

Bizonyítékok és kockázatok – Az időskori diabétesz kórlefolyásának módosítása

Domboróczki Zsolt dr.^{1,2,3}

¹ Szent Lázár Megyei Kórház, Salgótarján

² Markhot Ferenc Oktatókórház, Eger

³ Vasútegészségügyi Szakrendelő, Miskolc

Kulcsszavak

- biztonság
- célszervvédelem
- glikémiás hatékonyság
- időskori diabétesz

Összefoglalás

A betegséglefolyást módosító antidiabetikumok, korszerű inzulinok és a diabetológiai technológia fejlődésének az idős cukorbeteg is nyertesei lehetnek. Egyre növekvő létszámú és egyre szélesebb spektrumon mozgó populáció, mely a klinikai vizsgálatokban nincs jelentőségének megfelelően képviselve. Ugyanakkor az időskori hatékonyságról, biztonságról és célszervvédelemről is meggyőző alcsoportanalízis-adatokkal rendelkezünk. A kardiorenális protekció mértéke az SGLT-2-gátló és GLP-1-receptoragonista vegyületeknél hasonló, egyes esetekben nagyobb, mint a fiatalabb diabéteszes korcsoportoknál. Másfelől a célszervvédelem időskorban nem csak a szív-érrendszer és a vese, hanem a mentális és szomatikus állapot megóvása, vagyis az idegrendszer és a mozgásrendszer védelme szempontjából is értelmezhető. A glikémiás kontroll és a hipoglikémiamentes terápia mellett e tekintetben is szerepet kap a metformin, a DPP-4-gátlók, a GLP-1-receptoragonisták és SGLT-2-gátlók. Alapvető kérdés, hogy a páciens jellemzői alapján rendelkezésre áll-e a célszervvédelemhez szükséges idő, vagy meg kell elégedni a maximálisan biztonságos kezeléssel. A lehetőségek mellőzése és a túlkezelés egyaránt veszélyt jelent.

Key words

- elderly diabetes
- glycemic efficacy
- safety
- target organ protection

Evidence and risks – Modifying the course of elderly diabetes

Elderly diabetic patients can also benefit from the development of disease modifying antidiabetic drugs, modern insulins and diabetes technology. An increasing number of patients on an increasingly heterogenous spectrum, which is not represented according to its importance in clinical trials. At the same time, efficiency and safety in old age have to be discussed and we also have convincing subgroup analysis data on target organ protection in the elderly. The degree of cardiorenal protection for SGLT-2-inhibitors and GLP-1-receptor agonist compounds is similar, and in some cases greater, than in younger diabetic age groups. Simultaneously, target organ protection in old age can be interpreted not only from the perspective of cardiovascular and kidney protection, but also mental and somatic state, protection of the nervous and musculoskeletal system. In this regard, in addition to glycemic efficiency and hypoglycemia-free therapy, metformin, DPP-4 inhibitors, GLP-1-receptor agonists and SGLT-2 inhibitors can also play a role. The fundamental question is whether, based on the patient's characteristics, the time required for target organ protection is available or whether one should be satisfied with maximally safe treatment. Ignoring opportunities and overtreatment are both dangerous.

I AZ IDŐS BETEGEK SOKSZÍNŰ SPEKTRUMA

Az idős populáció a diabéteszes társadalom legdinamikusabban növekvő rétege. Mértékadó statisztikák szerint 65 év felett 20%, 75 év felett 30% körüli diabéteszprevalenciával szembesülünk.^{1,2} Az IDF atlasz tanúsága szerint világszerte jelenleg több, mint 110 millió idős cukorbeteg él, számuk 2045-re 276 millióra emelkedhet.³ Noha dominál a 2-es típusú diabétesz, az egyéb típusok is előfordulhatnak időskorban. Mind több 1-es típusú cukorbeteg éri el az időskort, ami néhány évtizeddel ezelőtt még ritkaságnak számított.

A diabétesz megjelenése gyakran jóindulatú, sem a súlyos inzulinrezisztencia, sem a súlyos inzulinhiány jegyeit nem mutatja, stabil anyagcsere jellemzi. Az időskori szarkopénia miatt mind az anorexiás alultáplált (anorexic malnutrition – AM), mind a szarkopéniás túltáplált (sarcopenic obes – SO) alkattal számolni kell.⁴ Jellemző a fizikális hanyatlás, az izomtömeg és a teljesítmény csökkenése, ami meghatározza a mindennapi életminőséget, önellátási képességet. A szellemi képességek megtartása, illetve gyengülése a terápiás célok és eszközök elsődleges mérlegelési tényezője.¹ Hasonló jelentőségűek

a társbetegségek, jellemző a multimorbiditás és a következményes összetett gyógyszeres kezelés. Gyakoriak a geriátriai szindrómák, összetett etiológiájú tünetcsoportok (fáradékonyság, esendőség, krónikus fájdalom, szédülés, alvászavar, inkontinencia), melyek állandó panaszokat és krónikus stresszt okozhatnak, hatást gyakorolva a beteg mindennapi életére és a diabétesz kezelésére is.

Mivel maga az időskor sem homogén, több generációt tartalmaz, eltérő korcsoporti és egyéni jellemzőkkel találkozunk. Változik az időskor megítélése, értékelése és megélése, az idős populáció heterogenitása fokozódik, másképp fogalmazva soha nem volt annyira sokszínű, mint napjainkban. Következésképpen az idős cukorbeteg nem kezelhetőek egységes elvek mentén, csak magas szinten egyénre szabott terápiával.¹

I A BETEG ÉS AZ ORVOS CÉLJAI

Az idős beteg populáció adottságaiban és preferenciáiban is változatos. A tájékozott, a szövődményekkel és azok megelőzésével tisztában levő, motivált idős cukorbeteg célja jellemzően a normoglikémia elérése, a korszerű

diagnosztikai és terápiás módszerek használata. Ugyanakkor az idősödést törvényszerű hanyatlásként megélő páciens lemondó attitűdje is gyakori, idegenkedve a változtatásoktól, vércukor-önellenőrzéstől és maguktól az orális és injektábilis szerektől is. A magas életkor miatt negatív megközelítés a beteg, a társadalom és az egészségügyi ellátás szintjén is felismerhető.

A klinikai inercia, vagyis tehetetlenség a beteget és el látóit egyaránt jellemezheti. A páciens halogató, elutasító hozzáállása nem életkorfüggő, de időskorban különösen gyakori. Elsődlegesen az injektábilis kezelés elutasítására vonatkozik, de a gyógyszeres terápia indításával, bővítésével, sőt az életmód és táplálkozás megváltoztatásával szemben is érvényesül. Kevésbé indokolható az orvos inerciája – nem összetévesztve a gyógyszer-mellékhatások, elsősorban a hipoglikémia elkerülésének igényével. Az idős beteg terápiás terhének indokolatlan növelése nem elfogadható, ugyanakkor az indokolt lépések mellőzése kimeríti a kor miatti negatív megkülönböztetés (ageizmus) fogalmát. A klinikai inercia értelmezhető a szükséges terápiaeszkáláció és -deeszkáláció, vagyis előre- és visszaléptetés vonatkozásában is, mindkettő negatív hatású, az alul- és túlkezelés is kerülendő.

AZ IDŐS POPULÁCIÓ MEGJELENÉSE A KLINIKAI VIZSGÁLATOKBAN

A diabetológiai szakrendeléseken gondozott betegek jelentős része a 65 év feletti korcsoportozhoz tartozik. Ehhez viszonyítva az idősödő és időskorúak aránya a klinikai vizsgálatok többségében alacsony. Az idős betegpopuláció vizsgálati részvétele ellen szól a szellemi, fizikai hanyatlás

miatt romló együttműködés, az adverz események növekvő száma, a kieső páciensek magas aránya, a motiváció csökkenése. Ugyanakkor a végponti események növekvő valószínűsége emeli az eredmények statisztikai értékét. Ez kisebb vizsgálati populáció esetén is segíthet a hatékonyság megítélésében és különösen nagy jelentősége lehet a biztonsági kérdések eldöntésében.

A 70 év feletti életkor egyes esetekben kizárási kritérium, de elsősorban az idős populációra tervezett tanulmányok hiánya tapasztalható. A diabetológiai vizsgálatok többségénél alcsoport-analízisek állnak rendelkezésre. A témával foglalkozó szakértők a korhatárok kiterjesztését szorgalmazzák, a továbbiakban szereplő eredmények fényében érzékelhető pozitív változás. Az antidiabetikum-felhasználás, -költség nagy százaléka az idős betegekhez fűződik. Indokolt e súlynak megfelelően képviselni az idős populációt, amihez megfelelően megtervezett klinikai vizsgálatok, csatornák, módszerek és gyakran hozzátartozói, ellátói segítség szükséges.

Az 1. táblázat az idős betegek klinikai vizsgálati részvételének előnyeit és akadályait foglalja össze.

GLIKÉMIÁS HATÉKONYSÁG IDŐSKORBAN

Az antidiabetikumok többsége meggyőző időskori hatékonysági és biztonsági adatokkal rendelkezik. A metformin szerepe az életkor emelkedésével sem módosul. 15 randomizált, kontrollált és obszervációs vizsgálat metaanalízise szerint 65 év felett mind hatékonysága, mind biztonsági profilja változatlan.⁵ Ennek ellenére a 80 év feletti betegeknél az irányelvek óvatosságra intenek a gasztrointesztinális mellékhatások, a B₁₂-vitamin-hiány és

1. táblázat. Az idős betegek klinikai vizsgálati részvétele mellett és ellen szóló érvek

A bevonás mellett	A bevonás ellen
• Segítséget igénylő populáció • Széles mérítési lehetőség • Nagy gyakorlati jelentőség • Határozott biztonsági adatok • Több végponti esemény • Több idő az együttműködésre	• Kizáró társbetegségek • Kizáró gyógyszerek • Csökkenő részvételi kedv • Több várható kiesés • Több adverz esemény • Csökkenő együttműködés

vesefunkció követése terén. Roussel és munkatársai vizsgálatában a 65 és 80 év közötti betegeknek a metformin mortalitáscsökkentő hatása igazolódott.⁶ E tanulmányból a 80 év feletti korosztály, a fenti metaanalízisből a mentálisan és fizikálisan hanyatló betegek kimaradtak.

Kétségtelen, hogy a szulfonilurea-kezelés elsődleges időskori akadálya a hipoglikémia veszélye. Ugyanakkor az injektható, illetve inzulinmentes gyógyszeres terápia nélkülözhetetlen részét képezi. Különösképpen igaz ez a metformin-intoleráns és a testsúly tartását igénylő (a fentiekben AM fenotípusúként említett) betegek, hatékonysági akadály időskorban sem merül fel. Alapvető cél a hipoglikémia-veszély minimalizálása, ebben segítséget jelent a hatóanyagok differenciálása – a gliklazid kedvezőbb hipoglikémia-potenciálja. Elengedhetetlen a betegek edukációja, előnyös a kis dózisok alkalmazása.⁷ A gliklazid alkalmazása mellett jól meghatározott pleiotróp hatások is szólnak.

A DPP-4-gátlók az időskorban legbiztonságosabbnak javasolt és választott antidiabetikumok. A szakmai irányelvek közepes vércukorcsökkentő erővel rendelkező szerekként jellemzik, magasabb HbA_{1c}-tartományban nő a hatékonyságuk. Időskorban placebóval összevethető hipoglikémia- és mellékhatásprofiljuk kézenfekvővé teszi választásukat különböző kombinációk részeként. Schott és munkatársai szisztematikus áttekintése rövid távon pozitív, hosszú távon kérdéses eredményeket adott a DPP-4-gátlók előnyeire vonatkozóan.⁸

A GLP-1-receptoragonisták a legerősebb nem inzulintermészetű antidiabetikumok, megerősítést nyert időskori hatékonyságuk. Testsúlycsökkentő hatásuk elhízással élő betegeknek kortól függetlenül előnyös, de normál súlyú és alultáplált betegeknek előnytelen. A terápiaintenzifikálás és -deintenzifikálás ésszerű eszközei lehetnek a bázisinzulinnal kombinált készítményeik.⁹

Az SGLT-2-gátlók időskori hatékonyságát vizsgálták a SOLD vizsgálatban.¹⁰ Átlagosan 75 éves életkorú 2-es típusú cukorbetegnek a terápia a fiatalabb korcsoportoknál tapasztaltnál hasonlóan effektívnek és biztonságosnak bizonyult. A diszkrét testsúlycsökkentő hatás előnyös lehet, de egyes esetekben relatív ellenjavallatot képezhet. Gyakoribb biztonsági aggály a folyadékvesztés és genitourinális infekcióra való hajlam, valamint az időskorban gyakori vizeletinkontinencia. Scheen és Bonnet metaanalízise,

valamint az SGLT-2-gátlókkal végzett kardiovaszkuláris kimeneti tanulmányok alapján az időskori biztonsági profil nem különbözik a fiatalabb korcsoportoktól.¹¹

I CÉLSZERVVÉDELEM IDŐSKORBAN

Klasszikus szempontok

A 2015-ben közölt EMPA-REG vizsgálat volt az első abban a sorban, mely a betegséglefolyást módosító antidiabetikumok koncepcióját megalapozta. A vizsgálat az SGLT-2-gátló empagliflozin össz- és szívérrendszeri halálozást, szívelégtelenség miatti hospitalizációt és az összevont major kardiovaszkuláris események rizikóját, valamint a nefropátia kialakulását és rosszabbodását csökkentő hatását igazolta. Sor került az eredmények életkor szerinti analízisére, összehasonlítva a 65 év alatti, a 65–75 év közötti és 75 év feletti korcsoport adatait. A kardiális és renális védelem az idősödő és idős korcsoportban is egyértelmű volt, a relatív rizikó csökkenése jellemzően az idős betegeknek nagyobb volt. Az empagliflozin biztonságossági profilja nem mutatott korfüggő változást, de az idős populációnál több nemkívánatos esemény fordult elő.¹² A DECLARE vizsgálatban a dapagliflozin a kardiovaszkuláris halálozás és a szívelégtelenség összevont elsődleges végpontját, a szívelégtelenség miatti hospitalizáció és a vesefunkcióromlás rizikóját csökkentette placebóval összehasonlítva. A védelem konzekvens volt a 65 év alatti, 65 és 75 év feletti korcsoportba tartozó betegeknek egyaránt. Itt sem volt korfüggő különbség a dapagliflozin biztonsági jellemzőiben.¹³ A kanagliflozin hazánkban nincs forgalomban, de az SGLT-2-gátlókról alkotott kép teljességéhez tartozik. Kardiovaszkuláris előnyeit a CANVAS programban igazolták, a klasszikus hárompontos (kardiovaszkuláris halálozás, nem halálos infarktus, nem halálos stroke) MACE (major adverz kardiovaszkuláris esemény) rizikója és a vesevégpontok előfordulása mind a 75 év alatti, mind a 75 év feletti populációnál csökkent.¹⁴

A GLP-1-receptoragonista liraglutid kardiovaszkuláris rizikócsökkentő hatékonysága a LEADER vizsgálat révén igazolódott. A 3-pontos MACE rizikója a teljes betegpopulációban, a 60–75 év közötti és 75 év feletti korcsoportban is mérséklődött, a legerősebb kockázatcsökkenés azonban

a 75 év feletti pácienseknél mutatkozott. Hasonló tendenciát észleltek a bármely okból bekövetkező halálozás terén.¹⁵ A heti egyszer adagolt szubkután szemaglutid hatékonyságát és biztonsági profilját a SUSTAIN, a naponta orális formában alkalmazott orális szemaglutid jellemzőit a PIONEER vizsgálati programban tanulmányozták, mindkettő kardiovaszkuláris kimeneti vizsgálatot is tartalmazott. A SUSTAIN-6 vizsgálatban az injekciós szemaglutid az összevont major események gyakoriságát 26%-kal csökkentette, e mutató a 65 év feletti betegekénél 28% volt.¹⁶ A PIONEER-6 tanulmány eredményei szerint az orális szemaglutid a placebóval összevetve a kardiovaszkuláris és összhála-lozás rizikóját is felére csökkentette a placebohoz képest, a betegek átlagéletkora 66 év volt.¹⁷ Idős alcsoport-analízist ez idáig nem ismertettek. A REWIND tanulmányban a dulaglutid és a placebo összehasonlítása történt, szintén 66 éves átlagéletkorú betegpopuláción. A 65 év alatti és feletti betegek eredményeiben nem volt számottevő különbség, az összevont kardiovaszkuláris események kockázata az aktív karon 12%-kal csökkent.¹⁸

A dapagliflozin és empagliflozin terápiás alkalmazása az elmúlt években kardiológiai és nefrológiai indikációkkal bővült, annak köszönhetően, hogy szívelégtelen és krónikus vesebetegségben szenvedő populáción végzett vizsgálataik zajlottak. Ezek pozitív eredményei a cukorbetegség jelenlététől függetlennek bizonyultak. A DAPA-HF vizsgálatban a dapagliflozin a szívelégtelenség rosszabodásának és a bármely okból bekövetkező halálozásnak a kockázatát valamennyi korcsoportban konzekvens módon csökkentette.¹⁹ Hasonló eredménnyel végződött az EMPEROR-Reduced vizsgálat életkor szerinti alcsoport-analízise. Az empagliflozin a placebóval összehasonlítva minden korcsoportban mérsékelte a szívelégtelenség miatti hospitalizáció, a halálozás, valamint a renális események rizikóját.²⁰ Az EMPA-Kidney és DAPA-CKD vizsgálatok a veseelégtelenség progressziója és a renális, kardiovaszkuláris halálozás megelőzését igazolták az empagliflozin és dapagliflozin révén mind diabéteszes, mind nem diabéteszes betegpopulációnál. Az EMPA-Kidney vizsgálat összevont vesevégpontja (legalább 40%-os eGFR-csökkenés, végstádiumú veseelégtelenség, renális halálozás) 60 éves életkor alatt és felett, valamint a 70 év feletti korcsoportban is csökkent, a legerőteljesebb

rizikócsökkenés a 70 év feletti populációnál mutatkozott.²¹ Ez összhangban van az EMPA-REG vizsgálat másodlagos vesevégponti eredményével, ahol a védelem valamennyi korcsoportnál érvényesült, de a legnagyobb rizikócsökkenés a 75 év feletti betegekénél igazolódott. Az empagliflozin biztonsági profilja az idős betegekénél nem különbözött a fiatal betegekétől.¹² A DAPA-CKD vizsgálatban a dapagliflozin a vesefunkció-romlás (a szérumkreatinin duplázódása), valamint a végstádiumú veseelégtelenség és a renális halálozás valószínűségét csökkentette. A 65 év feletti korcsoportba tartozó betegek rizikócsökkenése meghaladta a 65 év alatti populációt.²² A kép teljessége érdekében érdemes visszaemlékezni, hogy az ADVANCE vizsgálatban 66 éves átlagéletkorú cukorbetegknél a gliklazid-alapú vércukorcsökkentő kezelés mérsékelte a diabéteszes vesebetegség kialakulását és progresszióját.²³

Karagiannis és munkacsoportja 11 GLP-1-agonistákkal és SGLT-2-gátlókkal végzett kardiovaszkuláris kimeneti vizsgálat metaanalízisét végezte el, több mint 93 000 beteg adatait, a 65 év alatti és feletti, valamint a 75 év feletti korcsoport eredményeit áttekintve. A GLP-1-receptoragonisták a hárompontos MACE és annak komponensei (kardiovaszkuláris halál, nem halálos infarktus és stroke) kivédésében is szignifikáns előnyt biztosítottak a placebóval szemben, 65 és 75 év felett egyaránt. Az SGLT-2-inhibitorok időskorban is hatékonyak voltak a MACE, a szívelégtelenség és a vesevédelem vonatkozásában.²⁴

Több antidiabetikummal kapcsolatban rendelkezünk bizonyítékokkal a stroke megelőzéséről. Az 1999-ben publikált UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) tanulmányban a metformin, a több mint 15 éves PROactiv vizsgálatban a pioglitazon stroke-megelőző szerepe igazolódott.^{25,26} A GLP-1-receptoragonistákkal végzett kardiovaszkuláris kimeneti vizsgálatokban a 3 pontos MACE végpontok között a nem fatális infarktus és a kardiovaszkuláris halálozás mellett a nem halálos stroke szerepelt. A liraglutid a LEADER, a szemaglutid a SUSTAIN-6 és a PIONEER-6, a dulaglutid pedig a DECLARE vizsgálatban igazolt a placebóval összevetve cerebrovaszkuláris védő hatást.^{15,16,17,18} A GLP-1-receptoragonistákkal végzett tanulmányok metaanalízise is megerősítette az ischaemiás stroke elleni védelmet.²⁴ Az SGLT-2-gátlók vitathatatlan érrendszeri előnyeik dacára csak a hemorrágiás stroke megelőzése szempontjából szolgáltattak pozitív

cerebrovaszkuláris evidenciát. Sajnos valamennyi felsorolt eredményre érvényes, hogy időskori alcsoport-analízis nem áll rendelkezésre.

Idegrendszer és mozgásszervek

A célszervvédelem ugyanakkor nem csak a kardiovaszkuláris és renális szövődmények kivédését jelenti, cél minden diabétessel kapcsolatos szervkárosodás megelőzése. Időskorban különösen nagy jelentőséggel bír a mentális és szomatikus hanyatlás elkerülése, azaz a központi idegrendszer és a vázizomrendszer védelme.

Több vizsgálat adatai szólnak amellett, hogy a metformin csökkenti a szellemi hanyatlás veszélyét. Ji és munkacsoportja újonnan diagnosztizált 2-es típusú diabéteszes betegek 5 éves utánpótlása során a kis dózisú metformint védő hatásának találta a demencia megelőzése szempontjából.²⁷ Ugyancsak távol-keleti szerzők retrospektív kohorszvizsgálatában a metformin közel 30%-kal mérsékelte a demencia rizikóját, az idő előrehaladtával fokozódó mértékben.²⁸ Campbell szisztematikus áttekintése, 13 randomizált, kontrollált tanulmány metaanalízise szerint a metformin 24%-kal csökkentette az Alzheimer-típusú és 45%-kal az összes demencia kockázatát.²⁹ Az SGLT-2-gátlók a központi idegrendszeri SGLT-2-receptorokon keresztül gátolhatják az oxidatív stresszt, neuroinflammációt, javíthatják a mitokondriumok működését, a neuronplaszticitást. A védelemben szerepet játszhat a vaszkuláris rizikófaktorok kontrollja. Siao és munkatársai kohorszvizsgálatukban propensity score matching segítségével kétszer 103 ezer beteg eredményeit hasonlították össze. Az SGLT-2-gátlót szedő pácienseknél az új keletű demencia kockázata 11%-kal csökkent az SGLT-2-gátlót nem szedő beteghez képest.³⁰ Hasonló beteglétszámmal végzett retrospektív kohorszvizsgálatban 66 év feletti betegpopulációnál demenciakockázat 20%-os csökkenése mutatkozott az SGLT-2-gátlót szedők javára a DPP-4-gátlót használókhöz képest. Érdekes, hogy a dapagliflozin és az empagliflozin hatékonynak bizonyult, a kanagliflozin védő hatása nem igazolódott.³¹

Számos ígéretes eredménnyel rendelkezünk az inkretintengelyen ható szerek központi idegrendszeri védő hatásával kapcsolatban. Megfigyelések szerint a DPP-4-gátlás javítja az agyi inzulinreceptorok működését.

A szitagliptin növelte az agyi inzulinérzékenységet, serkentette a hippokampusz neuronképződését, csökkentette az oxidatív stresszt.³² Idős 2-es típusú cukorbetegék fél éves szitagliptin-kezelése metforminnal és inzulinnal összehasonlítva javította a betegek kognitív teljesítményét.³³ Kim és munkatársai megfigyelése szerint a DPP-4-gátlók a szulfonilurea-kezeléssel összehasonlítva 36%-kal csökkentették a demenciakockázatot. Meglepő módon a csökkenés az Alzheimer-kór vonatkozásában igazolódott, a vaszkuláris demencia tekintetében nem.³⁴

A GLP-1-receptoragonisták a neurodegeneratív betegségek új terápiás lehetőségét képviselik. Inzulinszekretagóg hatásukon túl csökkentik az oxidatív stresszt, az inflammatorikus citokinek termelését és a vér-agy gáton átjutva mérséklék a kóros proteindepozíciót.³⁵ Dán szerzők 3 randomizált, kontrollált vizsgálat és egy több mint 120 ezer beteg adatait felölelő regiszter adatait tekintették át. A demencia incidenciája az előbbi esetén 53%-kal, az utóbbinál 11%-kal csökkent GLP1-analóg használata mellett.³⁶ A liraglutid preklinikai kísérletek során ígéretesnek bizonyult az Alzheimer-kór patológiai eltéréseinek megelőzésében. A közelmúltban közzétett, az Egyesült Államokból származó klinikai eredmények szerint 70 év feletti betegeknél a szitagliptinnel összehasonlítva csökkentette az Alzheimer-demencia kialakulásának esélyét.^{37,38} A dulaglutid a REWIND kardiovaszkuláris kimeneti vizsgálat post hoc elemzése során mutatott demenciamegelőző hatékonyságot.³⁹ Végül hasonló elemzés után a szubkután szemaglutiddal végzett SUSTAIN-6 és az orális szemaglutiddal zajlott PIONEER-6 vizsgálatok adatai utaltak a szellemi hanyatlás lassítására a placebóval összehasonlítva.⁴⁰ A közeljövőben további eredmények közzétevése várható, enyhítve az idős, hanyatló állapotú betegekre vonatkozó evidenciák hiányát.

Noha jól ismert, hogy a kor és a diabétesz egyaránt fokozza a szarkopénia kialakulását, szerény ismeretanyag áll rendelkezésre az antidiabetikumok ez irányú hatásáról. Rizzo és munkatársai a DPP-4-gátló és szulfonilurea-kezelést hasonlították össze idős, 2-es típusú cukorbetegknél. Megfigyelésük szerint a DPP-4-gátlók alkalmazása mellett az izomtömeg és az izomerő is javult, párhuzamosan a GLP-1-aktivitás és a metabolikus paraméterek kedvező változásával.⁴¹ Ugyancsak olasz szerzők vizsgálatában a liraglutid 68 éves átlagéletkorú diabéteszes populációnál

csökkentette a testtömeget és test zsírtömegét, miközben emelte a vázizomindexet.⁴² A metformin ez irányú eredményei ellentmondásosak, az SGLT-2-gátlók hatása nem ismert. A csonttöréskockázat glitazon-kezelés kapcsán felmerült fokozódása miatt az antidiabetikumok vizsgálatának biztonsági adatai közt figyelem övezi a csonttörés rizikóját. Tsai és munkatársai összehasonlító elemzése a GLP-1-receptoragonisták és a szulfonilurea-kezelés kedvező hatását jelezte.⁴³ Nem kétséges a kedvező szénhidrátanyagcsere pozitív hatása a csont- és izomanyagcserére, rossz glikémiás kontroll mellett az oszteoporózis kockázata mind 1-es, mind 2-es típusú diabéteszben emelkedik. A metformin és a szitagliptin vonatkozásában állnak rendelkezésre az oszteoporózis megelőzését igazoló eredmények.⁴⁴ Ennek lehetséges magyarázata az extracelluláris mátrix kollagén-kereszt kötéseinek stabilizálása és az antioxidáns védelem. A vázizomrendszer strukturális és funkcionális megővéséhez elengedhetetlen a megfelelő fehérje- és vitaminbevitel, valamint az egyénre szabott, rendszeres fizikai aktivitás.

A 2. és 3. táblázat a cukorbetegséghez kapcsolódó célszervvédelem adatait összesíti az egyes szervrendszerek és antidiabetikumok oldaláról.

ELŐTÉRBE A BIZTONSÁG

A fizikai erő megtartását, a tápanyagraktárak védő szerepét szem előtt tartva a testsúly időskorban más megítélést igényel, mint a fiatalabb betegeknél. Az alultáplált, a normál testsúlyú és túlsúlyos, de nem elhízott idős ember testsúlycsökkentése az izomtömeg csökkenése és az esendőség miatt általában hátrányos. Cél a testsúly tartása, illetve a betegek többségénél az izomtömeg, nem ritkán a testtömeg emelése. Ez utóbbi az inzulinbevezetés indoka lehet, valamint felértékelődik azon antidiabetikumok (DPP-4-gátlók, szulfonilurea-készítmények, metformin) szerepe, amelyek testsúlysemlegesek.

Az alacsony vércukor miatti rosszulletek időskorban a központi idegrendszeri és szomatikus változások és társbetegségek, valamint a pontatlan terápiaalkalmazás miatt gyakoribbak. Elsődleges biztonsági szempont ezek kockázatának csökkentése, a az életminőség következményes romlása, valamint a központi idegrendszeri és szív-érrendszeri szövődmények megelőzése. A nem hipoglikémizáló szerek (metformin, DPP-4-gátlók, GLP-1-receptoragonisták, SGLT-2-gátlók) nem csak közvetlen célszervvédelmet, de a hipoglikémiamentes kezeléssel

2. táblázat. A célszervvédelem helyszínei és lehetőségei időskorban (és attól függetlenül)

Célszerv	Védelem
Központi idegrendszer	stroke, demenciaprevenció
Szív-érrendszer	ateroszklerotikus események, szívelégtelenség megelőzése
Vese	a diabéteszes vesebetegség megelőzése és kezelése
Mozgásszervek	szarkopénia, oszteoporózis prevenciója

3. táblázat. Antidiabetikum-típusok és a célszervvédelem bizonyítékai. (A kép teljességéhez tartozik, hogy az anyagcserejavulás mértékével arányban bármely antidiabetikumnál célszervvédelemmel és életminőség-javulással számolhatunk.)

Antidiabetikum típusa	Célszervvédelmi adatok
Metformin	stroke, demencia, ateroszklerotikus események, szarkopénia, oszteoporózis prevenciója
Szulfonilurea (glitazid)	a diabéteszes vesebetegség megelőzése
SGLT-2-gátló	a diabéteszes vesebetegség megelőzése, lassítása, koronáriabetegség-, szívelégtelenség-prevenció
DPP4-gátló (szitagliptin)	szarkopénia-, oszteoporózis-, demenciaprevenció
GLP-1-analóg	stroke, demencia, koronáriabetegség, szívelégtelenség prevenciója
Pioglitazon	stroke-, demenciaprevenció

közvetett védelmet is biztosítanak. Alapvető fontosságú a rendszeres vércukor-önellenőrzés, a betegek oktatása, a segítségre szoruló embereknél a diéta és a gyógyszeres, illetve inzulinterápia körültekintő alkalmazása, szükség esetén a terápia deintenzifikálása.

Speciális biztonsági megfontolás a metformin gasztrointesztinális mellékhatásainak elkerülése, ez időskorban egyes adatok szerint ritkábban fordul elő.⁵ A páciensoktatás, az óvatos titrálás és adagolás, az elhúzó-dó hatású formák használata segíthet a tolerancia javításában. A metformin-szedés mellett fellépő B₁₂-vitamin-hiány megelőzése, korai felismerése, pótlása nem jelent nehézséget, amennyiben gondolunk rá. Az SGLT-2-gátlók miatti genitourinális infekciók az idősebb betegeknél sem gyakoribbak, de infekciókra hajlamos, inkontinens, labilis vérnyomású és folyadékháztartású betegeknél kerülendőek. Ritka mellékhatásuk a normoglikémiás ketoacidózis, kockázatát a súlyos szénhidráthiány és a hipoxia növelheti. A GLP-1-receptoragonistákkal szembeni intolerancia elsődlegesen gyomor-bélrendszeri panaszokban nyilvánulhat meg. Így gasztrointesztinális problémák és panaszok, valamint alultáplált és akaratlan testsúlycsökkenést mutató pácienseknél általában nem alkalmazhatóak.

TEENDŐK AZ IDŐSKORI DIABÉTESZ KEDVEZŐBB KÖRLEFOLYÁSÁÉRT

Az idősebb cukorbetegségekre széles körű gondozása, társadalmi szintű ellátása növekvő kihívás. A betegek spektruma széles, az aktív és jó életkilátásokkal bíró páciensektől

a sérülékeny, mentálisan és szomatikusan hanyatló betegeken át a haldokló emberekig terjed. Nincs olyan antidiabetikum és terápiás rendszer, amely általánosan az idősebb cukorbetegségeknél a legjobb, legelfogadottabb lenne. Az átfogó, kognitív és fizikális, pszichés és szociális állapotfelmérés lehetővé teszi a differenciálást. Az antidiabetikumok hatékonysága időskorban megtartott, a biztonsági profil hasonló, de a mellékhatások gyakoribbak és veszélyesebbek. Ha lehetőség van a célszervvédelemre, a GLP-1-receptoragonisták és az SGLT-2-gátlók időskorban hasonló, számos esetben erőteljesebb kardio- és renoprotekciót nyújtanak. A célszervvédelem ugyanakkor a mentális és szomatikus hanyatlás megelőzése szempontjából is értelmezhető. Ebben a tekintetben a metformin és a DPP-4-gátló szitagliptin is egyértelmű pozitív eredményekkel rendelkezik. Amennyiben a célszervvédelemre a beteg állapota alapján nem számíthatunk, a biztonság kerül előtérbe. Ez döntően a hipoglikémiamentes terápiát jelenti, ugyanazon antidiabetikumok révén, amelyek a célszervvédelmet is segítik. Az anorexiás, alultáplált és normál testsúlyú betegeknél a testsúlycsökkenés elkerülésére a metformin, a DPP-4-gátlók mellett a szulfonilurea-készítmények állnak rendelkezésre. Végül a súlytartás, illetve -növelés az inzulinbevezetés indoka lehet. Ha el akarjuk kerülni az életkor miatti hátrányos megkülönböztetést, a terápia eszkalációjának és deeszkalációjának indokolatlan késleltetése egyaránt mellőzendő. A modern antidiabetikumok személyre szabott kombinálása időskorban is lehetővé teszi a diabétesz folyamatának kedvező irányú módosítását.

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

AM: anorexiás, alultáplált (anorexic malnutrition); **DPP-4:** dipeptidil-peptidáz-4; **GLP-1:** glükagonszerű peptid 1 (glucagon-like peptide-1); **IDF:** International Diabetes Federation (Nemzetközi Diabétesz Szövetség); **MACE:** major adverse cardiovascular event (major adverse cardiovascular event); **MDT:** Magyar Diabetes Társaság; **SGLT-2:** nátrium-glükóz kotranszporter-2 (sodium/glucose cotransporter 2); **SO:** szarkopénias elhízott (sarcopenic obese)

IRODALOMJEGYZÉK:

1. American Diabetes Association Professional Practice Committee: 13. Older Adults: Standards of Care in Diabetes – 2024. *Diabetes Care* 2024; 47(Suppl 1): S244–S257. doi:10.2337/dc24-S013
2. Bedros JR, Jermendy Gy, Gaál Zs, et al.: Egészségügyi szakmai irányelv – A diabétes mellitus kórmézéséről, a cukorbetegség antihyperglykaemiás kezeléséről és gondozásáról felnőttkorban. *Diabetologia Hungarica* 2023; 31(5): 323–444. doi:10.24121/dh.2023.20
3. IDF Diabetes Atlas 10th edition. International Diabetes Federation, 2021. <https://diabetesatlas.org/atlas/tenth-edition>
4. Abdelhafiz AH, Keegan GL, Sinclair AJ: Metabolic characteristics of frail older people with diabetes mellitus – A systematic search for phenotypes. *Metabolites* 2023; 13(6): 705. doi:10.3390/metabo13060705
5. Schlender L, Martinez YV, Adeniji C, et al.: Efficacy and safety of metformin in the management of type 2 diabetes mellitus in older adults: a systematic review for the development of recommendations to reduce potentially inappropriate prescribing. *BMC Geriatr* 2017; 17(Suppl 1): 227. doi:10.1186/s12877-017-0574-5
6. Roussel R, Travert F, Pasquet B, et al.: Reduction of atherothrombosis for continued Health (REACH) Registry investigators. Metformin use and mortality among patients with diabetes and atherothrombosis. *Arch Intern Med* 2010; 170(21): 1892–1899. doi:10.1001/archinternmed.2010.409
7. Graal MB, Wolffenbuttel BH: The use of sulphonylureas in the elderly. *Drugs Aging* 1999; 15(6): 471–481. doi:10.2165/00002512-199915060-00007
8. Schott G, Martinez YV, Ediriweera de Silva RE, et al.: Effectiveness and safety of dipeptidyl peptidase 4 inhibitors in the management of type 2 diabetes in older adults: a systematic review and development of recommendations to reduce inappropriate prescribing. *BMC Geriatr* 2017; 17(Suppl 1): 226. doi:10.1186/s12877-017-0571-8
9. Pendrey A: GLP-1 agonists: Effect in management of diabetes and weight loss in older adults with overweight and obesity. *Innov Aging* 2023; 7(Suppl 1): 695. doi:10.1093/geroni/igad104.2256
10. Lunati ME, Cimino V, Gandolfi A, et al.: SGLT-2 inhibitors are effective and safe in the elderly: The SOLD study. *Pharmacol Res* 2022; 183: 106396. doi:10.1016/j.phrs.2022.106396
11. Scheen AJ, Bonnet F: Efficacy and safety profile of SGLT-2 inhibitors in the elderly: How is the benefit/risk balance? *Diabetes Metab* 2023; 49(2): 101419. doi:10.1016/j.diabet.2023.101419
12. Monteiro P, Bergenstal RM, Toural E, et al.: Efficacy and safety of empagliflozin in older patients in the EMPA-REG OUTCOME® trial. *Age Ageing* 2019; 48(6): 859–866. doi:10.1093/ageing/afz096
13. Cahn A, Mosenzon O, Wiviott SD, et al.: Efficacy and safety of Dapagliflozin in the elderly: Analysis from the DECLARE-TIMI 58 Study. *Diabetes Care* 2020; 43(2): 468–475. doi:10.2337/dc19-1476
14. 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. doi:10.1056/NEJMoa1611925
15. Gilbert MP, Bain SC, Franek E, et al.: Effect of Liraglutide on cardiovascular outcomes in elderly patients: A post hoc analysis of a randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 2019; 170(6): 423–426. doi:10.7326/M18-1569
16. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al.: SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375(19): 1834–1844. doi:10.1056/NEJMoa1607141
17. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, et al.; PIONEER 6 Investigators. Oral Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019; 381(9): 841–851. doi:10.1056/NEJMoa1901118
18. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al.: REWIND Investigators. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2019; 394(10193): 121–130. doi:10.1016/S0140-6736(19)31149-3
19. Martinez FA, Serenelli M, Nicolau JC, et al.: Efficacy and safety of Dapagliflozin in heart failure with reduced ejection fraction according to age: Insights from DAPA-HF. *Circulation* 2020; 141(2): 100–111. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044133
20. Filippatos G, Anker SD, Butler J, et al.: EMPEROR-Reduced Trial Committees and Investigators. Effects of empagliflozin on cardiovascular and renal outcomes in heart failure with reduced ejection fraction according to age: a secondary analysis of EMPEROR-Reduced. *Eur J Heart Fail* 2022; 24(12): 2297–2304. doi:10.1002/ehf.2707
21. The EMPA-KIDNEY Collaborative Group; Herrington WG, Staplin N, Wanner C, et al.: Empagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2023; 388(2): 117–127. doi:10.1056/NEJMoa2204233
22. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, et al.: DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2020; 383(15): 1436–1446. doi:10.1056/NEJMoa2024816
23. Knudsen ST, Cooper ME: Renal protection: What have we learnt from ADVANCE about kidney disease in type 2 diabetes? *Diabetes Obes Metab* 2020; 22(Suppl 2): 12–18. doi:10.1111/dom.13917
24. Karagiannis T, Tsapas A, Athanasiadou E, et al.: GLP-1-receptor agonists and SGLT-2 inhibitors for older people with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2021; 174: 108737. doi:10.1016/j.diabres.2021.108737
25. King P, Peacock I, Donnelly R: The UK prospective diabetes study (UKPDS): clinical and therapeutic implications for type 2 diabetes. *Br J Clin Pharmacol* 1999; 48(5): 643–648. doi:10.1046/j.1365-2125.1999.00092.x
26. Erdmann E, Dormandy J, Wilcox R, et al.: PROactive 07: pioglitazone in the treatment of type 2 diabetes: results of the PROactive study. *Vasc Health Risk Manag* 2007; 3(4): 355–370.
27. Ji S, Zhao X, Zhu R, et al.: Metformin and the risk of dementia based on an analysis of 396,332 participants. *Ther Adv Chronic Dis* 2022; 13: 20406223221109454. doi:10.1177/20406223221109454
28. Chin-Hsiao T: Metformin and the risk of dementia in type 2 diabetes patients. *Aging Dis* 2019; 10(1): 37–48. doi:10.14336/AD.2017.1202
29. Campbell JM, Stephenson MD, de Courten B, et al.: Metformin use associated with reduced risk of dementia in patients with diabetes: A systematic review and meta-analysis. *J Alzheimers Dis* 2018; 65(4): 1225–1236. doi:10.3233/JAD-180263
30. Siao WZ, Lin TK, Huang JY, et al.: The association between sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and incident dementia: A nationwide population-based longitudinal cohort study. *Diab Vasc Dis Res* 2022; 19(3): 14791641221098168. doi:10.1177/14791641221098168
31. Tsai WH, Chuang SM, Liu SC, et al.: Effects of SGLT-2 inhibitors on stroke and its subtypes in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2021; 11(1): 15364. doi:10.1038/s41598-021-94945-4
32. Wiciński M, Wódkiewicz E, Ślupski M, et al.: neuroprotective activity of sitagliptin via reduction of neuroinflammation beyond the incretin effect: Focus on Alzheimer's disease. *Biomed Res Int* 2018; 2018: 6091014. doi:10.1155/2018/6091014

33. Isik AT, Soysal P, Yay A, et al.: The effects of sitagliptin, a DPP-4 inhibitor, on cognitive functions in elderly diabetic patients with or without Alzheimer's disease. *Diabetes Res Clin Pract* 2017; 123: 192-198. doi:10.1016/j.diabres.2016.12.010
34. Kim YG, Jeon JY, Kim HJ, et al.: Risk of dementia in older patients with type 2 diabetes on dipeptidyl-peptidase IV inhibitors vs. sulfonylureas: A real-world population-based cohort study. *J Clin Med* 2018; 8(1): 28. doi:10.3390/jcm8010028; Corrigendum in: *J Clin Med* 2019; 8(3): 389. doi:10.3390/jcm8030389
35. Mehan S, Bhalla S, Siddiqui EM, et al.: Potential roles of Glucagon-Like Peptide-1 and its analogues in dementia targeting impaired insulin secretion and neurodegeneration. *Degener Neurol Neuromuscul Dis* 2022; 12: 31-59. doi:10.2147/DNND.S247153
36. Nørgaard CH, Friedrich S, Hansen CT, et al.: Treatment with glucagon-like peptide-1 receptor agonists and incidence of dementia: Data from pooled double-blind randomized controlled trials and nationwide disease and prescription registers. *Alzheimers Dement (N Y)* 2022; 8(1): e12268. doi:10.1002/trc2.12268
37. Vargas-Soria M, Carranza-Naval MJ, Del Marco A, et al.: Role of liraglutide in Alzheimer's disease pathology. *Alzheimers Res Ther* 2021; 13(1): 112. doi:10.1186/s13195-021-00853-0
38. Wang T, Buse JB, Pate V, et al.: Liraglutide as a potential drug repurposing candidate for Alzheimer's disease and related dementia – Real-world evidence. *Diabetes* 2023; 72(Supplement_1): 1802-PUB. doi:10.2337/db23-1802-PUB
39. Cukierman-Yaffe T, Gerstein HC, Colhoun HM, et al.: Effect of dulaglutide on cognitive impairment in type 2 diabetes: an exploratory analysis of the REWIND trial. *Lancet Neurol* 2020; 19(7): 582-590. doi:10.1016/S1474-4422(20)30173-3
40. Mahapatra MK, Karuppasamy M, Sahoo BM: Therapeutic potential of Semaglutide, a newer GLP-1-receptoragonist, in abating obesity, non-alcoholic steatohepatitis and neurodegenerative diseases: A narrative review. *Pharm Res* 2022; 39(6): 1233-1248. doi:10.1007/s11095-022-03302-1
41. Rizzo MR, Barbieri M, Fava I, et al.: Sarcopenia in elderly diabetic patients: Role of Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors. *J Am Med Dir Assoc* 2016; 17(10): 896-901. doi:10.1016/j.jamda.2016.04.016
42. Perna S, Guido D, Bologna C, et al.: Liraglutide and obesity in elderly: efficacy in fat loss and safety in order to prevent sarcopenia. A perspective case series study. *Aging Clin Exp Res* 2016; 28(6): 1251-1257. doi:10.1007/s40520-015-0525-y
43. Tsai WH, Kong SK, Lin CL, et al.: Risk of fracture caused by anti-diabetic drugs in individuals with type 2 diabetes: A network meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2022; 192: 110 082. doi:10.1016/j.diabres.2022.110082
44. Hegazy SK: Evaluation of the anti-osteoporotic effects of metformin and sitagliptin in postmenopausal diabetic women. *J Bone Miner Metab* 2015; 33(2): 207-212. doi:10.1007/s00774-014-0581-y