

A rosiglitazon hatása a diabetes előfordulási gyakoriságára csökkent glükóztoleranciájú és növekedett éhomi vércukorszintű betegeken

Randomizált, ellenőrzött tanulmány

Jól ismert, hogy a 2-es típusú cukorbetegség a cukorbeteg mintegy 90%-át érinti. Az idesorolható betegek legnagyobb része túlsúlyos vagy elhízott; a súlytöbblet zömmel a has területén, a zsigerik között helyezkedik el. Ezekben a betegeken az alapvető molekuláris biológiai „hiba” az inzulin-érzékeny szövetek inzulin iránti rezisztenciája, bár a pancreas β -sejtjeinek szekréciós képessége is csökkent. E betegek legnagyobb része a metabolikus szindrómának nevezett tünetegyüttes talaján vált cukorbeteggé. A metabolikus szindróma egyik meghatározó kritériuma szintén az inzulinrezisztencia. A szindróma általános felfogás szerint a 2-es típusú cukorbetegség előállapota – praediabetes –, amelyre általában növekedett éhomi vércukorszint (IFG) vagy csökkent szénhidrát-tolerancia (IGT), vagy mindkettő jellemző. Számos nem gyógyszeres és gyógyszeres próbálkozás történt annak érdekében, hogy a praediabetesből ne alakuljon ki manifeszt cukorbetegség. Ismeretes, hogy a radikális életmód-változtatással érték el a legjobb eredményt, finn kutatók a 2-es típusú cukorbetegség előfordulási gyakoriságát több mint 50%-kal tudták csökkenteni. Számos gyógyszeres preventív tanulmány is készült, így az akarbóz és a metformin egyaránt körülbelül 25-30%-kal mérsékelte a cukorbetegség kialakulási gyakoriságát.

Közismert, hogy a 2-es típusú cukorbetegségben szenvedők több mint 50%-a szív- és érrendszeri betegségben hal meg; így nem meglepő, hogy ezt a diabeteses kórformát újabban olyan idült cardiovascularis betegségnek tekintik, amelyet hyperglykaemia kísér. A preventív szemlélet értelmében – ha az inzulinrezisztencia valóban meghatározó szerepet játszik ebben a folyamatban – logikusnak tűnik olyan készítmény alkalmazása, amely már a praediabetes stádiumában megállíthatja a cukorbetegség kifejlődését.

A DREAM vizsgálat

A DREAM vizsgálat szerzőcsoportja azt vizsgálta, hogy vajon egy tiazolidindion vegyület, a peroxiszó-

maproliferátor aktiválta (PPAR) specifikus endonukleáris receptorcsalád működését serkentő rosiglitazon képes-e csökkenteni praediabetesből a diabetes előfordulási gyakoriságát? A rosiglitazon aktiválja a PPAR- γ -receptort, ezáltal növeli a máj és a periféria inzulin iránti érzékenységet, csökkenti a β -sejtek inzulintermelését, javítja ezek „egészségét”: meghosszabbítja élettartamukat. Ezek a tulajdonságok, továbbá számos megelőző klinikai adat – egy hasonló szerkezetű készítmény, a hepatotoxicitás miatt forgalomból kivont troglitazon alkalmazása során szerzett tapasztalat – arra utalt, hogy a rosiglitazon csökkentheti a cukorbetegség kialakulási gyakoriságát nagy kockázattal egyéneken.

Betegek, módszerek

2001. július és 2003. augusztus között 21 országban 24 592, 30 évnél idősebb egyént terheltek 75 g cukorral. Beválasztási kritérium: 6–7 mmol/l közötti éhomi és terhelés során <11,1 mmol/l érték. Ismert cukorbetegteket a vizsgálatból kizártak, csakúgy, mint alacsony ejekciós frakciójú szívbetegteket. A vizsgálati periódus három évig tartott. 2003-ban a csökkent glükóztoleranciájú egyének mellé bevontak kóros éhomi vércukorértékű egyéneket is (IFG-állapot: 6-7 mmol/l közötti éhomi vércukorérték).

A vizsgálat menete

A betegeket randomszerűen osztályozták, az első csoport két hónapig 4 mg, azután 8 mg rosiglitazont kapott naponta egyszer, míg a másik csoport 15 mg ramipril, a harmadik csoport pedig placebót. (A ramiprilág eredményeit a szerzők máshol kívánják közöl-

A preventív szemlélet értelmében logikus olyan készítmény alkalmazása, amely a praediabetes stádiumában megállíthatja a cukorbetegség kifejlődését.

Kivonat ismertetés. A teljes közlemény: The DREAM (Diabetes Reduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication) Trial investigators. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006;368:1096-105.

A rosiglitazon 70-80%-ban fokozta a praediabetesből a normoglykaemiás állapotba való visszatérést.

ni.) A résztvevőket először két hónap után, majd minden hatodik hónapban ellenőrizték. Ismételt orális cukorterhelést két év múlva, majd az utolsó vizitnél végeztek, hemoglobín A_{1c}-vizsgálattal együtt. A vizsgáltak közül végül 5269 egyént randomizáltak, közülük 2635 rosiglitazont, 2634 pedig ramiprilt kapott. A rosiglitazont szedők közül 2635-öt analizáltak, míg a ramiprilt kapók közül 2634-et. Minden második hónapban vizsgálták az alanin-aminotranszferázt (ALT), a derék-csípő hányadost és a testsúlyt; az EKG-t belépéskor, két év múlva és a vizsgálati időszak végén ellenőrizték. A vérnyomást kettő, hat, 12 hónap után, majd évente mérték. Az elsődleges végpont a diabetesincidencia vagy bármilyen eredetű halál volt a vizsgálat ideje alatt. Cukorbetegséget vagy az ismételt magas éhomi (>7 mmol/l), vagy az orális cukorterhelés során mért >11,1 mmol/l vércukorérték esetén diagnosztizáltak. A diabetes kórisméjét minden esetben független külső szakember is megerősítette.

Másodlagos végpontnak számított a normális éhomi vércukorértékre történő visszatérés vagy ha orális cukorterhelés során a maximális érték 7,8 mmol/l-nél kisebb volt. Ugyancsak másodlagos végpont volt bármilyen cardialis esemény, infarktus, stroke, heveny vesekárosodás, szívelégtelenség vagy olyan kamrai arhythmia, amely újraélesztést tett szükségessé.

Statisztikai analízis

Valamennyi eredményt a McMaster Egyetemen (Hamilton, Ontario, Kanada) analizálták, az „intention to treat” alapján, a Cox-modellt használva. A rosiglitazon- és a placebo csoport összehasonlításához Kaplan-Meier-görbét szerkesztettek. Diabetes mellitus kórismézése után értelemszerűen már nem végeztek további orális cukorterhelést, hanem e helyett átlag-vércukorértékeket számítottak azon cukorbetegek között, akiknek az értékei mind az éhomi, mind a kétórás cukorterhelés után a magasabb értékhatárok között mozogtak, és a csoportokat Wilcoxon rank-sum (a sorok matematikai összesítése) analízissel hasonlították össze.

Eredmények

A hároméves vizsgálati időszak alatt 5269 egyént osztályoztak randomszerűen vagy rosiglitazont, vagy placebo-t kapó csoportba. Izolált csökkent glükóztoleranciája 3028 résztvevőnek, izolált kóros éhomi vércukorszintje 739-nek, míg mindkét rendellenessége 1502 főnek volt kimutatható. Elsődleges végpont szempontjából 992 egyént értékelték (18,8%). Hatvanhárom egyén (1,2%) halt meg, 938 (17,8%) vált cukorbeteggé. A többiek közül 3961 vett részt az utolsó viziten. A

szer szedését a rosiglitazoncsoportból 752, a placebo csoportból 641 hagyta abba. A leggyakoribb okok: oedema, orvosi tanács, testsúlygyarapodás volt. A rosiglitazon hatása a különböző etnikumokban a világ különböző részein nagyon hasonló volt. A kiindulási testsúlytól függetlenül egyaránt hatásosnak bizonyult. A relatív kockázat csökkenése diabetes irányába a testtömegindex emelkedésével arányosan nőtt (28-as BMI esetén ez 40%-os volt, míg 32-es BMI mellett a kockázatcsökkenés 68%-osnak bizonyult). A rosiglitazoncsoportból szignifikánsan többen váltak ismét normoglykaemiássá, mint a placebo csoportból. Súlyos szív- és érrendszeri esemény mindkét csoportban közel azonos számban fordult elő. A rosiglitazoncsoportból egy beteg halt meg szívinfarktusban, egy másik a kezelés befejezése után két évvel szívelégtelenségben. Vizenyő a rosiglitazoncsoportban 6,8%-ban, míg a placebo csoportban 4,9%-ban fordult elő.

Megbeszélés

Ez a nagy létszámú, prospektív, nemzetközi, vakon végzett klinikai tanulmány bizonyította, hogy napi 8 mg rosiglitazon – életmódtanáccsal együtt – nagy kockázatú egyéneken szignifikánsan csökkentette a cukorbetegség előfordulási incidenciáját vagy a halálozás gyakoriságát, mintegy 60%-kal. A tanulmány eredményeiből kiderült, hogy minden hét, csökkent glükóztoleranciában szenvedő, három éven át rosiglitazont szedő egyén közül egy esetében kivédhető a cukorbetegség. A szer ugyanakkor szignifikáns mértékben fokozta a praediabetesből a normoglykaemiás állapotba való visszatérést. Ez az arány megközelíti a kizárólag radikális életmód-változtatás okozta csökkenést, és jelentősen magasabb, mint az eddigi gyógyszerek (akarbóz, metformin) eredményezte redukció. Az eredmények függetleneknek bizonyultak mind a testsúlytól, mind a különböző etnikumoktól.

A hatás magyarázatára számos elképzelés kínálkozik. *Elsőként* lehet, hogy a szer – javítva az endogén inzulin iránti érzékenységet – csökkenti az emelkedett vércukorszintet. Lassítja a béta-sejtek kimerülését, mert csökken az inzulinigény. *További* terápiais lehetőség a visceralis zsírnak a subcutan régióba irányuló vándorlása. Jóllehet, a rosiglitazoncsoportban a testsúly növekedett a placebo csoportéhoz képest, ugyanakkor ez a zsírszöveti változás az *inflammációs citokinek* termelésének csökkenésével és az adiponektin szekréciójának növekedésével járt együtt, ez pedig gátolja a diabetes manifesztálódási gyakoriságát.

Egy epidemiológiai tanulmány szerint a tiazolidinonok csökkentik a cardiovascularis események kialakulási gyakoriságát. Ebben a tanulmányban ez a kérdés nem szerepelt a vizsgálatok gyűjtőpontjában, de a rosiglitazon nem fejtett ki hatást a szív- és érrendszeri eseményekre, jóllehet, a vérnyomás átlaga alacsonyabb volt, mint a placebo szedők között, aminek hátterében a szer vasodilatatív effektusa állhat. Ugyanakkor megfigyelték, hogy nátrium- és vízretenció alakulhat ki a

szer szedése kapcsán, ez okozhatja a vizenyőkészséget, és arra hajlamos egyéneken a szívelégtelenséget. A más tiazolidindion hatását vizsgáló tanulmányokban a nem halálos cardiovascularis események csekély fokú szaporodását észlelték.

A felnőttek több mint 8%-a világszerte praediabetes állapotban van; évente 5-10%-uk válik cukorbetegé. Közöttük szignifikánsan magasabb a szív- és érrendszeri betegségek előfordulási aránya. E tanulmány adatai arra utalnak, hogy minden 1000, rosigli-

tazont szedő, nagy kockázatú egyén közül 144 várható diabeteze előzhető meg, de négy vagy öt egyénnél számolni kell kongesztív szívelégtelenség fellépésével is.

Összefoglalóan: Kiderült, hogy a szer 70-80%-ban elősegíti a normoglykaemia visszaállítását, s csökkenti a diabetes kialakulásának gyakoriságát. További vizsgálatokat igényel annak eldöntése, vajon a szer képes-e redukálni a szív- és érrendszeri, a vese-, a szemfenéki vagy egyéb súlyos szövődmények kialakulását.

Kommentár

Sajnos hazánkban eddig még nem törzskönyveztek gyógyszert kizárólag prevenció céljából. A rosiglitazon indikációját tekintve egyébként is sok megszorítás van jelenleg érvényben. Monoterápiában csak metforminintolerancia vagy kontraindikáció esetén adható, inzulinnal együtt sem szabad adni. Amennyiben e közlemény adatait további eredmények is megerősítik és adása biztonságosnak bizonyul, indokolt-

nak érzem indikációjának kiterjesztését a megelőzés irányába. Az igazi kérdés persze abban rejlik, vajon a diabetes kialakulási gyakoriságának visszaszorítása egyúttal csökkenti-e a cardiovascularis halálozás incidenciáját? Erre a kérdésre nyilván további jól tervezett, nagy létszámú klinikai vizsgálatra van szükség.

dr. Halmos Tamás

Országos Korányi TBC és Pulmonológiai Intézet,
Budapest