

BALOGH ZOLTÁN DR.¹, SIRA LÍVIA DR., PARAGH GYÖRGY DR.²¹Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum; ²Belgyógyászati Intézet, Anyagcsere Betegségek Tanszék, Debrecen

ORÁLIS ANTIDIABETIKUS KEZELÉS SPECIÁLIS SZEMPONTJAI ÉS GYAKORLATI KÉRDÉSEI IDŐSKORBAN

A FEJLETT IPARI ORSZÁGOKBAN A SZÜLETÉSKOR VÁRHATÓ ÉLETTARTAM NÖVEKEDÉSE MIATT UGRÁSSZERŰEN IDŐSÖDIK A LAKOSSÁG, EZEN KÍVÜL A 65 ÉVES VAGY IDŐSEBB SZEMÉLYEK KÖZEL 25%-A SZENVED DIABETES MELLITUSBAN. EZEN POPULÁCIÓBAN JÓVAL GYAKORIBB A SZÍVINFARKTUS, A STROKE, A VÉGSTÁDIUMÚ VESEELÉGTELENSÉG, A LÁTÁSI ÉS MENTÁLIS KÁROSODÁS, A PERIFÉRIÁS ARTÉRIÁS ÉRSZŰKÜLET, KÖRÜKBEN FOKOZOTT A MORTALITÁS, NAGYOBB A KÓRHÁZI FELVÉTELEK IGÉNYE, MINT A FIATALABB 2-ES TÍPUSÚ CUKORBETEGEK KÖZÖTT. AZ IDŐS CUKORBETEGEK GYAKRAN TÖBBSZÖRÖS TÁRSBETEGSÉGEKKEL, DEPRESSZIÓVAL, ALULTÁPLÁLTSÁGGAL TERHELTEK, KÖRÜKBEN JÓVAL GYAKORIBB AZ ELESÉS, CSONTTÖRÉS ÉS A FIZIKAI SÉRÜLÉKENYSÉG. EZEN BETEGCSOPORTOT TÖBBNYIRE ELEVE KIZÁRTÁK A VÉRCUKORCSÖKKENTŐ GYÓGYSZEREKKEL VÉGZETT RANDOMIZÁLT, KONTROLLÁLT TANULMÁNYOKBÓL. A SZERZŐK EZEN ÖSSZEFOGLALÓBAN ÁTTEKINTIK A KÜLÖNBÖZŐ VÉRCUKORCSÖKKENTŐ GYÓGYSZEREK MELLETT ÉS ELLEN SZÓLÓ ÉRVEKET, KLINIKAI ADATOKAT A 65 ÉVES VAGY IDŐSEBB CUKORBETEG POPULÁCIÓT ILLETŐEN.

Kulcsszavak: időskori diabétesz, társbetegségek, hypoglykaemia, biztonságosság, hatékonyság

SPECIFIC ASPECTS AND PRACTICAL ISSUES IN THE ORAL ANTIDIABETIC MANAGEMENT OF ELDERLY DIABETIC PATIENTS. POPULATION AGEING IS ACCELERATING RAPIDLY IN THE INDUSTRIALISED COUNTRIES DUE TO THE INCREASED LIFE SPAN; MORE THAN 25% OF THE POPULATION ABOVE THE AGE OF 65 YEARS HAVE DIABETES MELLITUS. OLDER ADULTS WITH TYPE 2 DIABETES HAVE HIGHER RATES OF MYOCARDIAL INFARCTION, CEREBROVASCULAR AND END-STAGE RENAL DISEASE, VISUAL AND COGNITIVE IMPAIRMENT, PERIPHERAL ARTERY COMPLICATIONS, INCREASED RISK OF HOSPITALISATION AND MORTALITY, THAN YOUNG ADULTS WITH TYPE 2 DIABETES. FURTHERMORE OLDER PATIENTS WITH DIABETES MAY ALSO SUFFER FROM MULTIPLE COMORBIDITIES AS DEPRESSION, SARCOPENIA, FALLS, BONE FRACTURES, AND PHYSICAL FRAILTY; HOWEVER THIS PATIENT GROUP IS OFTEN EXCLUDED FROM RANDOMIZED CONTROLLED CLINICAL TRIALS OF GLUCOSE-LOWERING AGENTS. IN THIS REVIEW, THE AUTHORS PRESENT THE PROS AND CONS OF VARIOUS ANTI-HYPERGLYCEMIC DRUGS THAT SHOULD BE CONSIDERED IN PATIENTS AGED 65 YEARS OR OLDER WITH TYPE 2 DIABETES.

Keywords: elderly diabetes, comorbidities, hypoglycaemia, safety, efficacy

Az életkorral meredeken emelkedik a 2-es típusú diabétesz mellitus (T2DM) ismert gyakorisága, 65 éves kor fölött az Amerikai Egyesült Államok lakosságának közel 22-33%-át érinti, döntően a diagnosztikai krité-

riumoktól függő mértékben. Az időskori 2-es típusú diabétesz mellitusra – a β -sejtek inzulinszekréciójának progresszív, időskori károsodása miatt – elsősorban a magas posztprandiális vércukorértékek jellemzőek. Ezért önmagában

az éhomi vércukorértékek vagy a HbA_{1c} -érték alapján a tényleges esetek további közel 1/3-ában felfedezetlen marad, vagy gyakran valamilyen nagyér-katasztrófa, műtét, illetve interkurrens fertőzés során derül fény a

cukorbetegségre (1). A T2DM gyakorbá válásának háttérében a csökkent fizikai aktivitás, a gyakori elhízás, az inzulinrezisztencia életkorral járó romlása, valamint a β -sejtek időskori, progresszív zavara áll. A 2-es típusú diabétesz prevalenciája 20 év alatt valószínűleg megkettőződik a lakosság öregedése miatt (1). A magyar társadalom jelenlegi öregedési ütemét tekintve gyorsan növekvő számú idős cukorbetegre lehet számítani hazánkban is. Mortalitásuk és kórházi felvételi igényük legalább kétszerese a nem cukorbeteg idős személyekének.

SPECIÁLIS EGÉSZSÉGI SZEMPONTOK IDŐSKORÚ CUKORBETEGEK BEN

Ha a diabétesz 50 éves életkor előtt jelentkezik, a várható élettartam 5-10 évvel megrövidül. Mindez igen nagy terhet ró a társadalomra és az egészségügyre, a 2-3-szor gyakoribb kórházi felvétel, a hosszabb ápolási idő, a gyógyszerek ára, valamint a súlyos szövődmények (retinopathia, cataracta, időskori macula degeneráció eredményezte látásromlás, a végstádiumú krónikus veseelégtelenség, a gyakoribb alsó végtagi amputáció, iszkémiás stroke, szívinfarktus, pangásos szív-elégtelenség, dementia, súlyos depressziós tünetek) költségei miatt. A fentiek a betegek életminőségét nagymértékben rontják. Az akut diabéteszes szövődmények is gyakoribbak idős cukorbetegekben, így nagyobb a hyperglykaemiás krízisállapotok okozta halálozás, valamint a 75 évnél idősebb cukorbetegek kétszer gyakrabban kerülnek súlyos hypoglykaemia miatt a sürgősségi osztályokra, mint a középkorú cukorbetegek (2). Az idős cukorbeteg heterogén populációt képeznek, gyakran többszörös társbetegségekkel, mentális hanyatlással, a hiányos fogazat (vagy hiányzó fogpótlás) miatt, ízérzési zavarok miatt csökkent étvágy, vagy senyvesztő betegségek (daganatok), a bélkeringés és -motilitás zavarai, a csökkenő gyomorsav- és emésztőenzim-termelés következtében alultápláltsággal terheltek. Körükben jóval gyakoribb az elesés, csonttörés és a sérülékenység („frailty”), a krónikus fájdalom, a szomjúságérzés romlása, kisebb vízfoyasztás miatt többnyire csökken a víz-

tér, az exsiccosis miatt gyakori a prerenális azotaemia (3). A száraz testsúly csökkenése 70 éves kor fölött kezdődik, előtte az izomtömeg mennyisége csökken, a zsírát pedig nő (4). Igen jelentős problémát jelent az egyidejűleg szedett sokféle gyógyszer közötti (gyakran nem kellő mértékben ismert) kölcsönhatások kiszámíthatatlansága, valamint a fokozatosan besűrűsödő vesefunkció (30-60 ml/perc közötti, vagy az alatti számított GFR-értékkel). A 70 évnél idősebbek körében a halálozási okok 4-6. helyén szerepelnek a súlyos, nemkívánatos gyógyszer-melékhatások (4). Az Alzheimer-kór és a multiinfarktusos dementia kétszer gyakoribb idős cukorbetegekben, mint az életkorban hasonló, nem cukorbetegek körében (5). Az idős (65 éves kor fölötti) cukorbetegek körében 50-70%-ban igazolható a perifériás neuropathia, ami fokozza az ortosztatikus hipotenzió, az egyensúlyzavar és az izomsorvadás, következményesen az elesések rizikóját, rontja a fizikai aktivitást (6).

Ezen idős betegcsoportot többnyire eleve kizárták a vércukorcsökkentő gyógyszerekkel végzett nagy randomizált, kontrollált klinikai tanulmányokból. Az UKPDS (UK Prospective Diabetes Study) betegbevonásakor a 65 év fölötti életkor kizáró tényező volt. A nagyobb kardiovaszkuláris rizikójú, átlagosan 8-11 éve ismert diabétesztartamú, 60 év körüli betegek körében kardiovaszkuláris keményvégpontokat vizsgáló ACCORD-, ADVANCE- és VADT-tanulmányokban a normoglykaemiára (HbA_{1c}-cél <6,0% vagy <6,5%) törekvő intenzív kezelésmód nem csökkentette a kardiovaszkuláris események számát és a mortalitást, sőt az ACCORD-vizsgálatban a súlyos hypoglykaemiák gyakoribb előfordulását észlelték az idősebb cukorbetegek körében (7, 8). A VADT *post hoc* analízise szerint a mortalitás az intenzív kezelési ágon a 20 évnél hosszabb diabétesztartam esetén szignifikánsan növekedett (9). Egy nem régi japán vizsgálatban közel 1000 – 65 évnél idősebb (átlagosan 72 éves) – cukorbetegből álló csoportban a multifaktoriális kezelést a standard kezeléssel összehasonlítva 6 év múlva sem találtak érdemi különbséget a mortalitást és a kardiovaszkuláris történések számát illetően, bár az események száma

és a két csoport között elért glikémiás különbség nem volt jelentős (10).

A fentiek miatt meglehetősen kevés megbízható ismerettel rendelkezünk a 65 éves életkornál idősebb cukorbeteg antidiabetikus kezelésének hatékonyságát, megbízhatóságát és tolerálhatóságát illetően. Az „alulkezelés” tartós hyperglykaemiához, diabéteszes ketoacidózishoz, visszatérő fertőzésekhez, valamint az időskorra jellegzetes, nagy mortalitású hyperglykaemiás hyperosmolaris szindróma kialakulásához vezethet. A túlzottan normoglykaemiára törekvő vércukorcsökkentő kezelés pedig igen jelentős mértékben fokozza a súlyos, külső segítséget igénylő hypoglykaemia kialakulásának esélyét. Időskorban a hypoglykaemia esetén kialakuló ellenregulációs válasz, a figyelmeztető adrenerg és kolinerg tünetek hiánya, valamint a neuroglycopenia következtében kialakuló tudatzavar, önellátási képtelenség, a kognitív működések károsodása egyaránt növelik a mortalitást.

Szem előtt kell tartanunk, hogy jóllehet a 65 évesnél idősebb cukorbetegek több mint 95%-a 2-es típusú, azonban bármely életkorban előfordulhat 1-es típusú diabétesz is, valamint az ún. LADA (latent autoimmune type diabetes in adults) forma. Ez utóbbira utal a sovány betegekben a glutaminsav-dekarboxiláz-₆₅ ellenes autoantitest (GADA) pozitivitása, valamint a pancreas gyorsan csökkenő inzulintermelése (C-peptid-szint) miatt gyakran hónapokon belül szükségessé váló exogén inzulinbevitel. Az összefoglalóban a 2-es típusú, időskorú cukorbeteg kezelésének speciális szempontjait igyekszünk áttekinteni.

A glikémiás célértékek elérését nagymértékben megnehezíti, hogy időskorban csökken a glomeruláris filtráció (GFR-érték), a hepatikus clearance, a vízdékonny gyógyszerek koncentrációja, a zsírdékonny szerek felezési ideje. A társbetegségekkel sújtott idős betegekben a szérumban albuminszint csökkenése, a több gyógyszer együttes alkalmazása miatt igen gyakori és kiszámíthatatlan gyógyszer-kölcsönhatások (nem ritka a 10-15-nél többféle gyógyszer egyidejű szedése sem!), a gyógyszerek (tévészítés vagy feledékenység, látásromlás miatti) gyakran hibás adagolása a kezelőorvos és a szakápoló feladatát megnehezíti. Az idős cukor-

beteg gondozása nagy alkalmazkodást, figyelmet, sokrétű szakmai tudást és empátiát igényel, gyakran kényszerülünk józan kompromisszumok kötésére, valamint akut állapotváltozások esetén az addig alkalmazott terápia revideálására is szükség lehet.

Bár a diabétesz kezelésének alapvető pillére az egyénre szabott diéta mellett a rendszeres fizikai aktivitás, időskorban a betegek szív- és érrendszeri, valamint mozgásszervi állapota, a neuropátiás szövödmények, a látásromlás miatt ritkán lehetséges az intenzív sporttevékenység. Az életkor előrehaladtával csökken az aerob terhelhetőség, ezért 65 éves kor fölött a rugalmasság és fittség megőrzése, a fizikai erőnlét, a mozgáskoordináció és egyensúlyérzés megtartása (az elesések, csonttörések elkerülése) az elsődleges cél. A rendszeres fizikai aktivitás javítja a fizikai és mentális állapotot, csökkenti a depressziós tüneteket, javítja az önértékelést. A Look AHEAD-vizsgálat szerint a 65-76 év közötti életkorúaknak is javult a fittségi állapota (> 15%-kal), bár kisebb mértékben, mint a fiatalabb korosztályban (11). Ajánlott mozgásformák: a napi 30 perc időtartamú ütemes séta, kerékpározás, szobakerékpár használata, úszás, tánc és kertészkedés.

A Diabetes Prevention Programban (DPP) a betegek közel 20%-a 60 éves kor fölötti volt a beválasztás időpontjában. Az idősebb korosztály számára előnyösebb volt az életmódváltás, mint a fiatalabbak számára, ui. a DPP 10 éves utánkövetése során a diabétesz manifesztálódásának rizikója 49%-kal csökkent, ellentétben a vizsgált teljes populációban elért 34%-os csökkenéssel. Egyúttal az életvitelt megkeserítő vizelettartási problémák, valamint a kardiovaszkuláris rizikófaktorok egyaránt javultak az életmódváltás hatására (12). A mozgásformák megtervezésekor a diabétesz meglévő szövödményeire (kardiovaszkuláris állapot, diabéteszes láb, látásromlás, ízületi deformitások) és a gyakran komoly társbetegségekre is messzemenő figyelmet kell fordítani. Ebben, valamint a gyakran izoláltan, otthonukban egyedül, vagy idősházakban, ápolási otthonokban élő cukorbetegnek a lelkiismeretes ápoló személyzet, illetve a családtagok rendszeres, aktív segítségére szorulnak. A diétának testreszabottnak kell lennie, ami függ a beteg fizikai aktivitásától,

esetleges túlsúlyától, étkezési szokásaitól. Az idős emberek életmódbeli és étkezési szokásai gyakran olyan mértékben rögzültek, hogy azokat érdemben már alig lehet módosítani, ezért indokolt az orvos fokozott toleranciája. Ezen fix éttrendi és életmódbeli szokások miatt többnyire nincs előnye a túlzottan bonyolult terápiai rendszereknek, ritkán valósítható meg a valódi intenzív inzulinterápia. Ez utóbbiak biztonságos alkalmazását a látásromlás és feledékenység miatti gyógyszerbeadási tévesztés, gyógyszerek véletlen cseréje, ismételt vagy kihagyott beadása, a kézügyesség romlása miatti öninjekciózás (pl. inzulinok vagy GLP-1 agonisták esetén) nehezítettsége gyakran lényegében nem teszi lehetővé (13).

BETEGOKTATÁS

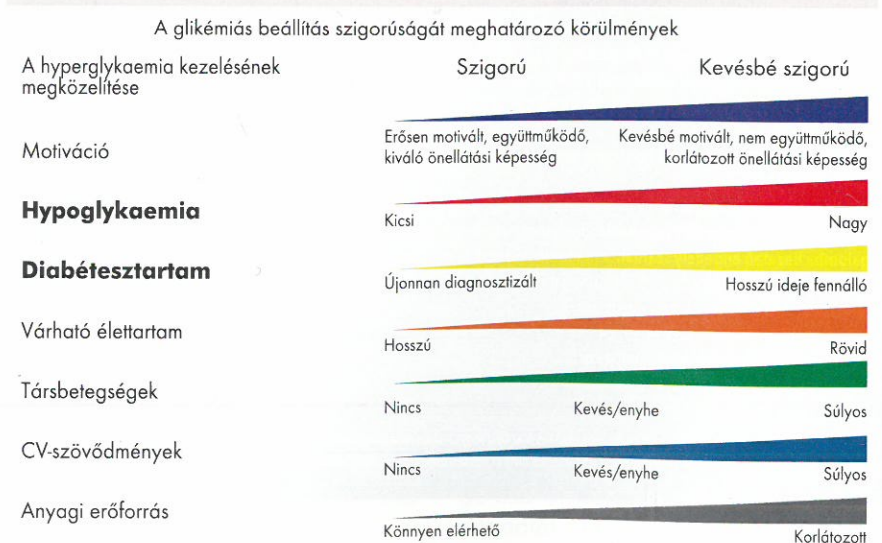
Idős cukorbeteg kezelésének kizárólag a beteg és családjának alapos és ismételt oktatásával valósítható meg. Az edukáció célja, hogy képessé tegye és motiválja a beteget és családját az önellenőrzésre, megtanítsa a diabétesz kezelésében szükségessé váló kisebb módosításokra, és arra, hogy a beteg mikor forduljon sürgősen kezelőorvosához tanácsért. Fontos annak ellenőrzése is, hogy az elhangzottakat valóban megértették-e. Az idős betegek oktatásának hatékonysága gyakran elmarad a fiatalabbakétól. Ennek hátterében gyakran az áll, hogy a memóriaromlás okozta feledékenység, valamint anyagi tényezők miatt az idős cukorbetegnek csak közel fele-

szedi pontosan az előírt gyógyszereket. Ezért alapvető az ismételt betegoktatás, a családtagok vagy az ápolási otthonok betegápolóinak aktív bevonása a gyógyszerek adagolásába, az inzulin(ok) beadásába, a vércukorértékek ellenőrzésébe.

EGYÉNRE SZABOTT KEZELÉSI GLIKÉMIÁS CÉLÉRTÉKEK, CÉLTARTOMÁNY

- ➔ Kezelési célérték általánosságban: $HbA_{1c} < 7,0\%$, azonban a Magyar Diabétes Társaság 2011-ben 6,5-8% közötti céltartományt jelölt meg, egyéni célértékek kitűzésével (22).
- ➔ Ehhez hasonló szemléletet tükröz az individuális glikémiás célértékeket megjelölő, 2012-ben megjelent ADA/EASD közös, betegközpontú kezelési irányelve (14). Ennek megfelelően fiatalabb korban, rövid ismert diabétesztartam (<15 év), kardiovaszkuláris szövödmények hiánya, több évtizedben remélt várható élettartam, súlyos társbetegségek hiánya esetén $HbA_{1c} < 6,5\%$ alatti értékre törekszünk, amennyiben ez súlyos hypoglykaemia nélkül elérhető. A kezelési módok kiválasztásakor a beteg edukációs szintjét, motiváltságát, a strukturált vércukor-ellenőrzésen és önálló döntési képességen alapuló személyiségi vonásait, életmódbeli és étkezési kívánalmait, a beteg pszichoszociális és anyagi helyzetét egyaránt figyelembe kell vennünk (1. ábra).

1. ÁBRA: A GLIKÉMIÁS BEÁLLÍTÁS SZIGORUSÁGÁT MEGHATÁROZÓ KÖRÜLMÉNYEK AZ ADA/EASD 2012. ÉVI AJÁNLÁS ALAPJÁN (14)



- Idős (75-80 éves kor fölötti), várhatóan rövidebb (<5 év) élettartamú, már előrehaladott szövődményes esetekben (korábbi szívinfarktus, hypoglykaemia, stroke, kamrai tachycardia, coronaria-stent, epilepsia) a HbA_{1c}-célérték 7,6-8,5%, az éhomi vércukor 8-9 mmol/l körüli, a másfél órás posztprandiális vércukor értéke akár 10-12 mmol/l is lehet (elsődleges cél a polyuria, exsiccosis, hyperosmolaris hyperglykaemiás állapot megelőzése). További alapvető szempont az iatrogén (gyógyszerkezeléshez társuló) hypoglykaemia elkerülése.
- Az időskorban különösen veszélyes hypoglykaemia elkerülése érdekében a reggeli éhomi vércukorértéket ne csökkentsük 6 mmol/l alá („Not below 6”). Ne indítsunk orális andiabetikus kezelést amíg a reggeli éhomi vércukorérték következetesen nem emelkedik 7 mmol/l fölé („Not before 7”). Az <5,0 mmol/l alatti értékek mindenképpen kerülendők, akárcsak a random módon mért >11 mmol/l fölötti vércukorértékek, a hyperglykaemia okozta tünetek csökkentése, illetve a szövődmények megelőzése érdekében (15). Időskorban 150/90 Hgmm alatti célvérnyomás-értékre érdemes törekedni, legalább évente indokolt a becsült (eGFR-érték) meghatározni, ami a terápiánkat nagymértékben befolyásolhatja. Az időskorú cukorbeteg csoportja heterogén, ezért a tápláltsági állapot rendszeres felmérése is szükséges (15).
- Kiemelendő, hogy a jobb glikémiás kontroll egyértelmű kardiovaszkuláris előnye legkorábban csak 8 év múlva igazolható, ezzel szemben a statinkezelés, valamint a jobb vérnyomáskontroll kardiovaszkuláris előnye már 2-3 év múlva egyértelművé válik (1).
- Egyénre szabott célértékek, komplex megközelítés, majd az évek múltával, a beteg állapotában bekövetkező jelentős változások észlelése esetén új célértékek megfogalmazása, ehhez a terápiás eszközök újragondolása szükséges (16,17).
- A kezelés eredményessége legalább 50%-ban a betegen múlik, ehhez alapvetően fontos a kölcsön-

nös bizalmon alapuló megfelelő orvos-beteg kapcsolat kialakítása, a betegek kellő felvilágosítása, oktatása, aktív bevonása az egyéni célértékek, valamint az adott kezelésmód megválasztása érdekében (14).

ÉRVEK ÉS ELLENÉRVEK AZ ORÁLIS ANTIDIABETIKUMOKKAL KAPCSOLATBAN, IDŐSKORBAN

METFORMIN

A metformin monoterápiában nem okoz hypoglykaemiát, és jelentősen csökkenti a hepatikus inzulinrezisztenciát. Bizonyítottan csökkenti a kardiovaszkuláris kockázatot és számos egyéb előnyös tulajdonsággal rendelkezik. Napi 1500 mg metformin 3 hónap alatt jelentős, átlagosan 1%-os HbA_{1c} csökkentő hatással rendelkezik. Vazorelaxáns hatása miatt kissé mérsékli a szisztolés vérnyomást, az ateroszklerotikus folyamatokat (csökkenti a triglicerid-, növeli a HDL-C-szintet), valamint a T2DM-re, CKD-ra, viscerális típusú elhízásra és ateroszklerózisra egyaránt jellemzőnek tartott ún. krónikus alacsony fokozatú („low grade”) gyulladásos folyamatra utaló nagy érzékenységgel hsCRP-szinteket, javítja a károsodott fibrinolízist és endothelműködést, csökkenti a fokozott vérlemezke-aggregációt (18, 19). Minde mellett nem növeli, hanem inkább csökkenti a testsúlyt. A fentiek miatt ma a T2DM elsődlegesen választandó szere, ellenjavallat hiányában (14). A metformin valamennyi orális antidiabetikummal és inzulinnal egyaránt kombinálható, ezáltal azok adagja csökkenthető (ún. „inzulin spóroló hatás”). Több évtizedes tapasztalattal bíró, olcsó szer, amely önmagában nem okoz hypoglykaemiát, ritkán leírták a B₁₂-vitamin felszívódási zavarát tartós alkalmazása esetén. Adását azonban jelentősen korlátozza, hogy a jelenlegi rendelkezések (gyógyszer alkalmazási előiratok és az ezeket figyelembe vevő hazai ajánlás) szerint 60 ml/perc kreatinin clearance alatt nem adható, elsősorban a laktacidózistól való félelem miatt. Jóllehet az elmúlt években egyre több adat szól amellett, hogy a mérsékelt súlyos, stabil állapotú (normotenziós, hypoxiától mentes, jól gondozott) krónikus

vesebeteg számára a metformin haszna meghaladja a laktacidózis kialakulásának minimális esélyét. Mindezek miatt több (kanadai, ausztrál, brit és részben az amerikai) ajánlás már megengedhetőnek tartja a metformin csökkentett adagú alkalmazását, hypoxiára és hipotenzióra hajlamosító kórképekben nem szenvedő, mérsékelt beszűkült, stabil vesefunkciójú, rendszeresen gondozott 2-es típusú cukorbeteg esetén (19, 20, 21). Ezt azonban az érvényes hazai ajánlás jelenleg nem teszi lehetővé (22). Akut állapotromlás esetén a metformin adása azonnal felfüggesztendő! A T2DM és a krónikus veseelégtelenség igen jelentős gyakorisága miatt becslések szerint hazánkban kb. 200 ezer ember érintett (a felnőttkorú lakosság kb. 5-6%-a 3. stádiumú krónikus vesebeteg, akiknek legalább 35-40%-a egyúttal cukorbeteg). Időskorban a gyakori alultápláltság, hiányállapotok (pl. B₁₂-vitamin hiánya), a beszűkült vesefunkciók (65 éves kor fölötti T2DM betegekben legalább 25-40%-ban észlelhető <60 ml/perc-es GFR-érték) és a gyakori gasztrointesztinális mellékhatások (étvágytalanság, hasmenés, haspuffadás) egyaránt jelentősen korlátozzák alkalmazhatóságát és klinikai hasznát.

SZULFANILUREÁK

Ezen gyógyszercsoport mellett szóló érvek: több évtizedes tapasztalat, a legrégebbi OAD-k, olcsó készítmények, a „glikémiás triász” (HbA_{1c}, éhomi és pp vc-értékek) mindhárom komponensét erőteljesen csökkentik, az élettani inzulinszekréciót fokozzák (az ATP-függő K-csatornák zárásával), azonban mindezt az aktuális vércukorszinttől függetlenül (a „mindent vagy semmit” elv alapján). Ennek következtében a testsúlynövelő mellékhatáson kívül a metformin monoterápiához képest közel négyszeresre növelik a súlyos, külső segítséget, ekkor kötelezően kórházi felvételt és akár 2-3 napon keresztül 5-10%-os folyamatos glükóz infúziót igénylő, gyakran visszatérő, elhúzódó hypoglykaemiát okozó mellékhatásuk miatt. 30-60 ml/perc GFR esetén jelentősen csökkentett adagban, fokozott óvatossággal, elsősorban egyéb terápiás lehetőségek hiányá-

ban adhatók (leginkább a pancreas-szelektív gliclazid MR), míg a gliquidon akár 15-30 ml/perc közötti GFR-érték esetén is (23, 24).

Azonban időskorban, illetve beszűkült vesefunkció esetén még a csökkentett adagú szulfanilureák (elsősorban a glibenclamid és glimepirid, kevésbé a gliquidon és gliclazid) is egyaránt jelentős mértékben fokozzák a potenciálisan halálos (malignus kamrai ritmuszavart provokáló) hypoglykaemiák kialakulásának esélyét (egyúttal onkológiai vonatkozásban is kedvezőtlenek, többen leírták a pancreasrák gyakoriságát növelő hatásukat) (25, 26). Időskori alkalmazásuk esetén különösen veszélyesek a külső segítséget igénylő, gyakran azonnal a neuroglycopenia tüneteivel, tudatzavarral járó súlyos hypoglykaemiák, amelyek az idős cukorbetegség sürgősségi ellátásának egyik gyakori okát képezik (2. ábra). A nem pancreas-szelektív szulfanilureák (elsősorban az időskorban egyértelműen kerülendő glibenclamid) rontják az iszkémiás prekondicionálás folyamatát, valamint a β -sejtek korai kimerülését, az apoptózis fokozódását eredményezhetik. E tekintetben a kifejezett antioxidáns hatással rendelkező és a hemosztázisra kedvező módon ható, pancreas-szelektív gliclazid MR jelent bizonyos tekintetben kivételt, egyúttal a krónikus veseelégtelenség progresszióját, a mikroalbuminuria mértékét csökkentő hatásáról is vannak adatok (ADVANCE-vizsgálat) (27). Az időskorban romló vesefunkciók, valamint a rendszertelen, bizonytalan étkezések miatt a szulfanilureák mellett egyértelműen fokozott hypoglykaemia-veszély hátterében az inzulin csökkent renális kiürülése, valamint a vesékben károsodott glükoneogenezis egyaránt szerepet játszik (19).

MEGLITINIDEK

Az étkezési vércukor-szabályozó nateglinid és repaglinid a gyors, de gyorsan megszűnő inzulinsekreció fokozó hatásai miatt ritkábban okoznak súlyos hypoglykaemiát és testsúlygyapadást, azonban átlagos (placebóval szemben közel 0,75%-os) HbA_{1c} csökkentő hatásuk jóval alulmúlja az inzulinnal vagy szulfanilureával elérhető glikémiás hatást (23). Alkalmazásuknak további korlátját jelenti relatíve magas áruk.

2. ÁBRA: A HYPOGLYKAEMIA LEHETSÉGES SZEREPE A KARDIOVASZKULÁRIS MORBITÁSBAN (VT-KAMRAI TACHYCARDIA, VF-KAMRAFIBRILLÁCIÓ)

HYPOGLYKAEMIA — A KARDIOVASZKULÁRIS ESEMÉNY KIVÁLTÓJA?

- ➔ ADRENERG HIPERAKTIVÁST VÁLT KI (TACHYCARDIA, FOKOZOTT O₂-IGÉNY, FOKOZOTT TROMBOCITA-AGGREGÁCIÓ, HEMOKONCENTRÁCIÓ, ENDOTHELIN-1, VWF ÉS CRP-SZINT ↑ → FOKÁLIS ISZKÉMIA).
- ➔ KÁROSÍTHATJA A MYOCARDIUMBA TÖRTÉNŐ TÁPANYAG (GLÜKÓZ) BEÁRAMLÁST (INTRACELL. ATP-SZINT ↓).
- ➔ EKG-N QTc MEGNYÚLÁST, MALIGNUS KAMRAI RITMUSZAVART PROVOKÁLHAT (INTRACELL. ATP-SZINT ↓, cAMP-FÜGGŐ Ca-SZINT ↑, REPOLARIZÁLÓ K-ÁRAMLÁS GÁTLÁSA → TORSADES DE POINTES VT, VF).
- ➔ A NAGYFOKÚ VÉRCUKOR-INGADOZÁSOK FOKOZOTT OXIDATÍV STRESSZT EREDMÉNYEZNEK.

PIOGLITAZON

Az inzulinrezisztenciát csökkentő, döntően a széklettel kiürülő pioglitazon célszerűen a diabétesz korai fázisában adható, szulfanilurea kiegészítésére kombinációban 30 ml/perc/1,73 m² alatti GFR-érték esetén is (elvileg monoterápiában akár 4 ml/perc/1,73 m² GFR-értékig). Hátránya a nátrium- és vízretenció miatti fokozott ödémaképződési hajlam, a pangásos szívelégtelenség romlása (a NYHA I-IV. stádiumában egyaránt ellenjavallt), a ritka, de akár a látást veszélyeztető maculaödéma kialakulásának lehetősége, továbbá a menopauzában levő nők hosszú csontjaitban leírt fokozott csonttörési hajlam (2, 23). Egy francia tanulmányban a húgyhólyagrak némileg gyakoribb előfordulását észlelték pioglitazont szedők körében, a 2 évnél hosszabb gyógyszer expozíciós idő és a 28 000 mg-ot meghaladó kumulatív pioglitazon dózis mutatott összefüggést a hólyagrakkal (28). Ezért ellenjavallt előzményben szereplő hólyagrak, valamint tisztázatlan eredetű makroszkópos haematuria esetén. A fiatal vagy középkorú, korai stádiumú, rövid betegség-tartamú 2-es típusú cukorbeteggekben a metformin mellé kombinációban adva (a PROACTIVE-vizsgálat és későbbi metaanalízisek szerint) kardiovaszkuláris előnyei messze meghaladják esetleges onkológiai hátrányait (29, 30). Azonban a krónikus vesebetegségben, valamint az időskorban gyakori pangásos szívelégtelenségben egyébként is észlelhető hiperhidráció, valamint ásványi csontanyagcsere-zavar erősen korlátozza a készítmény alkalmazását az idős 2-es típusú diabéteszes betegcsoportban. A

generikus pioglitazon készítmények megjelenése várhatóan csökkenti majd a kezelés költségeit (1).

α -GLÜKOZIDÁZ GÁTLÓK

Az alfa-glükozidáz gátló akarabóz, miglitol és voglibóz elsősorban a posztprandiális vércukorcsúcsokat mérsékli, monoterápiában hypoglykaemiát általában nem okoz. Mérsékelt- és közepesúlyos vesebetegségben még adható, az akarabóz gyógyszer alkalmazási előirata szerint azonban 25 ml/perc alatti becsült GFR-érték esetén ellenjavallt potenciális májkárosító hatása miatt. Alkalmazását a viszonylag gyenge (0,5-0,6%-os) HbA_{1c} csökkentő hatásán túl elsősorban a gyakori intolerancia (haspuffadás, malabszorpció kialakulása) és relatív drágasága korlátozza, valamint nem meggyőző a kardiovaszkuláris keményvégpontokat csökkentő hatása (31).

INKRETIN-ALAPÚ KEZELÉSEK

A GLP-1 vércukorfüggő módon fokozza étkezés után az inzulin bioszintézisét és szekrécióját, egyúttal az α -sejtek glukagonszekrécióját gátolja, lassítja a gyomorürülést, jóllakottság-érzést eredményez a hypothalamusban, valamint állatkísérletekben a β -sejtek apoptózisát gátolva a működő β -sejt-tömeget megőrzi. Ez utóbbit emberekben indirekt módon (HOMA- β -index számításával, az inkretin alapú terápia glikémiás hatékonyságát éveken át megtartó klinikai adatok alapján) sikerült igazolni.

- ➔ A GLP-1 receptor agonisták (exenatid, liraglutid, lisenatid és exenatid-LAR) magas ára, a gyakran alultáplált, hiányállapotokban

szenvetű idős 2-es típusú cukorbeteg számára nem jelent előnyt a további étvágy- és testsúlycsökkentő hatás, az átmeneti (többnyire enyhe) hányinger. Bár az inzulin-szekréció vércukorszinttől függő fokozása és a működő β -sejtekre gyakorolt protektív hatás elvileg előnyös és biztonságos, a monoterápiában hypoglykaemiát érdemben nem okozó tulajdonságaik miatt. Az exenatid döntően glomeruláris filtrációval ürül, a liraglutid <60 ml/perc/1,73 m² alatti GFR-érték esetén ellenjavallt (32).

A GLP-1 receptor agonistákkal ellentétben a DPP-4 (dipeptidil-peptidáz-4) gátlóknak nincs klinikailag jelentős hatása a gyomorürülésre, a jóllakottság-központra, valamint a testsúlyt nem csökkentik, hanem testsúlysemlegesnek tekinthetők. Közös előnyük, hogy monoterápiában alkalmazva rendkívül ritkán okoznak hypoglykaemiát, ami időskorban alapvetően fontos kezelési szempontot jelent, mellékhatásprofiljuk igen kedvező, megközelíti a placeboét. A hosszú diabétesztartam esetén is megtartott kedvező glikémiás hatásuk hátterében valószínűleg az α -sejtek glükagon-termelésének szuprimálása állhat (33, 34, 35). Az egyes DPP-4 gátlók hasonló glikémiás hatékonyságúak, természetesen a kiindulási HbA_{1c}-érték függvényében (36).

➔ DPP-4 gátlók: A sitagliptin 87%-a, a vildagliptin 85%-a, a saxagliptin 85%-a a vizelettel ürül ki, ezért az időskorban gyakran romló GFR-értékekkel (≤ 50 , illetve ≤ 30 ml/perc/1,73 m²) egyidejűleg csökkenteni kell a napi dózist, ezzel szemben a 93%-ban az epével és széklettel kiürülő és mindössze 10%-ban metabolizálódó linagliptin kivételt jelent e tekintetben, dóziscsökkentés nélkül adható romló vesefunkció esetén is (36, 37).

Egy 1 éves randomizált, placebo-kontrollált vizsgálatban súlyos CKD-ben szenvedő (eGFR <30 ml/perc/1,73 m²), 2-es típusú diabéteszes betegeknek (68, illetve 65 fő) napi 5 mg adagban adva a linagliptint, a fennálló kezelés megtartása mellett a HbA_{1c}-érték 12 hét múlva a placebo-csoportéhoz képest 0,60%-kal csökkent ($p < 0,0001$), ez az előnyös glikémiás hatás az első év végére is fennmaradt (0,72%, $p < 0,0001$). Az átlagos napi inzulinigény 6,2 E-gel csökkent

kent a linagliptin és 0,3 E-gel a placebo-csoportban. A súlyos, külső segítséget igénylő hypoglykaemiák száma minimális volt (mindkét csoportban 3-3 esetben fordult elő) (38).

Vildagliptinnel (vs. placebo) is elvégezték egy 24 hetes, randomizált, kettős vak, placebokontrollált vizsgálat alcsoport analízisét. Ebben a >75 év fölötti (átlag 78 éves korú), átlagosan 35 ml/perc/1,73 m²-es GFR értékű, különösen sérülékeny betegcsoportban a napi 2×50 mg vildagliptin szignifikánsan, 0,8%-kal csökkentette a HbA_{1c}-értéket ($p < 0,001$) (vs. placebo). Eközben a vildagliptin nem növelte szignifikánsan a hypoglykaemiás epizódok gyakoriságát, testsúlysemleges maradt (39).

A prospektív, obszervációs, a valódi háziorsos kezelési élethelyzetet tükröző, francia HYPOCRAS-tanulmányban a DPP-4 gátlókat a konvencionális orális antidiabetikumokkal hasonlították össze, 65 év fölötti, metformin monoterápiával nem jól kontrollált, háziorsos gondozásban levő 2-es típusú cukorbeteg populációban. A metforminhoz hozzáadott konvencionális orális antidiabetikumok esetén az összes, illetve súlyos hypoglykaemiás epizódok száma 6 hónap alatt 20,1%, illetve 2,4% vs. 6,4%, illetve 0,1% volt ($p < 0,001$), azaz DPP4-gátlót szedők esetén egyharmada volt a hypoglykaemiás események

előfordulása, a súlyos hypoglykaemia aránya még ritkább volt. A 7%-os HbA_{1c}-érték célértéket hypoglykaemia nélkül elérők aránya DPP4-gátló mellett 59,7% volt, vs. 45,5% (40).

A DPP-4 gátlók a hypoglycaemia minimális veszélye mellett, a testsúlyra semleges hatást gyakorolva a posztprandiális triglicerid- és VLDL-szint emelkedést mérséklék. A kardiovaszkuláris keményvégpontokra vonatkozó meggyőző adatok még váratnak magukra. E tekintetben számos nagy betegszámú, randomizált, kontrollált vizsgálat zajlik jelenleg is, melyek közül a 2013-ban lezárult SAVOR-TIMI-53 és EXAMINE-vizsgálatok igazolták az alkalmazott DPP-4 gátló készítmények CV biztonságosságát. A többi CV végpontú vizsgálat eredménye még 2-3 évet várat magára (3. ábra) (41).

Kiválóan kombinálhatók metforminnal, mellékhatásaik igen ritkák, jó glikémiás hatásukat csak minimális hypoglycaemia veszély mellett érik el, testsúlysemleges módon. Idős 2-es típusú cukorbeteg számára a per os adható DPP-4 gátlók igen előnyösnek tűnnek a fentiek miatt. A metformin első vonalbeli szerepe általánosságban elfogadott. Idős, sérülékeny, gyakran alultáplált, beszűkült vesefunkciójú, a metformin kezelés mellékhatásait nehezen toleráló 2-es típusú cukorbetegekben szakmailag a DPP-4 gátlók

3. ÁBRA: AZ INKRETIN ALAPÚ SZEREKKEL VÉGZETT KARDIOVASZKULÁRIS VÉGPONTÚ RAN-
DOMIZÁLT, KONTROLLÁLT TANULMÁNYOK (48)

GYÓGYSZER	TANULMÁNY RÖVIDÍTÉSE	GYÓGYSZER ADAGJA	PRIMER KIMENETELI ESEMÉNYEK	TERVEZETT BETEGSZÁM
EXENATID	EXSCEL	HETI 1 × 2 MG SC.	ELSŐ CV ESEMÉNYIG ELTELT IDŐ	~9500
LIRAGLUTID	LEADER	MAX. NAPI 1,8 MG SC.	ELSŐ NEM-HALÁLOS AMI, STROKE, INSTABIL ANGINA MIATTI HOSPITALIZÁCIÓIG ELTELT IDŐ, VAGY CV-HALÁLOZÁS	~8750
SITAGLIPTIN	TECOS	NAPI 50 VAGY 100 MG	ELSŐ CV-ESEMÉNYIG ELTELT IDŐ	~14 000
ALOGLIPTIN	EXAMINE*	NAPI 6,25; 12,5 VAGY 25 MG	ELSŐ CV-ESEMÉNYIG ELTELT IDŐ, VAGY CV- HALÁLOZÁS	~5400
SAXAGLIPTIN	SAVOR-TIMI 53*	NAPI 2,5 VAGY 5 MG	ELSŐ CV-ESEMÉNYIG ELTELT IDŐ, VAGY CV- HALÁLOZÁS	~16 500
LINAGLIPTIN	CAROLINA	NAPI 5 MG	ELSŐ CV-ESEMÉNYIG ELTELT IDŐ, VAGY CV- HALÁLOZÁS	~6000

* a vizsgálat már befejeződött

első vonalbeli, monoterápiában törtenő alkalmazása indokolt lehet (17, 42).

Időskorú 2-es típusú cukorbetegekben több prospektív, 24 hetes, randomizált, kontrollált vizsgálatot végeztek a különböző DPP-4 gátlókkal. *Barzilai és munkatársai* 206, átlagosan 72 éves korú, 7,8%-os kiindulási HbA_{1c}-értékű cukorbetegnél 24 hetes prospektív, randomizált vizsgálatot végeztek sitagliptin monoterápiával (vs. placebo), elsődleges végpont a HbA_{1c}-érték csökkenésének mértéke, másodlagos végpont az éhomi és a 2 órás posztprandiális vércukorérték változása volt, de vizsgálták a <7% alatti HbA_{1c}-érték elérék arányát, valamint a HOMA-B indexet és az inzulinszenzitivitási indexet is. 102 beteg kapott napi 1×50, vagy 100 mg sitagliptint vs. 104 beteg pedig placebót. A sitagliptin szignifikánsan, átlagosan 0,7%-kal csökkentette a HbA_{1c}-értéket (vs. placebo; $p < 0,001$). A <7% alatti HbA_{1c}-érték elérék aránya 35% vs. 15% volt ($p < 0,001$). A sitagliptin szignifikánsan csökkentette az éhomi és a 2 órás posztprandiális vércukorértéket, javította a HOMA-B indexet és csökkentette a proinzulin: inzulin arányt. A sitagliptin tolerálhatósága és biztonságossága megegyezett a középkorú cukorbetegéknél észleltekkkel. A hypoglykaemia igen ritkán, a placebóval hasonló arányban fordult elő. A vizsgálatból kizárták a 35 ml/perc alatti eGFR-értékűeket és az instabil cardiopulmonalis állapotú személyeket (43).

A vildagliptinnel elvégzett hasonló felépítésű, 24 hetes INTERVAL-tanulmányban 70 éves vagy ennél idősebb cukorbetegeket vontak be, akik „gyógyszer-naívak” vagy döntően metforminnal és/vagy szulfanilureával nem jól kontrolláltan kezeltek voltak (139 fő vildagliptint, 139 fő placebót kapott). A napi 2×50 mg vildagliptin átlag 0,6%-kal jobban csökkentette a HbA_{1c}-értéket a kiindulási átlag 7,9%-os értékről ($p < 0,001$). Hypoglykaemia rendkívül ritkán fordult elő: 2,2%ban a vildagliptin, 0,7%-ban a placebo csoportban, ezek mindegyike szulfanilurea együttes adása esetén fordult elő, súlyos hypoglykaemiát nem észleltek. A kis esetszám és a rövid vizsgálati idő (24 hét) némileg csökkenti a vizsgálat értékét (44).

A napi 2,5 illetve 5 mg saxagliptinnel végzett, 24 hetes fázis III. vizsgálatok között voltak metformin, glitazon vagy szulfanilurea-kezelés kiegészítésére adott saxagliptin tanulmányok (5 vizsgálat), valamint egy „gyógyszer-naív” cukorbeteg számára elindított 5 mg saxagliptin + napi 500-2000 mg metformin XR-rel végzett (ez utóbbi vs. metformin monoterápia). Ezen vizsgálatok post hoc analízise során azt találták, hogy a saxagliptin fennálló kezelést kiegészítő eseteiben 0,78, illetve 0,73%-kal csökkent a HbA_{1c}-érték (2,5 illetve 5 mg saxagliptin hatására) az idősebb (>65 év fölötti, átlag 70 éves), 7,2-7,3 éve ismert diabétesztartamú egyénekben, míg a fiatalabb (<65 év alatti) korosztályban enyhén kisebb volt a HbA_{1c}-érték javulásának mértéke. A kezdettől kombinált kezelési forma esetén a HbA_{1c}-érték az idősebbekben 2,48%-kal, a fiatalabbakban 2,55%-kal csökkent. A <7% alatti HbA_{1c}-érték elérék aránya hasonló (18,7% vs. 19,2%) volt az idősebb vs. a fiatalabb betegcsoportban. A saxagliptin mind monoterápiában, mind kombinációs kezelés részeként egyaránt jól tolerálható volt. A hypoglykaemia előfordulási gyakorisága (hasonlóan egyéb DPP-4 gátlókhöz) minimális. Súlyos vesekárosodás, illetve végstádiumú veseelégtelenség esetén napi 2,5 mg a saxagliptin ajánlott dózisa (45).

Barnett és munkatársai 241, átlagosan 74,9 éves (70-91 év közötti tartományban) járó betegen végeztek egy 24 hetes randomizált, placebo-kontrollált tanulmányt napi 5 mg linagliptinnel (162 beteg linagliptint, 79 placebo-t kapott, a korábbi antidiabetikus kezelés kiegészítésére). A kiindulási HbA_{1c}-érték 7,8% volt. Elsődleges végpont a HbA_{1c}-érték csökkenésének mértéke volt 24 hét alatt, másodlagos végpont a <7% alatti HbA_{1c}-érték, valamint a 0,5%-nál nagyobb mértékű HbA_{1c} csökkenést elérék aránya, illetve az éhomi és a posztprandiális vércukorértékek változását vizsgálták. Hypoglykaemiának a 3,9 mmol/l alatti vércukorértéket, súlyos esetnek a külső segítség igényét tekintették. Igen nagy arányban fordultak elő hosszú diabétesztartammal, kardiovaszkuláris betegséggel, illetve krónikus vesebetegséggel rendelkezők. A linagliptin

csoportban szignifikánsan nagyobb mértékű volt a HbA_{1c}-érték csökkenése (0,64%, $p < 0,0001$), a <7% alatti HbA_{1c}-értéket elérék aránya (38,9% vs. 8,3%, odds ratio: 8.32, 95% CI 3,32-20,84; $p < 0,0001$), valamint a legalább 0,50%-os HbA_{1c}-csökkenést elérék aránya (54,4% vs. 12,8%). A vizsgált mellékhatások közül pancreatitist nem észleltek, a linagliptin csoportban egy beteg számolt be alvászavarról, a placebo csoportban szintén egy beteg depressziós tüneteket panaszkodott. Hypoglykaemiát a linagliptin csoportban 24,1%-ban, a placebo csoportban 16,5%-ban észleltek a vizsgálok ($p = 0,2083$). Súlyos, külső segítséget igénylő hypoglykaemia 1 betegnél fordult elő, aki a linagliptin mellett metformint és szulfanilureát is szedett. A betegek több mint 50%-a 10 évnél hosszabb ismert diabétesztartammal rendelkezett. Ezen idős betegcsoportban a linagliptint szedők több mint 75%-ának nem volt egyetlen enyhe hypoglykaemiás epizódja sem. A hypoglykaemiás epizódok túlnyomó többségéért az egyidejűleg szedett szulfanilurea volt felelőssé tehető. Időskorban a vesefunkció romlásának jelentős szerepe van a szulfanilureát szedők fokozott hypoglykaemia gyakoriságában (46).

A linagliptin kardiovaszkuláris keményvégpontokra kifejtett hatásairól majd a CAROLINA- és CARMELINA-vizsgálat lezárulta és kiértékelése után fogunk majd várhatóan többet tudni (47).

INZULIN

Az időskorban igen gyakran beszűkült vesefunkció esetén még kis dózisu humán inzulinadagok is jelentős mértékben fokozzák a potenciálisan halálos hypoglykaemiák kialakulásának esélyét. Az inzulinkezelés mellett észlelt fokozott hypoglykaemia veszély hátterében az inzulin csökkent renalis clearance, valamint a vesékben károsodott gluconeogenesis egyaránt szerepet játszik (48). A lefekvéskor adott egyszeri NPH inzulin vagy bázisinzulinanalóg (glargin, detemir) („az ún. BOT-kezelés formájában”), és különösen a napi többszöri inzulin alkalmazása betegoktatást, motivációt, megfelelő látást, kezügységet, a beteg adekvát döntési képességét igényli. A feltételek gyakran hiányoznak az idős, előrehaladott érlelmeszedésben, retino-

pathiában is szenvedő betegcsoportban. Ezért amennyiben inzulinkezelés szükséges, az lehetőleg minél egyszerűbb (BOT-kezelés vagy napi kétszeri premix humán, esetleg napi 3×-i premix analóg inzulinok preferálandók, valódi bázis-bólus elven alapuló intenzív inzulin terápia csak ritkán valósítható meg biztonságosan), minél kisebb napi adagú legyen, elsődleges cél a (leginkább éjszakai) hypoglykaemia elkerülése, valamint a tartós hyperglykaemiás tünetek mérséklése (49, 50).

ÖSSZEFOGLALÁS

A legtöbb vércukorcsökkentő készítmény potenciálisan előnytelen, sőt akár veszélyes lehet idősebb 2-es típusú cukorbeteg számára, a hypoglykaemia, csonttörések, szívelégtelenség rom-

4. ÁBRA: A HYPOGLYKAEMIA KOCKÁZATA A 2-ES TÍPUSÚ DIABÉTESZ KEZELÉSE SORÁN (51)

ANTIDIABETIKUS KEZELÉS	ODDS (95%-OS CI)	P-ÉRTEK
MET	1,0 (REFERENCIA)	-
SU	2,79 (2,23-3,50)	<0,0001
INZULIN	16,5 (4,2-65,0)	<0,0001
SU + MET	4,04 (3,27-4,98)	<0,0001
SU + INZULIN	50,5 (14,4-176)	<0,0001
INZULIN + MET	8,73 (5,49-13,9)	<0,0001
INZULIN + MET + SU	8,86 (4,47-17,6)	<0,0001

lásának fokozott veszélye miatt (51) (4. ábra). A krónikus vesebetegség (CKD) dóziscsökkenést vagy a kezelés alapvető módosítását teszi szükségessé. Az egyénre szabott antidiabetikus kezelés megválasztásakor a kardiovaszkuláris biztonságosság, a potenciális hypoglykaemia kockázat, a testsúlyra gyakorolt hatás, a beteg igényei és együttmű-

ködési készsége, tápláltsági állapota, anyagi és szociális háttere, a szövődmények és társbetegségek, a várható élettartam, a vesefunkció egyaránt fontos mérlegelési szempontot jelentenek. Különösen érvényes ez az időskorú, 2-es típusú diabéteszes betegek életvezetése, diabetológiai gondozása során (52, 53).

A közlemény megjelenését a Boehringer Ingelheim és a Lilly Hungária Kft. támogatta.

IRODALOM

- Kirkman MS, Briscoe VJ, Clark N, et al. Diabetes in older adults: A consensus report. *Diabetes Care* 2012; 35: 2650–2664.
- Kim KS, Kim SK, Sung KM, et al. Management of type 2 diabetes mellitus in older adults. *Diabetes Metab J* 2012; 36: 336–344.
- Sinclair A, Morley J. Frailty and diabetes. *Lancet* 2013; 382 (9902): 1386–1387.
- Kiss I. Az idősek gyógyszeres kezelésének aktuális problémái. *Magyar Orvos* 2013; 6–9.
- Lu FP, Lin KP, Kuo HK. Diabetes and the risk of multi-system aging phenotypes: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2009; 4: e4144.
- Menz HB, Lord SR, St George R, et al. Walking stability and sensorimotor function in older people with diabetic peripheral neuropathy. *Arch Phys Med Rehabil* 2004; 85: 245–252.
- Scherthaner G. Diabetes and Cardiovascular Disease: Is intensive glucose control beneficial or deadly? Lessons from ACCORD, ADVANCE, VADT, UKPDS, PROactive, and NICE-SUGAR. *Wien Med Wochenschr* 2010; 160: 8–19.
- Miller ME, Bonds DE, Gerstein HC, et al. The effects of baseline characteristics, glycaemia treatment approach, and glycated haemoglobin concentration on the risk of severe hypoglycaemia: post hoc epidemiological analysis of the ACCORD study. *BMJ* 2010; 340: b5444.
- Duckworth WC, Abraira C, Moritz TE, et al. Investigators of the VADT: The duration of diabetes affects the response to intensive glucose control in type 2 subjects: the VA Diabetes Trial. *J Diabetes Complications* 2011; 25: 355–361.
- Araki A, Limuro S, Sakurai T, et al. Long-term multiple risk factor interventions in Japanese elderly diabetic patients: the Japanese Elderly Diabetes Intervention Trial – study design, baseline characteristics and effects of intervention. *Geriatr Gerontol Int* 2012; 12 (Suppl 1): 7–17.
- Jakicic JM, Jaramillo SA, Balasubramanyam A, et al. Effect of a lifestyle intervention on change in cardiorespiratory fitness in adults with type 2 diabetes: results from the Look AHEAD Study. *Int J Obes (Lond)* 2009; 33: 305–316.
- Knowler WC, Fowler SE, Hamman RF, et al. Diabetes Prevention Program Research Group, 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet* 2009; 374 (9702): 1677–1686.
- Bourdel-Marchasson I, Sinclair A. Elderly patients with type 2 diabetes mellitus—the need for high-quality, inpatient diabetes care. *Hosp Pract (1995)* 2013; 41: 51–56.
- Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Patient-Centered Approach: Position Statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2012; 35: 1364–1379.
- Sinclair A, Morley JE, Rodriguez-Mañas L, et al. Diabetes mellitus in older people: position statement on behalf of the International Association of Gerontology and Geriatrics (IAGG), the European Diabetes Working Party for Older People (EDWPOP), and the International Task Force of Experts in Diabetes. *J Am Med Dir Assoc* 2012; 13: 497–502.
- Ismail-Beigi F, Moghissi E, Tikkanen M, et al. Individualizing glycemic targets in type 2 diabetes mellitus: implications of recent clinical trials. *Ann Intern Med* 2011; 154: 554–559.
- Morley JE, Sinclair A. Individualising treatment for older people with diabetes. *Lancet* 2013; 382 (9890): 378–380.
- Campbell IW. Metformin and the sulphonylureas: the comparative risk. *Horm Metab Res Suppl* 1985; 15: 105–111.
- Balogh Z, Mátyus J. Javaslat a metformin idült vesebetegségben történő alkalmazásának módosítására. *Orv Hetil* 2012; 153: 1527–1535.
- Pilmore HL. Review: metformin: potential benefits and use in chronic kidney disease. *Nephrology (Carlton)* 2010; 15: 412–418.
- Klachko D, Whaley-Connell A. Use of metformin in patients with kidney and cardiovascular diseases. *Cardiorenal Med* 2011; 1: 87–95.
- A Magyar Diabetes Társaság szakmai irányelve, 2011. (szerk: Jermendy Gy): A diabétes mellitus kóriszmé- zése, a cukorbeteg kezelés és gondozása felnőttkorban. *Diabetologia Hungarica* 2011; 19 (Suppl 1): S5–S72.
- Stein SA, Lamos EM, Davis SN. A review of the efficacy and safety of oral antidiabetic drugs. *Expert Opin Drug Saf* 2013; 12: 153–175.
- Kalra S, Mukherjee JJ, Venkataraman S, et al. Hypoglycemia: The neglected complication. *Indian J Endocrinol Metab* 2013; 17: 819–834.
- Giovannucci E, Harlan DM, Archer MC, et al. Diabetes and cancer. A consensus report. *Diabetes Care* 2010; 33: 1674–1685.

26. Bowker SL, Majumdar SR, Veugelers P, et al. Increased cancer-related mortality for patients with type 2 diabetes who use sulfonylureas or insulin. *Diabetes Care* 2006; 29: 254–258.
27. Zoungas S, de Galan BE, Ninomiya T, et al. Combined effects of routine blood pressure lowering and intensive glucose control on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes: New results from the ADVANCE trial. *Diabetes Care* 2009; 32: 2068–2074.
28. Neumann A, Weill A, Ricordeau P, et al. Pioglitazone and risk of bladder cancer among diabetic patients in France: a population-based cohort study. *Diabetologia*. 2012; 55: 1953–1962.
29. Erdmann E, Song E, Spanheimer R, et al. Observational follow-up of the PROactive study: a 6-year update† *Diabetes Obes Metab* 2013 Jul 16. doi: 10.1111/dom.12180. [Epub ahead of print]
30. Faillie JL, Petit P, Montastruc JL, et al. Scientific Evidence and Controversies About Pioglitazone and Bladder Cancer: Which Lessons Can Be Drawn? *Drug Saf* 2013 Jul 20. [Epub ahead of print]
31. Sherifali D, Nerenberg K, Pullenayegum E, et al. The effect of oral antidiabetic agents on A1C levels: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care* 2010; 33: 1859–1864.
32. Drucker DJ, Sherman SI, Gorelick FS, et al. Incretin-based therapies for the treatment of type 2 diabetes: Evaluation of the risks and benefits. *Diabetes Care* 2010; 33: 428–433.
33. Neumiller JJ. Differential chemistry (structure), mechanism of action, and pharmacology of GLP-1 receptor agonists and DPP-4 inhibitors. *J Am Pharm Assoc* 2009; 49 (Suppl 1): S16–S29.
34. Paragh Gy, Balogh Z. A DPP-4 gátlók jelentősége a 2-es típusú cukorbetegség korszerű terápiájában. *Metabolizmus* 2009; 7: 212–219.
35. White J. Efficacy and safety of incretin-based therapies: Clinical trial data. *J Am Pharm Assoc* 2009; 49 (Suppl 1): S30–S40.
36. Gyimesi A. Hosszú távú kezelési stratégia 2-es típusú diabetesben – fókuszban a linagliptin. *Diabetol Hung* 2013; 21 (Suppl 1): S26–S35.
37. Ahrén B. Clinical results of treating type 2 diabetic patients with sitagliptin, vildagliptin or saxagliptin – diabetes control and potential adverse events. *Best Practice Res Clin Endocrin Metab* 2009; 23: 487–498.
38. McGill JB, Sloan L, Newman J, et al. Long-term efficacy and safety of linagliptin in patients with type 2 diabetes and severe renal impairment: a 1-year, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Care* 2013; 36: 237–244.
39. Schweizer A, Dejager S. Experience with vildagliptin in patients – 75 years with type 2 diabetes and moderate or severe renal impairment. *Diabetes Ther* 2013 Jul 3. [Epub ahead of print]
40. Penforis A, Bourdel-Marchasson I, Quere S, et al. Real-life comparison of DPP4-inhibitors with conventional oral antidiabetics as add-on therapy to metformin in elderly patients with type 2 diabetes: the HYPOCRAS study. *Diabetes Metab* 2012; 38: 550–557.
41. Jose T, Inzucchi SE. Cardiovascular effects of the DPP-4 inhibitors. *Diab Vasc Dis Res* 2012; 9: 109–116.
42. Fravel MA, McDanel DL, Ross MB, et al. Special considerations for treatment of type 2 diabetes mellitus in the elderly. *Am J Health Syst Pharm* 2011; 68: 500–509.
43. Barziloi N, Guo H, Mahoney EM, et al. Efficacy and tolerability of sitagliptin monotherapy in elderly patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Curr Med Res Opin* 2011; 27: 1049–1058.
44. Strain WD, Lukashevich V, Kothny W, et al. Individualised treatment targets for elderly patients with type 2 diabetes using vildagliptin add-on or lone therapy (INTERVAL): a 24 week, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet* 2013; 382 (9890): 409–416.
45. 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: 419–430.
46. 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; 382 (9902): 1413–1423.
47. Paragh Gy, Sira L, Balogh Z. Incretin-alapú kezelések lehetséges kardiovaszkuláris hatásai. *Metabolizmus* 2013; 11: 176–184.
48. Ahrén B. Avoiding hypoglycemia: a key to success for glucose-lowering therapy in type 2 diabetes. *Vasc Health Risk Manag* 2013; 9: 155–163.
49. Frier BM. Hypoglycaemia and diabetes- the lifetime perspective. *Diabetol Hung* 2004; 12: 87–92.
50. Balogh Z, Paragh Gy. Akut anyagcsere-kriszisek diabetes mellitusban. *Orv Hetil* 2005; 146: 443–450.
51. Bodmer M, Meier C, Krahenbühl S, et al. Metformin, sulfonylureas, or other antidiabetes drugs and the risk of lactic acidosis or hypoglycemia: a nested case-control analysis. *Diabetes Care* 2008; 31: 2086–2091.
52. Blaum C, Cigolle CT, Boyd C, et al. Clinical complexity in middle-aged and older adults with diabetes: the Health and Retirement Study. *Med Care* 2010; 48: 327–334.
53. Cerreta F, Eichler HG, Rasi G. Drug policy for an aging population--the European Medicines Agency's geriatric medicines strategy. *N Engl J Med* 2012; 367: 1972–1974.

82nd Congress of the European Atherosclerosis Society (EAS 2014)

2014. május 31–június 3. Madrid

www.eas.kenes.com

