

Az inzulinérzékenység és a béta-sejt-funkció javítása 2-es típusú cukorbetegségben

Gyimesi András, Tárnok Enikő, Taybani Zoltán

THE ROLE AND METHODS OF IMPROVING INSULIN SENSITIVITY AND BETA-CELL FUNCTION IN TYPE 2 DIABETES

A 2-es típusú diabetes patogenezisével kapcsolatos új ismereteink jelentős mértékben átalakították a kezelés elveit és gyakorlatát is. A kórfolyamat fő összetevői, az inzulinrezisztencia és a β -sejt-elégtelenség egyaránt szerepet játszik abban, hogy a normális glükóanyagcsere – a csökkent glükóztolerancián át – 2-es típusú cukorbetegség kialakulásához vezet. Az inzulinérzékenység csökkenése – önmagában vagy a β -sejtműködés károsodásával együtt – az esetek döntő többségében fennáll, kezelése kulcsfontosságú.

A fizikai aktivitás inzulinérzékenységet javító hatása régóta ismert. A gyógyszeres intervenció első lépéseként ajánlott metformin fő hatása a máj glükózkibocsátásának gátlása, kismértékben azonban az izomszövet glükózfelvételét is fokozza. A glitazonok „inzulinérzékenyítő” vegyületek, hatásuk annak köszönhető, hogy növelik a zsír- és izomszövet glükózfelvételét, s kismértékben gátolják a máj glükózkibocsátását is. Az α -glükoszidáz-gátlókról, sőt, egyes inzulinsekretagóg szerekről is ismertek olyan adatok, hogy javítják az inzulinhatást. A 2-es típusú cukorbetegség progressziójának gátlásában, a szövődmények megelőzésében kulcsfontosságú a kórállapot korai felismerése, az inzulinérzékenység javítását és a β -sejt-funkciót egyidejűleg javító hatékony kezelés.

inzulinrezisztencia, β -sejt-elégtelenség, metformin, glitazonok, inzulinsekretagógok, 2-es típusú diabetes progressziója

Increased knowledge on the pathogenesis of type 2 diabetes has considerably transformed the principles and practice of treatment. Insulin resistance and beta-cell dysfunction, the two main components of the pathogenesis both play a role in the conversion of normal glucose metabolism, through impaired glucose tolerance, into type 2 diabetes. Decreased insulin sensitivity, with or without beta-cell dysfunction, is present in the vast majority cases, therefore, its treatment is essential.

Physical activity is known to improve insulin sensitivity. The primary action of the recommended first-line pharmacological agent metformin is the inhibition of hepatic glucose production but it also moderately stimulates muscle glucose uptake. Glitazones are insulin sensitizers that increase glucose uptake in muscle and adipose tissue and moderately decrease hepatic glucose production. Some evidence suggests that α -glucosidase inhibitors and also certain insulin secretagogues can improve the effect of insulin. Early detection of the pathologic state and an efficient treatment to improve both insulin sensitivity and beta-cell function are essential in order to slow the progression and prevent the development of complications in type 2 diabetes.

insulin resistance, beta-cell dysfunction, metformin, glitazones, insulin secretagogues, progression of type 2 diabetes

dr. Gyimesi András (levelező szerző/correspondent), dr. Tárnok Enikő, dr. Taybani Zoltán:
Rényi Pál Kórház, II. Sz. Belgyógyászati Osztály/Rényi Pál Hospital,
2nd Department of Internal Medicine;
H-5600 Békéscsaba, Gyulai út 18. E-mail: gyimesi@hotmail.com

Érkezett: 2007. május 29. Elfogadva: 2007. augusztus 1.

A 2-es típusú cukorbetegség kezelési elveit és gyakorlatát jelentős mértékben átalakították az utóbbi két évtized új patofiziológiai ismeretei. A patogenezis jól ismert két fő összetevője az *inzulinrezisztencia* és az *inzulinválasztás folyamatos csökkenése* (1). A β -sejt-működés zavarának korai jele a prandialis inzulinválasztás károsodása. Az étkezésre adott gyors inzulinválasz a folyamat előrehaladtával el is marad (2). Az inzulinrezisztenciát a β -sejtek egy ideig fokozott inzulinszekrúcióval kompenzálják, később azonban kimerülnek. Mind az inzulinrezisztencia, mind a β -sejt-elégtelenség szerepet játszik abban, hogy a normális glükózanyagcsere a csökkent glükóztolerancián át 2-es típusú cukorbetegségbe megy át (3). A két patogenetikai komponens előfordulását a betegség folyamatában a San Antonio Heart Study adatai világították meg (2). Az esetek 28,7%-ában főleg inzulinrezisztencia, 15,9%-ában elsősorban szekrúciós zavar, míg 59%-ában mindkettő egyidejűleg kimutatható volt (egyik sem: 1,5%-ban). Az inzulinrezisztencia tehát a 2-es típusú cukorbetegségben szenvedők többségében jelen van, de a diabetes kialakulásának nem kizárólagos feltétele. Másrészt az elhízott személyek döntő része inzulinrezisztens, mégsem mindegyikük válik diabeteussé. A 2-es típusú cukorbetegség tehát akkor jelenik meg, amikor az inzulinválasztás elmarad a szükségstől (4).

A 2-es típusú diabetes mellitus egészségügyi terhe jórészt a diabete specifikus szövődményekből, valamint az akcelerált atherosclerosis következményeiből adódik. Nagy klinikai vizsgálatok igazolták, hogy a normoglykaemiára törekvő, intenzív antidiabetikus kezelés jelentősen csökkenti a microvascularis szövődmények kockázatát. Kevésbé meggyőző adatokkal szolgáltak a macrovascularis szövődményekkel kapcsolatban (5, 6).

Ebben a tekintetben a 2-es típusú diabetesben szenvedő beteg érrendszerére ható valamennyi tényező komplex, célértékre törő kezelése hozhat további eredményeket, mint azt a STENO-2 vizsgálat bizonyította (7). A glykaemiás célértékeket az érrendszeri kockázat tükrében az 1. táblázat szemlélteti (8).

A már ismert evidenciák és a folyamatban lévő megfigyelések egyre nagyobb jelentőséget kölcsönöznek a glykaemiás beállítás optimalizálását célul kitűző kezelési stratégiáknak (9–11). A *postprandialis hyperglykaemia* a legkorábban detektálható glykaemiás eltérés, korrelál a HbA_{1c}-vel (12). Kóros mértékű postprandialis vércukor-emelkedés a diétával, illetve orális anti-

diabetikummal kezelt betegek kétharmadánál igazolható.

A kezelés eredményessége, az érrendszeri szövődmények megelőzése érdekében tehát elengedhetetlen valamennyi glykaemiás paraméter, így a postprandialis status rendszeres ellenőrzése és optimalizálása.

A 2-es típusú cukorbetegség *progresszív anyagcserezavar*. A folyamat befolyásolásának fontos eleme a progresszió lassítása, az inzulinérzékenység javítása és a β -sejt inzulinszekrúciós kapacitásának megőrzése révén. A közleményben áttekintjük, hogy milyen terápiai lehetőségek állnak ma rendelkezésünkre e célok elérése érdekében.

Az inzulinérzékenység fokozásának eszköztára

Ma már nyilvánvaló, hogy a 2-es típusú cukorbetegség korántsem enyhe megbetegedés, hiszen 15–30%-ban már a felfedezésekor szövődményekkel terhelt, ráadásul felelős a jelentősen megnövekedett szív- és érrendszeri morbiditási és mortalitási kockázatért. Mindennek hátterében az évtizedeken át ható inzulinrezisztencia és hyperinsulinaemia áll. Az inzulinrezisztencia a 2-es típusú diabetes és a metabolikus szindróma alapvető patofiziológiai eleme. A következményes hyperglykaemia és hyperlipidaemia, az atherogenesis akcelerációjának eredménye az, hogy a 2-es típusú diabetesben szenvedő beteg születéskor várható élettartama 10–15 évvel rövidebb, mint a nem cukorbetegé. 2-es típusú cukorbetegségben – sőt, a diabetezt megelőző állapotokban, így csökkent glükóztoleranciában (IGT) vagy metabolikus szindrómában – gyakoriak a lipideltérések. Az inzulinrezisztenciával együtt járó atherogen lipidprofil jellemzője a magasabb trigliceridszint, az alacsony HDL-koleszterin-szint, a kicsi, sűrű LDL felszaporodása, a kis, sűrű HDL-részecskék arányának emelkedése, a koleszterin-észter-transzferprotein fokozott aktivitása, a lipoproteinlipáz aktivitásának csökkenése, a hepaticus lipáz aktivitásának fokozódása, az elhúzódó postprandialis hyperlipidaemia. E tényezők endotheliszfunkcióval társulva – közvetlenül vagy közvetve – atheroma kialakulását segítik elő (13). A kórfolyamatban a fokozott szimpatikus aktivitás, a jellemzően abdominalis elhízás, a hypertonia nemcsak a tünetegyüttes eleme, hanem önállóan és együttesen is cardiovascularis kockázati faktor. A kezelés eredményessége szempontjából igen nagy a *korai diagnózis* jelentősége. Nyilvánvaló, hogy a diabetes korai stádiumában jobbak az esélyeink a hatékony kezelésre, a progresszió lassítására és a szövődmények megelőzésére-kezelésére, mint amikor az inzulinrezisztencia mellett kifejezett az inzulinszekrúció-csökkenés, jelentős fokú a hyperglykaemia.

Az utóbbi években ismét felértékelődött a *dietetápia* és a *fizikai aktivitás* jelentősége. Az életmódkezelés a 2-es típusú diabetes felismerésekor

1. TÁBLÁZAT

Glykaemiás célértékek (8)

Paraméter	Kis kockázat	Macrovascularis kockázat	Microvascularis kockázat
HbA _{1c}	≤6,5%	>6,5%	>7,5%
Éhomi vércukorszint	≤6,0 mmol/l	>6,0 mmol/l	≥7,0 mmol/l
Postprandialis csúcs	<7,5 mmol/l	≥7,5 mmol/l	>9,0 mmol/l

az első – sikeres megvalósítása esetén igen hatékony, ráadásul kockázatmentes – lehetőség. Eredménye testsúlycsökkenés, a szív- és érrendszeri terhelhetőség növekedése, a lipidprofil és a vércukorszint javulása. A testsúly csökkentésének és a fizikai aktivitás fokozásának inzulinérzékenységet javító hatása közismert. Nem véletlen tehát, hogy a hazai és nemzetközi ajánlások is igyekeznek nagy súlyt fektetni az életmódkezelésre (14, 15). A tapasztalat szerint azonban hosszabb távon önmagában nem kellően eredményes, ezért az újabb kezelési ajánlás már kezdettől metformin adását javasolja (16). Saját gyakorlatunkban nem súlyos fokú hyperglykaemia esetén ($HbA_{1c} < 8\%$), főként túlsúlyos betegekben csak a két-három hónapos életmódkezelés kudarcát követően kezdjük el a metforminterápiát. A betegségkarrier során folyamatosan, kudarc és kezelésváltás kapcsán ismételtelen célszerű kihasználni az életmódkezelésben rejlő lehetőségeket.

Mikor tekintjük *eredménytelennek* a kezelést? Az anyagcserekontroll alapvető középtávú mutatója, valamint a kezelésváltást meghatározó eleme a HbA_{1c} értéke. Glykaemiás célként az idézett konszenzus ajánlása 7% alatti HbA_{1c} -értéket jelöl meg, ez realisabb, mint a korábbi irányelvek 6,5%-os értéke; 7% feletti HbA_{1c} a terápia módosítását indokolja.

Az inzulinérzékenység befolyásolásának *gyógyszeres lehetőségei közül – nem csupán az elhízott betegekénél! – az oki kezelésnek számító metforminterápia az első választandó lépés.*

A metformin az inzulinhatást elsősorban a máj glükózkibocsátásának gátlása révén javítja, kismértékben azonban fokozza az izomszövet glükózfelvételét is, valamint csökkenti a szénhidrátok felszívódását a bélből. A zsírszövetben gátolja a lipolízist. Étvágycsökkentő hatású. Alkalmazása során csökken az éhomi és a postprandialis vércukorszint, valamint a széruminzulinszint; javul a HbA_{1c} -érték. Együttes hatásai elősegítik a testsúly mérséklődését (17). Előnyös antiatherogen hatásspektrumú, csökkenti a szérumbinulin-, valamint a rendszerint emelkedett PAI-1 (plazminogénaktivátor-inhibitor 1) szintjét, kedvezően befolyásolja az atherogen dyslipidaemiát. Gátolja az endothelaktivációt, mérsékli mediátorai termelődését; antioxidáns tulajdonságú. A HbA_{1c} -t csökkentő hatása átlagosan 1-2% között várható. [Az ugyancsak biguanidok közé tartozó buformin (Adebit) a metformintól eltérő eliminációja miatt ma már korszerűtlen származéknak tekinthető.]

A *glitazonok* közül hazánkban a rosiglitazon rendelhető; az alapkészítmény (Avandia) és metforminnal kombinált, fix összetételű változata (Avandamet) egyaránt forgalomban van. Hatása elsődlegesen zsírszöveti támadáspontú, fokozza a zsír- és az izomszövet glükózfelvételét, kismértékben gátolja a máj glükózkibocsátását is. Mindezen hatások következtében csökken az éhomi és az étkezés utáni vércukor- és inzulinszint, csökken a szérumbinulin-tartalma, a proinulin/inzulin arány. Kismértékben emelheti a trigliceridszintet, de egyidejűleg csökkenti a small dense LDL szintjét. A hazánkban még nem forgalmazott

Az *inzulinrezisztencia* az az állapot, amikor megtartott inzulintermelés, normális mennyiségű inzulin elégtelen szöveti hatást, szubnormális választ eredményez. Az *inzulinérzékenység* ugyanezen elemekből adódik, és az inzulinra adott válasz (vércukorcsökkenés) mértékét méri. Fokozott inzulinrezisztencia csökkent inzulinérzékenységet jelent és fordítva.

pioglitazon csökkenti a szérumbinulintrigliceridkoncentrációját.

Előnyös pleiotrop hatása révén mérsékli az atherogen tényezőket, gyulladásos mediátorokat, adhéziós molekulák termelődését, csökkenti az emelkedett vérnyomást. Az ajánlások szerint a metforminhatás elégtelensége, illetve metforminintolerancia esetén önállóan vagy inzulinszekretagóg vegyülettel kombinációban alkalmazható (18). Fokozott vízretenciót okozó hatásuk kockázata miatt inzulinnal kombinációban Európában nem törzskönyvezték.

A 2-es típusú diabetes progressziójának lassításában kulcsfontosságú tényező az inzulinérzékenység javítása, a β -sejt-működés megőrzése. Ennek lehetőségét igazolta, nagy jelentőségű eredményeket szolgáltatva, az ADOPT vizsgálat. Az IDF (Nemzetközi Diabetes Szövetség) 2006. decemberben Fokvárosban rendezett kongresszusán ismertette – közleményben is megjelent – átlagosan négyéves megfigyelés igazolta, hogy a 2-es típusú diabetes kezdeti rosiglitazonkezelése képes lassítani a progresszív

Az anyagcserekontroll alapvető középtávú mutatója és a kezelésváltás meghatározó eleme a HbA_{1c} -érték.

A CIKKBEN EMLÍTETT HATÓANYAGOK HAZAI FORGALMAZÁSBAN LÉVŐ KÉSZÍTMÉNYEI

acarbose: Diastabol, Glucobay
 glibenclamid: Gilemal, Glucobene, Maninil
 gliclazid: Diaprel MR, Gluctam
 glimepirid: Amaryl, Dialosa, Glempid, Glimepirid 1a pharma, Glimepirid Hexal, Glimepirid Pliva, Glimepirid-ratiopharm, Glimewin, Glandia, Gliprex, Limeral, Meglimid, Melyd, Sintecal,
 glipizid: Minidiab
 metformin: Adimet, Gluformin, Meforal, Meglucon, Merckformin, Metfogamma, Stadamet
 nateglinide: Starlix
 repaglinide: Novonorm
 rosiglitazon: Avandia
 rosiglitazon + metformin: Avandamet
 rosiglitazon + glimepirid: Avaglim

A szerkesztőség összeállítása a hazánkban forgalomban lévő gyógyszerekről. Forrás: az Országos Gyógyszerészeti Intézet és a Pharmindex gyógyszer-adatbázisa.

vércukor-emelkedést a metforminhoz és a glibenclamidhoz képest. A rosiglitazon-monoterápia eredményessége valószínűleg mind a β -sejt-működésre, mind az inzulinérzékenységre kifejtett kedvező hatásának köszönhető (19).

Az inzulinhatást erősítő antidiabetikumok közé soroljuk az α -glükózidáz-gátló vegyületeket, ezek első, hazánkban is népszerű származéka az akarbóz (Glucobay). Az oligo- és diszacharidok bontását végző en-

zimrendszerre gyakorolt hatásuk eredményezi, hogy részlegesen és reverzibilisen gátolják a szénhidrátok felszívódását. Ennek köszönhetően csökken a postprandialis vércukorszint, inzulinszint. Tartós adás során – főként a receptor-downreguláció mérséklése miatt – csökken az éhomi vércukor- és inzulinszint is. A hyperinsulinaemia mérséklése mellett a GLP-1 (glukagon-szerű peptid, glucagon like peptide) enterohormon szekréciójára kifejtett hatás révén – a glükagonelválasztás csökkentésén keresztül – valamelyest javítja az inzulinérzékenységet, a β -sejt-funkciót is. A STOP-NIDDM vizsgálatban mérsékelte a csökkent glükóztolerancia stádiumú anyagcserezavar 2-es típusú cukorbetegségbe való alakulását. Mind a csök-

kent glükóztoleranciájú, mind a 2-es típusú diabetesben szenvedő betegeken csökkentette a keringési események előfordulását, és leírták atherogenesis gátló/lassító természetét. Csökkent glükóztoleranciájú egyéneken megfigyelték vérnyomást csökkentő, postprandialis chylomicronaemiát és hypertrigliceridaemiát mérséklő, illetve az érfalvastagság (intima media thickness, IMT) növekedését gátló természetét. A tartós akarbózkezelés 2-es típusú cukorbetegségben képes a cardiovascularis kockázat csökkentésére (20, 21).

Az inzulinelválasztás serkentésének gyógyszerei

A 2-es típusú diabetes kórlefolyásában az inzulinrezisztencia mellett már korán fennáll a β -sejtek károsodása, logikus tehát ennek a támadáspontnak a befolyásolása, azaz az inzulinelválasztás serkentése is.

A *prandialis glükózregulátorok* (étkezési vércukorszint-szabályozók) az étkezéshez szükséges inzulinelválasztásra hatnak, azaz az inzulinszekréció korai fázisát serkentik. Az inzulinszintet néhány percen belül erőlyesen emelik, ez a hatás azonban három-négy órán belül elmúlik. Nem befolyásolják a bazális inzulinelválasztást, nem eredményeznek tartós hyperinsulinaemiát. A jelenleg forgalmazott két készítmény közül a repaglinid (NovoNorm) nem pancreasszelektív, azaz az extrapancreaticus szövetek K_{ATP} -csatornához is kötődik, hatása kissé hosszabb, mint a nateglinid

(Starlix). E különbségeknek azonban mai ismereteink szerint nincsen klinikai relevanciája (17).

A 2-es típusú cukorbetegség kezelésének sokat vitatott területe a *szulfanilureák* alkalmazása. Ennek oka – olcsóságuk és széles körű alkalmazásuk ellenére – az, hogy bár jelentős vércukorszint-csökkentésre képesek, de nem befolyásolják a kórfolyamat progresszióját és nincsenek bizonyítékok a szövödmények megelőzésében játszott szerepükre sem. Újabb ismereteink alapján azonban a korszerű gyógyszerformák megítélése sokkal árnyaltabb, megfelelő indikáció és ésszerű alkalmazás mellett tartják helyüket a kezelési palettán. A szulfanilureák vércukorcsökkentő hatása az inzulinelválasztás serkentésén alapul.

Az inzulinszekréciót a K_{ATP} -csatorna zárásával serkentik, az így bekövetkező inzulinelválasztás lényegében azonos az élettani szekréciós folyamattal. Ma már jól ismert a szulfanilureareceptor – azaz a K_{ATP} -csatorna – szerkezete is (22).

A receptorkötődés fontos szempont a szulfanilureakezelés differenciált alkalmazásában, hiszen azok a szerek, amelyek nem kötődnek a cardiomyocyták és az érrendszer receptoraihoz, előnyös cardiovascularis hatásúak. Ilyen pancreasszelektív vegyület a gliclazid, sajátos oldalláncszerkezete miatt a glimepirid is, valamint az úgynevezett első generációs vegyületek közül a tolbutamid. A gliclazidot és a glimepiridet a korai inzulinelválasztásra gyakorolt hatása, az ischaemiás prekonfíciót nem érintő effektusa is kiemeli a többi vegyület közül. A gliclazid további specifikumai is jól ismertek (haemovascularis, -rheologiai tulajdonságok, antioxidáns hatás, „perifériás” hatások stb.). Ismertek olyan klinikai adatok, hogy az újabb szulfanilureák alkalmazásakor kisebb a szívinfarktus előfordulásának kockázata, mint a régebbi vegyületek mellett (23).

In vitro vizsgálatokban egyes származékaik esetében (glimepirid, más vonatkozásban a gliclazid, illetve glipizid) felvetették fő hatásukhoz képest alárendelt jelentőségű perifériás, az inzulinhatást erősítő tulajdonságukat is (24). Hazai multicentrikus klinikai tanulmány eredményei is a gliclazid perifériás hatását támogató adatokkal szolgáltak (25).

A 2-es típusú diabetes terápiás palettáján új, az *incretinengelyre ható készítmények*, az incretinomimeticus hatású exenatid, az incretinhatást növelő készítmények, mint a GLP-1-receptor-agonista liraglutid, dipeptidil peptidáz-IV- (DPP-IV-) gátló sitagliptin és vildagliptin inzulinszekretagóg hatásúak, bár alapvetően eltérnek az ebbe a csoportba sorolt orális antidiabetikumoktól. Inzulinszerű hatásuk eredményeként a HbA_{1c} 1-2%-kal csökken. Nem okoznak hypoglykaemiát, testsúlynövekedést. Természetesen a készítmények hatékonyságát és biztonságosságát hosszú távú megfigyeléseknek is meg kell erősítenie (26). Vélhetően ezen készítmények is kombinációban válnak a kezelés hatékony elemeivé, első képviselőik hazai bevezetése a közeljövőben várható (27).

Az anyagcserezavar gyógyszeres befolyásolásának lehetőségét igazolják a primer *prevenációs vizsgálatok*. A 2-es típusú cukorbetegség megelőzésével foglalkozó

tanulmányok között az akarbóz hatását a betegség kialakulásának kockázatára a STOP-NIDDM vizsgálat, a metformin hatását a DPP tanulmány farmakológiai ága, a rosiglitazonét a DREAM, a nateglinidét (valsartannal együtt) a NAVIGATOR vizsgálat igazolta. Számos tanulmány foglalkozik az antihipertenzív szerek metabolikus hatásával. Az ACE-gátlók egy részével, valamint a doxazosinnal kapcsolatban inzulinérzékenységet növelő hatást írtak le. Az újonnan felismert cukorbetegség gyakoriságának csökkenését figyelték meg többek között a HOPE (ramipril vs. placebo), a LIFE (losartan vs. atenolol), a VALUE (valsartan vs. amlodipin) vizsgálatban (28). A WOSCOPS vizsgálatban napi 40 mg pravastatin adása során hasonló primer preventációs hatás – a diabetes kialakulásának 30%-os kockázatcsökkenése – igazolódott a placeboághoz képest. Ugyanakkor a Heart Protection Study (simvastatin), az ASCOT-LLA (atorvastatin) és a LIPID vizsgálat (pravastatin) nem hozott hasonló eredményt (29).

Az inzulinérzékenységet befolyásoló egyéb vegyületek közül az úgynevezett *anyagcsere-promoterek* között említhető β -adrenerg-blokkolók közül elsősorban a *carvedilol* – a vegyület carbazol részének köszönhetően – kifejezett antioxidáns tulajdonságú, másrészt α -1-receptor-blokkoló hatása révén emeli a HDL-koleszterin-szintet, csökkenti a szérumtriglicerid-szintet. A *perhexilin* – a CPT-1 gátlása révén – a myocardium glükózfelhasználását javítja. (A CPT – karnitin-palmitoil-transzferáz 1 – enzim károsodása miatt a zsíroxidáció fokozódik a szénhidrát-oxidáció rovására.) A *trimetazidin* kedvező hatása ischaemiás szívbetegségben döntően a zsírsav-oxidációt csökkentő, a glükózoxidáció mértékét jelentősen növelő hatásának következménye. A *ranolazin* hatása hasonlít a trimetazidinéhoz, de a metabolikus hatású szerek között említhető az ugyancsak hatásos CPT-1-gátló *etomoxir* is (30).

Ugyancsak fontos metabolikus hatást fejt ki a *glükóz-inzulin-kálium* kombináció alkalmazása heveny myocardialis infarctus akut szakaszában alkalmazva (DIGAMI vizsgálat) (31).

Kombinációs kezelés

Metformint és *rosiglitazont* adva együtt – additív hatásuknál fogva – az összetevők kisebb egyenkénti adagja is azonos vagy nagyobb mérvű vércukorcsökkenést biztosít, mint az egyes komponenseket külön-külön, nagyobb dózisban alkalmazva. Additív módon érvényesülnek a „pleiotrop” antiatherogen hatások is. A kombináció nem lényegtelen előnye, hogy nem fokozza a hypoglykaemia kockázatát. Hazánkban is elterjedt a kombinációs gyári készítmény, az Avandamet. A metformin kombinációja β -citotrop szerrel (gliniddel vagy szulfanilureával) a kettős endokrindeficit (inzulinrezisztencia és β -sejt-diszfunkció) egyidejű befolyásolására alkalmas. Külföldön a glibenclamid-metformin gyári fix kombinációja Glucovance néven ismert. Patofiziológiai és klinikai szempontból is logikus a

glitazon és szulfanilurea kombinációja, klinikai hatékonyságát több vizsgálat igazolta (32, 33). Rosiglitazon és glimepirid fix kombinációként már hazánkban is hozzáférhető, Avaglim néven.

Az *akarbóz* a glinidek kivételével bármelyik csoport képviselőjével előnyösen kombinálható, az *incretinek*re ható vegyületek helyét is elsősorban kombinációban keresik.

A kombinált antidiabetikus kezelés általános elveként leszögezhető, hogy magas HbA_{1c} -érték ($>8,5\%$) hatékonyabb vércukorcsökkentő vagy korai kombináció választását indokolja, míg alacsonyabb érték ($HbA_{1c} <7,5\%$) mellett mérsékelten hypoglykaemisáló készítmény javasolt (14).

Ha a kettős kombináció elégtelen, *hármaskombináció* alkalmazása jöhet szóba: ha a $HbA_{1c} \geq 7\%$. A metformin-szulfanilurea (vagy prandialis vércukorszabályozó) kombináció hatásának elégtelensége glitazon adjuválását vagy inzulin hozzáadását teszi szükségessé. A metformin-glitazon kombináció hatástalansága esetén pedig inzulinszerekretagóg vagy bázisinzulin beépítése ajánlott. Egyetérthetünk azzal az elvvel, hogy harmadik orális szer beépítése csak akkor célszerű, ha a HbA_{1c} -szint a kettős kombináció mellett nem áll távol a célértéktől ($<8\%$) (34). További szempont lehet a beteg életkora: fiatalabb beteg tartós szulfanilureakezelése helyett előnyösebb az inzulin korai bevezetése.

Orális antidiabetikum inzulinnal kombinálása történhet a nappali tabletták mellett lefekvéskor alkalmazott NPH inzulin, hosszú hatású bázisinzulin, esetleg napi egyszer-kétszer adott premix készítmény formájában. Az inzulin jól ütemezett beépítése a kezelésbe a glükototoxicitás áttörése, a β -sejt-kapacitás megőrzése szempontjából is fontos lehetőség (35).

Az antidiabetikumok alkalmazásának kockázata

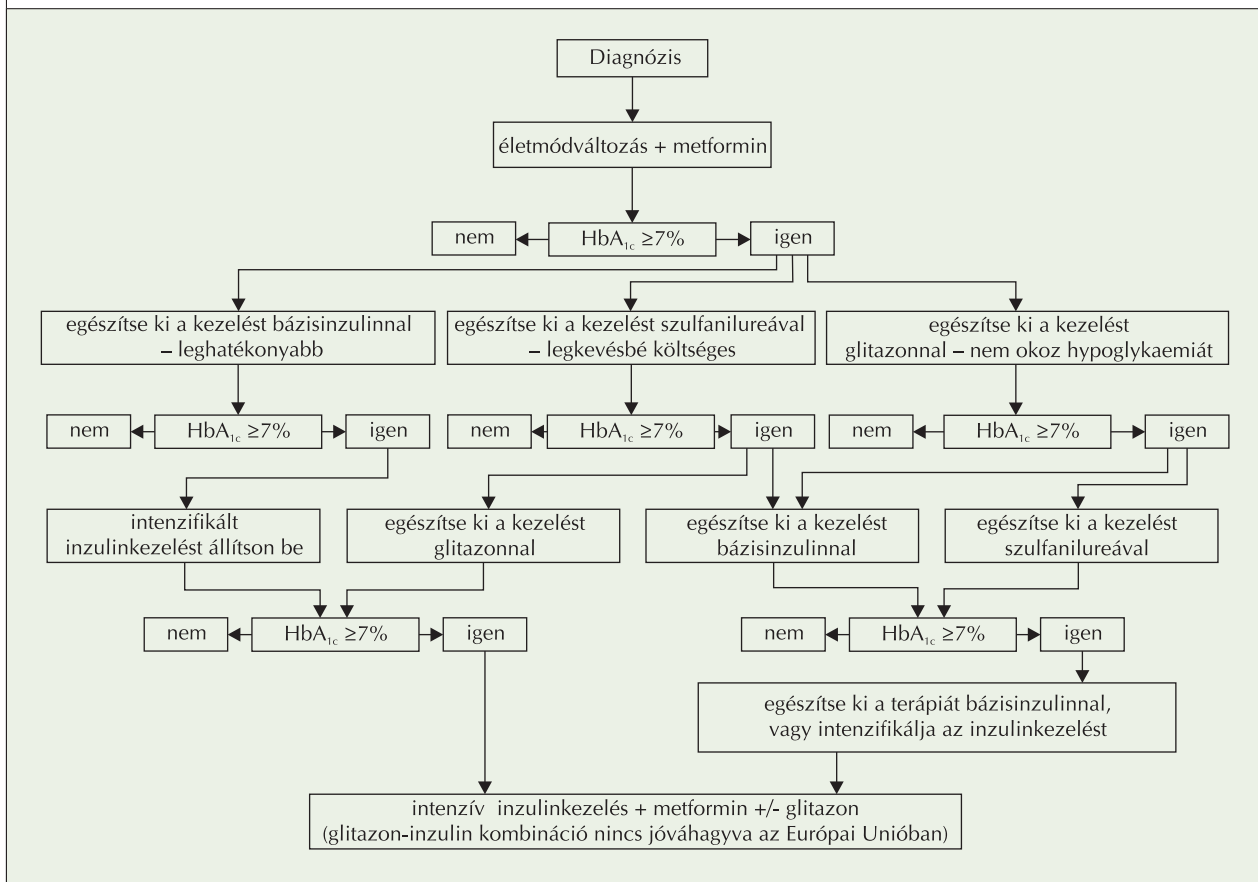
A készítmények adásakor a hatékonyság mellett fontos szempont a szer metabolizációja, mellékhatásprofilja és távolabbi kockázata. Utóbbi tulajdonságokra többnyire a hosszú távú kezelés során derülhet fény.

A *metformin* mellékhatásai túlnyomórészt gastro-intestinalis természetűek. Biztonságos alkalmazásának alapvető feltétele az ép veseműködés, hiszen eliminációja 95%-ban renalis (glomerularis filtráció, tubularis kiválasztás). Adását kerülni kell 60 ml/perc GFR alatti érték esetén. Ellenjavallatai között károsodott májműködés, visszatérő pancreatitis, rendszeres alkoholfogyasztás szerepel; adását a perioperatív időszakban fel kell függeszteni. Vércukorcsökkentő hatását fokozzák az ACE-gátlók, az angiotenzinreceptor-blokkoló vegyületek (inzulinelválasztás, inzulinhatás javítása révén), a tubularis szekrécióval ürülő, ezáltal a

Az inzulinkezelés különböző formáinak bevezetését a betegség-lefolyás korábbi fázisában ajánljuk, mint a hagyományos gyakorlatban.

1. ÁBRA

A 2-es típusú diabetes mellitus kezelési algoritmus (16)



metformin kiválasztódását zavaró szerek (például: H₂-receptor-antagonisták, nem szteroid gyulladásgátlók, digoxin, glomerularis filtrációval ürülő jódos kontrasztanyagok). Hypoxiás állapotokban, egyidejű vese- és májkárosodás mellett fokozódik a tejsavacidózis kialakulásának kockázata, a biztonsági ajánlások betartása mellett azonban rendkívül ritkán fordul elő.

A kombinációs kezelés első lépcsőjén egyenrangú választási lehetőség a metformin mellé adott bázisinzulin, szulfanilurea vagy glitazon.

A *glitazonok* ismert kockázata a fokozott vízretenció, ezért NYHA I–IV. stádiumban adásuk ellenjavallt, hasonló okból tiltja az európai előirat inzulinvaló kombinációjukat is. Súlyos májbetegség, anaemia, terhesség és szoptatás esetén sem alkalmazandó. A legutóbbi időben az ADOPT vizsgálatból vált ismertté a tartós rosiglitazonkezelés során nőknél tapasztalt fokozott csonttörési kockázat (19). Jól

lehet, a töréseket nem az osteoporoticus törési predilekciós helyeken, hanem a hosszú csöves csontokon tapasztalták, nők esetében a szer hosszú távú alkalmazásakor mérlegelni kell ezt a kockázati tényezőt. A megfigyelés valódi klinikai jelentőségét most folyó további vizsgálatok tisztázhatják. Egy közelmúltban publikált metaanalízis a rosiglitazon myocardialis

infarktust és cardiovascularis halálózást fokozó hatását vetette fel (36). Az analízis – a joggal kritizáló elemzések, az illetékes amerikai és európai hatóságok állásfoglalása birtokában is – ráirányítja a figyelmet arra, hogy a biztonság érdekében szigorúan be kell tartanunk a szerre vonatkozó alkalmazási előírásokat. Fontos, a metaanalízis felvetése ellen szóló klinikai bizonyítékokat szolgáltatott a folyamatban lévő RECORD vizsgálat *interim analízise* (37). A randomizált, nyílt, multicentrikus vizsgálat 4447, 2-es típusú diabetesben szenvedő, metforminnal vagy szulfanilureával rossz anyagcsere-kontrollú beteget követ. Az egyik csoport (2220 fő) az addigi kezelés mellett rosiglitazont, 2227 beteg metformin-szulfanilurea kombinációt kap. A vizsgálat elsődleges végpontja a cardiovascularis betegség miatti hospitalizáció vagy halál. A 2000-től 2009-ig tervezett prospektív vizsgálat átlag 3,75 éves követés során nyert adatai azt mutatják, hogy sem a myocardialis infarctus, sem a cardiovascularis halálózás tekintetében nincs különbség a két csoport között. Tény viszont a congestív szívelégtelenség magasabb incidenciája a rosiglitazoncsoportban. A kérdésben a végső érveket a RECORD vizsgálat befejezése után várhatjuk.

Az *akarabóznak* az ismert gastrointestinalis mellékhatásain kívül igen jó a mellékhatásprofilja, beszűkült veseműködés mellett is alkalmazható.

A *glinidek* jellemző mellékhatása a hypoglykaemia, amelynek kockázata elmarad a szulfanilurea vegyületekétől, 30 ml/perc GFR-ig biztonsággal adhatók.

A *szulfanilurea* készítmények fő kockázata az erős hypoglykaemiaszó hatás. Beszűkült veseműködés-kor ez a rizikó kifejezetté válik. Ebből a szempontból a legnagyobb kockázatot a glibenclamid jelenti, amely internalizálódik, metabolitjai is hypoglykaemiaszó. Alkalmazásuk – a rövid felezési idejű glipizid és a főként nem vesén át ürülő gliquidon kivételével – 60 ml/perc alatti GFR alatt a hypoglykaemia fokozott kockázata miatt megfontolandó.

Az *incretinomimetikumok* és *DPP-IV-gátlók* alkalmazása során kezdetben hányingert, az étvágy csökkenését tapasztalták; a szer előnyeikhez mérve ezek enyhe és átmeneti problémának bizonyultak. Az enzimgátlás specificitását igazolták, megerősítése hosszú távú vizsgálatoktól várható.

Kezelési algoritmus

A legújabb ismeretek és kezelési lehetőségek birtokában ma a 2-es típusú cukorbetegség kezelésének alapvető szempontjai:

- A kezelés célja az inzulinérzékenység fokozása, a β -sejt-kapacitás megőrzése és a tartós normoglykaemia biztosítása.

- A diéta és a fizikai aktivitás a kezelés első lépése, szerepe a betegségfolyás során mindvégig jelentős.

- A betegek többségét jellemző inzulinrezisztencia oki kezelése az első és báziskezelésnek számító gyógyszeres lépés.

- A kettős patogenetikai defektus, az inzulinrezisztencia és az inzulinválasztás korai zavarának egyidejű kezelése célszerű.

- A normoglykaemia elérése és fenntartása érdekében a korai gyógyszeres intervenció, szükség esetén a korai kombinált kezelés kerül előtérbe.

- Az inzulinkezelés különböző formáinak bevezetését a betegségfolyás korábbi fázisában ajánljuk, mint a hagyományos gyakorlatban.

- A kezelési módosításokat 7% fölötti HbA_{1c} -érték esetén meg kell tenni.

Az Amerikai Diabetes Társaság (ADA, American Diabetes Association) és az Európai Diabetes Szövetség (EASD, European Association for the Study of Diabetes) konszenzusa az elemzett elvek és szempontok alapján alakította ki a legújabb kezelési ajánlást (16).

A terápiás algoritmus az 1. ábrán látható (16).

A metformin-monoterápia kudarca ($HbA_{1c} \geq 7\%$ két-három hónap után) vagy metforminintolerancia *további gyógyszeres beavatkozást* tesz szükségessé.

A *kombinációs kezelés első lépésén* az ADA/EASD 2006-os ajánlása alternatívaként, egyenrangú választási lehetőségként kínálja a *metformin mellé adott bázisinzulint, szulfanilureát vagy glitazont*. Ez az elv tehát alapvetően eltér a korábban megszokott lépcsőzetes kezelési ajánlástól, azonban az egyénre szabott kezelés-választást sugallja.

Rossz anyagcsere-állapot, 8,5% feletti HbA_{1c} -érték, klinikai tüneteket okozó hyperglykaemia esetében – figyelembe véve az egyes készítmények vércukorcsökkentő hatásának korlátait – metformin mellé adott másik orális antidiabetikumtól nem várható a célérték elérése. A HbA_{1c} határértékével kapcsolatban ugyan nincsen nemzetközi konszenzus, azonban a glükóztotoxicitás áttörése, a β -sejt-kapacitás megőrzése érdekében ilyen fokú hyperglykaemia kezelésére inzulin adása tanácsolható.

A kezelési paradigmaváltás alapvető eleme ugyanis, hogy a terápia megválasztása, az algoritmusok kialakítása során fontos szempont a β -sejt-kapacitás megőrzése. Ennek hatékony lehetősége az inzulinrezisztencia csökkentésére, illetve az inzulinérzékenység javítására képes vegyületek (metformin, glitazon), valamint az inzulin korai bevezetése (38).

A kezelés-választás további szempontjai a beteg tápláltsági foka, a diabetes felismerésétől eltelt idő, az esetleges szövődmények, a beteg életkora, várható élettartama és a hypoglykaemia kockázata is. Fiatalabb életkorban – különösen, ha a beteg nem elhízott – fel kell mérülnie a lassan kialakuló 1-es típusú cukorbetegség (LADA, latent autoimmune diabetes in adult) gyanújának is. Idős, hanyatló szellemi állapotú beteg számára szekretagóg vegyület rendelésekor a hypoglykaemia kockázatát mindenképpen mérlegelni kell.

A 2-es típusú cukorbetegség kezelése során a bővülő terápiás lehetőségek csak akkor vezetnek az anyagcsere-állapot javulásához és a szövődmények megelőzéséhez, ha korszerű ismeretek talaján, hatékonyan alkalmazzuk ezeket.

Ennek a folyamatnak fontos eleme a beteg individuális, komplex kezelése, továbbá az ellátásban résztvevők jó együttműködése is, a betegek eredményes gondozása érdekében.

A metformin hatását fokozzák az ACE-gátlók, az angiotenzin-receptor-blokkolók, a H_2 -receptor-antagonisták, a nem szteroid gyulladásgátlók, a digoxin.

IRODALOM

1. Weyer G, Bogardus C, Mott DM, Pratley RE. The natural history of insulin secretory dysfunction and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1999; 104:787-94.
2. Haffner SM, Mykkanen L, Festa A, Burke JP, Stern MP. Insulin-resistant prediabetic subjects have more atherogenic risk factors than insulin-sensitive prediabetic subjects: implications for preventing coronary heart disease during prediabetic state. *Circulation* 2000;101:975-80.
3. Gastaldelli A, Ferrannini E, Miyazaki Y, Matsuda M, DeFronzo RA. Beta-cell dysfunction and glucose intolerance: results from the San Antonio metabolism (SAM) study. *Diabetologia* 2004; 47:31-9.
4. Gerich JE. Contributions of insulin-resistance and insulin-secretory defects to the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Mayo Clin Proc* 2003;78:447-56.
5. UK prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with

- conventional treatment and risk of complications in patient with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837-53.
6. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, Miyata T, Isami S, Motoyoshi S, et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diab Res Clin Pract* 1995;28:103-17.
 7. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GVH, Parving L, Pedersen HH. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003;348:383-93.
 8. European Diabetes Policy Group. A desktop guide to type 2 diabetes mellitus. *International Diabetes Federation European Region, Brussels*, 1999.
 9. Ceriello A. Postprandial hyperglycemia and diabetes complications. *Diabetes* 2005;54:1-7.
 10. Kempler P. A postprandialis hyperglykaemia és a cardiovascularis kockázat összefüggései. *Diabetol Hung* 2005;13(Suppl3):5-11.
 11. Gerich JE. Clinical significance, pathogenesis, and management of postprandial hyperglycemia. *Arch Intern Med* 2003;163:1306-16.
 12. Bonora E, Calcaterra F, Lombardi S, Bonfante N, Formentini G, Bonadonna RC, et al. Plasma glucose levels throughout the day and HbA_{1c} interrelationships in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2001;24:2023-9.
 13. Gerő L. Lipideltérések 1-es és 2-es típusú diabetesben (Cardiovascularis kockázatbecslés, kezelési céltértek). *Diabetologia Hungarica* 2004;12(Suppl3):38-42.
 14. A Magyar Diabetes Társaság szakmai irányelve, 2005 (szerk: Jermendy Gy). A diabetes mellitus kórimézése, a cukorbetegség kezelése és gondozása felnőttkorban. *Diabetol Hung* 2006;14(Suppl1):20-3.
 15. American Diabetes Association. Physical activity/exercise and diabetes. *Diabetes Care* 2004;27(Suppl1):S58-S62.
 16. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Heine JR, Holman RR, Sherwin R, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. *Diabetologia* 2006;49:1711-21.
 17. Winkler G. Orális antidiabeticumok. [In: Winkler G. (szerk): Hatóanyagok, készítmények, terápia. Fókuszban a diabetológia.] Budapest: Melinda Kiadó; 2006. p. 67-103.
 18. Winkler G. Az Avandamet potenciális helye az orális antidiabeticus kezelésben. *Diabetol Hung* 2005;13:175-82.
 19. Kahn SE, Hafner SM, Heise MA, Herman WH, Holman RR, Jones NP, Kravitz BG, Lachin JM, O'Neil MC, Zinman B, Viberti G, for the ADOPT Study Group. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med* 2006;335:2427-43.
 20. Chiasson J-L, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M, the STOP-NIDDM Trial Research Group. Acarbose for the prevention of type 2 diabetes, hypertension and cardiovascular disease in subjects with impaired glucose tolerance: facts and interpretations concerning the critical analysis of the STOP-NIDDM Trial data. *Diabetologia* 2004;47:969-75.
 21. Hanefeld M, Gagatay M, Petrowitsch T, Neuser D, Petzinna D, Rupp M. Acarbose reduces the risk for myocardial infarction in type 2 diabetes patients: meta-analysis of seven long-term studies. *Eur Heart J* 2004;25:10-6.
 22. Aschroft FA, Gribble FM. Tissue specific effects of sulfonylureas. Lessons from studies on cloned K_{ATP} channels. *J Diab Compl* 2000;14:192-6.
 23. Johnsen SP, Monster TBM, Olsen ML, Thised H, McLaughlin, Sørensen HT, et al. Risk and short-term prognosis of myocardial infarction among uses of antidiabetic drugs. *Am J Ther* 2006; 13:134-40.
 24. Korytkowski M. Sulfonylurea treatment of type 2 diabetes mellitus: focus on glimepiride. *Pharmacotherapy* 2004;24:606-20.
 25. Tamás Gy, Kerényi Zs, Dezső E, Gyimesi A, Ruzsa Cs. Kombinált gliclazid-inzulin kezelés 2-es típusú cukorbetegségben: randomizált, placeboval végzett kettős vak, multicentrikus vizsgálat eredményei. *Magyar Belorvosi Archivum* 2001;1:9-16.
 26. Druckner DJ, Nauck MA. The incretin-system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet* 2006;388:1696-770.
 27. Zinman B, Hoogwert BJ, Garcia SD, Milton DR, Glaconia JM, Kim DD, et al. The effect of adding exenatide to a thiazolidinedion in suboptimally controlled type 2 diabetes. *Ann Int Med* 2007;146: 477-85.
 28. Jermendy Gy. Antihipertenzív terápia és az újonnan kialakuló diabetes összefüggése. In: Hypertonia diabetológus szemmel Jermendy Gy (szerk.). Budapest: Melánia Kiadó; 2004. p. 233-8.
 29. Jermendy Gy. A 2-es típusú diabetes mellitus megelőzése. In: Tényeken alapuló cukorbeteg-gondozás. Budapest: Medicina Kiadó; 2005. p. 362-86.
 30. Kékes E. Az anginaszindróma értelmezése – a kezelési stratégia ki-terjesztése. Budapest: EGIS; 2006. p. 19-113.
 31. Malmberg K, Norhammar A, Wedel H, Rydén L. Glycometabolic state at admission: Important risk marker of mortality in conventionally treated patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction. Long-term results from the diabetes and insulin-glucose infusion in acute myocardial infarction (DIGAMI) study. *Circulation* 1999;99:2626-32.
 32. Wolfenbittel BHR, Gomist R, Squarrito S, Jones NP, Patwardhan RN. Addition low-dose rosiglitazone to sulphonylurea therapy improves glycaemic control in type 2 diabetic patients. *Diabet Med* 2000;17:40-7.
 33. Kerényi Zs, Samer H, Lames R, Yang Y, Stewart M. Combination therapy with rosiglitazone and glibenclamide compared with upward titration of glibenclamide alone in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2004;63:213-23.
 34. Winkler G, Baranyi É. A vércukorcsökkentés stratégiája. *Diabetol Hung* 2006;14:281-8.
 35. Gyimesi A. Inzulinkezelés. In: Winkler G. (szerk). Fókuszban a diabetológia. Budapest: Melinda Kiadó és Reklámügynökség; 2006.
 36. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. www.nejm.org. *N Engl J Med* 2007;386:356:2457-71.
 37. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, Gomis R, Hanefeld M, Jones NP, Komajda M, McMurray JJV, for the RECORD Study Group. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes – an interim analysis. www.nejm.org. *N Engl J Med* 10.1056/NEJM oa073394 2007.
 38. Alvarsson M, Sundkvist G, Lager I, Henricsson M, Berntorp K, Fernqvist-Forbes E, et al. Beneficial effects of insulin versus sulphonylurea on insulin secretion and metabolic control in recently diagnosed type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2003;26:2231-7.



APRÓHIRDETÉS

Zalaegerszegen a kertvárosban 1200 fős felnőtt háziiorvosi praxis eladó.
Telefon: (30) 491-5487.