

Szulfonilureák szerepe antidiabetikum-kombinációkban 2-es típusú diabéteszben – újabb adatok

Winkler Gábor dr.,¹ Schandl László dr.,¹ Kempler Péter dr.²

¹ Észak-budai Szent János Centrumkórház, Budapest

² Semmelweis Egyetem Belgyógyászati és Onkológiai Klinika, Budapest

Kulcsszavak

- 2-es típusú diabétesz
- DPP-4-gátlók
- gliklazid, antidiabetikum-kombinációk
- SGLT-2-gátlók
- szulfonilurea-csoport

Összefoglalás

A szulfonilurea-csoport szerepe a 2-es típusú cukorbetegség kezelésében az újabb, betegséglefolyást módosító vércukorcsökkentők megjelenésével visszaszorult. Ha alkalmazásukra – egyedi mérlegelés alapján – mégis sor kerül, a differenciált szulfonilurea-terápia szempontjait szem előtt tartva a pancreas-szelektív készítmények, esetleg, jelentősen beszűkült eGFR-értékkel járó krónikus vesebetegségben, glikvidon bevezetése jöhet szóba. Az antidiabetikus terápiás eszköztár minél szélesebb és személyre szabottabb felhasználása érdekében – mérlegelve e csoport készítményeinek előnyös tulajdonságait, közöttük az erélyes inzulinszekretagóg hatást, a hipoglikémia-kockázattól eltekintve kevés mellékhatást, a széles dózistartományban való alkalmazhatóságot, a COVID-járvány idején tapasztalt, más csoportokénál kedvezőbb mortalitási adatokat – kombinációkban történő adásuk újra a figyelem előterébe került. Különösen a nátrium-glükóz kotranszporter-2 gátlókkal való együttadásuk lett vizsgálatok tárgya, de átértékelődött az eddig inkább kerülendőnek tartott gliptin-csoporttal való kombinációjuk is. E megfigyeléseket tekinti át a jelen munka. Az áttekintett adatok alapján megállapítható, hogy a szulfonilurea-csoportnak – egyénre szabott mérlegelés mellett – továbbra is helye van a 2-es típusú diabétesz vércukorcsökkentő kezelésében.



Key words

- antidiabetic combinations
- DPP-4 inhibitors
- gliclazide
- SGLT-2 inhibitors
- sulfonylureas
- type 2 diabetes

Role of sulfonylureas in antidiabetic combinations in the treatment of type 2 diabetes

The role of the sulfonylurea group in the treatment of type 2 diabetes declined with the appearance of newer blood sugar lowering drugs that modify the course of the disease. If they are still to be used – based on individual consideration – taking into account the aspects of differentiated sulfonylurea therapy, the introduction of pancreas-selective preparations and, possibly, gliquidone in chronic kidney disease with a significantly reduced eGFR value can be considered. For the widest and most personalized use of the antidiabetic therapeutic toolbox – considering the beneficial properties of the different derivatives of this group, among them the strong insulin secretagogue effect, the few side effects apart from the risk of hypoglycemia, their applicability in a wide dose range, as well as mortality data more favorable than of other groups experienced during the COVID epidemic, their provision in combinations has come to the fore again. In particular, their combination with sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors became the subject of investigations, but their combination with the group of gliptins, which until now had been considered rather to be avoided, was also re-evaluated. These observations are reviewed in the present work. Overall, it can be concluded that the sulfonylurea group still has a place in the blood sugar-lowering treatment of type 2 diabetes, subject to individual considerations.

A szulfonylurea (SU) csoport szerepe a 2-es típusú cukorbetegség (T2DM) kezelésében az újabb, betegségfolyást módosító (DMD) vércukorcsökkentők megjelenésével visszaszorult.¹ Ha alkalmazásukra – egyedi mérlegelés alapján – mégis sor kerül, a differenciált SU-terápia² szempontjait szem előtt tartva a pancreas-szelektív készítmények (gliklazid, illetve glimepirid), esetleg a jelentősen beszűkült eGFR-értékkel járó krónikus vesebetegségben (CKD) a végstádiumú állapotig (eGFR ≥ 15 ml/perc) adható glikvidon bevezetése jöhet szóba.³

Az utóbbi időben, az antidiabetikus terápiás eszköztár minél szélesebb és személyre szabottabb felhasználása érdekében, a SU-csoport ismert előnyeire – az igen erőlyes vércukorcsökkentő hatásra, az egyes készítmények tág dózistartományban történő alkalmazhatóságára,² a hipoglikémia-kockázattól eltekintve kevés mellékhatásra, valamint a COVID-járványban tapasztalt, meglepetést keltő mortalitási adatokra^{4,5} – is tekintettel újra a figyelem előterébe került a pancreas-szelektív hatóanyagok kombinációkban történő adása. E tekintetben különösen

a nátrium-glükóz koranszporter-2 (SGLT-2) gátlókkal (i) történő együttadásuk volt vizsgálatok tárgya,^{6,7} de adatok jelentek meg az eddig inkább kerülendőnek tartott kombinációról, dipeptidil-peptidáz-4 (DPP-4)-gátlókkal történő adásukról is.⁸ E megfigyeléseket tekinti át a jelen munkánk.

Áttekintésünk a SU-csoport általános sajátosságaira, a lehetséges mellékhatásokra, választásának potenciális kockázatára, a készítmények alkalmazásának biztonsági előírásaira nem tér ki. E tekintetben korábbi közleményekre utalunk.^{2,9}

ADATOK SU-K ÉS SGLT-2-GÁTLÓK EGYÜTTADÁSÁRÓL

Az SGLT-2-gátlók vércukorcsökkentő hatásukat az inzulin jelenlététől független módon, a renális SGLT-2-kotranszporter reverzibilis gátlása és a glükózürítés következményes fokozása révén fejtik ki. A glükóztoxicitás mérséklődésével/megszűnésével párhuzamosan javul

az inzulinelválasztás – a glukagonkibocsátás kismértékű fokozódása ellenére –, mérséklődik az inzulinrezisztencia.

Ezen glikémiás hatásokat számos előnyös pleiotróp sajátosság kíséri: a hiperglikémia csökkenésével mérséklődik az oxidatív stressz, a natriurézist kísérő celluláris nátriumterhelés visszaszorulásával fokozódik az endoteliális glikokalixvédelem. Mérséklődik az artériás stiffness, javul a szív pumpafunkciója. Az uricosuria révén csökken a szérum húgysavszintje. Összességében kedvezően változik a vérsírtükör – csökken a plazma triglicerid-, nő HDL-koleszterintartalma –, mérséklődik a szimpatikus idegrendszeri aktivitás. (Kismértékben, de a kedvező változásokhoz képest alárendelt jelentőséggel nő az LDL-koleszterin szintje is.) Csökken a testsúly, ami kezdetben a készítmények eredményezte ozmotikus diurézis következménye, ezt követően azonban csökken a zsírtömeg is. Ez magyarázza a súlyleadás lassuló ütemű folytatódását a vércukorszint közel normális tartományának elérését követően is. A testsúlycsökkenés, valamint az áttekintett kardio- és vazoprotektív hatások eredményeként mérséklődik a korábban emelkedett vérnyomás, csökken a szívélgtelenség kockázata!^{6,10,11,12,13}

A készítménycsoport erélyes renoprotektív hatásspektrummal is rendelkezik. Mérséklődik a glomeruláris hiperfiltráció, a tubuloglomeruláris feed-back helyreállításával csökken az intraglomeruláris nyomás, mérséklődik az albuminuria. Csökken a mezangiális expanzió, javul a veseszövet oxigenizációja és a mitokondriumok működése.^{11,12,13} A készítménycsoport további előnyös pleiotróp tulajdonságaként említhető a nem alkoholos steatosis adásukat kísérő – képzakító vizsgálatokkal, hisztopatológiai eljárásokkal és biomarkerek kedvező változásával – igazolt javulása, ezen összetett hatások a máj zsírtartalma csökkenésének, a redoxstátus javulásának, a proinflammatorikus citokinek csökkenő termelésének és az oxidatív stressz mérséklődésének az eredménye.^{11,13,14,15,16} Újabb megfigyelések igazolták a csoport képviselőinek neuroprotektív hatását is, ami a diabéteszes neuropátia megelőzésében játszhat szerepet.^{6,11}

A kedvező nem glikémiás hatások eredményeként SGLT-2-gátlók terápiába időben történő bevezetése megváltoztat(hat)ja a T2DM prognózisát, megelőzheti/késleltetheti a célszervkárosodások kialakulását, ami alapján a csoportot – a glukagonszerű peptid-1 receptoragonistákkal (GLP-1-RA) egyezően – a DMD típusú gyógyszerek közé soroljuk. E készítmények mellékhatásspektruma összességében kedvező, a bevezetésük kezdetén felmerült szövődménylehetőséget, a genitourinális

fertőzések jelentősebb megszorodását a napi gyakorlat nem igazolta: elsősorban enyhe lefolyású genitális infekciók jelenhetnek meg, nőkben nagyobb valószínűséggel. Az adásukat kísérő érdemi kockázatot a normoglikémiás ketoacidózis (NKA) jelenti, ami az ozmotikus diurézis eredményezte relatív szénhidrátdeficit, a glukagon/inzulin arány előbbi javára történő eltolódása – relatív hipoinzulinémia –, a lipolízis és a ketogenezis következményes felerősödése együttes következménye.

A glukagontúlsúly részben az inzulínrezisztencia, glukotoxicitás eredményezte, a kívánttól elmaradó mértékű inzulinszekréció – az inzulin szupprimáló hatásának csökkenése –, részben az SGLT-2-gátlók glukagonrelease-t közvetlenül fokozó hatása következtében alakul ki. Az NKA jelentőségét az adja, hogy kezdeti stádiumában észrevétlenül maradhat és csak a klinikai tünetek megjelenésével kerül felismerésre.^{3,17}

SGLT-2-gátló-kezelés SU-val történő kiegészítése napjaink gyakorlatában csak kivételes esetben jön szóba (bár SU-típusú készítmény kis dózisban történő hozzáadása az inzulinszekréció fokozása révén csökkentheti a normoglikémiás ketoacidózis kockázatát). Kombinációs kezelésként elsősorban metforminnal, és/vagy GLP-1-RA-csoportú szerrel való adásuk preferált. A SU-kezelés oldaláról vizsgálva viszont SGLT-2-gátló hozzáadása több előnyt is jelenthet. Egyrészt, 3. fázisú vizsgálatokban azt találták, hogy megkezdett SU-terápia SGLT-2-gátlóval történő kiegészítése hatékonyabb glikémiás kontrollt eredményez, mint külön-külön a készítmények placeboval történő kombinálása. Az SGLT-2-gátlók eredményezte glukózúria és következményesen alacsonyabb vércukorszint a béta-sejt-„afterload” mérséklésével csökkenti a SU-k „mindent vagy semmit” típusú inzulinszekretagóg hatása kiváltotta béta-sejt-stresszt. Másrészt az SGLT-2-gátlók adását kísérő testsúlycsökkenés ellen-súlyozza, kedvező esetben felül is múlja az SU-terápia során nem ritka – bár a szükséges és elegendő gyógyszeradag körültekintő kitérítésével, valamint megfelelő étrendi, életmódbeli előírásokkal mérsékelhető, sőt elkerülhető – súlygyarapodást. Harmadrészt a vérsírtükör SU-k adásakor kifejezett, SGLT-2-gátlók alkalmazásakor mérsékeltebb javulása a vérnyomás csökkenésével együtt aterogenezist mérséklő természetű.⁶

A jelen munkánknak nem tárgya a SU-k kardiovaszkuláris biztonságosságának elemzése. Megemlíjtük azonban, hogy gliklazid alkalmazásakor az ADVANCE és az ADVANCE-ON vizsgálatban az aktív ágon a kontrollcsoportnál kedvezőbben alakultak az elemzett kimeneteli mutatók.¹⁸ Az EMPA-REG OUTCOME vizsgálatban a 2014 SU-t használó betegen nem változott érdemben az empagliflozin kardiovaszkuláris előnye,⁶ továbbá a glimepirid és a linagliptin kardiovaszkuláris biztonságossága a CARMELINA vizsgálatban minden tekintetben összevethetőnek bizonyult.^{6,19} A kardiovaszkuláris biztonsággal szorosan összefügg az e csoport alkalmazását kísérő hipoglikémia-kockázat. Újabb elemzés is megerősítette, hogy ennek mértéke hatóanyagokként eltérő – a legkedvezőbb adatok a gliklaziddal kapcsolatosak –, de az új készítmények esetében a kockázat – kellő körültekintéssel alkalmazva – egészében kedvező.^{19,20}

Tekintettel arra, hogy a SU-monoterápia a világ nagy részén – kiemelt jelentőséggel az alacsonyabb nemzeti jövedelemmel rendelkező országokban – még mindig a napi gyakorlat része, egy munkacsoport network metaanalízisben vizsgálta a kezelés más antidiabetikummal történő kiegészítésének előnyeit és kockázatát. Három elsődleges kimenetelt elemeztek: a glikémiás hatékonyságot, a hipoglikémia-kockázatot és a testsúly alakulását.²¹

Az adatelemzésbe a PubMed, Embase és Cochrane adatbázisban 1946 és 2017 között megjelent eredeti, „full size” ≥ 24 héten át folytatott, randomizált, kontrollcsoportos tanulmányokat vontak be, amelyekből a kombináció előtti/utáni éhomi vércukorszint, illetve HbA_{1c}-érték közül legalább az egyik, valamint a testsúly, a hipoglikémia-gyakoriság és a mellékhatásokra vonatkozó adatok számszerű formában kinyerhetők voltak. Az elsődleges kutatásba vont 38 655 tanulmányból végül 24 bizonyult a feltételeknek minden tekintetben eleget tevőnek, amelyekben összesen 10 032 T2DM-es személy vett részt. Az eredményeket a hipoglikémia és más mellékhatások tekintetében a csoportok közötti megoszlás, az anyagcsere-mutatók és a testsúly tekintetében a változás (csökkenés) számszerű adatainak figyelembevételével értékelték. Az aktív ág eredményét a placebo-kontrollal átéltetett össze, ami alapján esélyhányadost (OR) és 95%-os megbízhatósági tartományt (95%-os CI) számítottak.

Az éhomi vércukorszint tekintetében tiazolidindion-származék SU-val történő kombinálása bizonyult a legkedvezőbbnek (OR: $-2,37$ [95%-os CI: $-2,98 - -1,76$]), míg a második leghatékonyabb kombinációt SGLT-2-gátló

hozzáadása eredményezte (OR: $-1,84$ [95%-os CI: $-2,41 - -1,27$]). Ez utóbbi bizonyult a testsúlycsökkenés tekintetében is a legeredményesebbnek (OR: $-1,0$ [$-1,73 - -0,27$]). A hipoglikémia-kockázat tekintetében – a placebót nem számítva – alfa-glukozidáz-gátló hozzáadása fokozta legkisebb mértékben a gyakoriságot (OR: $1,16$ [95%-os CI: $0,55 - 2,44$]), míg a második legkedvezőbb érték az SGLT-2-gátlóval történő kombinációban mutatkozott (OR: $1,35$ [95%-os CI: $0,81 - 2,25$]). A HbA_{1c}-érték tekintetében a GLP-1-RA-val történő kombináció bizonyult a leghatékonyabbnak (OR: $-1,05$ [95%-os CI: $-1,35 - -0,71$]), míg a többi elemzett csoport között nem volt érdemi különbség kimutatható. A metaanalízis összességében azt erősítette meg, hogy a nem kielégítő glikémiás kontrollt eredményező SU-monoterápia SGLT-2-gátlóval történő kiegészítése ígéretes, hatékony és biztonságos alternatíva lehet.²¹ Más elemzések arra mutatnak rá, hogy a két csoport valamely képviselőjének együttes adásakor a hipoglikémia-kockázat csökkentése érdekében a SU-dózis csökkentése szükséges.²²

Érdekes és elgondolkodtató, hogy a korábban legszélesebb körben alkalmazott metformin+SU kombináció mind az éhomi vércukorszint, mind a testsúlycsökkenés tekintetében elmaradt a SU+SGLT-2-gátló együttdadása során észlelt változásoktól, sőt kedvezőtlenül alakult a hipoglikémia-gyakoriság is. Ebben vélelmezhetően a SU-készítmények típusa – a csoportot egészében értékelték, nem elemezve az egyes származékok adatait – és dózisa játszott szerepet. (Az egykori NDK-ban, a nemzetközileg is számontartott Gerhard Katsch Központi Diabetológiai Intézetben a bejáratnál fogadta a belépőt a falra festett idézet, a neves kutató és klinikus, Gerhard – „t” nélkül – Mohnike professzor inzulinra vonatkoztatott útmutatása: „so viel, wie nötig, aber so wenig, wie möglich” [magyar fordításban kevésbé ötletes a hangzása: annyit, amennyi szükséges, de olyan keveset, amennyire csak lehetséges]. Ez a megállapítás számos gyógyszerre igaz, de a SU-csoportú szerekre bizonyosan!)

A SU-kezelést kísérő hipoglikémia-rizikó a korábbi tanulmányokban a jelenkori adatokénál nagyobb hangsúlyt kapott. A kockázat más inzulinszekretagóg antidiabetikumokénál – a meglitinid-csoportot leszámítva – kétségtelenül nagyobb, de a pancreas-szelektív készítmények – gliklazid modified release, glimepirid – megjelenésével, a dózistitrlás jelentőségének megismerésével és

hangsúlyozásával, a megfelelő betegedukációval, nem utolsósorban az ellátás helyén történő, gyors vércukormérés (POCT: point of care testing) elterjedésével a nem kívánt vércukoresések ritkábbá váltak.^{7,23,24}

I SU ÉS DPP-4-GÁTLÓ EGYÜTTADÁSA

A DPP-4 enzim – más elnevezéssel T-sejt-antigén CD26 – lényegét tekintve integrált membránfehérje, amely a szervezet számos sejtjében expresszálódik, majd a sejtfelszínről leválva katalitikus aktivitása mellett kötőfehérjeként és extracelluláris molekulák ligandumaként funkcionál.²⁵ (Munkánk a szénhidrátháztartást közvetlenül nem érintő hormonok és molekulák DPP-4-gyel történő interakciójával nem foglalkozik.)

A DPP-4-gátlók az inkretinhatáson alapuló vércukorcsökkentők egyik csoportját képezik. Az adásukat kísérő reverzibilis enzimgátlás eredményeként az élettanilag termelődő GLP-1 és a glükózdependens inzulinotróp polipeptid (GIP) aktivitása hosszabb időn keresztül megmarad, ami az inzulinszekréció glükózfüggő – azaz csak az élettaninál magasabb vércukorszint mellett bekövetkező – serkentését eredményezi.²⁶ Bár a GIP az alfa-sejtek glükagonkibocsátását duális módon szabályozza – ún. bifunkcionális vércukor-szabályozó tényező: emelkedett vércukorszint esetén gátló, közel normális vagy alacsonyabb vércukorszint esetén a kibocsátást serkentő hatású^{27,28} –, a két inkretin együttes aktivitása a plazma glükagontartalmának ugyancsak glükózfüggő csökkenését eredményezi.^{26,29}

Adásuk során emelkedik a GLP-1 24 órás plazmaszintje, módosul termelődésének cirkadián ritmusa. Kísérletes megfigyelések igazolták a GLP-1-receptor jelátvitelének erősödését is.²⁶ Emelkedik a plazma GIP-tartalma is, nem cukorbeteg személyektől származó sejtvonalon bioassayvel végzett vizsgálatok szerint a GLP-1-énél korábban és nagyobb mértékben, ennek azonban klinikai relevanciája ez idő szerint pontosan nem ismert.³⁰

Mindkét inkretin a béta-, illetve alfa-sejteken önálló, G-protein-mechanizmusú aktivációt eredményező receptorról rendelkezik, s az adenilát-cikláz közvetítésével az intracelluláris ciklikus adenzin-monofoszfát (cAMP) szintjének emelkedését eredményezi. Protein-kináz B

közrehatására aktiválódik az EPAC-2A cAMP-termelődést elősegítő sejtaktivációs tényező, ami szerepét tekintve guanin nucleotid exchange faktor, s ezáltal részben serkenti a mitokondriumok anyagcseréjét, részben érzékenyíti az ATP-függő káliumcsatornákat (K_{ATP}) az emelkedő vércukorszint iránt és elősegíti a sejtmembrán depolarizációját, a K_{ATP} csatorna záródását. Az EPAC-2A jelátviteli utakon keresztül a prandiális inzulinszekréció mindkét fázisának integráns tényezője.³¹

A DPP-4-gátlók glikémiás hatása valamivel elmarad más antidiabetikumokétól – a metformintól, a SU-származékokétól, a tiazolidindionokétól és a GLP-1-RA-k csoportjától –, egy metaanalízis felvetette továbbá, hogy tartós adás mellett a második évben már kismértékben csökken is.³² Újabb metaanalízis a glikémiás kontroll gyengülését nem erősítette meg, sőt a SU-kéhoz képest a reziduális béta-sejt-funkció tartósabb fennmaradását igazolta adásuk során.³³ Az alkalmazásukkal folytatott kardiovaszkuláris biztonságossági vizsgálatok az összetett végpontok, a keringési eredetű halálozás, szívinfarktus, stroke, szívelégtelenség, illetve instabil angina miatt szükségessé váló hospitalizáció tekintetében – a szaxagliptinnel folytatott SAVOR-TIMI vizsgálat kivételével – összességében neutrális természetűnek bizonyultak. Neutrálisnak bizonyultak a vérzsírértékek és a testsúlyváltozás szempontjából is, a stroke-gyakoriság csökkentése vonatkozásában azonban kifejezett előnyt mutattak.³⁴

A SU-k inzulintermelést serkentő hatása a béta-sejtek K_{ATP} csatornáikhoz történő kötődéssel indul, majd annak záródásán és a következményes membránpolarizációt kísérő ionáram-változásokon keresztül valósul meg. E folyamatban – amint azt az előzőekben részleteztük – fontos szerepe van az EPAC-2A tényezőnek is. Az ionáram-változásokon belül kiemelt jelentőségű az intracelluláris kalciumtartalom alakulása, amelynek emelkedés az inzulin excitósisának elindítója.

Mivel a szekréció végső soron a DPP-4-gátlókkal részben közös effektor rendszeren keresztül valósul meg, az új hatóanyagcsoport megjelenésekor SU-kkal történő együttadásukat – egymás hatásának gyengítését feltételezve – inkább kerülendőnek tartottuk. A klinikai tapasztalat azonban nem ezt erősítette meg: a SU-típusú szert a kombinációt követően is változatlan dózisban adva a hipoglikémia-gyakoriság fokozódott.³⁵

A SU-DPP-4-gátló kombináció korábbi monoterápiánál erőteljesebb glikémiás kontrollt biztosító hatását igazolta egy 26 T2DM-es személy bevonásával folytatott japán tanulmány is. A résztvevők korábban ≥ 2 mg glimepirid-monoterápia alatt álltak – a „nagy dózisú” csoportban a glimepirid adagja 4–6 mg, az „alacsony dózisú” csoportban 2–3 mg volt –, amely önmagában a kívánt anyagcserekontroll tekintetében elégtelennek bizonyult ($HbA_{1c} > 8,0\%$). A résztvevők glimepiridadagját egységesen napi 1 mg-ra csökkentették, amely mellé 50 mg szitagliptint adagoltak. A HbA_{1c} -érték a 24. hétre mindkét csoportban átlagosan 1,1%-kal csökkent ($8,4 \pm 0,1\% - 7,3 \pm 0,2\%$ vs. $8,1 \pm 0,2\% - 7,0 \pm 0,2\%$). A kedvező változás – 4 személy kivételével, akik közül egy esetben a glimepirid, 3 főnél a szitagliptin adagját emelni kellett – változatlan dózisú kombináció mellett 6 hónapi további követés során is fennmaradt. Hipoglikémia enyhe formában sem fordult elő, a testsúly érdemben nem változott.³⁶

A javuló glikémiás kontroll lehetséges magyarázataként a komponensek intracelluláris folyamatokat eltérően érintő és végső soron additív módon érvényesülő hatása valószínűsíthető. Egyfelől az alacsony dózisú SU is elegendő a membránpolarizáció és a kísérő ionáramváltozások, majd ezek eredményeként a kalciumtartalom következményes emelkedésének elindításához. Másfelől, a fokozódó inkretinhatás – a GLP-1-aktivitás hosszabb tartamú érvényesülése – aktiválja a K_{ATP} csatornától független molekuláris folyamatokat.³⁶ Egy angol munkacsoport az alacsony dózisú SU-nak a béta-sejtek inkretinérzékenyítő hatását igazolta.^{8,37} A KCNJ11 mutáción alapuló monogénis diabéteszben tapasztalt és a klinikumban is alkalmazott SU-hatás analógiájára – egyelőre spekulatív módon, vizsgálatokkal még meg nem erősítve – felmerült, hogy az alacsony dózisú SU (gliklazid 20 mg, glimepirid 1 mg) csak részleges K_{ATP} csatornazárást eredményez, ami elegendő az inkretinhatás potencírozásához, de nem vezet jelentős hipoglikémia kialakulásához.^{8,37}

Az előzőekben említett angol kutatócsoport újabb, nyílt, randomizált, keresztezett vizsgálatába 30, életmódkezelés+metformin terápiával a kívánttól elmaradó anyagcsere-állapotú ($HbA_{1c} < 8,0\%$ [$64,0$ mmol/mol]) T2DM-es személyt vont be. A résztvevők kéthetes terápiamentes időszakot követően számítógép meghatározta random sorrendben két-két héten keresztül alacsony dózisú SU-t (gliklazid 20 mg), DPP-4-gátlót (szitagliptin 100 mg) vagy alacsony dózisú SU+DPP-4-gátló kombinációt

kaptak. A kéthetes terápiaszünetet követően, majd minden kéthetes periódus végén 60 gramm szénhidrátot tartalmazó, fix összetételű folyékony tesztétkezt alkalmaztak, amely során 120 percen keresztül követték a vércukor-, az inzulin-, a C-peptid-szint, a plazma GLP-1- és a GIP-tartalmának alakulását, valamint számították a glükózérzékenységet. Minden periódusban folyamatos vércukorméréssel követték a glikémiás kontroll alakulását. A vizsgálat megerősítette az alacsony dózisú SU+DPP-4-gátló kezelés hatékonyságát, a glikémiás kontroll javulását a hipoglikémia-kockázat fokozódása nélkül.⁸

A vizsgálat elemezte a résztvevők megoszlását és a gliklazid inzulin-elválasztást érintő hatását a KCNJ11 allélvariáció tekintetében, valamint a nemi megoszlás választ befolyásoló szerepét is. 5 esetben találtak a diabéteszre hajlamosító KK allélt, 12-12 esetben EK heterozigótát, illetve EE homozigótát. Az alkalmazott 20 mg gliklazid a legkedvezőbb hatásúnak – az előzetes várakozástól eltérően – a 12 EE homozigóta esetében bizonyult. A gliklazid hatása a férfiak körében erőteljesebbnek mutatkozott, azonban a két nem közötti különbség nem érte el a statisztikailag megerősíthető mértéket.⁸

GYAKORLATI MEGFONTOLÁSOK

Munkánkban a SU-adás olyan antidiabetikum-kombinációkban való lehetséges szerepét tekintettük át, amelyekre korábban talán kevesebb figyelem fordult. Nem foglalkoztunk e hatóanyagok metforminnal való együttadásáról – mert előnyei/korlátai hosszú távú vizsgálatokból jól ismertek –, valamint tiazolidindion-csoportú szerekkel egyidejű alkalmazásáról, mert ez utóbbi csoport képviselői hazai forgalmazásban jelenleg nem hozzáférhetők. Nem tértünk ki a GLP-1-RA-szerekkel történő kombinációra sem, mert ilyenre – saját gyakorlatunk alapján – csak elvétve kerülhet sor, valamint mert a SU-típusú szer nyilvánvaló dóziscsökkentésén vagy a készítmény elhagyásán túl egyéb speciális vonatkozása e kezelési formának nincs.³⁸

Napjaink irányt mutató irányelveiben a T2DM prognózisát kedvezően befolyásoló, DMD típusú vércukorcsökkentők – SGLT-2-gátlók, GLP-1-RA-k – korai, akár első terápiaként történő adása preferált.^{39,40} Ehhez igazodik a hazai útmutatás is,³ hozzátéve, hogy

a finanszírozási előírások esetenként eltérnek a szakmai megfontolásoktól. Valamennyi állásfoglalás leszögezi azt is, hogy meghatározott betegcsoportokban, egyéni mérlegelés alapján továbbra is helye van a SU-k adásának.^{3,7,23,24,39,40} Ha pedig ez utóbbi gyógyszercsoportra esik

a választás, akkor a kardiovaszkuláris biztonság, hipoglikémia-kockázat és pleiotróp tulajdonságok tekintetében is legkedvezőbb pancreas-szelektív hatóanyagok választása célszerű.^{2,4,7,9,18,19} E tekintetben kitüntetett szerepe van a gliklazidnak.^{2,9}

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

cAMP: ciklikus adenosin-monofoszfát (cyclic adenosine monophosphate); **CI:** megbízhatósági tartomány (confidence interval); **DMD:** betegség/diabétesz kórfolyását módosító hatású szer (disease/diabetes modifying drug); **DPP-4:** dipeptidil-peptidáz-4; **eGFR:** becsült glomeruláris filtrációs ráta (estimated glomerular filtration rate); **EPAC-2A:** ciklikus AMP termelődést serkentő sejtaktivációs tényező (exchange protein activated by cAMP); **GIP:** glükózdependens inzulinotróp polipeptid; **GLP-1-RA:** glükagonszerű peptid-1 receptor agonista (glucagon-like peptide-1 receptor agonist); **K_{ATP}:** ATP-függő káliumcsatorna; **NKA:** normoglikémiás ketoacidózis; **OR:** esélyhányados (odds ratio); **SGLT-2:** nátrium-glükóz kotranszporter-2 (sodium-glucose cotransporter-2); **SU:** szulfonilurea; **T2DM:** 2-es típusú diabetes mellitus

IRODALOMJEGYZÉK

- Baccetti F, Crisafulli C, Andreozzi F, et al.: Profiles of sulfonylurea use in diabetes mellitus type 2: an analysis of clinical practice over the past 10 years. *Dab Res Clin Pract* 2024; 214: 111781. doi:10.1016/j.diabres.2024.111781
- Winkler G: A gliklazid MR helye a 2-es típusú diabetes jelen antidiabetikus kezelésében. *Diabetologia Hungarica* 2022; 30(1): 27-33. doi:12.24121/dh.2022.3
- Bedros JR, Jermendy Gy, Gaál Zs, et al.: Egészségügyi szakmai irányelv – A diabetes mellitus kórismézéséről, a cukorbetegség antihyperglykaemiás kezeléséről és gondozásáról felnőttkorban. *Diabetologia Hungarica* 2023; 31(5): 323-444. doi:10.24121/dh.2023.20
- Koulakis T, Popovic DS, Metallidis S, et al.: COVID-19 and sulfonylureas: a reminder of the pleiotropic actions of an old drug class just before their swansong. *Metabolism* 2022; 133: 155221. doi:10.1016/j.metabol.2022.155221
- Gonikman D, Gustova D: Antidiabetic drug efficacy in reduction of mortality during the COVID-19 pandemic. *Medicine* 2023; 59(10): 1810. doi:10.3390/medicina59101810
- Van Baar MJB, van Ruiten CC, Muskiet MHA, et al.: SGLT2 inhibitors in combination therapy: from mechanisms to clinical considerations in type 2 diabetes management. *Diabetes Care* 2018; 41(8): 1543-1556. doi:10.2337/dc18-0588
- Yu M: The place of sulfonylureas in the evolving landscape of combination therapy. *Diabetes Ther* 2020; 11(Suppl. 1): S23-S28. doi:10.1007/s13300-020-00813-1
- Cordiner LRM, Bedair K, Mari A, et al.: Low dose sulfonylurea plus DPP4 inhibitor lower blood glucose and enhance beta-cell function without hypoglycemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2024; 109(8): 2106-2115. doi:10.1210/clinem/dgae033
- Winkler G: Sulfonylureák a mai vércukorcsökkentő kezelésben. Új adatok egy „régí” antidiabetikum csoport előnyeiről és korlátairól. *Orv Hetil* 2015; 156(13): 511-515. doi:10.1556/oh.2015.30114
- Kis JT, Schandl L, Winkler G: SGLT2-gátlók a kardiovaszkuláris és vesevédelemben: primer vagy sekunder prevenció? *Orvostovábbképző Szemle* 2023; 30(1): 39-44.
- Young CE, Farnoudi N, Chen J, et al.: Exploring SGLT-2 Inhibitors: Benefits beyond the glucose-lowering effect – what is new in 2023? *Endocrines* 2023; 4(3): 630-655. doi:10.3390/endocrines4030045
- Nespoux J, Wallon V: Renal effects of SGLT-2 inhibitors. An update. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2020; 29(2): 190-198. doi:10.1097/MNH.0000000000000584
- Rastogi A, Januzzi JL: Pleiotropic effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors in cardiovascular disease and chronic kidney disease. *J Clin Med* 2023; 12: 2824. doi:10.3390/jcm12082824
- Lopez AMCO, Pajimna JAT: Efficacy of sodium glucose cotransporter 2 inhibitors on hepatic fibrosis and steatosis in nonalcoholic fatty liver disease: an updated systematic review and metaanalysis. *Scientific Rep* 2024; 14: 2122. doi:10.1038/s41598-024-52603-5
- Androutsakos T, Nasiri-Ansari N, Bakasis A-D, et al.: SGLT-2 inhibitors in NAFLD: expanding their role beyond diabetes and cardioprotection. *Intern J Mol Sci* 2022; 23(6): 3107. doi:10.3390/ijms23063107
- Bellantini F, Lo Buglio A, Dobrakowski M, et al.: Impact of sodium glucose cotransporter-2 inhibitors on liver steatosis/fibrosis/ inflammation and redox balance in non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2022; 28(26): 3243-3257. doi:10.3748/wjg.v28.i26.3243
- Koceva A, Tramšek NAK: From sweet to sour: SGLT-2-inhibitor-induced euglycemic diabetic ketoacidosis. *J Personalized Med* 2024; 14: 665. doi:10.3390/jpm14070665
- Zoungas S: ADVANCE in context: the benefits, risks and feasibility of providing intensive glycemic control based on gliclazide modified release. *Diab Obes Metab* 2020; 22(Suppl. 2): 5-11. doi:10.1111/dom.13968
- Leiter LA: Latest evidence on sulfonylureas: what's new? *Diabetes Ther* 2020; 11(Suppl 1): S15-S22. doi:10.1007/s13300-020-00812-2
- Khunti K, Hassanein M, Lee M-K, et al.: Role of gliclazide MR in the management of type 2 diabetes: report of a symposium on real-world evidence and new perspectives. *Diabetes Ther* 2020; 11(Suppl. 1): S33-S48. doi:10.1007/s13300-020-00833-x
- Qian D, Zhang T, Tan X, et al.: Comparison of antidiabetic drugs added to sulfonylurea monotherapy in patients with type 2 diabetes: a network meta-analysis. *PLOSone* 2018; 13(8): e0202563. doi:10.1371/journal.pone.0202563

22. Juang M, Liu Q, Jiuang T, et al.: Adding sodium – glucose co-transporter 2 inhibitors to sulfonylureas and risk of hypoglycemia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Endocrinol* 2021; 12: 713192. doi:10.3389/fendo.2021.713192
23. Amod A: The place of sulfonylureas in guidelines: why are there differences? *Diabetes Ther* 2020; 11(Suppl. 1): S5-S14. doi:10.1007/s13300-020-00811-3
24. Mohan V, Saboo B Khader J, et al.: Position of sulfonylureas in the present ERA: review of national and international guidelines. *Clin Med Insights: Endocrinol Diab* 2022; 15: 1-8. doi:10.1177/11795514221074663
25. Deacon CF: Physiology and pharmacology of DPP-4 in glucose homeostasis and the treatment of type 2 diabetes. *Front Endocrinol* 2019; 10: 80. doi:10.3389/fendo.2019.00080
26. Saini K, Sharma S, Khan Y: DPP-4 inhibitors for treating T2DM – hype or hope? an analysis based on current literature. *Front Mol Biosci* 2023; 10: 1130625. doi:10.3389/fmolb.2023.1130625
27. Kimberley E, Campbell JE: The role of GIP in α -cells and glucagon secretion. *Peptides* 2020; 125: 170213. doi:10.1016/j.peptides.2019.170213
28. Winkler G, Kis JT, Schandl L: A „másik” inkretin – a glükózdependens insulinotrop polipeptid terápiás újrafelfedezése. (The „other” incretin – the therapeutic rediscovery of the glucose-dependent insulinotropic polypeptide). *Orv Hetil* 2023; 164(6): 211-219. doi:10.1556/650.2023.32710
29. Ahrén B, Foley JE: Improved glucose regulation in type 2 diabetic patients with DPP-4 inhibitors: focus on alpha and beta-cell function and lipid metabolism. *Diabetologia* 2016; 59(2): 907-917. DOI 10.1007/s00125-016-3899-2
30. Yanagimachi T, Fujita Y, Takeda Y, et al.: Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor treatment induces a greater increase in plasma levels of bioactive GIP than GLP-1 in non-diabetic subjects. *Mol Metab* 2017; 6(2): 226-231. doi:10.1016/j.molmet.2016.12.009
31. Klemen MS, Dolenšek J, Boimbek LZ, et al.: The effect of forskolin and the role of Epac 2A during activation, activity and deactivation of beta cell networks. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2023; 14: 1225486 doi:10.3389/fendo.2023.1225486
32. Esposito K, Chiodini P, Maiorino MI, et al.: Glycaemic durability with dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of long-term randomised controlled trials. *BMJ Open* 2014; 4(6): e005442 doi:10.1136/bmjopen-2014-005442
33. Chen K, Kang D, Yu M, et al.: Direct head-to-head comparison of glycaemic durability of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and sulphonylureas in patients with type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis of long-term randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab* 2017; 20(4): 1029-1033. doi:10.1111/dom.13147
34. Patoulis DI, Boulmpou A, Teperikidis E, et al.: Cardiovascular efficacy and safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: A meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *World J Cardiol* 2021; 13(10): 585-592. doi:10.4330/wjcv.13.10.585
35. Yabe D, Seino Y: Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and sulfonylureas for type 2 diabetes: friend or foe? *J Diabetes Investig* 2014; 5(5): 475-477. doi:10.1111/jdi.12229
36. Ishi H, Ohkubo Y, Takei S, et al.: Efficacy of combination therapy with sitagliptin and low-dose glimepiride in Japanese patients with type 2 diabetes. *J Clin Med Res* 2014; 6(2): 127-132. doi:10.14740/jocmr1701w
37. Cordiner RLM, Mari A, Tura A, et al.: The impact of lowdose gliclazide on the incretin effect and indices of beta-cell function. *J Clin Endocrinol Metab* 2021; 106(7): 2036-2046. doi:10.1210/clinem/dgab151
38. Herron E, Cencetti J, Matis J: Reducing or discontinuing insulin or sulfonylurea when initiating a glucagon-like peptide-1 agonist. *Fed Pract* 2024; 41(2): 52-56. doi:10.12788/fp.0452
39. Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, et al.: Management of type 2 diabetes 2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 2022; 65(9): 1925-1966. doi:10.1007/s00125-022-05787-2
40. American Diabetes Association Professional Practice Committee: Pharmacologic approaches to glycemic treatment – standards of care in diabetes 2024. *Diabetes Care* 2024; 47(Suppl. 1): S158-S178. doi:10.2337/dc24-S009