

Čo ponúka inzulín glargín v liečbe seniorov s diabetom 2. typu

Odborná redakcia DIA News

Starnutie populácie prináša veľkú výzvu pre celú spoločnosť vrátane zdravotníctva. Podľa údajov NCZI žilo k 31.12. 2019 na Slovensku **905 175 obyvateľov starších ako ≥ 65 rokov** (16,6 % z celej populácie). Na porovnanie bol počet obyvateľov vo veku 0 – 14 rokov 863 720 (15,8 % populácie). Zároveň bolo hlásených **155 753 diabetikov všetkých typov vo veku 65 rokov a viac**, čo predstavuje 17,2 % obyvateľov v tejto vekovej skupine (pozn. red.: stav k 31. 12. 2019, NCZI, 2020).



Liečba diabetikov vo vyššom veku má v dôsledku zmien v medicínskych, psychologických, funkčných a sociálnych doménach svoje špecifiká. Ďalšou významnou skutočnosťou sú **možné zmeny vo farmakodynamike a farmakokinetike liekov s rastúcim vekom, čo môže ovplyvňovať účinnosť liekov, výskyt nežiaducich účinkov a následne adhérenciu pacienta k liečbe. Hlavne vo vyšších vekových skupinách pacientov s diabetom treba hodnotiť nielen ich klinický, kognitívny a funkčný stav, ale aj vplyv polypragmázie. Rovnako treba zvážiť aj reálne možnosti okolia pacienta** (Handelsman et al., 2019). Odborné spoločnosti preto venujú osobitnú pozornosť liečbe diabetu u seniorov (ADA, 2021).

Výskyt hypoglykémie vo vyššom veku je častejší ako v mladších vekových skupinách a má tiež závažnejšie dôsledky vrátane zníženej adhérencie k liečbe, nutnosti hospitalizácie a rizika pádov (Yale et al., 2020). Starnutie môže priniesť zmeny v kontraregulačných a symptomatických reakciách na hypoglykémiu, čo môže mať za následok menšiu intenzitu symptómov hypoglykémie, a teda aj zníženú schopnosť uvedomiť si tento závažný stav a správne naň zareagovať (Bonadonna et al., 2021). Pokles kognitívnych funkcií vedie k zvýšenému riziku hypoglykémie a naopak, závažná hypoglykémia zvyšuje riziko demencie (ADA, 2021). Pacienti s diabetom majú strach/úzkosť z hypoglykémie, čo má za následok zhoršenie kontroly glykémie a kvality života (Polonsky et al., 2015). Z uvedených dôvodov odporúča *American Diabetes Association* (ADA) v liečbe diabetu u seniorov **preferovať lieky s nízkym rizikom hypoglykémie** (ADA, 2021).

Analýza účinnosti a bezpečnosti inzulínového analógu u seniorov je o to významnejšia, že väčšina štúdií nepokrýva dostatočne zastúpenie vekovej skupiny ≥ 65 rokov. Deskriptívna

analýza 2 484 intervenčných štúdií zameraných na diabetes priniesla zaujímavé výsledky. Len 0,6 % z nich bolo selektívne zameraných na seniorov, zatiaľ čo u 30,8 % štúdií vek nad 65 rokov patril medzi vylučovacie kritériá a vek > 75 rokov medzi ne patril dokonca až u 54,9 % štúdií (Lakey et al., 2013).

Z uvedených dôvodov bola účinnosť a bezpečnosť inzulínu glargín 300 U/ml u seniorov vo veku ≥ 65 rokov predmetom viacerých štúdií a analýz, napr. štúdie SENIOR (noninferiority štúdia). išlo o prvú prospektívnu 26-týždňovú štúdiu v skupine **1 014 pacientov s DM 2 (priemerný vek 71 rokov, ~ 20 % vo veku ≥ 75 rokov)** randomizovaných na liečbu inzulínom glargín 300 U/ml (Gla-300) alebo glargín 100 U/ml (Gla-100) ako komparátora. Do štúdie boli zaradení pacienti liečení perorálnymi antidiabetikami $\pm$ inzulín. Liečba obidvomi analógmi viedla k porovnateľnému zníženiu hodnôt glykozylovaného hemoglobínu HbA_{1c} v obidvoch vekových skupinách ≥ 65 rokov a podskupine ≥ 75 rokov. Rovnako aj výskyt potvrdených hypoglykémii ($< 3,9$ mmol/l) a závažných hypoglykémii bol porovnateľný, aj keď numericky nižší u Gla-300. Autori všeobecne hodnotili výskyt hypoglykémii ako nízky. **Rozdiel v prospech liečby s Gla-300 sa výrazne prejavil vo vekovej skupine ≥ 75 rokov v signifikantne zníženom výskyte potvrdených hypoglykémii v prepočte za rok** (Rate Ratio RR = 0,45 (95 % CI 0,25 – 0,83)). Zaujímavou skutočnosťou je fakt, že počas štúdie (26 týždňov) sa vo vekovej skupine ≥ 75 rokov nevyskytli žiadne nočné hypoglykémie (0:00 – 5:59 hod.) či už závažné alebo potvrdené ($< 3,9$ mmol/l) a potvrdené symptomatické ($< 3,0$ mmol/l). **Podľa hodnotenia autorov výsledky štúdie ukázali, že liečba inzulínom glargín 300 U/ml je účinná a bezpečná v liečbe pacientov s DM 2 vo veku ≥ 65 rokov. Z liečby s Gla-300 môžu mať významný úžitok jedinci vo vekovej skupine ≥ 75 rokov z pohľadu nižšieho rizika hypoglykémie. Ide o skupinu pacientov výrazne ohrozenú hypoglykémiou s jej všetkými už spomenutými dôsledkami** (Ritzel et al., 2018).

Iniciácia liečby alebo prestavenie na inzulínové analógy glargín a detemir v porovnaní s NPH inzulínom vedie k zníženiu výskytu závažných hypoglykémii. **Retrospektívna analýza vzorky 575 008 jedincov s DM 2 vo vyššom veku $74,9 \pm 6,7$ roka (407 018 liečená glargínom, 141 558 detemirom a 26 402 NPH inzulínom) sledovaná 0,37 roka (medián) ukázala, že použitie inzulínových analógov glargín a detemir viedlo približne k 30 % zníženiu závažných hypoglykémii definovaných ako potreba návštevy pohotovosti alebo hospitalizácie v dôsledku hypoglykémie.** Počas sledovaného obdobia nebolo liečených 10,5 % pacientov s perorálnymi antidiabetikami a 100 % prandiálnymi inzulínmi. Dôležité je pripomenúť, že išlo o výsledky z reálnej klinickej praxe (Bradley et al., 2021).

Inzulín glargín 300 U/ml (Gla-300) bol porovnaný s inzulínom glargín 100 U/ml (Gla-100) v metaanalýze na úrovni patientskych dát 2 496 jedincov s DM 2 z otvorených, multicentrických, randomizovaných štúdií EDITION 1, 2 a 3. Analýza zvlášť hodnotila vekovú skupinu ≥ 65 rokov a < 65 rokov. Hodnotené parametre predstavovali percento pacientov s hodnotami $HbA_{1c} < 7$ %, $< 7,5$ % alebo znížením hodnôt $HbA_{1c} \geq 0,5$ % a percento pacientov s potvrdenou nočnou hypoglykémiou ($\leq 3,9$ mmol/l) (0:00 – 5:59 hod.), závažnou hypoglykémiou alebo hypoglykémiou počas dňa (0:00 – 24:00 hod.) v 6. mesiaci trvania štúdie. V obidvoch vekových skupinách liečených Gla-300 alebo Gla-100 došlo k porovnateľnému zníženiu sledovaných parametrov – pokles hodnôt HbA_{1c} v 6. mesiaci a táto zhoda sa udržala aj v 12. mesiaci trvania štúdií. **Štatisticky signifikantne väčšie percento pacientov s DM 2 liečených s Gla-300 v porovnaní s Gla-100 dosiahlo hodnoty HbA_{1c} definované v cieľoch štúdie bez potvrdenej nočnej hypoglykémie ($\leq 3,9$ mmol/l) alebo závažnej hypoglykémie. Uvedený rozdiel platil v obidvoch vekových skupinách ≥ 65 rokov (Relative Risk RR = 0,70; 95 % CI 0,57 – 0,85) a < 65 rokov (RR = 0,77; 95 % CI 0,68 – 0,87)** (Yale et al., 2020).

Uvedené výsledky sú v zhode aj so závermi zo štúdie Deliver 3. Podľa autorov ide o prvú štúdiu, ktorá sledovala vplyv prestavenia z bazálnych inzulínov na inzulínový analóg 2. generácie glargín 300 U/ml (Gla-300) v porovnaní s prestavením z bazálnych inzulínov na inzulínové analógy 1. generácie – glargín 100 U/ml (Gla-100) a detemir (IDet) v podmienkach reálnej klinickej praxe u 2 352 seniorov vo veku ≥ 65 rokov (priemerný vek 71,7 roka) s DM 2. Pacienti museli byť liečení minimálne 12 mesiacov pred prvým predpisom sledovaného inzulínového analógu nejakým bazálnym inzulínom a následne boli hodnotení (on-treatment) nasledujúce 3 – 6 mesiacov. Z pohľadu kontroly glykémie boli výsledky podobné. **U pacientov**

liečených inzulínovým analógom 2. generácie glargín 300 U/ml v porovnaní s analógmi 1. generácie glargín 100 U/ml a detemir bol štatisticky významne znížený výskyt hypoglykémii (o 37 %) a návštev ambulantných špecialistov alebo lekárskej pohotovosti v súvislosti s hypoglykémiou (o 42 %) na základe *on-treatment* analýzy (Bailey et al., 2019).

Vplyv veku na účinnosť a bezpečnosť inzulínu glargín 300 U/ml (Gla-300) hodnotila aj tento roku publikovaná analýza *REALI European Pooled Data Analysis*. Výsledky sa opierali o 14 intervenčných a neintervenčných štúdií s 8 106 pacientmi z Európy s nedostatočne kontrolovaným DM 2. Nedostatočná kontrola bola definovaná ako stav, keď sledovaní jedinci nedosahovali požadované cieľové hodnoty glykémie, resp. HbA_{1c}. Po nastavení na Gla-300 museli byť liečení aspoň 24 týždňov (interval 24 – 60 týždňov). Taktiež museli byť dostupné údaje o účinnosti a bezpečnosti na úrovni pacientov, čo zvyšuje kvalitu analýzy. **Pacienti boli rozdelení do 5 vekových skupín: < 50 rokov, 50 – 59 rokov, 60 – 69 rokov, 70 – 79 rokov a ≥ 80 rokov. Po začatí liečby s Gla-300 došlo k podobnému zníženiu HbA_{1c} vo všetkých piatich vekových skupinách v priemere -1,08 % až -1,18 % v 24. týždni oproti východiskovým hodnotám. Rovnako aj zníženie hodnôt glykémie nalačno bolo podobné vo všetkých vekových skupinách.** Rozdiely v hodnotách HbA_{1c} a glykémie nalačno neboli medzi vekovými skupinami štatisticky signifikantné. Autori analýzy hodnotili výskyt hypoglykémii ako nízky. Symptomatické hypoglykémie sa vyskytovali vo vekovej skupine ≥ 80 rokov menej často v porovnaní s mladšími vekovými skupinami – hypoglykémia hocikedy počas dňa (5,9 % vs. 7,6 – 9,4 %) alebo nočná hypoglykémia (0,5 % vs. 1,6 – 2,5 %). Výskyt závažných hypoglykémii bol taktiež nízky podľa hodnotenia autorov, najvyšší vo vekovej skupine ≥ 80 rokov v porovnaní s mladšími vekovými skupinami (1,1 % vs. 0,1 – 0,6%). **Uvedené zistenia sú v súlade s poznatkami, že znížená schopnosť seniorov vo vyššom veku rozpoznať symptómy hypoglykémie vedie k riziku závažných hypoglykémii. Na základe výsledkov analýzy autori hodnotia inzulín glargín 300 U/ml ako racionálnu alternatívu v liečbe DM 2 u seniorov. Iniciácia liečby s inzulínom glargín 300 U/ml u pacientov, ktorí nedosahujú ciele liečby DM 2, je spojená s klinicky významným a konzistentným znížením HbA_{1c} a glykémie nalačno bez ohľadu na vek a s obmedzeným výskytom hypoglykémii** (Bonadonna et al., 2021).

Inzulín hrá dôležitú úlohu v liečbe diabetu. **Pre väčšinu pacientov predstavujú obavy z rizika hypoglykémie hlavnú prekážku pri dosahovaní stanovených terapeutických cieľov** (Mathieu, 2021). Nové výskumy len rozširujú naše poznatky o negatívnom dopade hypoglykémie na zdravotný stav. **Podľa medzinárodnej pracovnej skupiny *The International Hypoglycaemia Study Group (IHSG)* potvrdzujú výsledky z rôznych štúdií vplyv závažnej hypoglykémie na incidenciu veľkých kardiovaskulárnych a mikrovaskulárnych príhod, úmrtí na kardiovaskulárne ochorenia a tiež aj úmrtí na iné ako kardiovaskulárne ochorenia.** Uvedené skutočnosti platia pravdepodobne vo všetkých vekových skupinách diabetikov, nielen u seniorov (IHSG, 2019). **Inzulín glargín 300 U/ml predstavuje na základe štúdií a súhrnných analýz vhodnú terapeutickú alternatívu pre seniorov (a nielen seniorov) ako skupinu zvlášť ohrozenú hypoglykémiami a s ňou spojenými dôsledkami** (Bonadonna et al., 2021).

Literatúra

1. ADA (2021): *Older Adults: Standards of Medical Care in Diabetes – 2021*, American Diabetes Association, *Diabetes Care*, 44(Suppl. 1), S168–S179
2. Bailey, T.S. et al. (2019): *Diabetes Obes. Metab.*, 21, 2384–2393
3. Bonadonna, R.C. et al. (2021): *Diabetes Ther.*, doi.org/10.1007/s13300-021-01030-0
4. Bradley, M.C. et al. (2021): *JAMA Intern. Med.*, doi:10.1001/jamainternmed.2020.9176
5. Handelsman, Y. et al. (2019): *Adv. Ther.*, 36, 3321–3339
6. Lakey, W.C. et al. (2013): *Diabetologia*, 56, 1226–1235
7. Mathieu, C. (2021): *Diabetologia*, doi.org/10.1007/s00125-020-05354-7
8. NCZI (2020): *Zdravotnícka ročenka Slovenskej republiky 2019*, Národné centrum zdravotníckych

informácií, časť T1_2_1, T2_6_2

9. Polonsky, W.H. et al. (2015): *J. Diab. Complicat.*, 29, 1171-1176
10. Ritzel, R. et al. (2018): *Diabetes Care*, 41, 1672-1680
11. The International Hypoglycaemia Study Group (IHSG) (2019): *Lancet Diabetol. Endocrinol.*, 7, 385-396
12. Yale, J.-F. et al. (2020): *Diab. & Metab.*, 46, 110-118