

Új orális antidiabetikumok

A 2-es típusú diabetes mellitus
terápiájának új szempontjai

Gerő László

NEW ORAL ANTIDIABETIC AGENTS – NEW ASPECTS IN THE MANAGEMENT OF TYPE 2 DIABETES MELLITUS

During the past years several new oral antidiabetic agents have become available and more new drugs of this type are expected to appear on the market. New products appeared in both groups of insulin sensitizers and insulin secretagogues. Modern insulin secretagogues are characterized by immediate and short action. As a consequence, insulin secretion will approach the physiological secretory pattern. The rapid, short-term insulin output prevents the abnormal increase of postprandial glucose level and - at the same time - the danger of late hypoglycemia will decrease. The combination of insulin sensitizers with the new insulin secretagogues provides the possibility to apply the basis-bolus therapeutical principle to type 2 diabetic patients treated with oral agents.

**type 2 diabetes mellitus,
oral antidiabetic agents,
basis-bolus therapeutical principle**

Érkezett: 2001. március 27.
Elfogadva: 2001. április 23.

Az elmúlt néhány évben a 2-es típusú diabetes mellitus terápiás arzenálja számos új készítménnyel bővült, és még a közeljövőben is folyamatosan várható új gyógyszerek megjelenése. Érdeemes hangsúlyozni, hogy nem egyszerűen „még egy” szulfanilurea vagy „még egy” biguanid vegyület piacra kerüléséről van szó. Az utóbbi évtizedben a 2-es típusú diabetes patogenezisére, illetve a macrovascularis szövődmények kialakulására vonatkozó ismereteink ugrásszerűen növekedtek. Egyre

Az elmúlt években számos új orális antidiabetikummal bővült a terápiás eszköztár, és jelenleg is több ilyen gyógyszer forgalomba kerülése várható. Mind az inzulinérzékenységet növelő, mind az inzulinválasztást fokozó vegyületek csoportja új készítményekkel gyarapodott. A modern inzulinsekretagóg gyógyszereket egyre inkább az azonnali, de rövid hatás jellemzi, amely a fiziológiához hasonló inzulinsekreciót eredményez. A gyors, rövid inzulináramlás kivédi a posztprandiális hyperglykaemiát, ugyanakkor csökken a késői hypoglykaemia veszélye. Az inzulinérzékenységet fokozó és az új inzulinsekretagóg készítmények kombinációja lehetővé teszi a bázis-bolus kezelési elv alkalmazását a tablettával kezelt, 2-es típusú diabeteses betegek számára is.

**2-es típusú diabetes mellitus,
orális antidiabetikumok,
bázis-bolus koncepció**

DR. GERŐ LÁSZLÓ: Semmelweis Egyetem, Általános Orvosi Kar, I. Sz. Belgyógyászati Klinika/Semmelweis University, Faculty of Medicine, 1st Department of Medicine; H-1083 Budapest, Korányi Sándor u. 2/A

fontosabbnak látszik az inzulinrezisztencia, az emelkedett posztprandiális vércukorszint, a minőségileg kóros („delayed-type”) inzulinválasztás szerepe, mind maga a betegség, mind pedig a jellegzetes szövődmények kialakulásában. Az új terápiás készítmények a leírt patológias folyamatokat próbálják javítani, a kóros funkciót a fiziológiás működés felé közelíteni.

Az orális antidiabetikus készítményeket alapvetően két nagy csoportba sorolhatjuk. Aszerint, hogy

1. táblázat. Orális antidiabetikumok

- | |
|--|
| <p><i>Nem inzulinotróp készítmények</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – Alfa-glükozidáz-inhibitorok (akarbóz, miglitol) – Biguanidok (fenformin, buformin, metformin) – Tiazolidindionok (troglitazon, roziglitazon, pioglitazon) <p><i>Inzulinotróp készítmények</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – Szulfanilureák (glibenklamid, gliquidon, glipizid, gliklazid, glimepirid) – Meglitinidszármazékok (repaglinid) – D-fenil-alanin-származékok (nateglinid) |
|--|

befolyásolják-e az endogén inzulinszekréciót vagy nem, megkülönböztetünk *nem inzulinotróp* és *inzulinotróp* vegyületeket. A két csoportba tartozó gyógyszereket az 1. táblázatban tüntettük fel.

Nem inzulinotróp készítmények

Alfa-glükozidáz-hidroxiláz-gátlók

E vegyületcsoport első képviselője, az *akarbóz* (Glucobay) hazánkban is évek óta forgalomban van. Az utóbb kifejlesztett, hasonló hatásmechanizmusú, de valamivel kevesebb mellékhatást okozó *miglitol* patikai forgalomba kerülése a közeljövőben várható.

Az e csoportba tartozó gyógyszerek elsősorban a vékonybélben, az emésztésben és a felszívódásban fő szerepet játszó kefeszegély sejtjeire hatnak. Kompetitív módon gátolják a kefeszegély sejtjeiben található, a komplex szénhidrátok lebontásában kulcsszerepet játszó enzimek – maltáz, izomaltáz, szacharáz – működését. Az akarbóz gátolja az alfa-amiláz működését is. E gátló hatások eredményeképpen az összetett szénhidrátok a vékonybélben nem emésződnek meg, azaz a komplex szénhidrátok nem bomlanak le hat szénatomos cukorvegyületre, és nem szívódnak fel. Így az étkezés utáni vércukorszint-emelkedés kisebb mértékű és elhúzódóbb lesz („smoothing effect”). Ugyanakkor, a kisebb mértékű vércukorszint-emelkedés mérsékeli – az esetek többségében kórosan emelkedett – késői inzulinválaszt. Ezáltal e vegyületek bizonyos mértékű „béta-sejt-kímélő” hatást is kifejtenek (1, 2).

A vegyületcsoport vércukorszint-csökkentő aktivitását növeli még az is, hogy a nem kellően emésztett komplex szénhidrátok a distalis ileumba jutva fokozzák a glükagonszerű peptid (glucagon-like peptide: GLP-1) elválasztását. A GLP-1 viszont gátlólag hat a Langerhans-szigetek alfa-sejtjeinek glükagonelválasztására. Így az *alfa-glükozidáz-inhibitorok* közvetve csökkentik a glükagon okozta fokozott hepatikus glükózprodukción is.

E készítmények mellékhatásai a főhatásból következnek: az emésztettség különböző szintjéig eljutott szénhidrátok a vastagbélben, az ott élő baktériumok hatására fermentálódnak, s kellemetlen mellékhatásokat (puffadás, flatulentia, diarrhoea) okoznak. A kínos mellékhatások gyakorisága a kezelés kezdetén 10-30% között van. Kétségtelen azonban, hogy megfelelő összetételű étkezéssel és a gyógyszer adagjának lassú, fokozatos emelésével a mellékhatások mérsékelhetők, illetve gyakoriságuk az idő múlásával jelentősen csökken. Három-négy hónapos akarbózkezelés után a mellékhatások gyakorisága már 10% alatt lehet.

A miglitol 25, 50 és 100 mg-os kiszerezésben lesz elérhető. Így a kezelés kezdetén a dózis titrálása még óvatosabban és fokozatosabban végezhető. Talán ezzel függ össze, hogy a miglitolkezelés mellett viszonylag kevesebb és enyhébb mellékhatásról számoltak be, és a kezelés megszakítására is ritkán volt szükség (3). Egy, az Egyesült Államokban lefolytatott egyéves tanulmányban a miglitolkezelést glibenklamid- (Glyburide) terápiával hasonlították össze. Az egyéves kezelés során nem volt szignifikáns különbség a vizsgálatból kiesett betegek számában a két csoport között (4). A glibenklamiddel kezelt csoportban a testsúly növekedése, a hypoglykaemiás roszullétek és a cardiovascularis események száma szignifikánsan nagyobb volt, mint a miglitollal kezelt csoportban. Igaz viszont, hogy a HbA_{1c} szintjének csökkenése is az előbbi csoportban volt nagyobb mértékű.

Egy 24 hetes, placebokontrollos tanulmányban 58, miglitollal kezelt, 2-es típusú diabeteses beteg közül mindössze egy szakította meg a kezelést gastrointestinalis mellékhatások miatt. A betegek vércukor- és HbA_{1c}-szintje szignifikánsan csökkent, az éhomi és a posztprandiális C-peptid-szint nem változott (3).

A miglitolkezelés indikációi azonosak az akarbóz adásának indikációival (5). E gyógyszercsoport tagjai első vonalbeli szerként alkalmazhatók olyan elhízott, 2-es típusú cukorbetegségben szenvedőkön, akiken a domináló anyagcsere-eltérés a posztprandiális vércukorszint emelkedése. E gyógyszerek adhatók önmagukban is, de a 2-es típusú diabeteses betegek többségénél csak kombinált kezeléssel érhető el megfelelő, hosszú távú anyagcsere-egyensúly. Jó hatással kombinálhatók szulfanilurea készítményekkel. Elvben kombinálható az akarbóz és a miglitol metforminnal is, de a két gyógyszercsoport hasonló gastrointestinalis mellékhatásai miatt ez a kombináció nem mindig válik be.

Adható az akarbóz és a miglitol inzulinnal kezelt 2-es típusú vagy 1-es típusú diabeteses betegeknek is. Az inzulinkezelés mellett adott akarbóz a poszt-

prandiális vércukor-emelkedés mérséklését és a HbA_{1c} szintjének csökkenését eredményezte (6, 7). Az inzulinnal való kombináció esetén fontos a betegek figyelmét felhívni arra, hogy ha hypoglykaemiás reakciót észlelnének, úgy az csak szőlőcukorral védhető ki, hiszen a diszacharidok és az összetett szénhidrátok felszívódása késleltetett.

Biguanidszármazékok

A biguanid vegyületek vércukorcsökkentő hatása az 1920-as évek vége óta ismert. Ennek ellenére a gyógyszerek klinikai alkalmazása csak az ötvenes évek végén kezdett terjedni. Első képviselőjük, a *fenformin* a hetvenes évek elején, a UDGP (University Diabetes Group Program) tanulmány kapcsán vált ismertté, ám negatív színezettel (8). Gyakori laktátacidózist okozó mellékhatása miatt csakhamar kivonták a forgalomból.

A biguanidok egy másik kémiai változata a *buformin*. Adebit néven hazánkban is évtizedek óta forgalomban van. Lényegesen ritkábban vezet laktátacidózishoz, mint a fenformin, de antidiabetikus hatása is mérsékelt. Felszívódási zavart, macrocytaer anaemiát okozó mellékhatását magyar szerzők írták le (9).

A biguanid vegyületcsoport legsikeresebb képviselője a *metformin*. A 90-es évek elejétől használata világszerte terjed. Nemcsak a vércukor, hanem a lipidek szintjét is kedvezően befolyásolja: csökkenti mind a triglicerid, mind az össz- és az LDL-koleszterin szintjét (10, 11). Minimálisan, de emeli a HDL-koleszterin-koncentrációt is. Alkalmazása során a testsúly nem nő, hypoglykaemia nem alakul ki, az inzulinszint vagy változatlan marad, vagy kissé csökken (12). Előnyösen változik a kezelés során a haemostasis egyensúlya is, a PAI-1 koncentrációja alacsonyabb lesz. Ezenkívül a metforminkezelés mellett enyhe vérnyomáscsökkenést is megfigyeltek (13, 14).

A metformin mellékhatásai – fémes szájíz, puffadás, émelygés, laza széklet, esetleg hasmenés – általában enyhülnek a kezelés során, és csak ritkán teszik szükségessé a terápia felfüggesztését. Célszerű azonban a teljes napi dózist fokozatosan emelve elérni.

A metformin vércukorszint-csökkentő hatásának mechanizmusa összetett. Egyrészt – mint a biguanidcsoport többi tagja – gátolja a vékonybélben a szénhidrátok felszívódását. A felszívódást gátló hatás azonban kisebb mértékű, mint például az Adebité. Egy placebo-kontrollos tanulmányban a metformin 29 héten át adva nem csökkentette a betegek B₁₂-vitamin- és folsavszintjét (10).

A metformin jelentősen mérsékeli a máj glükóztermelését. Mind a hepatikus glükoneo-

genézis, mind pedig a glikogenolízis bizonyítottan csökken metforminterápia során (15). Ezenkívül a metformin fokozza a perifériás sejtek glükózfelvételét és -felhasználását: egyrészt növeli a GLUT-1 és GLUT-4 transzportermolekulák aktivitását, elősegítvén ezzel a glükóz bejutását a zsír- és izomsejtbe, valamint egyéb perifériás sejtekbe (vörösvérsejtek, idegsejtek). Másrészt a metformin fokozza a posztreceptorális inzulin-jelátvitel (signal transduction) korai lépését a célsejtekben: potenciálja a foszfatidil-inozitol-3'-kináz anyagcsereutat. Ez utóbbi mechanizmus lehet a felelős azért az előnyös terápiás hatásért, amit az inzulinrezisztencia néhány különleges formájában (acanthosis nigricans, hyperandrogenismus, polycystás ovarium szindróma; összefoglalóan: A-típusú inzulinrezisztencia) metforminkezelés mellett megfigyeltek (16, 17).

A metformin első kezelésként ajánlható jelentősen elhízott, hyperinsulinaemiás 2-es típusú cukorbetegségben szenvedőknek, ha diétával és rendszeres testmozgással már nem érhető el a kellő szénhidrátanyagcsere-egyensúly (18). Placebokontrollos klinikai vizsgálatok szerint ilyen betegeken a HbA_{1c} szintje a metformin adása utáni hónapokban mintegy 1,4%-kal, az éhomi vércukorszint 3 mmol/l-rel volt alacsonyabb a placebo-csoport értékeinél (10). A metformin jól kombinálható szulfanilurea készítményekkel, valamint az újabb inzulinotróp vegyületekkel (19). Érdemes próbálkozást tenni metformin adásával az inzulinnal kezelt, nagy inzulinigényű 2-es típusú diabeteses betegeken is: ilyen esetekben a vércukorszint jelentős csökkenését lehetett elérni, miközben az inzulinigény is szignifikánsan csökkent (20).

A UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) közelmúltban publikált eredményei szerint a metformin monoterápiában részesült betegek rizikója minden vizsgált végpontra nézve (micro- és macrovascularis szövődmények kifejlődése, diabéteszel összefüggő halálozás, ösztörtalitás) szignifikánsan csökkent (21). Az egyes végpontok relatív kockázatának csökkenése 32–42% között volt (p<0,01–0,002). Ilyen szempontból a metformin monoterápia eredményei felülmúltak mind a szulfanilurea-, mind az inzulinkezelés eredményeit.

A fenti tanulmány egyik kiegészítő ágában adott azonban egy mindmáig nehezen értelmezhető eredmény is: 537 olyan beteget, akiken a szénhidrát-anyagcsere csupán szulfanilureával már nem volt rendezhető, két kezelési csoportra osztottak: 268 betegen a kezelést metforminnal egészítették ki, 269 beteg maradt szulfanilurea monoterápián. Négy évvel a kombinált terápia megkezdése után a kombinált terápiás csoportban (szulfanilurea és met-

formin) a mortalitás relatív növekedését észlelték a csak szulfanilureával továbbkezelt csoporthoz képest. Ezt az eredményt nehéz magyarázni. Mivel a két alcsoportot randomizáltan alakították ki, nem lehet azt feltételezni, hogy a kombinált terápiás csoportba az eleve rosszabb állapotú betegek kerültek volna. A vizsgált végpontok száma viszont meglehetősen alacsony volt, így véletlen hatás sem zárható ki.

Egy másik tanulmányban több mint kétezer, ischaemiás szívbetegségben is szenvedő, 2-es típusú diabeteses betegen vizsgálták a különböző kezelési módok (csak diéta, szulfanilurea, metformin, szulfanilurea és metformin) melletti mortalitást. A legmagasabb mortalitási rátát a kombinált kezelés mellett találták (22). Ebben a tanulmányban az egyes kezelési csoportok a betegek szűrése idején már adottak voltak, azaz nem volt randomizált a vizsgálat. A metformin esetleges „káros” hatása tehát adódhatott abból is, hogy ebbe a kezelési csoportba súlyosabb betegek kerültek. Ezen a ponton hangsúlyozni kell, hogy a metformin valódi terápiás értékét, esetleges veszélyességét csak prospektív, randomizált tanulmányok dönthetik el. Mindaddig az Amerikai Diabetes Társaság (ADA) közelmúltban tett állásfoglalása tekinthető mérvadónak: „Nem látjuk szükségesnek a metformin alkalmazására vonatkozó irányelvek megváltoztatását, akár monoterápiáról, akár szulfanilureával történő kombinációról van szó.” Hasonló értelemben foglalt állást a közelmúltban a Magyar Diabetes Társaság vezetősége is. Ugyanakkor figyelembe kell vennünk, hogy a metforminkezelésnek számos kontraindikációja van, és ezeket szigorúan be kell tartani, ha a kezelés szövődményeit el akarjuk kerülni. Meglepő, hogy a kontraindikációkat milyen gyakran figyelmen kívül hagyják (23).

A metforminkezelés kontraindikációját képezi a krónikus máj- és veseelégtelenség, a cardialis dekompenzáció, krónikus tüdőbetegség, egyáltalán minden olyan állapot, ami hypoxia veszélyével jár, illetve a laktacidózis lehetőségét növeli. Meggondolandó a metformin adása idős (75 évnél idősebb) betegnek. Jódos kontrasztanyag adása előtt és után legalább két napig ki kell hagyni a gyógyszert. Erélyes fogyókúra, megerőltető fizikai munka szintén növeli a laktacidózis veszélyét, és így a metformin adásának kontraindikációja.

Tiazolidindionok

A tiazolidindionok (más néven glitazonok: *troglitazon*, *rozigitazon*, *pioglitazon*) az inzulinrezisztencia csökkentésével javítják a metabolikus szindróma

számos tünetét (24). Valódi inzulinérzékenységet fokozó vegyületek, a vércukor csökkentését az inzulinszint emelése nélkül (inkább enyhe csökkenése mellett) érik el. Kifejezetten béta-sejt-kímélők: állatkísérletekben a glükóztotoxicitással „kimerített” béta-sejtek regranulációját figyelték meg troglitazonkezelés mellett (25). Mérsékelik a triglicerid és a szabad zsírsavak, növelik a HDL-koleszterin szintjét, gátolják az LDL oxidációját.

A tiazolidindionok inzulinrezisztenciát csökkentő hatásának mechanizmusa csak részben tisztázott. E gyógyszerek elősegítik az inzulinreceptor autofoszforylációját, másrészt posztreceptorális hatással fokozzák az intracelluláris inzulin-jelátvitelt. Ezenkívül a zsírsejtekben egy magreceptor-fehérje, a PPAR- γ (peroxiszómaproliferációt aktiváló receptor- γ) aktiválásával fokozzák a lipogenezist, és így csökken a szabad zsírsavak keletkezése. A csökkent szabadzsírsav-kínálat magyarázhatja az izomzat fokozott glükózfelvételét.

A vegyületcsalád első klinikai képviselője a troglitazon volt. Először az Egyesült Államokban és Japánban került alkalmazásra. További, más országokban történő regisztrációját megakadályozta az a tény, hogy a kezelés során több tucat betegen májelégtelenség kialakulását észlelték. Az esetek egy része fatális kimenetelű volt, más esetekben akut máj-átültetésre volt szükség. Emiatt a troglitazont a közelmúltban kivonták a forgalomból.

A gyógyszer család másik két tagjával, a roziglitazonnal és a pioglitazonnal egyelőre még nem elegendő a tapasztalat (26). Mindenesetre, e két másik szerrel eddig nem észleltek súlyos, irreverzibilis májkárosodást. Természetesen a kezelés során a májenzimek rendszeres ellenőrzése elengedhetetlen. A roziglitazon (Avandia néven, 4 mg-os tableta formájában) hazánkban is patikai forgalomba került.

Inzulinotróp készítmények

Szulfanilureák

A szulfanilureák az antidiabetikus gyógyszerek klasszikus családját képezik, a legelterjedtebb orális antidiabetikumok. Vércukorszint-csökkentő hatásuk a béta-sejtek inzulinszekréciójának fokozásán alapul. A szulfanilureák a béta-sejt membránján egy speciális heterooktamer receptorfehérje-alegységhez kapcsolódnak. Ez az alegység részét képezi az ATP-dependens káliumcsatorna-receptornak. A szulfanilureák bezárják a káliumcsatornát, ezt követően a membrán depolarizálódik, megnyílnak a feszültségfüggő kalciumcsatornák, a kalciumion be-

áramlik a sejtekbe. Egyidejűleg belső, intracelluláris raktárakból is kalciumionok halmozódnak fel a citoszolban. A kalciumionok felhalmozódása az intracelluláris mikrofilamentumok kontrakcióját váltja ki, ami viszont az inzulingranulomokat a sejtmembrán felé hajtja. A granulomok fuzionálnak a sejtmembránnal, majd kikerülnek a membrán külső felszínére (exocitózis) és végül a vérpályába.

Amíg a fenti mechanizmus a szulfanilurea vegyületcsalád minden képviselőjére vonatkozik, a csoport egyes tagjai még más mechanizmussal is növelik az inzulin kiáramlását. A *glibenklamid* például bekerül a béta-sejtbe, és kötődik az inzulingranulomok felszínén lévő speciális receptorokhoz. Így közvetlen módon is fokozza az exocitózist. Ezenkívül részt vesz a sejt anyagcseréjében is, és – paradox módon – hosszú távon gátolja a proinzulin bioszintézisét.

Az utóbbi években egyre gyakrabban esik szó a szulfanilureák cardialis mellékhatásairól. A fent említett ATP-dependens káliumcsatornák a szívizom sejtjein és az érfalban is megtalálhatók, és a szulfanilureák ezekhez a receptorokhoz is kötődnek. E csatornák bezárásával magyarázható számos előnytelen hatásuk: növelik a coronarierezisztenciát, csökkentik a szívizom tűrőképességét a hypoxiával szemben, felfüggesztik az ischaemiás prekondicionálást (27). Sokan emiatt kontraindikálnak tartják a szulfanilureák adását hypoxiás coronariaesemény után (28). Ugyanakkor a glibenklamid csökkenti a kamrafibrilláció veszélyét, tehát ischaemiás szívbetegségben előnyös hatása is lehet. A kérdés nem tekinthető lezártnak (29).

Bár a szulfanilureák a vércukorszintet igen hatékonyan csökkentik, hatásmechanizmusukból következően számos előnytelen mellékhatásuk van: elhúzódóan emelik a vér inzulinszintjét, gyakran okoznak hypoglykaemiát. Növelik az étvágyat és a testsúlyt. E mellékhatások annál kifejezettebbek, minél elnyújtottabb az alkalmazott gyógyszer hatása. Az utóbbi években ezért egyre inkább a rövidebb hatástartamú készítmények kerültek előtérbe.

A szulfanilurea család tagjai közül a *glibenklamid*, a *glipizid*, a *gliquidon* és a *gliklazid* hosszú évek óta hazánkban is használatban van. *Mikronizált glibenklamidot* néhány éve kezdtek alkalmazni, hatása gyorsabb és rövidebb, mint a nem mikronizált változaté. A *glimepirid* Magyarországon csak az elmúlt két évben került patikai forgalomba, és bizonyos előnyös tulajdonságokkal rendelkezik a többi szulfanilureához képest.

A glimepirid – mint minden szulfanilurea – a béta-sejtek említett receptoraihoz kötődve fokozza az inzulinelválasztást. Ez a hatás azonban gyorsabb és rövidebb, mint például a glibenklamidé. Ezért az in-

zulin kiáramlása is gyorsabb, de rövidebb időtartamú. Így a vércukorszint-csökkenés is hamarabb következik be, ugyanakkor a késői hypoglykaemia veszélye kisebb. A glimepiridnek ezenkívül jelentős extrapancreaticus hatásai vannak: a gyógyszer közvetlenül is fokozza a zsír- és izomsejtek glükózfelvételét. A vércukorszint-csökkentő hatás tehát alacsonyabb inzulinszint mellett érvényesül. A kisebb mértékű hyperinsulinaemia viszont előnyös lehet a késői atheroscleroticus szövődmények kifejlődése szempontjából (30, 31).

Ki kell még térnünk a glimepirid cardiovascularis hatásaira. Az irodalmi adatok erre nézve ellentmondóak. A vizsgálatok egy részében azt találták, hogy a glimepirid nem kötődik a szív és érrendszer ATP-dependens káliumcsatornához (32). Más vizsgálatok azt mutatták, hogy a coronariaáramlás csökkenése, a vascularis rezisztencia és a myocardium oxigénfogyasztásának növekedése glimepirid hatására is kialakul, de a káros változások szignifikánsan kisebb mértékűek voltak, mint a glibenklamid esetében (33).

A glimepirid (Amaryl) 1, 2 és 4 mg-os kiszerezésben van patikai forgalomban. Célszerű a kezelést itt is a kisebb adagokkal kezdeni, hogy az esetleges hypoglykaemiát elkerüljük. A gyógyszernek – a hypoglykaemiától eltekintve – mellékhatása alig van. Igen ritkán cholestasist, valamint csontvelő-depressziót észleltek, ezért a kezelés mellett időszakosan a vérkép és a májfunkciók ellenőrzése ajánlott.

Meglitinidszármazékok

A 90-es évek elején új típusú, a szulfanilurea vegyületektől eltérő kémiai szerkezetű inzulinotróp gyógyszerek jelentek meg a piacon. Egyik csoportjukat az úgynevezett meglitinid család tagjai képezik. E csoport első képviselője a *repaglinid* (NovoNorm), amit már hazánkban is regisztráltak, és a közelmúltban patikai forgalomba került.

A repaglinid szintén a béta-sejtek ATP-dependens káliumcsatornához kötődik, de más receptoralegységhez, mint a szulfanilureák. A kötődés rövid idejű, a kiváltott inzulinszekréció is rendkívül gyors és rövid tartamú. A szer gyakorlatilag visszaállítja az előrehaladott 2-es típusú cukorbetegségben már általában hiányzó korai inzulinválaszt. Szemben a glibenklamiddal, nem lép be a béta-sejtbe és nem gátolja annak proinzulinszintézisét. Inzulinszekréciót fokozó hatása csak glükóz jelenlétében alakul ki. A cardiovascularis káliumcsatornához való kötődése mintegy hússzor kisebb mértékű, mint a glibenklamidé. Per os bevétele után a maximális vérkoncentrációt már 36 perc múlva eléri (a

szulfanilureáknál ez több óra). Mindez érthetővé teszi aktuális „prandiális” hatását.

Placebokontrollos tanulmányokban a repaglinid több mint 3 mmol/l-rel csökkentette az éhomi, és több mint 5 mmol/l-rel a posztprandiális vércukorszintet (34). A prandiális vércukorszint-csökkenés felülmúlta a glibenklamid hatását (35, 36). Ugyanakkor, egy aktív kontrollos összehasonlító vizsgálatban a hypoglykaemiák (és különösen a súlyos hypoglykaemiás reakciók) gyakorisága szignifikánsan ritkább volt repaglinid mellett, mint az egyenlő arányban glibenklamiddal, glipiziddel, illetve gliklaziddal kezelt betegcsoportokban (37). Érdemes megemlíteni, hogy a szignifikánsan ritkább hypoglykaemiás reakciók ellenére a HbA_{1c}-szint a repagliniddel kezelt csoportban volt alacsonyabb.

Egy összehasonlító tanulmányban azt vizsgálták, hogy kialakul-e hypoglykaemia a kora délutáni órákban, ha a betegek kihagyják az ebédet. A betegek egyik csoportja glibenklamidot szedett naponta kétszer, a másik csoportja 1-1 tablettát repaglinidet minden főétkezés előtt. A glibenklamiddal kezelt betegek egynegyedénél alakult ki hypoglykaemiás reakció az ebéd kihagyásának napján, a repagliniddel kezelt csoportban viszont nem fordult elő hypoglykaemia (38).

A fenti vizsgálatok eredményei igazolják, hogy a repaglinid „aktuális” hatású szer (szokás „analóg” tablettának is nevezni). Az étkezés idején gyors, de rövid tartamú inzulinszekréció-fokozódást vált ki, szignifikánsan mérsékelve ezzel a posztprandiális vércukorszint-emelkedést, ugyanakkor nem okoz késői hypoglykaemiát. A gyógyszer NovoNorm néven, 0,5, 1 és 2 mg-os tabletták formájában került hazánkban is patikai forgalomba. Minden főétkezés előtt kell bevenni 1-1 tablettát, a kezelési elv a „one meal – one dose, no meal – no dose”. Ha tehát valamilyen okból egy főétkezés kimaradna, hypoglykaemiától nem kell tartani, de természetesen ki kell hagyni az aktuális tablettát is. Mindezzel a repaglinidkezelés a 2-es típusú diabeteses betegek számára rendkívül flexibilis és biztonságos életvezetés lehetőségét nyújtja (39, 40).

D-fenil-alanin-származékok

A nem szulfanilurea készítmények másik új csoportját a D-fenil-alanin-származékok alkotják (41). Első képviselőjük a *nateglinid*, amely Starlix néven került a közelmúltban patikai forgalomba.

A gyógyszer a szulfanilureákhöz és a repaglinidhez hasonlóan, a béta-sejt-membrán ATP-dependens káliumcsatornához kötődve fejti ki inzulinotróp hatását. A kötés kinetikája azonban

szignifikánsan eltér az előbbiektől: amíg például a glibenklamid receptorkötődésének féleletideje ($t_{1/2}$) 3 perc, a nateglinidé kilencszer rövidebb, mindössze 2 másodperc (42). Így az inzulináramlási görbe is egy igen meredek, de gyorsan regrediáló csúcsot ír le. A gyógyszer nem fokozza a késői inzulinválasztást. Mind állatkísérletekben tesztelést követően, mind humán vizsgálatokban kivédte a vércukorszint emelkedését, de nem okozott késői hypoglykaemiát.

A 2-es típusú diabetes modellállatainak tekinthető patkányokon japán kutatók összehasonlították a krónikus szulfanilurea- és a nateglinidkezelés eredményeit. Azt találták, hogy a szulfanilurea-kezelés hatékonysága bizonyos idő után megszűnt, ugyanakkor a nateglinid hatékony maradt. Ezenkívül a nateglinid a szulfanilurea-kezelésre refrakterre váló állatokon is javította a glükóztoleranciát (43).

Placebokontrollos, kettős vak, randomizált humán vizsgálatokban a nateglinidet 30, 60, 120 és 180 mg-os dózisokban alkalmazták. A gyógyszer különböző dózisaival 0,45–0,64%-kal csökkentették a HbA_{1c}-szintet a placebo-csoportéhoz képest ($p < 0,05$). Az éhomi vércukorszint csak a 120 mg-os tablettát szedő csoportban csökkent szignifikánsan ($p < 0,01$) (44).

A bázis-bolus koncepció kiterjesztése a tablettás kezelésre

Az előzőekben ismertetett gyógyszerek mind alkalmazhatók monoterápiában vagy speciális kombinációkban. Néhány lehetséges kombinációra az alfa-glükózidáz-hidroxiláz-gátlók, illetve a metformin esetében már kitértünk. Általánosságban kiemelhető azonban, hogy az inzulinérzékenységet növelő gyógyszerek és a rövid hatású inzulinotróp vegyületek kombinációja egy elméletileg is fontos kezelési perspektívát jelent. Ennek lényegét akkor érthetjük meg, ha átgondoljuk, hogy milyen az egészséges emberen működő, fiziológias inzulinszekréció.

Az anyagcsere szempontjából egészséges egyénen a fiziológias inzulinválasztás didaktikailag két összetevőre bontható: éhomi állapotban (éjszaka, valamint nappal az étkezések közötti periódusban) az inzulinválasztás úgynevezett bazális rátával történik. Ilyenkor a pancreas egy állandó, alacsony sebességű inzulinszekréciót tart fenn. Ez az alapszintű inzulinszekréció biztosítja a máj glükóztermelésének permanens visszaszorítását, kivédve ezzel az étkezések közötti, illetve a hajnali vércukorszint-emelkedést. Étkezések idején az endogén inzulinszekréció szinte azonnal növekedni kezd,

ennek megfelelően a vér inzulinszintje már percek belül meredeken emelkedik, maximumát mintegy 30 (15–45) percen belül eléri, és mintegy 2 óra múlva visszatér az alapvonalra. Ezzel az „aktuális”, de rövid időtartamú inzulináramlással védi ki az egészséges szervezet az étkezést követő túlzott vércukorszint-emelkedést, ugyanakkor az étkezések közötti hypoglykaemiától sem kell tartani.

Egészséges egyéneknek tehát napi háromszori (fő)étkezés esetén az egyenletes, bazális inzulináramlásra három rövid tartamú „inzulincsúcs” rakódik rá a nap folyamán. Inzulinnal kezelt cukorbetegben ezt a fajta inzulinprofil leginkább intenzív inzulinkezeléssel tudjuk megközelíteni, amikor az este (vagy este és reggel) adott bázisinzulinhoz a főétkezések előtt gyors hatású inzulinbolust adunk (45).

Természetesen a tablettával kezelt, 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedők számára is a fiziológias inzulinprofil biztosítása lenne kívánatos. Figyelembe véve, hogy ezeknek a betegeknek van saját endogén inzulinszekréciójuk, de az inzulin nem hatékony, a bazális inzulinhatást leginkább valamilyen inzulinérzékenységet fokozó gyógyszer adagolásával érhetjük el, ami a keringésben lévő inzulint hatékonyra teszi. Erre a célra leginkább a tiazolidindionok, de esetleg a metformin is alkalmas. Az étke-

zések idején viszont rövid, gyors inzulináramlásra lenne szükség. Tudjuk, hogy a 2-es típusú diabetes előrehaladott formáiban éppen ez a korai, gyors inzulinválasz szűnik meg, s ehelyett inkább egy lapos, elhúzódozó („delayed-type”) inzulingörbe a jellemző. A fiziológias, prompt inzulinválaszt visszaállítására leginkább a szuper gyors, rövid hatású, modern inzulinotróp készítmények (meglitinid és fenilalanin-származékok) alkalmasak.

Moses és munkatársai olyan 2-es típusú cukorbetegségben szenvedőket, akiknél már a korábbi tabletta kezelés ineffektívnek bizonyult, három csoportra osztottak: a betegek egyik harmadát metformin, másik harmadát repaglinid monoterápiára állították át. A harmadik alcsoport kombinált metformin-repaglinid kezelésben részesült. Egyik monoterápia sem állította helyre a szénhidrát-anyagcserét. Ugyanakkor a kombinált terápiás csoportban jó anyagcsere-egyensúlyt lehetett elérni (19).

A bázis-bolus koncepció (45) alkalmazása a 2-es típusú diabetesben szenvedő betegek esetében megfelelő anyagcsere-egyensúlyt, stabil vércukorszintet biztosít. Kisebbsé lesz a posztprandiális vércukorszint-emelkedés, és ugyanakkor csökken a késői hypoglykaemiás epizódok száma. Mindez hosszú távon a micro- és macrovascularis szövődmények kockázatának csökkenését eredményezheti.

IRODALOM

- Rabasa-Loret R, Chiasson JL. Potential of alpha-glucosidase inhibitors in elderly patients with diabetes mellitus and impaired glucose tolerance. *Drugs&Aging* 1998;13:131-43.
- Lebovitz HE. Alpha-glucosidase inhibitors as agents in the treatment of diabetes. *Diabetes Reviews* 1998;6:132-45.
- Mitrakou A, Tountas N, Raptis AE, Bauer RJ, Schulz H, Raptis SA. Long-term effectiveness of a new alpha-glucosidase inhibitor (BAY m1099-Miglitol) in insulin-treated type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med* 1998;15:657-60.
- Johnston PS, Lebovitz HE, Coniff RF, Simonson DC, Raskin P, Munera CL. Advantage of alpha-glucosidase inhibition as monotherapy in elderly type 2 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:1515-22.
- Tamás Gy, Kerényi Zs. Az alfa-glukozidáz-gátló acarbose helye a cukorbetegség kezelésében. *Diabetologia Hungarica* 1998;6 (Suppl3):19-23.
- Kelenföldi F, Riss É, Tamás Gy. Alfa-glukozidáz enzimgátlás cukorbetegségben. A Glucobay (acarbose) magyarországi regisztrálás céljára történt kipróbálása során nyert tapasztalatok. *Med Univ* 1991;(Suppl):3-23.
- Hollander P, Pi-Sunyer X, Coniff RF. Acarbose in the treatment of type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1997;20:248-53.
- University Group Diabetes Program. A study of the effects of hypoglycemic agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes. *Diabetes* 1970;19(Suppl2):747-830.
- Keszthelyi B, Tóth Á, Novotny S, Fónay K, Jávor T, Past T, et al. A B₁₂-vitamin felszívódásának zavara Adebítet szedő diabeteses betegek esetében. *Orv Hetil* 1976;117:963-4.
- DeFronzo RA, Goodman AM, and the Multicenter Metformin Study Group. Efficacy of metformin in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1995;333:541-9.
- Stumvoll M, Nurjhan N, Perriello G, Dailey G, Gerich JE. Metabolic effects of metformin in non-insulin dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1995;333:550-4.
- Pogátsa G. A biguanid- és thiazolidinedion-vegyületek hatása az anyagcserére és a metabolikus X-szindróma tüneteire. *Diabetologia Hungarica* 1998;6(Suppl3):24-9.
- Landin K, Tengborn L, Smith U. Treating insulin resistance in hypertension with metformin reduces both blood pressure and metabolic risk factors. *J Intern Med* 1991;229:181-7.
- Nagi DK, Yudkin JS. Effects of metformin on insulin resistance, risk factors for cardiovascular disease, and plasminogen activator inhibitor in NIDDM subjects: a study of two ethnic groups. *Diabetes Care* 1993;16:621-9.
- Wollen N, Bailey CJ. Inhibition of hepatic gluconeogenesis by metformin: synergism with insulin. *Biochem Pharmacol* 1988;37:4353-8.
- Grigorescu F, Poucheret P, Bouix O, Lautier C, Renard E, Macari F, et al. Metformin potentiates phosphatidylinositol-3' kinase by IRS-2 recruitment in rat hepatic tissue. *Diabetologia* 1998;41(Suppl 1):A189.
- Rique S, Ibanez L, Marcos MV, Carrasco A, Potau N. Effects of metformin in androgens and insulin concentrations in type A insulin resistance syndrome (letter). *Diabetologia* 2000;43:385-6.
- Winkler G, Kerényi Zs, Tamás Gy. A metformin helye a 2. típusú diabetes differenciálterápiájában. *Diabetologia Hungarica* 1999;7:23-30.
- Moses R, Slobodniuk R, Boyages S, Colagiuri S, Kidson W, Carter J, et al. Effect of repaglinid addition to metformin monotherapy on glycemic control in patients with Type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1999;22:119-24.

20. Relimpio F, Pumar A, Losada F, Mangas MA, Acosta D, Astorga R. Adding metformin versus insulin dose increase in insulin treated but poorly controlled Type 2 diabetes mellitus: an open-label randomized trial. *Diabet Med* 1998;15:997-1002.
21. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with Type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998;352:854-65.
22. Fisman E, Tenenbaum A, Benderly M, Golbourt U, Behar S, Motro M. Antihyperglycemic treatment in diabetics with coronary disease: increased metformin-associated mortality over a 5-year follow-up. *Cardiology* 1999;91:195-202.
23. Hollstein A, Nahrwold S, Hinze S, Egberts EH. Contraindications to metformin therapy are largely disregarded. *Diabet Med* 1999;16:692-6.
24. Kumar S, Boulton AJM, Beck-Nielsen H, Berthezene F, Muggeo M, Persson B, et al. Troglitazone, an insulin action enhancer, improves metabolic control in NIDDM patients. *Diabetologia* 1996;39:701-9.
25. Fujiwara T, Wada M, Fukuda K. Characterisation of CS-045, a new oral antidiabetic agent. II. Effects on glycemic control and pancreatic islet structure at a late stage of the diabetic syndrome in C57BL/KsJ-db/db mice. *Metab Clin Exp* 1991;40:1213-8.
26. Reasner CA. Promising new approaches. *Diabetes, obesity and metabolism* 1999;1(Suppl1):41-8.
27. Brady PA, Terzic A. The sulfonylurea controversy: more question about the heart. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:950-6.
28. Mühlhauser I, Savicki PT, Berger M. Possible risk of sulfonylureas in the treatment of non-insulin dependent diabetes mellitus and coronary artery disease. *Diabetologia* 1997;40:1942-3.
29. Pogátsa G. Vércukorcsökkentő sulfonylurea készítmények hatása a szív membráncsatornáira. *Diabetologia Hungarica* 1995;3:53-7.
30. Draeger E. A glimepirid preklinikai és klinikai vizsgálata. *Orvostovábbképző Szemle* 1999;(Különszám):19-26.
31. Kautzky L, Koltai MZs, Pogátsa G. A glimepirid sajátosságai. *Diabetologia Hungarica* 2000;8:7-12.
32. Bijlstra PJ, Lutterman JA, Russel FGM, Thien T, Smits P. Interaction of sulphonylurea derivatives with vascular ATP-sensitive potassium channels in humans. *Diabetologia* 1996;39:1083-90.
33. Geisen K, Végh A, Krause E, Papp GJ. Cardiovascular effects of conventional sulfonylureas and glimepiride. *Horm Metab Res* 1996;28:496-507.
34. Goldberg RB, Einhorn D, Lucas CP, Rendell MS, Huang WC, et al. A randomized, placebo-controlled trial of repaglinide in the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1998;21:1897-903.
35. Woffenbutter BHR, Nijst L, Sels JPJE, Menheere PPCA, Müller PG, Kruseman AC. Effects of a new oral hypoglycemic agent, repaglinide, on metabolic control in sulphonylurea-treated patients with NIDDM. *Eur J Clin Pharmacol* 1993;45:113-6.
36. Landgraf R, Bilo HJG. Repaglinide vs. glibenclamide: a 14-week efficacy and safety comparison. *Diabetologia* 1997;41(Suppl 1):A321.
37. Kristansen JS, Frandsen KB, Bayer T, Müller PG. Repaglinide treatment is associated with significantly less severe hypoglycemic events compared to sulphonylurea. *Diabetologia* 1999;43(Suppl 1):A4.
38. Dambso P, Clauson P, Marbury TC, Winfeld K. A double-blind randomized comparison of meal-related glycemic control by repaglinide and glyburid in well-controlled type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 1999;22:789-94.
39. Owens DR. Repaglinide: a new short-acting insulinotropic agent for the treatment of type 2 diabetes. *Eur J Clin Invest* 1999;29(Suppl 2):30-7.
40. Gerő L. Prandiális vércukorszint-szabályozás: új perspektíva a 2-es típusú diabetes kezelésében. *Diabetologia Hungarica* 1999;7:233-40.
41. Lebovitz HE. Insulin secretagogues: old and new. *Diabetes Reviews* 1999;7:139-53.
42. Hu S, Wang S. Effect of antidiabetic agent, nateglinide, on K_{ATP} channel in β -cells: comparison to glyburide and repaglinide. *Diabetologia* 1998;41(Suppl 1):A139.
43. Dunning BE. Nateglinide: a glucose-sensitive insulinotropic agent that is chemically and pharmacologically distinct from the sulfonylureas. *Curr Opin Endocrinol Diabetes* 1999;6(Suppl1):1-6.
44. Hanefeld M, Bouter P, Dickinson S, Guizard Ch. Rapid and short-acting mealtime insulin secretion with nateglinide controls both prandial and mean glycemia. *Diabetes Care* 2000;23:202-7.
45. Baranyi É, Tamás Gy, Kerényi Zs, Petrányi Gy, Egyed J, Békefi D. Basal insulin supplementation: a new form of treatment of pregnant diabetics. In: Irsigler K, Munds N, Owens D, Regal H (editors). New approaches to insulin therapy. Lancaster: MTP Press Ltd., International Medical Publishers; 1981. p. 463-8.

TUDOMÁNYOS ÜLÉS A NEMZETKÖZI ORVOSTÖRTÉNETI TÁRSASÁG VEZETŐINEK RÉSZVÉTELÉVEL BUDAPESTEN

Vizi E. Szilveszter akadémikus, a MTA alelnöke, a Magyar Orvostörténelmi Társaság elnöke meghívására május végén Budapestre érkezik az International Society for History of Medicine (ISHM) elnöke, Jean-Pierre Tricot (Brüsszel) és főtítkára, Alain Lellouch (Párizs). A látogatás előkészítése annak, hogy 2004-ben vagy 2006-ban Budapesten lesz az ISHM nemzetközi kongresszusa. Hasonló kongresszust 1974-ben már rendeztek Magyarországon, amely nagyon sikeres volt.

E látogatás kapcsán tudományos ülést tartanak.

Időpont: 2001. május 25., péntek, délután 2 óra

Helyszín: Orvostörténelmi Könyvtár (Budapest, II. ker. Török u. 12.)

Előadások:

Prof. Dr. Tricot JP: The memory of today in the history of medicine

Dr. Lellouch A.: Contribution to the history of gerontology and endocrinology in the early XXth century: the "greffes animales" to rejuvenate implemented in Paris by two French surgeons Serge Voronoff (1866–1951) and Louis Dartigues

Információ: Dr. Honti József, a Magyar Orvostörténelmi Társaság főtítkára. Telefon: d. e. 235-6648; d. u. 266-0457