

Hipoglikémia időskorban: változatlan fontosságú, de egyre inkább megelőzhető szövődmény

Domboróczki Zsolt dr.,^{1,2,3} Kempler Péter dr.⁴

¹ Szent Lázár Megyei Kórház, Salgótarján

² Markhot Ferenc Oktatókórház, Eger

³ Vasútegészségügyi Szakrendelő, Miskolc

⁴ Semmelweis Egyetem, Belgyógyászati és Onkológiai Klinika, Budapest

Kulcsszavak

- antidiabetikumok
- biztonság
- DPP-4-gátlók
- hipoglikémia
- időskori diabétesz

Összefoglalás

A hipoglikémia-veszély csökkentése az antidiabetikumkezelés elsődleges biztonsági szempontja. Az életkor emelkedésével, a szellemi és fizikai képességek hanyatlásával, a társbetegségek és szövődmények halmozódásával növekszik a hipoglikémia-rizikó és annak mortalitása. Időskorban gyakori a tünetmentes, illetve atípusos jelentkezés, rendszerint dominálnak a neuroglykopenia miatti idegrendszeri tünetek. A beteg állapotának romlása esetén egyre inkább előtérbe kerül a hipoglikémiamentes terápia fontossága, és ennek érdekében a kezelés intenzitásának és komplexitásának mérséklése. Előnyt élveznek azok az antidiabetikumok, amelyek nem okoznak vércukoresést, inzulinbevezetés indikációja esetén a bázisinzulinanalóg-készítmények. A páciens adottságainak követése segíti a sérülékenységet, esendőséget és a hipoglikémia-hajlam felismerését. Kulcsfontosságú a beteg és családtagjainak, ellátóinak edukációja, a táplálkozás, életmód és segítség körülmekintő kialakítása.

Key words

- antidiabetic drugs
- DPP-4 inhibitors
- elderly diabetes
- hypoglycemia
- safety

Hypoglycemia in the elderly: of unchanged importance, but more preventable complication

Reducing hypoglycemia risk is the primary safety aspect of antidiabetic treatment. The probability of hypoglycemia and its mortality rise with increasing age, the decline of mental and physical abilities, and the accumulation of co-morbidities and complications. Asymptomatic or atypical presentation is common in the elderly, central nervous system symptoms due to neuroglycopenia usually predominate. If the patient's conditions worsen, our goal is to achieve hypoglycemia-free therapy, and for this purpose, to reduce the intensity and complexity of the treatment. Antidiabetics that do not cause drop in blood sugar are preferred, and if insulin is indicated, analogue basal insulin preparations represent the best solutions. Following the patient's characteristics helps to recognize vulnerability and frailty, as well as hypoglycemia tendency. Comprehensive education of the patient and her/his family members and caregivers, simultaneously careful planning of nutrition, lifestyle and assistance are of key importance.

AZ ÉLETKOR ÉS A HIPOGLIKÉMIA ELŐFORDULÁSÁNAK ÖSSZEFÜGGÉSE

A cukorbetegség prevalenciája az életkor emelkedésével növekszik, a hazai DIAB EPI vizsgálat adatai szerint a teljes lakosság körében 7,3%, 70 év felett 25% fölé emelkedik.¹ Széles körben elfogadott stádiumbesorolás alapján cukorbetegknél a hipoglikémia életkortól függetlenül 4 mmol/l alatti vércukrot jelent. Második súlyossági fokozata a 3 mmol/l alatti érték, a harmadik szint a súlyos, vagyis külső segítséget igénylő rosszullét. Bár az alacsony vércukor határértékei egyértelműek, értékelése során azonban nem közömbös a beteg naptári, különösen a biológiai életkora. A hipoglikémia időskori gyakorisága több tényező miatt alábecsült:

- kevés a pontos adat
- kisszámú standardizált vizsgálat eredményei állnak rendelkezésre
- az enyhe hipoglikémia gyakran rejtve marad, illetve nem tulajdonítanak neki jelentőséget
- atípusos tünetek nehezíthetik a felismerést.

A súlyos, külső segítséget, sürgősségi ellátást, hospitalizációt igénylő rosszullétek incidenciája pontosabban mérhető. Az Amerikai Diabetes Társaság felmérése szerint 1-es típusú cukorbetegknél a súlyos hipoglikémia

incidenciája 115–320/100 betegévnek, 2-es típusú diabéteszben 35–70/100 betegévnek bizonyult.²

A hipoglikémia előfordulásának gyakorisága függ a vizsgált betegcsoportok összetételétől és az alkalmazott terápiától. Egy, az Amerikai Egyesült Államokban végzett retrospektív adatbázis-elemzés adatai szerint közel húszezer 65 év feletti beteg között szulfonilureakezelés esetén 1,23 epizód/100 betegév, inzulinkezelés esetén 2,76 epizód/100 betegév volt a súlyos hipoglikémia gyakorisága, amit a vizsgálatban kórházi ellátást igénylő vagy a beteg halálát okozó esetként definiáltak. Az FDA becslése szerint 1998 és 2005 között a külső segítséget igénylő hipoglikémia előfordulása háromszorosára nőtt. A német DiaRegis regiszter prospektív adatai szerint 3347, átlag 66 év életkorú beteg egyéves utánkövetése során a hipoglikémia incidenciája 14,1% volt.³ Egy másik prospektív, az alapellátásban végzett obszervációs tanulmányban 3810 cukorbeteg 11%-a számolt be alacsony vércukor miatti rosszullétről, ez az arány 70 év felett 12,8%, 70 év alatt 9% volt. Az idős páciensek körében több volt a tünetmentes, de több volt a segítséget igénylő eset is.⁴ Végül idősotthonban végzett felmérés alapján az ápolat cukorbetegnek több mint 40%-a tapasztalt egy éven belül hipoglikémiát.⁵ Budnitz és munkatársainak 2012-ben publikált megfigyelése szerint idős betegek gyógyszerártalom

miatti sürgősségi ellátásának második leggyakoribb oka (az antikoaguláns és antitrombocita kezelés miatti vérzések után) az inzulin és orális antidiabetikumok okozta kóros mértékű vércukorcsökkenés⁶

A HIPOGLIKÉMIA RIZIKÓFAKTORAI

Időskorban máskülönben egészséges egyéneknél is csökken a hipoglikémiával szembeni hormonális ellenreguláció.⁷ Fokozza a hipoglikémia-hajlamot az életkor emelkedésével megjelenő szellemi és fizikai leépülés, gyengül a felismerés képessége, romlik a diétás és terápiás együttműködés. Különösen veszélyeztetett a kórházi ellátásra szoruló idős populáció. Hipoglikémiára hajlamosít a szomatikus állapot gyengülése, az izomtömegvesztés, vagyis a sarcopenia. Máj- és veseelégtelenség esetén a glükózraktárak kiürülése és a glükoneogenezis károsodása miatt romlik a hipoglikémia elhárítására irányuló biokémiai mechanizmus, amit tovább súlyosbíthat az alkalmazott gyógyszerek elhúzóódó clearance-éből adódó elnyújtott terápiás hatás. Növeli a hipoglikémia kockázatát a demencia és a depresszió is, mivel mindkét esetben nagy az elégtelen szénhidrátbevitel és a terápiás adherencia csökkenésének esélye. Nő a rizikó táplálkozás-, nyelés-, emésztési és felszívódási zavarok esetén, valamint nagyobb eséllyel lép fel hipoglikémia tartósan egyedül élő idős embereknél.⁸ Végül, de nem utolsósorban a táplálkozás mennyiségi és minőségi romlását eredményező rossz szociális körülmények miatt is romolhat a terápia biztonsága.⁹

Hipoglikémiára hajlamosít a hosszú ideje fennálló diabetes mellitus, az 1-es típusú kórforma, a magas glükózvariabilitás. Növelik a rizikót a már fennálló szövődmények, elsősorban a diabeteszes nephropathia. Külön jelentőséggel bír az autonóm neuropathia, mely a hipoglikémia felismerését és elhárítását is nehezítheti.¹⁰ Patomechanizmusában a szimpatikus és paraszimpatikus funkció csökkenésének egyaránt szerepe van, hiszen hiányozhatnak a figyelmeztető adrenerg és kolinerg tünetek, valamint elégtelen a vegetatív irányítás alatt zajló ellenreguláció. A hipoglikémia hajlamosító tényezői közé tartoznak a cerebrovaszkuláris betegségek, elsősorban a vaszkuláris demencia. Egyaránt növelheti a kockázatot a rossz és a túl szoros anyagcserekontroll, mivel az összefüggést

jelző görbe J alakú, nő a rizikó az alacsony és a magas HbA_{1c}-tartományban is.¹¹ Természetesen kulcsfontosságú az alkalmazott kezelési forma, anyagcserehelyzettől függetlenül alacsony vércukorértékkel elsősorban inzulin- és szulfonilurea-terápia mellett kell számolni.

MI OKOZZA A HIPOGLIKÉMIÁT?

Életkortól függetlenül a hipoglikémia oka alapvetően az abszolút vagy relatív inzulin-túlsúly. A leggyakoribb időskori kiváltó ok az elégtelen szénhidrátbevitel. Ez jelenthet a szükségéstől, illetve megszokottól elmaradó mennyiségű és/vagy nem megfelelő minőségű szénhidrát-fogyasztást. Inzulinkezelés esetén a táplálék összetétele, a gyors és lassú szénhidrát nem megfelelő aránya okozhat problémát. Végül az elfogyasztott étkezés időzítése is fontos, mivel szulfonilurea típusú antidiabetikum bevétele után, továbbá a prandiális vagy premix inzulin hatásmaximumának megfelelően időzített szénhidrátbevitel szükséges.¹² Ritka, de nem elhanyagolható jelentőségű hipoglikemizáló faktor az alkohol, elsősorban a tömény alkohol fogyasztása. A hepatikus glükózprodukciónak csökkenése miatt ilyenkor is megfelelő szénhidrátpótlásra van szükség.

Fokozott szénhidrátigényt jelent a fizikai aktivitás bármely formája. Ennek pozitív hatásai időskorban sem mellőzhetőek, ugyanakkor az izommunka megfelelő energiaforrást igényel. A megszokott feletti mértékű, intenzitású testmozgás hipoglikémiát okozhat, kivédésére az intenzitáshoz és időtartamhoz alkalmazkodó szénhidrátbevitel ajánlott.

A hipoglikémia leggyakoribb kiváltója az inzulin szükségesnél nagyobb dózisa. Kifejezett rizikóval jár a humán prandiális és premix, valamint az éjszakai vércukoresés szempontjából az NPH-inzulinkészítmények használata. Jól meghatározott hatáskinetikájuknak megfelelően hipoglikémia elsősorban hatásmaximumuknak megfelelően, az étkezési inzulin beadása után 1–3 órával, a bázisinzulin beadása után 4–6 órával várható.¹³ Véletlen vagy szándékos dózistévesztés veszélyes rosszullétekhez vezethet. Ritkán az inzulinadagolás nem megfelelő technikája, az elvékonyodó bőr és bőr alatti zsírszövet miatt intramuszkulárisan beadott inzulin hipoglikemizálhat.

Az orális antidiabetikumok közül a szulfonilureakészítmények hipoglikémiát okozó veszélye emelendő ki, de a csoporton belül számottevő különbségek vannak az egyes hatóanyagok vonatkozásában, a gliklazid biztonsági profilja a legkedvezőbb.

Valamennyi, az idős cukorbeteg kezelésével foglalkozó nemzetközi szakmai irányelv hangsúlyozza a túlkezelés (overtreatment), vagyis a szükségesnél erőteljesebb glikémiás kontroll veszélyét.^{14,15,16} A beteg állapotának romlásával, szellemi, fizikai hanyatlásával nő a mellékhatások, a hipoglikémia esélye, ezért ilyenkor a terápia de-eszkalációja szükséges.

TÍPUSOS ÉS ATÍPUSOS TÜNETEK HIPOGLIKÉMIA ESETÉN

A hipoglikémia tünetei időskorban rendszerint később, alacsonyabb vércukorküszöbnél jelentkeznek, mint a fiatalabb betegek esetén. Az idegrendszeri működészavar ugyanakkor viszonylag hamarabb, magasabb vércukorszintnél kezdődik. Időskorban általános jelenség a tünetmentes és atípusos betegségelfolyás, érvényes ez a hipoglikémia lezajlására is.¹⁷ A klinikai kép egyéni jellegzetességeket mutat, noha a klasszikus adrenérg (remegés, szorongás, palpítáció) és kolinérg (verejtékezés, éhség, hányinger) tünetek bármely életkorban hasonlóak. A remegés a vázizmok gyengülése, fogyatkozása,

a sarcopenia, a verejtékezés a verejtékmirigyek sorvadása miatt kisebb intenzitású. Gyakran fedi el a tüneteket a vegetatív neuropathia, illetve a központi idegrendszer leépülése. Ugyanakkor a neuroglykopenia, vagyis az idegrendszeri glükózhiány következményei az eleve kompromittált idegműködés miatt erőteljesebbek, gyorsabban progrediálnak, mélyülő tudatzavar, dezorientáció, neurológiai góctünetek, epileptiform rosszullét, somnolentia, sopor, majd coma jelentkezhet. Különösen veszélyes bármely életkorban az éjszakai hipoglikémia, mely enyhébb esetben rémálmok, alvászavar formájában jelentkezhet, súlyosabb formában életveszélyes tudatzavart eredményez. Az 1. táblázat a hipoglikémia típusos tüneteit és azok időskori jellemzőit, megjelenését foglalja össze.

Az atípusos hipoglikémiára utaló tünetek jelentkezését vizsgálták angol háziorvosi praxisokban. A korábbiakban hipoglikémiáról beszámoló betegeknél úgynevezett hyponyomozó konzultációkat tartottak. Arra a következtetésre jutottak, hogy az elesések, bizonytalan mozgás, hányinger a rejtett hipoglikémiára utaló panaszok lehetnek.¹⁸

I A HIPOGLIKÉMIA KÖVETKEZMÉNYEI

A vércukoresés szövődményei idős betegeknél gyakoribbak, súlyosabbak, magasabb, 2–4%-ra becsülhető a halálozás mind az ambulánsan gondozott, mind a kórházban kezelt betegeknél.¹⁹ Rettegett formája a dead-in-bed

1. táblázat. A hipoglikémia klasszikus tünetei és azok időskori jellemzői

Klasszikus tünetek	Időskori megjelenés, jellemzők
Gondolkodászavar	Dezorientáció, delírium
Aluszékonyság	Gyorsan mélyülő tudatzavar
Agitáció, szorongás, rémálmok	Alvászavar
Heveny látászavar	Krónikus látászavar, heveny rosszabbodás
Szédülés	Szédülés, egyensúlyzavar, elesés
Éhség, szomjúság	Rossz közérzet, hányinger, hányás
Remegés	Nyugalmi, mozgás melletti tremor
Verejtékezés	Kevésbé intenzív izzadás
Mellkasi panaszok	Tünetmentes ischaemia
Palpítáció	Szívritmuszavar, szívelégtelenség

jelenség, ami az éjszakai, fel nem fedezett hipoglikémia miatti halálozást jelenti.

A sürgősségi ambulancián történő ellátás és hospitalizáció egyik leggyakoribb oka a jatrogén, azaz gyógyszer vagy inzulin által kiváltott hipoglikémia. Veszélyeztető helyzet az interkurrens betegség, műtét kapcsán kórházba felvett idős ember terápiájának intenzifikálása, amikor indokolt az átmeneti vagy tartós inzulinbevezetés, dózisemelés. Amennyiben a hazabocsájtáskor nem történik ésszerű terápiakorrekció, illetve hiányzik a szoros követés, gyakran szükséges a páciens rövid időn belüli ismételt kórházi felvétele, hipoglikémia miatti sürgősségi ellátása.²⁰

Idős betegeknél gyakoriak a hipoglikémia miatti elesések, traumák, valamint a következményes immobilizáció – az immobil-szindróma szerteágazó szövődményeivel. A gépjárműbalesetek kiváltói között is fontos helyet foglal el a vércukoresés.²¹ Hazánkban a külső segítséget igénylő rosszullétek a vezetői engedély átmeneti bevonását vonják maguk után. A hipoglikémia heveny szövődménye lehet a szem üvegtesti vérzése, akut látásvesztés. A leggyakoribb hipoglikémia miatti komplikáció a központi idegrendszer károsodása, ami jelentkezhet kognitív deficit, viselkedészavar, epilepsziás rosszullét, agyi keringészavar, akár definitív stroke formájában.²² A hipoglikémia önálló vaszkuláris rizikófaktor, részben a szimpatoadrenális tengely aktiválódása, részben a gyulladásos, protrombotikus folyamatok és az oxidatív stressz miatt. Mindezek eredménye szívritmuszavar, szívizom-ischaemia, akár heveny szívinfarktus lehet.^{23,24,25} A tünetzegény vércukoresés rejtett és manifeszt szívritmuszavarokat provokálhat.

Johnston és munkatársai retrospektív obszervációs vizsgálatukban a hipoglikémiás rosszullétek és az akut kardiovaszkuláris események összefüggését elemezték. Több mint 86 000 beteg követése során a hipoglikémiát megelőző betegeknél a heveny szív-érrendszeri események kockázata 79%-kal emelkedett a vércukoresésnek ki nem tett páciensekkel összehasonlítva.²⁶

Számolni kell az ismétlődő hipoglikémia krónikus szövődményeivel is, melyek kockázata időskor, hosszú ideje fennálló cukorbetegség mellett fokozódik. Szellemi, fizikai hanyatlás léphet fel, a beteg sérülékenysége fokozódik.^{27,28} Kialakul a frailty (esendőség) szindróma jelensége, ismétlődő balesetekkel, a mozgásteljesítmény és az önellátás beszűkülésével. A beteg ellátásfüggővé, dependenssé válik, szociálisan izolálódik, nő a rövid távú egészségromlás esélye. *Whitaker* és munkacsoportjának beszámolója szerint a súlyos hipoglikémia miatt sürgősségi ellátásban részesülő vagy kórházba felvett betegek több mint 20 éves követése alatt a demencia gyakorisága két epizód esetén 80%-kal, három epizód után 94%-kal nőtt.²⁹ A hipoglikémia jelentkezésétől való félelem, szorongás, hangulatzaavar, heveny és idült szövődményei, az anyagcsereromlás egyaránt a beteg életminőségének romlásához vezethetnek.³⁰ Az a beteg, aki már átélt hipoglikémiás rosszullétet, különösen súlyos, külső segítséget igénylő formában, a megelőzésre törekszik, ami gyakran a normoglikémiát célzó anyagcsere-vezetés akadálya lehet. Természetesen a cél a hatékonyság és biztonság arany középútjának megtalálása. A 2. táblázat a hipoglikémia heveny és idült következményeit foglalja össze.

2. táblázat. A hipoglikémia heveny és idült következményei

Heveny szövődmények	Idült szövődmények
• heveny kognitív deficit, dezorientáció • akut cerebrovaszkuláris esemény • epileptiform rosszullét • heveny látásvesztés • szívritmuszavar • akut kardiovaszkuláris esemény • balesetek, sérülések • sürgősségi ellátás, hospitalizáció igénye • jelentős mortalitás • vércukor-ingadozások	• szellemi hanyatlás, demencia • szorongás, hangulatzaavar • izoláció • retinopathia progressziója • szívritmuszavar • kardiovaszkuláris kockázat fokozódása • fizikai hanyatlás, esendőség (frailty sy.) • beszűkülő önellátás, függőség • életminőség-romlás • anyagcsereromlás

MIT TEHETÜNK A HIPOGLIKÉMIA MEGELŐZÉSÉÉRT?

A hipoglikémia-megelőzés legfontosabb eszköze az idős beteg és a hozzátartozók, segítők, ellátók széles körű edukációja.³¹ Az étkezések megfelelő mennyisége, minősége és időzítése egyaránt fontos. A vércukor-önellenőrzés bármely antidiabetikumterápia mellett segíti a vércukor-csökkenés felismerését, kiküszöbölését. Célzott hipoglikémia-keresés szükséges, külön figyelemmel a kockázatos időpontokra, élethelyzetekre és az éjszakai órákra. A folyamatos szöveti glükózmonitorok használata 1-es típusú cukorbetegknél a mindennapi gyakorlat részévé vált, 2-es típusú diabéteszben csak lassan nyer teret. A folyamatos glükózmonitorozó készülékek (CGM) folyamatos információja, a riasztás funkciója lehetővé teszi a hipoglikémiához vezető csökkenés időben történő észlelését. Idős betegeknek alkalmi, intermittáló használata is segítséget adhat. Felbecsülhetetlen előnyt jelent a távfelügyelet, észlelés lehetősége.

A beteg önismerete, a hipoglikémia gyanúja, tünetei alapján a vércukoresés tudatos menedzselése elengedhetetlen. A szakorvos vagy háziorvos feladata célzott kérdésekkel és mérésekkel a hipoglikémia felvetése, igazolása. A rosszullétek elhárításához megfelelő mennyiségű, gyorsan és lassan felszívódó szénhidrát bevitel szükséges. Praktikus a 15-ös szabály alkalmazása: körülbelül 15-15 g gyors és lassú szénhidrát bevitel, ami elegendő a hipoglikémia megszüntetéséhez és az ismétlődés megakadályozásához. A betegnek elérhető, állandó készlettel („túlélőcsomaggal”) kell rendelkeznie a rosszullétek esetére. Emellett hasznos, ha az inzulint, illetve hipoglikemizáló szert használó beteg részére készül egy hypo-elhárító terv, a hanyatló állapotú idős páciensnél ugyanez az ellátók vonatkozásában érvényes. Végül hasznos egy SOS telefonszám biztosítása, mely rosszullét esetén a gyors segítség reményében hívható. A háziorvos és szakorvos további feladata a rosszullét okainak azonosítása és a későbbiekben a kiváltók kiküszöbölése.

A hipoglikémia-megelőzés lényeges eleme a nem hipoglikemizáló antidiabetikumok használatának előnyben részesítése. A metformin, SGLT-2-gátlók, DPP-4-gátlók és GLP-1-analógok hatásmechanizmusa a placebóval összevethető hipoglikémia-potenciált eredményez. Valamennyi bizonyítékokon nyugvó hatékonysággal és

biztonsággal alkalmazható időskorban.^{32,33,34,35} A metformin, az SGLT-2-gátlók és a GLP-1-analógok a célszervvédelem, a szövődménymegelőzés járulékos előnye miatt emelkednek ki a jelenleg ismert antidiabetikumok közül.

DPP-4-GÁTLÓK, NEUROPATHIA ÉS OSTEOPOROSIS

Idős 2-es típusú cukorbetegben ugyanakkor számos körülmény szól a DPP-4-gátlók alkalmazása mellett. A biztonság időskorban kiemelt fontosságú, az antidiabetikumok közül a legkedvezőbb mellékhatással a DPP-4-gátlók rendelkeznek. A metformin-DPP-4-gátló kombináció az egyetlen szinergista, tehát nem csupán additív antidiabetikumkombináció. Érdekes emellett a célszervvédelemre is gondolni. Az ún. kardiovaszkuláris biztonságossági vizsgálatok tervezése során az volt a célkitűzés, hogy az antidiabetikus hatás a vizsgálatok két ágán közel azonos mértékű legyen. A glikémiás kontroll javítása valamennyi forgalomban lévő antidiabetikus szer, így a régóta piacon lévő dipeptidil-peptidáz-4-inhibitorok esetében érvényesül, tehát a vércukorcsökkentő hatás arányában ezek is mérséklék a kardiovaszkuláris kockázatot.³⁶ A DPP-4-gátlók testtömegsemlegesek, ugyanakkor biztonságosan alkalmazhatók idős, beszűkült vesefunkciójú betegekben is. A posztprandiális vércukor hipoglikémiamentes csökkentése révén mérséklék a vércukor-variabilitást, ami ugyancsak kedvező prognosztikus tényező. Továbbá, figyelembe véve a hipoglikémia és az autonóm neuropathia összefüggéseit, kiválóan alkalmasak autonóm neuropathiában szenvedő cukorbeteg kezelésére.

Tavaly metaanalízis keretében a DPP-4-gátló-kezelés, a csont-ásványianyagtartalom és az osteoporosis összefüggéseit értékelték. A PubMed, az Embase, a Cochrane Library és a Web of Science adatbázisát 2023 júniusáig áttekintve összesen tíz tanulmány 214541 betegét vonták be az elemzésbe.³⁷ A DPP-4-gátló-kezelés mellett a csont-ásványianyagtartalom 15%-kal javult, emellett az osteoporosis rizikója 10%-kal csökkent. Az osteoporosis jelentőségét idős cukorbetegben alig lehet túlbecsülni. Hazánkban az osteoporosisal kapcsolatos törések száma évi 86000, a legjelentősebbnek tekinthető csípőtáji törések rizikója 1-es típusú cukorbetegben 12-szeres, 2-es típusú cukorbetegben 2-szeres. Úgy tűnik,

a csont-ásványianyagtartalom csökkenése megbízhatóbb túlélési marker, mint pl. a koleszterinszint csökkenése vagy a hipertónia.³⁸ Mind a neuropathia diabetica, mind a csont-ásványianyagtartalom egyértelműen befolyásolja a túlélést, sőt az osteoporosis és a neuropathia között számos összefüggés is fennáll.³⁹

Az elmúlt években elsősorban az antidiabetikumok makrovaszkuláris szövődményekre gyakorolt hatásáról hallhattunk. Igen fontos ugyanakkor a mikrovaszkuláris szövődmények esetleges változása is a vércukorcsökkentő kezelés függvényében. 2023 augusztusában kiváló összefoglaló jelent meg az Európai Diabetes Társaság hivatalos lapja, a Diabetologia hasábjain, melynek vezető szerzője *Melanie Davies*, az ADA-EASD ajánlás első szerzője volt.⁴⁰ Megállapításuk szerint egyes tanulmányokban DPP-4-gátló-kezelés mellett a perifériás neuropathia csökkenő kockázatát figyelték meg. A fentiek alapján felmerülhet annak a lehetősége, hogy a neuropathia kockázatának csökkenése, illetve a csont-ásványianyagtartalom kedvező irányú változása DPP-4-gátló-kezelés mellett összefüggést mutat. E munkahipotézis természetesen további vizsgálatokat igényel.

I INZULINKEZELÉS IDŐS CUKORBETEGEKBEN

Inzulinkezelés indikációja esetén előnyt élveznek a második generációs bázisinzulin-analógok (degludek és glargin U-300), ezek hatása egyenletes, a hipoglikémia

veszélye alacsonyabb mind első generációs változataikkal (glargin, detemir), mind a humán NPH-inzulinnal összehasonlítva. A hipoglikémia-előny érvényes az étkezési és kevert analóginzulín-készítmények vonatkozásában is, ráadásul ezek beadása, időzítése rugalmas, ami segítség lehet bizonytalan étkezési időpontok és adagok esetén (a legidősebb és legfiatalabb korosztályoknál, interkurrens betegségek, táplálkozási zavarok esetében).⁴¹ A közeljövőben várható heti adagolású inzulinanalóg-preparátumok megjelenése is.

Céltartomány alatti vércukor, HbA_{1c}, hipoglikémia észlelésekor, valamint a beteg állapotának hanyatlása (elsősorban szellemi leépülése), preferenciaváltozása esetén a terápia deintenzifikálása, egyszerűsítése szükséges. A magas hipoglikémia-rizikójú inzulinrendszerek analóg változata, a prandiális inzulin elhagyása, a bázisinzulinnal támogatott orális antidiabetikumkezelés, a hipoglikémizáló orális antidiabetikumok csökkentése, helyettesítése eredményes lehet a biztonság erősítésében, az ésszerű kompromisszumok, célok és eszközök kiválasztásában.^{42,43} A 3. táblázat a vércukoresés megelőzésének, felismerésének, hatékony elhárításának lehetőségeit összesíti.

I ÖSSZEFOGLALÁS

Az időskori hipoglikémia az életkor emelkedésével járó élettani változások, a diabéteszes komplikációk és az antidiabetikumkezelés egyik legnagyobb jelentőségű

3. táblázat. A hipoglikémia és következményeinek megelőzése a mindennapi gyakorlatban

- Edukáció: a beteg, a család és az ellátók részletes oktatása
- A beteg adottságainak és igényeinek megfelelő étkezések: mennyiség, összetétel, időzítés
- Tervszerű fizikai aktivitás, szénhidrátbevitel
- Az anyagcserehelyzet függvényében a terápia deintenzifikálása, szimplifikálása
- Alacsony hipoglikémia-kockázatú antidiabetikum és inzulin választása
- Tervszerű vércukor-ellenőrzés – külön tekintettel a veszélyeztetett időpontokra
- Célzott tájékozódás a hipoglikémia előfordulásáról, jeleiről – atípusos tünetek keresése
- A hipoglikémia okának azonosítása, annak további kiküszöbölése
- Terv a hipoglikémia elhárításához – egyénre szabott formában
- Túlélőcsomag (rövid és hosszú felszívódású szénhidrát, folyadék)
- Segítség hívó telefonszám szükség esetére
- A beteg ellátásának körülmintő megszervezése

következménye. Potenciálisan életveszélyes állapot számos rövid és hosszú távú szövődménnyel, melyek időskorban gyakoribbá és veszélyesebbé válnak. Kiemelkedik ezek közül a központi idegrendszer és a kardiovaszkuláris rendszer károsodása. Emellett növeli a beteg sérülékenységet, rontja életminőségét és a szénhidrát-anyagcsere

rendezésének egyértelmű akadály. A megelőzés az alapszakellátás közös feladata, fontos a beteg és ellátóinak oktatása, felkészítése a hipoglikémia elhárítására, valamint azon kezelési célok és eszközök megtalálása, amelyek egyszerre hatékony és biztonságos terápiát, sikeres időskori cukorbeteg-ellátást tesznek lehetővé.

RÖVIDÍTÉSEK

DPP-4: dipeptidil-peptidáz-4; **FDA:** Élelmiszer- és Gyógyszerügyi Hivatal [Egyesült Államok] (Food and Drug Administration); **GLP-1:** glükagonszerű peptid-1 (glucagon-like peptide-1); **MACE:** major adverz kardiovaszkuláris esemény (Major Adverse Cardiovascular Event); **MDT:** Magyar Diabetes Társaság; **SGLT-2:** nátrium-glükóz kotranszporter-2 (sodium-glucose cotransporter 2)

IRODALOMJEGYZÉK

- Jermendy G, Kiss Z, Roksztin G, et al.: Decreasing incidence of pharmacologically treated Type 2 diabetes in Hungary from 2001 to 2016: A nationwide cohort study. *Diabetes Res Clin Pract* 2019; 155: 107788. doi:10.1016/j.diabres.2019.107788
- Sequist ER, Anderson J, Childs B, et al.: Hypoglycemia and diabetes: a report of a workgroup of the American Diabetes Association and the Endocrine Society. *Diabetes Care* 2013; 36(5): 1384-1395. doi:10.2337/dc12-2480
- Tschöpe D, Bramlage P, Binz C, et al.: Incidence and predictors of hypoglycaemia in type 2 diabetes – an analysis of the prospective DiaRegis registry. *BMC Endocr Disord* 2012; 12: 23. doi:10.1186/1472-6823-12-23
- Lipska KJ, Warton EM, Huang ES, et al.: HbA_{1c} and risk of severe hypoglycemia in type 2 diabetes: the Diabetes and Aging Study. *Diabetes Care* 2013; 36(11): 3535-3542. doi:10.2337/dc13-0610
- Abdelhafiz AH, Sinclair AJ: Hypoglycaemia in residential care homes. *Br J Gen Pract* 2009; 59(558): 49-50. doi:10.3399/bjgp09X394860
- Budnitz DS, Lovegrove MC, Shehab N, et al.: Emergency hospitalizations for adverse drug events in older Americans. *N Engl J Med* 2011; 365(21): 2002-2012. doi:10.1056/NEJMsa1103053
- Matyka K, Evans M, Lomas J, et al.: Altered hierarchy of protective responses against severe hypoglycemia in normal aging in healthymen. *Diabetes Care* 1997; 20: 135-141. doi:10.2337/diacare.20.2.135
- Henriksen RE, Nilsen RM, Strandberg RB: Loneliness increases the risk of type 2 diabetes: a 20 year follow-up – results from the HUNT study. *Diabetologia* 2023; 66(1): 82-92. doi:10.1007/s00125-022-05791-6
- Lee AK, Lee CJ, Huang ES, et al.: Risk factors for severe hypoglycemia in black and white adults with diabetes: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Diabetes Care* 2017; 40(12): 1661-1667. doi:10.2337/dc17-0819
- 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(8): 1513-1517. doi:10.2337/dc09-0114
- Currie CJ, Peters JR, Tynan A, et al.: Survival as a function of HbA_{1c} in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. *Lancet* 2010; 375(9713): 481-489. doi:10.1016/S0140-6736(09)61969-3
- Chelliah A, Burge MR: Hypoglycaemia in elderly patients with diabetes mellitus: causes and strategies for prevention. *Drugs Aging* 2004; 21(8): 511-530. doi:10.2165/00002512-200421080-00003
- Al-Musawe L, Torre C, Guerreiro JP, et al.: Overtreatment and undertreatment in a sample of elderly people with diabetes. *Int J Clin Pract* 2021; 75(11): e14847. doi:10.1111/ijcp.14847
- ElSayed NA, Aleppo G, Arora VR, et al. on behalf of the American Diabetes Association. 13. Older Adults: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care* 2023; 46(Suppl 1): S216-S229. doi:10.2337/dc23-S013
- Sinclair A, Morley JE, Rodriguez-Manas L, et al.: 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. *J Am Med Dir Assoc* 2012; 13(6): 497-502. doi:10.1016/j.jamda.2012.04.012
- Gaál Zs, Gerő L, Hidvégi T, et al.; Jermendy Gy (szerk.): Egészségügyi szakmai irányelv 2023. A diabetes mellitus kórismézéséről, a cukorbetegség antihyperglykaemiás kezeléséről és gondozásáról felnőttkorban. *Diabetologia Hungarica* 2023; 31(5): 323-436. doi:10.24121/dh.2023.20
- McAulay V, Deary IJ, Frier BM. Symptoms of hypoglycaemia in people with diabetes. *Diabet Med* 2001; 18(9): 690-705. doi:10.1046/j.1464-5491.2001.00620.x
- Hope SV, Taylor PJ, Shields BM, et al.: Are we missing hypoglycaemia? Elderly patients with insulin-treated diabetes present to primary care frequently with non-specific symptoms associated with hypoglycaemia. *Prim Care Diabetes* 2018; 12(2): 139-146. doi:10.1016/j.pcd.2017.08.004
- Kagansky N, Levy S, Rimon E, et al.: Hypoglycemia as a predictor of mortality in hospitalized elderly patients. *Arch Intern Med* 2003; 163(15): 1825-1829. doi:10.1001/archinte.163.15.1825
- Zaccardi F, Webb DR, Davies MJ, et al.: Predicting hospital stay, mortality and readmission in people admitted for hypoglycaemia: prognostic models derivation and validation. *Diabetologia* 2017; 60(6): 1007-1015. doi:10.1007/s00125-017-4235-1

21. Redelmeier DA, Kenshole AB, Ray JG: Motor vehicle crashes in diabetic patients with tight glycemic control: a population-based case control analysis. *PLoS Med* 2009; 6(12): e1000192. doi:10.1371/journal.pmed.1000192
22. Smith L, Chakraborty D, Bhattacharya P, et al.: Exposure to hypoglycemia and risk of stroke. *Ann N Y Acad Sci* 2018; 1431(1): 25-34. doi:10.1111/nyas.13872
23. Hsu PF, Sung SH, Cheng HM, et al.: Association of clinical symptomatic hypoglycemia with cardiovascular events and total mortality in type 2 diabetes: a nationwide population-based study. *Diabetes Care* 2013; 36(4): 894-900. doi:10.2337/dc12-0916
24. Stahn A, Pistrosch F, Ganz X, et al.: Relationship between hypoglycemic episodes and ventricular arrhythmias in patients with type 2 diabetes and cardiovascular diseases: silent hypoglycemia and silent arrhythmias. *Diabetes Care* 2014; 37(2): 516-520. doi:10.2337/dc13-0600
25. Sanon VP, Sanon S, Kanakia R, et al.: Hypoglycemia from a cardiologist's perspective. *Clin Cardiol* 2014; 37(8): 499-504. doi:10.1002/clc.22288
26. Johnston SS, Conner C, Aagren M, et al.: Evidence linking hypoglycemic events to an increased risk of acute cardiovascular events in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2011; 34(5): 1164-1170. doi:10.2337/dc10-1915
27. Feinkohl I, Aung PP, Keller M, et al.; Type 2 Diabetes Study (ET2DS) Investigators: Severe hypoglycemia and cognitive decline in older people with type 2 diabetes: the Edinburgh Type 2 Diabetes Study. *Diabetes Care* 2014; 37(2): 507-515. doi:10.2337/dc13-1384
28. Abdelhafiz AH, Rodríguez-Mañas L, Morley JE, et al.: Hypoglycemia in older people – a less well recognized risk factor for frailty. *Aging Dis* 2015; 6(2): 156-167. doi:10.14336/AD.2014.0330
29. Whitmer RA, Karter AJ, Yaffe K, et al.: Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2009; 301(15): 1565-1572. doi:10.1001/jama.2009.460
30. Barendse S, Singh H, Frier BM, et al.: The impact of hypoglycaemia on quality of life and related patient-reported outcomes in Type 2 diabetes: a narrative review. *Diabet Med* 2012; 29(3): 293-302. doi:10.1111/j.1464-5491.2011.03416.x
31. Freeman J: Management of hypoglycemia in older adults with type 2 diabetes. *Postgrad Med* 2019; 131(4): 241-250. doi:10.1080/00325481.2019.1578590
32. Gregorio F, Manfrini S, Testa I, et al.: Metformin treatment in elderly type 2 diabetic patients. *Arch Gerontol Geriatr* 1996; 22(Suppl. 1): 261-270. doi:10.1016/0167-4943(96)86947-0
33. Avogaro A, Dardano A, de Kreutzenberg SV, et al.: Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors can minimize the hypoglycaemic burden and enhance safety in elderly people with diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2015; 17: 107-115. doi:10.1111/dom.12319
34. Custódio JS Jr, Roriz-Filho J, Cavalcanti CAJ, et al.: Use of SGLT2 Inhibitors in Older Adults: Scientific Evidence and Practical Aspects. *Drugs Aging* 2020; 37(6): 399-409. doi:10.1007/s40266-020-00757-y
35. Karagiannis T, Tsapas A, Athanasiadou E, et al.: GLP-1 receptor agonists and SGLT2 inhibitors for older people with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2021; 174: 108737. doi:10.1016/j.diabres.2021.108737
36. Kempler P, Horváth V: A kardiovaszkuláris kockázat, a DPP-4-gátlók, a vércukor-variabilitás és az autonóm neuropathia potenciális összefüggései. *Diabetologia Hungarica* 2023; 31: 287-293. doi:10.24121/dh.2023.21
37. Huang L, Zhong W, Liang X, et al.: Meta-analysis on the association between DPP-4 inhibitors and bone mineral density and osteoporosis. *J Clin Densitom* Published online November 28, 2023. doi:10.1016/j.jocd.2023.101455
38. Johansson C, Black D, Johnell O, et al.: Bone mineral density is a predictor of survival. *Calcif Tissue Int* 1998; 63: 190-196. doi:10.1007/s002239900513
39. Kempler P: Az osteoporosis és a neuropathia összefüggései. *Ca és Csont* 2000; 3: 5-10.
40. Goldney J, Sargeant JA, Davies MJ: Incretins and microvascular complications of diabetes: neuropathy, nephropathy, retinopathy and microangiopathy. *Diabetologia* 2023; 66(10): 1832-1845. doi:10.1007/s00125-023-05988-3
41. Gandhi GY, Mooradian AD: clinical considerations for insulin therapy in older adults with type 1 diabetes. *Drugs Aging* 2022; 39(1): 23-37. doi:10.1007/s40266-021-00900-3
42. Jude EB, Malecki MT, Gomez Huelgas R, et al.: Expert panel guidance and narrative review of treatment simplification of complex insulin regimens to improve outcomes in type 2 diabetes. *Diabetes Ther* 2022; 13(4): 619-634. doi:10.1007/s13300-022-01222-2
43. Alexopoulos AS, Kahkoska AR, Pate V, et al.: Deintensification of treatment with sulfonylurea and insulin after severe hypoglycemia among older adults with diabetes. *JAMA Netw Open* 2021; 4(11): e2132215. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.32215