

Észak-Közép-budai Centrum, Új Szent János Kórház és Szakrendelő, II. Belgyógyászat-Diabetológia, Budapest,<sup>1</sup> Miskolci Egyetem Egészségügyi Kar, Elméleti Egészségtudományi Intézet<sup>2</sup>

# A metformin helye a prediabetes kezelésében – ahogyan ma látjuk

Winkler Gábor dr.<sup>(1,2)</sup>

## Összefoglalás

A prediabetes a szénhidrátanyagcsere-zavarok azon formáinak összefoglaló neve, amelyekben az éhomi és/vagy a glukózerhelést követő vércukorszint magasabb a normálnál, de nem éri el a manifest diabetesre kórjelző mértéket. A 2-es típusú diabetes prevalenciájával egyezően gyakorisága világszerte exponenciálisan emelkedik. Nagy, részben vascularis, részben metabolikus kockázatú állapot, megelőzése, illetve a már kialakult kórforma visszafordítása egyben a 2-es típusú diabetes prevencióját is jelenti. E céllal számos eljárás hatékonyságát vizsgálták, s az intenzív életmódkezelés, illetve a gyógyszeres lehetőségek közül a metformin bizonyult a leghatékonyabbnak. A prediabetes heterogén állapot, egyes formáinak patogenezise részben eltérő, a metformin azonban – közvetlen támadásponttal fokozva a hepatikus és az egész test inzulinérzékenységét, közvetve a GLP-1 release erősítésével javítva az inzulinválasztást – mindegyikben azonosan eredményesnek bizonyult. A két eljárás, az életmódkezeléssel kezdve, alkalmazható szekvenciálisan is, nagy diabeteskockázat esetén azonban a kettő egyidejű megkezdése tanácsolható.

■ **Kulcsszavak:** prediabetes, IFG, IGT, életmódkezelés, metformin, kezelési stratégia

## The place of metformin in the treatment of prediabetes – how it looks like

**Summary:** The term prediabetes is the common name of metabolic disturbances, where the fasting and/or the post-load blood glucose level is higher than normal, but does not reach values characteristic for manifest diabetes mellitus. Parallel with the prevalence of type 2 diabetes also its frequency increases exponentially. Prediabetes is a state with significant vascular and metabolic risk, its prevention or the reversal of the already developed damage means also the prevention of type 2 diabetes. To stop or reverse prediabetes different intervention possibilities have been studied. Among them intensive life style change and as a pharmaceutical therapy, metformin proved to be the most effective. The prediabetes is a heterogeneous state, the pathogenesis of the different forms is partly different. However, metformin was equally effective in all of them, increasing both, directly the hepatic and whole body insulin sensitivity and indirectly, via the GLP-1 release, the insulin secretion. Life style change and metformin can be applied sequentially – at first the former one and at second, for its support, metformin –, however when the diabetes risk is high, the concurrent introduction of both is the optimal choice of therapy.

■ **Keywords:** prediabetes, IFG, IGT, life style treatment, metformin, therapeutic strategy

DIABETOLOGIA HUNGARICA 27 (N°3) 171–179. 2019. szeptember

DOI: 10.24121/dh.2019.13

## Rövidítések

**AMPK:** adenozin-monofoszfát aktiválta kináz; **b.i.d.:** naponta kétszer (bis daily); **DPP:** Diabetes Prevenció Program (Diabetes Prevention Program); **HOMA-B:** homeosztatis model az inzulinválasztás jellemzésére (homeostasis model assessment for beta-cell function); **iIGT:** izolált IGT; **MRCC:** mitochondriális légzési lánc komplex (mitochondrial respiratory chain complex); **NGT:** normális glukóztolerancia; **qw:** heti egyszer (quaque weekly)

A cukorbetegség, különösen annak 2-es típusú formája (T2DM) exponenciálisan növekvő előfordulású kórkép. Előrejelzések szerint a diabetes által világszerte érintettek száma a 20–79 éves korosztályban a jelenlegi kb. 390 millióról 2040-re meghaladhatja a 640 milliót.<sup>1</sup> A túlsúly és elhízás gyakoriságának hasonló mértékű emelkedésével párhuzamosan mind nagyobb a diabetes előállapotaiban lévők száma is.<sup>2</sup> E tény azért érdemel kiemelt figyelmet, mert a prediabetes, illetve a kialakulásához vezető állapotok időben történő felismerése és hatékony kezelése egyben a cukorbetegség és a vele társuló fokozott keringési kockázat prevencióját is jelentheti.<sup>3,4</sup>

Hosszú ideje intenzív kutatások tárgya, hogy mi lehet a legeredményesebb kezelési stratégia prediabetesben. Mára kikristályosodott, hogy az intenzív életmódkezelés mellett a szóba jövő gyógyszeres lehetőségek közül a metformin hatékonysága a legkifejezettebb. Megoszlanak az álláspontok, hogy a kettő egyidejű alkalmazása, avagy utóbbinak az életmódkezelés elkezdése után, annak kiegészítéseként történő bevezetése-e az inkább követendő. A jelen munka e kérdés körüljárását tűzte ki céljává. A szűrődők körének és a szűrés módszertanának vonatkozásait munkánk nem érinti.

### A prediabetes fogalma, formái

Az általánosan használt, a hivatalos WHO-definícióban azonban előbb a „köztes hyperglykaemia”,<sup>5</sup> majd a „diabetes fokozott kockázatával járó állapotok”<sup>6</sup> nevet viselő meghatározás a

szénhidrátanyagcsere-zavarok azon formáit jelöli, amelyekben az éhomi és/vagy a glukózterhelést követően mért vércukorszint magasabb a még normálisnak tekintettnél, de nem éri el a diabetest kórjelző mértéket.<sup>2,4,5,6</sup> Míg a meghatározásban egységes, formái és az egyes formák definiálása tekintetében eltér az európai (WHO/IDF) és az amerikai (ADA) álláspont.

A hatályos WHO-klasszifikáció szerint a prediabetes három állapotot foglal magában. Az emelkedett éhomi vércukorszintet (IFG), az izolált csökkent glukóztoleranciát (iIGT) és a csökkent glukóztoleranciát. Ez utóbbi az előbb említettől az éhomi vércukorszint szélesebb tartománya tekintetében különbözik (mivel magában foglalja az IFG kategóriát is).<sup>5</sup> A teljesség kedvéért említjük, hogy az iIGT és IGT forma jelölés szerinti elkülönítése ez idő szerint nem kodifikált, megkülönböztetésük csak az állásfoglalások szöveges részében olvasható. Ahhoz, hogy az egyes kategóriák per definitionem kimondhatók legyenek, elengedhetetlen 75 grammos orális cukorterhelés (OGTT) végzése. Ennek hiányában ugyanis a glukózterhelés 120 perces értéke nem véleményezhető. A HbA<sub>1c</sub> az európai gyakorlatban a prediabetes kórismézésére nem használható.

Az amerikai terminológia is a prediabetes három formáját különbözteti meg. Az emelkedett éhomi vércukorszintet (IFG), amelyet azonban csak a normálisnál magasabb, de a diabetesre kórjelző értéket el nem érő éhomi vércukorszinttel jellemez, a csökkent glukóztoleranciát (IGT), amelyet az OGTT 120 perces értékének egészségesekénél magasabb, a diabeteses határt el nem

1. táblázat. A prediabetes kategóriái a hatályos európai és amerikai irányelvekben<sup>5,6,23</sup>

	IFG	Izolált IGT*	IGT
<b>WHO/IDF klasszifikáció</b>			
Éhomi vércukor (mmol/l)	6,1–6,9	≤6,0	<7,0
OGTT 120 perces értéke (mmol/l)	<7,8	7,8–11,1	7,8–11,1
HbA <sub>1c</sub> (%)	nem használt	nem használt	nem használt
<b>Amerikai klasszifikáció</b>			
Éhomi vércukor (mmol/l)	5,6–6,9		nem használt
OGTT 120 perces értéke (mmol/l)	nem használt		7,8–11,1
HbA <sub>1c</sub> (%)	5,7–6,5**		5,7–6,5**

A vércukorértékek vénás plazmából történő meghatározásra vonatkoztatva.

\* csak a WHO állásfoglalásában szerepel

\*\* csak az amerikai irányelvekben szerepel

érőként definiál, s a diabetesre fokozott kockázatot jelző HbA<sub>1c</sub>-tartományt<sup>6,7</sup> (1. táblázat). Ez utóbbit dysglykaemiaként is említik (mivel sem a meghatározás szerinti IFG-vel, sem az IGT-vel nem azonosítható).

Az amerikai irányelvek szerint a még normális éhomi vércukorszint felső határa alacsonyabb a WHO állásfoglalásában szereplőnél ( $\leq 5,5$  vs.  $\leq 6,0$  mmol/l), ennek megfelelően az IFG éhomi vércukortartománya is különbözik (5,6–6,9 vs. 6,1–6,9 mmol/l).<sup>4</sup> Ennek oka az amerikai felnőtt lakosság körében észlelt túlsúly/elhízás és a következményes szénhidrát-anyagcsere-zavar, valamint az ennek révén fokozott keringési kockázattal rendelkezők kiugróan magas aránya.

Különbség van a HbA<sub>1c</sub> prediabetes kórismézésében történő alkalmazásában is. A hatályos WHO-állásfoglalás s vele összhangban az európai gyakorlat e tekintetben jelenleg nem tartja körjelző értékűnek. Ezzel szemben, az amerikai álláspont az 5,7–6,5%-os tartományt e kórállapotra is diagnosztikus értékűnek tekinti.<sup>6,8,9</sup> (A WHO/IDF klasszifikációnak egyébként a 6,1–6,5% lenne a megfelelő, az amerikai irányelvek alacsonyabb alsó határa az IFG éhomi vércukortartománának alacsonyabb voltából ered.)

Az eltérő kórismézési módszerek prediktív értékét vizsgáló több tanulmányban szerepel OGTT-vel normális glukóztoleranciájúaknak (NGT) minősülő egyórás terhelés utáni (post load) vércukorértékének elemzése is. Megfigyelések szerint a  $\geq 155$  mg/dl ( $\geq 8,6$  mmol/l) érték NGT-s személyeken jól használható a prediabetes előrejelzésére.<sup>10,11</sup> Mindazonáltal az OGTT egyórás értéke alapján kórosnak minősülő állapot ez idő szerint a hivatalos állásfoglalásokban nem szerepel.

Az IFG és az iIGT patogenezeise eltérő. Korábban az volt a sommás, kicsit általánosító álláspont, hogy előbbiben az inzulinsekreció, utóbbiban az inzulinhatás csökkenése az elsődleges és az előtérben álló. Az újabb megfigyelések árnyaltabbá tették e kérdést is. Kétségtelen, hogy mind az

inzulinsekreció, mind az inzulinhatás károsodása jelen van mindkettőben.<sup>12,13</sup> Előbbiben a hepatikus glukózkibocsátás elégtelen szupprimálódása és háttérben a glukoneogenezis fokozódása a meghatározó kóros tényező.<sup>14</sup> Mindez részben a bazális, részben a prandialis inzulinválasztás korai fázisa károsodásának lehetőségét veti fel. Clamp vizsgálatok ez utóbbi fennállását támasztották alá.<sup>15</sup> Az iIGT esetében az inzulinhatás csökkenése, a perifériás inzulinrezisztencia az előtérben álló ok, de károsodik az inzulinsekreció mindkét fázisa is.<sup>16,17</sup> A WHO/IDF állásfoglalás szerinti IGT állapotban<sup>5</sup> – azaz IFG és iIGT egyidejű fennállásakor – a felsorolt kóros tényezők együttes hatása mutatható ki<sup>14,15</sup> (2. táblázat).

### A prediabetes egészségkárosító hatása

A prediabetes egészségkockázati hatása kettős. Vasculáris szempontból atherogenesiszt serkentő természete,<sup>2,3,4,7,9</sup> anyagcserezempontból az állapot diabetesbe történő konverziója jelent veszélyt.<sup>2,6,7,17</sup>

A prediabetes minden felsorolt formája a keringési kockázat fokozódásával jár,<sup>2,3,4</sup> annak mértéke azonban az egyes formákban eltérő. Néhány megfigyelés azt támasztja alá, hogy a legnagyobb mértékű IGT-ben, míg iIGT-ben, valamint az IFG állapotban kisebb. Az adatok azonban nem egységesek, aminek magyarázata az egyes formák meghatározási különbségeiben kereshető.<sup>18</sup> Kétségtelen, hogy minél jelentősebb a vércukorértékek normálistól való eltérése (IGT vs. iIGT vs. IFG), annál nagyobb az esélye vég-glikációs termékek fokozott képződésének, az általuk triggerelt gyulladásos folyamatok felerősödésének, az oxidatív stressz szöveti érvényesülésének, valamint az érfa-li struktúra következményes változásának.<sup>3,8,9</sup> Ezt

### 2. táblázat. Az IFG és az IGT főbb patogenetikai összetevői

	IFG	IGT
Prandialis inzulinsekreció első fázisa	jelentősen károsodott	mérsékeltlen károsodott
Prandialis inzulinsekreció késői fázisa	közel normális	jelentősen károsodott
Hepatikus inzulinrezisztencia	jelentős mértékű	mérsékelt fokú
Perifériás inzulinrezisztencia*	kisfokú vagy nincs	jelentős mértékű
Testsúly	változó	többnyire túlsúly

\* döntő mértékben a vázizomzat glukózfelvetele és -hasznosítása

támasztja alá az Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) vizsgálat megfigyelése is, miszerint a klinikai következmények előrejelzése tekintetében a prediabetes HbA<sub>1c</sub> alapján való definiálása volt a leginformatívabb. Megelőzte a más jellemzők alapján történő kórismézést prediktív értékét.<sup>8,9</sup> Megfigyelések ugyanakkor arra is felhívják a figyelmet, hogy a vascularis kockázat fokozódása már  $\geq 5,6$  mmol/l éhomi vércukorérték esetén is igazolható.<sup>3</sup> (Elgondolkodtató, hogy a más céllal indított, 1 197 384, magát egészségesnek valló felnőttnél bevonásával folytatott Korean Cancer Prevention Study [KCPS] „mellékleteként” már  $>4,9$  mmol/l [85–99 mg/dl] éhomi vércukorszint esetén a coronaria-kockázat fokozódását észlelték. A  $>5,5$  mmol/l [ $>100$  mg/dl] érték esetén az ischaemiás szívbetegség, szívinfarktus és a thrombotikus eredetű stroke relatív kockázata progresszív emelkedést mutatott.<sup>19</sup>)

A prediabetes atherogenesisit serkentő természetének pontos háttere nem tisztázott. Metaanalízisek adatai arra utalnak, hogy minél több keringési kockázati tényező –  $>25$  kg/m<sup>2</sup> testtömegindex, hypertonia, dyslipidaemia, magasabb életkor ( $>55$  év), férfi nem – társulása igazolható, annál nagyobb az érlelmeszedés kockázata.<sup>2,3,8,9,18</sup> (Az életmód szerepére utalhat, hogy egyes elemzések olyan nem tradicionális tényezőket is kockázatot fokozó hatásúnak találtak, mint a házasságban élést, illetve a rendszeres otthoni étkezést.)

Legújabbán összefüggést találtak a monocyták CD36 scavenger receptora és az emelkedett vércukorszint között. *In vitro* vizsgálatban azt mutatták ki, hogy a hyperglykaemia fokozta a receptor expresszióját, legkifejezettebben extrém hyperglykaemiás közegben (22 mmol/l). Feltételezik, hogy a fokozott expresszió poszttranszlációs stimulus következménye.<sup>20</sup>

A prediabetes diabetesbe történő átmenetét illetően is jelentősen szórnak az adatok. Az összevetést e tekintetben is nehezíti az egyes rasszok – pl.

ázsiai vs. kaukázoid népcsoport – diabetesgyakoriságának genetikai hátterű különbözősége, a vizsgálatba vontak eltérő életkora, táplálkozási szokásai, tápláltsági állapota, társult keringési kockázati tényezői, a megfigyelések eltérő tartama, a prediabetes különböző formája.<sup>21,22</sup>

Egy metaanalízis a WHO/IDF kritériumok szerinti IFG esetében 0,047, az ADA-kritériumok szerinti IFG-s esetekben 0,036, az IGT tekintetében 0,045, IFG és IGT együttes fennállása esetén 0,070/beteg-év diabetesincidenciát talált.<sup>14</sup> Az atherogen kockázathoz hasonlóan, a Cochrane adatbázis elemzése szerint IFG-ben a diabeteskockázat fokozódása már 5,6 mmol/l-es éhomi vércukorértéktől kezdve igazolható.<sup>18</sup> (Egészségben mind a T2DM predikciója, mind az atherogen kockázat tekintetében az ADA éhomi vércukorhatárát a WHO állásfoglalásában szereplőnél megbízhatóbbnak találta.)

### Prevenációs lehetőségek prediabetesben

Jól ismert, hogy mind a prediabeteses állapot, mind már a fennálló prediabetesben a T2DM megelőzésének két legáltalánosabb lehetősége az intenzív életmódváltás (3. táblázat), illetve az azt kiegészítő gyógyszeres kezelés. Az intenzív életmódkezelés energiatartalmában csökkentett, napjában több részre elosztott étrendet, valamint az edzettségi állapothoz és terhelhetőséghez igazított, lehetőség szerint napi gyakoriságú fizikai aktivitást („exercise”) jelent.<sup>23</sup> E tekintetben a finn Diabetes Prevention Study (DPS),<sup>24</sup> majd az amerikai Diabetes Prevention Program (DPP)<sup>25</sup> adatainak ismertté válása hozott szemléletváltást, s noha a későbbi vizsgálatok számszerű eredményei a diabetes megelőzése tekintetében kismértékben eltértek egymástól, az intenzív életmódkezelés diabetesprevenáló hatását egyértelműen megerősítették. Az eredmények szórásában az alkalmazott

### 3. táblázat. A prediabetesben tanácsolt étrendi kezelés amerikai, illetve európai ajánlásokban

	Az amerikai gyakorlatban	Az európai irányelvekben
Súlyleadás	a kiindulási súly 7%-a	a kiindulási súly 5–7%-a
Fizikai aktivitás	heti 150 perc mérsékelt intenzitással	napi 30 perc, mérsékelt intenzitással
Étrend	nincs speciális ajánlás, az előirányzott súlyleadást segítő energiatartalom javasolt	$\geq 15$ gramm élelmi rost / 1000 kcal, az össz-energiafelvétel $\leq 35\%$ -a zsír, $<10\%$ telített, illetve transzszsír*

\* a transzszsirtartalom nem minden élelmiszerben kerül feltüntetésre

terápia módszertani különbségei, a bevontak eltérő mérítési köre és a követés változó tartama egyaránt szerepet játszhatott.<sup>26,27</sup>

Az 1993-ban indult DPS vizsgálatot 522 középkorú IGT-s személyen folytatták, az átlagos követési idő 3,3 év volt. A párhuzamos karú tanulmány egyik ágán személyre szabott intenzív életmódkezelést alkalmaztak, a másik ágon a szokásos étrendi és testmozgásra vonatkozó ajánlást követték. A diabetes incidenciája a követés végén 58%-kal alacsonyabbnak bizonyult a kontroll ágban lévőknél, a férfiak között a különbség még nagyobb, 63%-os volt.<sup>24</sup>

Az 1996-ban, 27 klinikai központ részvételével indult vizsgálatba több mint 3800 IGT-s személyt vontak be, akiket random módon 4 kezelési ágba – intenzív életmódkezelés, standard életmódkezelés + metformin (2×850 mg), standard életmódváltás + troglitazon (napi 400 mg), illetve standard életmódkezelés + placebo – soroltak. A troglitazon ágat egy beteg fatális májelégtelensége miatt 1998-ban lezárták, de a megfigyelést standard életmódkezelés mellett a vizsgálat lezárásáig folytatták. Az eredeti protokollt követő 3234 személy átlagosan 2,8 évi követése során az intenzív életmód ágon a prediabetes diabetesbe történő átmenete 58, a metformin ágon 31%-kal csökkent. A placebo ágon a konverzió 11%-ban fordult elő. Az intenzív életmódkezelés személyre szabott étrendtervezést, dietetikussal történő rendszeres konzultációt és napi gyakoriságú, ellenőrzött fizikai aktivitást jelentett. Rendszeresen végeztek életminőség-értékelést is. A testsúly a placebo csoportban érdemben nem változott. A metformin csoportban az első évben átlagosan 2,5%-kal csökkent, de a következő közel két évben a résztvevők visszahíztak. Az intenzív életmód-kezelési ágban az első 6 hónapban átlagosan 7%-os súlycsökkenés mutatkozott, ami az első 12 hónapban is megtartott maradt. Ezt követően azonban a vizsgálat lezárásáig átlagosan 4%-os súlygyarapodás volt megfigyelhető.<sup>25</sup>

A későbbi hasonló elrendezésű, változó, 6 hónaptól 4 évig terjedő követési idejű vizsgálatokban az „intenzív életmódkezelés” a standard életmód-kezelési ágakhoz viszonyítva mindenütt kedvezőbb volt a diabetesbe történő konverzió csökkentésében. A két vizsgálati kar különbsége 4,0–20,0% között változott.<sup>27</sup>

Az életmódkezelést kiegészítő gyógyszeres kezelések, illetve sebészeti beavatkozások (bariatriai eljárások) széles körét vizsgálták. A farmakológiai próbálkozások között antidiabeticumok (alfa-glukozidáz-gátlók – acarbose, voglibose – metformin, pioglitazon,

GLP-1-receptoragonisták)<sup>28,29,30,31,32,33,34,35</sup> és elhízás-ellenes készítmények (orlistat)<sup>36</sup> egyaránt szerepeltek. Hosszabb távú követésben a diabeteskonverzió mérséklése tekintetében e készítmények eredményessége elmaradt a DPS, illetve a DPP vizsgálat intenzív életmód-kezelési ágától, hatékonyságuk és e téren történő alkalmazhatóságuk azonban megerősítést nyert. Voltak próbálkozások több készítmény együttes alkalmazásával is.

Egy ilyen tanulmányban prediabeteses, diabetes tekintetében eltérő (nagy, illetve közepes) kockázatú személyeken vizsgáltak több, önmagában a diabetes megelőzésében hatékonyan talált készítmény egyidejű adását. A kockázat mértékét több tényező együttes figyelembevételével állapították meg. Egyrészt elemezték a „tradicionális” tényezők – életkor, férfi nem, tápláltsági állapot, hypertonia, első fokú rokonok között korai keringési eredetű halálozás, diabetes familiáris előfordulása – fennállását vagy hiányát, másrészt a plazma inzulin- és C-peptid-szintjének mérésével egybekötött OGTT-t végeztek, meghatározták az egyórás vércukorértéket (kórosnak tekintették a  $\geq 8,6$  mmol/l szintet), a HOMA-IR és a HOMA-B értékét. Ha a glykaemiás válasz, a HOMA alapján meghatározott inzulinérzékenység, illetve -szekréció közül legalább kettő károsodott volt, vagy egy esetben észleltek az élettanitól elmaradó értéket és a tradicionális tényezők közül legalább kettő fennállt, nagy kockázatot vélelmeztek. Két vagy több tradicionális faktor jelenléte, de az élettani válaszok normális értéke esetén közepes kockázatot állapítottak meg. A tanulmányba 1796 személyt vontak be, közülük 747 bizonyult nagy vagy közepes kockázattal rendelkezőnek. Közülük 422 személy adatait sikerült legalább 32 hónapon keresztül követni. A T2DM tekintetében nagy kockázatú 81 fő pioglitazont, metformint és GLP-1-receptoragonistát is kapott, intenzív életmódváltás mellett. A közepes kockázattal rendelkezők közül 141 fő esetében pioglitazon- és metforminadást indítottak életmódváltással együtt, míg a gyógyszeres kezelést visszautasító 200 személy csak életmód-kezelési tanácsokat kapott. Az intervenció gyógyszeradag minden esetben a legalacsonyabb fenntartó napi dózis volt (exenatid b.i.d. napi 2×10 µg, exenatid qw heti 1×2 mg, liraglutid napi 1×1,2 mg, dulaglutid heti 1×1,5 mg, pioglitazon napi 1×15 mg, metformin 1×1000 mg). A követés során 28 személy esetében (7%) alakult ki T2DM. Közülük 21 csak életmódkezelésben részesült, 7 fő metformint és pioglitazont szedett. A hármas gyógyszer-kombinációban részesülő és intenzív életmódváltást folytatók között nem alakult ki T2DM. A vizsgálat eredménye alapján a munkacsoport úgy véli, hogy nagy diabeteskockázatú személyek csoportjában helye lehet a patogenetikailag megalapozott

– inzulinszekréciót és -hatást is befolyásoló – kombinált farmakológiai intervenciónak.<sup>37</sup>

Első olvasatra a nagy kockázatú csoportban folytatott hármás gyógyszer-kombináció és életmódkezelés feleslegesnek és túlzónak tűnik, s az eredményesség tekintetében a követés nem egészen háromévi tartama sem igazán meggyőző. További kritikaként említhető, hogy a nagy kockázatú csoportban sem csak életmód-kezelési, sem kettős kombinációjú „kontrollcsoport” nem szerepelt. Az egyidejűleg több támadáspontú gyógyszeres intervenció gondolata mindazonáltal elgondolkodtató, de alkalmazásának indoka a hatékonynak és biztonságosnak bizonyult metformin-monoterápiával szemben kérdéses, különösen annak fényében, hogy közvetlen és közvetett támadásponttal e gyógyszer esetében is lényegében kettős, az inzulinhatást és -szekréciót egyaránt érintő hatással számolhatunk.

### A metformin hatásmechanizmusa

Jóllehet, több mint 60 éve forgalomban van, s bő 20 éve a T2DM antidiabetikus kezelésének alappillére, ellenjavallat/intolerancia hiányában elsőként választandó gyógyszere, a metformin pontos hatása minden tekintetben ma sem tisztázott.<sup>23,34,38,39</sup>

A metformin orális bevétele és intestinalis jelenléte az antihyperglykaemiás hatás tekintetében meghatározó jelentőségű. Abban a máj inzulinérzékenységét fokozó, glukózkibocsátását gátló tulajdonsága mellett a mikrobimot érintő és a bélfali GLP-1-elválasztást serkentő hatásai is közrejátszanak. Biohasznosulása csak kb. 50%-os, a bélben intakt állapotú marad – az egyszeri orálisan bevett dózis 30%-a a széklettel ürül –, a distalis vékonybél nyálkahártyájában a plazmáét akár 300-szorosan meghaladó koncentrációja mérhető. A bélfalon történő átjutását transzportfehérjék segítik, a felszívódás mértéke e fehérjék telítettségének függvénye. Másként kifejezve, a dózis növelésével a felszívódott hányad csökken. Ez a magyarázata annak a korábbi megfigyelésnek, hogy >2000 mg/nap adag esetén a dózis-hatás görbe ellapul. Ugyanez az oka a felszívódás individuális variabilitásának, amit számos vizsgálat is igazolt.<sup>38,39</sup>

A sejtekbe az organikus kationstranszporterek segítségével lép be, e transzporter polimorfizmusai

módosíthatják a cél-organellumokhoz történő eljutását, így hatását. Sejtszinten elsődleges támadáspontja a mitochondriális légzési lánc komplex (MRCC: mitochondrial respiratory chain complex), amely a liver kinase-B – adenzin-monofoszfát aktiválta kináz (AMPK) jelátvivő úton keresztül aktiválódik. A következményes génextpresszió-, illetve fehérjefunkció-módosulások eredményeként a májban mérséklődik a glukoneogenezis, csökken a glukózkibocsátás (ez az elsődleges hatás), fokozódik az izomszövet glukózfelvétele és -hasznosítása.<sup>23,38,39</sup> AMPK-aktiválódást figyeltek meg az izom- és bélszövetben is.<sup>23</sup> A keringő ciklikus AMP tartalom növelése révén egyidejűleg mérséklődik a glukagon májreceptorokra gyakorolt hatása.<sup>23</sup> Javul a GLP-1-elválasztás (egyes megfigyelések szerint metformin jelenlétében fokozódik a dipeptidilpeptidáz-4-gátlók hatása is<sup>23</sup>). Kísérletes vizsgálatokban a metformin gátolta a már említett CD36 scavenger fehérje, valamint a tumor necrosis faktor-alfa és más citokinek expresszióját.<sup>40</sup> Továbbá, *in vivo* és *in vitro* vizsgálatokban igazolták a metformin antioxidáns természetét. Ez, valamint a szérum plazminogénaktivátor-1-tartalmának csökkentése, a gyulladáshoz vezető citokinek expressziójának, a lipidperoxidációknak, az oxidált LDL kiváltotta macrophag-apoptosisnak a mérséklése, valamint az endothel lipidakkumulációjának gátlása atherogenesis megelőző/csökkentő hatású.<sup>39,40,41</sup>

A metformin mérsékli a hepaticus és az egész test inzulinrezisztenciát a GLP-1-elválasztás erősítésén keresztül, közvetve javítja a béta-sejt-működést. Ennélfogva eredményesen alkalmazható mind IFG-ben, mind az IGT változataiban. Mérsékli az atherogen dyslipidaemiát, csökkenti a plazminogénaktivátor-inhibitor-1 termelődését, antioxidáns tulajdonságú. Az alkalmazásával kapcsolatos óvatossági előírások – napi  $\geq 100$  gramm szénhidrát bevétele, adásának felfüggesztése acetonuria megjelenésekor, továbbá ha a hepatoparenchymás enzimek emelkedése nagyobb/egyenlő, mint a normális érték felső határának két és félszerese, az eGFR <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> – betartása esetén adása hosszú távon is biztonságos.<sup>23,34,38,39</sup> Mellékhatásai között hasi diszkomfort panaszok és diarrhoea fordulhat elő, alacsony kezdő adagok alkalmazásával azonban gyakoriságuk jelentősen csökkenthető (tartós szedés esetén célszerű a szérum B<sub>12</sub>-tartalmának ellenőrzése, mert ritkán

a felszívódás csökkenéséből eredő, szupplementációt igénylő hiánya fordulhat elő).

### Prevenációs stratégiák prediabetesben

Az előzőekben összefoglaltak alapján elvben két prevenációs stratégia jön számításba. Az egyik „szekvenciális” típusú, amelynek első lépése az életmódkezelés bevezetése, ezt követi önmagában elégtelen hatékonysága esetén metformin kiegészítő adása. A másik lehetőség a két eljárás egyidejű elkezdése. Mindkettő mellett sorakoztathatók érvek és ellenérvek is, a döntést azonban a diabetes és a keringési kockázat mértékének figyelembevételével, egyénre szabottan kell meghozni.

Egyfelől kétségtelen, hogy – mint a jelentős anyagcsere-károsodással még nem járó T2DM kezelésében – a megfelelő életmód elsajátítása segít(het) az érintett személyt a helyes étrend kialakításában, a súlykontroll jelentőségének felismerésében és a súlyfelesleg leadásának mielőbbi elérésében. Másfelől, e lépcsőzetes bevezetéssel elkerülhető, hogy a prediabeteses személy egyedül a gyógyszertől várja állapota rendeződését, változatlanul folytatva vagy alig módosítva addigi életvezetését.

Ugyanakkor az is bizonyított, hogy a megfelelő életmód és az anyagcsere-károsodást több támadásponton befolyásolni képes gyógyszeres kezelés, pl. a metformin együtt hatékonyabb alternatívát képvisel. Az együttadás javallatát erősíti az a megfontolás is, hogy a T2DM manifesztálódásakor már a béta-sejt-működés jelentős károsodásával kell számolnunk.<sup>37,42</sup> Az inzulinhatás gyógyszeres fokozása – a hepatikus és az egész test inzulinrezisztencia mérséklése –, valamint a GLP-1 release serkentésén keresztül az inzulinszekréció – a prandialis inzulinválasztás már a legkorábbi stádiumban kimutatható károsodott első fázisának – helyreállítása patogenetikailag megalapozott kezelési lehetőséget jelent! Ezt támogatják a metformin glykaemiás vonatkozásokon túlmutató „pleiotrop” antiatherogen sajátosságai is, amelyek ellensúlyozhatják a prediabetes vascularis kockázatát, atherogenesis fokozó természetét.<sup>43</sup>

A DPP vizsgálatban az intenzív életmódkezelés diabeteset megelőző hatása felülmúlta a metformin ágon tapasztaltét. E

program „intenzív életmódkezelése” azonban nem hasonlítható a szokásosan alkalmazott eljárásokhoz, mivel programszerűen, meghatározott időn keresztül folyt, személyre szabott, gyakori konzultációkat, egyénre szabott étrendtervezést, rendszeres életminőség-felméréseket foglalt magában. E módszerek idő- és humán erőforrás-korlátok folytán a prediabetesesek egész körében bizonyosan nem alkalmazhatók.

Felmerül a kérdés: mikor indokolt az előzőek szerinti kétlépéses stratégia és mikor a prediabetes felismerésétől kezdve folytatandó, metformin adásával is kiegészített gyógyszeres kezelés. Orientáló lenne egyfajta, a keringési és diabeteskockázat mértékét jelző, általánosan elfogadott score-rendszer kialakítása,<sup>44</sup> s noha, mint láttuk, történtek erre vizsgálati szintű próbálkozások,<sup>37,45</sup> a napi gyakorlat számára ilyen ez idő szerint nem létezik.

Nagy kockázatúnak minősíthetők azok a prediabeteses személyek, akik testtömegindexe  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup>, életkoruk <60 év, kórelőzményükben gestációs diabetes szerepel.<sup>45,46</sup> A kockázatot növeli egy vagy több társult keringési rizikótényező fennállása. Az irodalom állásfoglalása alapján esetükben támogatható metformin és életmódkezelés egyidejű indítása.<sup>44,46</sup> Közepes kockázat esetén, az előnyök és lehetséges hátrányok összevetésével, személyre szabott mérlegelés szükséges.

A metformin kezdő dózisaként e kórfarmákban is napi 500 mg ajánlott, ami 1000 mg-ra emelhető, a megfelelő életmódváltással együtt. Felmérések szerint a metformin prediabetesben való alkalmazása a kívántnál ritkább – az Egyesült Államokban az érintettek <1%-ában kerül sor bevezetésére<sup>46</sup> –, előnyös hatásai miatt használata jóval szélesebb körben indokolt.

## Irodalom

1. Bommer C, Sagalova V, Heesemann E, Manne-Goebler J, Atun R, Bärnighausen T, et al.: Global economic burden of diabetes in adults: projections from 2015 to 2030. *Diabetes Care* 2018; 41(5): 963-970. doi:10.2337/dc17-1962
2. Tabák AG, Herder C, Rathmann W, Brunner EJ, Kivimäki M: Prediabetes – a high risk state for developing diabetes. *Lancet* 2012; 379(9833): 2279-2290. doi:10.1016/S0140-6736(12)60283-9
3. Huang Y, Cai X, Mai W, Li M, Hu Y: Association between prediabetes and the risk of cardiovascular disease and mortality: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2016; 355: i5953. doi:10.1136/bmj.i5953
4. Visitsen D, Witte DR, Brunner EJ, Kivimäki M, Tabák A, Jørgensen ME, et al.: Risk of cardiovascular disease and death in individuals with prediabetes defined by different criteria: the Whitehall II Study. *Diabetes Care* 2018; 41(4): 899-906. doi:10.2337/dc17-2530
5. WHO/IDF consultation: Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia. WHO, Brussels (WK810), 2006. [https://www.who.int/diabetes/publications/Definition%20and%20diagnosis%20of%20diabetes\\_new.pdf](https://www.who.int/diabetes/publications/Definition%20and%20diagnosis%20of%20diabetes_new.pdf)
6. American Diabetes Association: Classification and diagnosis of diabetes: standards for medical care in diabetes – 2019. *Diabetes Care* 2019; 42(Suppl. 1): S13-S28. doi:10.2337/dc19-S002
7. Ghody P, Shikha D, Karam J, Bahtiyar G: Identifying prediabetes – is it beneficial in the long run? *Maturitas* 2015; 81(2): 282-286. doi:10.1016/j.maturitas.2015.03.022
8. Warren B, Pankow JS, Matsushita K, Punjabi NM, Daya NR, Grams M, et al.: Comparative prognostic performance of definitions of prediabetes in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; 5(1): 34-42. doi:10.1016/S2213-8587(16)30321-7
9. Di Pino A, Urbano F, Piro S, Purrello F, Rabuazzo AM: Update on pre-diabetes: focus on diagnostic criteria and cardiovascular risk. *World J Diab* 2016; 7(18): 423-432. doi:10.4239/wjd.v7.i18.423
10. Bonaventura A, Montecucco F: The STOP DIABETES study: when prevention works. *Acta Diabetologica* 2019; 56(5): 501-504. doi:10.1007/s00592-019-01309-6
11. Fiorentino TV, Marini MA, Succurro E, Andreozzi F, Perticone M, Hribal ML, et al.: One-hour postload hyperglycemia: implications for prediction and prevention of type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2018; 103(9): 3131-3143. doi:10.1210/jc.2018-00468
12. Aoyama-Sasabe S, Fukushima M, Xin X, Taniguchi A, Nakai Y, Mitsui R, et al.: Insulin secretory defect and insulin resistance in isolated fasting hyperglycemia and isolated impaired glucose tolerance. *J Diab Res* 2016; 2016: 1298601. doi:10.1155/2016/1298601
13. Kanat M, Mari A, Norton L, Winnier D, DeFronzo R, Jerkinson C, Abdul-Ghani M: Distinct b-cell defect in impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance. *Diabetes* 2012; 61(2): 447-451. doi:10.2337/db11-0995
14. Roberts S, Barry E, Craig D, Airodi M, Bevan G, Greenhaigh T: Preventing type 2 diabetes: systematic review and studies of cost-effectiveness of lifestyle programmes and metformin, with and without screening for pre-diabetes. *BMJ Open* 2017; 7: e017184. doi:10.1136/bmjopen-2017-017184
15. Basu R, Barosa C, Jones J, Dube S, Carter R, Basu A, et al.: Pathogenesis of prediabetes: role of the liver in isolated fasting hyperglycemia and combined fasting and postprandial hyperglycemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98(3): E409-E417. doi:10.1210/jc.2012-3056
16. Varghese RT, Man CD, Sharma A, Viegas I, Barosa C, Marques C, et al.: Mechanisms underlying the pathogenesis of isolated impaired glucose tolerance in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101(12): 4816-4824. doi:10.1210/jc.2016-1998
17. McCain J: Prediabetes: pre- does not mean preordained. *Managed Care* 2016; 24(5): 35-41.
18. Richter B, Hemmingsen B, Metzendorf MI, Takwoingi Y: Development of type 2 diabetes mellitus in people with intermediate hyperglycemia. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 10: CD012661. doi:10.1002/14651858.CD012661.pub2
19. Park C, Guallar E, Linton JA, Lee D-C, Jang Y, Son DK, et al.: Fasting glucose level and risk of incident atherosclerotic cardiovascular diseases. *Diabetes Care* 2013; 36(7): 1988-1993. doi:10.2337/dc12-1577
20. Lopez-Carmona MD, Plaza-Seron MC, Vargas-Canderla A, Tinahones FJ, Gomez-Huelgas R, Bernal-Lopez MR: CD36 overexpression: a possible etiopathogenetic mechanism of atherosclerosis in patients with prediabetes and diabetes. *Diabetol Metab Syndr* 2017; 9: 55. doi:10.1186/s13098-017-0253-x
21. Wu S, McCormick JB, Curran JE, Fisher-Hoch SP: Transition from pre-diabetes to diabetes and predictors of risk in Mexican-Americans. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2017; 10(6): 491-503. doi:10.2147/DMSO.S136368
22. Anjana RM, Rani CSS, Deepa M, Pradeepa R, Sudha V, Nair HD, et al.: Incidence of diabetes and prediabetes and predictors of progression among Asian Indians: 10-year follow-up of the Chennai Urban Rural Epidemiology Study (CURES). *Diabetes Care* 2015; 38(8): 1441-1448. doi:10.2337/dc14-2814
23. Hostalek U, Gwitl M, Hildemann S: Therapeutic use of metformin in prediabetes and diabetes prevention. *Drugs* 2015; 75(10): 1071-1084. doi:10.1007/s40265-015-0416-8
24. Lindström J, Louhertanta A, Mannelin M, Rastas M, Salminen V, Eriksson J, et al for the Finnish Diabetes Prevention Study Group: The Finnish Diabetes Prevention Study (DPS). Lifestyle intervention and 3-years results on diet and physical activity. *Diabetes Care* 2003; 26(12): 3230-3236. doi:10.2337/diacare.26.12.3230
25. Ratner RE for the Diabetes Prevention Program Research Group: An update on the Diabetes Prevention Program. *Endocr Pract* 2006; 12 (Suppl. 1): 20-24. doi:10.4158/EP.12.S1.20
26. Mudaliar U, Zabelian A, Goodman M, Echouffo-Tcheuguiz, Albright AL, Gregg EW, et al.: Cardiometabolic risk factor changes observed in Diabetes Prevention Programs in US settings: a systematic review and metaanalysis. *PLoS Med* 2016; 13(7): e1002095. doi:10.1371/journal.pmed.1002095
27. Kerrison G, Gillis RB, Jiwani SI, Alzahrani Q, Kok S, Harding SE, et al.: The effectiveness of lifestyle adaptation for the prevention of prediabetes in adults: a systematic review. *J Diab Res* 2017; 2017: 8493145. doi:10.1155/2017/8493145
28. Bansal N: Prediabetes diagnosis and treatment: a review. *World J Diab* 2015; 6(2): 292-303. doi:10.4239/wjd.v6.i2.296
29. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M, STOP NIDDM Trial Research Group: Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: The STOP NIDDM Trial. *Lancet* 2002; 359(9323): 2072-2077. doi:10.1016/S0140-6736(02)08905-5
30. Gerstein HC, Yusuf S, Bosch J, Pogue J, Sheridan P, Dinccag N, et al.; DREAM (Diabetes Reduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication Trial) investigators: Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 368 (9549): 1096-1105. doi:10.1016/S0140-6736(06)69420-8
31. Li G, Zhang P, Wang J, Gregg EW, Yang W, Gong Q, et al.: The long-term effect of lifestyle interventions to prevent diabetes in China Da Qing Diabetes Prevention Study: a 20-year follow-up study. *Lancet* 2008; 371(9626): 1783-1789. doi:10.1016/S0140-6736(08)60766-7



32. DeFronzo RA, Tripathy D, Schwenke DC, Banerji M, Bray GA, Buchanan TA, et al.: ACT NOW Study: Pioglitazone for diabetes prevention in impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2011; 364(12): 1104-1115. doi:10.1056/NEJMoa1010949
33. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, Greenway F, Halpern A, Krempf M, et al.; SCALE Obesity and Prediabetes NN8022-1839 Study Group: A randomized controlled trial of 3,0 mg liraglutide in weight management. *N Engl J Med* 2015; 373(1): 11-22. doi:10.1056/NEJMoa1411892
34. Hidvégi T: 60 éves a metformin! – Hatékonyság és biztonságosság a diabetes prevenciótól a terápiáig. *Háziorvos Továbbképző Szemle* 2017; 22(4): 381-389.
35. Prebtani APH, Bajaj HS, Goldenberg R, Mullan Y.; Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee: Reducing the risk of developing diabetes. *Can J Diabetes* 2018; 42(Suppl. 1): S20-S26. doi:10.1016/j.cjcd.2017.10.033
36. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjörström L: XENical in the prevention of Diabetes on Obese Subjects (XENDOS) study. A randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care* 2004; 27(1): 155-161. doi:10.2337/diacare.27.1.155
37. Armato JP, DeFronzo RA, Abdul-Ghani M, Ruby RJ: Successful treatment of prediabetes in clinical practice using physiological assessment (STOP DIABETES). *Lancet Diabetes-Endocrinol* 2018; 6(10): 781-789. doi:10.1016/S2213-8587(18)30234-1
38. Winkler G: Metformin – újabb adatok egy megbízható és hatékony „régí” vércukor-csökkentő készítményről. *Orv Hetil* 2016; 157(23): 883-892.
39. Winkler G: Miért a metformin (még mindig) a 2-es típusú diabetes elsőként választandó vércukorcsökkentő gyógyszere? *Háziorvos Továbbképző Szemle* 2017; 22(2): 120-124.
40. Hyun B, Shin S, Lee A, Lee S, Song Y, Ha N-J, et al.: Metformin down-regulates TNF- $\alpha$  via suppression of scavenger receptor sin macrophages. *Immune Netw* 2013; 13(4): 123-132. doi:10.4110/in.2013.13.4.123
41. Huangfu N, Wang Y, Cheng J, Xu Z, Wang S: Metformin protects against oxidized low density lipoprotein-induced macrophag apoptosis and inhibits lipid uptake. *Exper Therap Med* 2018; 15(3): 2485-2491. doi:10.3892/etm.2018.5704
42. Ryder RJ: Real-world diabetes prevention: from theory to practice. Comment. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018; 6(10): 756-757. doi:10.1016/S2213-8587(18)30267-5
43. Sardu C, Paolisso P, Sacra C, Mauro C, Minicucci F, Portoghese M, et al.: Effects of metformin therapy on COronary endothelial Dsfunction in prediabetic patients with stable angina and non obstructive coronary artery stenosis: The CODYCE Multicenter Prospective Study. *Diabetes Care* 2019; pii: dc182356. doi:10.2337/dc18-2356
44. Sussman JB, Kent DM, Nelsonb JP, Hayward RA: Improving diabetes prevention with benefit tailored treatment: risk based reanalysis of Diabetes Prevention Program. *BMJ* 2015; 350: h454. doi:10.1136/bmj.h454
45. Yokota N, Miyakoshi T, Sato Y, Nakasone Y, Yamashita K, Imai T, et al.: Predictive models for conversion of prediabetes to diabetes. *J Diab Compl* 2017; 31(8): 1266-1271. doi:10.1016/j.jdiacomp.2017.01.005
46. Tseng E, Yeh H-C, Maruthur NM: Metformin use in prediabetes among U.S. adults, 2005-2012. *Diabetes Care* 2017; 40(7): 887-893. doi:10.2337/dc16-1509

Közlésre érkezett: 2019. március 27.

Közlésre elfogadva: 2019. május 16.

#### A szerző levelezési címe:

**Prof. Dr. Winkler Gábor**

Észak-Közép-budai Centrum,

Új Szent János Kórház és Szakrendelő, Budapest,

II. Belgyógyászat-Diabetológia

1125 Budapest, Diós árok 1–3.

E-mail: gabor.winkler@janoskorhaz.hu