CI: 0,21–0,91).¹³ Fordítva, az európai EPIC-Potsdam vizsgálatban¹⁴ és egy kínai tanulmányban¹⁵ kimutatták, hogy a DM növeli az epeköbetegség kockázatát, tehát a kapcsolat valószínűleg kétirányú.

A T2DM-ben fellépő inzulinrezisztencia növeli az epében a koleszterinszékreciót: ennek oka a májsejtekben a koleszterintranszporterek fokozott kifejeződése és a FoxO1 forkhead transzkripció faktor aktivitása. DM-ben csökken az epesavak szintizálásban részt vevő oxisztatol-7a-hidroxiláz aktivitása. Mindezek összességükben litogén összetételű epe képződéséhez vezetnek.¹²

Az epekövek az esetek 75%-ában tünetmentesek („néma kö”). Az ismétlődő panaszokkal vagy szövődménnyel járó epekövek (gyulladás, elzáródásos sárgaság, pancreatitis) megoldása a laparoszkópos műtét. Egy metaanalízis szerint tervezett műtét során az epehólyag fal vastagodása (4–5 mm felett), a 65 év feletti életkor és a kontrahált epehólyag az esetek 1,8–27%-ában konverzióhoz, azaz a nyílt műtétre való áttéréshez vezet: a DM nem befolyásolja a konverzió arányát.¹⁶ Egyes szövődmények (akut cholecystitis, letokolt folyadékgyülem, összenövés) cukorbetegségben gyakoribb konverzióhoz, posztoperatív szövődményekhez és hosszabb kórházi tartózkodáshoz vezetnek.¹⁷

GLP-1-RECEPTORAGONISTÁK ÉS AZ EPEKÖBETEGSÉG

A GLP-1-RA-k (liraglutid, dulaglutid, szemaglutid) gasztrointesztinális mellékhatásai ismertek, és az esetek kb. 10%-ában a kezelés megszakításához vezetnek. Friss metaanalízis szerint a GLP-1-RA-k 28%-kal növelik az epeköbetegség kockázatát. Elsőként a liraglutid adása után írtak le új epeköbetegséget. A szemaglutid-kezelés alatt az esetek 0,6%-ában keletkezett epekö, a placebo csoportban 0,1%: ez érvényes mind a parenterális, mind az orális készítményre. Az epehólyag-gyulladás gyakorisága azonos volt, az epeköbetegség nem növelte a mortalitást.¹⁸ Az epeköképződés oka lehet a csökkent epehólyag-motilitás, az epesavak túltelítettsége a epében, a dezoxikólsavszint csökkenése, de a kísérletes és a klinikai eredmények elmentmondásosak. Felvetődött a fogyás szerepe is, bár az az SGLT-2-gátlóknál is fellép, epeköképződés nélkül.

Nem eldöntött, hogy szükséges-e a GLP-1-RA-kezelés előtt az epekö ultrahangos szűrése, illetve ismert tünetes vagy „néma” epeköves betegnek adhatók-e. Erre vonatkozó tájékoztatás nem olvasható az alkalmazási előiratokban sem. Saját tapasztalatom szerint a GLP-1-RA-kezelés az addig néma epekö esetében panaszokat válthat ki.

A gyakorlatban azonban a GLP-1-RA-k előnye a diabetes mellitus kezelésében és a kardiovaszkuláris események megelőzésében messze meghaladják az epeköbetegség kockázatának jelentőségét.

Pozitívumként említendő, hogy a liraglutid 0,6–1,8 mg napi adagban a kolesevalumnál hatásosabban csökkentette az epesavak okozta hasmenést: ez is további kutatást igényel.¹⁹ Farmakoepidemiológiai felmérés alapján a szemaglutid is hasonló hatással rendelkezik. Ez példája annak, amint egy gyógyszer mellékhatása terápiás hatással alakul át: talán haladást fog jelenteni e nehezen megoldható kórképben.²⁰

DIVERTICULOSIS

A diverticulosis a vastagbél egyik leggyakoribb betegsége. Gyermek- és ifjúkorban ritka, leginkább a Marfan-szindrómában jelentkezik. Esetbemutatókban leírták a Marfan-szindróma és a T1DM vagy T2DM együttes

előfordulását: ennek közös oka lehet a TGF- α gén mutációja és a mátrix-metalloproteinázok fokozott termelése.²¹ Míg a DM átlagos prevalenciája 10%, a diverticulosis 50 éves betegekben 45%-ban, 70 év felett 75%-ban van jelen, így a DM kialakulása jóval megelőzi a bélbetegségét.²² A járványtani tanulmányok ellentmondásosak, a DM növeli, csökkenti vagy nem befolyásolja a divertikuláris betegség kockázatát: ezek metaanalízisében a DM 1,25-re (95%-os CI: 0,87–1,19) növeli a kockázatot.²³ Dán kohorsz-tanulmányban 2010–2013 között 15 047 DM-es betegnél 76 diverticulosis (0,76/1000 beteg/év) és 210 606 nem cukorbeteg egyénnél 7825 esetet (0,54/1000 beteg/év) találtak, a HR 1,08 (95%-os CI: 1,00–1,16) volt. Az alcsoport-analízisben azonban a BMI értéke szerint a diverticulosis kockázata a DM-es és nem DM-es betegeknél azonos volt, tehát úgy tűnik, hogy a fő hajlamosító tényező a túlsúly és az obezitás. A gyógyszeres kezelés (sztatinok, ACE/ARB gátlók, NSAID-ok, antiaggregánsok, béta-blokkolók, kalciumcsatorna-antagonisták) nem befolyásolta a diverticulosis incidenciáját. Az antidiabetikus kezelés hatását azonban nem elemezték.²⁴ A DM-re való hajlam mérsékelten növelte a diverticulosis kockázatát (1. táblázat).

A szövődésmenyes diverticulosis tünetei nem különböznek DM-ben és nem cukorbetegben. A szövődésmenyes, kórházi kezelést igénylő diverticulosisban gyakoribb a vérzés, de ritkább a tályogképződés és a stenosis. Amennyiben a diverticulitis szövődésmenyes DM-ben lép fel, a kórházi kezelés hosszabb és költsége növekszik, de mortalitása nem.²⁵ Érdekes megfigyelés, hogy metforminnal kezelt DM-ben a diverticulitis ritkább, mint más orális szerekkel vagy inzulinnal kezelt betegekben: ez felveti a gyógyszer esetleges adását nem cukorbetegben is, de ezt további tanulmányokkal kell alátámasztani.²⁶

NEM ALKOHOLOS ZSÍRMÁJ (METABOLIKUS DISZFUNKCIÓVAL ASSZOCIÁLT MÁJBETEGSÉG)

A nem alkoholos zsírmáj (NAFLD) a leggyakoribb májbetegség. Globális prevalenciája 23,4% amely évente 1%-kal növekszik, 1990–2019 között a felnőtt lakosság 30%-ánál alakult ki, de 2016–2019 között ez az arány 38%. Ázsiában a prevalencia 57,2%, Észak-Amerikában 15,7%, Kelet-Európában 20,7%, Nyugat-Európában 16,8%. Az NAFLD

gyakoriságának növekedésével párhuzamosan emelkedett a cirrhosis és a májrák halálozása is. Az NAFLD az elkövetkező évtizedekben a májátültetés leggyakoribb oka lesz.^{27,28}

Az NAFLD kialakulásában és progressziójában központi szerepet játszik az elhízás, az IR és a T2DM. Egy globális felmérés szerint T2DM-ben az NAFLD prevalenciája 60%, az esetek egyharmadában már NASH alakul ki. A betegek kis hányadánál történt májbiopszia, és az esetek 17%-ban előrehaladott fibrózist mutattak.²⁷ Matematikai modellezéssel becsülték, hogy a T2DM és az NAFLD együttes kialakulása miatt a következő két évtizedben 1,27 millió dekompenzált cirrhosis/eset/év, 479 000 hepatocelluláris karcinóma/eset/év, 812 000 májbetegség okozta haláleset és 1,37 millió NAFLD-val kapcsolatos kardiovaszkuláris haláleset várható.²⁷

Mivel a betegség elnevezésében szereplő „nem alkoholos” terminusban nehezen felmérhető, hogy mennyi az a napi alkoholmennyiség, ami még nem okoz májbetegséget (egyezményesen 20 g nőknél, 30 g férfiaknál), egy 2020-as nemzetközi konferencián a kórképet átnevezték metabolikus diszfunkcióval asszociált zsírmájnak (MAFLD), de ez is vitatott és nehezen tör utat magának a nevezéktanban. Zavaró tényező, hogy egy T2DM+NAFLD-ban szenvedő beteg elkezdhet nagyobb mennyiségű alkoholt fogyasztani, és a meglévő elváltozásaira rátevéődhet az alkoholos májbetegség.²⁹

Akárcsak a fenti betegségek esetében, GWAS-sal kimutatták, hogy a DM-re hajlamosító polimorfizmusok növelik az NAFLD és a cirrhosis hepatis kockázatát: ez esetben sem magáról a T2DM-ről van szó, hanem a genetikai hajlam hatásáról.¹

A DM és az NAFLD együttes megjelenésében patogenetikai szerepet játszik a lipotoxicitás, a glükotoxicitás, az oxidatív stressz, a Kupffer- és csillagsejtek citokinek által okozott aktivációja. Mindezek hátterében a zsírszövet működési zavara áll, amelyre az adipokinek kóros termelése jellemző. Az adiponektin szabályozza a zsírsavak oxidációját, gátolja azok lerakódását, fenntartja a glükóz-homeosztázist az inzulinérzékenység szabályozása által. Ennek következtében a gyulladások és gyulladásgátló adipokinek és citokinek aránya megváltozik, túlsúlyba kerülnek a proinflammatorikus hatású molekulák (TNF- α , IL-1, IL-1 β , IL-6, IL-18), amelyek felelősek mind a T2DM-ben, mind az NAFLD-ben létrejövő alacsony fokozatú

gyulladásos folyamatért, biztosítva a betegségek progresszióját. NAFLD-ben csökken az adiponektin- és növekszik a leptinszint: ez utóbbi az étvágyat szabályozza és serkenti a fibrózis keletkezésében fontos csillagsejtek aktivációját. A sokszereplős patogenetikai folyamatban nem teljesen ismert a fenti tényezők hatásának sorrendje és intenzitása.³¹

T2DM-ben a bélflóra alfa- és béta-fajgazdagsága megváltozik, a lipopoliszacharidok termelése és a bél permeabilitása növekszik, endotoxinaemia keletkezik és csökken a GLP-1, GIP és a szabad zsírsavak termelődése is: mindezek hozzájárulhatnak a DM és az NAFLD kialakulásához.³¹

Tovább bonyolíthatja a kórképet, hogy a *H. pylori*-fertőzés során keletkezett citokinek (INF- γ , TNF- α , IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, IL-22) mind a T2DM, mind az NAFLD kialakulását elősegíthetik.³²

A számtalan terápiás próbálkozás ellenére (metformin, fibrátok, glitazonok, sztatinok, ezetimib, obetikoilsav, elafibranor stb.) az NAFLD-nek engedélyezett és bizonyítottan hatásos kezelése nincs.²⁹ Az utóbbi években több, a diabetológiában használt gyógyszercsoportról kiderült, hogy kedvező hatása van az NAFLD rövid távú kezelésében. A legfrissebb terápiás eredményeket a 2. táblázatban foglalom össze.

A GLP-1-RA-k és SGLT-2-gátlók alkalmazása a T2DM-ben világszerte és hazai országos felmérés szerint is

emelkedőben van.³³ Bár a glitazonok is kedvező hatást gyakorolnak az NAFLD-re, háttérbe szorultak. A rosiglitazon napi 4–8 mg adagban 3 évig adva csökkentette a transzaminázértékeket és a steatosist, nem befolyásolta a fibrózt, de a kardiális mellékhatások miatt a legtöbb országban – így itthon is – visszavonták.³⁰

Az utóbbi évek placebokontrollált vizsgálatait alapján 2023-ban két hálózatos metaanalízis született. Az elsőben 37 randomizált, kontrollált tanulmány alapján 4 GLP-1-RA és 5 SGLT-2-gátló hatását vetették össze, kimutatva, hogy a szemaglutidnak, liraglutidnak, dapagliflozinak és empagliflozinak igazolhatóan kedvező a hatása nemcsak a betegség biokémiai paramétereire (GOT, GPT, GGT), valamint a BMI-re, a HbA_{1c} és éhomi glükóz értékére, de a zsírmáj paramétereire is (májbiopszia, Fibroscannal mért attenuáció és kilopascalban mért májrugalmasság értéke és/vagy a steatosis és fibrózis szerológiai markereire [Fibrosis-4 és/vagy zsírmájindex]). Tekintetbe véve az összes paramétert, a legmarkánsabb hatása a szemaglutidnak volt.³⁴

A másik dolgozatban 4 GLP-1-RA heti, illetve napi adásának hatását elemezték 14 randomizált, kontrollált tanulmány 1666 este alapján. Elsődleges végpont a transzaminázok csökkenése, másodlagos végpont a testsúlycsökkenés volt. Leghatásosabb az orális szemaglutid volt.³⁵

2. táblázat. A diabetes mellitus kezelésében használt, hazánkban is forgalomban lévő gyógyszerek hatása a nem alkoholos májbetegségre^{27,30,34,35,36}

Gyógyszer	Adag	Idő	Kiértékelés,* hatás
GLP-1-RA-k			
Exenatid	2 mg/nap	24 hét	GOT, GPT, GGT ↓, májrugalmasság (kPa) ↓
Liraglutid	3 mg/nap	6 hónap	BMI ↓, steatosis ↓, CAP ↓
Dulaglutid	0,75–1,5 mg/hét	34 hét	BMI, GOT, GPT ↓, HbA _{1c} , éhomi vércukor ↓, steatosis ↓
Szemaglutid	0,24→2,4 mg/hét	48 hét	GOT, GPT, GGT ↓, BMI, HDL, triglicerid ↓, CAP, májrugalmasság (kPa) ↓, steatosis, fibrózis ↓
	3 mg/nap per os	52 hét	GOT, GPT, GGT ↓, BMI ↓, steatosis ↓, CAP, májrugalmasság (kPa) ↓, fibrózis ↓
SGLT-2-gátlók			
Empagliflozin	10 mg per os	4 hónap	BMI, GOT, GPT, GGT ↓, koleszterin ↓, steatosis ↓, CAP, májrugalmasság (kPa) ↓
Dapagliflozin	5 mg per os	6 hónap	steatosis ↓, fibrózis ↓, GOT, GPT ↓, CAP, májrugalmasság (kPa) ↓

* A steatosis ellenőrzése májbiopsziával, Fibroscannal és biokémiai markerekkel, a fibrózis a májszövet-attenuáció méréseivel történt.

BMI: testtömegindex, CAP: kontrollált attenuáció paraméter; GOT: glutamát-oxálacetát-transzamináz; GPT: glutamát-piruvát-transzamináz; HDL: high density lipoprotein

A kedvező eredmények alapján feltételezhető, hogy a GLP-1-RA-k és SGLT-2-gátlók az NAFLD/NASH hatásos kezelési módszerévé válhatnak. Ennek eldöntéséhez további fej-fej melletti összehasonlító vizsgálatok és a hosszú távú eredmények ismerete szükséges. Megjegyzendő, hogy egyelőre egyetlen GLP-1-RA- vagy SGLT-2-gátló-készítmény sem rendelkezik a hepatológiai és diabetológiai szakmai társaságok ajánlásával, illetve az alkalmazási előíratokban a májbetegség kezelése nem szerepel.

A kettős inkretin (twinkretin) agonista tirzepatid is kedvező hatással van az NAFLD biokémiai paramétereire. Bár májbiopsziával vagy a fibrózis szerológiai markereivel igazolt adatok még nincsenek, MRI-vizsgálattal kimutatták, hogy 5, 10 és 15 mg tirzepatid heti egyszeri adásával 52 hét után a máj zsírtartalma 15,4%-ról 8,1%-ra csökkent.³⁶ Nem ismert, hogy a bevezetés előtt álló hármashormonreceptor-agonista (retatrutid) rendelkezik-e hasonló hatással.³⁷ Az új, kis molekulájú orális GLP-1-RA, a danuglipron napi 2×120 mg adagban hatásosan csökkenti az éhomi és a posztprandiális vércukrot, a HbA_{1c}-értéket és a testsúlyt, de hasmenést, hányingert, étvágytalanságot okoz: metabolikus hatása még nem ismert.³⁸

I ZÁRÓ GONDOLATOK

Az utóbbi évek genetikai kutatásai igazolták, hogy a DM-re hajlamosító SNP-k 12 emésztőszervi betegség kockázatát növelik. Mind a gasztroenterológiai, mind a diabetológiai szakrendelésen gyakran találkozunk emésztőszervi panaszokkal jelentkező cukorbetegekkel, így ezek ismerete a gyakorlatban fontos. Közismert, hogy a DM kórlefolyását elsősorban a kardiovaszkuláris, neurológiai és nefrológiai szövődmények határozzák meg, ennek megfelelően az irodalomban is, de a szakmai ajánlásokban is arányosan kevesebbet foglalkoznak a DM emésztőszervi vonatkozásaival. Célkitűzésem az új gasztroenterológiai ismeretek terjesztése a diabetológusok és háziorvosok körében.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Az irodalomkutatásért Dobolyi Alicét (Semmelweis Egyetem, Élettani Intézet), a szövegszerkesztésért Józán Jolánt illeti köszönet. Az angol összefoglaló lektorálását Douglas Arnott (EDMF Translations, Budapest) úrnak köszönöm.

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

BMI: testtömegindex (body mass index); **CI:** megbízhatósági tartomány (confidence interval); **DM:** diabetes mellitus; **GERD:** gasztroözofoageális reflux betegség (gastroesophageal reflux disease); **GLP-1:** glukagonszerű peptid-1 (glucagon-like peptide 1); **GIP:** glükózfüggő inzulinotrop polipeptid (glucose-dependent insulintropic polypeptide); **GLP-1-RA:** GLP-1-receptoragonista; **GWAS:** teljesgenom-vizsgálat (genome wide association study); **HR:** kockázati hányados (hazard ratio); **IL:** interleukin; **IR:** inzulinrezisztencia; **INF-γ:** interferon-γ; **NAFLD:** nem alkoholos zsírmáj (non-alcoholic fatty liver disease); **NASH:** nem alkoholos steatohepatitis; **OR:** esélyhányados (odds ratio); **P-CAB:** kálium-kompetitív savgátló (potassium-competitive acid blocker); **PPI:** protonpumpa-gátló (proton-pump inhibitor); **SGLT-2:** nátrium-glükóz kotranszporter-2 (sodium-glucose cotransporter 2); **SNP:** egy-pontos nukleotidpolimorfizmus (single nucleotide polymorphism); **T1DM, T2DM:** 1-es, 2-es típusú DM; **TGF:** transzformáló növekedési faktor (transforming growth factor)

IRODALOMJEGYZÉK

- Chen J, Yuan S, Fu T, et al.: Gastrointestinal consequences of type 2 diabetes mellitus and impaired glycaemic homeostasis: a mendelian randomization study. *Diabetes Care* 2023; 46(4): 828-835. doi:10.2337/dc22-1385
- Smith GD, Ebrahim S: 'Mendelian randomization': can genetic epidemiology contribute to understanding environmental determinants of disease? *Int J Epidemiol* 2003; 32(11): 1-22. doi:10.1093/ije/dyg070
- Zhang D, Liu S, Li Z, et al.: Global, regional and national burden of gastroesophageal reflux disease 1990-2019: update from the GBD 2019 study. *Ann Med* 2022; 54(1): 1372-1384. doi:10.1080/07853890.2022.2074535
- Yuan S, Larsson SC: Adiposity, diabetes, lifestyle factors and risk of gastroesophageal reflux disease: a Mendelian randomization study. *Eur J Epidemiol* 2022; 37: 747-754. doi:10.1007/s10654-022-00842-z
- Chinzon D, Domingues G, Tosetto N, et al.: Safety of long-term proton pump inhibitors: facts and myths. *Arq Gastroenterol* 2022; 5(2): 219-225. doi:10.1590/S0004-2803.202202000-40
- Oshima T, Miwa H: Potent potassium-competitive acid blockers: a new era for the treatment of acid-related diseases. *J Neurogastroenterol Motil* 2018; 24(3): 334-344. doi:10.5056/jnm18029

7. He, J, Gao Y, Bai G, et al.: Network meta-analysis of multiple doses of vonoprazan for the treatment of erosive esophagitis. *J Comp Eff Res* 2023; 12(8): e220165. doi:10.75264/ce-2022-0165
8. Ishida M, Tsuchiya M, Naito J, et al.: Vonoprazan-associated nephrotoxicity: extensive real-world evidence from spontaneous adverse drug reaction reports. *Kidney Int* 2022; 102(3): 666-668. doi:10.1016/j.kint.2022.06.007
9. Sahoo OS, Mitra R, Bhattacharjee A, et al.: Is diabetes mellitus a predisposing factor for *Helicobacter pylori* infections? *Curr Diab Rep* 2023; 23: 195-205. doi:10.1007/s11892-023-01511-5
10. Chen J, Xing Y, Zhao L, et al.: The association between *Helicobacter pylori* infection and glycated hemoglobin A in diabetes: A meta-analysis. *J Diab Res* 2019; 2019: 3705264. doi:10.1155/2019/3705264
11. Takara Y, Endo H, Nakano R, et al.: Smoking and drinking did not increase the failure of therapeutic *Helicobacter pylori* eradication by vonoprazan, clarithromycin, and amoxicillin. *Digestion* 2019; 99(2): 172-178. doi:10.1159/000490889
12. Wang DQ-H, Afdhal NH: Gallstone disease. In: Feldman M, Friedmann LS, Brandt LJ (eds.): *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and liver disease*. 11th ed. Elsevier, Philadelphia, 2020. pp. 1016-1046.
13. Yuan S, Gill D, Giovanucci EL, et al.: Obesity, type 2 diabetes, lifestyle factors, and risk of gallstone disease: a mendelian randomization investigation. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2022; 20: e529-e537. doi:10.1016/j.cgh.2020.12.034
14. Weikert C, Weikert S, Schulze MB, et al.: Presence of gallstones or kidney stones and risk of type 2 diabetes. *Am J Epidemiol* 2010; 171(5): 447-454. doi:10.1093/aje/kwp411
15. Lv J, Yu C, Guo Y, et al.: Gallstone disease and the risk of type 2 diabetes. *Scientific Reports* 2017; 7: 15863. doi:10.1038/s41598-017-14801-2
16. Rothman JP, Burcharth J, Pommergaard HC, et al.: Preoperative risk factors for conversion of laparoscopic cholecystectomy to open surgery – a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Dig Surg* 2016; 33: 414-423. doi:10.1159/000445505
17. Luthra A, Behura A, Behers CR, et al.: Intraoperative findings of elective laparoscopic cholecystectomy in diabetics vs. nondiabetics. A comparative study. *Cureus* 2022; 14(1): e20886. doi:10.7759/cureus.20886
18. Smits MM, Van Raalte DH: Safety of semaglutide. *Front Endocrinol* 2021; 122: 645563. doi:10.3389/fendo.2021.645563
19. Kårhus ALK, Brønden A, Forman JL, et al.: Safety and efficacy of liraglutide vs. covelesevelam for the management of bile acid diarrhoea: a randomised, double-blind, active comparator, non-inferiority clinical trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2022; 7(10): 922-932. doi:10.1016/S2468-1253(22)00198-4
20. Rahbek MT, Lund LC, Hallas J: A case for screening real-world data for collateral drug benefits: glucagon-like peptide 1 receptor agonists and bile acid diarrhea. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2024; 33(1): e5673. doi:10.1002/pds.5673
21. Zhou Y, Du X, Chen C, et al.: Marfan syndrome with type 2 diabetes mellitus. A case report from China. *Medicine* 2019; 98(3): e14176. doi:10.1097/MD.00000000000014176
22. Tulassay Zs: Diverticulosis, divertikuláris betegség. In: Tulassay Zs (szerk.): *Gasztroenterológia*. Medicina Könyvkiadó Zrt., Budapest, 2023. pp. 623-627.
23. Lin X, Li J, Ying M, et al.: Diabetes increases morbidities of colonic diverticular disease and colonic diverticular hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *Am J Ther* 2017; 24: e213-231. doi:10.1097/mjt.0000000000000410
24. Wittström F, Skajaa N, Bonnensen K, et al.: Type 2 diabetes and risk of diverticular disease: a Danish cohort study. *BMJ Open* 2022; 12: e059852. doi:10.1136/bmjopen-2021-059852
25. Jiang Y, Rodgers B, Damiris K, et al.: The effects of diabetes mellitus on clinical outcomes of hospitalized patients with acute diverticulitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2021; 33: 1354-1360. doi:10.1097/MEG0000000000001895
26. Freckelton J, Evbansa JA, Croagh D, et al.: Metformin use in diabetics with diverticular disease is associated with reduced incidence of diverticulitis. *Scand J Gastroenterol* 2017; 52(9): 969-971. doi:10.1080/00365521.2017.1325930
27. Lee C-H, Lui DTW, Lam KSL: Non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes: an update. *J Diabetes Investig* 2022; 13(6): 930-940. doi:10.1111/jdi.13756
28. Younussi ZGP, Wong Anstee QM, Henry L: The global burden of liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2023; 21: 1978-1991. doi:10.1016/j.cgh.2023.04.015
29. Pár G: Nem alkoholos májbetegség. In: Tulassay Zs (szerk.): *Gasztroenterológia*. Medicina Könyvkiadó Zrt., Budapest, 2023. pp. 820-833.
30. Tanase DM, Gosav EM, Costea CF, et al.: The intricate relationship between type 2 diabetes mellitus (T2DM), insulin resistance (IR), and nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *J Diabetol Res* 2020; 2020: 3920196. doi:10.1155/2020/3920196
31. Tomasics Gy, Schandl L, Polyák A, et al.: A diabetes mellitus és a bélmikrobiom. *Orv Hetil* 2023; 164(25): 981-987. doi:10.1556/650.2023.32788
32. Buzás GyM. *Helicobacter pylori* and non-alcoholic fatty liver disease. *Minerva Gastroenterologica e Dietologica* 2020; 66(3): 267-279. doi:10.23736/S1121-421X.20.02671-9
33. Jermendy Gy, Kiss Z, Rokszy Gy, et al.: Changing patterns of antihyperglycaemic treatment among patients with type 2 diabetes in Hungary between 2015 and 2020 – Nationwide data for a register-based analysis. *Medicina (Kaunas)* 2022; 58(10): 1382. doi:10.3390/medicina58101382
34. Gu Y, Sun L, Zhang W, et al.: Comparative efficacy of 5 sodium-glucose transporter protein-2 (SGLT-2) inhibitor and 4 glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonist drugs in non-alcoholic fatty liver disease: a GRADE-assessed systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Pharmacol* 2013; 14: 1102792. doi:10.3389/fphar.2023.1102792
35. Yuan X, Gao Z, Yang G, et al.: Comparing the effectiveness of long-term use of daily and weekly glucagon-like peptide-1 receptor agonists treatment in patients with nonalcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes mellitus: a network meta-analysis. *Front Endocrinol* 2023; 14: 1-12. doi:10.3389/fendo.2023.1170881
36. Liarikos A, Koliaki C: Novel dual incretin receptor agonists in the spectrum of metabolic diseases with a focus on tirzepatide: real game-changers or great expectations? A narrative review. *Biomedicines* 2023; 11: 1875. doi:10.3390/biomedicines11071875
37. Winkler G, Kis JT, Arapovicsné Kiss K, et al.: A GLP1-receptor-agonistáktól a glukagonreceptor-agonizmussal kiegészített hármashormonreceptor-aktiválásig. *Orv Hetil* 2023; 264(42): 1656-1664. doi:10.1556/650.2023.32894
38. Fatima H, Rangwala HS, Mustafa MS, et al.: Evaluating glycemic control efficacy and safety of the oral small molecule glucagon-like peptide 1 receptor agonist danuglipron in type 2 diabetes patients: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2023; 16: 3567-3578. doi:10.2147/DMSO.S439587