

Dr. Rinfel József

A METFORMIN SZEREPE A 2. TÍPUSÚ CUKORBETEGSÉG KEZELÉSÉBEN

PTE-KK Családorvostani Intézet és III. sz. Belgyógyászati Klinika

A 2. típusú cukorbetegség kezelése során a gyakorló orvos összetett, egymással összefüggő kórélettani folyamatokkal találja szembe magát, amelyek befolyásolása komplex, a beteg aktív részvételét, együttműködését igénylő feladat.

A 2. típusú cukorbetegség heterogén kór állapot, aminek hátterében az inzulin hatás elégtelensége, és/vagy az inzulin termelés szükségletet el nem érő szintje áll. A két tényező hatásai eltérő mértékben érvényesülhetnek egyénileg. A betegség korai időszakában túlnyomó részt az inzulin rezisztencia a domináló, ami a túlsúlyos, elhízott személyekben fokozottan érvényesül. Az inzulin rezisztencia kompenzálására a szervezet annak szekréciójának fokozásával reagál általában, ami idővel az inzulin elválasztás zavarához vezet. Ez kezdetben a korai szekréció zavarában, majd később fokozódó deficienciában nyilvánul meg. Az ilyen módon kialakuló glukóz anyagcsere zavarra először az étkezés utáni vércukorszintek emelkedése jellemző, majd a folyamat progresszív módon az inzulin szekréció globális elégtelenség jeleit mutatja, amit az éhomi vércukor értékek magasabb szintje is jelez. A bazális inzulintermelés károsodása következtében fokozódik a glukagon termelődés, a hepatikus glukóz produkció és a lipolysis. Az utóbbival összefüggésben komplex metabolikus anyagcserezavar alakul ki, az atherogén dyslipidaemiát szabad gyökök felszaporodása, a véralvadás másodlagos eltérései súlyosbíthatják.

Klinikailag komoly kihívást jelent, hogy a szív- és érrendszeri szövődmények már nagyon korán, még a hyperglikæmia klinikai manifesztálódása előtt megjelennek, és rohamosan haladnak előre. Ismert, hogy a 2 típusú cukorbeteg kardiiovaszkuláris veszélyeztetettsége magas, a szívinfarktuson már átesett személyekkel hasonlítható.

A cukorbetegséghez társuló makrovaszkuláris szövődmények alakulásában elsősorban a postprandiális vércukor értékeknek van szerepük. Azonban a hatékony terápiás stratégia az euglikæmiás anyagcsere helyzetre való törekvésen túl ki kell, hogy terjedjen az egyéb társuló rizikó tényező (vérnyomás, lipidszintek, alvadási

tényezők) korrekt befolyásolására is. A szövődmények progresszív volta miatt korai, agresszív, individuális intervenciót kell alkalmaznunk minden esetben a magas szív-érrendszeri kockázatnak megfelelő célértékek elérését megcélözva.

A cukorbeteg glukóz anyagcsere vezetését a HgbA1C szint alapján becsülhetjük meg leginkább. Ennek elrendő szintje közvetve jelzi a glikémiás törekvéseink eredményességét, a terápia módosításának szükségességét. A terápiás ajánlások némileg eltérő határt jelölnek meg, de általánosságban elmondható, hogy a nem diabeteses populációra jellemző HgbA1C szintre való törekvés segíthet igazán a szövődmények megelőzésében.

A módszertani ajánlások különböznek az egyes terápiás lépcsők tekintetében is. A két legnagyobb szakmai társaság 2006. évi közös irányelveiben egységes ajánlást dolgozott ki. Ennek egyik új eleme, hogy az akut anyagcsere kisiklással nem járó esetekben már induláskor, a diétás és életmódbeli változtatásokkal egyidejű metformin terápia bevezetését ajánlja (1. ábra).

E szemléletbeli változtatás jelzi a metformin hangsúlyozott szerepét a 2. típusú diabetes kezelésében. Ennek elméleti hátterét és gyakorlati jelentőségét kívánjuk összefoglalni a jelen áttekintésben.

A metformin anyagcsere hatásai – a gyógyszeres kezelés hatékonysága:

A metformin (1,1-dimetilbiguanid) a biguanidok csoportjába tartozó vegyület. Első humán alkalmazására 1957-ben került sor, azaz 50 éves tapasztalatok állnak mögötte. Hazánkban a biguanidok közül a kedveltebb farmakológiai tulajdonságokkal rendelkező buformin volt az egyeduralgkodó hosszú időn keresztül, a metformin mintegy két évtizede jelent meg. Talán ez a késelem, valamint a szulfanilureák dominanciája is oka lehet, hogy a metformin nem került a terápiás eszköztárunkban az öt megillető helyre. Alkalmazása még elmarad a benne rejlő lehetőségektől.

A metformin az inzulin rezisztencia csökkentésén fejt ki fő hatását. Kiemelt támadáspontja a máj és a vázizmok. A receptorok érzékenységét fokozva növeli a

glukóz felhasználást a periférián, különösen a vázizmokban. A májban pedig gátolja a gluko- neogenezist, a glukogenezist, valamint a zsírsav oxidációt. Emellett csökkenti a zsírsejtekben a lipolízist, ezáltal a keringésben mérséklődik a szabad zsírsavak szintje.

A belekben a glukóz felszívódása csökken, ugyanakkor a splachnikus területen a glukóz anaerob metabolizációja nő. Csökkenti az étvágyat, jótékonyan hatva a testsúly kontrollra. A lipid anyagcserére kifejtett hatásainak eredőjeként az atherogén diszlipidémia mérséklődését eredményezi. A 2 típusú cukorbetegségben gyakran tapasztalható alvadási zavarok és az endothel diszfunkció is javul az experimentális vizsgálatok szerint. A metformin főbb anyagcsere hatásait a 2. ábra segítségével foglaljuk össze.

A klinika gyakorlat szempontjából az 1998-ban befejezett UKPDS érdemel említést, hiszen az ott kapott eredmények a szulfanilurea és inzulin kezeléssel összevethető anti-hyperglykémias hatást mutatott. Ráadásul a metforminnal kezeltékben az anyagcsere javulás döntően az inzulin rezisztencia csökkentésén keresztül érvényesül. Teoretikusan ez a meglévő β -sejt aktivitás rezervációját jelentheti, ami azért figyelemre méltó mert a 2. típusú cukorbetegség diagnózisakor a teljes β -sejt kapacitás a fiziológiás felére is lecsökkenhet akár, ami a betegség lefolyása során tovább romlik.

Az említett UKPDS vizsgálat másik említendő tapasztalata, hogy a metformint szedők körében csökken a szív- és érrendszeri szövődmények progressziója, amiben a szer komplex metabolikus hatásai mellett járulékos előnyei – alvadási, és endothel hatásai – is szerepet játszhatnak (3. ábra).

Metformin monoterápiával mintegy 1,5%-os HgbA1C csökkenés érhető el. A dózishatás görbe alapján az 1500–3000 mg/nap dózis tartományban a vércukor szintek, vagy a HgbA1C vonatkozásában nincs lényeges különbség, mindazonáltal a magasabb – napi 2000 mg dózist meghaladó – metformin szedés mellett gyakoribbak a mellékhatások is.

A gyógyszer adásakor a leggyakoribb probléma a gastrointestinalis (GI) mellékhatás, ami puffadást, diszkomfortot, émelygést, hányingert, hasmenést néha fémes szájízt eredményezhet. Ezek a mellékhatások nagyrészt elkerülhetőek megfelelő adagolással, azaz ha alacsony dózissal kezdés és fokozatos titrálással érjük el a kívánt szintet. Ezzel a módszerrel elérhetjük, hogy a betegek tolerálják a kezdeti GI tüneteket. Az idevágó vizsgálatok szerint a betegek körében 10–30%-ában észlelhető mellékhatások ellenére csak mintegy 5–10% az, aki valóban nem tudja szedni a hagyományos metformint. Erre a problémára ígéretes megoldásnak tűnik a metformin lassú felszívódását biztosító változata. A Merckformin® XR kettős hidrofil polimer mátrix gélpajzs szerkezete egyfelől tartósabb plazma szinteket biztosít, ami lehetővé teszi a napi egyszeri adagolást. Ugyanakkor a GI mellékhatások előfordulása a hagyományos gyógyszer formában tapasztaltaknak kevesebb,

mint felére csökken, ami jelentősen javítja a tolerálhatóságot, hosszú távon a gyógyszeres adherenciát.

Említést kell tenni azokról a mellékhatásokról is, amit gyakran nem maga a gyógyszer, hanem a tabletták készítése során alkalmazott vivő és segédanyagok okoznak. Ezek a problémák némely generikus metformin készítménynél jelentősek lehetnek, így mindig mérlegeljük, hogy a hatóanyag adta előnyök miatt ne adjuk fel ideje korán a terápiás próbálkozást. Készítmény váltással esetleg kiküszöbölhetőek a problémák.

A biguanidok adásával együtt járó laktát acidózissal a metformin alkalmazásakor is számolnunk kell, azonban ezek előfordulása lényegesen ritkább, mint a csoporton belüli más szerekénél. Körültekintő alkalmazással, a gyógyszer előírat betartásával a súlyos laktacidózis elkerülhető. Vese funkció beszűkülés, kardiális elégtelenség, hypoxémiás állapotokban lehetőleg ne, vagy csak nagyon körültekintően, szoros kontroll mellett adjuk a szert.

A metformin – fő hatásának köszönhetően – hypoglikémiát ritkán okoz, így a diétás és életmódbeli intervenciók is biztonságosabban alkalmazhatóak, szorosabb diéta is kivitelezhető, amit a szer étvágy csökkentő hatása is nagymértékben segít. A monoterápia elégtelensége esetén pedig jól kombinálható a más hatás módú antidiabetikus kezelésekkel, beleértve az inzulin terápiát.

A kombináció során a választás egyéni mérlegelést igényel, amiben az említett ADA-EASD terápiás ajánlás csak a fő kereteket adja meg. Hangsúlyozni kell, hogy az ajánlás gyakori (3–4 havonkénti) kontroll mellett a 7%-ot meghaladó HgbA1C értékek esetén mindenképpen terápiás korrekciót tart szükségesnek, beleértve az életmódbeli és diétás célok megvalósulásának revízióját.

A metformin mellé javasolt kiegészítő terápia szulfanilurea, glitazon és bázis inzulin egyaránt lehet. A választáskor a kezelés várható hatékonyságát, költségeit, illetve a kombinációval járó többlet terhet és kockázatot (pl. hypoglikémia) figyelembe kell venni, a jó döntéshez. Hazánkban jelenleg a a metformin+szulfanilurea kombináció tekinthető általánosnak, ami hatékony, és nem drága terápia, de a β -sejtekre gyakorolt szekretagóg hatás a rezerv gyorsabb kimerüléséhez vezethet, ami az inzulin szubsztitúció szükségességét vetíti előre. Nem körültekintő alkalmazásakor gyakoriak lehetnek a hypoglikémiák.

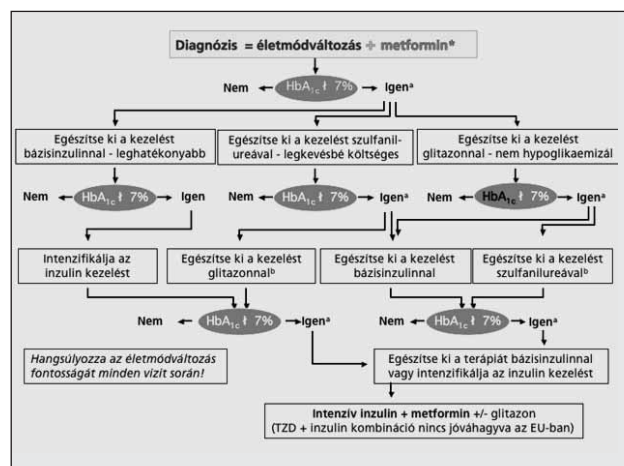
A metformin+glitazon kombináció a két szer inzulin rezisztencia csökkentő hatásait ötvözi, időben kezdve viszonylag hosszabb ideig őrizhető meg a β -sejtek funkciója. Ma már különböző dózissal fix kombinációkban is hozzáférhető, alkalmazásának a relatív magas ár szabgátat jelenleg. Új terápiás megközelítés a korai bázis inzulin terápia, illetve ennek metforminnal történő kombinációja, ami mind a hatékonyság, a komplex anyagcsere reguláció, mind a β -sejtek funkciójának megőrzése szempontjából figyelmet érdemel. Az új analóg bázis

inzulink további előnyökkel szolgálhatnak a hatékony terápia megvalósításában. A kezelés kényelmetlenségei, valamint pénzügyi okok miatt a betegek többsége elhárítja ennek korai alkalmazását.

Az inzulin szubsztitúciót esetenként ki kell terjesztenünk, napi többszöri adagolással a jó anyagcsere egyensúly eléréséhez. A metformin ilyenkor is fenntartható; – a kisebb inzulin igény mellett kiegyensúlyozottabb metabolikus állapotot biztosíthatunk, valamint jobban elkerülhetjük, vagy mérsékelhetjük a nem kívánatos súlygyarapodást.

A metformin klinikai alkalmazásának sokrétűsége 50 éves múltja ellenére még korántsem teljes. Klinikai vizsgálatok igazolják a 2. típusú diabetes mellitus prevenciójában betöltött potenciális hatékonyságát. A gyermekkori elhízás és ehhez társuló szénhidrát anyagcsere zavarok – a gyermekkori 2-es típusú diabetes – kezelésében a metformin-nak egyedülálló az indikációja. Jelenleg az eredeti Merckformin gyógyszer előirata tartalmazza ezt az indikációs kört.

1. ábra: A 2-es típusú diabetes kezelési algoritmus (ADA/EASD 2006.)



Ismert a metformin polycystás ovarium szindrómában és az ahhoz társuló glukoregulációs zavarokban betöltött szerepe. Adatok jelzik a nem alkoholos zsírmáj kezelésében várható előnyeit. Ez a retrovirális terápiában részesülő HIV pozitívokban kialakuló lipodisztrófia

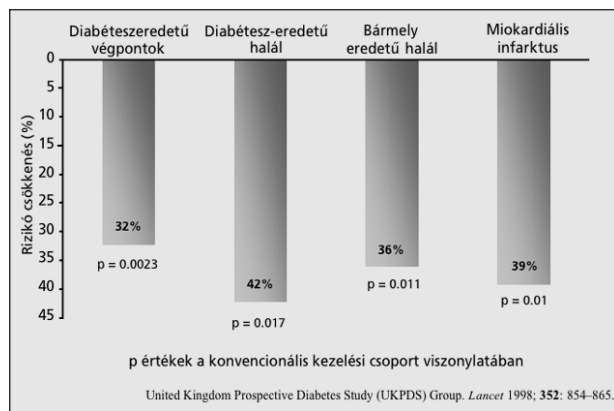
2. ábra: Metformin fő hatásai a 2-es típusú diabetes mellitusban

- | | |
|---|---|
| 1. Máj – glukoneogenezis | ↓ |
| 2/A. Perifériás inzulinérzékenységet | ↑ |
| B. Glukózfelhasználás | ↑ |
| 3. Testsúly | ↓ |
| (csökkenti az étvágyat, GI felszívódást mérsékli) | |
| 4. Atherogén dyslipidaemia | ↓ |
| (TGL, Össz.cholest. ↓, HDL-cholest. ↑) | |
| 5. Fibrinolízis | ↑ |
| 6. Endothel funkciók | ↑ |

kezelésében ma már komoly terápiás vonatkozással bír. A legújabb vizsgálatok pedig a metformin daganat ellenes hatásait is felvetik. Ezen újabb lehetőségek valós klinikai értékének megítéléséhez, az alkalmazhatósághoz azonban még számos vizsgálat szükséges.

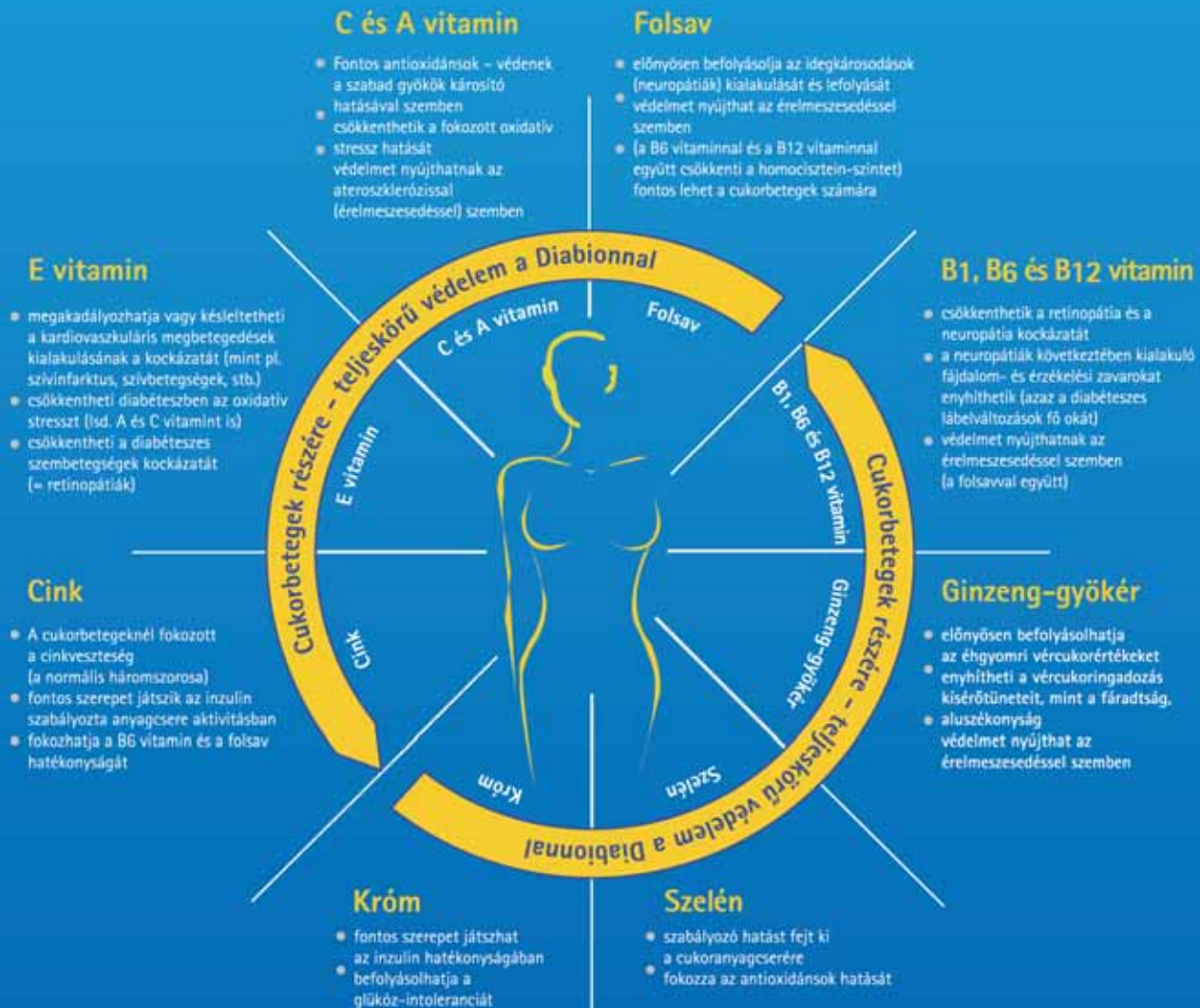
A metformin a 2-es típusú diabetes mellitus kezelésének azonban napjainkban az első, általánosan alkalmazandó terápiás eszköze.

3. ábra: A metformin terápia hatásai elhízott 2-es típusú diabeteses betegekben



Irodalom

- UK Prospective Diabetes Study Group (1998.) Effect of intensive blood glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes *Lancet*, 352, 854-865.
- Turner R.C., Cull C.A., Frighi V., Holman R.R. (1999.) Glycemic control with diet, sulphonylurea, metformin or ins in patients with type 2. diabetes mellitus: Progressive requirement for multiple therapies. *JAMA* 281., 2005-2012.
- Haffner S.M., Lehto S., Ronnema T., Pyorala K. Laakso M.: Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardia infarction. *NEJM* 229-234.
- Diabetes Prevention Research Group (1999.) The Diabetes Prevention Program. Effects of withdrawal from metformin ont he development of diabetes in DPP. *Diabetes Care* 22, 977-980.
- Winkler G., Baranya É.: A vércukorszökkentés stratégiája a 2-es típusú diabetesben. *Diabetologia Hungarica* 14. (No.4.) 2006.; 289-299.
- Nathan D.M., Busa J.B., Davidson M.B., Heine R.J., Holman R.R., Shervin R., Zinman B.: Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy (ADA/EASD) *Diabetologia* (2006.) 49:1711-1721.
- Diabetes mellitus. Elmélet és Klinikum. Szerk.: Dr. Halmos Tamás, Dr. Jermendy György, Medicina Könyvkiadó (2002.)
- Metformin-The Gold Standard. Scientific Handbook. Ed.: Bailey C.J., Campbell I.W., Chan J.C.N., Davidson J.A., Howlett H.C.S., Ritz P. (J.Wiley & Sons, 2007.)
- Alberti K.G., Zimmet P., Shaw J.: International Diabetes Federation: a consensus on Type 2 diabetes prevention. *Diabetic Medicine* 24, 451-463.
- Blonde L., Dailey G.E., Jabbour S.A., Reasnes Ch.A., Mills D.J.: Gastrointestinal tolerability of extended-release metformin tablets compared to immediate-release metformin tablets: results of a retrospective cohort study. *Current Med.Res. and Options* (2004.) Vol.20. No.4. 565-572.



A Merck nemzetközi szinten vezető a cukorbetegség kezelésében!

További információért olvassa el a részletes Tájékoztatót!

Merck Kft – Consumer Health Care • 1113 Budapest, Bocskai út 134-146. • Tel.: 463-8100 • Fax: 463-8174

E-mail: chc@merck.hu • www.merck.hu • www.diabion.hu

Speciális – gyógyászati célra szánt – tápszer. Kapható a patikákban.

Diabion kapszula – a cukorbeteg vitamin