

Dr. Pálházi Gábor

AKARBÓZT (GLUCOBAY) SZEDŐ CSÖKKENT GLUKÓZTOLERANCIÁS BETEGEK 6 ÉVES KÖVETÉSE EGY HÁZIORVOSI PRAXISBAN

Háziorvosi Rendelő, Nagykarcsony

Bevezetés

A diabetes mellitus (DM) olyan trombogén és aterogén állapot, melyben a véralvadási paraméterek aktivációja és az érszövődmények kialakulása összefügg a posztprandiális vércukor emelkedés mértékével. A fiziológiástól eltérő vércukorszintek a szénhidrát anyagcsere kezdeti zavarát jelentik. Az IFG (impaired fasting glycaemia) az éhomi, az IGT (impaired glucose tolerance) az étkezést követő vércukornál magasabb, de a diabetes mellitus kritériumait el nem érő értékeket jelent. Az IGT és az IFG együttes megnevezése károsodott glukózreguláció (impaired glucose regulation) (17). Tekintettel arra, hogy mindkettő kardiovaszkuláris (CV) rizikótényező, de az IGT 2–3-szor rosszabb prognózist jelent, ennek szűrése és korai gondozása meghatározó a későbbi makroangiopátiás kockázat csökkentése szempontjából (1, 5, 6, 8, 13, 15). A DM szűrése, a rizikócsoportba tartozók figyelemmel kísérése alapellátási feladat, így a széleskörű szűrés, és a kiszűrt betegek további vezetése, diétás nevelése, a szükséges gyógyszerek beállítása is a háziorvosi praxisban lehet a leghatékonyabb (14). Tekintettel arra, hogy a DM terápiás algoritmusai az Európai és Amerikai Diabetes Társaság (EASD és ADA) ajánlásai alapján módosult, ez az akarbóz tartalmú készítmény felírhatóságának változását is maga után vonta. Érdekes ennek a hatóanyagoknak a helyét keresve áttekinteni egy több éves követéses vizsgálatot, mely, mivel egy praxis betegeit érinti, következtetések levonására nem alkalmas, csak a nagy vizsgálatok tapasztalatainak figyelembe vételével esetleg néhány gondolat felvetésére, illetve megbeszélésére.

Beteganyag és módszer

2001-ben DM irányában szűrővizsgálatot végeztünk egy háziorvosi praxis keretei között. DM szempontjából rizikócsoportba tartozó 300 személyből 14-nél 2TDM, 34-nél IFG és 15-nél IGT vált ismertté (1. ábra). A 15 IGT-s beteg közül a további követésből 1 együttműködés

hiányában kiesett. Eredetileg 8 beteg került az akarbóz (Glucobay) kezelésre beállított csoportba, de egy beteg mellékhatások miatt a gyógyszert nem tolerálta, ő a másik csoportba került át, így a követés 7 akarbózt is szedő, és 7 csak diéta- és életmód-terápiát folytató beteggel indult.

1. ábra Rizikószűrés és a vizsgálat tervezése

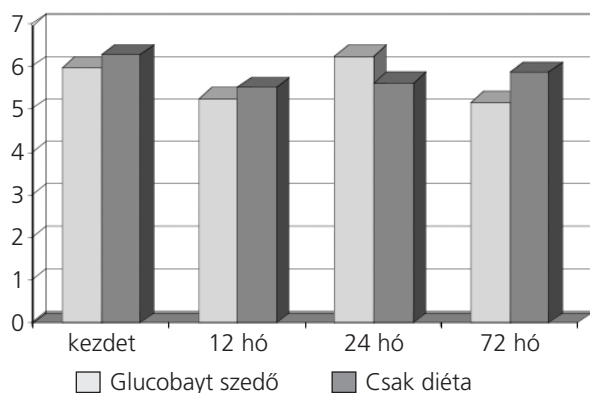


Eredmények

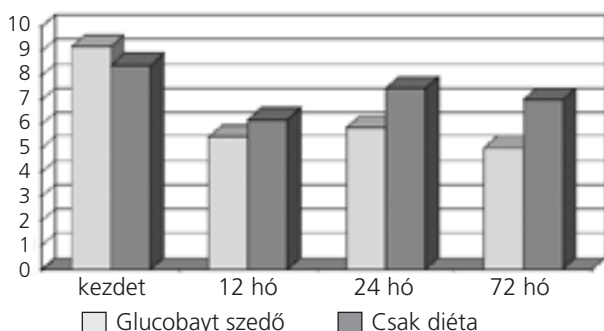
A 6 éves követési idő alatt az akarbózt szedők között 2 beteg (a követett 7 beteg 28%-a), míg a csak diétázó 5 beteg közül 3 (60%) lett cukorbeteg. Az átmenet ideje az előbbi csoportban 4,5 év, míg az utóbbiban 2,6 év volt. A 2TDM diagnózisa után szulfanilurea illetve inzulin alkalmazására került sor az akarbóz adása mellett. A kontrollcsoportban a követés ideje alatt 2 beteg elhunyt, más betegség miatt (malignus tumor, illetve oesophagus varix ruptura). Mellékhatások miatt a betegeink 12%-a hagyta el a gyógyszert, a többi beteg a vizsgálati időszak végéig (2007. évig) szedte 3x50 mg-os adagban. Ezután az IGT-s betegeknél az akarbóz adását beszüntettük. A követési idő végén az 5 akarbózt szedő betegnek az éhomi (2. ábra) és posztprandiális (3. ábra) vércukor-

EREDETI KÖZLEMÉNY

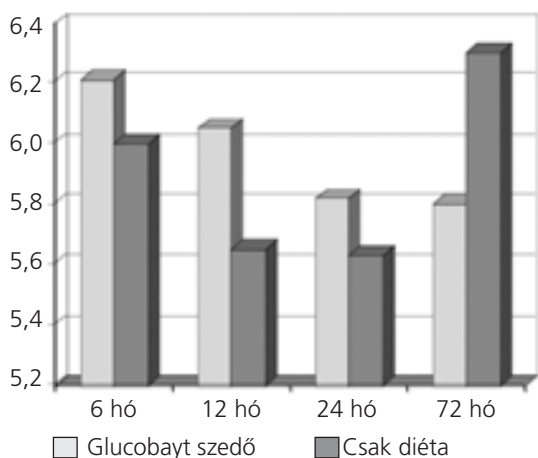
2. ábra Az éhomi vércukor változása



3. ábra Az étkezés utáni vércukor változása



4. ábra A HbA_{1c} változása



5. ábra A BMI változása

	Kezdet	12 hó	24 hó	72 hó
Glucobayt szedők	35,85	35,11	36,4	34,1
Glucobayt nem szedők	29,57	28,95	29,67	30,6

értéke, HbA_{1c} (4. ábra) és BMI (5. ábra) értéke csökkent, a kezdeti értékhez viszonyítva. A megmaradt 2 kontroll beteg posztprandiális vércukorértéke, HbA_{1c} és BMI értéke növekedett, éhomi vércukorértéke változatlan maradt.

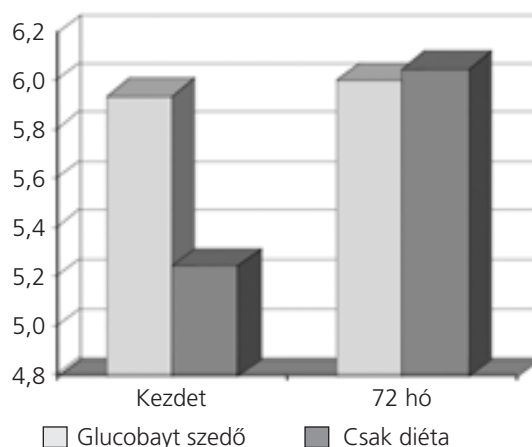
Megbeszélés

Az akarbóz egy keményítőhöz hasonló molekula, mely az ileumfal mikrovillusaiban található alfa-glukozidáz-hydroxiláz enzimet kompetitív antagonizmus révén reverzibilisen gátolja, ezáltal mérsékli, ill. elhúzódomá teszi az oligo- és diszacharidok átalakulását monoszacharidokká, malabsorptiót okoz (3). Lassítja az elfogyasztott szénhidrátok felszívódását. Fő hatása a posztprandiális vércukorszint csökkentése, és a vércukorszint-ingadozás kiegyenlítése (smoothing effect). Emellett fokozza a glukagon-like peptid elválasztást, melynek következménye az éhségérzet és az inzulin rezisztencia csökkenése (10). Az akarbóz segíti a béta sejtfunkció megőrzését, és az IGT – 2TDM átalakulást lassítja (1, 11, 12, 13, 16, 17). Emellett javítja az IGT-ből a normál glukóztolerancia visszaalakulását is (7). A 6 éves követési idő alatt a HbA_{1c} szint az akarbózt szedő csoportban egyenesen csökkenést mutatott, mely a követési idő végén is a normál tartományban maradt, míg a csak diétával kezelt csoportban átmeneti és 24 hónap után jelentős HbA_{1c} csökkenést követően hosszú távon a HbA_{1c} szint a kezdeti értéknél is magasabbra emelkedett (4. ábra). Ezt az adatot tartjuk vizsgálatunkban a legfontosabbnak.

A posztprandiális hyperglykaemia a CV kockázatot úgy fokozza, hogy az LDL oxidációja glykaemiafüggő, és az alvadási rendszerben trombogén irányú változások alakulnak ki, rövidül a fibrinogén fél életideje, fokozódik a trombinszintézis és a trombocita-aggregáció. Az így kialakuló sejtkárosító folyamatok összességében a hyperglykaemia mértékével összefüggő endotél-diszfunkcióhoz, és az oxidatív stressz fokozódásához vezetnek (13).

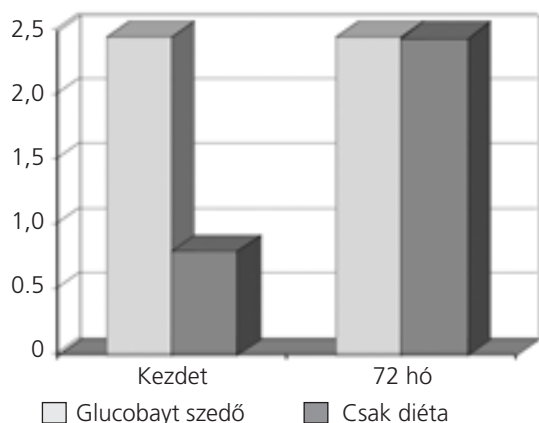
Az akarbóz kezelés a MERIA-7 vizsgálat szerint csökkenti a miokardiális infarktus kialakulását (64%-kal), szignifikánsan csökkenti az 1 és 2 órás posztprandiális vércukrot és az éhomi vércukrot is, csökkenti a HbA_{1c}-t (0,5–0,8%-kal), a trombinfragmens posztprandiális emelkedését, csökkenti a D-dimer koncentrációját, a testsúlyt és a szisztolés vérnyomást (12, 13, 15). Javítja

6. ábra A koleszterinszint változása



a lipid-paramétereket, emeli a HDL-koleszterint, és csökkenti az LDL-koleszterin és a triglicerid szintjét (9). Kis esetszámú vizsgálatunkban nagy CV esemény egyik betegcsoportban sem következett be, a koleszterin- (6. ábra) és triglicerid-szint (7. ábra) az akarbózt szedő csoportban lényegében nem változott, de a kontroll-csoportban a kezdeti kedvezőbb értékről jelentős növekedést mutatott. A vérnyomás változásában a két vizsgált csoport között nem volt lényeges különbség, a csak diétával kezelt csoportban a 72 hónapos követési idő végén kismértékű diasztolés vérnyomás emelkedés volt (8. ábra). A BMI az akarbózt szedő csoportban kismértékű csökkenést, míg a kontroll-csoportban emelkedést mutatott.

7. ábra A triglicerid-szint változása

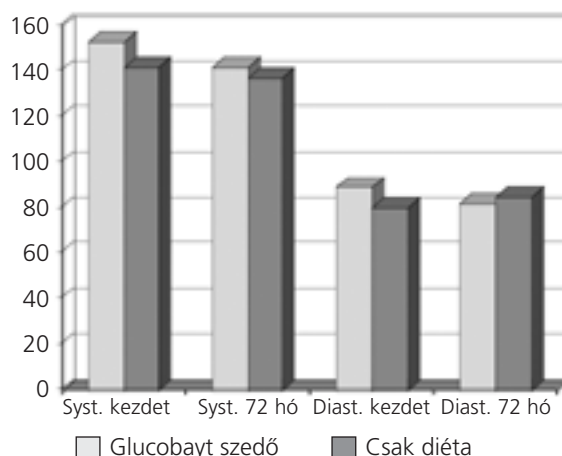


A gyógyszer mellékhatásai a puffadás, flatulencia, tenesmus, hasmenés. Oka, hogy a baktériumok a bélben lebontják az oligo- és diszacharidákat. Fokozatos adagemelés mellett a vékonybélben enzimindukció indul meg, így a mellékhatások gyakorisága és intenzitása csökken (12, 16). A betegek 31%-ban (17), más vizsgálatok eredménye alapján 20%-ban (16) a mellékhatások miatt a gyógyszert elhagyta. Vizsgálatunkban az akarbózt csak 12%-ban kellett mellékhatás miatt leállítani. Ennek oka lehet az igen lassú „panaszfüggő” adagemelés (volt olyan beteg, akinél a napi 150 mg-os mennyiséget 3 hónapon túl értük el, mivel panasz jelentkezése esetén csökkentettük az előző adagra újabb két heti időtartamra), valamint, hogy a szakirodalomban jelzett vizsgálatokban a 3x100 mg-os adagolást érték el, bár az is megjegyzendő, hogy a gyógyszer elhagyását mindig a kezdeti stádiumban jelentkező jelentős tünetek okozták, napi 150 mg-os mennyiségnél már lényegében minden beteg panaszmentes volt, illetve az enyhe tünetekkel együtt élt, azokat megszokta. A STOP-NIDDM vizsgálat eredményei alapján az új hipertónia kialakulása 34%-kal, az AMI 91%-kal, bármely CV esemény kialakulása 49%-kal csökken (9, 11, 12, 17).

Mint a bevezetésben említettük, az akarbóz megváltozott rendelkezése az ADA és az EASD konszenzusos terápiás algoritmusának eredménye (2), mely az ADA

álláspontját tükrözi, és a posztprandiális hyperglykaemia csökkentésének szükségességét nem veszi figyelembe. Megjegyzendő, hogy az Egyesült Államokban az OGTT elvégzését sem javasolják (12). Így továbbra sem rendelkezzünk olyan készítményekkel, melyek a rizikócsoportokat célozzák, és a prediabetes stádiumában hatva késleltetnék a DM kialakulását.

8. ábra Avérnyomás változása



Fontos, hogy a krónikus betegségek gondozásának szükségessége mellett ismételten felhívjuk a figyelmet a rizikócsoportba tartozók szűrővizsgálatára is, mivel a sok DM mellett jelentős számú prediabetesre is fény derült, amellyel, hogy a praxisban a vizsgálat idején már 5 éve következetesen felépített diabetes gondozás volt. A prediabeteses betegek követése, ismételt oktatása (diéta és mozgás szükségességének hangsúlyozása), és a DM kialakulása után időben elkezdett gyógyszeres kezelés az alapellátás fontos feladata. A prediabetes az a stádium, amikor megfontolandó a természetgyógyászati lehetőségek (bio-krom) alkalmazása. Az ehhez szükséges stratégia kialakításához diabetológus, háziorvos és természetgyógyász szoros együttműködésére lenne szükség.

Kockázatbecslés után a dizlipidémia kezelése, a diabetogén gyógyszerek lehetőség szerinti kerülése, a vérnyomás kezelése és mikroalbuminúria fennállása esetén ACE-gátlók, illetve ARB-k alkalmazása (elsősorban a telmisartan, ismert PPAR-gamma aktiváló hatása miatt, mellyel csökkenti az inzulin-rezisztenciát, így késleltetheti a DM kialakulását, illetve a betegség súlyosbodását lassíthatja). Ha diuretikum adása szükséges, az indapamid előnyben részesítendő (1). Ismert az imidazolin I1 receptor agonista rilmenidin kedvező hatása az inzulin-rezisztenciára, a terápia választásakor ezt is figyelembe lehet venni, különösen a fokozott szimpatikus tónusú betegeknél (4).

ÖSSZEFOGLALÁS

Az akarbóz az alfa-glukozidáz enzim gátlásával lassítja

az oligoszacharidok lebontását, és csökkenti a posztprandiális vércukor emelkedését. A nagy esetszámú vizsgálatok alapján vazoprotektív és kardioprotektív hatású, csökkent glukóz toleranciában a diabétesz kialakulását megelőzi, illetve késlelteti. Egy háziorvosi praxis keretei között végzett kis esetszámú vizsgálatban ezzel megegyező eredmények születtek. A jelenlegi szabályozás szerint sem csökkent glukóz toleranciában, sem a terápiás algoritmus szerint cukorbetegségben a kezdeti stádiumban első gyógyszerként nem javasolt az adása. Ezért a háziorvosi praxisban igen fontos a rizikó-csoport szűrővizsgálata során felfedezett, a prediabétesz stádiumában lévő betegek folyamatos követése, a diéta oktatása, a mozgás szükségességének hangsúlyozása, és a társbetegségeknek a diabétesz kialakulását késleltető kezelésének megtervezése.

IRODALOM

1. A diabetes mellitus kórismézése, a cukorbetegség kezelése és gondozása felnőttkorban. A Magyar Diabetes Társaság szakmai irányelve, 2005. (szerk.: Jermendy Gy.) Útmutató, 2007/1. 9-61. Medition
2. Gerő L.: A 2-es típusú cukorbetegség kezelése: közös európai/amerikai ajánlás és a hazai terápiás szokások összehasonlítása. Háziorvos Továbbképző Szemle (13) 352-358. 2008.
3. Gerő L.: Fejlődés az orális antidiabetikumok területén. Magyar Belorvosi Archivum (LIX) Suppl. 3. 58-64. 2006.
4. Gerő L., Jermendy Gy., Kempler P.: Diabéteszhez társuló kóros állapotok/kísérő betegségek kezelése. Felnőttkori diabétesz mellitus (szerk.: Jermendy Gy.) Docindex, 2006.
5. Halmos T.: A 2-es típusú cukorbetegség holisztikus szemléletű terápiája. Háziorvos Továbbképző Szemle (7) 94-100. 2002.
6. Hidvégi T.: A diabétesz megelőzésének lehetőségei. In: Diabétiológia. 85. Docindex, 2006.
7. Jermendy Gy.: Tényeken alapuló cukorbeteg-gondozás. 370-378. Medicina Budapest, 2005.
8. Kempler P.: A postprandiális hyperglykaemia és a cardiovascularis kockázat összefüggései. Diabétiologia Hungarica 13. Suppl. 3. 5-11. 2005.
9. Kempler P.: Az acarbose a 2-es típusú diabétesz prevenciójában és kezelésében: a vasoprotektív hatás bizonyítékai. Családorvosi Fórum 2005/10. 4-7.
10. Kempler P.: Az alfa-glukozidáz gátló acarbose (Glucobay) helye a cukorbetegség kezelésében. Háziorvos Továbbképző Szemle (7) 66-67. 2002.
11. Kempler P.: Megelőzhető-e acarbose (Glucobay) adásával a 2-es típusú cukorbetegség? A STOP-NIDDM vizsgálat. Háziorvos Továbbképző Szemle (7) 444-445. 2002.
12. Kempler P.: Megváltozott-e a 2-es típusú cukorbetegség patofiziológiája, avagy az acarbose esete az új OEP finanszírozással. Háziorvos Továbbképző Szemle (13) 339-345. 2008.
13. Kempler P.: Vazoprotektív hatású szer-e az acarbose? Háziorvos Továbbképző Szemle (12) 144-151. 2007.
14. Maros Z., Kempler P., Nyirati G.: A csökkent glucose tolerancia acarbose kezelése. Praxis 8/7. 33-37. 1999.
15. Nathan, DM et al.: A hyperglykaemia kezelése 2-es típusú diabéteszben – konszenzuson alapuló algoritmus a terápia megkezdésére és a kezelés változtatására. ADA és EASD állásfoglalása. Útmutató, 2007/1. 62-76. Medition
16. Pogátsa G.: Oralis antidiabetikumok. In: Diabétesz mellitus (szerk.: Halmos T., Jermendy Gy.) 275-277. Medicina Budapest, 2002.
17. Valensi, P. et al.: Pre-diabétes essential action: a European perspective. Diabetes Metabolism 31. 606-620. 2005.

MÁOTE VÁNDORGYŰLÉS

2008. OKTÓBER 10-12.

SIÓFOK

HOTEL PANORÁMA

**MAGYAR ÁLTALÁNOS ORVOSOK
ORSZÁGOS EGYESÜLETE, MAOTE KFT.**