

Špecifiká výberu antidiabetickej liečby u starších pacientov s diabetes mellitus 2. typu

Specifics of choosing antidiabetic treatment for elderly patients with type 2 diabetes mellitus

Zbynek Schroner¹, Vladimír Uličiansky²

¹SchronerMED s.r.o., Košice

²Via medica, s.r.o., Košice

Súhrn

Na Slovensku bolo v roku 2019 evidovaných 336 968 pacientov s diabetes mellitus 2. typu (DM2T), z toho takmer 151 starších ako 65 rokov. Vhodné antidiabetikum pre staršieho pacienta by malo byť kardiovaskulárne bezpečné (protektívne), asociované s nízkym rizikom hypoglykémie, renálne bezpečné (protektívne), onkologicky bezpečné, malo by mať jednoduché podávanie a predvídateľný celkový bezpečnostný profil. Dôležitá je tiež jeho možnosť použitia pri ťažších poruchách funkcie obličiek, možnosť kombinácie s inými liekmi a hmotnostná neutralita. Metformín je stále liekom prvej voľby aj u starších pacientov s DM2T za predpokladu, že nie sú prítomné nežiaduce účinky alebo kontraindikácie jeho použitia. DPP4-inhibítory sú u starších diabetikov 2. typu vhodnou a bezpečnou voľbou. Použitie derivátov sulfonylurey aj tiazolidindiónov (pioglitazónu) nie je u starších diabetikov 2. typu optimálne. Inhibítory SGLT2 a agonisty receptorov GLP1 sú odporúčané aj u starších pacientov s DM2T samozrejme so špecifikami ich použitia pre daný vek. Mnoho starších pacientov s DM2T vyžaduje tiež liečbu inzulínom.

Kľúčové slová: antidiabetická liečba – diabetes mellitus 2. typu – špecifiká výberu – starší pacient

Summary

336 968 patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) were registered in Slovakia in 2019, almost 151 000 were older than 65 years. Suitable antidiabetic drug for older patient should be: cardiovascular safe (protective), associated with low risk of hypoglycaemia, renal safe (protective), oncologic safe, should have simple method of administration and anticipating general safety profile. Important is also possibility in its using in more serious renal dysfunctions, combination with other drugs, weight neutrality. Metformin is first line therapy also in older patients with T2DM unless contraindicated or presence of side effects. DPP-4 inhibitors are good and safe option for the therapy of older patients with type 2 diabetes. Using of SU derivatives or thiazolidinediones (pioglitazone) is not optimal in older patients with type 2 diabetes. SGLT2 inhibitors and agonists of GLP-1 receptors are recommended also in older type 2 diabetics, of course with specifications in their using for that age. Many older patients with type T2DM need treatment with insulin.

Key words: antidiabetic therapy – older patient – specifications of selection – type 2 diabetes mellitus

✉ doc. MUDr. Zbynek Schroner, PhD. | zbynek.schroner@gmail.com

Doručené do redakcie | Received 29. 3. 2021

Prijaté po recenzii | Accepted 19. 4. 2021

Úvod

Napriek posunu aj do mladších vekových skupín, je diabetes mellitus (DM) 2. typu (DM2T) stále ochorením pre-

dovšetkým staršieho veku. Na Slovensku bolo v roku 2019 evidovaných 336 968 diabetikov 2. typu, z toho vo veku 65–69 rokov 52 025 diabetikov, vo veku 70–74 rokov

41 329 diabetikov, vo veku 75–79 rokov 30 614 diabetikov, vo veku 80–84 rokov 16 962 diabetikova starších ako 85 rokov 9 917 diabetikov [1]. Pred zahájením liečby je vždy nutné zhodnotiť okrem komorbidít a diabetických komplikácií predovšetkým možnosť kardiovaskulárneho (KV) postihnutia, ochorenia obličiek a pečene. Do úvahy je nutné zobrať aj to, že starší diabetici 2. typu často užívajú viaceré iné lieky, čím sa zvyšuje riziko liekových interakcií súčasne podávaných liekov. Starší pacienti s DM2T majú tiež zvýšené riziko hypoglykémie, dehydratácie s hypotenziou alebo močovej inkontinencie. Pre stanovenie cieľov a spôsobov liečby nie je najdôležitejším kritériom absolútny vek pacienta, ale to, či sa jedná o tzv zdatného pacienta s DM2T alebo fragilného (krehkého, zraniteľného). K hlavným príčinám fragility patria: znížený príjem potravy, sociálne faktory, anorexia (starobné zmeny, chorobné zmeny, lieky), úbytok svalovej hmoty (sarkopénia), zhoršovanie exekutívnych funkcií a bolesť [2,3].

Špecifiká výberu antidiabetickej liečby u starších pacientov s DM2T

Starší pacienti majú nielen zvýšené riziko hypoglykémie, ale aj jej znížené vnímanie. Okrem veku, k zvýšenému riziku hypoglykémie u starších pacientov patrí aj: dlhodobé trvanie diabetu, často prítomné rôzne kardiovaskulárne (KV) ochorenia (KVO), vynechávanie jedla, užívanie vyšších dávok antidiabetík, ako majú predpísané, polypragmázia, prítomnosť malígneho nádoru, závažné renálne a hepatálne poškodenie. Hypoglykémia ohrozuje aj staršieho diabetika 2. typu poškodením centrálného nervového systému (CNS) a rôznymi KV-dôsledkami (dysrytmie, zvýšené riziko trombózy, KV-zmeny vyvolané katecholamínmi a iné). Ťažká hypoglykémia je spojená tiež vyšším rizikom demencie.

DM2T je spojený s vysokou morbiditou a mortalitou na KVO. Celkovo približne 2/3 pacientov s DM2T zomierajú práve na KVO. Hlavným cieľom komplexnej liečby DM2T aj u staršieho pacienta je okrem glykemickej kompenzácie aj zníženie celkového KV-rizika.

Dôležitá je individualizácia terapeutických cieľov. Väčšinou sme menej prísni ohľadom glykemických cieľov, u ktorých sú ciele liečby rovnaké ako u mladších jedincov s DM2T. U vysoko na okolí závislého a fragilného pacienta je dôležité sa vyvarovať hypoglykémii a excesívneho monitoringu, dôležitá je tu kontrola symptómov [2,3,4].

Základom liečby aj u starších pacientov s DM2T sú nefarmakologické opatrenia, samozrejme so špecifikami pre daný vek.

Čo sa týka farmakologickej liečby, vhodné antidiabetikum pre staršieho pacienta by malo byť: KV-bezpečné (protektívne), asociované s nízkym rizikom hypoglyk-

émie, renálne bezpečné (protektívne), onkologicky bezpečné, malo by mať jednoduché podávanie a predvídateľný celkový bezpečnostný profil. Dôležitá je tiež jeho možnosť použitia pri ťažších poruchách funkcie obličiek, kombinácia s inými liekmi, hmotnostná neutralita.

Metformín

Metformín je stále liekom prvej voľby aj u starších pacientov s DM2T za predpokladu, že nie sú prítomné nežiaduce účinky alebo kontraindikácie jeho použitia [5,6]. Metformín je indikovaný v monoterapii alebo v kombinácii s inými perorálnymi antidiabetikami (PAD), agonistami GLP1-receptorov a s inzulínom. Keďže mnoho starších diabetikov 2. typu má aj chronickú obličkovú chorobu (CHOCH) v rôznom štádiu podľa KDIGO, treba si uvedomiť, že metformín je v súčasnosti kontraindikovaný len pri závažnejšom poškodení funkcie obličiek alebo zlyhaní obličiek (klírens kreatinínu < 0,5 ml/s, čo zodpovedá 4. až 5. štádiu CHOCH podľa KDIGO). Pre jeho renálnu elimináciu treba však dávku metformínu redukovať pri GF < 0,75 ml/s o polovicu (u niektorých pacientov už pri GF < 1,0 ml/s). U pacientov na dlhodobej liečbe metformínom (viac ako 4 roky), resp. ohrozených deficitom vitamínu B₁₂ je vhodné monitorovať koncentráciu vitamínu B₁₂ v sére [7]. Čo sa týka použitia metformínu u pacientov so srdcovým zlyhávaním (u starších pacientov s DM2T často sa vyskytujúce), možno ho bezpečne použiť pri stabilnom chronickom srdcovom zlyhávaní. Pri akútnom alebo nestabilnom srdcovom zlyhávaní je metformín nutné vysadiť. Metformín je kontraindikovaný aj pri niektorých ďalších stavoch, ktoré sa v staršom veku môžu vyskytnúť, ako sú dehydratácia, závažná infekcia, hepatálna insuficiencia, respiračné zlyhanie či iné stavy spojené s tkanivovou hypoxiou.

Deriváty sulfonylurey

Deriváty sulfonylurey (SU) predstavujú u starších diabetikov 2. typu určité riziko, keďže pri liečbe týmito farmakami sa často objavujú hypoglykémie. Tieto sa môžu sa objaviť kedykoľvek v priebehu liečby derivátmi SU. Sú často dlhšie trvajúce a v svojich dôsledkoch nebezpečnejšie ako hypoglykémie po inzulíne. Najväčšie riziko je pri liečbe glibenklamidom.

Tiazolidíndióny

Tiazolidíndióny (**pioglitazón**) majú síce pre starších pacientov viacero výhod (nízke riziko hypoglykémie, možnosť ich podávania v renálnej insuficiencii), avšak tieto farmaká zvyšujú riziko retencie tekutín, srdcového zlyhávaní, fraktúr a progresie osteoporózy [8].

DPP4-inhibítory

DPP4-inhibítory sú vhodnou a bezpečnou voľbou u starších diabetikov 2. typu. Liečba touto skupinou farmák nie je asociovaná s rizikom hypoglykémie, je dobre tolerovaná s nízkym výskytom nežiaducich účinkov. Výhodou je aj perorálne podávanie, hmotnostná neutralita a tiež možnosť kombinácie so všetkým ostatnými PAD a s inzulínom. Veľké, prospektívne, randomizované placebo kontrolované štúdie s DPP4-inhibítormi dokázali KV-bezpečnosť tejto skupiny farmák. Saxagliptín v štúdií SAVOR-TIMI viedol k signifikantnému zvýšeniu rizika hospitalizácie pre srdcové zlyhávanie, v prípade alogliptínu v štúdií EXAMINE bol zaznamenaný trend smerom k zvýšenému riziku hospitalizácie v dôsledku srdcového zlyhávania. Sitagliptín v štúdií TECOS, ani linagliptín v štúdiách CARMELINA a CAROLINA nevedli k zvýšenému riziku hospitalizácie pre srdcové zlyhávanie celkovo, ale ani aj u starších pacientov. Výhodou inhibítorov DPP4 je aj to, že môžu byť použité u pacientov v každom štádiu CHOC. Nutné je zníženie dávky od stredne zníženej eGFR po zlyhanie obličiek, s výnimkou linagliptínu. Nie je vhodné použitie tejto skupiny farmák u pacientov s prekonanou akútnou pankreatitídou alebo zvýšenom riziku jej vzniku [9–12].

Agonisty GLP1-receptorov

Výhodou agonistov GLP1-receptorov (liraglutid, semaglutid, dulaglutid alebo albiglutid), aj u starších pacientov, je ich preukázaný KV-benefit. Výhodou týchto preparátov u pacientov vo vyšších vekových skupinách môže byť ich dokázaná redukcia rizika cievej mozgovej príhody (CMP), nízke riziko hypoglykémie. Ich vplyv na srdcové zlyhávanie je neutrálny. Medzi možné nevýhody liečby agonistami GLP1-receptorov u starších pacientov môžeme zaradiť: injekčnú aplikáciu, nežiaduce gastrointestinálne účinky, v niektorých štúdiách zistenú zvýšenú incidenciu akútnych žlčkových ochorení a malý vzostup srdcovej frekvencie (pri dlhodobom pôsobiacich). Opatrní musíme byť s používaním agonistov GLP1-receptorov aj u starších pacientov s úbytkom telesnej hmotnosti [13–16].

SGLT2-inhibítory

SGLT2-inhibítory (empagliflozín, kanagliflozín a dapagliflozín) v klinických štúdiách preukázali renálny aj KV-benefit. Výhodou tejto skupiny farmák aj u starších pacientov je ich nízke riziko hypoglykémie, efekt nezávislý na sekrécii inzulínu umožňujúci ich podávanie nielen vo včasných, ale aj neskorších fázach DM2T. Cennou vlastnosťou je aj ich priaznivý účinok na srdcové zlyhávanie. Opatrní s SGLT2-inhibítormi by sme mali byť u pacientov so zvýšeným rizikom urogenitálnych infekcií, výraznejším poklesom renálnych funkcií, u pacientov, ktorí

užívajú kľúčkové diuretiká, u pacientov s volumovou depléciou, inkontinenciou a u jedincov s prítomnou autonómnou KV-neuropatiou so sklonom k ortostatickej hypotenzii [17–19].

Inzulín

Mnoho starších pacientov s DM2T vyžaduje liečbu inzulínom. Častou chybou je oddaľovanie prechodu na inzulín aj v týchto vekových skupinách. Mnoho starších diabetikov pripisuje svoje obtiaže, ktoré sú príznakmi hyperglykémie (slabosť, únava), nesprávne starobe. Snažíme sa voliť čo najjednoduchší inzulínový režim. Zlatým štandardom iniciácie inzulínovej liečby aj u starších pacientov je použitie bazálneho inzulínového analógu v jednej najčastejšie večernej dávke. PAD (s výnimkou derivátov SU, ktoré buď vynechávame, alebo znižujeme ich dávku a tiazolidíndiónov) väčšinou v kombinácii s inzulínom ponechávame. Pri intenzifikácii liečby bazálnym inzulínom, sú v súčasnosti výhodou aj u starších pacientov prípravky fixnej kombinácie bazálneho inzulínového analógu s agonistom GLP1-receptorov. Dôležité je tiež zvážiť aj možné riziko hypoglykémie pri jednotlivých inzulínových režimoch, ktoré u starších polymorbídnych pacientov môže mať závažné následky. Treba si uvedomiť aj to, že mnohí starší pacienti žijú sami, čiže poskytnutie pomoci v prípade hypoglykémie je výrazne sťažené. Ak sa napr. vyskytujú hypoglykémie pri intenzifikovanom inzulínovom režime (IIR) predovšetkým u starších polymorbídnych pacientov, prechod z IIR na režim pomocou premixovaných analógov, alebo v súčasnosti možná aj deintenzifikácia na fixnú kombináciu bazálneho inzulínového analógu s agonistom GLP1-receptorov, môže znížiť ich frekvenciu [2,3,8].

Záver

Základom úspechu aj u starších pacientov s DM2T je individualizácia liečby. Pri liečbe diabetu v staršom veku platí základný princíp „primum non nocere“ (predovšetkým neškodiť). Dôležité je zvažovanie potrieb, preferencií a tolerancií každého pacienta. Nutný je správny výber pacienta na akúkoľvek antidiabeticкую liečbu.

Literatúra

1. Činnosť diabetologických ambulancií v SR 2019. NCZI: Bratislava 2021. Dostupné z WWW: <<http://www.nczisk.sk/Aktuality/Pages/Cinnost-diabetologickych-ambulanci-v-Slovenskej-republike-2019.aspx>>.
2. [American Diabetes Association]. 12. Older Adults: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. Diabetes Care 2021; 44(Suppl 1): S168-S179. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc21-S012>>.
3. Schroner Z, Uličiansky V. Manažment antidiabetickej liečby u staršieho fragilného pacient s diabetes mellitus. Diab Obez 2020; 20(39): 7–11.

4. Uličiansky V, Schroner Z, Galajda P et al. Diabetes v zrelom veku. Quick Print: Martin 2013. ISBN 978-80-971417-1-4.
5. Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A et al. 2019 Update to: Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2020; 43(2): 487-493. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dci19-0066>>.
6. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia* 2018; 61(12): 2461-2498. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00125-018-4729-5>>.
7. [Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group]. KDIGO 2020 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int* 2020; 98(4S): S1-S115. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2020.06.019>>.
8. Pelikánová T. Diabetes ve stáří. In: Pelikánová T, Bartoš V. *Praktická diabetologie*. 6. vyd. Maxdorf: Praha 2018. ISBN 978-80-7345-559-0.
9. White WB, Cannon CP, Heller SR et al. Alogliptin after acute coronary syndromes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013; 369(14): 1327-1335. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1305889>>.
10. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013; 369(14): 1317-1326. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1307684>>.
11. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW et al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373(3): 232-242. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1501352>>.
12. Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE et al. Effect of linagliptin vs placebo on major cardiovascular events in adults with type 2 diabetes and high cardiovascular and renal risk. The CARMELINA randomized clinical trial. *JAMA* 2019; 321(1): 69-79. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2018.18269>>.
13. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375(4): 311-322. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1603827>>.
14. Marso SP, Bain SC, Consoli A et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375(19): 1834-1844. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1607141>>.
15. Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S et al. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2018; 392(10157): 1519-1529. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32261-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32261-X)>.
16. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2019; 394(10193): 121-130. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31149-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31149-3)>.
17. Zinman B, Wanner C, Lachin JM et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373(22): 2117-2128. <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1504720>>.
18. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377(7): 644-657. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1611925>>.
19. Wiviott SD, Raz I, Bonaca P et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019; 380(4): 347-357. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1812389>>.