

Inzulínová liečba v staršom veku

Insulin therapy in older age

Vladimír Uličiansky

Via medica, s.r.o., Košice

✉ MUDr. Vladimír Uličiansky | vladouli@centrum.cz

Kľúčové slová

diabetes mellitus
inzulín
starší ľudia

Key words

diabetes mellitus
insulin
older people

Doručené do redakcie/

Received 24. 4. 2017

Prijaté po recenzii/

Accepted 10. 5. 2017

Abstrakt

Diabetes mellitus patrí medzi najčastejšie chronické ochorenia u starších ľudí. Pre optimálny manažment je dôležitý individuálny prístup k pacientovi so stanovením jeho funkčného stavu. Flexibilitu na upravenie liečebných režimov podľa individuálnych potrieb poskytuje typ inzulínu (bazálny, premixovaný, prandiálny). U starších ľudí s diabetom použitie dlhodobo pôsobiacich inzulínov je bezpečné a účinné. Môžu byť jednoducho použité s orálnymi antidiabetikami.

Abstract

Diabetes mellitus is one of the most common chronic diseases affecting older persons. Evaluating the patient on an individual basis, and determining the functional status is essential for optimal management. The type of insulin (basal, premixed and prandial) now provides flexibility to tailor treatment regimens to individual needs. In older people with diabetes, long acting insulins use can be safe and efficacious. They can be used easily with oral glucose lowering agents.

Úvod

Diabetes mellitus (DM) patrí medzi najčastejšie sa vyskytujúce ochorenia s genetickou zložkou v našej populácii. Prevalencia a incidencia DM rastie s vekom. Diabetes v staršom veku je spojený s vyšším rizikom mikrovaskulárnych aj makrovaskulárnych komplikácií, s vysokou prevalenciou kardiovaskulárnych ochorení a iných komorbidít. Starší ľudia vo veku nad 65 až 70 rokov majú často znížené obličkové funkcie, je zvýšené riziko kognitívnych porúch až demencie a rôznych stupňov zdravotného postihnutia, dochádza k zníženiu očakávanej dĺžky života [1–5].

U starších pacientov sa obávame hypoglykémie. Riziko vzniku hypoglykémie závisí od spôsobu liečby a výberu konkrétneho lieku. Toto riziko je väčšie pri snahe o tesnú glykemickú kompenzáciu, u mužov, pri zníženej funkcii obličiek, po excese alkoholu a pri polyfarmakoterapii. Nočná hypoglykémia sa môže manifestovať ako prechodný stav zmätenosti, v niektorých prípadoch ako tranzitórny ischemický atak alebo cievna mozgová príhoda. Hypoglykémia predstavuje zvýšené riziko mozgovej dysfunkcie u pacientov s opakovanými príhodami. Hypoglykémia môže viesť k pádom a zlomeninám a zhoršiť kardiálny stav. U niektorých pacientov pozorujeme zníženie rozpoznávania hypoglykémie [3–8].

Špecifické odporúčania pre liečbu DM u starších ľudí

Vzhľadom špecifícitu liečby DM boli vypracované aj špecifické odporúčania pre liečbu diabetu u starších ľudí. Prvé pripravila pracovná skupina European Diabetes Working Party for Older People v roku 2011 s názvom Clinical Guidelines for Type 2 Diabetes Mellitus (EDWPOP) [9], ďalšie pracovná skupina Americkéj diabetologickej spoločnosti v roku 2012 s názvom Diabetes in Older Adults [10] a v roku 2013 aj Medzinárodná federácia diabetu (IDF) s názvom Managing older people with type 2

Tab. Funkčná kategorizácia starších pacientov a glykemické ciele podľa IDF

funkčná kategória		cieľové hodnoty HbA _{1c}
kategória 1	funkčne nezávislý	7,0–7,5% DCCT; 53–59 mmol/mol IFCC
kategória 2	funkčne závislý	7,0- 8,0 % DCCT; 53–64 mmol/mol IFCC
podkategória A	krehosť/frailty	≤ 8,5 % DCCT; 70 mmol/mol IFCC
podkategória B	demencia	≤ 8,5 % DCCT; 70 mmol/mol IFCC
kategória 3	starostlivosť v záverečnom štádiu života	zabránenie symptomatickej hyperglykémii a hypoglykémii

diabetes. Global guidelines [11]. K danej problematike sa vyjadrili aj slovenskí a českí autori [1,6,12,13].

U pacientov s manifestáciou DM v staršom veku sa mikrovaskulárne komplikácie vzhľadom na limitovanú očakávanú dĺžku života nemajú čas vyvinúť, ale ak sú už prítomné významným spôsobom môžu ovplyvniť spôsob liečby a prognózu pacienta. Naproti tomu makrovaskulárne ochorenia sú časté a vyžadujú zvýšenú pozornosť.

Ťažiskovým cieľom prístupu ku staršiemu pacientovi nie je restitutio ad integrum, ale

- predchádzanie zhoršenia chorôb
- udržanie funkcie orgánov a systémov
- udržanie sebestačnosti
- odsunutie bezvládnosti a odkázania na pomoc
- zachovanie dobrej kvality života

V geriatrickej je dôležitý funkčný stav pacienta. Často sa používa termín **krehosť** (zraniteľnosť, frailty). Krehosť je fyziologický syndróm charakteristický zníženou rezervou a zníženou rezistenciou proti stresom, čo je spôsobené kumuláciou oslabenia funkcie viacerých fyziologických systémov. Podstatou klinického obrazu je dlhodobý progresívny pokles zdatnosti, odolnosti a adaptability s rozvíjaním sa „špirály deteriorizácie“ a pribúdaním funkčných deficitov. Medzi hlavné príčiny krehkosti patria znížený príjem potravy, sociálne faktory, anorexia (v dôsledku starobných alebo chorobných zmien, nežiaducich účinkov liekov), úbytok svalov, zhoršovanie exekutívnych funkcií a bolestí. Z rôznych chorôb je vhodné uviesť srdcové zlyhávanie, diabetes mellitus, chronickú obštrukčnú chorobu pľúc, anémiu, zápalové choroby, choroby endokrinného systému, neurologické a ortopedické ochorenia [2,8–13].

Individualizácia liečby

Individualizácia liečby a ciele glykemickej kompenzácie je potrebné určiť na báze zhodnotenia faktorov ako

sú vek/očakávaná dĺžka života, dĺžka trvania ochorenia, HbA_{1c}, komorbidity, známe kardiovaskulárne ochorenie, pokročilé mikrovaskulárne ochorenia, renálne a hepatálne funkcie, riziko hypoglykémie, pranie pacienta [13–17].

Ciele glykemickej kompenzácie

Ciele glykemickej kompenzácie u starších pacientov s dlhotrvajúcim DM alebo s komplikovaným priebehom ochorenia môžu byť menej ambiciózne ako u mladších, zdravších pacientov – akceptovateľné hodnoty HbA_{1c} môžu byť 7,5–8,0 % a v niektorých prípadoch do 8,5 % DCCT [4,9–11,13] U týchto pacientov sú dôležité stratégie, ktoré minimalizujú riziko hypoglykémie.

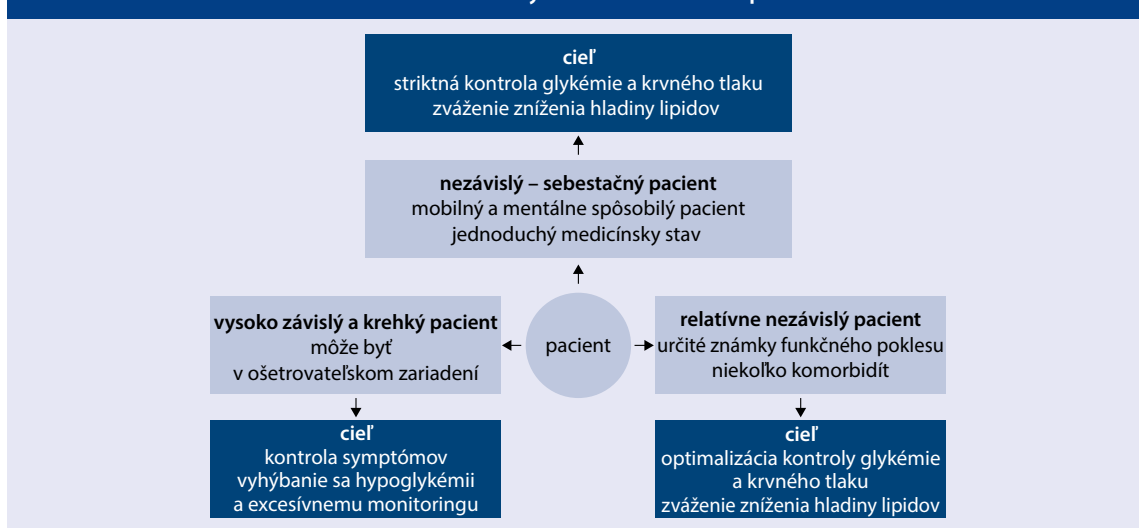
Funkčné vyšetrenie a funkčná kategorizácia pacienta

Funkčná kategorizácia starších pacientov a glykemické ciele podľa IDF sú uvedené v **tabuľke** [11].

Funkčné vyšetrenie v geriatrickej zahŕňa oblasť bio-medicínsku, psychickú, socioekonomickú a zistenie celkových funkčných schopností v základných všedných činnostiach. U **nezávislého sebestačného pacienta** sa môžeme usilovať o striktnú kontrolu glykémie a krvného tlaku. U **relatívne nezávislého pacienta** je cieľom optimalizácia kontroly glykémie a krvného tlaku. V oboch prípadoch je vhodné zvážiť zníženie hladín lipidov. Ak je pacient **vysoko závislý a krehký**, cieľom liečby je kontrola symptómov. Dôležité je vyvarovať sa hypoglykémii a excesívnemu monitoringu. Cielená liečba vo vzťahu ku funkčnému vyšetreniu je znázornená na **schéme** [18].

Ak intervencie v rámci životného štýlu nestačia na udržanie cieľových hodnôt glykémie je nutná farmakoterapia. Základný princíp iniciácie a titrácie dávky liekov je „začať nízkou dávkou a pokračovať pomaly“ za starostlivého monitorovania glykémie [11,19]. V súčasnosti je k dispozícii široká paleta terapeutických možností.

Schéma. Cielená liečba vo vzťahu ku funkčnému vyšetreniu u staršieho pacienta s diabetom



Liečba inzulínom

Liečba inzulínom je najúčinnnejším spôsobom zlepšenia metabolickej kompenzácie u pacienta s DM. Inzulín má významné miesto v liečbe diabetu v staršom veku.

Pri DM1T v staršom veku je výrazný sklon ku ketoacidóze, hlavne u astenických pacientov a pri chudnutí. U týchto pacientov je nevyhnutná intenzifikovaná inzulínová liečba.

U pacientov s DM2T je inzulín indikovaný podľa jeho všeobecných indikácií bez ohľadu na vek [8]:

- výrazná hyperglykémia v čase zistenia choroby
- zlyhanie perorálnych antidiabetík (PAD)
- kombinácia inzulínu a perorálnych antidiabetík (PAD) v rámci liečebného algoritmu v snahe o dosiahnutie terapeutických cieľov
- dekompenzácia pri interkurentných ochoreniach, stres (infekcie, akútne traumy, zlyhanie vitálnych orgánov a pod)
- chirurgické výkony a perioperačné použitie
- chronické komplikácie DM (závažná nefropatia, diabetická noha, diabetická polyneuropatia)
- stav po pankreatektómii, pankreatitíde
- alergia, kontraindikácie alebo nežiaduce účinky perorálnych antidiabetík

V dôsledku progresívnej dysfunkcie B-buniek pankreasu pri DM2T je často nutná inzulínová liečba, pričom väčšina pacientov má ešte určitú endogénnu sekréciu inzulínu aj v neskoršom štádiu ochorenia. Nie je vhodné odďalovať začiatok liečby inzulínom v staršom veku.

Inzulín je možné používať u starších pacientov. Zhoršenie renálnej funkcie môže viesť k poklesu nárokov na inzulín.

Dôležité je zvážiť inzulínový režim (konvenčný či intenzifikovaný), aplikačnú techniku (injekčné striekačky, inzulínové pero, inzulín v predplnenom inzulínovom pere, inzulínová pumpa) a prípadnú pomoc druhej osoby. V staršom veku inzulínový režim má byť čo najjednoduchší vzhľadom na možné problémy s jeho podávaním. V tomto veku dochádza často k chybe pri určení veľkosti dávky. Liečba **inzulínovými perami** môže podstatným spôsobom znížiť počet chýb pri dávkovaní inzulínu a zlepšiť glykemickú kontrolu a kvalitu liečby [5,8,13].

Liečbu inzulínom u starších pacientov je vhodné rozobrať podľa funkčnej kategórie IDF [11].

Kategória 1: funkčne nezávislý pacient

Bazálnu sekréciu inzulínu je možné pokryť rôznymi bazálnymi inzulínmi, ktoré ovplyvňujú glykémiu nalačno a posúvajú krivku celodenných glykémií smerom nadol. Napriek dosiahnutiu normálnych hodnôt glykémie nalačno pri ich použití zostáva zvýšená postprandiálna glykémia.

V úvode je vhodné podávanie **bazálneho inzulínu** 1-krát denne (NPH inzulín, glargín, detemir, degludek). Dlhodobopôsobiace inzulínové analógy sú v súčasnosti preferované pred NPH inzulínom vzhľadom na plochšiu

sérovú koncentráciu inzulínu v priebehu 24 hodín, nižší výskyt nočnej hypoglykémie a nižší prírastok na hmotnosti (detemir, degludek). Novšie bazálne preparáty – glargine U300, degludek U100 a U200 majú prolono- govanejší stabilnejší farmakokinetický a farmakody- namický efekt v porovnaní s glargínom U100 a detemi- rom [16,17,20]. Bazálne inzulíny sú u starších ľudí účinné a bezpečné v porovnaní s inými druhmi inzulínu. Majú jednoduchý spôsob použitia v kombinácii s OAD. **Pran- diálne inzulíny** (humánný regulárny inzulín, lispro, aspart,glulizín), zvlášť v rámci komplexných inzulíno- vých režimov, môžu zvyšovať riziko chýb u starších ľudí [9–11].

Čiastočné krytie postprandiálnej a bazálnej sekrécie inzulínu umožňujú **premixované (bifázické) inzulíny** podávané 1-krát, ev. 2-krát denne. Ovpływujú glyké- miu nalačno aj postprandiálne. Premixované inzulínové analógy majú priaznivejší farmakokinetický profil v po- rovnaní s premixovanými humánnymi inzulínmi. Majú rýchlejší nástup účinku a kratší eliminačný polčas rých- lejšej zložky, čím vedú k účinnejšej kontrole postprandiál- nych glykémií.

Premixované inzulíny sú menej flexibilné a sú asocio- vané s vyššou frekvenciou hypoglykemických príhod v porovnaní s bazálnym inzulínom a s režimom bazál bolus [8–11,13,20]. U niektorých starších pacientov sú tieto inzulíny racionálnym kompromisom.

Po pridaní bazálneho inzulínu k predchádzajúcej te- rapii sa pokračuje v liečbe **metformínom**. Pokračova- nie v liečbe **inzulínovým sekretagógom (sulfonylurea)** pri liečbe bazálnym inzulínom môže minimalizovať ini- ciálne zhoršenie glykemicko- kontroly.

Ak sa začne liečba premixovaným inzulínom, postpran- diálne exkurzie glykémie sú lepšie ovplyvnené týmito in- zulínmi, vtedy je potrebné sekretagógum vynechať.

Novšie sa aj v staršom veku používajú v kombinácii s inzulínom **inhibítory DPP4** a **inhibítory SGLT2**. Pri týchto skupinách liekov nie je potrebná úprava dávky v závislosti od veku. Pri inhibítoroch SGLT2 u pacientov vo veku 75 rokov a starších sa má vziať do úvahy zvý- šené riziko deplécie objemu [15–17,20,21].

Po starostlivej indikácii môže prichádzať do úvahy **fixná kombinácia dlhodobopôsobiaceho inzulínu a ago- nistu GLP1-receptorov** (inzulín degludek/liraglutid a in- zulín glargín/lixisenatid). Táto kombinácia má výhodu aplikácie 1-krát denne a nízky výskyt hypoglykémie. Ri- zikom môže byť zníženie telesnej hmotnosti, hlavne u krehkých pacientov. Fixná kombinácia degludek/lira- glutid sa môže používať u starších pacientov. Monitoro- vanie glukózy sa má zintenzívniť a dávka sa má prispô- sobiť individuálnym potrebám. Terapeutické skúsenosti s použitím u pacientov vo veku ≥ 75 rokov sú obmedzené [18,20,21].

U niektorých **funkčne nezávislých pacientov** je možné prejsť na komplexnejšie režimy ako je režim **bazál plus** (nízke riziko hypoglykémie) alebo na **komplexnú sub- stitúciu bazálnym a prandiálnym inzulínom** (najúčinn- nejší režim, umožňuje variabilitu životného štýlu, ale je

asociovaný s rizikom hypoglykémie a s prírastkom na hmotnosti) [14,16,17,20].

Kategória 2: funkčne závislý pacient

U funkčne závislého pacienta je dôležité používať jednoduché inzulínové režimy s nízkym rizikom hypoglykémie. Je potrebné vyhýbať sa zložitým režimom a liečbe s vysokým rizikom chýb. Režim bazál bolus je príliš komplexný u staršieho pacienta s pokročilými diabetickými komplikáciami a s komorbidityami, ktoré limitujú funkčný stav alebo dĺžku života [9,11,13].

Podkategória A: krehký pacient

Krehký pacient vyžaduje komplexný individualizovaný prístup ku farmakoterapii z pohľadu všetkých prítomných ochorení. Niekedy je prínosnejší menší počet tabletiiek ako polyfarmakoterapia až polypragmázia. U krehkých pacientov je odporúčané nepoužívať alebo vynechať lieky, ktoré môžu spôsobiť nauzeu alebo gastrointestinálne ťažkosti, prípadne výrazný úbytok telesnej hmotnosti (t.j. metformín alebo agonisty GLP1-receptorov) [11].

Podkategória B: dementný pacient

Pacient s demenciou vyžaduje zodpovedné sledovanie okolím. Z diabetologického hľadiska vystupuje do popredia hypoglykémia. Aj rodina a ošetrovatelia musia byť edukovaní ohľadom príznakov hypoglykémie [11].

Kategória 3: starostlivosť v záverečnom štádiu života

Ide o pacientov so závažným ochorením alebo s malignitou. Očakávaná dĺžka života je často menej ako rok. Títo pacienti nie sú schopní sa o seba samostatne postarať.

Ciele liečby sa líšia podľa klinického stavu, pričom diabetologická starostlivosť nemusí byť najdôležitejšia.

Diabetologická starostlivosť má význam z pohľadu ovplyvnenia príznakov a kvality života. Glykemickým cieľom je zabránenie vzniku symptomatickej hyperglykémie a minimalizácia rizika hypoglykémie [11].

Záver

Liečba inzulínom u pacienta s diabetom v staršom veku má byť individualizovaná podľa princípov personalizovanej medicíny. Liečebné režimy majú byť primerane účinné, bezpečné, s nízkym rizikom hypoglykémie a flexibilné so zohľadnením funkčného stavu pacienta.

Literatúra

1. Hegyi L. Gerontológia teoretická, klinická a sociálna. In: Hegyi L, Krajčík Š. Geriatria. Herba: Bratislava 2010:17–24. ISBN 9788089171736.
2. Sinclair AJ. Diabetes in Old Age. In: Holt RIG, Cockram CS, Flyvbjerg A et al. Textbook of Diabetes. 4th ed. Wiley & Blackwell: Oxford 2010: 922–939. ISBN 1405191813.
3. Uličiansky V. Diabetes mellitus v staršom veku. In: Mokáň M, Martinka E, Galajda P et al. Diabetes mellitus a vybrané metabolické ochorenia. P+M: Martin 2008: 861–868. ISBN 9788096971398.

4. Inzuchi 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(6): 1364–1379. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc12-0413>>. Erratum in *Diabetes Care* 2013; 36(2): 490.

5. Uličiansky V, Schroner Z. Komplexná starostlivosť o seniorov s diabetom mellitom. *Interná med* 2010; 10(4): 179–184.

6. Škrha J, Rybka J. Diabetes mellitus ve stáří. In: Škrha J et al. *Diabetologie*. Galén: Praha: 2009: 364–371. ISBN 9788072626076.

7. Mokáň M. Hypoglykémia. *Vnitř Lék* 2008; 54(4): 387–394.

8. Uličiansky V, Schroner Z, Galajda P et al. *Diabetes mellitus v zrelom veku*. Quick Print: Martin 2013. ISBN 978-80-971417-1-4.

9. Sinclair AJ, Paolisso G, Castro N et al. European Diabetes Working Party for Older People 2011 clinical guidelines for type 2 diabetes mellitus. Executive summary. *Diabetes Metab* 2011; 37(Suppl 3): S27–S38. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S1262-3636\(11\)70962-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1262-3636(11)70962-4)>.

10. Kirkman MS, Briscoe VJ, Clark N et al. Diabetes in Older Adults. Consensus report. *Diabetes Care* 2012; 35(12): 2650–2664. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc12-1801>>.

11. Colagiuri S [IDF Guidelines Task Force Chair], Sinclair A [IDF Working Group Co-Chair]. Managing Older People with Type 2 diabetes. Global guideline. Dostupné z WWW: <<https://www.idf.org/e-library/guidelines/78-global-guideline-for-managing-older-people-with-type-2-diabetes.html>>.

12. Kalvach Z, Holmerová I, Jurašková B et al. Geriatrická deteriorace, křehkost a disabilita. In: *Geriatrické syndrómy a geriatrický pacient*. Grada: Praha 2008: 111–139. ISBN 978-80-247-2490-4.

13. Svačina Š, Karen I, Jurašková B. Diabetes mellitus. Léčba u starších pacientů v ČR. Doporučené diagnostické a terapeutické postupy pro všeobecné praktické lékaře. Dostupné z WWW: <<http://www.svl.cz/files/files/Doporucene-postupy-od-2013/DM.pdf>>.

14. Ismail-Beigi F, Moghissi E, Tiktin M et al. Individualizing glycemic targets in type 2 diabetes mellitus: implications of recent clinical trials. *Ann Intern Med* 2011; 154(8): 554–559. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-154-8-201104190-00007>>.

15. Inzuchi SE, Bergenstal RM, Buse JB et al. 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>>.

16. Uličiansky V, Schroner Z, Némethyová Z et al. Personalizovaná medicína v diabetológii v kontexte odporúčaní ADA/EASD 2015. *Forum Diab* 2015; 4(2): 102–118.

17. American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes 2017. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment. *Diabetes Care* 2017; 40(Suppl 1): S64–S74. <<https://doi.org/10.2337/dc17-S011>>.

18. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI et al. Consensus Statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the Comprehensive Type 2 Diabetes Management Algorithm – 2017 Executive Summary. *Endocr Pract* 2017; 23(2): 207–238. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.4158/EP161682.CS>>.

19. Sinclair AJ, Finucane P (eds). *Diabetes in Old Age*. 2nd ed. Chichester Wiley & Sons 2000. ISBN 978-0471490104.

20. Martinka E, Uličiansky V, Mokáň M et al. Konsenzuálny terapeutický algoritmus pre diabetes mellitus 2. typu. *Forum Diab* 2016; 5(2): 99–108. Dostupné z WWW: <http://www.forumdiabetologicum.sk/forum-diabetologicum-clanek/konsenzuálny-terapeutický-algoritmus-pre-diabetes-mellitus-2-typu-v-sulade-s-spc-aktualnym-znenim-indikacnych-58423?confirm_rules=1>.

21. Informácie z Európskej liekovej agentúry (EMA) a Súhrny charakteristických vlastností liekov (SPC), ktoré boli schválené v rámci Európskej únie. Dostupné z WWW: <<http://www.ema.europa.eu>>.