

Wyzwania w cukrzycy typu 2 u chorych uzależnionych od alkoholu

Dalal Alromaihi, MD, Judith Zielke, RN, Arti Bhan, MD

Opis przypadku

S.E., 53-letnia kobieta rasy kaukaskiej, została skierowana do poradni endokrynologicznej w celu leczenia cukrzycy typu 2. Cukrzycę rozpoznano u niej przed 2 laty, ale nie udało się uzyskać zadowalającej kontroli glikemii za pomocą metforminy i glipizydu. Stężenie glukozy wynosiło u niej 300-500 mg/dl. Chora obawiała się, że nie otrzymuje leczenia, które jest u niej potrzebne do uzyskania docelowej glikemii ze względu na stygmatyzację wynikającą z uzależnienia od alkoholu.

U chorej występowała neuropatia obwodowa, ale nie stwierdzono nefropatii, retinopatii ani żadnych makronaczyniowych powikłań cukrzycy. Kobieta piła alkohol od 10 lat. Stwierdziła, że dziennie wypija trzy drinki o objętości nieco ponad 500 ml, każdy składający się z równych części rumu i coca-coli. Oznacza to spożycie około 360 g alkoholu. Powiedziała też, że pije od samego rana aż do wieczora i nie zamierza ograniczyć ilości spożywanego alkoholu ani zgłaszać się do programu detoksykacji.

W badaniu przedmiotowym ciśnienie tętnicze wynosiło 147/82 mm Hg, a wskaźnik masy ciała (BMI) 33 kg/m². Na skórze widoczne były pajęczki naczyniowe, ale nie stwierdzono rogowacenia ciemnego ani powiększenia tarczycy. Brzuch był miękki i niebolesny, a narządy wewnętrzne niepowiększone. Chora odczuwała ucisk monofilamentu o masie 10 g we wszystkich 10 punktach po obu stronach. Poza tym w badaniu przedmiotowym nie stwierdzono istotnych nieprawidłowości.

Wyniki badań laboratoryjnych były następujące: wartość hemoglobiny A_{1c} (HbA_{1c}) 11%, stężenie kreatyniny 1 mg/dl, stosunek stężenia albumin do kreatyniny w moczu 10,8 mg/g, aktywność aminotransferazy asparaginianowej 113 j.m./l, alaninowej 69 j.m./l, fosfatazy zasadowej 276 j.m./l, stężenie bilirubiny całkowitej 0,9 mg/dl, stężenie hormonu tyreotropowego (TSH) 2,04 µj.m./ml. Stężenie cholesterolu całkowitego wynosiło 280 mg/dl, triglicerydów 805 mg/dl, cholesterolu HDL 15 mg/dl, a cholesterolu LDL (oznaczane bezpośrednio) 182 mg/dl. Stężenie witaminy B₁₂ wynosiło

>1500 pg/ml (zakres referencyjny 250-900 pg/ml), a kwasu foliowego >24 ng/ml (zakres referencyjny >5,4 ng/ml).

Tomografia komputerowa jamy brzusznej wykazała rozlane stłuszczenie wątroby oraz zanikową trzustkę.

Po przeprowadzeniu dokładnego poradnictwa dotyczącego zdrowotnych następstw spożywania alkoholu oraz ryzyka hipoglikemii u S.E. rozpoczęto intensywną insulinoterapię za pomocą przedposiłkowych bolusów oraz insuliny podstawowej. Uzyskano wartość HbA_{1c} 7,5% bez hipoglikemii. Oprócz wizyt w przychodni konieczne były kontakty telefoniczne w celu monitorowania kontroli glikemii i dawkowania insuliny. Zespołowe podejście do leczenia w połączeniu ze stopniowym zwiększaniem dawek insuliny umożliwiło skuteczne i bezpieczne leczenie cukrzycy.

Później u chorej wystąpiło krwawienie z przewodu pokarmowego związane z żyłakami przełyku i chora postanowiła przestać pić alkohol. Jej zapotrzebowanie na insulinę jest obecnie znacznie mniejsze.

Pytania

1. Jaki wpływ na ryzyko wystąpienia cukrzycy typu 2, zdolność uzyskania kontroli glikemii, a także ryzyko powikłań ma spożywanie alkoholu?
2. Jakie jest ryzyko hipoglikemii podczas stosowania insuliny u chorych spożywających duże ilości alkoholu?

Komentarz

Leczenie chorych na cukrzycę typu 2, którzy są uzależnieni od alkoholu, może być trudne z wielu powodów. Mogą oni nie mieć motywacji do zmian stylu życia, a ryzyko hipoglikemii jest u nich zwiększone. Ten przypadek ilustruje niektóre z tych praktycznych problemów i opisuje zastosowane przez nas zespołowe podejście do leczenia.

Spożywanie alkoholu jest w Stanach Zjednoczonych częste. Ocenia się, że alkohol pije 109 milionów Amerykanów. Przeprowadzono badania dotyczące wpływu alkoholu na czynniki i mechanizmy leżące u podłoża cukrzycy, a także jego roli w zapobieganiu tej chorobie. Badania epidemiologiczne i eksperymentalne wskazują na ochronny wpływ umiarkowanego spożycia alkoholu.¹⁻⁴

W celu dalszej analizy tych danych Carlsson i wsp.¹ przeprowadzili metaanalizę 13 opublikowanych badań epidemio-

Dalal Alromaihi, MD, odbywa szkolenie specjalizacyjne w endokrynologii, Judith Zielke, RN, jest przełożoną pielęgniarek, a Arti Bhan, MD, jest starszym członkiem etatowego personelu lekarskiego w Henry Ford Hospital w Detroit w Michigan.

logicznych i doszli do wniosku, że uzyskane wyniki wskazują na ochronny wpływ umiarkowanego spożycia alkoholu na rozwój cukrzycy (zmniejszenie ryzyka rzędu 30%). Umiarkowane spożycie alkoholu zdefiniowano jako spożycie około 5-30 g na dobę. Odpowiada to mniej więcej 0,5-2,5 drinka na dobę. Nie stwierdzono ochronnego wpływu dużego spożycia alkoholu.

Wydaje się, że między spożyciem alkoholu a cukrzycą typu 2 może istnieć zależność typu krzywej U, tj. zarówno duże, jak i małe spożycie alkoholu wiąże się z większym ryzykiem rozwoju cukrzycy, natomiast w mniejszym – umiarkowane spożycie. Możliwy ochronny wpływ umiarkowanego spożycia alkoholu wymaga dalszej oceny; znaczenie rodzaju napojów alkoholowych, częstotliwości picia, a także interakcji z innymi czynnikami ryzyka, takimi jak nadwaga oraz obciążający wywiad rodzinny w kierunku cukrzycy, nie jest jeszcze jasne.¹

Wpływ spożycia alkoholu na kontrolę glikemii u chorych na cukrzycę typu 2 oceniono w kilku badaniach eksperymentalnych.^{2,3,9} Między tymi badaniami występowały różnice dotyczące tego, czy spożycie alkoholu następowało razem z jedzeniem, czy bez niego. W dwóch badaniach^{8,9} stwierdzono zmniejszenie stężenia glukozy w osoczu po spożyciu alkoholu zarówno z posiłkiem, jak i bez. W jednym badaniu to zmniejszenie było istotne statystycznie, ale nie klinicznie.⁸ W innym badaniu⁷ stwierdzono statystycznie istotne zmniejszenie stężenia glukozy w osoczu po wlewie etanolu podczas powstrzymania się od jedzenia. Z kolei w trzech innych badaniach stwierdzono, że spożywanie małych lub umiarkowanych ilości alkoholu razem z posiłkami lub bez nie miało doraźnego wpływu na kontrolę glikemii.^{2,5,6}

W dwóch badaniach eksperymentalnych^{10,11} oceniano wpływ spożycia alkoholu na powikłania związane z lekami. W jednym z tych badań¹⁰ oceniono wpływ na powikłania związane ze stosowaniem troglitazonu, leku z grupy tiazolidynedionów, a w drugim¹¹ powikłania związane ze stosowaniem pochodnych sulfonilomocznika. Nie stwierdzono istotnych różnic w glikemii po podaniu etanolu.

To zmniejszenie stężenia glukozy w osoczu może być następstwem zwiększenia wydzielania insuliny lub zmniejszenia glukoneogenezy w wątrobie. Brakuje jednak danych na temat długoterminowego wpływu spożycia alkoholu na kontrolę glikemii i potrzebne są dalsze badania.

Jeżeli chodzi o wpływ spożycia alkoholu na powikłania cukrzycy, to w czterech prospektywnych badaniach kohortowych¹²⁻¹⁵ oceniono zależność między spożyciem alkoholu a występowaniem choroby wieńcowej lub zgonami z powodu choroby wieńcowej u chorych na cukrzycę. W każdym z tych badań stwierdzono zmniejszenie ryzyka zgonu z powodu choroby wieńcowej w związku ze spożyciem alkoholu, a w trzech badaniach uzyskane wyniki były istotne statystycznie.

W dwóch prospektywnych badaniach kohortowych^{16,17} oceniono zależność między spożyciem alkoholu a ryzykiem retinopatii. W jednym z tych badań¹⁶ nie stwierdzono związku między spożyciem alkoholu a występowaniem lub progresją retinopatii cukrzycowej, natomiast w drugim¹⁷ stwierdzono zwiększone ryzyko retinopatii cukrzycowej w przypadku spożycia dużych ilości alkoholu. Wpływ alkoholu na inne po-

wikłania cukrzycy, w tym nefropatię i neuropatię, pozostaje niejasny.

Alkohol wpływa na metabolizm węglowodanów. Niektóre z mechanizmów tego działania są bezpośrednio związane z wpływem alkoholu lub produktów jego metabolizmu (aldehid octowy i kwas octowy), natomiast inne wynikają z indukowanego przez alkohol zwiększenia stosunku zredukowanej do utlenionej postaci dinukleotydu nikotynamido-adeninowego (NADH/NAD⁺) w komórkach wątrobowych. Zwiększenie stosunku NADH/NAD⁺ przyczynia się do hamowania glukoneogenezy. Po spożyciu 48 g alkoholu (około 4 kieliszków) glukoneogeneza w wątrobie zmniejsza się o blisko 45%.

Stwierdzono również, że po spożyciu umiarkowanej ilości alkoholu glukoneogeneza zmniejsza się o około 12%. To działanie może być zaburzone u niedożywionych chorych ze zmniejszonymi zapasami glikogenu.¹⁸

Spożycie alkoholu może również prowadzić do reaktywnej hipoglikemii, a połączenie posiłku o dużej zawartości węglowodanów oraz alkoholu może wywoływać nadmierne wydzielanie insuliny i być przyczyną hipoglikemii po upływie 2-3 godzin po posiłku. Przeprowadzone badania nie wskazują na zwiększenie wydzielania insuliny ani peptydu C po spożyciu alkoholu przez zdrowych ochotników lub chorych na cukrzycę insulinozależną.¹⁸

Kiechl i wsp.¹⁹ ocenili zależność między systematycznym spożywaniem alkoholu a insulinowrażliwością w badaniu przekrojowym przeprowadzonym we Włoszech i stwierdzili, że stężenie insuliny na czczo było największe u osób niepijących alkoholu, natomiast najmniejsze u osób, u których spożycie alkoholu było duże, zdefiniowane jako > 100 g/24 h. Co więcej, stężenie insuliny po spożyciu glukozy oraz insulinooporność oszacowana za pomocą modelu HOMA (homeostasis model assessment) zmniejszały się istotnie wraz ze wzrostem ilości systematycznie spożywanego alkoholu. Te trendy były niezależne od płci, BMI, aktywności fizycznej, palenia tytoniu, przyjmowanych leków oraz diety.

Avogaro i wsp.²⁰ stwierdzili, że u chorych na cukrzycę typu 1 spożycie alkoholu upośledza mechanizmy przeciwdziałające hipoglikemii, natomiast u osób bez cukrzycy sprzyja ich prawidłowemu funkcjonowaniu. Co więcej, zarówno u chorych na cukrzycę typu 1, jak i osób bez cukrzycy spożycie alkoholu wiązało się z prawidłowymi odpowiedziami amin katecholowych oraz prawidłowym wytwarzaniem glukozy w wątrobie. Zaobserwowano, że spożywanie alkoholu powodowało zmniejszenie stężenia wolnych kwasów tłuszczowych w osoczu, wobec czego autorzy sformułowali hipotezę, że do upośledzenia mechanizmów wzrostu stężenia glukozy w odpowiedzi na hipoglikemię, które obserwowano u chorych na cukrzycę typu 1 podczas spożywania alkoholu, prowadziło zahamowanie lipolizy.

W odpowiedzi na hipoglikemię następuje wzrost stężenia hormonu wzrostu, co wiąże się ze zwiększeniem wytwarzania glukozy w wątrobie oraz zwiększeniem stężenia wolnych kwasów tłuszczowych, ketonów oraz rozgałęzionych aminokwasów. Kerr i wsp.²¹ wykazali, że nawet niewielkie spożycie alkoholu, w ilościach umożliwiających jeszcze prowadzenie pojazdów mechanicznych w Wielkiej Brytanii, hamowało zwykłą odpowiedź hormonu wzrostu na niewielką hipoglikemię.

Wskazówki kliniczne

- Spożywanie alkoholu jest częste, a jego wpływ na ryzyko rozwoju cukrzycy typu 2 ma najprawdopodobniej charakter zależności typu krzywej U.
- Spożywanie alkoholu przez chorych na cukrzycę typu 2 może być przyczyną hipoglikemii ze względu na zmniejszenie glukoneogenezy i glikogenolizy, a być może również występowanie reaktywnej hipoglikemii po spożyciu węglowodanów.
- Większość danych pochodzi z badań retrospektywnych lub obserwacyjnych i potrzebne są dalsze badania naukowe, aby określić długoterminowy wpływ spożywania alkoholu na kontrolę glikemii, zachowania związane z aktywnym udziałem chorych w leczeniu, a także powikłania cukrzycy.

Copyright 2012 American Diabetes Association. From *Clinical Diabetes*, Vol. 30, No. 3, 2012, p. 120: Challenges of Type 2 Diabetes in Patients With Alcohol Dependence. Reprinted with permission from The American Diabetes Association.

Piśmiennictwo

1. Carlsson N, Hammar V, Grill V: Alcohol consumption and type 2 diabetes. *Diabetologia* 48:1051–1054, 2005
2. McMonagle J, Felig P: Effect of ethanol ingestion on glucose tolerance and insulin secretion in normal and diabetic subjects. *Metabolism* 24:625–632, 1975
3. Howard A, Arnsten J, Gourevitch M: Effect of alcohol consumption on diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 140:211–224, 2004
4. Paulson Q, Hong J, Holcomb V, Nunez N: Effects of body weight and alcohol consumption on insulin sensitivity. *Nutr J* 9:1–14, 2010
5. Christiansen C, Thomsen C, Rasmussen O, Glerup H, Berthelsen J, Hansen C, Orskov H, Hermansen K: Acute effects of graded alcohol intake on glucose, insulin and free fatty acid levels in non-insulin-dependent diabetic subjects. *Eur J Nutr* 47:648–652, 1993
6. Christiansen C, Thomsen C, Rasmussen O, Hauerley C, Balle M, Hansen C, Hermansen K: Effect of alcohol on glucose, insulin, free fatty acid and triacylglycerol responses to a light meal in non-insulindependent diabetic subjects. *Br J Nutr* 71:449–454, 1994
7. Burge MR, Zeise TM, Sobhy TA, Rassam AG, Schade DS: Low-dose ethanol predisposes elderly fasted patients with type 2 diabetes to sulfonylurea induced low blood glucose. *Diabetes Care* 22:2037–2043, 1999
8. Koivisto VA, Tulokas S, Joivonen M, Happa E, Pelkonen R: Alcohol with a meal has no adverse effects on postprandial glucose homeostasis in diabetic patients. *Diabetes Care* 16:1612–1614, 1993
9. Walsh CH, O'Sullivan DJ: Effect of moderate alcohol intake on control of diabetes. *Diabetes* 23:440–442, 1974
10. Foot EA, Eastmond R: Good metabolic and safety profile of troglitazone alone and following alcohol in IDDM subjects. *Diabetes Res Clin Pract* 38:41–51, 1997
11. Lao B, Czyzyk A, Szutowski M, Szczepanik Z: Alcohol tolerance in patients with non-insulin-dependent (type 2) diabetes treated with sulphonylurea derivatives. *Arzneimittelforschung* 44:727–734, 1994
12. Solomon CG, Hu FB, Stampfer MJ, Colditz GA, Speizer FE, Rimm EB, Willett WC, Manson JE: Moderate alcohol consumption and risk of coronary heart disease among women with type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 102:494–499, 2000
13. Tanasescu M, Hu FB, Willett WC, Stampfer MJ, Rimm EB: Alcohol consumption and risk of coronary heart disease among men with type 2 diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 38:1836–1842, 2001
14. Valmadrid CT, Klein R, Moss SE, Klein BE, Cruickshanks KJ: Alcohol intake and the risk of coronary heart disease mortality in persons with older-onset diabetes mellitus. *JAMA* 282:239–246, 1999
15. Ajani UA, Gaziano JM, Lotufo PA, Liu S, Hennekens CH, Buring JE, Manson JE: Alcohol consumption and risk of coronary heart disease by diabetes status. *Circulation* 102:500–505, 2000
16. Moss SE, Klein R, Klein BE: The association of alcohol consumption with the incidence and progression of diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 101:1962–1968, 1994
17. Young RJ, McCulloch DK, Prescott RJ, Clarke BF: Alcohol: another risk factor for diabetic retinopathy? *BMJ (Clin Res Ed)* 288:1035–1037, 1984
18. Van De Wiel A: Diabetes mellitus and alcohol. *Diabetes Metab Res Rev* 20:263–267, 2004
19. Kiechl S, Willeit J, Poewe W, Egger G, Oberhollenzer F, Muggeo M, Bonora E: Insulin sensitivity and regular alcohol consumption: large, prospective, cross-sectional population study. *BMJ* 313:1040–1044, 1996
20. Avogaro A, Beltramo P, Gnudi L, Maran A, Valerio A, Miola M, Marin N, Crepaldi C, Confortin L, Costa F, Macdonald I, Tiengo A: Alcohol intake impairs glucose counterregulation during acute insulin-induced hypoglycemia in IDDM patients: evidence for a critical role of free fatty acids. *Diabetes* 11:1626–1634, 1993
21. Kerr D, Cheyne E, Thomas P, Sherwin R: Influence of acute alcohol ingestion on the hormonal response to modest hypoglycemia in patients with type 1 diabetes. *Diabet Med* 24:312–316, 2007
66. American Diabetes Association: Preconception care of women with diabetes. *Diabetes Care* 27 (Suppl. 1):S76–S78, 2004
67. Lippi G, Targher G: Glycated hemoglobin (HbA1c): old dogmas, a new perspective? *Clin Chem Lab Med* 48:609–614, 2010
68. Jovanovic L, Savas H, Mehta M, Trujillo A, Pettitt DJ: Frequent monitoring of A1C during pregnancy as a treatment tool to guide therapy. *Diabetes Care* 34:53–54, 2011
69. Hashimoto K, Noguchi S, Morimoto Y, Hamada S, Wasada K, Imai S, Murata Y, Kasayama S, Koga M: A1C but not serum glycated albumin is elevated in late pregnancy owing to iron deficiency. *Diabetes Care* 31:1945–1948, 2008
70. Tetsuo M, Hamada T, Yoshimatsu K, Ishimatsu J, Matsunaga T: Serum levels of 1,5-anhydro-D-glucitol during the normal and diabetic pregnancy and puerperium. *Acta Obstet Gynecol Scand* 69:479–485, 1990
71. Dworacka M, Wender-Ozegowska E, Winiarska H, Borowska M, Zawiejska A, Pietryga M, Brazert J, Szczawinska K, Bobkiewicz-Kozłowska T: Plasma anhydro-D-glucitol (1,5-AG) as an indicator of hyperglycaemic excursions in pregnant women with diabetes. *Diabet Med* 23:171–175, 2006

Ciąg dalszy piśmiennictwa ze str. 30