

A súlygyarapodás jelentősége hosszú hatású analóg inzulinterápia során

Az elhízás egészség-gazdaságtani jelentőségét feltáró korábbi cikkünkben bemutattuk a súlygyarapodással kapcsolatos betegségteher tanulmányok alapján a jelenség legfontosabb következményeit. A különböző terápiák összehasonlításakor a vizsgálatok a kemény végpontok (halálozás) mellett a betegségekre jellemző szövődményekre és mellékhatásokra koncentrálnak. Habár a súlygyarapodás számos terápiát kísérő mellékhatás, súlyos következményei ellenére a legtöbb elemzésben nem kezelik kiemelten. Jelen tanulmányban egy magas incidenciájú betegség, a felnőttkori 2-es típusú diabéteszben alkalmazott, hosszú hatású analóg inzulinterápiák összehasonlítása során számszerűsítjük a súlygyarapodás miatt bekövetkező szövődményeket. Elemzésünk eredményeképpen megállapítottuk, hogy két hasonló hatékonyságú terápia hosszú távú hatásai jelentősen eltérhetnek a kezeléseket tapasztalható, eltérő mértékű súlygyarapodás miatt.

■ Tóth Emese¹, dr. Nagy Bence¹, Józsa Zsolt²

A 2-es típusú diabéteszben alkalmazható terápiák bemutatása

A diabetes mellitus napjaink az egyik legjelentősebb népegészségügyi problémái közé tartozik. Magyarországon a lakosság mintegy 5%-a szenved cukorbetegségben. (1) E betegek döntő (90%-ot meghaladó arányú) többségének felnőttkori, 2-es típusú diabétesze van. A már jelenleg is jelentős betegségteher várhatóan drasztikusan növekedhet a jövőben a WHO epidemiológiai előrejelzései alapján. (2)

A 2-es típusú cukorbetegség (T2DM) alapvető patogenetikai tényezője a betegek több mint 90%-ában kimutatható inzulinrezisztencia (az inzulinhatás kóros csökkenése) és az inzulinválasztás zavara (károsodott bétasejt-funkció). A csökkent inzulinválasz következményes hiperinzulinémiával jár, amely a cukorbetegséget kísérő és prognózisát meghatározó akcelerált ateroszklerózis és a nagyérrendszeri szövődmények (makroangiopátia) kialakulásának kulcseleme. Közvetlen szerepe van a társuló hipertónia, hiper- és diszlipidémia létrejöttében, továbbá a 2-es típusú cukorbetegségben igen gyakori metabolikus szindróma és centrális obezitás középpontjában is az inzulinrezisztencia/hiperinzulinémia áll. (1)

A 2-es típusú diabétesz terápiás algoritmusát nemzetközi konszenzusos ajánlásban rögzítették (3), melyet a hazai irányelv (1) is követ. A kezdeti életmód- és mozgásterápiát követően orális antidiabetikus kezelés jöhet szóba, melynek sikertelensége esetén kezdődhet meg az inzulinterápia. A jelenlegi

ajánlások a minél korábbi és intenzív inzulinterápia mellett foglalnak állást.

Az inzulin a legnagyobb múltra visszatekintő gyógyszer a jelenlegi terápiák közül, és egyben a leghatékonyabb vér-cukorszint-csökkentő kezelés is. (3)

Jelenleg több különböző hatásmechanizmusú inzulin érhető el a diabétesz kezelésében (1. táblázat).

Az 1. és 2. ábrákon ismertetett inzulintípusok közül elemzésünk a hosszú hatású analóg inzulinokra koncentrálnak. Ezen készítmények jelenleg a legideálisabb bázisinzulinok, napi egyszeri alkalmazásuk mellett csökken a hipoglikémiás események száma. Jelenleg hazánkban a csoporton belül két különböző hatóanyag érhető el, a glargine és a detemir inzulin. A két készítmény hatásmechanizmusa és eredményessége hasonló, azonban a nem klasszikus végpontoknak számító mutatók tekintetében szignifikáns különbséget is mutatnak.

Az inzulinkezelés hatása a testtömegre (4,5)

Mind az 1-es, mind a 2-es típusú diabéteszben gyakori a hízás előfordulása, a 2-es típusú diabéteszes betegek több mint 80%-a túlsúlyos. Ezt a problémát az inzulinterápia megkezdése tovább fokozhatja, amely betegség megfelelő kontrollálását is akadályozhatja. A túlzott hízás ugyanis ronthatja a glikémiás kontrollt és fokozhatja a kardiovaszkuláris kockázatokat. Mindezek mellett jelentősen csökkentheti a betegek compliance-ét, amely tovább növeli a betegség progressióját.

1. ábra. A hazánkban elérhető inzulinkészítmények típusai

Rizikótényező	Változás	CHD kockázat változása
Humán inzulinkészítmények		
	gyors hatású humán reguláris inzulinok	
	közepes hatástartamú, humán, nph-típusú készítmények	
	előkevert(bifázisos) humáninzulin készítmények	
Analóg inzulinkészítmények		
	gyorshatású inzulinanalógok (lispra, aspart, glulisin inzulin)	
	hosszú hatású inzulinanalógok (glargine, detemir inzulin)	
	előkevert (bifázisos) inzulinanalógok (lispro, aspart inzulin)	

Az inzulinkezelés miatt tapasztalható súlygyarapodás egyrészt a korábban kiválasztott glükóz konzerválódásából, másrészt a hipoglikémia elkerülése miatt javasolt ún. „defensive snacking” (védekező nassolás) jelenségből, esetleg az inzulin alkalmazását követő „nem humán fiziológiai” farmakokinetikai profil jellegéből származhat. Az inzulinkezeléssel összefüggő hízást az inzulinérzékenység fokozásával lehet befolyásolni, mely történhet az étkezések pontosabb meghatározásával, testmozgással és gyógyszeres kezeléssel.

Obezitás és kardiovaszkuláris kockázatok

Cukorbetegség és a kardiovaszkuláris kockázatok

Cukorbetegségben a kardiovaszkuláris megbetegedések kialakulásának kockázata – a nem cukorbeteg populációhoz

viszonyítva – fokozott. Szélsőséges megfogalmazás szerint a 2-es típusú diabétesz olyan kardiovaszkuláris megbetegedés, amelyet hiperglikémia jelenléte kísér. A diabéteszben kialakuló ateroszklerózis klinikai kórformái között kiemelt jelentőségűek a koronáriák érintettségén alapuló megbetegedések. (1)

Koronária-szívbetegség, mint kardiovaszkuláris szövődmény

Koronáriás szívbetegség (CHD) – a szívbetegségek leggyakoribb formája – során a szívizom vérellátása részlegesen vagy teljesen akadályozott a felhalmozódott koleszterin és egyéb zsírok (ateroma vagy ateroszklerotikus plakk) miatt. Ahogy az ateroma egyre inkább elzárja a koszorúeret, a szívizom (miokardium) oxigénben gazdag vérellátása elégtelenné válhat. Ezt nevezik miokardiális ischaemiának. Ha a szív nem jut elég vérhez, akkor nem tud a továbbiakban normálisan összehúzódní és pumpálni. Ha egy ateroma teljesen elzárja az artériát, az általa ellátott szívizomrészlet elhal, és szívroham (miokardiális infarktus) következik be.

Az elhízás hatása a koronária-betegség kockázatára

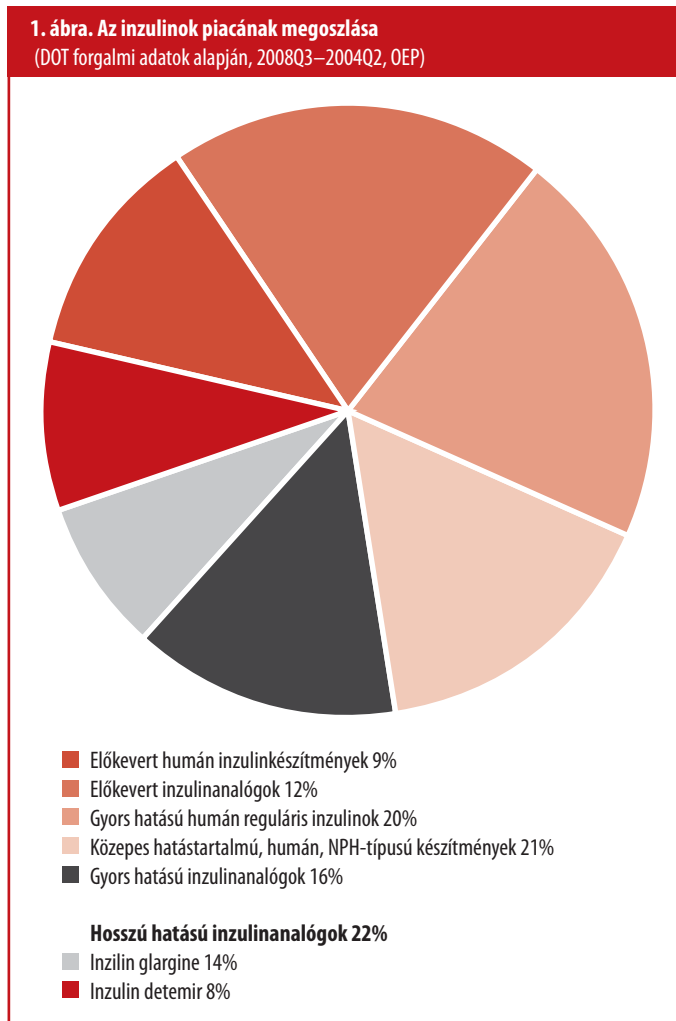
Anderson és munkatársainak áttekintő tanulmánya (6) alapján vettük figyelembe a hízás hatását a CHD-kockázatokra. Az elemzés során átfogóan vizsgálták azokat a publikált irodalmakat, melyek a testsúly és az elhízás hatásait a CHD-rizikó szempontjából értékelik. Ennek eredményeképpen meghatározták az egyes tanulmányok alapján kalkulálható relatív kockázatokot, melyeket átlagoltak, és kiszámították a szórással korrigált relatív kockázatokot (RR).

Ezek alapján a magasabb BMI-vel rendelkező populáció esetében szignifikánsan magasabb CHD-kockázattal számolhatunk. Egyszázaléknyi eltérés a kívánatos BMI-től 3,3%-kal növeli a CHD-kockázatot a nőknél, és 3,6%-kal a férfiaknál. Másként kifejezve egy kilogrammnyi hízás 5,7%, illetve 3,1%-kal fokozza ugyanezen kockázatot. A tanulmányban az egyes rizikófaktorok (éhomis koleszterin, LDL-koleszterin, trigliceridek, HDL-koleszterin, szisztolés vérnyomás, diasztolés vérnyomás és vércukor) szempontjából is értékelték a fogyás hatását (lásd a 1. táblázatban). (6)

Az obezitás fő kockázati tényező a diabétesz kialakulásában, és a túlzott energiabevitel hozzájárul a glikémiás kontrollban megfigyelhető zavarokhoz 2-es típusú diabéteszben. Anderson és munkatársainak egy későbbi review-jában (7) ezen eredmények kapcsán a szakirodalom áttekintése alapján megállapították, hogy a hízás CHD kockázatonövelő hatása a diabéteszes populációban még jelentősebb, azonban pontos számítások híján, konzervatív módon a metaanalízisben publikált adatokat használtuk fel.

A hosszú hatású inzulinanalóg készítmények összehasonlítása a súlygyarapodás szempontjából

Az analóg bázisinzulinok összehasonlító metaanalízise (8) alapján a testsúlyváltozás területén a detemir szignifikáns (-1,37 kg /SE: 0,46, CI 95% [0,48, 2,26] p=0,05/) előnnyel rendelkezik a glargine-nal szemben. A metaanalízis során olyan randomizált, kontrollált vizsgálatokat vettek figyelembe, ahol a 2-es típusú diabéteszes betegek esetében naponta egyszeri glargine vagy detemir adagolása szerepel. Az adatok elemzése során megállapították, hogy a testtömeg változásának ala-



1. táblázat. Az Anderson féle meta-analízis eredményei

Rizikótényező	Változás	CHD kockázat változása
Súlynövekedés, férfiak	+1%	+2.1
	+1 BMI unit	+9.1
	+1 kg	+3.1
Súlynövekedés, nők	+1%	+2.9
	+1 BMI unit	+15.60
	+1 kg	+5.7

2. táblázat. A meta-analízisbe bevont vizsgálatok kiinduláskori jellemzői

Metaanalízis adatai	
Kor	58,35 év
Diabétesz diagnosztizálása óta eltelt idő	10,5 év
Nem	férfiak aránya: 53,85%
Etnikum	fehér
HbA1c	8,94%
Szisztolés vérnyomás	145 Hgmm
Összkoleszterin	5,6 mmol/l
HDL-Koleszterin	1,23 mmol/l

3. táblázat. A kiinduláskori CHD kockázat

	CHD	Fatális CHD	Fatális CHD/ összes CHD esemény
Férfi	25,10%	17,10%	68,13%
Nő	14,10%	9,65%	68,44%
SUM	20,02%	13,66%	68,23%

kulását jelentősen befolyásolja a kezelés időtartama. Ezért a vizsgált populáció egységesítésének érdekében, a három hónapnál rövidebb és kilenc hónapnál hosszabb vizsgálatokat kizárva a detemir testsúlycsökkentő hatása 2,04 kg-nak adódik (SE: 0,39, CI 95% [1,27, 2,80] p=0,05). A továbbiakban tehát féléves terápia mellett mintegy 2 kg-nyi súlygyarapodásban megfigyelhető különbséggel számolunk.

A figyelembe vett tanulmányok kiindulási adatait random effekt varianciaanalízis modellel összegezve a vizsgált populáció a 2. táblázatban feltüntetett jellemzőkkel rendelkezett.

A CHD-kockázat alakulása súlygyarapodás esetén

A UKPDS risk engine (9,10) egy olyan kockázatkalkulátor, mely a koronária-szívbetegség (CHD) és a stroke abszolút kockázatát jelzi előre 2-es típusú diabéteszben szenvedő férfi és női betegekre (a CHD-események alatt a fatális és nem fatális miokardiális infarktus előfordulását értik). A NICE 2008-as irányelvében (11) ennek a kalkulátornak az alkalmazását ajánlja kardiovaszkuláris kockázatok megbecslésére a diabéteszes populációban.

A kalkulátor számítási módszere a UKPDS-vizsgálatba (U. K. Prospective Diabetes Study) bevont 4540 férfi és női beteg adatainak elemzésén alapul. (10)

Korábbi hasonló kockázatbecslő eszközökkel szemben a modell diabétesz-specifikus, azaz figyelembe veszi a glikémia, a szisztolés vérnyomás és a lipidszint alakulását is a kockázat meghatározásakor. Emellett kezeli a kor-, nem- és etnikumspecifikus tényezőket, illetve a dohányzást és a diabétesz diagnosztizálása óta eltelt időt is. Minden, a modellben figyelembe vett tényező statisztikailag szignifikáns volt (p<0,001) a valószínűségi arány tesztelésénél.

A kockázatok összevetése a kiinduláskor és végponton mért súly alapján

A hosszú hatású inzulinanalóg kezeléseket összehasonlító metaanalízisbe (8) bevont vizsgálatok összesített kiindulási betegadatai alapján (2. táblázat) a UKPDS risk engine (9) segítségével meghatároztuk a vizsgált populáció CHD-kockázatát a megfigyelés kezdetén (3. táblázat).

A metaanalízis megállapításai szerint 39 hónapnyi analóg kezelés hatására a betegek testtömege átlagosan 2,79 kg-mal növekedett a glargine inzulinterápia mellett, míg detemir alkalmazása esetén csupán 0,75 kg volt a testsúlygyarapodás mértéke.

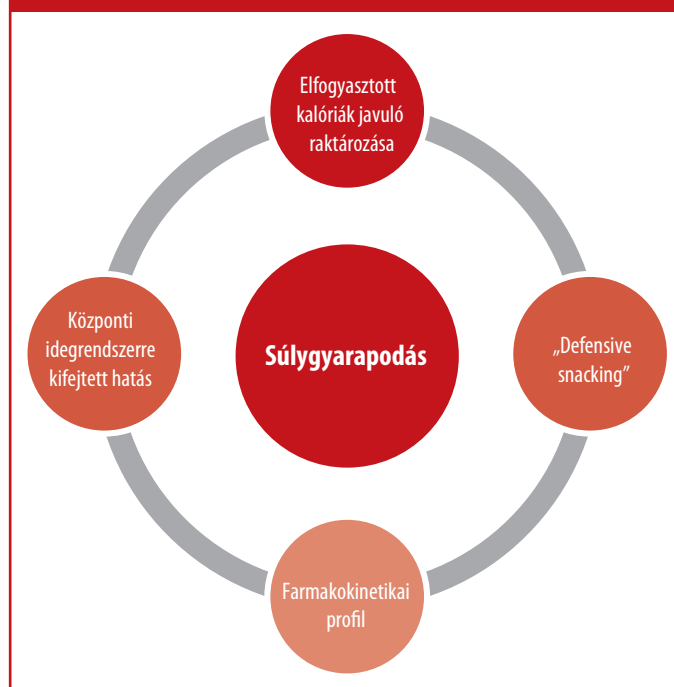
A metaanalízisben meghatározott súlygyarapodás CHD-kockázatokra kifejtett hatását az Anderson által publikált relatív kockázatok (RR) alapján kalkuláltuk ki (4. táblázat). Mindezek mellett meghatározhatjuk, hogy a 10 éves időtávon hogyan alakulnak a kiindulási állapotban mért CHD-kockázatok a két inzulinterápia mellett. Az esetszámokat a hazai kezelt populáció nemenkénti aránya és mérete alapján határoztuk meg.

Amennyiben a UKPDS risk engine-nel meghatározott alapkockázatokhoz adjuk az inzulinterápia miatt bekövetkező hízás kockázatnövelő hatását, az 5. táblázatban feltüntetett abszolút kockázatváltozásokat kapjuk eredményül. Mindezek alapján a glargine inzulinnal kezelt betegek CHD-kockázata átlagosan 1,61%-kal magasabb (a hazai populáció nemenkénti megoszlását figyelembe véve), mint a detemirrel kezelt betegeké.

Az OEP forgalmi adatai alapján mintegy 11 000 beteg részesült az elmúlt egyéves időszakban (2008. 07–2009. 06.) detemir inzulinkezelésben, és 22 000 beteg glargine inzulinterápiában. Szakértői becslések szerint a hosszú hatású analóg inzulinterápiában részesülők közül a 2-es típusú diabéteszben diagnosztizált betegek aránya körülbelül kétharmad (6. táblázat).

Mindezek alapján megállapíthatjuk, a két készítményt összehasonlító metaanalízis kiindulási populációjának CHD-kockázata a hosszú hatású analóg inzulinterápia hatására a

2. ábra. A súlygyarapodás mechanizmusa inzulinkezelés mellett



4. táblázat. A súlygyarapodási különbség kockázatnövelő hatása

Súlyvált. (kg)	CHD RR férfi	CHD RR nő
1	3,10%	5,70%
2,04	6,32%	11,63%

5. táblázat. A CHD kockázatok alakulása a különböző terápiák mellett

	glargine	detemir	különbség
férfiak			
chd base	25,10%		
chd RR	8,65%	2,33%	
chd risk	27,27%	25,68%	1,59%
nők			
chd base	14,10%		
chd RR	15,90%	4,28%	
chd risk	16,34%	14,70%	1,64%

6. táblázat. A hazai kezelt betegszámra vetített eredmények

	DOT* forgalom 2008/07–2009/06	Betegszám	Betegszám T2dm
Glargine	7990434	21892	14366
Detemir	4 172 515	11 432	7 502

* day on treatment (kezelt napok száma)

detemir inzulinkezelés mellett kisebb mértékben nőtt. Mindezek mellett 10 éves horizonton a jelenleg glargine-nel kezelt populációt fél évig detemir inzulinnal kezelve mintegy 232 CHD-esemény lenne elkerülhető.

A UKPDS risk engine-nel meghatározott fatális CHD-események aránya az összes bekövetkezett eset 68%-a, ami a fenti számok alapján a glargine-terápiában részesülők detemirre való átállítása 158 haláleset elkerülését eredményezhetné, az alacsonyabb súlygyarapodásnak köszönhetően. Ez az érték a valóságban feltételezhetően magasabban alakul, hiszen a két mutató kapcsolata nem lineáris, azaz a megnövekedett kockázat nagyobb mértékben növekvő fatális eseteket jelent.

Összegzés

Elemzésünkben a jelenleg hazánkban elérhető hosszú hatású analóg inzulinokat hasonlítottuk össze. Ezen készítmények a klasszikus keményvégpontokon mért eredményesség tekintetében nem térnek el lényegesen egymástól. Amennyiben másodlagos végpontokat tekintünk, a detemir inzulin kedvezőbbnek bizonyul a súlygyarapodás tekintetében, melynek – a szakirodalom áttekintése alapján – szignifikáns hatásai vannak olyan kemény végpontokra, mint a koronária-szívbetegség bekövetkezésének kockázata.

A fenti eredmények alapján a súlykontroll fontos terápiás elem lehet a 2-es típusú diabéteszes betegek kezelése során.

Mindezek fényében a súlygyarapodás tekintetében előnyöket mutató terápiák előtérbe helyezése indokolt lehet.

A fenti megállapításokon túl más terápiás területen is érdemes a mellékhatások, különösképpen a súlygyarapodás szövődményeinek figyelembevétele, hiszen a viszonylag nehezebben megragadható, de rövid távon jelentkező életminőségbeli és a beteg compliance-ére kifejtett negatív hatásai mellett a betegség progrediálásának gyorsításával és a fatális CHD-esetek kockázatának fokozásával jelentősen befolyásolhatja a betegek várható élettartamát.

Hivatkozások

1. MDT Szakmai Irányelv. 2009 Diabetologia Hungarica. XVII. évfolyam 1. szupplementum.
2. http://www.euro.who.int/noncommunicable/diseases/20050629_15
3. Nathan et al.: A hiperglikémia orvosi kezelése 2-es típusú diabéteszben. A terápia elkezdésének és változtatásának konszenzuson alapuló algoritmus. *Diabetes Care*. 2009;32:193–203.
4. Khan Rehman: Weight gain and insulin therapy. *British Journal of Diabetes & Vascular Disease*. 2004;4:264.
5. David Russell-Jones and Rehman Khan Insulin-associated weight gain in diabetes – causes, effects and coping strategies. *Diabetes. Obesity and Metabolism*. 2007;9:799–812.
6. Anderson J. W., Konz E. C.: Obesity and disease management. Effects of weight loss on co-morbid conditions. *Obes Res*. 2001;9:326S–334S.
7. James W. Anderson, Cyril W. C. Kendall, David J. A. Jenkins: Importance of Weight Management in Type 2 Diabetes. Review with Meta-analysis of Clinical Studies. *Journal of the American College of Nutrition*. 2003;Vol.22,No.5:331–339.
8. Dr. Nagy Bence, Lang Zsolt, Hegyi Ramóna: Az analóg bázisinzulinok terápiás hatásának összevetése 2-es típusú cukorbeteg napi egyszeri kezelésében. *OTSZ. XVI. évfolyam*. 2009;1:86–94.
9. <http://www.dtu.ox.ac.uk/index.php?maindoc=/riskengine/publications.php>
10. Stevens R. J., Kothari V., Adler A. I., Stratton I. M.: United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. The UKPDS risk engine: a model for the risk of coronary heart disease in Type II diabetes (UKPDS 56). *Clin Sci (Lond)*. 2001Dec;101(6):671–679.
11. The National Collaborating Centre for Chronic Conditions National clinical guideline for management in primary and secondary care (update), 2008

1. Healthware Kft.
2. Novo Nordisk Hungária Kft.