

# Orális antidiabetikumok és angiotenzinkonvertáz-gátlók a 2-es típusú diabetes mellitus prevenciójában

Kempler Péter

A 2-es típusú diabetes mellitust napjainkban jó-részt cardiovascularis betegségnek tartjuk; a betegek mintegy 80%-a keringési betegségben hal meg, a vezető halálók a szívinfarktus. Az optimális megoldás – a fentiek figyelembevételével – a betegség kialakulásának megelőzése lenne, erre több beavatkozás révén is lehetőségünk van. Jelen közlemény az orális antidiabetikumoknak és az angiotenzinkonvertáz-gátlóknak a 2-es típusú diabetes mellitus prevenciójában játszott szerepét taglalja.

A STOP-NIDDM vizsgálatban az akarbóz 36%-kal, a Diabetes Prevention Programban a metformin 31%-kal csökkentette a diabetes mellitus incidenciáját. Az angiotenzinkonvertáz-gátlókkal végzett tanulmányok közül az ALLHAT vizsgálatban az amlodipinnek és a lisinoprilnek az újonnan kialakult cukorbetegség incidenciájára kifejtett kockázatcsökkentő hatását vizsgálták, a diuretikummal kezelt betegekkel összehasonlítva. Az amlodipinnel a vizsgálat második évének végén 25%-os, negyedik évének végén 16%-os kockázatcsökkenést mutattak ki; a lisinopril adását követően ugyanezek az adatok még kedvezőbbnek mutatkoztak (a második év végén 40%, a negyedik év végén 30%). A lisinopril inzulin-érzékenységet javító hatásához feltehetően hozzájárul a szernek az inzulinszerű növekedési faktor I (insulin-like growth factor I, IGF-I) kedvezőbb biohasznosulására kifejtett hatása is.

**2-es típusú diabetes mellitus, diabetesprevenció, orális antidiabetikumok, angiotenzinkonvertáz-gátlók**

THE ROLE OF ORAL ANTIDIABETIC AGENTS AND ACE INHIBITORS IN THE PREVENTION OF TYPE 2 DIABETES MELLITUS

Nowadays Type 2 diabetes is considered as a cardiovascular disease. The cause of death among 80% of people with Type 2 diabetes is of cardiovascular origin, with the most common cause of death of myocardial infarction. Optimal solution would be the prevention of the disease and there are also some possibilities for intervention. The present paper summarises the role of antidiabetic agents and ACE inhibitors in the prevention of Type 2 diabetes mellitus.

The incidence rate of Type 2 diabetes decreased by 36% using acarbose in the STOP NIDDM Trial and by 31% using metformin in the Diabetes Prevention Program. The rate of risk reduction regarding the incidence of Type 2 diabetes during the ALLHAT Study compared the subjects treated with thiazid diuretics among those treated with amlodipine was 25% by the end of the second year and 16% by the end of the fourth year, while the corresponding data for patients treated with lisinopril were 40% and 30%, respectively. The action of lisinopril on the better bioavailability of Insulin like growth factor I. (IGF-I) probably contributes to the beneficial effect of lisinopril on insulin sensitivity.

**type 2 diabetes mellitus, prevention of diabetes, oral antidiabetic agents, angiotensin converting enzyme inhibitors**

dr. Kempler Péter (levelezési cím/correspondence):

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, I. Számú Belgyógyászati Klinika/Semmelweis University, Faculty of Medicine, 1st Department of Internal Medicine; H-1083 Budapest, Korányi Sándor u. 2/A. E-mail: kempet@bel1.sote.hu

Érkezett: 2004. szeptember 20. Elfogadva: 2004. szeptember 28.

A 2-es típusú cukorbetegség gyakorisága világszerte növekszik. Az International Diabetes Federation és a WHO 2004 májusában megjelent, becsült adatai szerint 2000-ben a világon 171 millió cukorbeteg élt; ez a szám 2030-ra várhatóan 366 millióra fog emelkedni (1). A prevalencia fokozódása leginkább a fejlődő országokban várható. Az adatokat életkorbontásban vizsgálva, a cukorbetegség előfordulása várhatóan a 65 évesnél idősebbek körében fog a legnagyobb mértékben emelkedni (1).

## Cardiovascularis szövődmények

„A diabetes mellitus olyan hyperglykaemiával társuló betegség, amely korai halálhoz vezet.” Miles Fisher 1996-ban megfogalmazott gondolatai napjainkban is maradéktalanul érvényesek. A cukorbeteg meg határozó többsége – mintegy 75–80%-a – cardiovascularis betegségben hal meg. Napjainkban ezért jogosan tartjuk ezt a kórképet valójában kardiológiai betegségnek. A cukorbeteg többsége, 90–95%-a 2-es típusú betegségben szenved, s közöttük a vezető halálok a myocardialis infarctus. Löwel és munkatársai szerint az infarctus a cukorbeteg nők között 5,7-szer, férfiak esetében 3,2-szer gyakrabban következik be a nem cukorbetegekkel összehasonlítva (2). A vércukorszint emelkedése az infarctus kimenetelét is kedvezőtlenül befolyásolja: 1 mmol/l emelkedés a halálozást 5,65%-kal növeli (3). A FINMONICA vizsgálatban, cukorbeteg esetében, a myocardialis infarctus kockázata a nem diabeteseseknél megfigyelt érték kétszerese, a stroke kockázata nőknél 4,9-szerese, férfiaknál 3,4-szerese volt (4). Az első myocardialis infarctuson átesett cukorbeteg körében kiugróan magasnak, 11,2-szeresnek bizonyult a stroke kockázata (4). A recidív agyi vascularis események gyakoriságát cukorbetegeken hazai felmérés során is magasabbnak találták, a nem cukorbetegekkel összehasonlítva (5). A cukorbeteg körében kimutatott magas stroke-prevalenciát mutató adatokkal jól korrelálnak a Hoorn vizsgálat eredményei: e tanulmányban a carotisstenosis mértéke, valamint a

HbA<sub>1c</sub>-érték (HbA<sub>1c</sub>: glikozilált hemoglobin) és a kétórás postprandialis vércukorérték emelkedése között egyértelmű összefüggést tudtak kimutatni (6). Cukorbetegeken valamennyi macrovascularis szövődmény gyakorisága többszöröse a nem diabetesesekének, ezen belül a nők veszélyeztetettsége fokozottabb. Már a fiatalon, 44. életévük betöltését megelőzően elhunyt, 2-es típusú cukorbetegségben szenvedőknél is a cardiovascularis betegségek képezik a vezető halálokat. Igazolható, hogy a vércukorszint enyhe emelkedése is a cardiovascularis halálozás fokozódásához vezet. Coutinho és munkatársai 95 783, nem cukorbeteg egyén 12,4 éves követése során szerzett adatainak metaanalíziséből az derült ki, hogy akinél 6,1 mmol/l-nél

magasabb éhomi vércukorszintet mértek, a cardiovascularis események relatív kockázata 33%-kal volt magasabb, mint azoknál, akiknél ez az érték 4,2 mmol/l alatt maradt (7). Egy Norvégiában végzett vizsgálatban 2014 egészséges, középkorú (40–59 éves) férfi 22 éves követése során szignifikánsan gyakrabban haltak meg cardiovascularis ok következtében azok, akiknél a vizsgálat kezdetén az éhomi vércukorszint >4,7 mmol/l volt, mint azok, akiknél a vizsgálat kezdetén mért vércukorszint nem haladta meg ezt az értéket. A normoglykaemiás tartományban észlelt vércukor-emelkedés prediktív értéke az életkortól és a cardiovascularis rizikófaktoroktól függetlenül bizonyult (8).

Az utóbbi években befejeződött számos nagy epidemiológiai tanulmány eredményei arra utalnak, hogy a postprandialis hyperglykaemia egyértelműbb előrejelzője a cardiovascularis szövődmények bekövetkezésének és prognózisának, mint az éhomi vércukorszint emelkedése (9).

Egy hazai felmérés adatai szerint hyperlipidaemiás betegek körében a 2-es típusú cukorbetegség gyakorisága 29,7%, a 2-es típusú diabetes mellitus és a csökkent glükóztolerancia (impaired glucose tolerance, IGT) összesített előfordulása 47,4%, míg a glükóztolerancia valamennyi formájának összesített előfordulása 55,6% volt (10). A szénhidrátanyagcsere-zavar gyakoriságát 805, kezelt hypertoniás beteg körében vizsgálva, az előfordulási arányok az alábbiak szerint alakultak: 2-es típusú diabetes: 24,6%, IGT és 2-es típusú diabetes: 39,1%, glükóztolerancia összesen: 47,4% (11) (1. ábra). Ezekből az eredményekből következik, hogy a hyperlipidaemiás és a kezelt hypertoniás betegek körében szükséges a szénhidrátanyagcsere-zavar szűrése. Ezekben a betegcsoportokban a cukorbetegség előfordulási aránya legalább ötszöröse az átlagpopulációban észleltnek.

## Prevenció

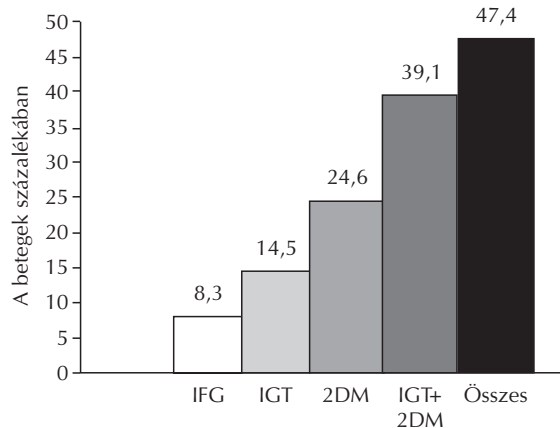
### Orális antidiabetikumok

A 2-es típusú cukorbetegséghez társuló fokozott cardiovascularis kockázatot figyelembe véve optimálisnak a betegség megelőzését vagy kialakulásának késleltetését tarthatjuk. A betegség létrejöttének patomechanizmusát tekintve a viszonylag korán kialakuló inzulinrezisztencia kompenzatorikus hyperinsulinaemiához vezet; a fokozott inzulintermelés általában még éveken keresztül biztosítja a normoglykaemiát. A  $\beta$ -sejtek funkciójának fokozatosan kialakuló károsodása a szénhidrátanyagcsere-zavar manifesztaációját eredményezi. Jellemző módon általában először a postprandialis vércukorszint emelkedik, ezt az éhomi vércukorszint emelkedése követi, és végül kialakul a cukorbetegség. A 2-es típusú cukorbetegség kialakulása tehát alapvetően két okra – az inzulinrezisztenciára és a  $\beta$ -sejtek károsodására – vezethető vissza. Ebből következik, hogy a betegség kialakulását elsőként a fenti mechanizmuso-

A cukorbeteg meghatározó többsége – mintegy 75–80%-a – cardiovascularis betegségben hal meg.

## 1. ÁBRA

Magyarországi vizsgálat cukorbetegség szűrésére, hypertóniás betegeken (11). A vizsgálatban 805 kezelt hypertóniás beteg szűrővizsgálatának eredménye szerepel



IFG: károsodott éhomi vércukor (impaired fasting glucose), IGT: csökkent glükóztolerancia (impaired glucose tolerance), 2DM: 2-es típusú diabetes mellitus

kat befolyásoló szerekkel próbálták megelőzni, ezek az elsőként választandó készítmények a kórkép kezelésében.

## STOP-NIDDM vizsgálat – akarbóz

Az akarbóz a postprandialis hyperglykaemia csökkentése révén védi a hasnyálmirigy  $\beta$ -sejtjeinek funkcióját. Ebből logikusan adódott a következtetés, hogy a szer megelőzheti, illetve lassíthatja a csökkent glükóztolerancia 2-es típusú cukorbetegséggé alakulását. A STOP-NIDDM vizsgálatban ezt a hatást nagyszámú betegen tanulmányozták (12). A Kanadában és Nyugat-Európa nyolc országában végzett kettős vak, placeboval kontrollált, randomizált vizsgálatban olyan 40–70 év közötti betegek vettek részt, akiknél halmozottan fordultak elő cardiovascularis rizikófaktorok. Összesen 1429 beteget válogattak be, közülük 714 fő került az akarbóz-, 715 pedig a placebo csoportba; végül az első csoportból 682, a kontrollcsoportból 686 beteg adatait elemezték. Az átlagosan 3,3 évig tartó vizsgálatot az akarbózterápiában részesült betegek közül többen (211 vs. 130 fő) hagyták abba korábban. A vizsgálatban résztvevők átlagéletkora az akarbóz csoportban 54,3, a placebo csoportban 54,6 év volt (12).

A vizsgálat elsődleges végpontja a cukorbetegség kialakulásának gyakorisága volt, ennek kimutatására az évente végzett terheléses vércukorvizsgálat (oral glucose tolerance test, OGTT) szolgált. A tanulmányban a diabetes mellitus incidenciája 36,4%-kal csökkent.

A vizsgálat célkitűzései sorába tartozott a cardiovascularis végpontok vizsgálata is (13). A tanulmány időtartama alatt, az akarbózzal kezelt körében szignifikánsan ritkábban alakult ki újonnan hyperto-

niabetegség (140/90 Hgmm-t meghaladó vérnyomásérték), mint a placebo csoportban ( $p=0,0059$ ).

Az akarbóz csoportban mindössze egy, a placebo-kezelésben részesülők közül 12 betegnél alakult ki myocardialis infarctus, a kockázatcsökkenés mértéke ennél a végpontnál volt a legnagyobb (91%,  $p=0,0226$ ). A gyógyszerrel kezelt betegek között összesen 29, a placebo csoportban 60 cardiovascularis esemény zajlott, az eltérés szignifikáns ( $p=0,0326$ ). Az akarbózkezelésben részesülők körében bármilyen cardiovascularis esemény (első történést) bekövetkezésének valószínűsége 49%-kal csökkent (13).

A STOP-NIDDM tanulmány alvizsgálatában igazolták, hogy az arteria carotisban az intima-media megvastagodás progressziója akarbózkezelés hatására lassult (14). A tanulmány szerzői azt a végkövetkeztetést vonták le, hogy az akarbóz vasoprotektív hatású szernek tekinthető. Megjegyzendő, hogy a STOP-NIDDM vizsgálat adataival kapcsolatban a közelmúltban kritikai észrevételeket is megfogalmaztak (15).

## DPP vizsgálat – metformin

A Diabetes Prevention Program (DPP) keretében azt vizsgálták, hogy az intenzív életmód-változtatás, illetve a metforminkezelés alkalmas-e a 2-es típusú cukorbetegség kialakulásának megelőzésére a csökkent glükóztoleranciában szenvedő betegek esetében (16). A betegeket átlagosan 2,8 évig figyelték meg. Összesen 1079 beteg került abba a csoportba, ahol az intenzív életmód-változtatás részeként 7%-os testsúlycsökkentést és ennek fenntartását tűzték ki célul (ez 38%-ban bizonyult eredményesnek). A napi kalóriabevitel 1200–1800 kcal között változott, a heti fizikai aktivitás elérte a 150 percet (ez utóbbi 58%-ban volt sikeres). A csoport betegei 24 hét alatt, 16 alkalomból álló, úgynevezett alapképzésen, egyénre szabott diétás, sport- és magatartás-tanácsadáson vettek részt; ennek keretében például ingyenes bérletet kaptak a fitnesscentrumba. A fenti feltételek betartását minden beteg esetében külön-külön személy (case manager) ellenőrizte. Az sajnos egyértelmű, hogy ezek a körülmények nem egy átlagos magyar cukorbeteg életkörülményeit szimulálták. Az intenzív életmód-változtatással kezelt csoportjában a betegek 4,8%-a vált cukorbetegé, a placebo csoportban észlelt 11%-os előforduláshoz képest. A diabetes mellitus incidenciája 58%-kal csökkent.

A gyógyszeres ágra került 1073 beteg napi  $2 \times 850$  mg metforminkezelésben részesült, ezeknek a betegeknek a fizikai aktivitása megegyezett a placebo csoport betegeiével. Az éhomi vércukorszint az intenzív életmód-változtatás, illetve a metforminkezelés mellett azonos mértékben csökkent. A  $HbA_{1c}$  a megfigyelési időtartam alatt az életmód-változtatással kezeltelen eleinte számottevőbb mértékben csökkent,

---

A cukorbetegek 90-95%-a 2-es típusú betegségben szenved, s közöttük a vezető halálok a myocardialis infarctus.

---

## 1. TÁBLÁZAT

A 2-es típusú diabetes mellitus legfontosabb rizikófaktorai (18)

A cukorbetegség családi halmozódása  
Túlsúly (BMI  $\geq 25$  ttkg/m<sup>2</sup>)  
A fizikai aktivitás hiánya  
Etnikai tényezők  
Korábban kimutatott IFG vagy IGT  
Hypertonia ( $\geq 140/90$  Hgmm)  
HDL-koleszterin-szint  $\leq 0,90$  mmol/l, illetve trigliceridszint  $\geq 2,82$  mmol/l  
Gestációs diabetes mellitus vagy az anamnézisben nagy magzat ( $> 4,5$  kg) kihordása  
Polycystás ovarium szindróma

BMI: testtömegindex, IFG: károsodott éhomi vércukor (impaired fasting glucose), IGT: csökkent glükóztolerancia (impaired glucose tolerance).

mint metformin adása mellett, de a vizsgálat végére a két csoport között már nem találtak különbséget. A diabetes mellitus incidenciája – az újonnan felismert esetek száma – a metforminkezelés hatására 31%-kal, a placebo-csoporthoz képest szignifikáns mértékben ( $p < 0,001$ ) csökkent.

A Diabetes Prevention Program keretében a csökkent glükóztoleranciában szenvedő betegek körében a 2-es típusú diabetes mellitus kialakulásának kockázatát az intenzív életmód-változtatás 58%-kal, a metforminkezelés 31%-kal csökkentette. A metformin adása különösen magasabb éhomi vércukorértékek esetén, illetve a nagyon kövér betegek esetén bizonyult hatékonynak (16).

## TRIPOD vizsgálat – troglitazon

Az első forgalomba került tiazolidindionszármazék, a troglitazon szerepét a TRIPOD vizsgálatban értékelték (17). E tanulmányban gestációs diabetes mellitusban szenvedő spanyol (hispanoid) származású nőket vizsgáltak. Az aktív ágon a betegek 400 mg troglitazont kaptak. Ebben a csoportban a cukorbetegség éves átlagos incidenciája 5,4% volt, míg a placeboágon 12,1% ( $p < 0,01$ ). A kockázatcsökkenés mértéke 50% felettinek bizonyult. A későbbiekben azonban a troglitazont – elsősorban hepaticus mellékhatásai miatt – kivonták a forgalomból. Hazánkban a rosiglitazont és a pyoglitazont egyaránt forgalmazzák. Az inzulinérzékenység fokozása révén ezek a készítmények is alkalmasak lehetnek a 2-es típusú cukorbetegség megelőzésére, de ilyen irányú megfigyelések adatai egyelőre nem állnak rendelkezésre.

## Angiotenzinkonvertáz-gátlók

A 2-es típusú cukorbetegség prevenciójára többféle lehetőség is rendelkezésünkre áll. A lehetséges beavatkozási pontokat a betegség rizikófaktorainak sorában kell

keresnünk. A betegség legfontosabb rizikófaktorait – az Amerikai Diabétesz Társaság állásfoglalása alapján – az 1. táblázatban mutatjuk be (18). Ebben a közleményben a – cukorbetegknél hypertonia esetén elsőként választandó szerek sorába tartozó – angiotenzinkonvertáz- (ACE-) gátlóknak a 2-es típusú diabetes mellitus kialakulását potenciálisan megelőző hatását foglalom össze. Az ACE-gátlók ez irányú kedvező hatása – többek között – a renin-angiotenzin rendszer aktivitásának csökkentése, a hyperinsulinaemia mérséklése, a káliumkínálat és a bradikininelválasztás fokozása, a thrombocytáaggregáció-gátló hatás, az endogén fibrinolízis fokozása által érvényesül.

## CAPPP vizsgálat – captopril

A Captopril Prevention Project (CAPPP) tanulmányba 10 985 hypertóniás beteget vontak be, az átlagos követési idő 6,1 év volt. A vizsgálat során új adatként merült fel, hogy az újonnan felismert diabetes mellitus relatív kockázata a captoprilkezelésben részesült hypertóniás betegek körében 14%-kal csökkent a konvencionális antihipertenzív – diuretikum-,  $\beta$ -receptor-blokkoló – kezelésben részesültekhez képest (19).

## HOPE tanulmány – ramipril

A HOPE tanulmányba olyan 55 évesnél idősebb beteget vontak be, akiknél a kórelőzményben coronariabetegség, stroke, perifériás ér betegség szerepelt, vagy a cukorbetegségen kívül még legalább egy kockázati tényezőt kimutattak (20). A véletlenszerű beválogatáskor a betegek ramiprilt vagy placebo-t kaptak, a napi adagot 2,5 mg dóziszról fokozatosan emelve 10 mg-ig. A vizsgálat  $2 \times 2$  faktoriális elrendezésű volt; a tanulmányban az E-vitamin potenciális hatását is tanulmányozták. Az újonnan felismert cukorbetegség kialakulását a tanulmány kezdetén cukorbetegségben nem szenvedők alcsoportjában vizsgálták, ez azonban nem képezte a tanulmány elsődleges vagy másodlagos végpontját. A ramiprillel kezelték körében a vizsgált alcsoportban az újonnan kialakult cukorbetegség előfordulása – 102 beteg a 2837-ből; 3,6% – szignifikánsan alacsonyabb volt, mint a placeboágon – 155 beteg a 2883-ból; 5,4% –; a relatív kockázat csökkenésének mértéke 34% ( $p < 0,001$ ).

## ALLHAT tanulmány – lisinopril

Az ALLHAT vizsgálatba (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) 33 357 olyan hypertóniás, 55 évesnél idősebb beteget vontak be, akik esetében legalább egy további cardiovascularis rizikófaktorot kimutattak (21). A három ágon a betegek vagy tiazid típusú diuretikum- (chlortalidon-), vagy kalciumantagonista- (amlodipin-), vagy ACE-gátló (lisinopril-) kezelésben részesültek; a doxozosinát – a szívelégtelenség gyakoribb előfordulása miatt – a vizsgálat befejezését megelőzően lezárták. Az elsődleges végpont tekintetében – halálos kimenetelű

## 2. TÁBLÁZAT

Az ALLHAT vizsgálat eredményei

Gyógyszercsoportok	A vizsgálat második éve		A vizsgálat negyedik éve	
	Új cukorbetegek száma (az összes vizsgált beteg számának százalékában)	Relatív kockázat-csökkenés	Új cukorbetegek száma (az összes vizsgált beteg számának százalékában)	Relatív kockázat-csökkenés
Diuretikum (chlortalidon)	9,6		11,6	
Kalciumcsatorna-blokkoló (amlodipin)	7,4 (p=0,006)	-25%	9,8 (p=0,04)	-16%
ACE-gátló (lisinopril)	5,8 (p<0,001)	-40%	8,1 (p=0,001)	-30%

ACE-gátló: angiotenzinkonvertáz-gátló

coronariabetegség és nem halálos kimenetelű akut myocardialis infarctus – a három csoport között nem mutatkozott szignifikáns különbség. A bevonáskor nem cukorbeteg (éhomiai vércukorszint <7,0 mmol/l) alcsoportjában a követés negyedik évének végén a chlortalidont szedő betegek között számottevően több új diabeteses eset (éhomiai vércukor  $\geq 7,0$  mmol/l) fordult elő (11,6%), mint az amlodipin- (9,8%; p=0,04) vagy a lisinoprilcsoportban (8,1%; p>0,001). Ezt a különbséget már a követés második évében is igazolni tudták: a chlortalidonnal kezelt betegek 9,6%-ánál, az amlodipinnel kezelt 7,4%-ánál (p=0,006), illetve a lisinoprillal kezelt 5,8%-ánál (p<0,001) alakult ki a cukorbetegség. Az új cukorbetegség incidenciáját tekintve a diuretikummal kezelt betegekhez viszonyított kockázatcsökkenés mértéke az amlodipin esetében a vizsgálat második évének végén 25%, a negyedik évének végén 16% volt, míg a lisinopril esetében ugyanezek az adatok még kedvezőbben alakultak: 40%, illetve 30% (20). Az eredményeket a 2. és 3. táblázat mutatja, feltüntetve a diabetes mellitus kockázatcsökkenését néhány egyéb tanulmányban is.

Különböző ACE-gátlók (captopril, enalapril, quinapril, ramipril, lisinopril) inzulinrezisztens, hypertoniás betegeken végzett összehasonlítása során az inzulinérzékenységet a lisinopril javította a legszámottevőbb mértékben (22).

Egy másik összehasonlító vizsgálatban hypertoniás cukorbetegeken értékelték az ACE-gátló lisinopril és

az angiotenzinreceptor-blokkoló (ARB) losartan inzulinérzékenységre kifejtett hatását (23). A lisinopril egyértelműen javította az inzulinérzékenységet, míg a losartan esetében hasonló effekteket nem figyeltek meg. Az eredmények jelentőségét még inkább aláhúzza, hogy a LIFE vizsgálatban – e tanulmány keretében a losartan és a hydrochlorotiazid hatását hasonlították össze balkamra-hypertrophiával járó hypertoniás betegeken – a losartanra az újonnan kialakult cukorbetegség relatív kockázat-csökkenése 25%-nak adódott. Megjegyzendő, hogy kedvezőbb eredmények várhatók olyan vizsgálatokban, ahol az összehasonlítás alapjául szolgáló készítmények ( $\beta$ -receptor-blokkolók, diuretikumok) metabolikus hatása kedvezőtlen.

Ismert, hogy az inzulinszerű növekedési faktor (IGF-I) biológiai tulajdonságai az inzulinra hasonlítanak. Az IGF-I-szint és az inzulinrezisztencia mértéke között essentialis hypertoniás betegeken inverz összefüggés igazolható (24). Lisinopril hatására az inzulinérzékenység javult, e változást a szerzők az IGF-I biohasznosulásában bekövetkező kedvező irányú változással hozták összefüggésbe (24). A lisinopril egyedi sajátossága, hogy a hosszú hatású ACE-gátlók között az egyetlen úgynevezett nem prodrug, vagyis közvetlenül, metabolikus interferenciák nélkül képes kifejteni hatását (25). Az adatok azt tá-

Az ACE-gátlók csökkentik a 2-es típusú diabetes incidenciáját.

## 3. TÁBLÁZAT

Angiotenzinkonvertáz-gátlóval és angiotenzinreceptor-blokkolóval végzett tanulmányok új cukorbetegség kialakulását befolyásoló eredményei. Rizikócsökkentő hatás

	Vizsgálat					
	CAPPP (captopril)	STOP 2 (lisinopril, enalapril)	HOPE (ramipril)	LIFE (losartan)	SCOPE (candesartan)	ALLHAT (lisinopril)
A terápia relatív rizikócsökkentő hatása	14%	4%	34%	25%	20%	40%

masztják alá, hogy a lisinopril hatékonyan és számottevő mértékben javítja az inzulinérzékenységet, és e kedvező hatás érvényesül a cukorbetegség kialakulásának megelőzésében is. E megfigyelések gyakorlati jelentőségét még inkább előtérbe helyezi az a megfigyelés, hogy a hypertóniás betegek körében gyakran alakul ki a szénhidrát-anyagcsere zavara.

A 2-es típusú diabetes mellitus megelőzésével kapcsolatban az elmúlt évben átfogó hazai tanulmány látott napvilágot (26), az antihipertenzív szerek anyagcserehatásait pedig ugyancsak kiváló közleményben összegezték (27).

## Összegzés

A jelenleg orális antidiabetikumként rendelkezésre álló készítmények közül az akarbóz és a metformin a 2-es típusú cukorbetegség megelőzésére is alkalmasnak tűnő szerek. Cukorbetegknél a magas vérnyomás kezelésére elsőként választandó szerek sorába tartoznak az ACE-gátlók; ezek a szerek – a nem diabeteses betegek hosszú távú megfigyelései alapján – csökkentik a 2-es típusú diabetes incidenciáját. Ezt a hatást a cukorbetegség kialakulása szempontjából fokozott rizikójú betegek kezelése során feltétlenül tekintetbe kell venni.

## IRODALOM

1. Wild S, Sicree R, Roglic G, King H, Green A. Global prevalence of diabetes. Estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004;27:1047-53.
2. Löwel H, Dinkel R, Hörmann A, Stieber J, Görtler E. Herzinfarkt und Diabetes. Ergebnisse der Augsburger Herzinfarkt-Follow-up Studie 1985 bis 1990. *Diab Stoffw* 1996;5:19-23.
3. Fava S, Aquilina O, Azzopardi J, Agius Muscat H, Fenech FF. The prognostic value of blood glucose in diabetic patients with acute myocardial infarction. *Diabetic Med* 1996;13:80-3.
4. Tuomilehto J. Impact of diabetes on cardiovascular disease risk in Finland: results from the FINMONICA Study. European Diabetes Epidemiology Study Group, 33rd Annual Meeting, 16-19 May, Abbaye des Vaux de Cernay, France, 1998 (abstract).
5. Bassam A, Dudás M, Iványi J. Stroke és diabetes mellitus. *Orv Hetil* 1995;136:2895-8.
6. Beks PHJ, Macaay AJC, de Vries H, Neeling JND, Bouter LM, Heine RJ. Carotid artery stenosis is related to blood glucose level in an elderly Caucasian population: the Hoorn Study. *Diabetologia* 1997;40:290-8.
7. Coutinho M, Gerstein HC, Wang Y, Yusuf S. The relationship between glucose and incident cardiovascular events: a meta-regression analysis of published data from 20 studies of 95783 individuals followed for 12,4 years. *Diabetes Care* 1999;22:233-40.
8. Bjornholt J. Fasting blood glucose level predicts cardiovascular mortality in men. Results from 22 years follow-up. *Eur Heart J* 1996;17(Suppl):38 (abstract).
9. Bonora E, Muggeo M. Postprandial blood glucose as a risk factor for cardiovascular disease in type II diabetes: the epidemiological evidence. *Diabetologia* 2001;44:2107-14.
10. Maros Z, Füzy M, Nyirati G, Kempler P. A hypertonia és a glükóztolerancia gyakorisága dyslipidaemia miatt gondozott betegek körében Baján, két háziorvosi praxisban végzett szűrővizsgálat alapján. *Diabetol Hung* 2002;10:50-1.
11. Maros Z, Csötönyi G, Füzi M, Hancsicsák J, Simek Á, Nyirati G, et al. The patient with hypertension – there is a fivefold risk for the development of type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2002;45 (Suppl2):A102-3 (abstract).
12. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M, the STOP-NIDDM Trial Research Group. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. *Lancet* 2002;359:2072-7.
13. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M for The STOP-NIDM Trial Research Group. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: The STOP-NIDDM Trial. *JAMA* 2003;290:486-94.
14. Hanefeld M, Chiasson JL, Koehler C, Elena H, Schaper F, Temelkova-Kurktschiev T. Acarbose slows progression of intima-media thickness of the carotid arteries in subjects with impaired glucose tolerance R2. *Stroke* 2004;35:1073-8.
15. Kaiser T, Sawicki PT. Acarbose for prevention of diabetes, hypertension and cardiovascular events? A critical analysis of the STOP-NIDDM data. *Diabetologia* 2004;47:575-80.
16. Diabetes Prevention Research Group. Reduction in the evidence of type 2 diabetes with life-style intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393-403.
17. Buchanan TA, Xiang AH, Peters RK, et al. Preservation of pancreatic beta-cell function and prevention of type 2 diabetes by pharmacological treatment of insulin resistance in high-risk Hispanic women. *Diabetes* 2002;51:2796-803.
18. American Diabetes Association. Screening for diabetes. *Diabetes Care* 2002;25:S21-4.
19. Hansson K, Lindholm LH, Niskanen L, et al. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial. *Lancet* 1999;353:611-6.
20. Yusuf S, Gerstein H, Hoogwerf B, et al. Ramipril and the development of diabetes. *JAMA* 2001;286:1882-5.
21. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic. The antihypertensive and lipid lowering treatment to prevent heart attack (ALLHAT). *JAMA* 2002;288:2981-97.
22. Paolisso G, Gambardella A, Verza M, D'Amore A, Sgambato S, Varricchio M. ACE inhibition improves insulin sensitivity in aged insulin resistant hypertensive patients. *Journal of Human Hypertension* 1992;6:175-9.
23. Fogari R, Zoppi A, Corradi L, Lazzari P, Mugellini A, Lusardi P. Comparative effects of lisinopril and losartan on insulin sensitivity in the treatment of non diabetic hypertensive patients. *Br J Clin Pharmacol* 1998;46:467-71.
24. Laviades C, Gil MJ, Monreal I, González A, Díez J. Tissue availability of insulin like growth factor I is inversely related to insulin resistance in essential hypertension: effects of angiotensin converting enzyme inhibition. *Journal of Hypertension* 1998;16:863-70.
25. Ábrahám Gy, Boda K, Légrády P, Letoha A. Lisopress® kezelés hatása az ambuláns vérnyomásra és a vizelet mikroalbumin úrtésre essentialis hypertóniás és diabeteses betegek körében. *Hypertonia és Nephrologia* 2003;7(S2):13-20.
26. Jermendy Gy. Megelőzhető-e a 2-es típusú diabetes mellitus? *Orv Hetil* 2003;144(39):1909-17.
27. Állföldi S. A hipertónia kezelésére használt gyógyszerek anyagcsere hatásai. *Háziorvos Továbbképző Szemle* 2004;9:482-6.