

Diabetes mellitus u staršího komplikovaného pacienta

Diabetes mellitus in complicated older patient

Alena Šmahelová

III. interní gerontometabolická klinika LF UK a FN Hradec Králové

✉ doc. MUDr. Alena Šmahelová, Ph.D. | smahelov@lfhk.cuni.cz | www.fnhk.cz

Klíčová slova

antidiabetická léčba
diabetes mellitus
komplikace
míra zdatnosti
stáří

Key words

antidiabetic therapy
complications
diabetes mellitus
level of fitness
old age

*Doručené do redakcie/
Received 28. 09. 2018
Prijaté po recenzii/
Accepted 31. 10. 2018*

Souhrn

Péče o starší diabetiky vyžaduje speciální přístup. Je nutno zohlednit nejen individualizaci a u křehčích seniorů zmírnění cílů dlouhodobé kompenzace diabetu, ale i volit adekvátní antidiabetickou léčbu. Pacienti jsou většinou polymorbidní, s vyšším rizikem výskytu a důsledků hypoglykemií a poruch kognice. U zdatných starších diabetiků se postup léčby neliší od mladších pacientů, u křehkých jsou vhodné léky gliptiny, případně v kombinaci s dlouhodobým inzulinovým analogem.

Summary

Care of the elderly diabetic patients requires a special approach. What must be considered is not only individualization, and in more fragile elderly patients easing the targets for long-term compensation of diabetes, but also appropriate antidiabetic therapy needs to be chosen. Most patients suffer from polymorbidity and are at a greater risk for occurrence and consequences of hypoglycemia and cognitive impairment. The treatment procedure for sturdy elderly patients with diabetes is not any different from younger patients, while appropriate drugs for fragile patients are gliptins, possibly in combination with a long-term insulin analogue.

Kdo je starší komplikovaný pacient s diabetem?

Stárnutí populace je dnes vysoce aktuální společenské téma, o kterém se sice poměrně hodně hovoří, avšak reálná opatření ke zmírnění celospolečenského dopadu této skutečnosti jsou dnes nedostačující. Lékaři, kteří se zabývají péčí o diabetiky, jsou s touto realitou konfrontováni denně, minimálně při rozhodování o intenzitě léčby této chronické nemoci.

Narůstající počet starších diabetiků je nejdůležitější celosvětovou demografickou změnou. Předpokládá se, že během několika málo let bude počet lidí ve věku ≥ 65 let převyšovat počet dětí mladších 5 let a do roku 2030 bude počet lidí s cukrovkou ve věku > 65 let dosahovat ve vyspělých zemích více než 48 milionů. Mnoho starších lidí žije s několika chronickými nemocemi, které vyžadují bohatou farmakologickou léčbu a znamenají pro ně velkou zátěž. Diabetici navíc musí k této léčbě užívat pravidelně i antidiabetika. Polypragmatie zvyšuje riziko nežádoucích účinků jednotlivých léků, lékových interakcí, špatnou adherenci k léčbě i iatrogenních chyb, včetně nedodržení správných léčebných postupů. Riziko hypoglykemie u starších pacientů stoupá především v důsledku poško-

zení funkce ledvin a jater, interakcí s léčivými přípravky a podvýživou. Také možnosti antidiabetické léčby jsou menší. Některá antidiabetika jsou v této populaci relativně kontraindikována např. kvůli riziku hypoglykemie, srdečního selhání či dyspeptických potíží [1–3].

Diabetes mellitus významně souvisí s rozvojem geriatrického syndromu. Přispívá k úbytku svalové hmoty, funkčnímu omezení a k celkové křehkosti seniorů. S věkem dochází k strukturálním a funkčním změnám v kosterních svalech. Svalové změny začínají už ve 4. dekádě a způsobují křehkost a postižení. Metabolické změny se odrážejí ve snížení inzulinové senzitivity, rozvoji diabetu 2. typu, hypertenze a dyslipidemie s následnými kardiovaskulárními komplikacemi. S věkem souvisí snížení rychlosti syntézy mnoha svalových proteinů, konkrétně myosinového těžkého řetězce a mitochondriálních proteinů. Příčinou snížení mitochondriální biogeneze a produkce ATP je nejspíše redukce mitochondriální DNA a messenger RNA [4]. Provázanost patogenetických procesů mezi věkem, svalovou funkcí a rizikem diabetu a kardiovaskulárního onemocnění [5] znázorňuje schéma.

U pacientů je však nutné diferencovat, míra vyjádření geriatrického syndromu a diabetu je u seniorů

odlišná. Vývoj prediabetické poruchy byl sledován při různých intervencích v DPP programu (Diabetes Prevention Program). Nejdůležitější byla úprava režimu, tedy diety a pohybové aktivity a část pacientů užívala metformin [6]. U starších pacientů v tomto projektu byl proti mladším větší pokles váhy (5,36 kg), který přetrvával déle (až 10 let), a menší jojo efekt. Bylo u nich rovněž prokázáno snížení podílu jaterního tuku, zlepšení inzulinové sekrece a senzitivity. Podobný výsledek byl potvrzen i v později provedené studii Look AHEAD (Action for Health in Diabetes), která u více než 5 000 tentokrát manifestních diabetiků sledovala efekt režimových opatření na kardiovaskulární morbiditu a mortalitu [7]. Režimová opatření k léčbě diabetu by tedy neměla být u seniorů podceňována, je ale nutno postupovat přísně individuálně.

Jaké jsou léčebné cíle u starších diabetiků?

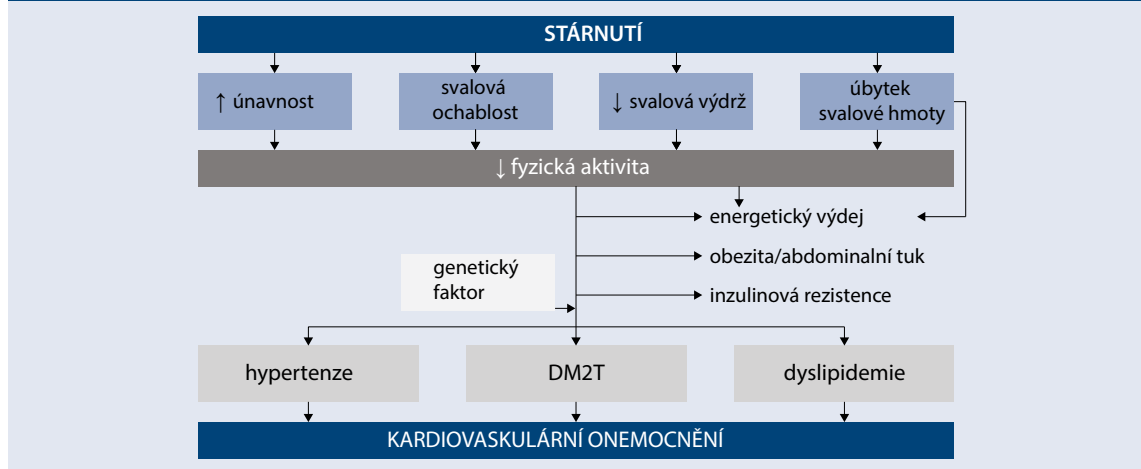
Strategie léčby diabetu musí být individuální tak, aby byl minimalizován výskyt jak hyperglykemií, tak i hypoglykemií. Léčba musí být nejen efektivní, ale i bezpečná, a to jak z hlediska kardiovaskulárního rizika, tak i kognitivních poruch. Efektivita antidiabetické léčby (tedy normalizace glykemií) je stále nedostačující. Evropské studie CODE-2 (1998–1999) a PANORAMA (2009) odhalily, že 61 % diabetiků 2. typu nedosáhlo hodnoty HbA_{1c} pod optimální cílovou hodnotu 6,5 % (dle DCCT) a podíl diabetiků s $HbA_{1c} < 7 %$ (dle DCCT) nedosahuje ani celých 40 % [8]. V hodnocené populaci jsou zastoupeny všechny věkové kategorie, nicméně i z klinické praxe dobře víme, že kompenzace řady starších diabetiků není dostačující. Strategie léčby a cílové hodnoty HbA_{1c} jsou i bez ohledu na věk vzhledem k heterogenitě diabetu individuální a ovlivněné řadou faktorů (míra rizika hypoglykemie, délka trvání diabetu, přítomnost kardiovaskulárních (KV) komplikací, komorbidita, životní prognóza a compliance pacienta [9].

U starších diabetiků jsou míra rizika hypoglykemie a také častější kognitivní poškození, které může přecházet do vaskulární nebo neurodegenerativní demence, velmi důležitým rozhodujícím faktorem pro antidiabetickou léčbu. Častá je i deprese. Současně je u starších diabetiků významně vyšší riziko omezení pohyblivosti, malnutrice a pádů. Funkční kognitivní i autonomní poruchy, sociální status a současná další onemocnění spolu s polypragmazií tak ovlivňují rozhodování při volbě strategie léčby diabetu.

Je nutné zdůraznit, že u starších diabetiků 2. typu převažuje neuroglykopenická manifestace hypoglykemie. I při mírné hypoglykémii jsou starší diabetici více ohroženi riziky jejich závažných důsledků. Např. slabost zvyšuje riziko pádu, úrazu, invalidizace i následné nutnosti trvalé ústavní péče. Dlouhodobé, 27 let trvající sledování u takřka 17 000 diabetiků 2. typu s průměrným věkem 65 let prokázalo výrazně vyšší riziko demence [10]. Riziko demence přitom výrazně stoupá s počtem prodělaných závažných hypoglykemií (od 1,6krát u 1 epizody až po 4násobné u 3 a více epizod). Hypoglykemie tedy může negativně ovlivnit kognici. Porucha kognice obráceně může zvyšovat riziko hypoglykemie. U pacientů s demencí je riziko hypoglykemie dvojnásobné. I malé odlišnosti v kognitivních funkcích mohou mít významný dopad pro stanovení únosné intenzifikace léčby. Proto by měly být u rizikových nemocných důsledně vyšetřovány kognitivní funkce.

Význam heterogenity míry zdatnosti a jejího vztahu ke kardiovaskulárnímu onemocnění u starších diabetiků pro komplexní klinické posouzení optimálního postupu v léčbě diabetu ukázala např. Health and Retirement Study [11]. Celkový zdravotní stav diabetiků byl posuzován dle míry poruchy kognice, zraku a funkční zdatnosti. Ve věkové kategorii 51–64 let mělo problém s adherencí k léčbě 19 % pacientů a problematické výsledky léčby diabetu mělo pro četné komorbidity 7 %

Schéma | Provázanost patogenetických procesů mezi věkem, svalovou funkcí a rizikem diabetu a kardiovaskulárního onemocnění. Upraveno podle [18]



DM2T – diabetes 2. typu

diabetiků. Více než polovina diabetiků starších než 75 let byla dokonce relativně zdravá. U diabetiků byl nepřekvapivě zjištěn vyšší výskyt demence a KV onemocnění, začínajících ve středním věku. Výsledky potvrdily, že relativní význam diabetu klesá s věkem a bohužel nepřinesly výraznější posun v současném vnímání správnosti léčby diabetu ve starším věku, jak bylo již zmíněno výše. Důležitý je však fakt, že u značné části starých diabetiků je možno postupovat při léčbě diabetu podobně jako u diabetiků mladších.

Klinicky vhodné léčebné postupy u starších diabetiků

Starší diabetici jsou sociálně heterogenní skupinou. Řada z nich žije samostatně bez pomoci plnohodnotným životem, někteří potřebují podpůrnou sociální péči. Nemalá skupina však žije v sociálních zařízeních s plnou podporou. U nás už máme společná mezioborová (praktičtí lékaři, diabetologové a gerontologové) doporučení speciálně pro péči o diabetes ve starším věku [12]. Každoročně je aktualizován také doporučený postup v péči o starší diabetiky i v doporučeních Americké diabetologické společnosti [13].

Obecné cíle jsou bez ohledu na věk diabetika stejné, prioritou u starších diabetiků má bezpečnost (prevence hypoglykemie, hypotenze a lékových interakcí). To platí pro všechny starší diabetiky, vhodná efektivita léčby je ale posuzována individuálně. Velmi důležitým hlediskem je pasivní nebo aktivní adherence k anti-diabetické léčbě. V případě, že se diabetik není schopen léčit zcela sám, je nutné úzce spolupracovat s těmi, kdo se o něj starají. Cílový glykovaný hemoglobin je u zdatných diabetiků s předpokládanou délkou života delší než 5 let stejný jako u mladších, u rizikové skupiny (polymorbidních se sníženou zdatností) ale je vyšší.

U starších diabetiků 1. typu, kteří do určitého věku léta dobře zvládali intenzifikovaný inzulínový režim, je nutné pečlivě sledovat zejména riziko hypoglykemie, kardiovaskulárních komplikací, kognitivních změn a rovněž i sociální zázemí pacientů. Dříve nebo později bývá nutná úprava cílů kompenzace diabetu a s tím spojené i zjednodušování inzulínového režimu (včetně např. volby náhradního inzulínového režimu za dosavadní režim inzulínové pumpy).

U diabetiků 2. typu je nutné pečlivě zvažovat míru reálných režimových úprav, včetně změn dosavadního stravování i pohybu. Jak již bylo uvedeno výše, řada starších diabetiků patří mezi zdatné a úprava režimu (včetně např. racionálního stravování a přiměřeného pohybu) je zcela na místě. Na druhou stranu platí, že méně bývá často více a přestože jsou režimová opatření u starších diabetiků v nezanedbatelné míře úspěšná, k redukci energetického příjmu je nutné přistupovat opatrně. Totéž platí i pro fyzickou aktivitu.

Rovněž při výběru vhodného anti-diabetika je nutno postupovat individuálně a pro zdatné starší diabetiky platí stejná doporučení jako pro mladší. Metformin je tedy lékem volby, stejně jako u mladších. *Conditio sine*

qua non je ale pečlivé monitorování renálních funkcí, u křehčích pacientů se sníženou funkcí ledvin je použití metforminu nevhodné. Pioglitazon, který lze při omezené funkci ledvin použít, má ve stáří řadu omezení (riziko srdečního selhání, fraktur).

Inhibitory DPP4 (gliptiny) jsou výhodné i z hlediska dlouhodobého používání (i při zahájení léčby v dřívějším věku). Jejich bezpečnostní profil, efektivitu a současně i příznivé ovlivnění rizika diabetických komplikací potvrdila recentní analýza dat z významné studie TECOS s prvním gliptinem – sitagliptinem – po 10 letech. Vliv poklesu glykovaného hemoglobinu je hodnocen v souvislosti s výskytem makrovaskulárních i mikrovaskulárních komplikací. U pacientů ve studii trval diabetes v průměru 9,6 (5,1–15,6) let. Dnes se pokládá za prokázané, že u dlouhotrvajícího diabetu by měl být požadavek na cílový glykovaný hemoglobin mírnější než u diabetu s kratší dobou trvání. V této studii se však projevuje výrazný efekt na výskyt infarktu myokardu, iktu, diabetických kožních ulcerací, amputací a slepoty na všech úrovních poklesu glykovaného hemoglobinu – tedy z 86 na 75, 64, 53 i 42 mmol/mol. Z analýzy dat vyplývá, že i při déletrvajícím diabetu má vliv na výskyt makrovaskulárních i mikrovaskulárních komplikací pokles glykovaného hemoglobinu až o 44 mmol/mol [14]. Jak ukázala recentní randomizovaná studie CompoSIT R, gliptiny jsou vhodné i při poškození funkce ledvin, podobně jako glifloziny [15]. Bezpečnost se týká i jejich vlivu na kardiovaskulární systém, nezvyšují riziko kardiovaskulárních komplikací, a to ani ischemické choroby ani srdečního selhání. Pokud nestačí kombinace metforminu a gliptinu, je možné do kombinace zvážit i další perorální anti-diabetika. U starších diabetiků musíme mít navíc na paměti, že dále rozšiřujeme většinou už tak bohatou škálu perorální medicíny. Z moderních léků je možno využít případně inhibitory SGLT2 (glifloziny). Dlouhodobá bezpečnost (výskyt hypoglykemií, infekcí urogenitálního traktu, hypohydratace, pádů a fraktur) je u starších diabetiků v randomizovaných klinických studiích podobná jako u mladších [16]. Do velkých kardiovaskulárních bezpečnostních klinických studií s glifloziny, které již proběhly (empagliflozin – EMPAREG-OUTCOME, kanagliflozin – CANVAS) nebo dosud probíhají (dapagliflozin – DECLARE) a prokázaly jejich kardiovaskulární benefit, byli zařazeni i starší diabetici, výsledky tedy platí i pro ně. U pacientů starších 75 let nejsou glifloziny dle SPC vůbec doporučeny.

U řady starých pacientů jsme postaveni před rozhodnutí, jak dále postupovat po selhání léčby samotným metforminem, gliptinem nebo metforminem v kombinaci s gliptinem. Řadu let máme u těchto starých diabetiků velmi dobrou zkušenost s kombinací gliptinu a dlouhodobého inzulínového analogu. Kombinace jedné tablety gliptinu a jedné injekce inzulínu glargin je efektivní a bezpečná. Navíc u křehkých, zčásti nebo zcela nesoběstačných diabetiků, je to jednoduché, v praxi dobře realizovatelné léčebné schéma, které zajistí cílovou kompenzaci diabetu (zaměřenou v tomto období zejména na potlačení akutních symptomů) i u této skupiny dia-

betiků. To potvrzují i závěry 30týdenní randomizované studie CompoSIT I [17], kam byli zařazeni diabetici 2. typu s průměrným věkem 58,6 let, u kterých bylo nutné intenzifikovat antidiabetickou léčbu (dosud užívali metformin a sitagliptin). Při kombinaci s bazálními analogem glargin dosáhli pacienti většího poklesu HbA_{1c} bez zvýšení rizika hypoglykemie. To je u starších diabetiků jako skupiny pacientů zvýšeně ohrožené důsledky hypoglykemie velmi důležité. U zdatných seniorů lze využít i dalších možností (GLP1 RA, fixní kombinace GLP1 RA a inzulínového analoga, inzulínové léčby, včetně intenzifikovaného režimu).

Závěr

Počet starších diabetiků jak 2., tak i 1. typu, bude stále narůstat. Péče o ty z nich, kteří nejsou zdatní (u nichž můžeme postupovat bez ohledu na věk), vyžaduje nepochybně odlišný přístup. Při stanovení cílů léčby musíme zohlednit riziko fyzické i kognitivní dysfunkce. Nejde tedy jen o zmírnění požadavku na cílový HbA_{1c}, ale také o způsob léčby diabetu. Věk není samozřejmým důvodem k nedostatečné kompenzaci diabetu. Je velmi důležité provádět adekvátní monitoring léčby a snažit se důsledně o prevenci nejen hypoglykemií, ale také symptomatické hyperglykemie. Při volbě antidiabetik je třeba opatrnosti u metforminu, vhodné jsou pro svou bezpečnost a současně i účinnost gliptiny. Vždy je nutné zahajovat léčbu malými dávkami a zvyšovat je opatrně. Při intenzifikaci léčby je výhodná kombinace gliptinu a bazálního inzulínového analoga v jedné denní dávce. Edukace v péči o starší diabetiky by měla mít základ v edukaci a kontaktu s těmi, kteří jim pomáhají.

Tento článek vznikl s podporou společnosti Merck Sharp & Dohme.

Literatura

- Abdelhafiz AH, Sinclair AJ. Management of Type 2 diabetes in Older People. *Diabetes Ther* 2013; 4(1): 13–26. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s13300-013-0020-4>>.
- Nobili A, Garattini S, Mannucci PM. Multiple diseases and polypharmacy in the elderly: challenges for the internist of the third millennium. *J Comorbid* 2011; 1: 28–44.
- Tschöpe D, Hanefeld M et al. The role of co-morbidity in the selection of antidiabetic pharmacotherapy in type-2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol* 2013; 12:62. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/1475-2840-12-62>>.
- Nair KS. Aging muscle. *Am J Clin Nutr* 2005; 81(5): 953–963. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/ajcn/81.5.953>>.
- Halter JB, Musi N, Horne FM et al. Diabetes and Cardiovascular Disease in Older Adults: Current Status and Future Directions. *Diabetes* 2014; 63(8): 2578–2589. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/db14-0020>>.
- 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. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61457-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61457-4)>. Erratum in *Lancet* 2009; 374(9707): 2054.
- Rejeski WJ, Ip EH, Bertoni AG et al. Look AHEAD Research Group. Lifestyle change and mobility in obese adults with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2012; 366(13): 1209–1217. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1110294>>.
- De Pablos-Velasco P, Bradley C, de Pablos-Velasco E et al. The PANORAMA pan-European Survey: impact of severe and non-severe hypoglycaemia on quality of life and other patient reported outcomes in patients with type 2 diabetes [Abstract 580]. *Diabetologia* 2010; 53(Suppl 1): S234-S235.
- Inzucchi S, Bergenstal R, Buse J. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2015: A Patient-Centered Approach: Update to a Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2015; 38(1): 140–149. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc14-2441>>.
- Whitmer RA, Karter AJ, Yaffe KF et al. Hypoglycemic Episodes and Risk of Dementia in Older Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *JAMA* 2009; 301(15): 1565–1572. <<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2009.460>>.
- 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(4): 327–334.
- Svačina Š, Jurašková B, Karen Igor. Diabetes mellitus. Léčba u starších pacientů v ČR. Doporučené diagnostické a terapeutické postupy pro všeobecné praktické lékaře. Centrum doporučených postupů pro praktické lékaře. Společnost všeobecného lékařství, Praha 2014. Dostupné z WWW: <<https://docplayer.cz/7799976-Diabetes-mellitus-lecba-u-starsich-pacientu-v-cr-prvni-vydani-2014-doporucene-diagnosticke-a-terapeuticke-postupy-pro-vseobecne-prakticke-lekare.html>>.
- [American Diabetes Association]. Older Adults: Standards of Medical Care in Diabetes – 2018. *Diabetes Care* 2018; 41(Suppl 1): S119-S125. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc18-S011>>.
- Mostafa SA, Coleman RL, Agbaje OF et al. Modelling incremental benefits on complications rates when targeting lower HbA1c levels in people with Type 2 diabetes and cardiovascular disease. *Diabet Med* 2018; 35(1): 72–77. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/dme.13533>>.
- Scott R, Morgan J, Zimmer Z et al. A Randomized Clinical Trial of the Efficacy and Safety of Sitagliptin Compared with Dapagliflozin in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Mild Renal Insufficiency: The CompoSIT-R Study. *Diabetes Obes Metab* 2018; Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/dom.13473>>.
- Fioletto P, Stefansson BV, Johnsson E et al. Dapagliflozin reduces albuminuria over 2 years in patients with type 2 diabetes mellitus and renal impairment. *Diabetologia* 2016; 59(9): 2036–2039. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00125-016-4017-1>>.
- Roussel R, Duran-Garcia S, Zhang Y et al. Efficacy and Safety of Continuing Sitagliptin When Initiating Insulin Therapy in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus. Poster presented at: ADA 2018; June 22–26, 2018; Orlando, Florida. *Diabetes* 2018; 67(Supplement 1). Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.2337/db18-112-LB>>.
- Halter JB, Musi N, McFarland Horne F. Diabetes and cardiovascular disease in older adults: current status and future directions. *Diabetes* 2014 ; 63(8):2578–2589. Dostupné z DOI: <<http://doi:10.2337/db14-0020>>.

Prvý raz uverejnené v časopise Vnitřní lékařství 2018; 64(11): 1005–1008. Prevzaté s láskavým súhlasom autorky, šéfredaktora, redakčnej rady a vydavateľa časopisu.