

# A macroangiopathiás szövődmények kivédésének lehetőségei 2-es típusú diabetes mellitusban

## Összefoglalás

A diabeteses macroangiopathia szignifikánsan növeli a cardiovascularis mortalitást, és ezzel jelentősen csökkenti a 2-es típusú cukorbetegség várható élettartamát. A macroangiopathia diabetica kialakulásában 4 fő rizikótényező szerepel: a hyperglykaemia, a hypertonia, a diabeteses dyslipidaemia és a fokozott thrombosis-hajlam. Szerző a terápiás lehetőségeket tekinti át, kiemelve az egyes gyógyszerek és terápiás sémák hatékonyságát a cardiovascularis rizikó csökkentésében.

### A diabeteses macroangiopathia jelentősége

A 2-es típusú diabeteses betegek 75-80%-ának idő előtti halálát a cukorbetegség valamilyen macrovascularis szövődménye okozza. E betegeken a stroke 3-szor, a koszorúérhalálozás 3-5-ször, az alsóvégtagi (nem-traumás) amputáció pedig mintegy 15-20-szor gyakoribb, mint a nem-diabeteses egyéneken. Ugyanakkor a cukorbetegeseken a vascularis katasztrófáknak nemcsak a gyakorisága, hanem a kimenetele is szignifikánsan súlyosabb, mint a nem-diabeteses személyeken. Így pl. Haffner és mtsai az első myocardialis infarctus után 7 éven át követve betegeiket, a re-infarctust 2,5-szer gyakoribbnak találták a diabeteses, mint a nem-diabeteses csoportban<sup>1</sup>. Az OASIS regiszter adatai szerint instabil anginában és non-Q infarctusban – azonos súlyosságú klinikai tünetek mellett – a diabetes 57%-kal növelte a halálozás kockázatát<sup>2</sup>. A GISSI-2 vizsgálatban a thrombolyticus kezelésben részesült infarctusos betegeken a cukorbetegség a férfiakon másfélszeresre, a nőknél közel kétszeresre növelte a halálozás kockázatát a nem-diabeteses betegekéhez képest. Egy finnországi tanulmány szerint myocardialis infarctusos betegek rö-

vid távú (4 héten belüli) halálozási rátáját másfélszeresre, hosszú távú (5 éves) halálozási rátáját pedig több mint kétszeresre növelte az egyidejűleg fennálló diabetes<sup>3</sup>.

Nem-diabeteses populációban a menopauza előtt a nők cardiovascularis kockázata kb. 50%-kal kisebb, mint a hasonló korú férfiaké. A cukorbetegség felfüggeszti ezt a nemkülönbséget, mivel a férfiakon kétszeresre, a nőknél viszont négyszeresre növeli a vascularis kockázatot, s ezzel a nők „utolériák” a férfiak cardiovascularis rizikóját. Cukorbetegség fennállása esetén nemcsak a coronaria-események gyakorisága, hanem azok kimenetele is kedvezőtlenebb a nőknél, mint a férfiakon. Hasonló a helyzet a stroke és a perifériás okkluzív verőér-betegségek terén is. A 2-es típusú cukorbetegség fennállása átlagosan 3-szorosra, de a fiatalabb (55 év alatti) betegeken több mint 10-szeresre növeli a stroke kockázatát.<sup>4</sup> Kedvezőtlenebb a stroke kimenetele is: a nem-diabeteses betegekhez képest kétszeresre nő az újabb stroke, és háromszorosra a dementia kialakulásának kockázata.

A Framingham tanulmány adatai szerint a claudicatio kialakulásának kockázata diabeteses férfiakon 3,5-ször, nőknél 8,6-szor magasabb, mint a hasonló életkorú, de nem-diabeteses betegeken.<sup>5</sup> Gyakoribb az infrapopliteális elzáródás és az érfal calcificatioja is.

### A macroangiopathia kialakulásának okai

A diabeteses macroangiopathia lényegében korán kifejlődő atherosclerosis. Ezért a fő rizikótényezők is azonosak az atherosclerosis kockázati tényezőivel: a hyperglykaemia, a hypertonia, a dyslipidaemia és a hypercoagulabilitás. Újabb felismert rizikótényezők közé tartozik még pl. a magas homocystein- és leptin-szint, de ezen újabb tényezők károsító hatásának mechanizmusa még nem minden részletében tisztázott. Ezért a jelen közleményben csak a 4 fő rizikótényező kezelésével foglalkozom.

A krónikusan emelkedett vércu-

korszint ún. advanced glycosylated endproduct (AGE) képződéséhez vezet. Ezek a végtermékek kóros kereszt-kötéseket létesítenek, pl. a struktúrfehérjék között, és denaturálják azokat. Másrészt hatásukra növekszik a szabad gyökök mennyisége, amely végső soron szintén szövetroncsoló hatású. Az oxidatív gyökök a NO-t toxicus vegyületté, peroxinittré alakítják, s ezzel a szervezet egyik legfontosabb vasodilatatív anyaga válik hatástalanná, s túlsúlyba kerülnek a vasoconstrictor elemek. A hypertonia az ún. shear stressz („nyíró erő”) révén károsítja az érfalat. A diabeteses dyslipidaemia egyik lényeges eleme, hogy a triglyceridben dús endogén lipoproteinek (VLDL, IDL) felszaporodnak, hatásukra pedig növekszik a small dense LDL részecskék mennyisége. Ezek a részecskék a macrophagokban felhalmozódnak, majd velük együtt a subintimális térben lerakódva kialakítják a koleszterinben dús „soft plakk”-ot. Ezen kívül könnyen oxidálódnak, s az oxidált LDL toxikus az endothel sejtekre. A magas triglycerid-szint egyúttal növeli bizonyos alvadási faktorok mennyiségét, s csökkenti a fibrinolysist, azaz a haemostatis egyensúlya a thrombus-képződés felé tolódik el. Mindezen folyamatok következménye a koleszterinben dús plakkok felszaporodása, az érfal rigiditásának növekedése és a lumenének szűkülése, majd előbb-utóbb a plakk berepedése, thrombus-képződés, majd végül is a lumen elzáródása.

(A közlemény korlátozott terjedelme miatt az athero-thromboticus folyamat kórélettani és biokémiai részleteit illetően kézikönyvekre utalok).

Az utóbbi évek egyik tanulságos megfigyelése volt, hogy már egy rövid időtartamú (pl. posztprandiális kialakuló) hyperglykaemiás hullám is több olyan átmeneti biokémiai eltérést okoz, amely fokozza az atheroscleroticus plakk és a thrombosis kialakulását. Már néhány órás vércukorszint-emelkedés is laboratóriumi mérhetően fokozza az AGE-termelődést. A vércukorszint emelkedését triglyceridszint-emelkedés

Prof. Dr. Gerő László  
Semmelweis Egyetem  
I. Belgyógyászati Klinika,  
1083 Budapest, Korányi Sándor u. 2/a.

kíséri, amely általában magasabb és elhúzódóbb, mint a nem-diabetesek egyénekben. Mindezzel párhuzamosan kimutatható egy thrombin generációs hullám is, amely az endothel funkció hyperglykaemia okozta akut károsodásával függ össze. Cukorbetegségben a „posztprandiális állapot” tehát egy komplex anyagcsere-kisiklás, amelyet az athero-thromboticus tényezők több órán át tartó túlsúlya jellemez. *Zilversmit* 30 évvel ezelőtt írt munkája: „Atherogenesis: a postprandial phenomenon” egyre igazotabbnak látszik. Nagy beteganyagban végzett tanulmányok bizonyították, hogy a cardiovascularis halálozás elsősorban a posztprandiális vércukorszinttel mutat szignifikáns összefüggést.<sup>6</sup>

#### A diabetese macroangiopathia kivédésének lehetőségei

A leírtakból következik, hogy a diabetese macroangiopathia terápiája nem szorítkozhat csupán a vércukorszint csökkentésére. Csak a négy fő rizikótényező hatékony kezelésétől várható a nagyér-szövődmények gyakoriságának csökkenése.

A 2-es típusú cukorbetegség minden pathológiás komponensének (és megelőzésének is!) elsőként alkalmazandó terápiája az életmód változtatás. Ez magában kell, hogy foglalja a szénhidrát- és kalóriaszegény étkezést, a diéta kvalitatív változtatásait (alacsony glykaemiás indexű szénhidrátok, egyszerűen telítetlen zsírsavak, növényi rostok preferenciált fogyasztása), a dohányzás elhagyását, valamint a rendszeres testmozgást. Utóbbinak természetesen az adott egyénre adaptálni kell lennie, de könnyű testmozgásra, pl. rendszeres sétára még az idős nyugdíjas beteg is képes, ez csupán motiváció kérdése. Az életmód változtatás terápiás haszna egyrészt nyilvánvaló, másrészt az utóbbi időben néhány nagy klinikai tanulmány is publikálásra került, amelyek statisztikailag értékelhetően bizonyították az életmód változtatás jótékony hatásait mind a diabetes kifejlődésére, mind a cukorbetegség cardiovascularis szövődményeire.<sup>7,8</sup>

Szomorú mindennapos klinikai tapasztalat, hogy betegek többségén az életmód változtatás vagy egyáltalán nem, vagy csak átmeneti ideig realizálható. Emiatt az esetek többségében gyógyszeres beavatkozásra is szükség van.

#### A vércukorszint csökkentésének gyógyszeres lehetőségei

A 2-es típusú diabetes mellitus kezelésében mind a glukóz intesztinális felszívódását gátló, mind az inzulin rezisztenciát csökkentő, mind pedig az inzulin szekrécióját fokozó „szekretagóg” szerek egyaránt alkalmazhatók. Az indikáció függ a beteg testsúlyától, valamint attól, hogy az éhomi vagy a posztprandiális vércukorszint emelkedése a domináló eltérés.

Amennyiben (a betegség korai fázisában) csak a posztprandiális vércukorszint emelkedett, úgy első szerként *acarbose* adható. Az *acarbose* a komplex szénhidrátok emésztésének gátlásával lassítja azok felszívódását, és ezzel „ellapítja” az étkezést követő vércukor-csúcsot. Így egyúttal kisebb mértékű lesz az inzulin kiáramlás is, azaz a szernek nemcsak vércukorcsökkentő, hanem béta-sejt kímélő hatása is van.

Ha csak a posztprandiális vércukorszint magas, és a beteg nem tolerálja az *acarbose*t, akkor első kezelésként prompt hatású inzulin szekretagóg készítmény (*repaglinid*, *nateglinid*) adása tanácsolható.

Amennyiben a beteg erősen elhízott, és mind az éhomi, mind a posztprandiális vércukorszint magas, úgy első gyógyszeres kezelésként *metformin* ajánlható. A UKPDS eredményei szerint a *metformin* monoterápiában részesült betegek relatív kockázata minden vizsgált végpontra nézve (micro- és macrovascularis szövődmények kifejlődése, diabetes-szel összefüggő halálozás, ösztromortalitás) szignifikánsan csökkent. Az egyes végpontok relatív kockázatának csökkenése 32-42% között volt ( $p < 0,01-0,002$ ). Ilyen szempontból a *metformin* monoterápia eredményei felülmúlták mind a sulfanylurea, mind az inzulin kezelés eredményeit. Meg kell még jegyeznünk, hogy mind az *acarbose*, mind a *metformin* gátolni képes a csökkent glukóz tolerancia (impaired glucose tolerance, IGT) átalakulását manifeszt diabetesbe.<sup>9,10</sup>

Ha a *metformin* monoterápiával nem sikerül a szénhidrát-anyagcsere rendezni, úgy kombinációs kezelés bevezetése szükséges. Ez történhet *glitazon* készítmény hozzáadásával –de magas árát idős betegek jelentős része nem tudja megfizetni. Ezért a mindennapi gyakorlatban

ilyen esetekben szekretagóg készítményt alkalmazunk. Célszerű lenne előnyben részesíteni a már említett prompt hatású készítményeket, mivel ezek csökkentik a legjobban a posztprandiális vércukorszintet, ugyanakkor nem okoznak késői hypoglykaemiát és kevésbé növelik a testsúlyt, mint a sulfanylureák<sup>11</sup>. Mind a repaglinid, mind a nateglinid jól kombinálható metforminnal, és a vércukorcsökkenés szignifikánsan nagyobb mértékű, mint bármelyik szerrel monoterápiában. E két prompt hatású szekretagóg készítménynek tehát számos előnyös tulajdonsága van, széleskörű hazai alkalmazásuknak egyetlen akadálya szintén a viszonylag magas ár.

A sulfanylureák jelentik a szekretagóg készítmények másik, mind a mai napig legelterjedtebben használt csoportját. Nincs konszenzus arra nézve, hogy a számos sulfanylurea készítmény közül melyiket részesítsük előnyben, de néhány szempontot érdemes figyelembe venni. A sulfanylureák általában elhúzódóan növelik az inzulin szekréciót (éppen ez az oka a gyakori késői hypoglykaemiás reakcióknak és a testsúly növekedésének), de a legelhúzódóbb hatású kétségkívül a glibenclamid. A *gliclazid* fokozza a korai inzulin szekréciót is, ezenkívül további előnye, hogy – szemben a glibenclamiddal – kizárólag a béta-sejtek ATP-dependens K-csatornához kötődik, a szívizomsejtek és az érfal K-csatornához nem<sup>11</sup>. Ezért nincsenek hátrányos cardialis hatásai, azaz nem függeszti fel az ún. ischaemiás prekondicionálást, nem növeli a coronaria rezisztenciát, stb. Előnyök még a haemostasisra kifejtett és antioxidatív hatásai is. A *glimepirid*nek ugyan van negatív cardiovascularis hatása, de ez szignifikánsan kisebb mértékű, mint a glibenclamidé. Ugyanakkor ez a készítmény rendelkezik a legkifejettebb extra-pancreatikus hatásokkal – ezért a leginkább béta-sejt kímélő. A *gliquidon* speciális előnye, hogy veseelégtelenségben is adható (a sulfanylureák differenciált alkalmazásának további részleteit illetően hazai összefoglaló munkára utalok)<sup>12</sup>.

A 2-es típusú cukorbetegség többsége 10-15 éves tablettás kezelés után „rezisztenssé” válik a sulfanylurea kezelésre, azaz a készítmények már nem képesek annyi inzulint mobilizálni, amennyi elegendő lenne az in-

zulin rezisztencia kompenzálására és a vércukorszint megfelelő mértékű csökkentésére. Ennek oka az ún. glukotoxicitás. Mindig meg kell természetesen vizsgálnunk, hogy nincs-e valamilyen egyéb ok (infekció, pajzsmirigy funkciózavar, nagy mennyiségű thiazid vagy béta-blokkoló szedése, stb.) a késői sulfanylurea rezisztencia hátterében. Ha nincs, akkor nem szabad késlekedni az inzulin kezelés bevezetésével!

Idős betegeken gyakran alkalmazzuk az ún. „bed time” inzulinkezelést. Ez a kezelés egyszerű, és alkalmas arra, hogy az idős beteg lelkileg megszokja az inzulinkezelést, az öninjekciózást, viszont hosszútávon általában nem biztosít optimális anyagcsere egyensúlyt. Ezért a betegek többségén előbb-utóbb napi kétszeri inzulin adására kell áttérni. Ez tekinthető ma az időskorú 2-es típusú cukorbetegség alapkezelésének. Jelentősen egyszerűsíti a kezelést, ha olyan előkevert készítményeket alkalmazunk, amelyekben megfelelő mennyiségű, pl. 20-40% gyors hatású, és 60-80% elhúzó hatású komponens van, azaz nem kell több készítményt összeszívni egy azonos fecskendőbe.

Ha a 2-es típusú cukorbetegség viszonylag fiatal korban kell már inzulint alkalmazni, vagy ha az inzulin igény nagy, vagy ha súlyos vascularis szövődmény áll fenn, célszerű bevezetni az intenzív inzulinkezelést. A KUMAMOTO tanulmány igazolta, hogy az intenzív inzulin kezelés a 2-es típusú cukorbetegségeken is csökkenti a vascularis komplikációk kockázatát. Másrészt, vascularis katasztrófa esetén érdemes intenzív inzulinkezelést alkalmazni. A DIGAMI tanulmány bizonyította, pl. a myocardialis infarctusnak mind a rövid, mind a hosszú távú kimenetele lényegesen kedvezőbb, ha a beteg legalább az akut szakban intenzív inzulin terápiában részesült.

Mennyit ér a jobb vércukor kontroll a macroangiopathiás szövődmények kivédése szempontjából? A UKPDS eredményeinek utólagos analízise szerint a HbA1c 1%-os csökkenése az összevont vascularis végpontok relatív kockázatának 21%-os csökkenését eredményezte (95% CI: 17-24%,  $P < 0,0001$ ). Ugyanezen analízis szerint a myocardialis infarctus kockázatának csökkenése 14% (95% CI: 8-21%,  $P < 0,0001$ ). Mindez egyértelműen bizonyítja a jobb vércukor kontroll fontosságát – még akkor is,

ha a UKPDS-ben a myocardialis infarctus kockázata nem csökkent szignifikánsan a jobb vércukor beállítás mellett ( $P = 0,052$ , de a különbség csak 0,9% volt az intenzív és a konvencionálisan kezelt csoport medián HbA1c értékei között).

#### A hypertonia kezelése diabetesben

Ismert tény, hogy a 2-es típusú diabetes kezdetén a betegeknek mintegy fele, 10-15 év múlva már 75-80% a hypertoniás. Az MRFIT tanulmány adatai szerint a magasvérnyomás 2-3-szorosra növeli a diabeteses betegek amúgy is magas koszorúérhalálózását. A diabeteshez társult hypertonia adekvát kezelése tehát alapvető a késői érszövődmények kivédése szempontjából.

A cukorbetegségben alkalmazott antihypertenzív gyógyszerekkel kapcsolatban a legtöbb kedvező megfigyelést az angiotenzin-convertáló-enzim (ACE)-inhibitorokkal tették. Számos vizsgálat igazolta, hogy az ACE-inhibitorok mind a micro-, mind a macroangiopathiás szövődmények progresszióját, illetve kialakulásuk kockázatát csökkenteni képesek.

A GISSI-3 vizsgálatban az akut szívinfarctusban 24 órán belül elkezdett ACE-gátló kezelés az első hat hétben szignifikánsan csökkentette a halálózást, és e terápia kedvező hatása még 4 év után is megmutatkozott. Érdekes megfigyelés volt, hogy a diabeteses alcsoportban (mintegy háromezer betegen) az eredmények még jobbak voltak, mint a nem-diabeteses személyeken, s ez a jó eredmény független volt attól, hogy a cukorbeteg hypertoniás volt, vagy nem<sup>9</sup>. Hasonlóan előnyösebb volt az ACE-inhibitor kezelés a diabeteses alcsoportokban a SAVE és a TRACE vizsgálatokban is, amelyekben balkamra-elégtelenséggel társult myocardialis infarctusban alkalmazták a captoprilt illetve a trandolapril. Ugyan ezt figyelték meg a CAPPP tanulmányban is, ahol a captopril a diabeteses alcsoportban ( $n = 572$ ) szignifikánsan nagyobb mértékben ( $P = 0,002-0,03$ ) csökkentette az infarctus, valamint az összes cardialis esemény kockázatát, mint a béta-blokkoló illetve a thiazid diuretikum.

A HOPE vizsgálatban összesen 9297 beteg vascularis eseményeit követték ramipril kezelés során. A betegek közül 3678 (kb. 40%) volt diabeteses, a rájuk vonatkozó eredményeket a

MICRO-HOPE tanulmányban foglalták össze. Eszerint – a placebóval kezelt kontroll csoporthoz képest – a szívinfarctus relatív kockázata 22%-kal, a stroke kockázata 33%-kal, a cardiovascularis halálózása 37%-kal, az össz-halálózása pedig 24%-kal csökkent ( $p < 0,01-0,0001$ ). Ezek az eredmények vagy azonosak voltak a nem-diabeteses csoport eredményeivel, vagy felülmúlták azokat.

A HOPE vizsgálat másik kiegészítése a SECURE tanulmány volt. Ebben a vizsgálatban a carotis artéria falának intima-media vastagodását követték a ramipril kezelés alatt. A tanulmány igazolta, hogy a carotis artéria intima-media vastagsága szignifikánsan kisebb mértékben nőtt a ramipril terápia során, mint a kontroll csoportban. Mindez egyformán igaznak bizonyult a diabeteses és a nem-diabeteses egyénekre is.

Amennyiben az ACE-inhibitor kezelést a beteg nem tolerálja (pl. a kínzó, száraz köhögés miatt, ami a betegek 5-7%-án fordul elő), akkor angiotenzin-II receptor-1 blokkoló adása jöhet szóba. A LIFE vizsgálatban a diabeteses alcsoportban ( $n = 1195$ , a teljes beteganyag 13%-a) a losartan kezelés szignifikánsan csökkentette a cardiovascularis és az össz-mortalitást az atenolollal kezelt betegcsoporttal szemben – annak ellenére, hogy a vérnyomás azonos mértékben csökkent a két csoportban<sup>13</sup>.

Itt kell megjegyeznünk, hogy mind az ACE-inhibitorok, mind a receptor-1 blokkolók szignifikánsan nagyobb mértékben csökkentik a vascularis komplikációkat, mint ami a vérnyomás-csökkenésből várható lenne. Mind ez aláhúzza az angiotenzin-II szerepét az atheroscleroticus folyamatok kialakulásában.

Az eddigi tanulmányok alapján a fenti két gyógyszer csoport egyenértékűnek látszik a macroangiopathiás szövődmények kivédése szempontjából, bár az ACE-inhibitorokra nézve több kedvező adatot publikáltak. E gyógyszerek itthoni ára is lényegesen kedvezőbb, mint az AT-II receptor-1 blokkolóké. Éppen ezért, ha egy beteg az ACE-inhibitor készítményt nem tolerálja, a receptor-blokkolót pedig nem tudja megfizetni (ami hazánkban egy reális veszély), akkor akár első szerként Ca-csatorna blokkoló is adható.

A HOT tanulmányban, amelyben 1501 diabeteses beteg is szerepelt, a teljes beteganyagot randomszerűen



3 csoportba osztották: az egyes csoportokban a diasztolés vérnyomás célértéke <90, <85 <80 Hgmm volt. Az alapkezelésre alkalmazott Ca-csatorna blokkoló szer a felodipin volt. Ezen kívül, mindhárom csoporton belül a betegek egyik fele aspirint is szedett. A 4 éves követés végén abban a csoportban, ahol az elért átlagos vérnyomás 139,7/81,1 Hgmm volt, a cardiovascularis események és mortalitás mintegy 50%-kal csökkent. Ennél alacsonyabb vérnyomás már nem eredményezett további mortalitás-csökkenést – de növekedést sem (tehát a korábban gyakran hivatkozott „J-típusú” összefüggést, azaz a halálozás paradox növekedését a „túl jó” vérnyomás értékek mellett ez a tanulmány nem igazolta). Az aspirin kezelés a coronaria-események további 15%-os csökkenését eredményezte – de a nem-halálos vérzések száma növekedett az aspirint szedők között. A *HOT tanulmány* – a UKPDS vizsgálattal egyetértésben – azt is igazolta, hogy a betegek mintegy kétharmadában a megfelelő vérnyomásszint eléréséhez legalább két, de gyakran ennél több antihypertenzív szer kombinált adása szükséges.

A *SYST-Eur vizsgálatban* a 2 éven át tartó Ca-csatorna blokkoló (nitrendipine) kezelés a diabeteses alcsoportban (n=492) az össz-halálozás kockázatának 55%-os, a cardiovascularis halálozás 76%-os és a stroke 73%-os csökkenését eredményezte. A közelmúltban publikált tanulmányokban (*INSIGHT, NORDIL*) a Ca-csatorna blokkolók (Nifedipin-GITS illetve Diltiazem) a referencia vegyülettel azonos mértékben csökkentették a vascularis történéseket – sőt, a diltiazem a stroke gyakoriságát kismértékben, de szignifikánsan jobban csökkentette, mint a diuretikum + béta-blokkoló terápia. További vizsgálatok az ACE-gátlók és a Ca-csatorna blokkolók együttes adásának előnyeit bizonyították: mind a cardio-, mind a renoprotektív hatás szignifikánsan nőtt a kombinált kezelés során, ugyanakkor pl. az ACE-gátlókból lényegesen kisebb adagok alkalmazása is elegendő. Emiatt ma számosan a korai (akár kezdettől való) kombinált terápia alkalmazását javasolják.

A béta-blokkolók az utóbbi években reneszánszukat élik, és ez érvényes a diabetesben való alkalmazásukra is. Metabolikus hatásaik miatt (hy-

perlipidaemia, inzulin szekréció gátlása), valamint amiatt, hogy elfedhetik a hypoglykaemia alarmírozó tüneteit, cukorbetegségben való használatukat sokáig előnytelennek gondolták. Ezek a mellékhatások azonban nagyrészt abból az időből származnak, amikor még döntően nonselectiv béta-blokkolókat alkalmaztak. Ma már számos adat bizonyítja, hogy a modern béta-blokkolók kedvező cardiovascularis hatásai messzemenően felülmúlják az említett káros anyagcsere hatásokat (a hypoglykaemia pedig a 2-es típusú, inzulin rezisztens cukorbetegségben amúgy sem gyakori). Így pl. a UKPD vizsgálatban a captopril és az atenolol az előnyös vascularis hatások tekintetében egyenértékűnek bizonyult. Ezen eredmények alapján a béta-blokkolók is elsővonalbeli szerekeknek számítanak a diabeteshez társult hypertonia kezelésében is. Természetesen kizárólag cardioselectiv készítmények (pl. atenolol, metoprolol, stb.) alkalmazása javasolható.

A diuretikumok hatását a *SHEP tanulmányban* vizsgálták. E tanulmányban 583 idős diabeteses beteg vett részt, az alapkezelés chlorthalidone volt, amit béta-blokkolóval vagy reserpinnel egészítettek ki a betegek egyik csoportjában. A szisztolés vérnyomás az ötödik év végére átlagosan mintegy 9,8 Hgmm-rel csökkent, s ez az infarctus relatív kockázatát 46%-kal csökkentette. Az eredmény egyértelműen igazolja, hogy idős cukorbetegben a diuretikum-alapú (és részben béta-blokkolóval kiegészített) antihypertenzív kezelés előnyei felülmúlják e szerek ismert mellékhatásait (glukóz intolerancia, hyperlipidaemia).

Mivel a metabolikus szindrómát a fokozott szimpatikus tónus jellemzi, logikusnak látszik olyan vérnyomáscsökkentők adása, amelyek ezt a hatást csökkentik. Jól alkalmazhatók erre a célra a centrálisan ható *imidazolin-1 receptor agonisták* (rilmenidin, moxonidin). A CH-anyagcserét nem befolyásolják, mellékhatásuk kevés. Említésre méltó, hogy egy hazai vizsgálatban a rilmenidin diabeteses betegek bal-kamra hypertrophiaját az ACE-gátló kezeléssel azonos mértékben csökkentette.

*Alpha-1 receptor blokkolók* adása szintén ajánlható cukorbetegnek, elsősorban a fenti gyógyszerek mellett, kombinációban. Perifériás oblite-

ratív angiopathia fennállásakor az alpha-1 receptor blokkolók alkalmazása kiemelten javasolt a hypertoniával szövődött cukorbetegségben.

A leírtak alapján diabeteses hypertoniás betegnek első szerként ACE-inhibitor vagy AT-II-receptor-1 blokkoló, esetleg Ca-csatorna blokkoló adható, szükség szerint béta-blokkolóval, diuretikummal kiegészítve. Egyre többen javasolják azonban a *korai (esetleg azonnali) kombinációs* terápiát, pl. ACE-inhibitor és Ca-csatorna blokkoló első szerként való együttes adását a kedvező szinergista hatás miatt.

#### A diabeteses dyslipidaemia kezelése

A 2-es típusú cukorbetegséget (illetve a metabolikus szindrómát) jellegzetes dyslipidaemia kíséri, amelynek legfontosabb elemei az elhúzódo posztprandiális lipaemia (valójában elhúzódo VLDL-triglyceridaemia), az „alacsony HDL-magas triglycerid” szint, és mind a HDL-, mind az LDL-koleszterin összetételének kvalitatív megváltozása: a kis méretű, de nagy denzitású részecskék (HDL<sub>3</sub> ill. LDL<sub>3</sub>) arányának növekedése. Az LDL-koleszterin mennyisége általában normális, vagy legfeljebb enyhén emelkedett, de az összetétel mindenképpen kóros. A leírt elváltozásokat atherogén dyslipidaemiának nevezzük. Gyógyszeres kezelésére nézve számos nagy szakmai társaság dolgozott ki ajánlást.

A legtöbb „hivatalos” ajánlás az LDL-koleszterin-szint csökkentését tartja az elsőrendű teendőnek, s ezért első kezelésként *statin-készítményt* javasol. Ez az ajánlás azon alapul, hogy a statinok előnyös hatásaira nézve lényegesen több bizonyító adat áll rendelkezésre, mint pl. a fibrátokéra. Az elmúlt évek jól ismert nagy statin-tanulmányaiban (*4S, CARE, LIPID, WOSCOPS, HPS, stb.*) a cardiovascularis események kockázatának szignifikáns, 20-25%-os csökkentését lehetett elérni, s a tanulmányok egy részében az össz-halálozás is csökkent. Az imponáló adatok a diabeteses alcsoportokra nézve is érvényesek voltak (még ha a kis betegszám miatt nem is voltak mindig statisztikailag szignifikánsak).

A fenti eredmények interpretálását kissé nehezíti, hogy az idézett tanulmányok többségében a diabeteses betegeknek nem volt típusos dia-

beteses dyslipidaemiájuk, mivel a besorolás nem eszerint történt (pl. a 4S tanulmányban a bevételi koleszterin-szint 5,8-8,0 mmol/l volt, s a betegek átlagos triglycerid-szintje 1,7 mmol/l volt).

Az utóbbi években fibrát tanulmányok eredményei is publikálásra kerültek. A VA-HIT és a DAIS vizsgálatokban a gemfibrozil illetve a fenofibrát kezelés a cardiovascularis eseményeket ugyan olyan arányban csökkentette, mint a fenti tanulmányokban a statin terápia<sup>14,15</sup>. Ennek alapján a szakmai társaságok ajánlásai is kissé módosultak. Bár az LDL-koleszterin csökkentése továbbra is elsődleges szempont, bizonyos triglycerid-szint felett első kezelésként fibrát is ajánlott. A triglycerid szerepét, mint független rizikótényezőt csak kb. 10 évvel ezelőtt fogadták el, s a célérték előbb <4,5, majd <2,3 volt, és csak a 2002-es ADA (American Diabetes Association) javaslatban jelent meg az 1,7 mmol/l-es felső határ (az Európai Diabetes Társaság javaslatában már évekkorábban ez a célérték szerepelt). Egyre fontosabbnak látszik az alacsony HDL-koleszterin atherogén hatása, és így

az alacsony HDL-szint emelésének fontossága is. Valószínű tehát, hogy a jövőben az LDL- és a HDL-koleszterin-szintek normalizálása, és így a statin és a fibrát terápia ajánlása kiegyensúlyozottabbá válik.

### Thrombocyta aggregáció-gátlás diabetesben

Kezelnünk kell a fentiekén kívül a fokozott thrombosis-hajlamot is. Erre első gyógyszerként *salicylat* adható, lehetőleg olyan formában, amelyik a gyomornyálkahártyát védi. Egy 145 vizsgálatot összegző metaanalízis szerint az aspirin terápia a cardio- és cerebrovascularis történések kockázatát szignifikánsan, mintegy 25%-kal csökkentette, s ez egyaránt vonatkozott a diabeteses és a nem-diabeteses betegekre. Hasonlóan kedvező eredményt hozott az ún. *ETDRS tanulmány* is, amelybe vegyesen soroltak be 1-es és 2-es típusú cukorbetegteket: a myocardialis infarctus relatív kockázata szignifikánsan, mintegy 28%-kal csökkent a kezelés első 5 évében. Fontos megemlíteni, hogy az aspirin kezelés nem fokozta a diabeteses retinopathia progresszióját<sup>49</sup>. A *US Physician Health Study* egy primer prevenció tanulmány volt,

amelyben a myocardialis infarctus kockázata legnagyobb mértékben (61%-kal) a diabeteses alcsoportban csökkent.

Salicylat-allergia, primer salicylat-rezisztencia esetén, illetve ha a salicylat gasztrointesztinális mellékhatásokat okoz, akkor *ticlopidine* vagy *clopidogrel* ajánlható. Mindennapos tapasztalat, hogy a thrombocyta aggregáció-gátlókat hazánkban lényegesen ritkábban alkalmazzuk, mint ahogyan az indokolt lenne.

A thrombocyták glikoprotein-IIb-IIIa receptorai ellen termelt monoklonális antitesteket (pl.: abciximab) sikerrel alkalmazták a PTCA vagy coronaria by-pass utáni thrombus képződés, illetve restenosis kivédésére. Instabil anginában szintén indokolt az alkalmazásuk. A cukorbetegségre vonatkozó hosszú távú megfigyelések még nem állnak rendelkezésre.

### Irodalomjegyzék:\*

1. Haffner SM, Lehto S, Ronnemaa T, et al:  
*Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in non-diabetic subjects with and without prior*

- myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339: 229-234
2. Malmberg K, Yusuf S, Gerstein HC, et al. Impact of diabetes on long-term prognosis in patients with unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction: results of the OASIS (Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes) Registry. *Circulation* 2000; 102: 1014-1019
  3. Miettinen H, Lehto S, Salomaa V. et al. Impact of diabetes on mortality after the first myocardial infarction. *Diabetes Care* 1998; 21: 69-75
  4. You RX, McNeill JJ, O'Malley HM, et al. Risk factors for stroke due to cerebral infarction in young adults. *Stroke* 1997; 28: 1913-1918.
  5. Kannel WB, McGee DL. Update on some epidemiological features of intermittent claudication: the Framingham Study. *J Am Geriatr Soc* 1985; 33: 13-18.
  6. The DECODE Study. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American diagnostic criteria. *Lancet* 1999; 354: 617-621
  7. Tuomilehto, J, Lindström, J, Eriksson, JG, et al. Prevention of diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 344: 1343-1350, 2001.
  8. Eriksson, KF, Lindg, Lindgärte, F.: No excess 12-year mortality in men with impaired glucose tolerance who participated in the Malmö Preventive Trial with diet and exercise. *Diabetologia* 41: 1010-1016, 1998
  9. Chiasson, JL, Josse, RG, Gomis, R, Hanefeld, M, Karasik, A, Laakso, M: Prevention of type 2 diabetes mellitus by Acarbose: the STOP-NIDDM randomised trial. *Lancet* 359: 2072-77, 2002.
  10. Diabetes Prevention Program Research Group: Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention and metformin. •*N Engl J Med* 346: 393-403, 2002.
  11. Ascroft, F.M., Gribble, F.M.: Tissue-specific effects of sulfonylureas: lessons from studies on cloned  $K_{ATP}$ -channels. *J Diabetes Compl* 14(4): 192-196, 2000
  12. Winkler G: Van-e helye sulfanylureák adásának a ma orális antidiabetikus kezelésében? *Diabetologia Hungarica* 6 (Suppl. 3.): 30-34, 1998
  13. LIFE: Lindholm, L.H., Ibsen, H., Dahlöf, B. et al.: Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 1004-1010
  14. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Fye CL, Anderson JW, Elam MB et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. *Engl J Med* 1999; 341: 410-418
  15. Steiner G, for the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study Investigators. Effect of fenofibrate on progression of coronary-artery disease in type 2 diabetes: the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study, a randomized study. *Lancet* 2001; 357: 905-910
- \*Terjedelmi korlátok miatt a közleményben csak néhány fontosabb irodalmi hivatkozás szerepel. A téma kimerítő irodalma megtalálható a szerző két korábbi összefoglaló közleményében:  
 Gerő L.: A 2-es típusú diabetes komplex terápiája. I. A szénhidrátanyagcsere jó beállításának klinikai jelentősége és terápiás eszközei. *Orvosképzés* 3: 189-199, 2001  
 Gerő L.: A 2-es típusú diabetes komplex terápiája. II. A diabeteshez társult hypertonia, dyslipidaemia és thrombosis-hajlam kezelésének klinikai jelentősége, gyógyszeres lehetőségei és költség-hatékonysága *Orvosképzés* 3: 200-209, 2001