

**KOMPLEX INZULINKEZELÉSI REZSIMEK DEESZKALÁCIÓJA A JÓ
GLIKÉMIÁS KONTROLL MEGŐRZÉSÉVEL 2-ES TÍPUSÚ DIABETES
MELLITUSBAN**

Dr. Taybani Zoltán

PhD értekezés összefoglaló

Témavezető: Prof. Dr. Várkonyi Tamás

Szegedi Tudományegyetem

Általános Orvostudományi Kar

I. sz. Belgyógyászati Klinika

Interdiszciplináris Orvostudományok Doktori Iskola

Szeged

2020

Releváns publikációk

Teljes cikkek

- I. **Taybani Z**, Bótyik B, Katkó M, Gyimesi A, Várkonyi T. Simplifying Complex Insulin Regimens While Preserving Good Glycemic Control in Type 2 Diabetes. *Diabetes Therapy*. 2019;10(5):1869-1878. **(impact factor: 2.827)**
- II. **Taybani Z**, Bótyik B, Katkó M, Gyimesi A, Várkonyi T, Kempler P. De-escalation of complex insulin regimens in well controlled patients with type 2 diabetes in everyday clinical practice. *Diabetes, Stoffwechsel und Herz*. 2019;28(6):354-359. **(impact factor: 0.082)**
- III. **Taybani Z**, Bótyik B, Katkó M, Gyimesi A, Kempler P, Várkonyi T. Komplex inzulinkezelési rezsimek deeszkalációja a jó glikémiás kontroll megőrzésével 2-es típusú diabetes mellitusban [De-escalation of complex insulin regimens while preserving good glycemic control in type 2 diabetes]. *Diabetologia Hungarica*. 2020. (in press)

Publikált absztraktok

- **Taybani Z**, Bótyik B, Katkó M, Gyimesi A. Simplifying complex insulin regimens with preserving good glycemic control in type 2 diabetes. *Diabetes Technology & Therapeutics*. 2018;20(S1):145-146.
- **Taybani Z**, Bótyik B, Katkó M, Gyimesi A. Simplification of complex insulin regimens with preserving good glycaemic control in type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2018;61(S1):S414.
- **Taybani Z**, Bótyik B, Gyimesi A, Katkó M. Komplex inzulinkezelési rezsimek egyszerűsítése a jó glikémiás kontroll megőrzésével 2-es típusú diabetesben. *Diabetologia Hungarica*. 2018;26(S1):95-96.
- Veres A, Bótyik B, Fehértemplomi K, Szerencsi R, **Taybani Z**. A túlkezelés rizikója hypoglykaemizáló szerekkel kezelt idős 2-es típusú diabetes mellitusos betegekben. *Diabetologia Hungarica*. 2019;27(S1):63-64.

Bevezetés

2-es típusú diabetes mellitusban (T2D) kifejezett hyperglykaemia esetén gyakran indítunk napi többszöri inzulin injekcióból (multiple daily insulin, MDI) álló kezelést. A glükotoxicitás megszűnése után a komplex rezsím potenciálisan egyszerűsíthető, de ezzel kapcsolatban nem állnak rendelkezésre speciális irányelvek, ezért a betegek többsége éveken át MDI kezeléssel marad, és jelentős részük túlkezeléssé válik.

Túlkezelésről általában akkor beszélünk, ha egy kezelés potenciális ártalmainak mértéke meghaladja a várható előnyök mértékét. Túlkezeltnek és túlkontrolláltnak tarthatjuk azokat a hypoglykaemizáló antidiabetikumokkal túl agresszíven kezelt T2D betegeket, akiknek a HbA_{1c} értéke tartósan alacsonyabb az individuálisan javasoltnál. A hypoglykaemizáló szerekekkel végzett túlkezelés különösen az idős, polimorbid betegek számára jelenthet veszélyt, mert növeli a hypoglykaemia kockázatát, emellett testsúly növekedést eredményezhet, növelheti a kezelési teher mértékét, és ronthatja a betegek életminőségét. Az utóbbi években számos tanulmány bizonyította, hogy a túlkezelés T2D-ben is gyakori, de legtöbbször nem felismert probléma.

Túlkezelésről beszélhetünk akkor is, ha a megfelelően kontrollált T2D betegek feleslegesen komplex inzulinkezelési rezsimeket használnak az azonos glikémiás kontrollt biztosító, de lényegesen egyszerűbb, kevesebb teherrel járó kezelési formák helyett.

A deeszkaláció (deintenzifikáció) a komplex kezelés egyszerűsítését, egyes készítmények dózisának csökkentését vagy akár teljes elhagyását jelenti, célja a polifarmácia és a potenciális mellékhatások rizikójának csökkentése. A komplex kezelési rezsimekkel történő nagyarányú túlkezelés ellenére a mindennapokban a gyógyszerelés deeszkalációjára viszonylag ritkán kerül sor. A túlkezelés megelőzését szolgáló, evidencián alapuló stratégiák kialakításával, valamint az MDI rezsimek deeszkalációjának kérdésével rendkívül kevés közlemény foglalkozik.

A hosszú hatású bázisinzulint és glukagonszerű peptid (GLP)-1-receptoragonistát (RA) tartalmazó fix arányú kombinációs készítmények (fixed ratio combinations, FRC-k) az inzulinkezelés új formáját jelentik. Az IDegLira fix arányú kombinációban tartalmazza a második generációs hosszú hatású degludek bázisinzulint (100 NE/ml), és a GLP-1-RA liraglutidot (3.6 mg/ml). Bázisinzulinnal és orális antidiabetikumokkal nem megfelelően

kontrollált T2D betegek esetében az IDegLira a bázis-bólus kezeléshez hasonló glikémiás kontrollt biztosít, de ritkábban okoz hypoglykaemiát, és a testsúlyra gyakorolt hatása is kedvezőbb. A fenti megfigyelések alapján az IDegLira 2T2D-ben a komplex inzulinkezelési rezsimek deeszkalációjának potenciális eszköze lehet.

Hipotézisünk szerint a mindennapi klinikai gyakorlatban a viszonylag jól kontrollált ($HbA_{1c} \leq 7.5\%$), alacsony teljes napi átlagos inzulin dózist (total daily insulin dose, TDD) használó T2D betegek esetében az MDI rezsimek napi egyszeri adású IDegLira-ra történő átváltása kivitelezhető, biztonságos és hatékony. Hipotézisünk igazolása céljából prospektív klinikai vizsgálatot végeztünk. Fő célunk volt, hogy:

- definiáljuk azoknak a jól kontrollált, MDI-vel kezelt T2D betegeknek a jellemzőit, akiknél a terápia deeszkalálása sikeresen elvégezhető,
- bizonyítsuk, hogy a mindennapi klinikai gyakorlatban válogatott T2D betegek esetében az MDI rezsimek IDegLira-val történő deeszkalációja kivitelezhető,
- prospektív módon vizsgáljuk válogatott T2D betegekben az MDI rezsimek IDegLira-ra történő átváltásának biztonságosságát,
- prospektív módon vizsgáljuk válogatott T2D betegekben az MDI rezsimek IDegLira-ra történő átváltásának glikémiás hatékonyságát,
- vizsgáljuk a deeszkalációnak a testsúlyra, hyoglykemia rizikóra és napi inzulinigényre gyakorolt hatását.

Betegek és módszerek

A mindennapi betegellátás keretében végzett prospektív, egykarú klinikai vizsgálat 2016 januárjában indult a Békés Megyei Központi Kórház Dr. Réthy Pál Tagkórház Diabetológia Ambulanciáján, Békéscsabán.

A vizsgálatba 18 év feletti, detektálható random, nem éhomi C-peptiddel (≥ 1.1 ng/ml, normál tartomány 1.1-4.1 ng/ml), valamint $HbA_{1c} \leq 7.5\%$ értékkel rendelkező T2Ds betegek kerülhettek be. A beválasztható betegek a kiindulási vizit (KV) előtt legalább 90 napig stabil dóziszú MDI kezelésben részesültek metforminnal (MF) vagy anélkül, és relatíve alacsony TDD-t használtak. A bevonási kritériumok szerint a KV-n a betegek TDD-jét akkor véleményeztük alacsonynak, ha a $TDD \leq 70$ NE/nap és a $TDD < 0.6$ NE/kg/nap volt egyidejűleg. A nagyobb

TDD-t használó ($0.8 > \text{TDD} > 0.6 \text{ NE/kg/nap}$ és $\text{TDD} \leq 70 \text{ NE}$), de egyértelműen túlinzulinozott betegek, akik a KV előtti hónap során súlyos vagy ismétlődő, tüneteket okozó hypoglykaemiát szenvedtek el, szintén bekerülhettek a vizsgálatba. A potenciális résztvevőket tájékoztattuk az IDegLira kezelés várható költségéről, és azokat vontuk be, akik vállalták a többletkiadást.

A KV-n a korábban alkalmazott inzulin rezsimet leállítottuk és IDegLira kezelést indítottunk, amit a betegek napi egyszer, tetszőleges, de nagyjából minden nap azonos időpontban adtak be. Az IDegLira kezdő dózisa 16 adagolási egység volt (minden adagolási egység 1 NE degludek inzulint és 0.036 mg liraglutidot tartalmaz). Az IDeglira titrálását a betegek végezték, 3 naponta emelték a dózist 2 adagolási egységgel addig, amíg a reggeli előtt mért ujjbegyes vércukorértékük (SMBG) 5-6 mmol/l közé került. Az IDegLira maximális napi dózisa 50 adagolási egység volt. A vizsgálat során a MF kezelést beállítottuk vagy adását folytattuk, és a dózist heti 500 mg-mal emelve megpróbáltuk a maximális tolerálható adagra emelni. A betegek 2 héttel a terápiaváltás után kontroll vizitre (vizit 0.) jelentkeztek a titrálás és a nemkívánatos események ellenőrzése céljából. Betegeink állapotát a mindennapi diabetes gondozás keretében követjük, klinikai paramétereiket kiinduláskor (KV), valamint a terápia váltást követően 3 (1. vizit), 7 (2. vizit) és 12 hónap (3. vizit) elteltével értékeljük. A 3 és 7 hónapos eredmények feldolgozása és publikálása már megtörtént.

A vizsgálat elsődleges végpontja a HbA_{1c} kiindulási értékének az 1, 2. 3. vizitig bekövetkező változása volt. Másodlagos végpontként értékeltük a testsúly, a TDD, valamint a dokumentált (SMBG $< 3.9 \text{ mmol/l}$) vagy panaszokat okozó hypoglykaemia incidenciáját, és a legalább egy dokumentált vagy panaszokat okozó hypoglykaemiát elszenvedett betegek arányának alakulását. A külső segítséget igénylő súlyos hypoglykaemia és a klinikai szempontból jelentős nemkívánatos események előfordulását is elemeztük.

A statisztikai elemzéshez a GraphPad Prism 6 programot használtunk (GraphPad Software, San Diego, CA, USA). Az adatokat normál eloszlású folytonos változók esetén $\text{átlag} \pm \text{SD}$ vagy nem normál eloszlásúak esetén medián (interkvartilis terjedelem) formában, a gyakoriságokat pedig %-ban adtuk meg. A 3 hónapos adatok elemzésekor a terápiaváltás előtt és után mért klinikai és demográfiai változókat normál eloszlású adatok esetén két oldali párosított t-próbával, míg nem normál eloszlású adatok esetén Wilcoxon-féle előjeles rangpróbával hasonlítottuk össze. A 7 hónapos adatok elemzése során a kiindulási, valamint a 3 és a 7 hónapos változók összehasonlítására normál eloszlás esetén ismételt méréses varianciaanalízist

(ANOVA) használtunk Tukey post-hoc teszttel, míg nem normál eloszlás esetén Friedman tesztet alkalmaztunk Dunn post-hoc teszttel. Mindkét elemzésnél a $< 0,05$ p értéket tekintettük szignifikánsnak.

A vizsgálatot a Helsinki Deklaráció és a Good Clinical Practice elvei szerint folytattuk. A vizsgálati protokollt a helyi intézeti kutatásetikai bizottság, valamint az Egészségügyi Tudományos Tanács Tudományos és Kutatásetikai Bizottsága (ETT TUKEB) is áttekintette és engedélyezte. A betegek tájékozott beleegyezést követően csatlakozhattak a vizsgálatához.

Eredmények

A 3 hónapos adatok elemzése

2016. február és 2018. július között 69, a bevonási kritériumoknak megfelelő T2D beteg esetében végeztük el az MDI kezelés IDegLira kezelésre történő átváltása. Röviddel a terápiaváltás után 3 beteg anyagi okok miatt, míg 1 beteg közepes intenzitású gastrointestinalis mellékhatások miatt hagyta el az IDegLira-t. 1 beteg ismétlődő alacsony vércukorértékek miatt az 1. vizit előtt fokozatosan csökkentette, majd teljesen elhagyta az IDegLira-t, és megfelelő glikémiás kontrollt ért el MF monoterápiával. 2 beteg nem jelentkezett a tervezett kontrollra, így összesen 62 beteg adata került be az elemzésbe, akik részt vettek 3 hónappal az IDegLira beállítását követő 1. viziten. Kiinduláskor a betegek életkora 64.06 ± 10.24 év, a HbA_{1c} $6.42 \pm 0.68\%$, a testtömeg index (BMI) 33.53 ± 6.90 kg/m², a testsúly 93.81 ± 19.26 kg, a TDD 43.31 ± 10.99 NE, az inzulinigény 0.47 ± 0.13 NE/kg, a diabetestartam 10.84 ± 7.50 év volt.

Kiinduláskor 49 (79%) beteg egy bázisinzulinból és három prandialis dóziszból álló bázis-bólus rendszert (38 beteg humán, 11 beteganalóg rezsimet), míg 13 (21%) beteg napi 2 vagy 3 humán vagy analóg premix inzulint használt. Kiinduláskor 38 (61%) beteg szedett MF-t (medián dózis 1500 [0-2000] mg), a napi injekciók átlagos száma 3.69 ± 0.69 , a C-peptid átlagos értéke 4.00 ± 2.52 ng/mL volt.

Az átlagosan 99,2 napos követési idő alatt a HbA_{1c} , a testsúly és a BMI szignifikánsan csökkent. Az átlagos HbA_{1c} 0.30%-al $6.12 \pm 0.65\%$ -ra ($p < 0.0001$), a testsúly 3.11 kg-al 90.70 ± 19.12 kg-ra ($p < 0.0001$) csökkent, a BMI pedig 32.39 ± 6.71 kg/m² lett ($p < 0.0001$). Az átlagosan 3 hónapos követés után az IDegLira átlagos dózisa 20.76 ± 6.60 egység (a liraglutid átlagos

dózisa 0.75 mg) volt, a MF medián dózisa 2000 [1000–2000] mg volt, és az átlagos inzulinszükséglet 0.23 ± 0.08 NE/kg-ra csökkent.

Az IDegLira + MF kombinációs kezelés biztonságos és általában jól tolerálható volt. Átmeneti tápcsatornai mellékhatásokról (étvágytalanság, hányinger, hasmenés) 14 (22.5%) beteg, míg átmeneti disztímiáról 1 beteg számolt be.

A KV-t megelőző hónapban 28 (45%) betegnek volt legalább egy, dokumentált (önellenőrzéssel igazolt, 3.9 mmol/l alatti), vagy panaszokat okozó hypoglykaemiája, míg a 3 hónapos követés során csak 6 (9.67%) beteg esetében fordult elő összesen 13 (1 tünetmentes és 12 enyhe tüneteket okozó) epizód. Külső segítséget igénylő, súlyos hypoglykaemia nem fordult elő.

Az inzulin injekciók napi átlagos száma 3.69-ről 1-re csökkent, és a betegek jelentősen csökkenteni tudták a napi vércukor önellenőrzések számát is. Az 1. viziten $HbA_{1c} \leq 7\%$ értéket 57 (92%), míg $HbA_{1c} \leq 6.5\%$ értéket 41 (66%) beteg ért el. A $HbA_{1c} \leq 7\%$, illetve a $HbA_{1c} \leq 6.5\%$ értéket testsúlynövekedés nélkül elérők száma 49 (79%), illetve 33 (53%) volt. A $HbA_{1c} \leq 7\%$, valamint a $HbA_{1c} \leq 6.5\%$ értéket hypoglykaemia nélkül elérők száma 51 (82.25%), valamint 35 (56.45%) volt. A $HbA_{1c} \leq 7\%$, illetve a $HbA_{1c} \leq 6.5\%$ értéket testsúlynövekedés és hypoglykaemia nélkül elérők száma 45 (72.58%), illetve 29 (46.77%) volt.

A 7 hónapos adatok elemzése

2016. február és 2019. július között 89, a bevonási kritériumoknak megfelelő 2-es típusú diabeteses beteg esetében történt meg az MDI kezelés IDegLira kezelésre történő átváltása. Röviddel a terápiaváltás után 4 beteg anyagi okok miatt, míg 3 beteg közepes intenzitású gastrointestinalis mellékhatások (hasi fájdalom, hányinger) miatt hagyta el az IDegLira-t. 3 beteg ismétlődő alacsony vércukorértékek miatt az 1. vizit előtt fokozatosan csökkentette, majd teljesen elhagyta az IDegLira-t, és megfelelő glikémiás kontrollt ért el nem inzulin típusú vércukorcsökkentő kezeléssel. 3 beteg nem jelentkezett a tervezett kontrollra, 8 beteg pedig még a 2. vizit tervezett időpontja előtt járt, így összesen 68 beteg adatai kerültek be az elemzésbe, ők 2019. augusztus 31. előtt már teljesítették a 2. vizitet. A résztvevők 55%-a volt nő. Kiinduláskor a betegek életkora 64.01 ± 9.72 év, a HbA_{1c} $6.36 \pm 0.7\%$, a BMI 33.48 ± 6.73

kg/m², a testsúly 93.88 ± 19.18 kg, a TDD 43.77 ± 11.3 NE, az inzulinigény 0.47 ± 0.12 NE/kg, a diabetestartam 10.29 ± 7.49 év volt.

A KV-n az inzulin injekciók napi átlagos száma 3.75 ± 0.63 , a C-peptid átlagos értéke 3.91 ± 2.48 ng/ml volt. Kiinduláskor 56 (82%) beteg egy bázisinzulinból és három prandialis dózisból álló bázis-bólus rendszert (63% humán, 19% analóg rezsimet), míg 12 (18%) beteg napi 2 vagy 3 humán vagy analóg premix inzulint használt.

7 hónap (átlagosan 220 nap) elteltével a HbA_{1c} $6.36 \pm 0.71\%$ -ról $6.20 \pm 0.64\%$ -ra változott (becsült átlagos különbség -0.16% [$-0.33 - 0.01$], $p=0.07$). A testsúly 93.88 ± 19.18 kg-ról 89.61 ± 19.31 kg-ra csökkent (becsült átlagos különbség -4.27 [$-5.65 - -2.89$], $p<0.0001$). A BMI 33.48 ± 6.73 kg/m²-ről 31.93 ± 6.64 kg/m²-re csökkent (becsült átlagos különbség: -1.55 [$-2.04 - -1.06$], $p<0.0001$).

A 2. viziten az IDegLira átlagos dózisa 21.44 ± 7.64 egység (ebből a liraglutid átlagos dózisa 0.77 mg), a metformin napi medián dózisa 2000 mg volt, az átlagos inzulinigény pedig a kiindulási 0.47 ± 0.12 NE/kg-ról 0.24 ± 0.08 NE/kg-ra csökkent.

Az IDegLira + MF kombináció biztonságos és jól tolerálható volt. Átmeneti tápcsatornai mellékhatás (étvágytalanság, hányinger, hasmenés, egy esetben hányás) 17 (25%) betegnél jelentkezett, 2 (3%) beteg átmeneti disztímiáról számolt be.

A KV-t megelőző hónapban 32 (47%) betegnek volt legalább egy, dokumentált (önellenőrzéssel igazolt, 3.9 mmol/l alatti), vagy panaszokat okozó hypoglykaemiája, míg a 7 hónapos követés során csak 12 (18%) beteg esetében fordult elő összesen 30 (1 tünetmentes és 29 enyhe tüneteket okozó) epizód. Külső segítséget igénylő, súlyos hypoglykaemia nem fordult elő.

Az inzulin injekciók napi átlagos száma 3.75 ± 0.63 -ról 1-re csökkent, és a betegek jelentősen csökkenteni tudták a napi vércukor önellenőrzések számát is. A 7 hónapos követés ideje alatt 58 (85%) beteg tudott fogyást elérni. A 2. viziten HbA_{1c} $\leq 7\%$ értéket 60 (88%), míg HbA_{1c} $\leq 6.5\%$ értéket 50 (74%) beteg ért el. A HbA_{1c} $\leq 7\%$, illetve a HbA_{1c} $\leq 6.5\%$ értéket testsúlynövekedés nélkül elérők száma 53 (78%), illetve 45 (66%) volt. A HbA_{1c} $\leq 7\%$, valamint a HbA_{1c} $\leq 6.5\%$ értéket hypoglykaemia nélkül elérők száma 50 (74%), valamint 40 (59%) volt.

A $HbA_{1c} \leq 7\%$, illetve a $HbA_{1c} \leq 6.5\%$ értéket testsúlynövekedés és hypoglykaemia nélkül elérők száma 44 (65%), illetve 36 (53%) volt.

Megbeszélés

Prospektív “való élet” vizsgálatunk célja az volt, hogy alacsony TDD-t használó, viszonylag jól kontrollált T2D betegek esetében értékeljük az MDI rezsimek napi egyszeri adású IDegLira-ra történő átváltásának biztonságosságát és hatékonyságát. Kiinduláskor a komplex inzulinkezelési rezsimeket használó betegeink többségének anyagcsere-állapota kiváló volt, esetükben a deeszkaláció célja a kezelési teher csökkentése és az életminőség javítása volt. A betegeink egy részének viszont tartósan túl alacsony HbA_{1c} értéke és magas hypoglykaemia kockázata volt, esetükben az egyszerűsítéssel a hypoglykemia rizikó mérséklése, és a glikémiás állapot optimalizálása is célunk volt.

Egy egykarú intervenciós vizsgálatban 65 év feletti, MDI rezsimekkel kezelt, folyamatos szöveti glukózmonitorozással (CGM) igazoltan egy vagy több hypoglykaemiát elszenvedett T2D betegeknél (n=65, kiindulási HbA_{1c} 7.7%) végezték el a terápia egyszerűsítését. A komplex inzulinkezelést napi egyszeri adású bázisinzulinra (glargin 100 NE/ml) váltották, amit szükség szerint nem inzulin típusú antidiabetikummal egészítettek ki. A deeszkaláció hatására csökkent a CGM-mel becsült hypoglykaemia rizikó, és a diabetes miatti szorongás, az anyagcsere állapot pedig nem változott jelentősen. Tanulmányunkban az egyszeri adású bázisinzulin helyett IDegLira-t használtunk a kezelés egyszerűsítésére, mivel bizonyított, hogy egy bázisinzulinhoz képest az IDegLira - a liraglutid komponens éhomi és postprandialis vércukorcsökkentő hatása révén - szignifikánsan nagyobb mértékben javítja a glikémiás állapotot és ritkábban okoz hypoglykaemiát, valamint a testsúlyra gyakorolt hatása is kedvezőbb. További irodalmi adatok is arra bízattak bennünket, hogy IDegLira-t használjunk az MDI deeszkalálására. A DUAL VII vizsgálat bizonyította, hogy metforminnal és glargin 100 NE/ml bázisinzulinnal nem megfelelően kontrollált T2D-ben az MDI kezeléshez hasonlítva az IDegLira hasonló glikémiás kontrollt biztosít, de kisebb hypoglykaemia kockázatot hordoz, és testsúly növekedéssel szemben fogyást eredményez.

A C-peptidet gyakran használják a béta-sejt funkció megítélésére. Saját vizsgálatunkba csak detektálható C-peptid értékkel rendelkező betegeket vontunk be. Az átlagos TDD T2D-ben egyénenként jelentősen eltérhet, befolyásolja az inzulinrezisztencia és a maradék béta-sejt

funkció mértéke is. Az MDI-vel kezelt kaukázusi rasszú betegek TDD értéke általában 0.9-1.4 UI/kg között van. Azt feltételeztük, hogy egy alacsony TDD-vel elért normális, vagy közel normális HbA_{1c} az endogén inzulintermelés legalább részleges megtartottságára utal. Az alacsony inzulinigényt az átlagos TDD \leq 0.6 NE/kg-ként definiáltuk, és ezt használtuk a pozitív C-peptid értékkel együtt a potenciálisan beválasztható betegek azonosítására. Az IDegLira maximális napi dózisa 50 adagolási egység, ezért csak olyan betegeket vontunk be, akiknek kiinduláskor a TDD értéke \leq 70 NE/nap volt, hogy biztosan pótolni tudjuk a korábbi komplex rezsimek hatását.

Első elemzésünkben 62 olyan, jól kontrollált (vagy túlkontrollált) T2D beteg rövid távú (3 hónapos) megfigyelésének eredményeiről számoltunk be, akiknél a kisdózisú MDI rezsimeket IDegLira-ra váltottuk át. Elsőként sikerült bizonyítanunk, hogy a mindennapi klinikai gyakorlatban, válogatott T2D betegek esetében az MDI rezsimek IDegLira-val történő deeszkalációja kivitelezhető és biztonságos. Definiáltuk azoknak a T2D betegeknek a jellemzőit, akiknél a deeszkaláció sikeresen elvégezhető, valamint bemutattuk, hogy a korábban használt MDI rezsimekhez képest az egyszerűsített kezelés rövid távon hasonló vagy jobb glikémiás kontrollt biztosít, kevesebb hypoglykaemiát okoz, és fogyást eredményez.

A deeszkalálás folyamata, és az IDegLira + MF kombinációval végzett kezelés biztonságos és jól tolerálható volt. Átmeneti, nem súlyos tápcsatornai mellékhatásról 14 (22.5%), átmeneti disztímiáról 1 beteg számolt be. A kezelés biztonságossága megegyezett az IDegLira-val végzett korábbi vizsgálatokban tapasztaltakkal. A megfigyelt időszakban csak egy súlyos, nemkívánatos esemény fordult elő, ami véleményünk szerint nem volt összefüggésben az IDegLira+metformin kezeléssel. Igazoltuk, hogy a komplex inzulinkezelési rezsimek egyszerűsítése sikeresen végrehajtható a HbA_{1c} \leq 7.5%-kal és az endogén inzulintermelés részleges megtartottságára utaló C-peptid \geq 1.1 ng/ml értékkel rendelkező, kisdózisú (TDD \leq 0.6 NE/kg és TDD \leq 70 NE/nap) MDI rezsimmal kezelt T2D betegeknek esetében. Az átlagosan 99.2 napos megfigyelés során a HbA_{1c}, a testsúly és a BMI szignifikánsan csökkent. A TDD már kiinduláskor is alacsony volt, de a degludec és a liraglutid kombinált alkalmazása a TDD további csökkenését eredményezte. A liraglutid inzulint spóroló hatásának két fő magyarázata is van. Egyrészt a liraglutidnak erős vércukorcsökkentő hatása van, amit az inzulinszekréció glükózdependens fokozásával és a glukagontermelés gátlásával ér el, másrészt a liraglutid fogyást eredményez, ami szintén csökkenti az inzulinigényt.

A túlkezelt T2D betegek válogatott csoportjában az MDI rezsimek IDegLira-val végzett deeszkalációja a hypoglykaemia rizikó jelentős csökkenéséhez vezetett, emellett a 3 hónapos viziten a $HbA_{1c} \leq 7\%$ értéket elérők aránya 92% volt, és ezt az értéket a betegek 73%-a hízás és hypoglykaemia nélkül érte el.

Első eredményeink biztatóak voltak, de megfigyeléseinket hosszabb követési idő során, nagyobb betegszámon is szeretnénk volna megerősíteni. Következő elemzésünkben már 69, jól kontrollált (vagy túlkontrollált) T2D beteg hosszabb távú (7 hónapos) megfigyelésének eredményeiről számoltunk be, akiknél elvégeztük az MDI rezsimek IDegLira-val történtő deeszkalációját. Az újabb eredmények megerősítették a 3 hónapos követés adataiból levont következtetéseinket. A hosszabb távú megfigyelés során gyűjtött adatok is támogatták, hogy az IDegLira-val végzett deeszkalálás biztonságos és a kezelés jól tolerálható. A deeszkalálás után is sikerült fenntartanunk a jó glikémiás kontrollt, és jelentősen csökkent a hypoglykaemia rizikója. A terápia sikerét jelezte a 7 hónapos követés során észlelt szignifikáns testsúlycsökkenés is. A inzulinszükséglet az 1. vizitre körülbelül 50%-al csökkent és a 2. vizitig hasonló maradt. Az átlagosan 7 hónapos követés végén a deeszkalálást kezelésben részesülő a betegek 88%-a rendelkezett $HbA_{1c} \leq 7\%$ értékkel, és a betegek 65%-a testsúlynövekedés és hypoglykaemia nélkül érte el ezt a célt.

Eredményeink szerint a HbA_{1c} és a C-peptid meghatározása, valamint a TDD kiszámítása alapján a klinikusok azonosítani tudják azokat a jól kontrollált, de túlkezelt T2D betegeket, akik számára a kezelés deeszkalálása előnyös lehet. Bizonyítottuk, hogy az MDI rezsimek IDegLira-ra történő átváltása válogatott beteganyagban ésszerű lépés, mivel a betegek az IDegLira-val hasonló glikémiás kontrollt értek el, mint a korábbi komplex rezsimekkel, de kevesebb hypoglykaemiájuk volt, testsúlyuk csökkent, és naponta csak egy injekciót kellett használniuk.

Prospektív “való élet” ún. “before-after” vizsgálatunk néhány szempontból korlátozottan értékelhető. A vizsgálat nem randomizált, nem vak, nem kontrollált és egyközpontú. A vizsgálat betegszám viszonylag alacsony volt. Az IDegLira kezelés megkezdésével párhuzamosan metformint is indítottunk vagy növeltük dózisát, ami szintén befolyásolhatta az elért eredményeket. Az IDegLira és a metformin külön-külön kifejtett hatásának a mértékét nem tudjuk megbecsülni, de elsődleges célunk nem is egy konkrét készítmény hatásának, hanem a deeszkaláció, mint stratégia működőképességének ellenőrzése volt.

Következtetések és új megállapítások

- I. Túlkontrollált társaik mellett azok a jól kontrollált T2D betegek is túlkezeltnek tarthatók, aki feleslegesen komplex inzulinrezsimeket használnak a rendelkezésre álló egyszerűbb, azonos kontrollt biztosító, de lényegesen kisebb terhet jelentő kezelési alternatívák helyett.
- II. A HbA_{1c} és a C-peptid mérése, valamint a TDD kiszámítása alapján a klinikusok azonosítani tudják azokat a jól kontrollált, de túlkezelt T2D betegeket, akik számára a kezelés deeszkalálása előnyös lehet.
- III. A komplex inzulinkezelési rezsimek egyszerűsítése sikeresen végrehajtható a HbA_{1c} ≤ 7,5%-kal és kimutatható random, nem éhomi C-peptid értékkel rendelkező, kisdózisú MDI rezsimmel kezelt felnőtt T2D betegeknek esetében.
- IV. A mindennapi klinikai gyakorlatban különböző korú, jól vagy túlkontrollált T2D betegek megfelelően válogatott csoportjában az MDI rezsimek deeszkalációja a degludek inzulint és liraglutidot fix arányú kombinációban tartalmazó IDegLira-val biztonságosan elvégezhető.
- V. Túlkezelt T2D betegek megfelelően válogatott csoportjában az MDI rezsimek IDegLirával történő deeszkalációja azonos vagy jobb glikémiás kontrollt biztosít és testsúlycsökkenést eredményezhet.
- VI. Túlkezelt T2D betegek megfelelően válogatott csoportjában az MDI rezsimek IDegLirával történő deeszkalációja az inzulinszükséglet kifejezett csökkenéséhez és a hypoglykaemia rizikó jelentős mérséklődéséhez vezet.
- VII. A komplex inzulinkezelési rezsimek IDegLira-val történő deeszkalációja csökkenti a kezelési terhet és javíthatja a terápiás adherenciát.

Köszönetnyilvánítás

Elsőként Várkonyi Tamás Professor Úrnak szeretném megköszönni az elmúlt években nyújtott útmutatását, szakmai és emberi támogatását, valamint a dolgozatom elkészítéséhez nyújtott nélkülözhetetlen segítségét.

Hálás vagyok Dr. Gyimesi Andrásnak, korábbi mentoromnak azért, mert megismertette és megszerettette velem a belgyógyászatot és a diabetológiát, köszönöm neki, hogy élete végéig inspirált és támogatta tudományos munkáimat.

Köszönöm, hogy Kempler Péter Professor Úr kezdettől támogatott és biztatott munkám során.

Szeretnék köszönetet mondani valamennyi kollégának és társszerzőmnek, akik segítették munkámat és a disszertációban bemutatott klinikai vizsgálatok publikálását.

Köszönöm a Családomnak és a Feleségemnek, hogy háttérrel biztosítva lehetővé tették tudományos munkám elvégzését.