

Magyar diabetológusok véleménye a 2-es típusú diabétesz inzulinkezeléséről – Delphi-konszenzus

Lengyel Csaba dr.,¹ Kempler Péter dr.,² Várkonyi Tamás dr.,¹ Kocsis Győző dr.,² Molnár Gergő Attila dr.,³ Petró Gizella dr.,⁴ Baranyai Marietta dr.,⁵ Kis János Tibor dr.,⁶ Taybani Zoltán dr.,⁷ Hermányi Zsolt dr.,⁸ Sudár Zsolt dr.,⁹ Mazzag Bálint,¹⁰ Wittmann István dr.³

¹ Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Kar, Belgyógyászati Klinika, Szeged

² Semmelweis Egyetem, Belgyógyászati és Onkológiai Klinika, Budapest

³ Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ, II. Belgyógyászati Klinika és Nephrológiai, Diabetológiai Centrum, Pécs

⁴ Debreceni Egyetem Klinikai Központ, Belgyógyászati Klinika, Debrecen

⁵ Vas Vármegyei Markusovszky Egyetemi Oktatókórház, Szombathely

⁶ Észak-budai Szent János Centrumkórház, Budapest

⁷ Békés Vármegyei Központi Kórház, Dr. Réthy Pál Tagkórház, 3. Belgyógyászat, 1. Endokrinológia Osztály, Békéscsaba

⁸ Budapesti Bajcsy-Zsilinszky Kórház és Rendelőintézet, Budapest

⁹ Tolna Vármegyei Balassa János Kórház, III. Belgyógyászati Osztály, Szekszárd

¹⁰ Research Flow Kft., Budapest

Kulcsszavak

- bázis-bólus kezelés
- bázisinzulin és GLP-1-receptoragonista fix kombináció
- T2DM

Összefoglalás

A T2DM (2-es típusú diabetes mellitus) inzulinkezelése az elmúlt néhány évben a fejlesztéseknek és az új terápiás lehetőségeknek köszönhetően sokat változott. Magyarországon is egyre elterjedtebb a korszerű inzulinkészítmények használata. A jelen kutatás célja, hogy a Delphi-módszer alapján összeállított kérdőív segítségével feltérképezze az orvosok jelenlegi terápiaválasztási preferenciáit, valamint az elmúlt évek inzulinkezelési gyakorlatának változását.

A levelezésért felelős szerző: Prof. dr. Lengyel Csaba

Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert

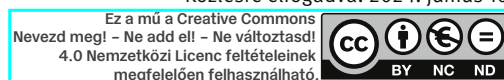
Orvostudományi Kar, Belgyógyászati Klinika

6725 Szeged, Kálvária sgt. 57.

E-mail: lengyel.csaba@med.u-szeged.hu

Közlésre érkezett: 2024. január 26.

Közlésre elfogadva: 2024. június 10.



A Delphi-módszer alapján készült kutatási kérdőív mentén megkértük a diabetológus kollégákat, hogy online felmérés formájában értékeljék az állításokat 1-5-ig terjedő skálán (1: egyáltalán nem ért egyet, 5: teljes mértékben egyetért). A kapott visszajelzések alapján vizsgáltuk a konszenzus létrejöttét, mértékét és egységességét.

Az első fordulóban (2022. 06. 03. és 2022. 06. 27. között) 79 orvos 182 állításról nyilatkozott. 153 állításban konszenzus alakult ki (az összes állítás 84%-a). A második fordulóban (2022. 10. 03. és 2022. 11. 08. között) ismételten véleményezésre bocsátottuk azon állításokat, amelyekben korábban nem született konszenzus vagy pontosításra volt szükség, végül mindössze 5 állításnál nem alakult ki konszenzus.

Az eredmények szerint egyetértés mutatkozott abban a tekintetben, hogy az elmúlt 5 évben a T2DM inzulinkezelési gyakorlata változott, az inzulin bevezetése későbbre tolódott. A diabetológusok több kiegészítő terápiát alkalmaznak és a kezelés megválasztásánál fontossá vált a kardiovaszkuláris kockázat csökkentése. Az inzulinterápia megválasztása során a legfontosabb szempontok: a glikémiás hatékonyság, a hipoglikémia kockázata, a testsúlyra gyakorolt hatás és a beteg önmenedzselési képessége. Ha a humán bázis-bólus terápián lévő beteg túlkezeltenek vagy alkalmatlannak bizonyul erre a kezelésre, változtatni kell a terápiáján. A bázisinzulin és GLP-1-receptoragonista fix kombináció alkalmazása T2DM-ben növelheti a terápiás adherenciát, javíthatja a beteg életminőségét és csökkenhet a hipoglikémia kockázata. Ez a kombináció a bázis-bólus kezelés alternatívájaként szerepel a klinikai gyakorlatban.

Key words

- basal-bolus therapy
- basal insulin and GLP-1 receptor agonist fixed combination
- T2DM

Hungarian diabetologists' opinion about insulin therapy of type 2 diabetes mellitus – Delphi-consensus

The insulin therapy of T2DM has changed in the past few years due to developments and new therapeutic opportunities. Using of modern insulin preparations became more and more popular.

This study was based on the Delphi method, and its aim was to investigate the doctors' preferences and the changes in insulin therapy in the past years.

The diabetologists were asked to rate the statements on a scale 1-5 (1: I don't agree at all, 5: I totally agree). Based on the responses received, the existence, strength and uniformity of the consensus was evaluated.

79 diabetologists rated 182 statements in the first round (between 03/06/2022 and 27/06/2022). Consensus was achieved in 153 statements (84% of all statements). In the second round (between 03/10/2022 and 08/11/2022) 19 statements were sent, in which no consensus was achieved, or further clarification was needed, and there was no consensus in only 5 statements at the end of the study.

The results confirmed that the role of insulin treatment among patients with type 2 diabetes has changed in the past 5 years, insulin therapy was introduced later. Diabetologists use several complementary therapies and the reduction of

cardiovascular risk became more important. The most important considerations when choosing insulin therapy are the glycaemic efficiency, the hypoglycaemia, the body weight, and the patient's self-management ability. If a patient is overtreated or the therapy is insufficient with human basal bolus, it must be changed. Using fixed ratio combination treatment can increase the therapeutic adherence, the patient's quality of life may improve, and the hypo risk may decrease. This combination therapy is an alternative way of basal-bolus in clinical practice.

I A VIZSGÁLAT HÁTTERE

A 2-es típusú diabetes mellitus (T2DM) inzulinkezelése az elmúlt években a fejlesztéseknek és az új terápiás lehetőségeknek köszönhetően sokat változott. Magyarországon is egyre elterjedtebbé vált a korszerű inzulinkészítmények használata: az újabb analóg inzulinok, valamint a bázisinzulint és GLP-1-receptoragonistát tartalmazó fix kombinációk felkerültek a terápiás palettára. Ezen készítmények nemcsak hatékonyak, hanem biztonságosak is. Használatuk során alacsony a hipoglikémia kockázata és előnyösebben alakul a betegek testsúlya. További nyereség, hogy a betegek könnyebben beilleszthetik ezeket a kezelési formákat a mindennapi életükbe.

I A VIZSGÁLAT CÉLJA

A Magyar Diabetes Társaság 2023-as ajánlásában a diabetológusok számára több lehetőség adódik az inzulinterápia elindítására és felépítésére.

A szakma számára fontos, hogy nyomon kövesse a cukorbetegeket kezelő orvosok terápiás szokásainak változását, ismerje a diabetológusok terápiaválasztását befolyásoló szempontokat.

A jelen vizsgálat célja, hogy a Delphi kutatási módszer alapján összeállított kérdőív segítségével feltérképezze az orvosok preferenciáit, döntési mechanizmusait, valamint az elmúlt évek inzulinkezelési gyakorlatának változását.

Az eredmények elemzése számos, a T2DM inzulinkezelésével összefüggő nyitott kérdésre adhat választ, mint például az inzulinkezelés indítása, optimalizálása, illetve a komplex terápiás rezsimek egyszerűsítése.

I A VIZSGÁLATI MÓDSZER

A Delphi kutatási módszer egy, a jövőre vonatkozó csoportos előrejelzési kvalitatív módszer, melynek segítségével feltárhatók a fejlődés jövőbeni fő irányvonalai, valamint a várhatóan bekövetkező események.

Az eljárás lényege adott témában jártas szakemberek véleményének több fordulóban történő felmérése.

A kérdőívben szereplő állítások összeállítása és egyértelmű megfogalmazása 9 diabetológus szakértő és statisztikusok együttműködésének eredménye. Az elkészült munkaanyag háromtagú validáló board elé került, majd a javasolt változtatásokkal kialakult a végleges, kiküldésre alkalmas kutatási kérdéssor.

Négy témakör mentén fogalmaztunk meg állításokat:

1. A T2DM inzulinkezelésének változása az elmúlt 5 évben
2. Inzulinkezelés indítása T2DM-ben
3. Humán bázis-bólus terápia elégtelensége utáni továbblépés, bázis-bólus optimalizálás
4. A bázisinzulin és GLP-1-receptoragonista fix kombinációk jelentősége és alkalmazása

A Delphi-módszer alapján készült kutatási kérdőív mentén megkértük a diabetológus kollégákat, hogy kétlépcsős online felmérés formájában értékeljék az állításokat 1–5 skálán (1: egyáltalán nem ért egyet, 5: teljes mértékben egyetért).

Az első fordulóban (2022. 06. 03. és 2022. 06. 27. között) 79 orvos 182 állításról nyilatkozott.

A második fordulóban (2022. 10. 03. és 2022. 11. 08. között) a szakértők döntése szerint azon állításokat küldtük újra véleményezésre, amelyekben korábban nem született konszenzus vagy az állítás pontosítására volt szükség.

Az állításokra adott visszajelzések alapján vizsgáltuk a konszenzus meglétét, mértékét és egységességét.

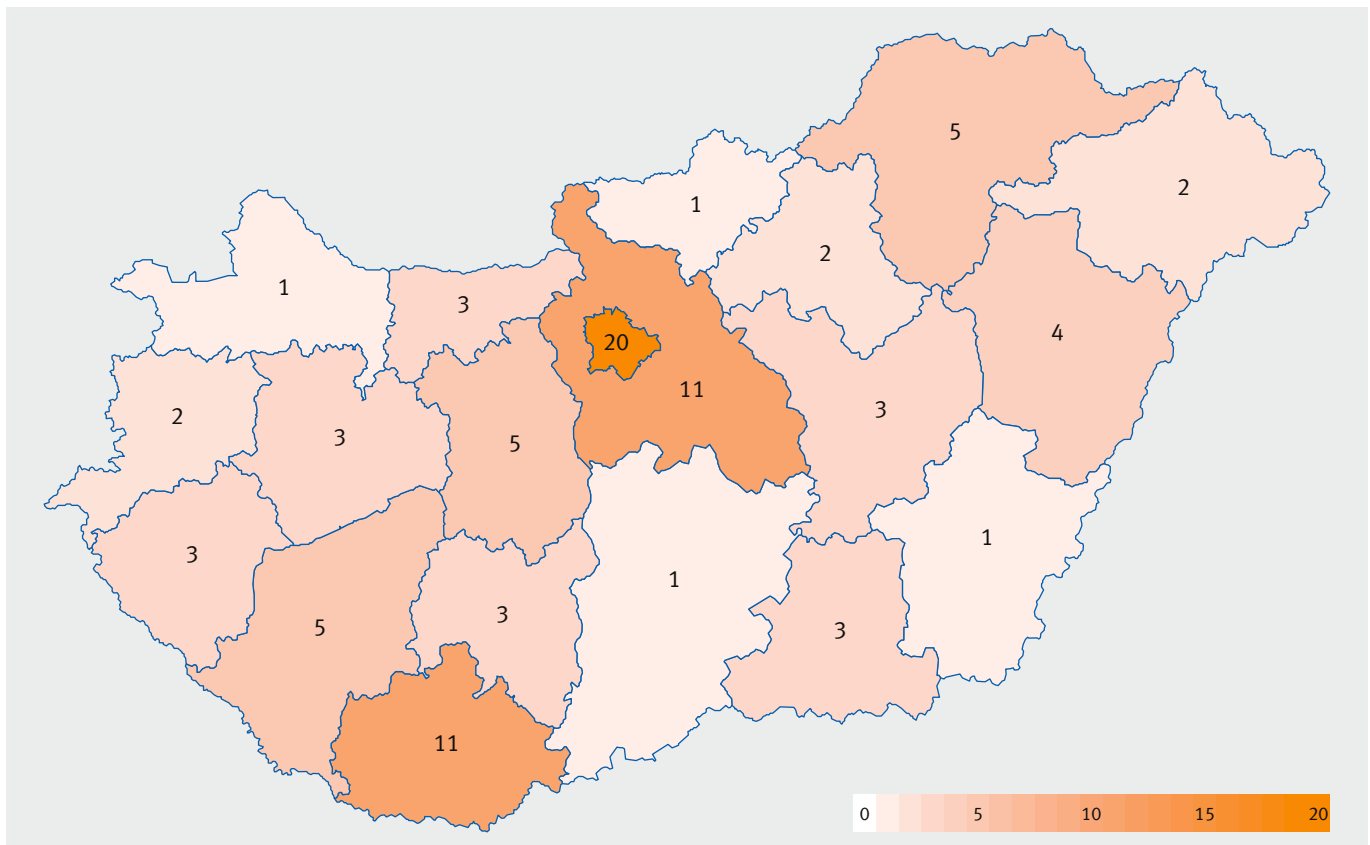
- A konszenzus megléte: amennyiben a válaszadók több mint kétharmada (66,6%-a) 3-as, 4-es vagy 5-ös értékelést adott, akkor az adott állítás kapcsán úgy tekintjük, hogy kialakult a konszenzus. Az elemzés során megkülönböztetünk konszenzust (66,6–90%-os egyetértés) és erős konszenzust (90% feletti egyetértés).
- A konszenzus mértéke: azon állításoknál, amelyeknél konszenzus született, kizárólag a konszenzust támogató (3-as, 4-es és 5-ös) értékelések átlagát számoljuk ki. Ez az érték 3 és 5 között helyezkedik el. Alacsonyabb mértékű a konszenzus, ha az átlag kisebb mint 4, míg magasabb mértékű a konszenzus, ha az átlag 4 és 5 közé esik.
- A konszenzus egységessége: a konszenzust eredményező kérdésekre fókuszálva megvizsgáltuk az egyes

értékelések megoszlását. A konszenzus akkor egységes, ha valamely érték (3, 4 vagy 5) a válaszadók több mint kétharmadánál megjelenik.

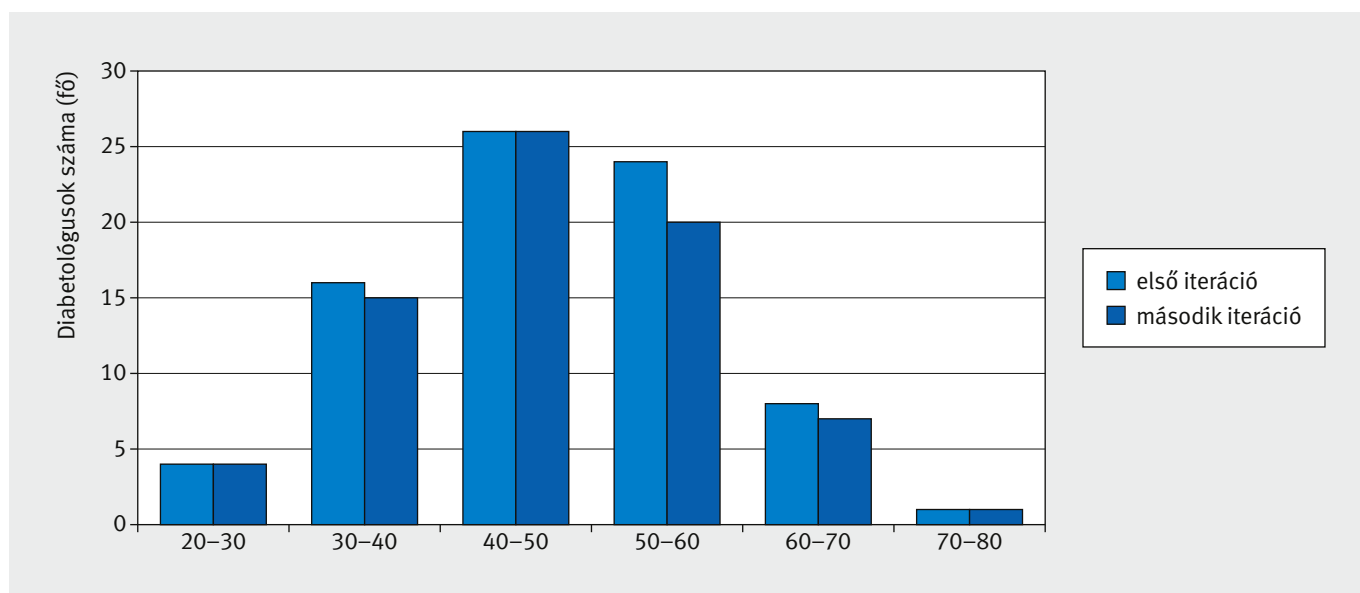
EREDMÉNYEK

A kérdőívet kitöltő diabetológusok demográfiai adatai

A kutatásban részt vevő diabetológusok az ország számos régióját képviselték. Az 1. ábrán látható térképen a 79 válaszadó munkahelyének földrajzi elhelyezkedését ábrázoltuk. Látható, hogy a kérdőívet kitöltők közül legtöbben Budapesten (20), majd fej-fej mellett Pest (11) és Baranya (11) megyében látnak el szakrendelői feladatokat.



1. ábra. A kutatásba bevont diabetológusok munkahelyének földrajzi elhelyezkedése



2. ábra. A kutatásba bevont diabetológusok életkor szerinti megoszlása az első és a második fordulóban

Vizsgáltuk a válaszadó szakorvosok életkor szerinti megoszlását is. Megállapítottuk, hogy a 79 diabetológus átlagéletkora 53,4 év volt a kitöltéskor és többségük a 40–60 év közötti korosztályból került ki (2. ábra).

A továbbiakban bemutatjuk a konszenzus megléte, mértéke és egységessége szerinti eredményeket a kutatás első köre után.

A konszenzus megléte szerinti elemzés eredménye

153 állítás vonatkozásában konszenzus alakult ki, amely az összes állítás 84%-a. Ezen belül erős konszenzus 92, konszenzus 61 esetben igazolódott. 29 állításnál nem született konszenzus a kutatás első körében (3. ábra).

A konszenzus mértéke szerinti elemzés eredménye

127 állításban magasabb mértékű volt a konszenzus, ez a konszenzusos állítások 83%-a. 26 állításban alacsonyabb mértékű konszenzust láttunk.

A konszenzus egységessége szerinti elemzés eredménye

43 állításban egységesnek, 12 állításban közel egységesnek bizonyult a konszenzus, ez a konszenzusos állítások 36%-a.

Külön megvizsgáltuk a második fordulóban kiküldött állításokra adott válaszokat.



3. ábra. A konszenzus megléte szerinti elemzés

A második kutatási kör eredményeinek elemzése

Az első kutatási kör eredményeit szakértői megbeszélésen értékeltük. Átnéztük azokat az állításokat, amelyekben az első kutatási kör során nem született konszenzus vagy az állítás pontosítására volt szükség. Az eredmények kiértékelése után a második fordulóban 19 állítást küldtünk el ismét a kutatás első körét kitöltő 79 szakorvosnak.

A második forduló kérdőívét 73-an töltötték ki. 13 állításnál változatlan maradt a diabetológusok véleménye.

Hat állításnál azt tapasztaltuk, hogy megváltozott az eredmény: 4 állításnál a korábbi konszenzus erőssé vált, míg 2 állításnál a konszenzus korábbi hiánya helyett az újabb kitöltés során már kialakult a konszenzus.

Mindössze 5 állításnál nem alakult ki konszenzus a kutatás végére, ami az eredeti 182 állítás 3%-a.

Részletesen elemeztük a 4 témakör mentén azokat az állításokat, amelyekben erős, egységes és magasabb mértékű konszenzus alakult ki a vizsgálat során.

A T2DM inzulinkezelésének változása az elmúlt 5 évben és az inzulinkezelés indítása

Már az első kutatási körben a válaszadók 100%-a megerősítette azt az állítást, hogy az elmúlt 5 évben a T2DM inzulinkezelési gyakorlata megváltozott.

68-an teljes mértékben egyetértettek, 10-en egyetértettek és 1 válaszadó valamennyire egyetértett ezzel. Egyetlen diabetológus sem jelölte be a nem értek egyet lehetőséget.

A konszenzusos válaszok átlagértéke 4,85, ami magasabb mértékű konszenzust jelent.

Megkérdeztük a diabetológusokat arról is, szerintük miben változott az inzulinkezelési gyakorlatuk.

A kérdőívet kitöltők 98,7%-a szerint az inzulin bevezetése későbbre tolódott: ezzel az állítással 67-en teljes mértékben egyetértettek, 9-en egyetértettek, 2-en pedig valamennyire egyetértettek. Mindössze 1 válaszadó nem értett egyet az állítással.

A válaszok átlagértéke 4,83, amely magasabb mértékű konszenzust jelent.

Lényeges változás még az elmúlt 5 évben, hogy az inzulinkezelés mellé a kezelőorvosok több kiegészítő terápiát alkalmaznak, mint például GLP-1-receptoragonistát vagy SGLT-2-gátlót (nátrium-glükóz transzporter gátló).

Ebben az állításban 92,4%-os konszenzust tapasztaltunk, 68-an teljes mértékben egyetértettek, 6-an egyetértettek, 4-en valamennyire egyetértettek. 1 válaszadó jelölte meg a nem értek egyet lehetőséget.

A válaszok átlagértéke 4,82, amely magasabb mértékű konszenzust jelent.

A kérdőívet kitöltő diabetológusok egyetértettek abban, hogy az inzulinterápia megválasztásakor változatlanul fontos szempont a glikémiás hatékonyság (98,7%), valamint a hipoglikémia-kockázat (97,5%) és a testsúlynövekedés minimalizálása (93,7%).

Az elmúlt évek szakmai ajánlásait követve, vizsgáltunk résztvevői is megerősítették azt a törekvést, hogy a terápiaválasztás során előtérbe kerüljön a betegek kardiovaszkuláris kockázatának csökkentése (87,3%).

Erős, egységes konszenzus mutatta a válaszadók betegközpontú gondolkodását, hiszen a megfelelő kezelés kiválasztásában szerepet kapott a beteg önmenedzselési képessége (91,1%).

Humán bázis-bólus terápia elégtelensége utáni továbblépés és bázis-bólus optimalizálás

Erős, konszenzus született abban az állításban, hogy amennyiben a humán bázis-bólus terápián lévő beteg túlkezelt, a válaszadók 97,5%-a változtat a korábbi terápián. 52-en mindig, 14-en nagyon gyakran, 11-en pedig gyakran módosítják ezen betegek inzulinkezelését. 2-en ritkán teszik meg ezt a lépést.

A kezelőorvosok 97,5%-a a fiziológiásabb vércukorkontroll elérése érdekében vált analógterápiára, abban az esetben, ha elégedetlen a humán bázis-bólus kezeléssel. 57-en mindig, 14-en nagyon gyakran, 6-an gyakran ezt teszik. 2 válaszadó ritkán vált ilyen okból.

További indoka lehet a humánról analóg bázis-bólus kezelésre váltásnak a rugalmasabb életmód (98,7%), a jobb anyagcsere elérése (97,5%) és a kisebb testsúlygyarapodás (92,4%). Valamennyi válaszadó egyetértett abban, hogy humánról analóg bázis-bólus kezelésre váltva csökkenthető a hipoglikémia kockázata (100%).

Az analóg bázis-bólus kezelés eredményességének növelése érdekében a válaszadók 98,7%-a edukálja betegeit. 55-en teljesen egyetértettek, 12-en egyetértettek, 11-en pedig valamennyire egyetértettek az oktatás

fontosságával. 1 válaszadó nem értett egyet ezzel az állítással.

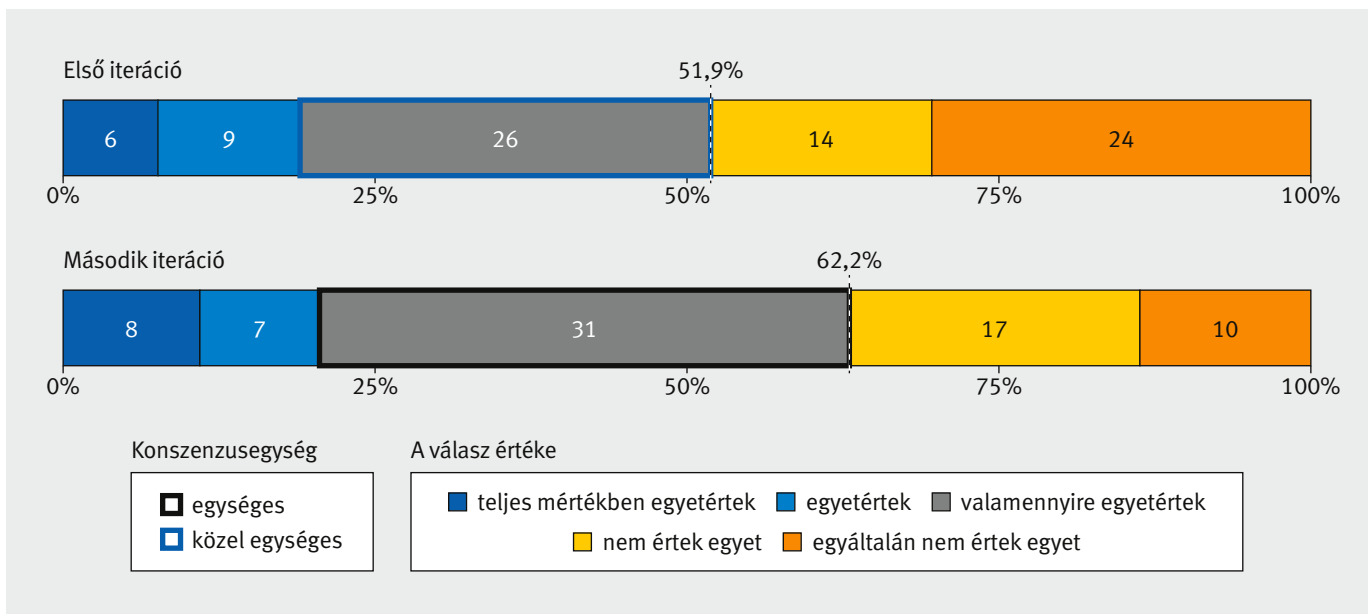
Az edukáció mellett az analóg bázis-bólus kezelés optimalizálásához elengedhetetlen az éhomi vércukorszint célértékre titrálása 6–7 mmol/l közé (97,5%), valamint a megfelelő bázis-bólus arányok alkalmazása (97,5%). A komplex inzulinkezelés mellett kiegészítő terápiaként SGLT-2-gátló vagy GLP-1-receptoragonista bevezetése (97,5%) is egyre gyakoribb. Az adjuváns készítménnyel javulhat az anyagcsere, csökkenthető az inzulin dózis és minimalizálni lehet a nemkívánatos mellékhatásokat, mint például a hipoglikémia és a testsúlynövekedés.

Bázisinzulin és GLP-1-receptoragonista fix kombináció szerepe, jelentősége és alkalmazása

A diabetológusok egyetértettek abban, hogy a bázisinzulin és GLP-1-receptoragonista fix kombináció alkalmazásával nő a compliance és a terápiás adherencia.

Az eredményekből kiemelendő, hogy 100%-ban konszenzus volt (53-an teljes mértékben egyetértettek, 18-an egyetértettek, 8-an valamennyire egyetértettek) abban az állításban, hogy a fix kombinációs kezelés javítja a betegek életminőségét.

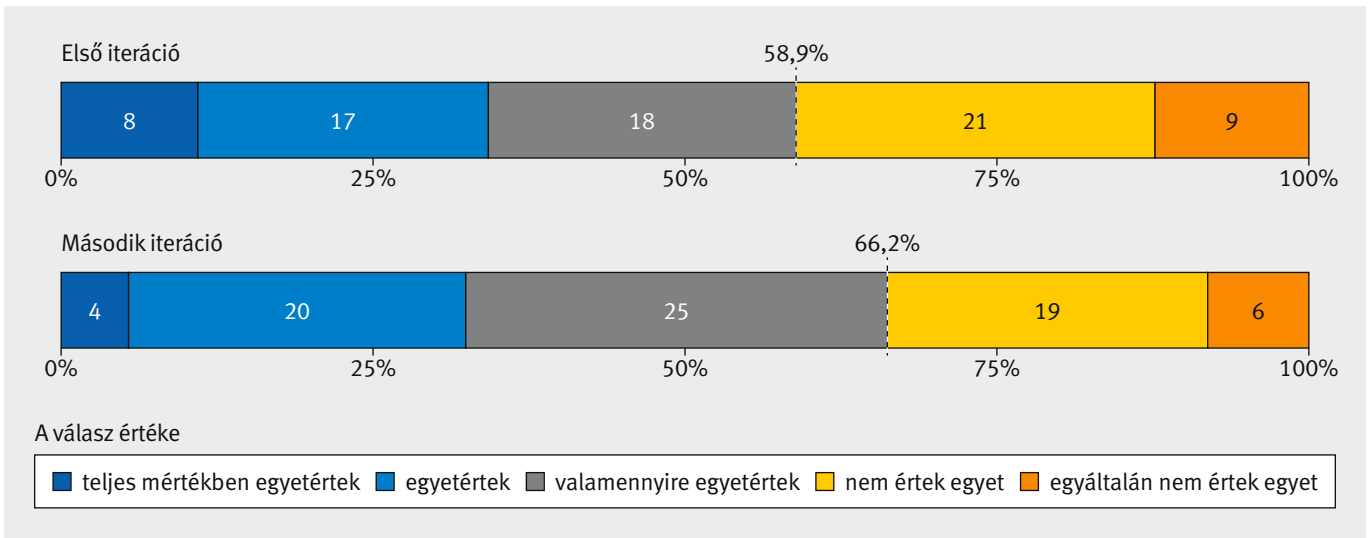
A degludek és liraglutid fix kombinációs kezelés jellemzőiről is erős konszenzust fogalmaztak meg a kitöltő orvosok. A válaszadók egyetértettek abban, hogy a degludek és liraglutid fix kombináció segít elérni a kitűzött terápiás célokat (100%), egyszerűen alkalmazható, ami növelheti a terápiás adherenciát (97,5%), a bázis-bólus kezelés alternatívájaként is szerepelhet (97,5%), a bázis-bólus terápiához képest csökkenti a hipoglikémiás események kialakulásának kockázatát és a testsúlyt (96,2%), valamint bizonyítottan kardiovaszkuláris védelmet nyújt az összetevői révén (94,9%). A diabetológusok egységes véleménye szerint első inzulinként (97,5%) és bázis-bólus kezelés egyszerűsítéseként (96,2%) is alkalmazzák betegeiknél.



4. ábra. Mennyire ért egyet azzal az állítással, hogy az elmúlt 5 évben a T2DM-es betegek inzulinkezelése során kevesebb az indokolt orvos-beteg találkozó?

Az első iterációban a válaszadók 51,9%-a értett inkább egyet, ami „Nincs konszenzus”-t jelent. Az egyetértési pontszám átlaga 3,51, ami alacsonyabb mértékű konszenzust jelent.

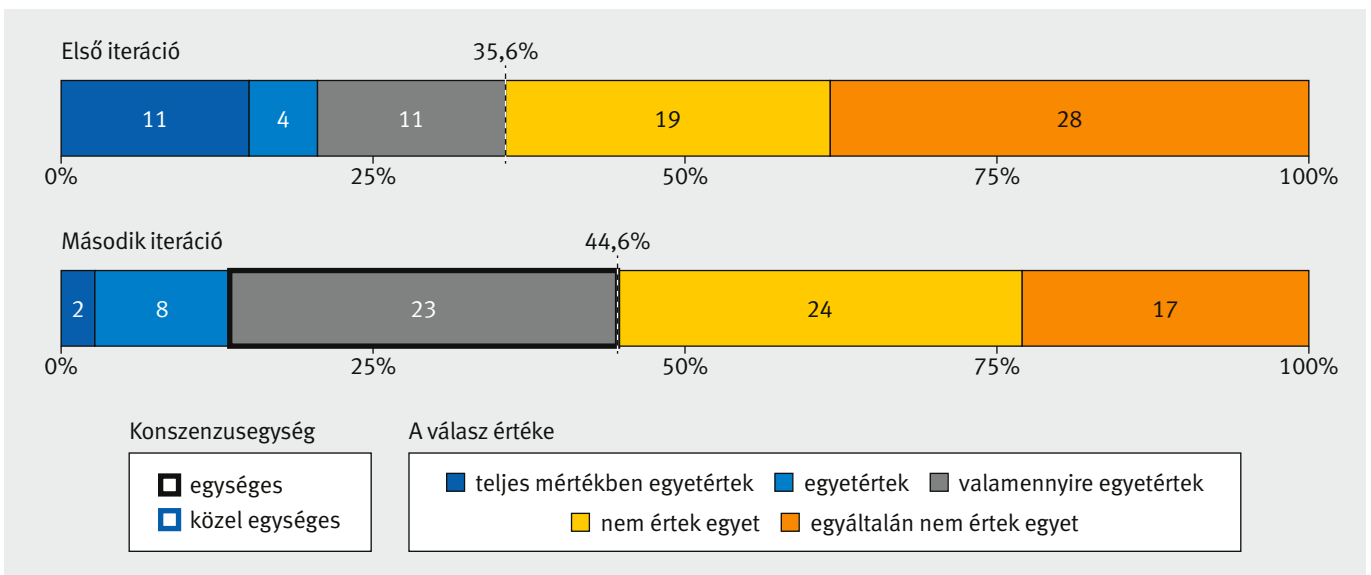
A második iterációban a válaszadók 62,2%-a értett inkább egyet, ami „Nincs konszenzus”-t jelent. Az egyetértési pontszám átlaga 3,5, ami alacsonyabb mértékű konszenzust jelent.



5. ábra. Mit tesz akkor, ha humán BBT mellett elégtelen a glikémiás kontroll? Mennyire ért egyet azzal, hogy ilyen esetben egyszerűsíti a terápiát, FRC-re vált?

Az első iterációban a válaszadók 58,9%-a értett inkább egyet, ami „Nincs konszenzus”-t jelent. Az egyetértési pontszám átlaga 3,77, ami alacsonyabb mértékű konszenzust jelent.

A második iterációban a válaszadók 66,2%-a értett inkább egyet, ami „Nincs konszenzus”-t jelent. Az egyetértési pontszám átlaga 3,57, ami alacsonyabb mértékű konszenzust jelent.



6. ábra. Mit tesz akkor, ha humán BBT mellett gyakori a hipoglikémia? Mennyire ért egyet azzal, hogy ilyen esetben kiegészíti a terápiát GLP-1-receptoragonistával vagy SGLT-2-gátlóval?

Az első iterációban a válaszadók 35,6%-a értett inkább egyet, ami „Nincs konszenzus”-t jelent. Az egyetértési pontszám átlaga 4, ami alacsonyabb mértékű konszenzust jelent.

A második iterációban a válaszadók 44,6%-a értett inkább egyet, ami „Nincs konszenzus”-t jelent. Az egyetértési pontszám átlaga 3,36, ami alacsonyabb mértékű konszenzust jelent.

A glargin és lixiszenatid fix kombinációt tekintve a kérdőívet kitöltők abban jutottak konszenzusra, hogy a készítmény segít elérni a kitűzött terápiás célokat (70,9%), egyszerűen alkalmazható, ami növelheti a terápiás adherenciát (82,3%) valamint a bázis-bólus terápiához képest csökkenti a hipoglikémiás események kialakulásának kockázatát és a testsúlyt (88,6%).

Állítások, amelyekben nem alakult ki konszenzus

A kutatás második körében az első körhöz képest tovább javult a konszenzusos válaszok aránya.

Mindössze az állítások 3%-ánál nem született egyetértés a diabetológusok véleményében.

A kitöltő orvosok nem adtak egységes visszajelzést arra az állításra, hogy az elmúlt 5 évben a T2DM-es betegek inzulinkezelése során kevesebb volt-e az indokolt, személyes orvos-beteg találkozó. Az első fordulóban 51,9% értett egyet, mely a második fordulóban 62,2%-ra nőtt. Ez azonban nem volt elegendő a konszenzus eléréséhez (4. ábra).

Közelebb került a konszenzushoz a második kutatási körben (58,9%-ról nőtt 66,2%-ra), de nem volt egységes a szakorvosok gyakorlata abban, hogy mit tesznek, ha humán bázis-bólus kezelés mellett elégtelen a glikémiás kontroll, egyszerűsítik-e a terápiát fix kombinációra váltva (5. ábra).

Ezzel szemben távol állt a konszenzustól az első és a második kutatási körben is (35,6% majd 44,6%) az arra az állításra adott visszajelzés, hogy kiegészítik-e a terápiát GLP-1-receptoragonistával vagy SGLT-2-gátlóval amennyiben humán bázis-bólus kezelés mellett gyakori a hipoglikémia (6. ábra).

MEGBESZÉLÉS

2021 jeles dátum az inzulin történetében, hiszen 100 évvel korábban fedezték fel ezt az életmentő gyógyszert. Míg kezdetben a cukorbeteg életének megmentése volt a kezelés célja, később egyre fontosabbá vált az inzulinnal kezelt betegek életminőségének a javítása is. A készítményhez való jobb hozzáférést a géntechnológia fejlődése tette lehetővé. Az ezredfordulón megjelentek az analóg

bólusok, pár évvel ezután pedig az analóg bázisok is, melyekkel kényelmesebbé, kiszámíthatóbbá vált a bázis-bólus kezelés. A fejlesztések fókuszában továbbra is a fiziológiás inzulinválasz minél jobb megközelítése, a hatékony és biztonságos inzulinpótlás áll.

Kutatásunkat azzal a céllal indítottuk el, hogy teljesebb képet kapjunk a hazai inzulinterápiás gyakorlat változásáról. Választ kerestünk arra a kérdésre, hogy az új kezelési lehetőségek alkalmazása mennyire egységes, hasonlóan alakul-e a cukorbetegeket gondozó orvosok szemlélete a T2DM inzulinkezeléséről.

A vizsgálat eredményei alapján megállapíthatjuk, hogy a 4 témakörben megfogalmazott 182 állítás 84%-ában (153 állításnál) a válaszadók több mint kétharmada egyetértést jelölt meg, így konszenzus alakult ki.

Tovább elemezve a konszenzusos állításokat, fontos visszajelzés volt számunkra az egyetértés mértéke és egységessége is. A 153 konszenzusos állítás 83%-ában (127 állítás) magasabb mértékű, míg 36%-ában (45 állítás) egységes is volt az egyetértés.

Melyek voltak azok az állítások, amelyekben elmondható, hogy a hazai gyakorlat szinte egységes, függetlenül a földrajzi és a demográfiai sajátosságoktól?

Az elmúlt 5 évben a T2DM-es betegek inzulinkezelési gyakorlata változott, az inzulin bevezetése későbbre tolódott. A komplex rezsimek mellé általában több új kiegészítő terápiás lehetőséget alkalmaznak (például SGLT-2-gátló, GLP-1-receptoragonista) és a terápiaválasztást számos új szempont befolyásolja (például CV rizikó).

Amennyiben a humán bázis-bólus terápián lévő beteg túlkezelt, gyakori a hipoglikémia vagy erre a komplex kezelésre alkalmatlan a beteg, a diabetológus változtatni fog a terápián.

A korábbi humán kezelésről analóg bázis-bólus rezsimre történő váltás leggyakoribb indoka a fiziológiásabb vércukorkontroll elérése.

Az analóg bázis-bólus kezelés optimalizálásában elengedhetetlen az edukáció, az éhomi célértékre titrálás és a megfelelő bázis-bólus arány megválasztása. GLP-1-receptoragonista vagy SGLT-2-gátló kiegészítő terápiaként történő alkalmazásával további előnyöket érhetünk el.

Külön fejezetet kapott vizsgálatunkban a bázisinzulin és GLP-1-receptoragonista fix kombinációk jelentősége és alkalmazása.

Magyarországon 2016-tól elérhető a degludeket és liraglutidot, 2018-tól a glargint és lixiszenatidot tartalmazó fix kombináció. A két készítmény randomizált klinikai vizsgálatai bizonyították, hogy ez a kezelési forma a komparátorokhoz képest jobb anyagcserekontrollt, kevesebb hipoglikémiát és kisebb testsúlygyarapodást eredményez T2DM-ben.^{2,3}

Egy 2018-as cikk címében már megfogalmazódott az a kérdés, hogy a bázisinzulin és GLP-1-receptoragonista fix kombináció megjelenése az önálló bázisinzulin-kezelés végét jelenti-e. A szerzők megvizsgálva a rendelkezésre álló bizonyítékokat arra következtettek, hogy a bázisinzulin és GLP-1-receptoragonista fix kombináció mint lehetséges kezelési rezsím preferálandó a bázisinzulinnal szemben a túlsúlyos és OAD-vel nem megfelelően kontrollált T2DM-rs betegeknél.⁶

A DUAL VII vizsgálat volt az első randomizált klinikai vizsgálat, amelyben a degludek és liraglutid fix kombinációt analóg bázis-bólus terápiával hasonlították össze. Az eredmények alapján megállapítható, hogy a degludek és liraglutid fix kombináció, a glargin és aszpart terápiával szemben, hasonló HbA_{1c}-javulást eredményezett, de kevesebb volt a hipoglikémiás esemény és testsúlynövekedés helyett testsúlycsökkenést tapasztaltak. Tízszor nagyobb az összetett végpont elérésének esélye (HbA_{1c}-célérték <7%, hipoglikémia és testsúlygyarapodás nélkül) a degludek és liraglutid fix kombinációval, mint az analóg bázis-bólus terápiával.⁷

Míg más országokban az inzulin bevezetésekor előnyben részesítették az önálló bázisinzulint, Magyarországon „történelmileg” sokkal elterjedtebb volt inzulin indítására a bázis-bólus kezelés. A DUAL VII vizsgálat eredményei megerősítették a klinikai gyakorlatunk során tapasztaltakat.

Hazai szerzők publikációi is alátámasztják a bázisinzulin és GLP-1-receptoragonista fix kombináció alkalmazásának előnyeit a bázis-bólus kezeléssel összevetve.

Magyar szerzők által készített propensity score matching alapú elemzést publikáltak a glargin és lixiszenatid fix kombináció és a bázis-bólus terápia összehasonlításáról. A glargin és lixiszenatid fix kombinációt a bázis-bólus rendszer hatékony alternatívájaként jellemezték.¹⁰

Egy másik magyar kutatócsoport hosszú távú valóélet-vizsgálatában, historikus kontrollcsoportot alkalmazva

hasonlította össze a degludek és liraglutid fix kombinációt a bázis-bólus kezeléssel hatékonyság és biztonságosság tekintetében. A vizsgálat eredményeiből kiemelendő, hogy a mindennapi gondozói körülmények között a degludek és liraglutid fix kombinációval tízszer nagyobb esélye volt a HbA_{1c}-célérték elérésének hipoglikémia és testsúlynövekedés nélkül. A DUAL VII randomizált, kontrollált klinikai vizsgálatban hasonló esélyhányadost figyeltek meg ebben az összetett végpontban.⁵

A Delphi-módszerrel összeállított kérdőív elemzése megerősítette a magyar diabetológusok egyetértését abban, hogy a bázisinzulin és GLP-1-receptoragonista fix kombináció egyszerűen alkalmazható, a kezeléssel a betegek együttműködése és terápiás adherenciája javul. Ennek hátterében két állításnál igazolódott konszenzus. A bázisinzulin és GLP-1-receptoragonista fix kombinációra történő váltással javul az életminőség (100%) és csökkenthető a hipoglikémia kockázata a bázis-bólus kezeléshez képest (98,7%).

Mérföldkövet jelentett a hazai tudományos eredmények sorában az a publikáció, amely a komplex inzulinkezelési rezsimek egyszerűsítéséről számolt be. A szerzők összefoglalójukban leírták, hogy a mindennapi klinikai gyakorlatban az alacsony dóziszú bázis-bólus rezsimek degludek és liraglutid fix kombinációra történő váltása a jól kontrollált T2DM-es betegek esetében fogyást eredményezett, hasonló vagy jobb glikémiás kontrollt biztosított, kisebb hipoglikémia rizikóval járt, jelentősen csökkentette az inzulinigényt és a kezelési terhet.^{8,9}

A publikációban megfogalmazott előnyöket vizsgáltunk eredményei is igazolták. A kérdőívet kitöltő diabetológusok 97,5%-a egyetértett abban, hogy a degludek és liraglutid fix kombináció nemcsak egyszerűen alkalmazható és ez növelheti az adherenciát, hanem a bázis-bólus terápia alternatívájaként is megjelenik a terápiás gyakorlatban.

Az inzulininterápiás szokások változását vizsgáló kutatásunk ötletét egy 2021-ben megjelent publikáció adta, melyben a Delphi-módszert alkalmazva olasz diabetológusokat kérdeztek arról, hogy bázisinzulinnal nem megfelelően kontrollált betegeiknél mi a továbblépési gyakorlatuk, hogyan intenzifikálnak.⁴

Hasonlóság a két vizsgálat között a válaszadók száma (79 magyar, 80 olasz), átlagéletkora (53,4 év magyar, 48 év

olasz) és az ország valamennyi földrajzi területéről érkező vélemények. Mindkét nemzet diabetológusai egyetértettek abban, hogy a bázisinzulin és GLP-1-receptoragonista fix kombináció növelheti a betegek együttműködését és a két hatóanyag együttes alkalmazása előnyös.

Különbségeket is találunk a két vizsgálat összevetésekor. Kutatási kérdőívünk összeállításában segítséget nyújtott az olasz vizsgálat, de az abban szereplő témaköröket további, számunkra fontos állításokkal egészítettük ki. Ilyen volt például az elmúlt öt év inzulinkezelési gyakorlatának változása, a terápiaválasztás szempontjai és a bázis-bólus terápia optimalizálása. A szélesebb témaválasztás következtében a magyar kutatásban 182 állításról, míg az olasz kutatásban 77 állításról érkezett vélemény. Célunk a lényegesen részletesebb kérdőívvel az volt, hogy átfogóbb és pontosabb képet kapjunk minden, a T2DM inzulinkezelését érintő kérdésben.

A Delphi-módszer alapján összeállított kutatásunk erőssége a válaszadók nagy száma (79) és országon belüli területi eloszlása (főváros, vidék). Az első kutatási körben elért 84%-os konszenzus igazolja, hogy diabetológiai gondolkodásunk, terápiás gyakorlatunk hasonló módon változott az elmúlt 5 évben a T2DM inzulinkezelését illetően.

Vizsgálatunk lehetséges limitációja, hogy bár számos állítás esetén erős, egységes, magasabb mértékű konszenzus alakult ki, nem lehetünk biztosak abban, hogy ezek az eredmények teljes mértékben általánosíthatóak a teljes magyar diabetológiai ellátásra.

ÖSSZEFOGLALÁS

Kutatásunk során feltérképeztük a hazai inzulinterápiás szokások változását 2-es típusú diabéteszben. Az eredmények megerősítették az egyetértést abban, hogy az elmúlt 5 évben a T2DM inzulinkezelési gyakorlata sok tekintetben változott: az inzulin bevezetése későbbre tolódott, a diabetológusok több kiegészítő terápiát alkalmaznak és a kezelés megválasztásánál fontossá vált a CV kockázat csökkentése. Az inzulinterápia megválasztása során a legfontosabb szempontok: a glikémiás hatékonyság, a hipoglikémia kockázatának csökkentése, a testsúlyra gyakorolt hatás és a beteg önmenedzselési képessége. Abban az esetben, ha a humán bázis-bólus terápián lévő beteg túlkezeltnek vagy alkalmatlannak bizonyul erre a kezelésre, változtatni kell a terápiáján.

A bázisinzulin és GLP-1-receptoragonista fix kombináció alkalmazása T2DM-ben növelheti a terápiás adherenciát, javulhat a beteg életminősége és csökkenhet a hipoglikémia kockázata. Ez a kombináció a bázis-bólus kezelés alternatívájaként szerepel a gondozói gyakorlatban.

TÁMOGATÁS

A kutatást a Novo Nordisk Hungária Kft. támogatta, a közlemény a szerzők saját véleményét tükrözi.

RÖVIDÍTÉSEK

T2DM: 2-es típusú diabetes mellitus (type 2 diabetes mellitus); **GLP-1:** glükagonszerű peptid-1 (glucagon-like peptide-1); **CV:** kardiovaszkuláris; **SGLT-2:** nátrium-glükóz transzporter (sodium/glucose cotransporter 2)

IRODALOMJEGYZÉK

1. Egészségügyi szakmai irányelv. A diabetes mellitus kórismézéséről, a cukorbeteg antihyperglykaemiás kezeléséről és gondozásáról felnőttkorban. Diabetologia Hungarica 2023, 31(5): 331-444. doi:10.24121/dh.2023.20
2. Novodvorský P, Haluzík M: An update on the safety of insulin-GLP-1 receptor agonist combinations in type 2 diabetes mellitus. Expert Opin Drug Saf 2022; 21(3): 349-361. doi:10.1080/14740338.2021.1978974
3. Harris S, Abrahamson MJ, Ceriello A, et al.: Clinical considerations when initiating and titrating insulin degludec/liraglutide (ideglira) in people with type 2 diabetes. Drugs 2020; 80(2): 147-165. doi:10.1007/s40265-019-01245-3

4. Fadini GP, Disoto O, Candido R, et al.: Delphi-based consensus on treatment intensification in type 2 diabetes subjects failing basal insulin supported oral treatment: focus on basal insulin + GLP-1 receptor agonist combination therapies. *Diabetes Ther* 2021; 12(3): 781-800. doi:10.1007/s13300-021-01012-2
5. Szépkúti S, Bandur S, Kovács G, et al.: Real-world effectiveness of IDegLira compared with intensified conventional insulin therapy in adults with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. *BMC Endocr Disord* 2022; 22(1): 229. doi:10.1186/s12902-022-01139-8
6. Moreira RO, Cobas R, Lopes Assis Coelho RC: Combination of basal insulin and GLP-1 receptor agonist: is this the end of basal insulin alone in the treatment of type 2 diabetes? *Diabetol Metab Syndr* 2018; 10: 26. doi:10.1186/s13098-018-0327-4
7. Billings LK, Doshi A, Gouet D, et al.: Efficacy and safety of ideglira vs. 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(5): 1009-1016. doi:10.2337/dci17-1114
8. Taybani Z, Bótyik B, Katkó M, et al.: Komplex inzulinkezelési rezsimek deeszkalációja a jó glikémiás kontroll megőrzésével 2-es típusú diabetes mellitusban. *Diabetologia Hungarica* 2020; 28: 33-42. doi:10.24121/dh.2020.4
9. Taybani Z, Bótyik B, Katkó M, et al.: Simplifying complex insulin regimens while preserving good glycemic control in type 2 diabetes. *Diabetes Ther* 2019; 10(5): 1869-1878. doi:10.1007/s13300-019-0673-8
10. Tabák ÁG, Anderson J, Aschner P, et al.: Efficacy and safety of iglarlix, fixed-ratio combination of insulin glargine and lixisenatide, compared with basal-bolus regimen in patients with type 2 diabetes: propensity score matched analysis. *Diabetes Ther* 2020; 11(1): 305-318. doi:10.1007/s13300-019-00735-7