

*Magdalena Walicka, Ewa Czerwińska, Ewa Marcinowska-Suchowierska

Cukrzyca – odrębności diagnostyczne i terapeutyczne u osób w wieku podeszłym

Diabetes – diagnostic and therapeutic differences in the elderly

Klinika Medycyny Rodzinnej, Chorób Wewnętrznych i Chorób Metabolicznych Kości Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego w Warszawie
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Ewa Marcinowska-Suchowierska

Streszczenie

Częstość występowania cukrzycy wzrasta wraz z wiekiem, a jej diagnostyka i leczenie w populacji osób starszych stanowi duże wyzwanie. Wraz z wiekiem dochodzi do zmian w metabolizmie węglowodanów, takich jak postępujące upośledzenie wydzielania insuliny w odpowiedzi na glukozę oraz upośledzenie wychwytu glukozy związane z insulinopornością. Wśród osób w starszym wieku cukrzyca często pozostaje nierozpoznana z uwagi na nietypowe objawy. Zasady leczenia cukrzycy u osób w podeszłym wieku są podobne jak u osób młodszych, podkreślenia wymaga jednak większa częstość występowania chorób towarzyszących oraz większe narażenie na działania niepożądane leków i hipoglikemię. W kilku badaniach przeprowadzonych w ostatnich latach wykazano, że ścisła kontrola glikemii powoduje redukcję ryzyka wystąpienia przewlekłych powikłań cukrzycy, jednakże rezultaty tak intensywnego leczenia hipoglikemizującego u osób w starszym wieku nie są znane. Cele terapeutyczne u osób starszych powinny być zindywidualizowane i ustalone po przeanalizowaniu klinicznego i funkcjonalnego stanu danego pacjenta oraz jego przewidywanego czasu przeżycia. U pacjentów w starszym wieku unikanie hipoglikemii oraz osiągnięcie dobrej jakości życia jest ważniejsze niż agresywna kontrola glikemii. Pierwszym krokiem w leczeniu cukrzycy jest dieta i wysiłek fizyczny, chociaż u osób w podeszłym wieku wdrożenie ich może być związane z wieloma ograniczeniami. Opcje leczenia farmakologicznego u osób starszych są takie, same jak w młodszych grupach wiekowych, jednak ostateczny wybór metody terapeutycznej może się różnić z uwagi na pogorszenie funkcji nerek i wątroby oraz inne przesłanki kliniczne.

Słowa kluczowe: cukrzyca, starszy wiek, glikemia, leczenie farmakologiczne

Summary

The incidence of diabetes mellitus increases with age, and its diagnosis and treatment in older people presents a challenge. There are a number of age-related changes in carbohydrate metabolism. These include progressive detriments in glucose-induced insulin secretion and resistance to insulin-mediated glucose disposal. Diabetes is often missed in the elderly because its presenting symptoms may be nonspecific. The principles of diabetes management in elderly patients are similar to those in younger patients, but with special considerations linked to the increased prevalence of comorbidities and relative inability to tolerate adverse effects of medication and hypoglycemia. Several recent trials suggest that tighter glucose control reduces long-term complications in diabetic patients; however, outcomes of tight blood sugar control in the elderly are not known. The goals of glycemic control in elderly patients should be individualized and formulated after consideration of their clinical and functional status and life expectancy. Aggressive glycemic control is less important than avoiding hypoglycemia and achieving a good quality of life. The first step in therapy for glycemic control is diet and exercise, although such measures are often limited in the elderly. Pharmacologic options for the treatment of elderly patients with diabetes mellitus are the same as in younger adults; however, treatment considerations differ in the elderly due to changes in renal and hepatic function and various other clinical conditions.

Key words: diabetes, elderly, glycemia, pharmacologic management

WPROWADZENIE

Opieka zdrowotna nad osobami w starszym wieku jest wyzwaniem dla współczesnej medycyny. W nadchodzących latach będzie to jeszcze większy problem albowiem wiadomo, że populacja osób w wieku powy-

żej 65 lat do 2040 roku podwoi się, a wzrost ten będzie głównie dotyczył osób po 80. r.ż. (1). Dane epidemiologiczne wskazują również na systematyczny wzrost liczby osób chorujących na cukrzycę. Według IDF (International Diabetes Federation) w 2010 roku na

świecie było 285 milionów osób dorosłych (20-79 lat) z cukrzycą, a przewidywana liczba chorych w roku 2030 będzie wynosić 438 milionów (2). W populacji osób między 60. a 79. r.ż. liczba osób chorujących na cukrzycę w 2010 roku wynosiła powyżej 100 milionów i szacuje się, że liczba ta wzrośnie do 196 milionów w 2030 roku (2). Częstość cukrzycy u osób powyżej 65. r.ż. w Polsce sięga 25-30% (3).

W ostatniej dekadzie przeprowadzono wiele badań mających na celu poprawę jakości opieki diabetologicznej. Przyczyniły się one do powstania wytycznych w postępowaniu z chorymi na cukrzycę, jednak danych dotyczących opieki nad chorym z cukrzycą w starszym wieku jest bardzo niewiele, ponieważ do dużych badań klinicznych często nie była włączana odpowiednia liczba takich pacjentów. Wytyczne dla starszej populacji diabetyków pozostają więc dyskusyjne, chociaż w tej grupie chorych cukrzyca jest chorobą prowadzącą do wielu powikłań i leczenie jej należy traktować priorytetowo.

WPŁYW STARZENIA SIĘ ORGANIZMU NA METABOLIZM GLUKOZY

Istnieje wiele powodów, dla których częstość występowania cukrzycy wraz z wiekiem wzrasta. Upośledzenie metabolizmu węglowodanów jest charakterystyczną cechą starzenia się organizmu. Od trzeciej dekady życia obserwowane jest postępujące upośledzenie tolerancji glukozy. Stężenie glukozy w drugiej godzinie OGTT (*oral glucose tolerance test* – doustny test obciążenia glukozą) wzrasta średnio o 5,3 mg/dl na dekadę, podczas gdy stężenie glukozy na czczo o 1 mg/dl na dekadę (4).

U osób w starszym wieku w porównaniu z młodymi obserwuje się bardziej nasiloną insulinooporność, dyskusyjne jest jednak, czy jest ona wynikiem biologicznego starzenia się organizmu czy też wpływów środowiska i stylu życia. Faktem jest, że obserwowane u osób starszych: zwiększenie ilości tkanki tłuszczowej, zmniejszenie masy beztłuszczowej, nieprawidłowe nawyki żywieniowe oraz brak aktywności fizycznej zmniejszają insulinooporność. Wydaje się, że insulinooporność u ludzi starszych dotyczy głównie mięśni szkieletowych, natomiast nie dochodzi u nich do nadprodukcji glukozy w wątrobie (5). Do rozwoju insulinooporności mogą się również przyczyniać choroby współistniejące i przyjmowane leki. Nie można pomijać też roli stresu psychicznego, który mogą stanowić złe warunki bytowe, choroby lub śmierć współmałżonka. Przewlekły stres, poza nieprawidłowymi zachowaniami żywieniowymi i zmniejszeniem aktywności fizycznej, prowadzi do hiperkortyzolemii, która nasila insulinooporność i zaburza tolerancję glukozy (6).

W starszym wieku może również dochodzić do zmian inwolucyjnych w komórkach beta trzustki oraz zaburzeń wydzielania insuliny. Opisano zwiększone odkładanie się amyloidu w obrębie trzustki, obniżenie sekrecji amyliny, zaburzenia pulsacyjnego wydzielania insuliny, zmniejszoną wrażliwość komórek

beta na jelitowe hormony inkretynowe oraz upośledzoną odpowiedź insulinową na „nieglukozowe” bodźce stymulujące jak arginina (5). W literaturze nie ma jednak pełnej zgodności co do wpływu starzenia się na wydzielanie insuliny – istnieją doniesienia o braku zmian w wydzielaniu insuliny, związanych z wiekiem (4) oraz upośledzeniu wydzielania (7-9).

Wiadome jest, że glukoza może stymulować swój własny wychwyt, niezależnie od insuliny. Na czczo, aż do 83% glukozy jest wychwytywane w ten właśnie sposób (10). U starszych pacjentów z cukrzycą dochodzi do upośledzenia powyższego mechanizmu, co jest istotnym czynnikiem wywołującym hiperglikemię (11).

DIAGNOSTYKA CUKRZYCY U OSÓB W STARSZYM WIEKU

Wśród osób w starszym wieku cukrzyca często pozostaje nierozpoznana. W badaniach amerykańskich wykazano, że u osób powyżej 65. r.ż. nierozpoznana cukrzyca występowała u 6,9% (12). Może być to związane z faktem, iż w tej grupie pacjentów cukrzyca często przebiega bezobjawowo lub objawy są nietypowe. Hiperglikemia w podeszłym wieku może się objawiać zaburzeniami osobowości, pogorszeniem pamięci, złym samopoczuciem, nasileniem zaburzeń widzenia, częstszym oddawaniem moczu, nietrzymaniem moczu, nawracającymi infekcjami, zwłaszcza dróg moczowych, zakażeniami grzybiczymi, zaburzeniami snu, pogorszeniem aktywności ruchowej. Takie problemy często tłumaczy się naturalnymi procesami starzenia organizmu jak również mogą one występować w wielu innych schorzeniach. U osób starszych istnieje także większe ryzyko ujawnienia się cukrzycy w postaci ostrego powikłania – udaru mózgu, zawału serca czy śpiączki hiperglikemicznej (13).

Diagnostyka cukrzycy u osób w starszym wieku nie różni się od powszechnie przyjętych zasad. Istnieją trzy sposoby rozpoznawania cukrzycy:

- 1) oznaczenie glikemii przygodnej (niezależnie od pory ostatniego posiłku) w osoczu krwi żyłnej przy współwystępowaniu objawów cukrzycy; cukrzycę rozpoznaje się wtedy, gdy glikemia wynosi ≥ 200 mg% (11,1 mmol/l);
- 2) dwukrotne oznaczenie (w kolejnych dniach) glikemii na czczo (8-14 godzin od ostatniego posiłku) w osoczu krwi żyłnej przy braku występowania objawów lub ich współistnieniu i glikemii przygodnej < 200 mg% (11,1 mmol/l); do rozpoznania cukrzycy upoważnia dwukrotny wynik ≥ 126 mg% (7,0 mmol/l);
- 3) doustny test obciążenia glukozą – cukrzycę rozpoznaje się wtedy, gdy glikemia w osoczu krwi żyłnej po 2 godzinach od podania 75 g glukozy doustnie wynosi ≥ 200 mg% (11,1 mmol/l) (3).

Zgodnie z zaleceniami Amerykańskiego Towarzystwa Diabetologicznego cukrzycę rozpoznaje się również na podstawie nieprawidłowego stężenia hemoglobiny glikowanej ($\geq 6,5\%$) (14). W Polsce jednak do

chwili obecnej nie przyjęto tego kryterium z uwagi na brak standaryzacji oznaczenia.

W związku ze wzrostem częstości występowania cukrzycy wraz z wiekiem, zaleca się wykonywanie badań przesiewowych w kierunku tej choroby raz na trzy lata u wszystkich powyżej 45. r.ż., jeżeli nie występują objawy hiperglikemii. Przy współistnieniu innych poza wiekiem czynników ryzyka cukrzycy (nadwaga lub otyłość, mała aktywność fizyczna, stany przedcukrzycowe, nadciśnienie tętnicze, dyslipidemia, choroba układu sercowo-naczyniowego, przebyta cukrzyca ciążowa, urodzenie dziecka o masie ciała powyżej 4 kg) ocenę należy przeprowadzać raz w roku. Zalecanym badaniem przesiewowym jest oznaczenie glikemii na czczo (3), jednak u osób w starszym wieku wartości glikemii na czczo są często prawidłowe, natomiast hiperglikemia obserwowana jest po posiłkach (15, 16). W związku z tym u osób starszych bez nadwagi, ze współistniejącymi innymi czynnikami ryzyka cukrzycy należy przeprowadzić OGTT (3).

Po postawieniu rozpoznania cukrzycy zawsze trzeba się zastanowić, jaki typ cukrzycy występuje u danego pacjenta. U osób w starszym wieku najczęstszym typem cukrzycy jest typ 2, jednak, szczególnie u szczupłych pacjentów, nie należy zapominać o możliwości wystąpienia cukrzycy typu LADA (*latent autoimmune diabetes in adults*) gdyż u około 10% chorych stwierdza się obecność przeciwciał przeciwwyspowych w surowicy (17, 18).

CELE TERAPEUTYCZNE CUKRZYCY U OSÓB W STARSZYM WIEKU

Wykazano, że ścisła kontroli glikemii, profilu lipidowego i ciśnienia tętniczego przyczynia się do redukcji częstości występowania powikłań mikro- i makrocząnniowych, ale wszystkie ważniejsze badania dotyczące tego zagadnienia były przeprowadzone w grupie względnie młodych chorych. W codziennej praktyce uwzględniamy ich wyniki, jednak w przypadku pacjentów w starszym wieku należy pamiętać, że mogą oni inaczej odpowiadać na leczenie i być bardziej podatni na działania niepożądane leków niż osoby młodsze. Postępujące z wiekiem upośledzenie czynności nerek powoduje wolniejsze wydalanie leków i ich kumulację w organizmie. Wraz z wiekiem maleje również całkowita objętość wątroby oraz jej ukrwienie, co jest przyczyną zmian wątrobowego metabolizmu leków. Problemem w leczeniu cukrzycy u osób w starszym wieku jest także skłonność do hipoglikemii. W wielu badaniach wykazano, że ryzyko ciężkiej hipoglikemii związanej z insulinoterapią lub lekami hipoglikemizującymi wzrasta wraz z wiekiem. Jest to związane z upośledzeniem odpowiedzi kontregulacyjnej na hipoglikemię (głównie zaburzenie wydzielania glukagonu), w szczególności u starszych osób ze współistniejącą cukrzycą (19-21).

Starsze osoby często nie posiadają też odpowiedniej wiedzy dotyczącej objawów hipoglikemii i w konsekwencji nie wiedzą jak należy się zachować, kiedy takie objawy wystąpią. Dodatkowo u osób w podeszłym wieku świadomość autonomicznych objawów ostrzegawczych przed hipoglikemią jest obniżona. Starsze osoby mają też upośledzoną sprawność psychomotoryczną, w związku z tym nie podejmują odpowiednich czynności w przypadku wystąpienia objawów hipoglikemii, nawet jeżeli wiedzą jak należy się w takiej sytuacji zachować.

Redukcja ryzyka retinopatii lub nefropatii cukrzycowej jest możliwa dzięki ścisłej kontroli glikemii przez około 8 lat (16). U chorych na cukrzycę w zaawansowanym wieku czas przeżycia może być krótszy, dlatego ustalając sposób leczenia, należy pamiętać, że zapobieganie powikłaniom rozwijającym się po kilku lub kilkunastu latach jest mniej istotne niż u osób młodych (3). U osób w starszym wieku konieczne jest wybitnie zindywidualizowane podejście do każdego chorego.

Nadrzędnym celem leczenia cukrzycy u osób po 65. r.ż. jest dążenie do poprawy lub przynajmniej utrzymania dotychczasowej jakości życia. Kluczowe znaczenie ma unikanie hipoglikemii oraz jednocześnie zmniejszenie objawów hiperglikemii. Zgodnie z zaleceniami Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego, jeżeli przewidywany czas przeżycia jest dłuższy niż 10 lat, należy realizować ogólnie przyjęte cele leczenia i dążyć do stopniowego wyrównania cukrzycy, przyjmując jako wartość docelową $HbA_{1c} \leq 7\%$. Konieczne jest także prowadzenie badań diagnostycznych w kierunku powikłań cukrzycy i zapobieganie ich progresji (3). Według American College of Physicians docelowe stężenie HbA_{1c} jest zależne od indywidualnie określonego ryzyka powikłań cukrzycy, chorób współistniejących, przewidywanej długości życia oraz preferencji pacjenta (22). Amerykańskie Towarzystwo Geriatryczne (American Geriatric Society) również zaleca indywidualizowanie celów terapeutycznych: u starszych względnie zdrowych osób, w dobrym stanie ogólnym należy dążyć do osiągnięcia stężenia HbA_{1c} na poziomie 7% lub niższym. Z kolei u osób w złym stanie ogólnym, w przypadku przewidywanego czasu przeżycia krótszego niż 5 lat oraz, jeżeli korzyści z intensywnej kontroli glikemii nie przewyższają ryzyka, zalecane jest bardziej liberalne podejście i utrzymywanie stężenia HbA_{1c} na poziomie 8% (23). Jak widać na obecnym etapie brak jest wystarczających dowodów naukowych dla ustalenia konkretnych kryteriów glikemicznych opartych na wieku. Jest to związane z dużą różnorodnością stanu zdrowia pacjentów w starszej populacji oraz chorób współistniejących. Priorytetem każdej terapii jest jednak bezpieczeństwo, tak więc u starszych pacjentów z zaburzeniami poznawczymi, dużym ryzykiem upadków lub trudną sytuacją społeczną (np. nieregularne posiłki, konieczność pomocy w codziennych czynnościach lub brak opieki ze strony osób trzecich) kontrola glikemii powinna być nieco mniej restrykcyjna.

LECZENIE CUKRZYCY U OSÓB W STARSZYM WIEKU

Dieta

Brak jest specyficznych, związanych z wiekiem, dietetycznych zaleceń diabetologicznych w związku z tym obowiązują zalecenia ogólne (3). Należy zdawać sobie sprawę, że modyfikacja diety u osób starszych jest mało skuteczna ze względu na utrwalone nawyki żywieniowe, a także trudności z przygotowaniem posiłków związane z ograniczeniem sprawności i zasobów materialnych. Stosowanie diety może być też utrudnione z uwagi na braki w uzębieniu, źle dobrane protezy zębowe oraz trudności w zrozumieniu instrukcji dietetycznych. Kolejnym czynnikiem sprzyjającym nieprawidłowym nawykom żywieniowym jest depresja, często występująca zarówno u osób z cukrzycą (24), jak i w starszym wieku, a także związane z wiekiem upośledzenie odczuwania smaku i zapachu (25).

Wysiłek fizyczny

Wysiłek fizyczny dla osób w starszym wieku może być problematyczny z uwagi na często współistniejącą chorobę wieńcową oraz zmiany zwyrodnieniowe stawów. W miarę możliwości nie należy jednak z niego rezygnować, ponieważ codzienny 30 minutowy wysiłek jest korzystny dla prawidłowego funkcjonowania układu sercowo-naczyniowego i mięśni szkieletowych, zmniejsza ryzyko upadków, pomaga w utrzymaniu prawidłowej glikemii i lipidemii, zmniejsza śmiertelność i poprawia jakość życia u starszych osób (26). Po wstępnym określeniu indywidualnego ryzyka i wydolności chorego należy zalecać wysiłek na świeżym powietrzu, charakteryzujący się wolnym początkiem i powolnym zakończeniem, unikanie ćwiczeń napinających i wstrzymujących oddech, ze zwróceniem uwagi na ryzyko urazu, a zwłaszcza ryzyko rozwoju stopy cukrzycowej (3).

Biguanidy

Metformina jest lekiem pierwszego rzutu w leczeniu cukrzycy typu 2 (3). Niewątpliwie jedną z wielu jej zalet jest małe ryzyko wystąpienia hipoglikemii, jednak mimo to u starszych osób może istnieć wiele czynników ograniczających stosowanie tego leku. Wydaje się, że wiek sam w sobie nie powinien być przeciwwskazaniem do stosowania metforminy (27), gdyż w kilku badaniach potwierdzono jej bezpieczeństwo u osób starszych (28, 29). Najczęstszym działaniem niepożądanym metforminy są zaburzenia żołądkowo-jelitowe, które występują u 20-30% pacjentów a u 5% są powodem zaprzestania leczenia. Metformina może powodować zmniejszenie apetytu i utratę masy ciała, co u starszych osób z wyniszczeniem nie jest korzystne (30). Głównym problemem ze stosowaniem metforminy u osób w podeszłym wieku jest postępująca z wiekiem redukcja czynności nerek i związane z nią ryzyko wystąpienia kwasicy mleczanowej w wyniku kumulacji leku w organizmie. Zgodnie z zaleceniami Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego metformina nie po-

winna być stosowana, gdy wartość eGFR jest mniejsza niż 60 ml/min/1,73 m², jednak w piśmiennictwie nie ma zgodności co do stopnia niewydolności nerek, przy którym leku nie należy stosować. Niektóre wytyczne zalecają odstawienie metforminy dopiero przy klirensie kreatyniny 30 ml/min/1,73 m², natomiast dopuszczają jej podawanie ze zwiększoną uwagą lub w mniejszych dawkach (<1000 mg/dobę) pacjentom z klirensem 30-50 ml/min/1,73 m² (30, 31).

Niemniej jednak przed rozpoczęciem leczenia metforminą i po 4 tygodniach od jego rozpoczęcia należy oznaczyć stężenie kreatyniny w surowicy; badanie powtarzać 1-2 razy w roku, o ile w czasie między badaniami nie wystąpią dodatkowe objawy sugerujące niewydolność nerek (32). Stosowanie metforminy powinno zostać przerwane również w przypadku wystąpienia stanów sprzyjających hipoksji tkankowej jak ostry zawał serca, zaawansowana niewydolność serca, niewydolność oddechowa czy posocznica. Przeciwwskazaniem do stosowania leku są też choroby wątroby.

Inhibitory alfa-glukozydazy

Zaletą akarbozy podobnie jak metforminy jest brak ryzyka wystąpienia hipoglikemii w trakcie monoterapii, jednak dużą wadę stanowią częste działania niepożądane z przewodu pokarmowego (wzdęcia, gazy, biegunka) ograniczające jej stosowanie szczególnie u osób w starszym wieku. Należy również zdawać sobie sprawę, z mniejszej siły działania hipoglikemizującego akarbozy w porównaniu z innymi grupami leków (30). Inhibitory alfa-glukozydazy są skuteczne głównie w obniżaniu glikemii popokarmowej (30, 33), mogą być też pomocne w przypadku występowania poposiłkowych epizodów hipoglikemii reaktywnej (34) i hipotensji predysponujących do utrat przytomności, upadków, nasilenia dławicy piersiowej oraz zaburzeń przepływu mózgowego (35, 36). Przeciwwskazania do stosowania akarbozy obejmują głównie schorzenia układu pokarmowego w tym nasilone zaparcia, zaawansowaną niewydolność nerek, a więc choroby częste w wieku podeszłym (13).

Tiazolidynodiony

Rosiglitazon, jedyny przedstawiciel tiazolidynodionów na rynku polskim, we wrześniu 2010 roku został wycofany z użycia przez Europejską Agencję Leków (European Medicines Agency) z uwagi na zwiększone ryzyko zawału serca i niewydolności serca w wyniku jego stosowania (37). W związku z powyższym ta grupa leków nie będzie omawiana w niniejszym opracowaniu.

Leki zwiększające wydzielanie insuliny

Pochodne sulfonilomocznika, zgodnie z zaleceniami PTD, mogą być lekami pierwszego wyboru u osób bez nadwagi z zachowaną funkcją komórek beta (3). Najistotniejszym problemem stosowania tych leków u osób wieku podeszłym jest zwiększone ryzyko hipoglikemii. Starsze osoby leczone

pochodnymi sulfonilomocznika w ciągu roku mają o 36% wyższe ryzyko hipoglikemii w porównaniu z młodszymi (30, 38). Do czynników ryzyka ciężkiej hipoglikemii należą: upośledzenie czynności nerek, jednoczesne przyjmowanie leków zwiększających insulinowrażliwość (metformina, tiazolidynodiony) lub insuliny, niedawny wypis ze szpitala, wiek > 60 lat, dieta niskokaloryczna, przyjmowanie dużej ilości leków (powyżej pięciu) (30).

Pochodne sulfonilomocznika są metabolizowane w wątrobie, a ich aktywne metabolity są wydalane przez nerki lub drogi żółciowe, tak więc u osób z upośledzoną czynnością nerek lub wątroby ryzyko hipoglikemii istotnie wzrasta. Rozpoczynając leczenie pochodną sulfonilomocznika, poza oceną funkcji nerek i wątroby, należy pamiętać, aby ze szczególną uwagą monitorować objawy hipoglikemii. U osób starszych wskazane jest rozpoczęcie leczenia od małych dawek oraz unikanie preparatów długodziałających (3). Wytoczne Kanadyjskiego Towarzystwa Diabetologicznego (Canadian Diabetes Association) rekomendują stosowanie gliklazydu i glimepirydu zamiast gliburydu (glibenkalmidu) (39). The European Union Geriatric Society u osób starszych z cukrzycą i ryzykiem hipoglikemii umiarkowanym (upośledzenie funkcji nerek, niedawna hospitalizacja) i dużym (wcześniejsze epizody hipoglikemii, pacjenci osłabieni z wieloma chorobami towarzyszącymi, rezydenci domów opieki) preferuje stosowanie gliklazydu nad gliburydem (glibenklamidem) i glimepirydem (27).

Glinidy (w Polsce zarejestrowany jest repaglinid – NovoNorm) są lekami krótkodziałającymi (czas półtrwania 60-90 min) (38). Nie istnieją specyficzne przeciwwskazania do ich stosowania u osób starszych (3), jednak w naszym kraju nie jest to zbyt popularna grupa leków z uwagi na cenę. W związku z krótkim okresem półtrwania repaglinid musi być przyjmowany kilka razy dziennie, co może pogarszać współpracę ze starszą osobą. Glinidy mogą się okazać szczególnie przydatne dla osób jadających nieregularnie oraz z hiperglikemią poposiłkową. Lek powinien być przyjmowany bezpośrednio przed posiłkiem, możliwe jest również stosowanie w czasie posiłku lub bezpośrednio po nim. Dawkę można modyfikować w zależności od wielkości posiłku. Należy też pamiętać, że przypadkowe przyjęcie leku lub pominięcie posiłku wiąże się z dużym ryzykiem hipoglikemii. Repaglinid jest metabolizowany w wątrobie i wydalany głównie z żółcią. Stężenie leku pozostaje stabilne u chorych z upośledzeniem funkcji nerek z wyłączeniem ich skrajnej niewydolności (klirens kreatyniny < 5 ml/min) (30).

Leki wpływające na układ inkretynowy

Terapia oparta na inkretynach stanowi nową formę leczenia cukrzycy i podlega obecnie bacznej obserwacji oraz ocenie pod kątem działań niepożądanych. W naszym kraju jest to nier refundowana grupa leków, tak więc cena stanowi istotne ograniczenie w ich stosowaniu u osób w podeszłym wieku.

Eksenatyd jest preparatem podawanym pozajelitowo, doświadczenia z jego stosowaniem są jeszcze niewielkie. Brak jest specyficznych badań dotyczących stosowania eksenatydu u osób w starszym wieku (40). Lek opóźnia opróżnianie żołądka, co jest związane z utratą masy ciała, częstym występowaniem nudności, jak również może prowadzić do zmian we wchłanianiu innych preparatów. Wydaje się więc, że nie jest to dobra opcja terapeutyczna dla starszych, wątłych osób, z wieloma chorobami towarzyszącymi (30, 38). Dodatkowym problemem dla starszej osoby może być wykonywanie iniekcji, chociaż lek jest dostępny w formie peny, co zwiększa wygodę dawkowania i podawania preparatu (38).

Eksenatyd jest wydalany głównie przez nerki i jego stosowanie jest niewskazane u pacjentów z klirensem kreatyniny < 30 ml/min, chociaż przy klirensie > 30 ml/min modyfikacja dawki nie jest wymagana. Wydaje się również, że zmiana dawki nie jest konieczna w przypadku upośledzenia funkcji wątroby, chociaż nie przeprowadzono badań w populacji takich pacjentów (38).

Gliptyny – inhibitory DPP-4 (dipeptydylo-peptydaza 4) są preparatami doustnymi. Na rynku polskim dostępne są: sitagliptyna, wildagliptyna, saksagliptyna. W porównaniu z eksenatydem wydają się mieć marginalny wpływ na spowalnianie opróżniania żołądka, brak wpływu na uczucie sytości, neutralny wpływ na masę ciała (41). Jest to grupa leków efektywnie obniżająca glikemię z jednoczesnym minimalnym ryzykiem wystąpienia hipoglikemii (40, 42, 43). W przypadku wildagliptyny stosowanej u osób w starszym wieku, wykazano podobną efektywność w redukcji glikemii na czczo oraz HbA_{1c} jak u osób młodszych, przy jednoczesnej dobrej tolerancji i rzadkich epizodach hipoglikemii (44).

Gliptyny są wydalane głównie przez nerki, tak więc w przypadku ich niewydolności konieczna jest modyfikacja dawkowania. Sitagliptyna w dawce zredukowanej do 25-50 mg/dobę była bezpieczna i skuteczna u pacjentów w starszym wieku ze współistniejącą umiarkowaną, jak również skrajną niewydolnością nerek wymagającą stosowania hemodializy (45).

W badaniach klinicznych z zastosowaniem 100 mg wildagliptyny raz dziennie obserwowano wzrost aktywności transaminaz, dlatego też w czasie terapii tym preparatem należy monitorować funkcję wątroby i nie stosować leku u chorych z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (46). W niedawno przeprowadzonej dużej metaanalizie nie wykazano wzrostu częstości występowania incydentów sercowych i mózgowych u osób stosujących wildagliptynę w tym również po 65. r.ż. (47), aczkolwiek nie zaleca się stosowania preparatu u chorych z niewydolnością serca III-IV stopnia wg NYHA, natomiast u chorych z I-II stopniem niewydolności zastoinowej należy zachować ostrożność (32).

Ekspresję DPP-4 wykazano w błonach komórkowych różnych tkanek organizmu. Enzym wykazuje nie tylko aktywność proteolityczną, ale również pobudza limfocyty T, tak więc hamowanie jego aktywności może być związane z osłabieniem odporności. W przeglą-

dzie 25 badań, w których wzięło udział 12 864 osób leczonych inhibitorami DPP-4 stwierdzono istotny wzrost częstości różnych rodzajów infekcji u stosujących sitagliptynę. Wzrost częstości infekcji u stosujących wildagliptynę był niezamienny statystycznie (46). Problem ten wymaga dalszych badań i obserwacji, jednak dla starszych osób z chorobami przewlekłymi może mieć bardzo istotne znaczenie.

Insulina

Insulinoterapia jest związana z przyrostem masy ciała oraz największym ryzykiem hipoglikemii spośród wszystkich leków stosowanych w leczeniu cukrzycy (30). Dodatkowo, w związku z koniecznością wykonywania iniekcji, starsze osoby mogą postrzegać ją jako uciążliwą. Należy zdawać sobie sprawę, że aby ten sposób leczenia był bezpieczny konieczne są: zachowanie prawidłowych funkcji poznawczych, dobry wzrok oraz odpowiednia sprawność manualna. Jeżeli któryś z powyższych czynników zawodzi, codzienne wstrzyknięcia muszą być wykonywane lub nadzorowane przez opiekunów (30, 38). W związku z powyższymi ograniczeniami, insulinoterapia u osób w podeszłym wieku powinna być wdrażana tylko wówczas jeżeli nie można osiągnąć celów terapeutycznych przy pomocy innych metod leczenia, jednak nie należy też zwlekać z jej rozpoczęciem jeżeli są ku temu wskazania (3).

Nie istnieją specyficzne wskazania lub przeciwwskazania w zakresie insulinoterapii u osób w starszym wieku (3). Ten sposób leczenia może być konieczny z uwagi na istniejące przeciwwskazania do stosowania preparatów doustnych, postępującą niewydolność komórek beta wysp trzustkowych lub też konieczność osiągnięcia odpowiedniej kontroli glikemii. Wdrażając insulinę do leczenia u osoby w podeszłym wieku należy wybierać preparaty o najmniejszym ryzyku hipoglikemii (3). Pomocne mogą być tu analogi insulinowe. Nie należy też zapominać o terapii skojarzonej insuliną i lekami doustnymi. Wykazano, że jedno wstrzyknięcie insuliny bazalnej np. glarginy dołączone do preparatów doustnych jest dobrze akceptowaną, bezpieczną i skuteczną formą leczenia dla starszej osoby (49), niemniej jednak wiek nie jest przeciwwskazaniem do intensywnej insulinoterapii (3).

Należy pamiętać, że zapotrzebowanie na insulinę u osób w starszym wieku może się zmniejszać w miarę upływu czasu, co jest związane z pogarszającą się funkcją nerek i upośledzeniem nerkowego metabolizmu insuliny, a u niektórych z niedożywieniem i zmniejszeniem insulinooporności (50). Starsze osoby mają tendencję do jedzenia większych posiłków w godzinach porannych a nie wieczornych, co należy brać pod uwagę ustalając wieczorną dawkę insuliny (50). U części chorych w zaawansowanym wieku (> 80 lat) może być skuteczne podawanie małych dawek insuliny krótkodziałającej przed głównymi posiłkami, bez jednoczesnego stosowania insuliny o przedłużonym czasie działania (bazowej) (3).

PODSUMOWANIE

Pomimo że cukrzyca jest częstym problemem medycznym występującym u osób w starszym wieku, jej diagnostyka i leczenie stanowi duże wyzwanie w tej populacji pacjentów. Nowoczesna opieka diabetologiczna oparta jest na wynikach dużych badań klinicznych, w których wykazano korzyści z intensywnej kontroli glikemii, ciśnienia tętniczego i lipemii. Mimo to nie jest oczywiste, czy obowiązujące standardy leczenia chorych z cukrzycą powinny mieć zastosowanie dla pacjentów po 65. r.ż. Populacja osób starszych jest grupą bardzo niejednorodną biorąc pod uwagę takie czynniki jak długość trwania cukrzycy i jej powikłania, choroby towarzyszące oraz stan ogólny. Duże badania kliniczne nie uwzględniają tej heterogenności, a osoby starsze są często z nich wykluczane.

Cele terapeutyczne dla osób starszych powinny być zindywidualizowane, a ustalając strategię postępowania należy brać pod uwagę wszystkie choroby towarzyszące, stosowane leki oraz sytuację życiową danego pacjenta. Nadrzędnym celem leczenia cukrzycy u osób po 65. r.ż. jest dążenie do poprawy lub przynajmniej utrzymania dotychczasowej jakości życia. Kontrola glikemii musi być prowadzona bardzo rozważnie ze zwróceniem szczególnej uwagi na interakcje lekowe oraz możliwość wystąpienia działań niepożądanych, a zwłaszcza hipoglikemii. Włączając leczenie hipoglikemizujące należy zawsze pamiętać o możliwości istnienia niewydolności nerek oraz wątroby u danego pacjenta. Konieczne są dalsze badania z udziałem osób po 65. r.ż., które umożliwią opracowanie popartych dowodami wytycznych postępowania z chorymi na cukrzycę w starszym wieku.

PIŚMIENNICTWO

1. Kao H, Landefeld CS: Improving primary care for older patients: challenge for the aging century: comment on "practice redesign to improve care for falls and urinary incontinence". Arch Intern Med 2010; 170: 1772-73.
2. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas <http://www.diabetesatlas.org>
3. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2010. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. Diabetologia Praktyczna 2010; 11 (suppl A): A1-A47.
4. Elahi D, Muller DC: Carbohydrate metabolism In the elderly. Eur J Clin Nutr 2000; 54 (suppl 3): S112-S120.
5. Scheen AJ: Diabetes mellitus in the elderly: insulin resistance and/or impaired insulin secretion? Diabetes Metab 2005; 31: 5S27-5S34.
6. Laugero KD, Falcon LM, Tucker KL: Relationship between perceived stress and dietary and activity patterns in older adults participating in the Boston Puerto Rican Health Study. Appetite 2010; 56 (1): 194-204.
7. Gama R, Medina-Layachi N, Ranganath L et al.: Hyperproinsulinaemia in elderly subjects: evidence for age-related pancreatic beta-cell dysfunction. Ann Clin Biochem 2000; 37: 367-71.
8. Iozzo P, Beck-Nielsen J, Laakso M et al.: Independent influence of age on basal insulin secretion in non-diabetic humans.

- European Group for the Study of Insulin Resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 863-68.
9. Chang AM, Smith MJ, Galecki AT et al.: Impaired beta-cell function in human aging: response to nicotinic acid-induced insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 3303-09.
 10. Jumpertz R, Thearle MS, Bunt JC et al.: Assessment of non-insulin-mediated glucose uptake: association with body fat and glycemic status. *Metabolism* 2010; 59: 1396-401.
 11. Meneilly GS, McIntosh CH, Pederson RA et al.: Effect of glucagon-like peptide 1 on non-insulin-mediated glucose uptake in the elderly patient with diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24: 1951-56.
 12. Selvin E, Coresh J, Brancati FL: The Burden and Treatment of Diabetes in Elderly Individuals in the U.S. *Diabetes Care* 2006; 29: 2415-19.
 13. Górska-Ciebiada M, Ciebiada M, Barylski M, Loba J: Cukrzyca u osób w wieku podeszłym w świetle nowych wytycznych Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. *Geriatría* 2009; 3: 228-33.
 14. American Diabetes Association. *Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus*. *Diabetes Care* 2010; 33 (suppl 1): S62-S69.
 15. Rodríguez A, Muller DC, Engelhardt M et al.: Contribution of impaired glucose tolerance in subjects with the metabolic syndrome: Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Metabolism* 2005; 54: 542-47.
 16. Hornick T, Aron DC: Managing diabetes in the elderly: go easy, individualize. *Cleve Clin J Med* 2008; 75: 70-78.
 17. Morley JE: Diabetes mellitus: A major disease of older persons. *The Journals of Gerontology* 2000; 55A: 255-56.
 18. Pietropaolo M, Barinas-Mitchell E, Pietropaolo SL et al.: Evidence of islet cell autoimmunity in elderly patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2000; 49: 32-38.
 19. Meneilly GS, Cheung E, Tuokko H: Counterregulatory hormone responses to hypoglycemia in the elderly patient with diabetes. *Diabetes* 1994; 43: 403-10.
 20. Bremer JP, Jauch-Chara K, Hallschmid M et al.: Hypoglycemia unawareness in older compared with middle-aged patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32: 1513-17.
 21. Alagiakrishnan K, Mereu L: Approach to managing hypoglycemia in elderly patients with diabetes. *Postgrad Med* 2010; 122: 129-37.
 22. Qaseem A, Vijan S, Snow V et al.: Glycemic control and type 2 diabetes mellitus: the optimal hemoglobin A1c targets. A guidance statement from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2007; 147: 417-22.
 23. Brown AF, Mangione CM, Saliba D et al.: Guidelines for improving the care of the older person with diabetes mellitus. *J Am Geriatr Soc* 2003; 51(Suppl 5): S265-80.
 24. Nouwen A, Winkley K, Twisk J et al.: Type 2 diabetes mellitus as a risk factor for the onset of depression: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia* 2010; 53: 2480-86.
 25. Roberts SB, Rosenberg: Nutrition and aging: changes in the regulation of energy metabolism with aging. *Physiol Rev* 2006; 86: 651-67.
 26. Elsayy B, Higgins KE: Physical activity guidelines for older adults. *Am Fam Physician* 2010; 81: 55-59.
 27. European Diabetes Working Party for Older People 2001-2004. *Clinical Guidelines for Type 2 Diabetes Mellitus*. http://instituteofdiabetes.org/wpcontent/themes/IDOP/other/diabetes_guidelines_for_older_people.pdf
 28. Ito H, Ohno Y, Yamauchi T et al.: Efficacy and safety of metformin for treatment of type 2 diabetes in elderly Japanese patients. *Geriatr Gerontol Int* 2011; 11: 55-62.
 29. Lin YC, Lin LY, Wang HF et al.: Fasting plasma lactate concentrations in ambulatory elderly patients with type 2 diabetes receiving metformin therapy: a retrospective cross-sectional study. *J Chin Med Assoc* 2010; 73: 617-22.
 30. Caya D, Boyd C, Durso SC: Individualising Therapy for Older Adults with Diabetes Mellitus. *Drugs Aging* 2007; 24: 851-63.
 31. Abbatecola AM, Paolisso G, Corsonello A et al.: Antidiabetic oral treatment in older people: does frailty matter? *Drugs Aging* 2009; 26 (Suppl 1): 53-62.
 32. Medycyna Praktyczna Indeks Leków <http://indeks.mp.pl/leki>
 33. Hsieh CJ: Acarbose reduces the risk of pre-lunch hypoglycemia in elderly people with diabetes eating rice porridge for breakfast. *Diabetes Res Clin Pract* 2010; 89: e66-68.
 34. Tamura Y, Araki A, Chiba Y et al.: Postprandial reactive hypoglycemia in an oldest-old patient effectively treated with low-dose acarbose. *Endocr J* 2006; 53: 767-71.
 35. Shibao C, Gamboa A et al.: Acarbose, an alpha-glucosidase inhibitor, attenuates postprandial hypotension in autonomic failure. *Hypertension* 2007; 50: 54-61.
 36. Jian ZJ, Zhou BY: Efficacy and safety of acarbose in the treatment of elderly patients with postprandial hypotension. *Chin Med J (Engl)* 2008; 121: 2054-59.
 37. European Medicines Agency recommends suspension of Avandia, Avandamet and Avaglim. Anti-diabetes medication to be taken off the market. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2010/09/WC500096996.pdf.
 38. Neumiller JJ, Setter SM: Pharmacologic management of the older patient with type 2 diabetes mellitus. *Am J Geriatr Pharmacother* 2009; 7: 324-42.
 39. Canadian Diabetes Association 2008 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada. <http://www.diabetes.ca/for-professionals/resources/2008-cpg/>
 40. Abbatecola AM, Maggi S, Paolisso G: New approaches to treating type 2 diabetes mellitus in the elderly: role of incretin therapies. *Drugs Aging* 2008; 25: 913-25.
 41. Walicka M, Czerwińska E, Marciniowska-Suchowierska E: Leczenie cukrzycy typu 2 z wyłączeniem insuliny. *Postępy Nauk Medycznych* 2009; 22: 355-63.
 42. Scheen AJ: Pharmacokinetics of dipeptidylpeptidase-4 inhibitors. *Diabetes Obes Metab* 2010; 12: 648-58.
 43. Halimi S, Raccach D, Schweizer A et al.: Role of vildagliptin in managing type 2 diabetes mellitus in the elderly. *Curr Med Res and Opin* 2010; 26: 1647-56.
 44. Pratlery RE, Rosenstock J, Pi-Sunyer FX et al.: Management of type 2 diabetes in treatment-naive elderly patients: benefits and risks of vildagliptin monotherapy. *Diabetes Care* 2007; 30: 3017-22.
 45. Chan JC, Scott R, Arjona Ferreira JC et al.: Safety and efficacy of sitagliptin in patient with type 2 diabetes and chronic renal insufficiency. *Diabetes Obes Metab* 2008; 10: 545-55.
 46. Keating GM: Vildagliptin: a review of its use in type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2010; 70: 2089-112.
 47. Schweizer A, Dejager S, Foley JE et al.: Assessing the cardiovascular safety of vildagliptin: meta-analysis of adjudicated events from a large Phase III type 2 diabetes population. *Diabetes Obes Metab* 2010; 12: 485-94.
 48. Richter B, Bandeira-Echtler E, Bererhoff K et al.: Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Collaboration*. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; (2): CD006739.
 49. Janka HU, Plewe G, Busch K: Combination of oral antidiabetic agents with basal insulin versus premixed insulin alone in randomized elderly patients with type 2 diabetes mellitus. *J Am Geriatr Soc* 2007; 55: 182-88.
 50. Vischer UM, Bauduceau B, Bourdel-Marchasson I et al.: for the Alfediam/SFGG French-Speaking Group for Study of Diabetes in the Elderly. A call to incorporate the prevention and treatment of geriatric disorders in the management of diabetes in the elderly. *Diabetes Metab* 2009; 35: 168-77.

otrzymano/received: 31.03.2011
zaakceptowano/accepted: 20.04.2011

Adres/address:
*Magdalena Walicka
Klinika Medycyny Rodzinnej,
Chorób Wewnętrznych i Chorób Metabolicznych Kości
Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego
SPSK im. Prof. W. Orłowskiego
ul. Czerniakowska 231, 00-416 Warszawa
tel.: (22) 628-69-50, fax: (22) 622-79-81
e-mail: m_walicka@wp.pl