

Přínosy a rizika nových antidiabetik pro léčbu geriatrických pacientů s diabetem

Darina Matvejeva¹, Martina Nováková^{1,2}, Pavlína Piřhová¹, Milan Kvapil¹

¹Geriatrická interní klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

²Katedra dlouhověkosti (Longevity Studies) Fakulty humanitních studií UK, Praha

Naděje dožití se u pacientů s diabetem prodlužuje. Prevalence diabetu se zvyšuje s věkem. Nové třídy antidiabetik (glifloziny, inkretinová terapie, nová analoga inzulínu) jsou bezpečnější, mají minimálně srovnatelnou účinnost s běžnou léčbou, přinášejí navíc i pozitivní ovlivnění rizika manifestace pozdních komplikací diabetu. Využití jejich potenciálu pro léčbu seniorů s diabetem je přínosné zejména z hlediska bezpečnosti a prevence komplikací.

Klíčová slova: diabetes mellitus vyššího věku, bezpečnost terapie, inhibitory DPP4, agonisté receptoru pro GLP-1, inhibitory SGLT2.

The benefits and risks of new antidiabetic drugs for the treatment of geriatric patients with diabetes

Life expectancy is increasing in patients with diabetes. The prevalence of diabetes increases with age. New classes of antidiabetics (gliflozins, incretin therapy, new insulin analogues) are safer, have at least comparable efficacy to conventional treatment, and also bring a positive impact on the risk of late complications of diabetes. The use of their potential for the treatment of elderly people with diabetes is particularly beneficial in terms of safety and prevention of complications.

Key words: diabetes mellitus in older, safety of therapy, DPP4 inhibitors, GLP-1 receptor agonists, SGLT2 inhibitors.

Úvod

Prevalence diabetes mellitus se v České republice nepřerušovaně zvyšuje. Podíl nemocných s diabetem starších 65 let se trvale pohybuje okolo 65 %. Současné možnosti terapie diabetu a prevence pozdních komplikací se významným způsobem zlepšují. Zvyšuje se množství důkazů o bezpečnosti a účinnosti antidiabetické terapie v populaci seniorů s diabetem. Intenzivně se také prohlubují nové poznatky v oboru geriatrické medicíny. Je zřejmé, že diagnosticko-terapeutické postupy, cíle terapie a specifické rysy pacientů vyššího věku (geriatrické syndromy) vyžadují individualizovaný přístup. Průnik obou oborů se zdá být nejen potřebný, žádoucí, ale také iniciující nový podobor „gerontodiabetologie“ specializující se na komplexní problematiku péče o seniorní diabetiky.

Epidemiologie

Diabetologický registr České republiky nabízí podklady pro podrobné analýzy týkající se všech pacientů s diabetem léčených v České

republice (1). Věkově specifická prevalence diabetu se výrazně zvyšuje s věkem. U mužů ve věku nad 70 let je prevalence DM 35–40 %. U žen ve věku nad 75 let je prevalence DM 30–35 %. V roce 2021 bylo 680 000 diabetiků starších 65 let. V témže roce byla nejvyšší incidence diabetu u osob mezi 65.–70. rokem života, inzulínem bylo léčeno 130 000 seniorů starších 65 let (2). Analýza potvrzuje význam problematiky terapie diabetu ve vyšších věkových skupinách a současně opravňuje ke vzniku nově koncipovaného podoboru „gerontodiabetologie“.

Cíle a prostředky současné diabetologie

Thiazolidiony/glitazony

Pioglitazon (3, 4) je v současnosti jediný dostupný zástupce skupiny thiazolidionů/glitazonů. Ovlivňuje expresi jaderných genů (po navázání na speciální jaderné receptory tzv. PPAR γ – receptory aktivované peroxizomovými proliferátory). Výsledkem je komplexní ovlivnění

metabolismu, snížení inzulínové rezistence včetně snížení glukoneogeneze v játrech a jejich dalších projevů (zlepšení kardiovaskulárních rizikových ukazatelů).

Pioglitazon je určen zejména pro léčbu u osob s vyznačenou inzulínovou rezistencí, neboť aktuálně není k dispozici jiná specifická intervence zlepšující senzitivitu k inzulínu. Snižuje riziko přechodu z porušené glukózové tolerance do diabetu, zpomaluje progresi diabetu a ovlivňuje významně kardiovaskulární riziko u pacientů s diabetem v sekundární prevenci (velmi významně snižuje riziko recidivy cévní mozkové příhody nebo infarktu myokardu). Pioglitazon je možné použít u pacientů s pokročilou renální insuficiencí (clearance kreatininu > 4 ml/min). Riziko manifestace srdečního selhání je zejména u nemocných se sníženou kardiální rezervou, v kombinaci s inzulínem, případně při léčbě nesteroidními antiflogistiky.

Klinicky je velmi významné, že plný účinek pioglitazonu vyjádřený snížením glykovaného hemoglobinu se rozvíjí až po půl roce léčby, proto není smysluplné efekt terapie vyhodnocovat v kratším intervalu. U řady pacientů neprolomí inzulínovou rezistenci nic jiného než pioglitazon. Proto, i když se postupem doby nahromadily informace nejen o dobré účinnosti, ale i potenciálních nežádoucích účincích, patří jednoznačně k základním intervencím pro léčbu diabetu 2. typu. Klinicky významnou inzulínovou rezistenci vykazuje okolo 20 % pacientů s DM2. U těchto nemocných jsou přítomny symptomy metabolického syndromu, z nichž považujeme za nerelevantnější triacylglyceroly vyšší než 1,7 mmol/l. Mezi „nová antibiotika“ řadíme proto, že se, byť již starší molekula, znovu vrátil do popředí zájmu. V recentním konsenzu jej byl přiznán potenciál prevence kardiovaskulárních komplikací (5).

Inkretiny

Inkretiny jsou hormony secernované střevními buňkami. Z terapeutického hlediska je nejvýznamnější glukagonu podobný peptid 1 (glukagon like peptid 1; GLP 1). V nových, chimérických molekulách je využíváno i efektu glukózo-dependentního inzulintropního peptidu (GIP, dříve také gastrický inhibiční polypeptid), který je tvořen zejména v K-buňkách duodena.

Za bazálních podmínek je koncentrace GLP 1 v krvi relativně nízká, rychle však vzrůstá po požití potravy, vzestup hladiny je zprostředkován neuroendokrinně a současně přímým stimulačním účinkem potravy na buňky střevní sliznice. GLP 1 se váže na specifické receptory, zpomaluje vyprazdňování žaludku, zvyšuje citlivost β buněk k sekrečním podnětům, upravuje kvalitu sekrece inzulínu (obnovuje první fázi inzulínové sekrece), snižuje sekreci glukagonu, a proto snižuje výdej glukózy hepatocyty, snižuje chuť k jídlu. Poločas GLP 1 je 2–7 minut, je degradován ubikvitárně přítomným enzymem dipeptidylpeptidázou 4 (DPP 4). Účinek GLP 1 na sekreci inzulínu je glukózodependentní, neprojevuje se při normální nebo snížené glykemii, taktéž ustává při poklesu glykemie na normální hodnotu. Efektu inkretinů využívá medicína dvěma způsoby: inhibicí DPP 4 a úpravou jeho molekuly s cílem prodloužení účinku.

Gliptiny/inhibitory DPP4

Gliptiny (6, 7) inhibicí enzymu DPP 4 zpomalují degradaci endogenně secernovaného inkretinového hormonu GLP 1. Plazmatická

koncentrace GLP 1 se tak zvýší až na trojnásobek. Výsledkem je snížení zejména postprandiální glykemie.

Extrémní výhodou gliptinů je minimální riziko nežádoucích účinků, nevyvolávají hypoglykemii, což považujeme za velmi cenné vlastnosti upřednostňující použití u seniorů. Jsou registrovány pro jakoukoliv smysluplnou kombinaci. Jsou velmi dobře tolerovány pacienty, což zvyšuje adherenci k terapii. Z hlediska mechanismu účinku jsou pro léčbu gliptiny nejvhodnější osoby v počátku onemocnění (potenciální pozitivní ovlivnění β buněk), v kombinaci s metforminem zpomalují rychlost progresu nemoci (vildagliptin). S ohledem na výborný poměr bezpečnosti a účinnosti se postupně zařazují na jedno z prvních míst volby při nedostatečném účinku metforminu, a to zejména u osob ve vyšším věku. Limitující pro klinické použití je výrazně snížená sekrece inzulínu a tudíž omezený účinek v pokročilejším stadiu DM2. Mezi nejpoužívanější patří sitagliptin, linagliptin a vildagliptin.

Agonisté receptoru pro GLP-1/analoga GLP-1

Agonisté receptoru pro GLP 1 (GLP1RA; 8, 9) jsou peptidy, které jsou zčásti homologní s molekulou lidského nativního GLP 1. Jsou to peptidy, proto základní aplikační forma je parenterální ve formě subkutánních injekcí. Typickým efektem terapie je vedle snížení glykemie také snížení hmotnosti skrze snížení chuti k jídlu. Agonisté receptoru pro GLP-1 neovlivňují primárně energetický metabolismus, pouze snižují chuť k jídlu. Tato vlastnost může mít kontraproduktivní efekt u seniorů (10). Pokles hmotnosti se zčásti podílí i na výsledném zlepšení kompenzace diabetu. Léčivé látky této skupiny mají také mírný natriuretický účinek, snižují krevní tlak. Nejčastějším nežádoucím účinkem je dyspepsie, v naprosté většině případů však odeznívá do 2–4 týdnů. Prevencí je postupné navyšování aplikované dávky a omezení velikosti porcí.

Aktuálně je klinicky preferována trojice molekul: liraglutid (aplikuje se jednou denně), dulaglutid a semaglutid (aplikace jednou týdně). Semaglutid je možno použít i v perorální formě. V klinických studiích byla prokázána schopnost ovlivnit kardiovaskulární riziko a některé parametry charakteristické pro diabetickou nefropatii.

Velmi efektivní je použití fixních kombinací s inzulínem (11). Klinické studie prokázaly bezpečnost, v porovnání s léčbou inzulínem samotným nedochází ke zvýšení hmotnosti a současně při dosažení zlepšené kompenzace nevykazují vyšší riziko hypoglykemie, což považujeme za zásadní výhodu pro léčbu seniorů. Z klinického hlediska považujeme za nejprínosnější kombinaci liraglutidu s inzulínem degludek (IdegLira).

Nově je k dispozici první registrovaný chimérický polypeptid – twinkretin tirzepatid. Molekula je vytvořena tak, že aktivuje receptory pro GLP-1 i GIP. Jeho efekt na zlepšení kompenzace je přijatelný, dominantnější je však anorektický účinek, který vede k výraznému snížení tělesné hmotnosti (12).

Glifloziny/inhibitory SGLT2

Glifloziny (13, 14) inhibují zpětný transport glukózy v ledvinných tubulech, a to cestou inhibice glukózových transportérů SGLT2, navozují tak glykosurii až 70 g denně. Výsledkem je pak snížení glykemie a ztráta energie – ztráta 100 g glukózy denně se promítne do energetické bilance jako úbytek 1650 kJ (400 kcal). Antidiabetický účinek gliflozinů je

závislý na glykemii, je tím vyšší, čím vyšší je glykemie. Riziko hypoglykemie je také proto velmi malé, což je v léčbě seniorů výhodné. Glifloziny jsou primárně osmotická diuretika. Účinek je úměrný dávce léčivé látky a aktuální glykemii. Glifloziny snižují tělesnou hmotnost průměrně o 3 kg, snižují také krevní tlak. Navozená diuréza a z klinického hlediska jistě přínosné snížení krevního tlaku však vedou k velmi zvýšené opatrnosti u seniorů, neboť jsou vulnerabilní (snížený pocit žízně, snížená výbavnost ortostatických reflexů, syndrom instability, zvýšená kostní vulnerabilita). Nežádoucí účinky jsou většinou nezávažné (mykotické infekce genitálu), opatrnosti je třeba s ohledem na navozenou diurézu s možností rozvoje dehydratace, ortostatické hypotenze. Tyto nežádoucí účinky terapie jsou rizikové zejména u seniorů.

Glifloziny jsou registrovány pro použití jako antidiabetika, pro prevenci a léčbu manifestního srdečního selhání, pro léčbu pacientů s chronickým onemocněním ledvin, neboť efektivně prevenují progresi poklesu glomerulární filtrace. Účinek gliflozinů není vázán na přítomnost inzulínu ani jeho receptoru, lze je tedy použít v jakémkoliv stadiu vývoje diabetu 2. typu u všech pacientů, kteří mají zachovalou funkci ledvin. Jsou tedy efektivní i po delším průběhu diabetu 2. typu, na rozdíl od přímých sekretagog. Empagliflozin, dapagliflozin a kanagliflozin snížily riziko kardiovaskulárních příhod (týká se zejména celkové mortality, kardiovaskulární mortality, manifestace srdečního selhání, vliv riziko cévních mozkových příhod je neutrální) a prokázaly zpomalení poklesu glomerulární filtrace.

Inzuliny a jejich fixní kombinace

Indikace k chronické terapii inzulínem jsou tři základní: vyhasnutí sekrece inzulínu (diabetes mellitus 1. typu, LADA), terminální fáze vývoje diabetu 2. typu s absolutním snížením sekrece inzulínu, relativní insuficience účinku endogenního inzulínu u nemocných s významnou inzulínovou rezistencí. Léčba exogenním inzulínem je vždy, a to i při využití nejnovějších analogů a technologických pomůcek, zatížena zvýšeným rizikem hypoglykemie.

Jestliže ještě v nedávné době byl diabetik 1. typu dožívší se seniorního věku relativně vzácnou situací, s pokročilými možnostmi prevence pozdních kolokací je tato situace celkem běžná. Tito nemocní jsou obvykle léčeni režimem bazálních a bolusových dávek. Rozšířilo se také povědomí o nosologické jednotce LADA. Nemocní i při zachovalé zbytkové sekreci inzulínu mívají větší prospěch z intenzifikované léčby inzulínem. Naprostá většina pacientů vyššího věku, kteří potřebují dosažení cílové kompenzace, však mají zachovalou inzulínovou sekreci, proto je inzulín racionálně indikován v kombinované terapii. Preferenčním režimem byla do nedávné doby jedna dávka dlouhodobě účinného inzulínového analogu (inzulín glargin, inzulín degludek). V současnosti je upřednostňována léčba fixní kombinací dlouhodobě účinného analogu s agonistou receptoru pro GLP-1. Tato léčba je velmi výhodná u seniorů, neboť proti terapii inzulínem samotným je bezpečnější a dostatečně účinná (15). Dlouhodobě účinný analog snižuje glykemii nalačno, což snižuje celodenní glykemický profil, liraglutid pak komplementárně doplňuje efekt fixní kombinace o snížení zejména glykemie postprandiálně. Navíc pak svým anorektickým efektem snižuje pravděpodobnost vzestupu hmotnosti, který je terapii inzulínem vlastní. Léčba je význam-

ně bezpečnější a účinnější v porovnání s léčbou bazálním inzulínovým analogem samostatně (16). Klasické premixované inzuliny nahrazuje nová fixní kombinace inzulínu degludek a inzulínu aspart (IdegAsp) v poměru 30/70. Klinické studie provedené u seniorů nejsou k dispozici, nicméně z naší zkušenosti můžeme zmínit výhodu ve flexibilitě podávání (s ohledem na poločas účinku bazálního analogu je možné během dne podávat nepravidelně, pouze ve vztahu k příjmu největšího objemu sacharidů). Vbrzku bude k dispozici icodek, což je inzulínový analog s prodlouženým účinkem, který umožňuje aplikaci jednou týdně. Dále pak jeho fixní kombinace se semaglutidem (IcoSema).

Kardiovaskulární bezpečnost antidiabetik u pacientů vyššího věku

V České republice se v minulé dekádě (době předcovidové) mortalita diabetiků neléčených inzulínem shodovala s nediabetickou populací shodného věku, což bylo přelomové zjištění, neboť se tradovalo, že diabetici mají 2–4x vyšší kardiovaskulární mortalitu. V roce 2021 byl medián věku léčených antidiabetiky 69 let, celkem byla antidiabetika předepisována 813 672 pacientům (17).

Jestliže prvotním imperativem bylo získání průkazu kardiovaskulární bezpečnosti antidiabetické terapie obecně, v poslední době byla snaha prokázat i bezpečnost terapie novými třídami antidiabetik (gliptiny, glifloziny, injekční inkretiny) i u seniorů. Starší léčba diabetu (sulfonylurea) byla osvědčeným a účinným prostředkem ke snížení glykemie, byla ale zatížena vysokým rizikem hypoglykemie. Nejnebezpečnější molekula – glibenklamid – byla opuštěna. Nové třídy antidiabetik byly preferovány v první fázi zejména pro minimální riziko hypoglykemie (které je veskrze shodné s placebem) (18). Proto bylo zřejmé, že právě senioři, jako nejvulnerabilnější populace k rizikům vyplývajícím z hypoglykemie, mohou být preferovanou skupinou pro nová antidiabetika. Senioři nejsou obvykle zahrnováni do populace studií fáze IV, neboť většinou je horní hranice pro vstup okolo 65 let. Bylo zapotřebí získat i důkazy vztahující se ke kardiovaskulární bezpečnosti u seniorů. Ve vztahu k hodnocení kardiovaskulární bezpečnosti nejsou, až na vzácné výjimky, k dispozici prospektivní, randomizované a dvojitě zaslepené studie, které by byly primárně metodicky koncipovány pro populaci starší 65 let. V naprosté většině případů se tedy jedná o analýzy provedené buď post hoc, nebo podle prespecifikovaného protokolu (v poslední době).

Kardiovaskulární bezpečnost nových antidiabetik u seniorů

Bezpečnost gliflozinů potvrzuje metaanalýza cílená na populaci seniorů (18), nicméně na otázku nejlépe odpovídá komplexní metaanalýza hodnotící kardiovaskulární bezpečnost u pacientů seniorů týkající se léčby gliptiny, glifloziny a GLP-1RA (19). Metaanalýza zahrnuje výsledky z 11 studií s celkem 93 502 pacienty. Hodnotí konzistenci subanalýzy pro populaci ≥ 65 roků v porovnání s celkovými výsledky, resp. s mladšími osobami. Základním posuzovaným parametrem jsou tzv. velké kardiovaskulární příhody (MACE; akutní infarkt myokardu, cévní mozková příhoda a úmrtí z kardiovaskulárních příčin). V porovnání se standardní terapií GLP-1RA snižují riziko MACE statisticky významně o 18 %, glifloziny také významně, a to o 10 %. Metaanalýza provedená pro soubor nemocných starších 75 let přinesla podobné výsledky.

INZERCE

Pro gliptiny obecně platí, že jsou bezpečnými antidiabetiky z hlediska rizika kardiovaskulárních komplikací, jejich vliv na riziko je považován za neutrální (21), a to s trvale diskutovanou výjimkou zvýšeného rizika hospitalizace pro srdeční selhání u saxagliptinu. Pro generace seniorů nejsou dohledatelné publikované metaanalýzy platné pro všechny gliptiny, pouze post hoc provedené subanalýzy z velkých studií se sitagliptinem (TECOS; 22) a linagliptin (CAROLINA, resp. CARMELINA; 23, 24). Obě analýzy potvrdily bezpečnost sitagliptinu a linagliptinu. Efekt na kardiovaskulární riziko u seniorů (hodnoceny populace nad 65 let i nad 75 let!) byl neutrální v porovnání s placebem, resp. standardní terapií. Považujeme za vhodné zdůraznit, že studie CAROLINA byla vlastně podstudii, která porovnávala linagliptin proti glimepiridu, a to u pacientů v sekundární prevenci. Trochu stranou stojí výsledky subanalýzy studie SAVOR-TIMI 53 se saxagliptinem (25). Kardiovaskulární bezpečnost byla potvrzena, nicméně napříč věkem se prokázalo vyšší riziko hospitalizace pro srdeční selhání.

Post hoc analýzy z velkých studií nejsou vždy publikovány samostatně, většinou je možné dohledat výsledky pouze v souvislosti s hodnocením vlivu heterogenity na výsledek v originálních pracích, což platí zejména pro alogliptin (EXAMINE; 26).

Přínosy nových antidiabetik pro léčbu geriatrických pacientů s diabetem

Za velkou příležitost považujeme rostoucí množství důkazů, které prokazují nejen bezpečnost a účinnost antidiabetické terapie, ale jednoznačně i zlepšení životní prognózy zejména u pacientů v sekundární prevenci. S prodlužující se délkou průběhu diabetu a tedy i s prodlužující se dobou života „s diabetem“ se zvyšuje pravděpodobnost snížené efektivity antidiabetické terapie, jejíž účinek je vázán na přítomnost endogenního inzulínu (inkretiny). Příčinou je progresivní úbytek sekrece endogenního inzulínu. Současně se zvyšuje důležitost těsné kompenzace u „mladších“ seniorů z důvodu důsledné prevence mikrovaskulárních, specifických komplikací (zejména neuropatie, ta je svými důsledky u seniorů kriticky závažnou komplikací). Prvním krokem musel být proto důkaz o dostatečné účinnosti (a standardní bezpečnosti)

léčby antidiabetiky u seniorů. Souborně hodnotíme data, která jsou k dispozici, jako relevantní se závěrem, že terapie antidiabetiky (vyjma sulfonylurey) je u seniorů bezpečná (27).

Gliptiny: Podle dostupných publikací byla účinnost a bezpečnost prokázána pro linagliptin v porovnání s glimepiridem v kombinaci s inzulinem (28), pro saxagliptin (29–31), vildagliptin (32), sitagliptin (33). Pro pacienty starší 70 let byla prokázána účinnost a bezpečnost u linagliptinu v porovnání s placebem ve studii cílené pouze na tuto populaci (34). Účinnost a bezpečnost proti gliklazidu v monoterapii prokázal také alogliptin (35). Recentně byly publikovány výsledky studie STREAM, které prokázaly bezpečnost sitagliptinu (36).

Glifloziny: Hodnověrná metaanalýza potvrzuje bezpečnost a účinnost pro glifloziny v populaci starší 65 let (37). Sdružená analýza výsledků pro subpopulace seniorů studií fáze III je k dispozici pro ertugliflozin, potvrzuje bezpečnost a účinnost (38). Pro kanagliflozin je příznivý efekt prokázán nejen pro pacienty nad 55 let věku (39), ale i pro populaci starší 75 let (40). Proti gliptinům se, podle očekávání, vyskytují nežádoucí účinky známé – mykotické infekce genitálu a vyšší riziko důsledků volumové deplece.

Recentní metaanalýza prokázala, že glifloziny snižují významně mortalitu (celkovou i kardiovaskulární) a riziko hospitalizace pro srdeční selhání u starších nebo křehkých pacientů. Glifloziny však podle této metaanalýzy zásadně neovlivňují riziko klasických aterosklerotických kardiovaskulárních komplikací (infarkt myokardu, cévní mozkové příhody) (41). Jako problematický vidíme výstup z velmi podrobné metaanalýzy hodnotící vztah léčby glifloziny k riziku cévních mozkových příhod. Zahrnuto bylo celkem 75 klinických studií a 105 914 probandů. Vliv terapie byl neutrální, což při známé korelaci snížení rizika cévních mozkových příhod s poklesem krevního tlaku považujeme za zřetelehodnou informaci pro indikaci této terapie u starších pacientů s diabetem (42).

Tab. 2. Možné pozitivní vlastnosti, které by mohly ve vyšším věku napomáhat k úspěšné terapii DM

Pečlivost, zkušenost, moudrost, ochota ke spolupráci, akceptace autority zdravotníka, vděčnost za pomoc

Tab. 1. Časté fyziologické i patofyziologické fenomény spojené se stárnutím organismu, jejichž projekce do léčby diabetu je vhodné zohlednit pro snížení pravděpodobnosti nežádoucích účinků terapie a zvýšení pravděpodobnosti kýženého výsledku léčby; platí, že projevy jsou rozdílné interindividuálně a také intraindividuálně, stejně jako rychlost progresu funkčních poruch

Geriatrický syndrom	Rizika ve vztahu k terapeutickým intervencím
syndrom dehydratace s následným projevem akutního renálního selhání	glifloziny
syndrom týrání, zanedbávání a zneužívání	zdanlivá nonadherence
syndrom geriatrické maladaptace na změnu prostředí	jakákoliv změna režimu, klinické situace či medikace
syndrom terminální geriatrické deteriorace	neadekvátní lpění na „normalizaci glykemie“
syndrom duálního kombinovaného senzorického deficitu	edukace, dávkování medikace
syndrom anorexie a malnutrice	GLP-1 RA, lpění na dietních opatřeních
syndrom inkontinence	glifloziny
syndrom intelektových poruch (delirium, demence a deprese),	jakékoliv možné důsledky nonadherence
syndrom polypragmatie	potenciace nežádoucích účinků terapie
syndrom instability	hypotenze při gliflozinech
fyziologické projevy stárnutí organismu: snížení kardiální a respirační rezervy, úbytek renálních funkcí, sarkopenie, artropatie	nezohlednění reálné naděje dožití ve vztahu k přínosu těsné kompenzace diabetu jako prevence pozdních komplikací
ostatní: deprivace sociální, bezbřehá důvěřivost, paranoidní tendence, zhoršení ekonomických podmínek	

INZERCE

Injekční inkretiny (GLP-1RA): K této skupině antidiabetik není dohledatelná žádná originální práce koncipovaná pro seniory s diabetem. Post hoc analýza je derivována z dat studie DUAL II a týká se efektu fixní kombinace inzulínu degludec a liraglutidu (15). Fixní kombinace se jeví být efektivnější a bezpečnější v porovnání s inzulínem degludec nebo liraglutidem samostatně.

Rizika nových antidiabetik pro léčbu geriatrických pacientů s diabetem

Jakákoliv intervence je v medicíně zatížena rizikem nežádoucích účinků. Vyšší věk zvyšuje pravděpodobnost komplikací terapie právě specifickými rysy změny biologie a psychiky vztažené k věkové progresi. Za nejdůležitější funkční změny považujeme ty, které zvyšují pravděpodobnost vzniku nežádoucích účinků a jejich závažnost. Jsou uvedeny v tabulce 1.

Vyšší věk může přinést i některé rysy, které napomohou úspěšně terapii diabetu. Jejich četnost a intenzita dopadu není velká natolik, aby dovolovala oslabit ostražitost, ale přesto napomáhá vyvažovat rizika provázející vyšší věk. Přehledně jsou uvedeny v tabulce 2. V této souvislosti však musíme zdůraznit, že data pro tento náš názor jsou

skromná, respektive nenalezli jsme přímé studie, které by naši klinickou zkušenost potvrzovaly. Což však neznamená, že se mýlíme. Nabízíme jako EBM na úrovni expertního názoru. Recentní metaanalýza hodnotící efekt nových antidiabetik (inkretiny, glifloziny) uzavírá, že by měla tato léčba být preferenční u starších pacientů (43).

Za současných podmínek v České republice nevidíme žádnou z potenciálních hrozeb vázaných k terapii antidiabetiky jako systémový problém. Kvalitní moderní léčba je dosažitelná, specializovaná péče o pacienty s diabetem také. Jisté omezení, které můžeme považovat za možný zdroj ohrožení, je omezení hrazení bezpečnostních technologií (senzory) z prostředků zdravotního pojištění pouze na diabetiky 1. typu. Přitom většina nemocných léčených inzulínem jsou seniorní diabetici 2. typu. Ti jsou také nejvíce ohroženi fatální hypoglykemií.

Závěr

Nové třídy antidiabetik jsou jistě bezpečnější, mají minimálně srovnatelnou účinnost, přinášejí navíc i pozitivní ovlivnění rizika manifestace pozdních komplikací diabetu. Se znalostí jejich pozitivních vlastností a rizik provázející léčbu považujeme za velmi přínosné využití jejich potenciálu pro léčbu seniorů s diabetem (44–46).

PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti: Publikace byla zpracována s využitím uvedené literatury a nebyla publikována ani zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Žádný. **Financování:** Ne. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednání etickou komisí:** N/A.

LITERATURA

- https://www.uzis.cz/index.php?pg=registry-sber-dat--narodni-registr-hrozenych-zdravotnich-sluzeb (20. 8. 2024).
- Nováková, M, et al. Aktuální výsledky z diabetologického registru potvrzují „epidemické“ rozšíření diabetu mezi seniory: otázky a odpovědi. Svět praktické medicíny. 2022;3(4):1-4
- Richter B, Bandeira-Echtler E, Bergerhoff K, et al. Pioglitazone for type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev. 2006 Oct 18;2006(4):CD006060.
- Karásek D. Pioglitazone. Vnitř Lek. 2020 Spring;66(2):121-125.
- Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2022. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care. 2022 Nov 1;45(11):2753-2786.
- Mishriky BM, Cummings DM, Tanenberg RJ. The efficacy and safety of DPP4 inhibitors compared to sulfonylureas as add-on therapy to metformin in patients with Type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. Diabetes Res Clin Pract. 2015 Aug;109(2):378-88.
- Deacon CF. Dipeptidyl peptidase 4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes mellitus. Nat Rev Endocrinol. 2020 Nov;16(11):642-653.
- Nauck MA, Quast DR, Wefers J, Meier JJ. GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes - state-of-the-art. Mol Metab. 2021 Apr;46:101102.
- Yao H, Zhang A, Li D, et al. Comparative effectiveness of GLP-1 receptor agonists on glycaemic control, body weight, and lipid profile for type 2 diabetes: systematic review and network meta-analysis. BMJ. 2024 Jan 29;384:e076410.
- Mikulecká V, Kvapil, M. Mysleli jsme to dobře, a málem to dopadlo trochu jinak. Běžná příčina manifestace syndromu „frailty“ s dobrým koncem. Kasuistiky v diabetologii. 2022;20(4):20-23.
- Eng C, Kramer CK, Zinman B, Retnakaran R. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist and basal insulin combination treatment for the management of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Lancet. 2014 Dec 20;384(9961):2228-34.
- Forzano I, Varzideh F, Avvisato R, et al. Tirzepatide: A Systematic Update. Int J Mol Sci. 2022 Nov 23;23(23):14631.
- Wright EM. SGLT2 Inhibitors: Physiology and Pharmacology. Kidney360. 2021 Sep 17;2(12):2027-2037.
- Marilly E, Cottin J, Cabrera N, et al. SGLT2 inhibitors in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials balancing their risks and benefits. Diabetologia. 2022 Dec;65(12):2000-2010.
- Lingvay I, Handelsman Y, Linjawi S, et al. Efficacy and safety of ideozira in older patients with type 2 diabetes. Endocr Pract. 2019 Feb;25(2):144-155.
- Gough SC, Bode BW, Woo VC, et al. One-year efficacy and safety of a fixed combination of insulin degludec and liraglutide in patients with type 2 diabetes: results of a 26-week extension to a 26-week main trial. Diabetes Obes Metab. 2015 Oct;17(10):965-73.
- Kvapil M, Benešová K, Jarkovský J, Dušek L. Nejnovější výsledky analýz diabetologického registru. Výhledy a výzvy diabetologie. 2022;7(4):169-170.
- Palmer SC, Mavridis D, Nicolucci A, et al. Comparison of Clinical Outcomes and Adverse Events Associated With Glucose-Lowering Drugs in Patients With Type 2 Diabetes: A Meta-analysis. JAMA. 2016 Jul19;316(3):313-24.
- Giugliano D, Longo M, Maiorino MI, et al. Efficacy of SGLT-2 inhibitors in older adults with diabetes: Systematic review with meta-analysis of cardiovascular outcome trials. Diabetes Res Clin Pract. 2020 Apr;162:108114.
- Sinha B, Ghosal S. Meta-analyses of the effects of DPP-4 inhibitors, SGLT2 inhibitors and GLP1 receptor analogues on cardiovascular death, myocardial infarction, stroke and hospitalization for heart failure. Diabetes Res Clin Pract. 2019 Apr;150:8-16.
- Mannucci E, Nreu B, Monteregegi C, et al. SID-AMD joint panel for Italian Guidelines on Treatment of Type 2 Diabetes. Cardiovascular events and all-cause mortality in patients with type 2 diabetes treated with dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: An extensive meta-analysis of randomized controlled trials. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2021 Sep 22;31(10):2745-2755.
- Bethel MA, Engel SS, Green JB, et al. TECOS Study Group. Assessing the Safety of Sitagliptin in Older Participants in the Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin (TECOS). Diabetes Care. 2017 Apr;40(4):494-501.
- Espeland MA, Pratley RE, Rosenstock J, et al. Cardiovascular outcomes and safety with linagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, compared with the sulphonylurea glimepiride in older people with type 2 diabetes: A subgroup analysis of the randomized CAROLINA trial. Diabetes Obes Metab. 2021 Feb;23(2):569-580.
- Cooper ME, Rosenstock J, Kadowaki T, et al. CARMELINA investigators. Cardiovascular and kidney outcomes of linagliptin treatment in older people with type 2 diabetes and established cardiovascular disease and/or kidney disease: A prespecified subgroup analysis of the randomized, placebo-controlled CARMELINA® trial. Diabetes Obes Metab. 2020 Jul;22(7):1062-1073.
- Leiter LA, Teoh H, Braunwald E, et al. SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Efficacy and safety of saxagliptin in older participants in the SAVOR-TIMI 53 trial. Diabetes Care. 2015 Jun;38(6):1145-53.
- White WB, Cannon CP, Heller SR, et al. EXAMINE Investigators. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2013 Oct 3;369(14):1327-35.

27. Bilal A, Yi F, Gonzalez GR, et al. Effects of newer anti-hyperglycemic agents on cardiovascular outcomes in older adults: Systematic review and meta-analysis. *J Diabetes Complications*. 2024 Aug;38(8):108783.
28. Ledesma G, Umpierrez GE, Morley JE, et al. Efficacy and safety of linagliptin to improve glucose control in older people with type 2 diabetes on stable insulin therapy: A randomized trial. *Diabetes Obes Metab*. 2019 Nov;21(11):2465-2473.
29. Doucet J, Chacra A, Maheux P, et al. Efficacy and safety of saxagliptin in older patients with type 2 diabetes mellitus. *Curr Med Res Opin*. 2011 Apr;27(4):863-9.
30. Karyekar CS, Ravichandran S, Allen E, et al. Tolerability and efficacy of glycemic control with saxagliptin in older patients (aged ≥ 65 years) with inadequately controlled type 2 diabetes mellitus. *Clin Interv Aging*. 2013;8:419-30.
31. Iqbal N, Allen E, Öhman P. Long-term safety and tolerability of saxagliptin add-on therapy in older patients (aged ≥ 65 years) with type 2 diabetes. *Clin Interv Aging*. 2014 Sep 4;9:1479-87.
32. Pratley RE, Rosenstock J, Pi-Sunyer FX, Banerji MA, Schweizer A, Couturier A, Dejager S. Management of type 2 diabetes in treatment-naïve elderly patients: benefits and risks of vildagliptin monotherapy. *Diabetes Care*. 2007 Dec;30(12):3017-22.
33. Round EM, Engel SS, Golm GT, et al. Safety of sitagliptin in elderly patients with type 2 diabetes: a pooled analysis of 25 clinical studies. *Drugs Aging*. 2014 Mar;31(3):203-14.
34. Barnett AH, Huisman H, Jones R, et al. Linagliptin for patients aged 70 years or older with type 2 diabetes inadequately controlled with common antidiabetes treatments: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2013 Oct 26;382(9902):1413-23.
35. Rosenstock J, Wilson C, Fleck P. Alogliptin versus glipizide monotherapy in elderly type 2 diabetes mellitus patients with mild hyperglycaemia: a prospective, double-blind, randomized, 1-year study. *Diabetes Obes Metab*. 2013 Oct;15(10):906-14.
36. Nagao M, Sasaki J, Sugihara H, et al. STREAM Study Investigators. Efficacy and safety of sitagliptin treatment in older adults with moderately controlled type 2 diabetes: the STREAM study. *Sci Rep*. 2023 Jan 4;13(1):134.
37. Wang Y, Shao X, Liu Z. Efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors in the elderly versus non-elderly patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Endocr J*. 2022 Jun 28;69(6):669-679.
38. Pratley R, Dagogo-Jack S, Charbonnel B, et al. Efficacy and safety of ertugliflozin in older patients with type 2 diabetes: A pooled analysis of phase III studies. *Diabetes Obes Metab*. 2020 Dec;22(12):2276-2286.
39. Bode B, Stenlöf K, Sullivan D, et al. Efficacy and safety of canagliflozin treatment in older subjects with type 2 diabetes mellitus: a randomized trial. *Hosp Pract (1995)*. 2013 Apr;41(2):72-84.
40. Sinclair AJ, Bode B, Harris S, et al. Efficacy and Safety of Canagliflozin in Individuals Aged 75 and Older with Type 2 Diabetes Mellitus: A Pooled Analysis. *J Am Geriatr Soc*. 2016 Mar;64(3):543-52.
41. Aldafas R, Crabtree T, Alkharaji M, et al. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors (SGLT2) in frail or older people with type 2 diabetes and heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Age Ageing*. 2024 Jan 2;53(1):afad254.
42. Pasqualotto E, Rodrigues FR, E Silva Ribeiro GB, et al. The effect of sodium-glucose transporter 2 inhibitors on stroke in patients with type 2 diabetes: A meta-analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2024 Aug;33(8):107730.
43. Pan SY, Su EL, Huang CJ, et al. Evaluation of glucose-lowering medications in older people: a comprehensive systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Age Ageing*. 2024 Aug 6;53(8):afae175.
44. Kvapil M, Břízová L, Nováková M. Léčba diabetu u starších pacientů. *Farmakoter Revue* 2023;8(1):1–5.
45. Kvapil M, Nováková M. Antidiabetika v ordinaci internisty. *Acta medicae*. 2022;14:in press.
46. Nováková M, Kvapil M. Kardiovaskulární bezpečnost antidiabetik u seniorů. *Svět prakt. medicíny*. 2022;4:34-35.