

РАЗПРОСТРАНЕНИЕТО НА ЗАХАРЕН ДИАБЕТ ТИП 2 при възрастните хора се увеличава с напредването на възрастта. Глобалното разпространение при хора на възраст между 60 и 79 години е 18.6%, което е повече от 134.6 млн. души и представлява 35% от всички случаи на ЗД тип 2 при възрастни пациенти. Поради уникалните характеристики на възрастните хора със ЗД тип 2, терапевтичната стратегия и фокусът трябва да бъдат съобразени с това население. Като цяло, подходящи терапевтичните цели за по-възрастни пациенти със ЗД тип 2 трябва да бъдат определени въз основа на цялостна оценка на познанието, функционалния статус, съпътстващите заболявания, включително сърдечно-съдов риск и налични гериатрични синдроми. В този обзор ние представяме специфичните характеристики на различните класове инжекционни хипогликемизиращи средства при ЗД тип 2 в напреднала и старческа възраст, които трябва да бъдат взети под внимание за постигане целите на лечението.

ИНЖЕКЦИОННА ТЕРАПИЯ ПРИ ЗАХАРЕН ДИАБЕТ ТИП 2 В СТАРЧЕСКА И НАПРЕДНАЛА ВЪЗРАСТ

Инсулинови режими и GLP-1



**г-р Павел
Е. Станчев,
проф. г-р Мария М.
Орбецова,
г-р Елена А. Бечева**

Клиника по
ендокринология
и болести на
обмяната, УМБАЛ
„Св. Георги“,
МУ-Пловдив

Ключови думи:
захарен диабет
тип 2, напреднала
и старческа
възраст,
инжекционни
средства

Клиничните насоки препоръчват придържане към нива на гликиран хемоглобин (HbA1c) по-малко от 7.0% за повечето пациенти със захарен диабет тип 2. При затегнат гликемичен контрол може да има ползи за някои възрастни пациенти със ЗД тип 2, като достигането ниво на HbA1c под 7.0% при други може да доведе до по-голяма тежест на лечението, по-висока цена, повече нежелани лекарствени реакции и повишен риск от хипогликемия. Пациенти със сложни здравословни проблеми, ограничаващи продължителността на живота, в напредналата възраст е малко ве-

роятно да се възползват от строг гликемичен контрол и е по-вероятно да бъде навреден от него в сравнение с по-млади, по-здравни пациенти. Вместо това American Geriatrics Society (AGS) препоръчва насочване към ниво на HbA1c от 7.0% до 7.5% при здрави възрастни пациенти с очаквана по-дълга продължителност на живота, 7.5% до 8.0% при възрастни с умерена коморбидност и очаквана продължителност на живота по-малка от 10 години, и 8.0% до 9.0% при пациенти с множество съпътстващи заболявания и по-кратка очаквана продължителност на живота.

Лечение с инсулин – инсулинови режими

С изчерпване на ендогенния инсулин, пероралните средства стават неефективни и може да се наложи употреба на инсулин. Голямо обсервационно проучване показва, че пациенти, използващи само инсулин за контрол на захарен диабет тип 2, е много по-вероятно да използват спешна помощ, отколкото пациентите, използващи перорални антидиабетни средства⁽¹⁾.

Инсулиновата терапия е неизбежна, когато β -клетките са тежко увредени поради напреднала и старческа

възраст или дълготраен ЗД тип 2. Ранното използване на инсулин може да намали глукотоксичността и да възстанови функцията на β -клетките^[2]. Инсулинът обаче често е недостатъчно използван при пациенти в напреднала и старческа възраст поради притеснения относно хипогликемия, заблуди за инсулина, социална стигма, фобия от убождане, сложност на инжекционните умения, ниска адаптация и капацитет, а освен това и от натрупана клинична инерция във времето^[3].

Преди да започнете инсулинова терапия при възрастни пациенти е необходима цялостна оценка на психосоциалните бариери, функционален статус (т.е. зрителна острота и сърчност), когнитивно състояние, за да се гарантира безопасността, съответно и ефективност на употребата на инсулин^[3].

Конвенционални NPH и бързодействащи инсулини не се препоръчват поради променлива бионаличност и нефизиологична фармакокинетика, която поставя пациентите в по-висок риск от хипогликемия^[3].

Дългодействащите инсулини деглудек, гларжин и детемир са по-безопасен избор, отколкото NPH при възрастни пациенти със ЗД тип 2 поради по-ниския риск от хипогликемия, особено нощна хипогликемия, която може да допринесе за сърдечно-съдова заболеваемост и падания^[4]. Инсулин деглудек води до по-малко хипогликемии от инсулин гларжин дори при пациенти с диабет с голяма продължителност, предвид и по-слабата реакция на контраинсуларните хормони^[5].

За пациенти в напреднала и старческа възраст със ЗД тип 2, с неадекватно контролирана хипергликемия,

пациентите с ранни комбинации с базален инсулин имат по-добър гликемичен контрол и по-малко хипогликемии, отколкото при пациентите с титриране на перорални антидиабетни средства^[6].

Инсулинов режим веднъж дневно също беше по-предпочитан от по-възрастното население, отколкото по-често дозиране на перорални медикаменти^[7].

Прандиална инсулинова добавка в базал-болус режим или предварително смесен инсулин може да е подходящ при силно подобрени пациенти в напреднала възраст с добър функционален резерв^[3].

Разумната употреба на инсулин като допълнителна терапия може да подобри психичното здраве, качество на живот, социално функциониране, удовлетвореност от лечението и напрежение на болногледачите при пациенти със захарен диабет тип 2 в напреднала възраст с лош гликемичен контрол^[8].

При пациенти с повишен риск от хипогликемия е по-подходяща употребата на базален инсулин (добавен обикновено към пероралната терапия), вместо базално-болусен режим или инсулинова микстура^[9].

Резултати от проучването APOLLO разкриват, че еднократна доза базален инсулин гларжин, когато се използва в комбинация с перорално понижавачи глюкозата средства е също толкова ефективен при пациенти със ЗД тип 2, както три пъти дневно приложение на прандиален инсулин лиспро при намаляване на HbA1c и е свързан със значително по-нисък риск от хипогликемия, по-малко наддаване на тегло и по-голямо подобряване на удовлетвореността от лечението^[10].

Комплексните базално-болусни инсулинови режими с многократни инжектирания, може да не са подходящи за покриване на базалните и прандиалните изисквания при възрастни хора с когнитивни, визуални увреждания или нарушена сърчност^[11], както и са свързани с повишен риск от хипогликемия. Опростяване на инсулиновите режими за възрастни хора със ЗД тип 2 може да бъде сложен и продължителен процес.

В обобщение, настоящият типичен клиничен курс в терапията на ЗД тип 2 при пациенти в старческа и напреднала възраст включва започване на базално лечение с инсулин преди добавянето на прандиален или болусен инсулин. Базално-болусни режими, при които пациентите приемат веднъж базален инсулин или два пъти дневно и болусен инсулин преди всяко хранене, сега се разглежда като последния ред в терапевтичната стратегия. И все пак, дори с използването на интензивно базално-болусно лечение с инсулин, постигането на гликемичните цели често е ограничено поради неадекватно титриране на инсулиновите дозировки и поради опасения относно рисковете от хипогликемия и покачване на телесно тегло. В тази обстановка идеалният режим на лечение с инсулин ще бъде този, който води до постигане на добър гликемичен контрол, с ниска честота на хипогликемия и непокачване на телесното тегло. В клиничната практиката при пациенти в старческа и напреднала възраст на инсулинолечение, наличието на лош гликемичен контрол или рязко влошаване на контрола винаги трябва да се наблюдава и проблемите с техника на инжектиране или дисфункция на инжектиращи устройства.

Лечение с GLP-1 агонисти/аналози (RA)

Този клас лекарства действат върху GLP-1 рецептора директно с дълга продължителност поради своята устойчивост на разграждане от DPP-4. GLP-1 рецепторните агонисти/аналози (RA) са ефективни в подобряването на гликемичния контрол и са с добра поносимост, без да се увеличава рискът от хипогликемия при по-възрастни пациенти^[12]. В допълнение към хипогликемизиращите ефекти, GLP-1 рецепторните агонисти забавят изпразването на стомаха и увеличават ситостта, което води до загуба на тегло, по-специално намаляване на подкожната мастна маса^[13]. Лираглутид също води до леко намаляване на висцералната мастна тъкан при пациенти на терапия с пиоглитазон^[13]. Както лираглутид, така и екзенатид подобряват едновременно неалкохолната чернодробна стеатозна болест^[14].

Доказателствата за тяхното действие върху мускулната маса все още липсва. Въпреки това, точно както DPP4 инхибиторите, ефектът на GLP-1 рецептор агонистите по отношение на редукцията на гликиран хемоглобин е в обратна зависимост с продължителност на диабета, т.е. до запазване на функцията на β -клетките^[15]. Предвид тези характеристики GLP-1 рецепторните агонисти биха могли да бъдат от полза за затлъстелите диабетици, ако се използват в началото на хода на захарния диабет^[16]. Въпреки това тяхното намаляване на телесното тегло и стомашно-чревни странични ефекти могат да бъдат вредни за крехките пациенти в старческа и напреднала възраст, с лош калориен прием и лошо хранително

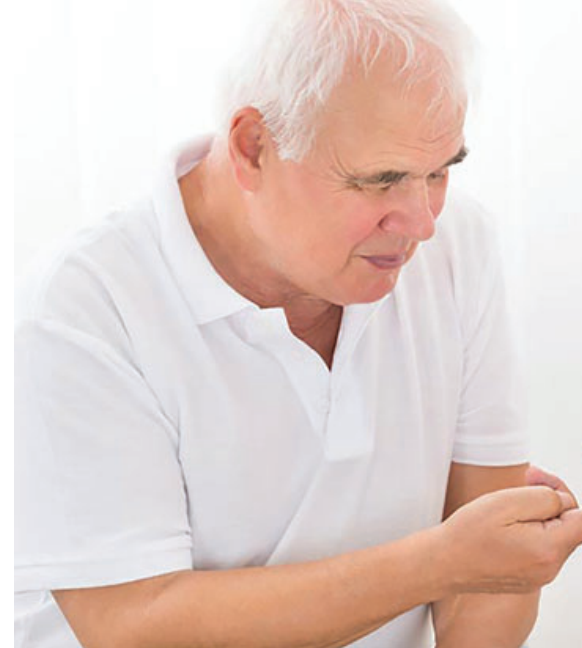
състояние^[17]. Тези медикаменти трябва да се използват с повишено внимание при възрастни с диабет, които са подложени на непреднамерено лечение със загуба на тегло и които са недохранени или изложени на висок риск от недохранване.

Метаболизмът и екскрецията на лираглутид не са засегнати от бъбречно увреждане, дори при пациенти с краен стадий на бъбречно заболяване^[18]. Препоръки за употреба на лираглутид в пациенти с по-напреднало бъбречно увреждане са ограничени^[19]. Екзенатид се екскретира през бъбреците и не се препоръчва за употреба при тежко бъбречно увреждане или краен стадий на бъбречно заболяване^[20].

При пациенти в старческа и напреднала възраст със затлъстяване или когато имат лоша поносимост или липса на ефект от други антидиабетни медикаменти, приложението на GLP-1 агонисти/аналози може да се разглежда като терапия от втора и трета линия^[21].

Лираглутид е дългодействащ GLP-1 аналог и може да се прилага подкожно веднъж дневно. В сравнение с екзенатид, лираглутид се понася по-добре, има по-добър гликемичен и липиден контрол, има по-добър ефект върху намаляване на телесното тегло. Докато загубата на телесно тегло е желана при хора с наднормено тегло или затлъстяване, тя може да бъде пагубна за немощни възрастни хора с нисък калориен прием и лош хранителен режим. Съобщени са единични случаи на остър панкреатит, който трябва да се има предвид при поява на остра или усилваща се коремна болка. Най-честият страничен ефект е гагене, което зависи от дозата и намалява с времето^[3].

След появата на предупреждение за



потенциална асоциация на GLP-1 аналозите с панкреатична неоплазия, са проведени две проучвания (ELIXA и LEADER), които не установяват значителни разлики в честотата на рак на панкреаса, съответно за ликсизенатид и лираглутид. Въпреки това Агенцията по храните и лекарствата (FDA) и Европейската агенция по лекарствата (EMA) все още оценяват безопасността на GLP-1 аналозите по отношение на панкреаса. Екзенатид, лираглутид и ликсизенатид биха могли да се предписват на пациенти с леко когнитивно увреждане или ранна болест на Алцхаймер поради наличието на данни за невропротективните им ефекти^[22].

GLP-1 агонистите са по-ефективни от DPP4 инхибиторите, но са инжекционни средства, което намалява ентусиазма за употребата им от по-възрастни пациенти. Има по-нови медикаменти – дулаглутид, семаглутид, които се инжектират веднъж седмично и може да се прилагат от болногледач^[23].

Комбинирана терапия – GLP-1 RA и базален инсулин

Един от механизмите, чрез които GLP-1 RA постигат добър гликемичен контрол е чрез стимулиране на бета-клетъчната инсулинова се-



креция^[24]. Вследствие на това при лечение с GLP-1 RA при пациенти с набелязана бета-клетъчна недостатъчност няма да се постигне достатъчна инсулинова секреция, като по този начин се намалява ефикасността на този подход при пациенти с напреднало заболяване. Всъщност проучванията показват, че тази по-голяма продължителност на диабета и тежкия дефицит на инсулин, са свързани с намалена ефикасност на по-дългодействащите GLP-1 RA^[25], което е особено важно при възрастните хора, които могат да имат дългогодишна болест.

Предвид това комбинацията от GLP-1 RA с базален инсулин остава логичен подход към терапията на ЗД2, основан на допълнителните ефекти на тези два агента. Инсулинът действа предимно върху плазмена глюкоза на гладно чрез увеличаване на периферното глюкозно поглъщане и инхибиране на чернодробната продукция на глюкоза^[26].

Подходът за комбиниране на GLP-1 RA с базален инсулин преодолява бариерите за постигане на добър гликемичен контрол, който може да бъде свързан с тяхната индивидуална употреба в допълнение към справяне с редица многобройни патофизиологични процеси, които допринасят за развитието на захарен диабет тип 2. Когато се комбинира базален инсулин, който подобрява

плазмената глюкоза на гладно и е ефективен при пациенти с по-дълга продължителност на заболяването, GLP-1 RA осигурява подобрен гликемичен контрол, без повишен риск от хипогликемия.

Заклучение

Целта на гликемичния контрол при пациенти в напреднала и старческа възраст със ЗД тип 2 е фокусиран върху предотвратяването на нестабилност и запазване на функционалната независимост. Препоръки от насоки по света предлагат по-високи цели HbA1c, отколкото при по-младите диабетици. Доказателствата обаче показват, че по-добрият гликемичен контрол при възрастните диабетици е също толкова важен при поддържане на функционална независимост и познание с цел предотвратяване на хипогликемия при такива популации. Поради това безопасен процес на интензификация и избор на антидиабетни медикаменти с по-ниска гликемична вариабилност могат да постигнат тази цел. Последните разработки в инкретин-базираните терапии и дългодействащи аналози на инсулин следват този принцип и показват по-нисък риск от хипогликемия в сравнение с традиционните терапии като сулфанилурейни препарати и човешки инсулин. Някои комбинирани терапии демонстрират желани ефекти и са подходящи за по-възрастни пациенти със ЗД тип 2. Бъдещи проучвания са необходими, за да се изследва най-добрата комбинация от антидиабетни медикаменти за постигане на добър гликемичен контрол, безопасност и ефективност при пациенти в старческа и напреднала възраст. ■

Книгопис:

1. Solymár, M., Ivic, I., Balaskó, M., 2018. Metformin induces significant reduction of body weight, total cholesterol and LDL levels in the elderly – A meta-analysis. *PLoS ONE* 13. doi:10.1371/journal.pone.0207947.
2. Rosenstock J. Management of type 2 diabetes mellitus in the elderly: special considerations. *Drugs Aging*. 2001;18(1):31–44.
3. Soe K, Sacerdote A, Karam J, Bahtiyar G. Management of type 2 diabetes mellitus in the elderly. *Maturitas*. 2011;70(2):151–159.
4. Rosenstock J, Schwartz SL, Clark CM Jr, Park GD, Donley DW, Edwards MB. Basal insulin therapy in type 2 diabetes: 28-week comparison of insulin glargine (HOE 901) and NPH insulin. *Diabetes Care*. 2001;24(4):631–636.
5. Sorli C, Warren M, Oyer D, Mersebach H, Johansen T, Gough SC. Elderly patients with diabetes experience a lower rate of nocturnal hypoglycaemia with insulin degludec than with insulin glargine: a meta-analysis of phase IIIa trials. *Drugs Aging*. 2013;30(12):1009–1018.
6. Papa G, Fedele V, Chiavetta A, et al. Therapeutic options for elderly diabetic subjects: open label, randomized clinical trial of insulin glargine added to oral antidiabetic drugs versus increased dosage of oral antidiabetic drugs. *Acta Diabetol*. 2008;45(1):53–59.
7. Gomez-Peralta F, Carraminana-Barrera F, Felix-Redondo FJ, Fraile-Gomez J, Extreme Rescue Study Group. Glycaemic control in patients with type 2 diabetes switching from premixed insulin to long-acting basal insulin analogue plus oral antidiabetic drugs: an observational study. *Int J Clin Pract*. 2012;66(10):959–968.
8. Reza M, Taylor CD, Towse K, Ward JD, Hendra TJ. Insulin improves well-being for selected elderly type 2 diabetic subjects. *Diabetes Res Clin Pract*. 2002;55(3):201–207.
9. Sinclair, A., Morley, J.E., ... Lorig, K., 2012. 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. *Journal of the American Medical Directors Association* 13, 497–502. doi:10.1016/j.jamda.2012.04.012.
10. Bretzel RG, Nuber U, Landgraf W, Owens DR, Bradley C, Linn T. Once-daily basal insulin glargine versus thrice-daily prandial insulin lispro in people with type 2 diabetes on oral hypoglycaemic agents (APOLLO): an open randomised controlled trial. *Lancet*. 2008;371:1073–84.
11. American Diabetes Association. 12. Older adults: standards of medical care in diabetes—2019. *Diabetes Care*. 2019;42(Suppl 1):S139–47.
12. Ando Y. [Treatment strategy for elderly diabetic patient with insulin or GLP-1 receptor agonist]. *Nihon Rinsho*. 2013;71(11):1993–1998.
13. Suzuki D, Toyoda M, Kimura M, et al. Effects of liraglutide, a human glucagon-like peptide-1 analogue, on body weight, body fat area and body fat-related markers in patients with type 2 diabetes mellitus. *Intern Med*. 2013;52(10):1029–1034.
14. Fan H, Pan Q, Xu Y, Yang X. Exenatide improves type 2 diabetes concomitant with non-alcoholic fatty liver disease. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2013;57(9):702–708.
15. Ponzani P. Long-term effectiveness and safety of liraglutide in clinical practice. *Minerva Endocrinol*. 2013;38(1):103–112.
16. Pawaskar M, Li Q, Reynolds MW. Metabolic outcomes of elderly patient populations initiating exenatide BID versus insulin glargine in an ambulatory care setting. *Curr Med Res Opin*. 2012;28(6):991–997.
17. Neumiller JJ, Setter SM. Pharmacologic management of the older patient with type 2 diabetes mellitus. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2009;7(6):324–342.
18. Jacobsen LV, Hindsberger C, Robson R, Zdravkovic M. Effect of renal impairment on the pharmacokinetics of the GLP-1 analogue liraglutide. *Br J Clin Pharmacol*. 2009;68(6):898–905.
19. Davidson JA, Brett J, Falahati A, Scott D. Mild renal impairment and the efficacy and safety of liraglutide. *Endocr Pract*. 2011;17(3):345–355.
20. Giora CB, Nada E, Tartaglino B. Pharmacokinetics, safety, and efficacy of DPP-4 inhibitors and GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes mellitus and renal or hepatic impairment. A systematic review of the literature. *Endocrine*. 2014;46(3):406–419. 132.
21. Sinclair, A., Morley, J.E., ... Lorig, K., 2012. 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. *Journal of the American Medical Directors Association* 13, 497–502. doi:10.1016/j.jamda.2012.04.012.
22. Sesti, G., Antonelli Incalzi, R., ... Ferrara, N., 2018. Management of diabetes in older adults. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. doi:10.1016/j.numecd.2017.11.007.
23. Sircar, M., Bhatia, A., Munshi, M., 2016. Review of Hypoglycemia in the Older Adult: Clinical Implications and Management. *Canadian Journal of Diabetes*. doi:10.1016/j.cjcd.2015.10.004.
24. Drucker DJ. The biology of incretin hormones. *Cell Metab*. 2006;3:153–65.
25. Jones AG, McDonald TJ, Shields BM, for the PRIBA Study Group, et al. Markers of b-cell failure predict poor glycemic response to GLP-1 receptor agonist therapy in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2016;39:250–7.
26. Riddle M, Umpierrez G, DiGenio A, Zhou R, Rosenstock J. Contributions of basal and postprandial hyperglycemia over a wide range of A1C levels before and after treatment intensification in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2011;34:2508–14.