

HOSPITAL AGAMENON MAGALHÃES

UNIDADE DE ENDOCRINOLOGIA E DIABETES

RESIDÊNCIA MÉDICA EM ENDOCRINOLOGIA E METABOLOGIA

Atividades teóricas – Seminários:

Type 2 diabetes mellitus in older adults: clinical considerations and management

NATURE REVIEWS | ENDOCRINOLOGY

Srikanth Bellary^{1,2,3}✉, Ioannis Kyrou^{4,5,6,7}, James E. Brown^{1,3} and Clifford J. Bailey^{1,3}

Residente: Lucian Batista de Oliveira

Preceptor: Prof. Dr. Francisco Bandeira

Recife – PE. Julho de 2021.

Introdução

- **↑ Prevalência de diabetes melito tipo 2 (DM2):**
 - Evidente preocupação para os sistemas de saúde no mundo.
- **Grande número de idosos com DM2:**
 - Grande **heterogeneidade**:
 - Características clínicas / comorbidades;
 - Status cognitivo;
 - Grau de independência.
- **Complexidade do manejo do DM2.**

Introdução

- **Desvalorização de sintomas inespecíficos de DM2 em idosos:**
 - Fadiga;
 - Noctúria;
 - Perda de peso;
 - Turvação visual.
- **Anemias comuns em idosos podem levar a subdiagnóstico.**

Epidemiologia do DM2 nos idosos

Cerca de metade dos pacientes com DM2 → ≥ 65 anos.



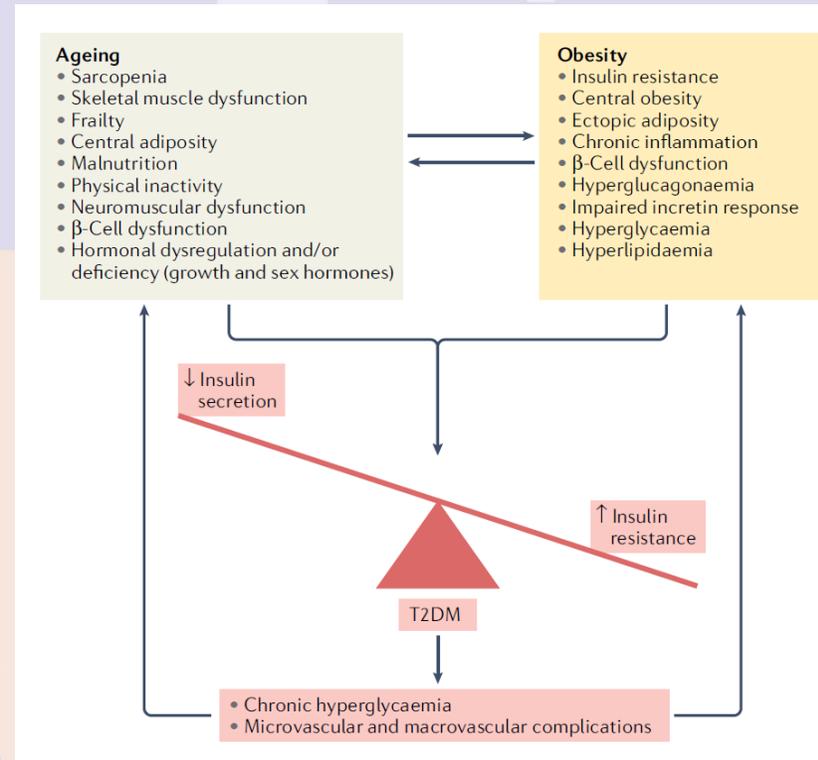
- **Dados de 2017 vs Projeção para 2045:**
 - Idosos com DM2: 122 milhões → 253 milhões (2,07x);
 - População idosa: 553 milhões → 1,42 bilhões (2,17x).
- **Maior prevalência: países de alta e média renda (22% e 19%);**
- **5 países com maior número de idosos com DM2:**
 - China (34,1 milhões);
 - EUA (11,5 milhões);
 - Índia (11 milhões);
 - Alemanha (4,9 milhões);
 - Brasil (4,3 milhões).
- **Prevalência de 21,4% em idosos;**
 - Estima-se mais 2% não diagnosticados.
- **Pré-diabetes → 48% dos idosos.**

Patogênese do DM2 no idoso

Disfunção das células β

ENVELHECIMENTO

↑ Resistência à insulina



Patogênese do DM2 no idoso

O papel da mudança na composição corporal

↑ tecido adiposo visceral e deposição ectópica de lipídeos (fígado; intramiocelular):

- Produção de adipocinas / citocinas pró-inflamatórias;
- ↑ resistência à insulina

↓ Massa e função/qualidade muscular:

- Menor volume de fibras musculares;
- Redução da capilaridade;
- Redução de fibras do tipo 2;
- Ativação de vias pró-inflamatórias;
- Disfunção mitocondrial:
 - ↑ Estresse oxidativo;
 - ↓ atividade enzimática.

Patogênese do DM2 no idoso

O papel da senescência celular prematura

DM2 e envelhecimento → Concomitância de alterações genéticas que cursam com longevidade reduzida

- Encurtamento dos telômeros;
- Perfis de morbidade semelhantes;
- Indefinição sobre a natureza da relação DM2 / envelhecimento precoce.

Considerações clínicas

Definindo a intensidade do tratamento

- Diferenças clínicas do DM2: início tardio X longa duração:
 - Início tardio → progressão lenta, multimorbidades já instaladas.
- Grande heterogeneidade no status funcional:

	1º grupo	2º grupo	3º grupo	
Tratamento intensivo	Pouco ou nenhum comprometimento cognitivo/funcional. ↑ expectativa de vida (10-15 anos)	Comorbidades e deficiências leves.	Muitas comorbidades e disfunções. ↓ expectativa de vida	Tratamento menos rigoroso

Considerações clínicas

Definindo a intensidade do tratamento

- Aspectos clínicos a serem avaliados:
 - Fragilidade;
 - Sarcopenia;
 - Perfil de comorbidades;
 - Susceptibilidade à hipoglicemia.

Fragilidade

Síndrome geriátrica caracterizada por reservas fisiológicas em declínio e menor responsividade a estressores

- **Múltiplas definições existentes na literatura;**
- **Prevalência de fragilidade em idosos de comunidade:**
 - Estimada em 10-14%;
 - Taxas de até 40% foram relatadas.
- **Aumento linear com a idade:**
 - ~ 7% entre 65 e 69 anos;
 - Até 25% em >80 anos.
- **Mais comum e mais precoce em portadores de DM2:**
 - ~1/4 dos portadores dos idosos com a doença;
- **Marcador prognóstico para risco de morte em idosos com DM2**
 - Prediz risco aumentado de hospitalização, complicações e rápido declínio funcional.

Fragilidade

- ECR em idosos com DM2 e fragilidade são escassos.
- Estudos observacionais: pouco efeito do controle glicêmico estrito.

Intervenção multifatorial (estudo MIDFRAIL)

- Programa de exercícios de resistência individualizados e progressivo de 16 semanas;
- Educação nutricional e tratamento otimizado do diabetes em adultos pré-frágeis;
- 12 meses de acompanhamento:
 - Grupo intervenção:
 - Melhoria nas funções físicas, cognitivas, frequência de hipoglicemias e hospitalizações;
 - Economia média anual de 428 euros em gastos com saúde.

Sarcopenia

- Perda progressiva de força e massa muscular associada ao envelhecimento:
 - Perda de massa muscular a partir dos 50 anos: 1-2% AA;
 - Após 60 anos: 3% AA;
- Importante componente do fenótipo de fragilidade;
- Aumento do risco de queda, hipoglicemia, incapacidade, hospitalização e mortalidade;
- Associação bidirecional com DM2;
- A taxa de perda muscular é 10-20% mais rápida em homens e 100% em mulheres com DM2.

Hipoglicemia

- Reconhecidamente mais comum em idosos
 - Frequências não bem estabelecidas.
- **Insulina vs outros agentes redutores de glicose;**
- **UKPDS:**
 - Hipoglicemia grave em pacientes tratados com sulfonilureia ou insulina foi de 0,44 episódios/paciente/ano;
- **Estudo de base populacional (33.048 pessoas) no Tennessee, EUA:**
 - Idosos com DM2 tratados com insulina e sulfonilureia;
 - Hipoglicemia grave de 1,23 episódios/ 100 pessoas-ano com sulfonilureia e de 2,76 episódios/100 pessoas-ano com insulina.

Hipoglicemia

- Fatores de predição de risco de hipoglicemia:
 - A duração do tratamento com insulina;
 - TFG < 60 ml/min;
 - Neuropatia;
 - Declínio cognitivo
 - Escolaridade acima do primário;
 - História prévia de hipoglicemia grave.

Fatores que alteram as respostas fisiológicas relacionadas à hipoglicemia

Hipoglicemia

Associação entre hipoglicemia e mortalidade cardiovascular

- **Estudo ACCORD:**
 - Risco aumentado de mortalidade cardiovascular em subgrupo intensivo:
 - Hipoglicemia sintomática: 2,8% de mortalidade;
 - Sem hipoglicemias: 1,2% de mortalidade.
 - Taxas de hipoglicemia grave mais altas no subgrupo mais velho;
- **Estudo ADVANCE:**
 - Evento hipoglicêmico grave: 19,5% de mortalidade;
 - Sem hipoglicemia: 9% de mortalidade.
- **Estudo VADT:**
 - Hipoglicemia grave nos 3 meses anteriores:
 - Maior risco de morte CV (HR: 3,7) e por todas as causas (HR 2,4).

Declínio cognitivo

- DM2 reconhecido como fator de risco para comprometimento cognitivo e demências;
- DM2 na meia-idade:
 - Risco 1,5-2x maior de demência em idosos.
- DM2 em idosos (> 70 anos):
 - Associação em forma de sino entre níveis de HbA1c e função cognitiva.
- Início da demência → perda da função executiva e retardo da memória
 - Domínios que influenciam diretamente no controle glicêmico.

Multimorbidade

- Definição → coexistência de duas ou mais doenças crônicas;
- Afeta 55-98% dos idosos;
- Até 40% dos idosos com DM tem 4 ou mais morbidades.
 - Risco 1,5-2x maior de demência em idosos.
- Dificuldades no autogerenciamento do tratamento.

Prevenção

- População de idosos pouco englobada em estudos de pré-diabetes;
- Análises de subgrupo:
 - Melhores resultados com MEV do que em adultos jovens;
- Eficácia farmacológica limitada e pouco estudada em idosos.

Diretrizes e objetivos do tratamento

- Reitera-se a necessidade de minimizar os riscos de hipoglicemia;
- Maior flexibilidade nas metas terapêuticas;
- Níveis de HbA1c < 6,5-7%:
 - Pontualmente indicados em idosos saudáveis e em boa forma;
- Níveis de HbA1c < 7,5%;
 - Idosos com comorbidades e doença de longa duração;
- Níveis de HbA1c < 8-8,5%:
 - Idosos com necessidades complexas e fragilidade.

Diretriz	Metas glicêmicas (HbA1c)	Metas lipídicas	Metas pressóricas
AACE	< 6,5%: sem doenças graves e baixo risco de hipoglicemia; > 6,5%: com doença grave e risco de hipoglicemia.	LDL <55, 50, 100, 130 (de acordo com RCV)	< 130x80 mmHg
ADA	< 7,5%: poucas morbidades e bom status cognitivo; < 8%: múltiplas comorbidades e declínio cognitivo leve/moderado; < 8,5% : idoso frágil	Em idosos frágeis, considerar estatina se DCV estabelecida	< 140x90 mmHg < 140x90 mmHg < 150x90 mmHg
IDF	7-7,5%: funcional 7-8%: dependência; <8,5% fragilidade/demência	LDL < 80 Considerar relaxamento do alvo a partir de dependência	<140x90 <150x90 Individualizar
EDWPOP	7-7,5%: sem comorbidades; 7,6-8,5%: frágil	Prevenção primária se ASCVD > 15%. Prevenção secundária se DCV estabelecida	140-145x90 mmHg 150x90 mmHg
Endocrine Society	7-7,5%: boa saúde <8%> saúde intermed. < 8,5%: saúde fraca	Objetivos relaxados naqueles > 80 anos	140x90 (130x80 se DCV) 140x90 (130x80 se DCV) 145-160x90

Terapia medicamentosa

Drugs and dose ranges ^{ab}	Clinical effects	Main modes of action and additional clinical benefits	Limitations and special considerations in older adults
Oral			
Biguanide: for example, metformin (IR, SR/XR formulations) 500–3,000	High efficacy; low hypoglycaemia risk; weight neutral	Counter insulin resistance; ↓ hepatic glucose output; ↑ glucose uptake and cycling; potential CV benefits	Monitor renal function; do not start if GFR <45 ml/min; stop if eGFR <30 ml/min; use ≤1,000 mg/dl if GFR <45 ml/min; interrupt if using contrast media; avoid if significant liver impairment, any hypoxaemia or history of lactic acidosis; might reduce vitamin B12 levels; rare risk of lactic acidosis if renal function is inadequate
Sulfonylureas: for example, glibenclamide 2.5–20; gliclazide 40–320; gliclazide MR 30–100; glimepiride 1–6; glipizide 2.5–20; tolbutamide 500–3,000	High efficacy; moderate hypoglycaemia risk; weight gain	↑ Insulin secretion (even at low glucose concentration); duration of action varies with agent and dose; tolbutamide short-acting ~6 hours; glibenclamide long-acting ~24 hours; others effective for ~6–24 hours	Initial efficacy might diminish by 6–12 months; titrate dose slowly, monitor glucose; avoid in liver and/or renal impairment depending on agent; risk of hypoglycaemia, especially glibenclamide; discuss meal frequency and driving; check glucose
Meglitinides: for example, nateglinide 60–540; repaglinide 0.5–16.0	Intermediate efficacy; moderate hypoglycaemia risk; weight gain	↑ Insulin secretion (even at low glucose concentration); more rapid onset and shorter duration (<6 hours) of action than sulfonylureas	Avoid in liver impairment; take with main meals; useful in patients with irregular meals; repaglinide might be helpful in mild-to-moderate renal impairment; risk of hypoglycaemia
DPP4 inhibitors: for example, alogliptin 6.25–25.00; linagliptin 5; saxagliptin 2.5–5.0; sitagliptin 25–100; vildagliptin 50–100	Intermediate-high efficacy; low hypoglycaemia risk; weight neutral	Prolong circulating half-lives of some incretin hormones such as GLP1, ↑ prandial insulin release, ↓ prandial glucagon release	Risk of pancreatitis: avoid if there is a history of pancreatitis and discontinue in acute pancreatitis; dose adjustment in renal impairment, except linagliptin. Caution: possible increased risk of heart failure
Thiazolidinedione: for example, pioglitazone 15–45	High efficacy; low hypoglycaemia risk; weight gain	↑ Insulin sensitivity mainly via the activation of PPARγ; might lower risk of stroke	Slow onset of action, risk of oedema; increased risk of heart failure and bone fractures; check liver enzymes
SGLT2 inhibitors: for example, canagliflozin 100–300; dapagliflozin 5–10; empagliflozin 10–25; ertugliflozin 5–15	Intermediate-high efficacy; low hypoglycaemia risk; weight reduction	↓ Glucose reabsorption from renal filtrate causing the elimination of glucose in urine; ↓ blood pressure; reduce risk of heart failure; evidence of renal protection (↓ decline in GFR, ↓ albuminuria)	Monitor renal function and hydration; caution if GFR <60 ml/min; if GFR falls below 45 ml/min label varies for individual agents; glucosuric effect associated with risk of genital and urinary infections. Caution: equivocal evidence for risk to lower limbs in patients with peripheral vascular disease
Alpha-glucosidase inhibitors: for example, acarbose 50–600	Intermediate efficacy; low hypoglycaemia risk; weight neutral	↓ Rate of carbohydrate digestion by competitive inhibition of intestinal glucosidases	Efficacy depends on a diet rich in complex carbohydrates; avoid if gastrointestinal disorders; adverse effect of flatulence

Terapia medicamentosa

Subcutaneous injection

GLP1 receptor agonists: for example, dulaglutide 0.75–1.50 QW; exenatide 5–10 µg BD; exenatide QW2 or QW; liraglutide 0.6–1.8 OD; lixisenatide 10–20 µg OD; semaglutide 0.5–1.0 QW

High efficacy; low hypoglycaemia risk; weight reduction

Activate GLP1 receptors; ↑ prandial insulin release; ↓ prandial glucagon; delay gastric emptying; ↑ satiety effect; ↓ blood pressure; evidence of cardiorenal benefits

Risk of pancreatitis: avoid if there is a history of pancreatitis and discontinue in acute pancreatitis; initial nausea, titrate as appropriate. Caution with some GLP1 receptor agonists in severe renal impairment and avoid in end-stage renal disease

Insulin; ultra-rapid-acting, Fiasp; rapid-acting, Aspart, glulisine or lispro; short-acting, Actrapid, Humulin S or Insuman rapid; intermediate: insulatard or Humulin I; long-acting, degludec, detemir or glargine; biphasic (pre-mixed), Humalog, Humulin M3 or Novomix

Very high efficacy; high hypoglycaemia risk; weight gain

↓ hepatic glucose output; ↑ peripheral glucose uptake; ↑ glucose metabolism; ↓ lipolysis; ↑ lipogenesis; ↑ protein anabolism

Select regimen consistent with patient lifestyle and needs; necessary education and support; glucose monitoring required; appropriate lifestyle adjustments required; high risk of hypoglycaemia

Terapia não medicamentosa

- Atentar para o risco de dietas excessivamente restritivas;
- “Exercícios com base em cadeira” para idosos com limitação;
- Exercícios resistidos:
 - Redução de 0,5% de HbA1c em 3 meses.
 - Sem associação consistente com intensidade, frequência e duração.
- Menores reduções de HbA1c com exercícios aeróbicos.

CONCLUSÕES

- Aumento visível de DM2 em idosos;
- Reflete aumento dos fatores de risco e aumento de expectativa de vida;
- Heterogeneidade requer tratamento altamente individualizado;
- DM2 de início tardio tende a progredir lentamente;
- Tendência a tratamento menos rigoroso;
- Funcionalidade e multimorbidades contribuem;
- Importância de cuidadores e suporte social.