

Pułapki diabetologicznej opieki ambulatoryjnej i kontroli glikemii w trakcie hospitalizacji

Michael J. Fowler, MD

NOTA WYDAWCY

Artykuł stanowi szóstą część z 8-częściowej serii będącej przeglądem podstaw opieki diabetologicznej dla kształcących się lekarzy. Ta seria jest uaktualnieniem 12-częściowej serii publikowanej na łamach *Clinical Diabetes* w latach 2006-2009. Artykuły z poprzedniej serii są dostępne pod adresem <http://clinical.diabetesjournals.org> oraz we wcześniejszych numerach *Diabetologii po Dyplomie*.

Wyzwań w terapii cukrzycy jest wiele. Chorzy zazwyczaj wymagają leków doustnych, insuliny lub obu w celu wyrównania glikemii. Leki te wymagają ostrożnego dawkowania i monitorowania pod kątem występowania działań niepożądanych. Co więcej, prowadzący leczenie muszą edukować i motywować swoich pacjentów do kontrolowania wartości glikemii, przestrzegania ograniczeń w spożyciu węglowodanów i intensywnej samokontroli w celu optymalnego leczenia cukrzycy. Taki sposób leczenia pozwala zminimalizować ryzyko rozwoju przewlekłych powikłań cukrzycy, takich jak choroby mikro- i makronaczyniowe.

Oprócz zwykłych wyzwań cukrzyca stwarza dodatkowe problemy związane ze zmianami farmakoterapii, zabiegami chirurgicznymi i współwystępowaniem innych chorób. Może to prowadzić do ostrej dekompensacji kontroli glikemii nawet prawidłowo wcześniej wyrównanej. Ostre powikłania, takie jak cukrzycowa kwasica ketonowa (diabetic ketoacidosis, DKA) i nieketonowy hiperglikemiczny zespół hipermolalny (hyperglycemic hyperosmolar state, HHS) mogą bezpośrednio zagrażać życiu i powinny być intensywnie leczone.¹

Chociaż dla lekarzy istotne jest rozumienie metod leczenia ostrych powikłań cukrzycy, być może nawet ważniejsza jest dobra orientacja w sposobach unikania ostrej hiperglikemii. Do trzech najczęstszych przyczyn niewyrównania cukrzycy należą choroby współistniejące, uraz lub zabieg chirurgiczny i zastosowanie glikokortykosteroidów.

Wyrównanie hiperglikemii u hospitalizowanych chorych na cukrzycę może sprawiać dodatkowe problemy. Około 12-25% tych chorych ma cukrzycę, a liczba przypadków nowo rozpoznanych podczas hospitalizacji w latach 1980-2003 wzrosła 2,3 razy do 5,1 miliona. Powstało wiele badań na temat związku hiperglikemii z niekorzystnymi zdarzeniami związanymi z hospitalizacją, ale badania interwencyjne, które miały zmniejszyć takie komplikacje za pomocą intensywnego leczenia hiperglikemii, przyniosły różne wyniki.^{2,3}

Michael J. Fowler, MD, jest profesorem nadzwyczajnym medycyny w Division of Diabetes, Endocrinology, and Metabolism, Vanderbilt Eskind Diabetes Clinic przy Vanderbilt University Medical Center w Nashville, Tennessee, a także jednym z redaktorów Clinical Diabetes.

Ta część serii artykułów poświęconych fundamentom opieki diabetologicznej stanowi przegląd zaleceń postępowania z chorymi na cukrzycę w szczególnych sytuacjach w trakcie leczenia ambulatoryjnego i hospitalizacji.

Choroby współistniejące

Choroby współistniejące mogą stanowić wyzwanie dla każdego chorego przewlekle, jednak dla chorych na cukrzycę są szczególnie problematyczne. Mogą one doprowadzić do zwiększenia hiperglikemii. Nawet u chorych z dobrze wyrównaną cukrzycą może się rozwinąć znacznego stopnia hiperglikemia. Zakażenia uznane są za główną przyczynę ostrej hiperglikemii, DKA i HHS.^{1,4} Zwiększenie stężenia glukozy we krwi w czasie zakażenia wydaje się wynikać z kilku patologicznych mechanizmów. Wykazano, że lipopolisacharydy bakterii Gram-ujemnych zwiększają istotnie insulinooporność, prawdopodobnie przez zwiększenie stężenia hormonów stresu, takich jak kortyzol i hormon wzrostu.⁵ Ponieważ chorzy na cukrzycę nie są w stanie zwiększyć wytwarzania i wydzielania insuliny w celu skompensowania narastającej insulinooporności, w trakcie takich zakażeń dochodzi do zwiększenia hiperglikemii. Wczesne rozpoznawanie i wykrycie takich sytuacji jest kluczowe dla uniknięcia DKA i HHS.

Chorzy powinni być szkoleni w zakresie modyfikacji leczenia cukrzycy w trakcie choroby zaraz po jej rozpoznaniu, aby byli przygotowani na takie sytuacje. Hiperglikemia pojawia się często jeszcze przed pierwszymi objawami zakażenia i powinna być traktowana jako znak ostrzegający. Chorzy leczeni insuliną odnotowują zwiększenie zapotrzebowania na insulinę w ciągu godzin lub dni w trakcie rozwoju zakażenia.

W celu poprawy kontroli glikemii chorzy stosujący insulinę krótko- lub szybko działającą muszą polegać na swoich dawkach korekcyjnych insuliny (algorytm dawki korekcyjnej) bardziej niż zwykle. Jeśli hiperglikemia postępuje lub jest znacznego stopnia, konieczne może być podawanie insuliny krótko- lub szybko działającej co 4 godziny. W tej sytuacji może być potrzebna kontrola glikemii w nocy w celu ewentualnego podania dodatkowych dawek insuliny. Jeśli hiperglikemia się utrzymuje, algorytm dawki korekcyjnej insuliny

musi być zintensyfikowany w celu kompensacji narastającej insulinooporności.

Chorzy na cukrzycę typu 2, leczeni lekami doustnymi, w trakcie zakażenia mogą także doświadczyć hiperglikemii, jednak stopień jej nasilenia może być nieco mniejszy, zależnie od wielkości zachowanego endogennego wytwarzania insuliny. W przypadku chorych z niedawno rozpoznaną cukrzycą masa komórek β może być wystarczająca do zwiększenia wytwarzania insuliny, dzięki czemu wartości glikemii podczas zakażenia u tych osób mogą być zwiększone tylko nieznacznie. W przypadku długo trwającej cukrzycy typu 2 uszkodzenie komórek β może być większe, powodując mniejsze zdolności kompensacyjne w zakresie endogennego wytwarzania insuliny, i dlatego u tych chorych podczas zakażenia może dojść do znacznej hiperglikemii. Chorzy ci wymagają zwykle dodatkowego leczenia podczas zakażenia, na ogół w postaci insulinoterapii, ponieważ leki doustne wymagają zwykle kilku tygodni lub więcej, zanim osiągną pełne działanie.

Co więcej, w przypadku DKA i HHS insulinoterapia pozwala zapobiec szybko narastającemu odwodnieniu, kiedy glikemia w surowicy przekracza próg nerkowy (ok. 180 mg/dl) i powoduje diurezę. Chorym należy poradzić spożywanie dużej ilości płynów podczas hiperglikemii.

Chorzy w trakcie zakażenia powinni uważać także na metforminę. Stosowanie metforminy związane jest z niewielkim, ale istotnym, ryzykiem kwasicy mleczanowej w trakcie ostrej choroby, takiej jak urosepsa, niewydolność nerek i hipowolemia.⁶ W trakcie choroby należy im zalecić odstawienie metforminy, która może prowadzić do spadku ciśnienia lub odwodnienia. Odstawienie metforminy w okresie zwiększonej insulinooporności może doprowadzić do wtórnego narastania hiperglikemii, dlatego ci chorzy mogą wymagać włączenia insuliny.

Suplementacja insuliny polega zwykle na podawaniu insuliny krótko- lub szybko działającej przed posiłkami z dawkami korekcyjnymi. Podawanie insuliny długodziałającej wymaga kilku dni do osiągnięcia równowagi farmakologicznej, dlatego jest mniej skuteczne w sytuacji ostrej choroby. Jeśli jednak wydaje się, że choroba może potrwać dłużej, należy rozpocząć intensywną insulinoterapię z zastosowaniem krótko- i długodziałającej insuliny.

Należy jednak podkreślić, że hospitalizowani chorzy na cukrzycę typu 2 leczeni tylko za pomocą dawek korygujących insuliny (tylko algorytm dawki korekcyjnej) są narażeni na częstsze hipoglikemie niż otrzymujący insulinę w algorytmie dawka podstawowa/dawka przedposiłkowa (tzw. basal/bolus).⁷ Chorzy rozpoczynający insulinoterapię powinni zostać poinformowani o objawach, czynnikach ryzyka i leczeniu hipoglikemii, a także należy im przypominać, że nie powinni prowadzić pojazdów lub obsługiwać maszyn w trakcie epizodu hipoglikemii. Ponadto chorzy na cukrzycę typu 1 z ustalonym zapotrzebowaniem na insulinę nie powinni być leczeni jedynie w algorytmie dawki korekcyjnej.⁸⁻¹⁰

Kontrola glikemii u chorych leczonych chirurgicznie w ambulatorium

Zabieg operacyjny, tak jak choroba, może przyczynić się do wzrostu stężenia glukozy, prawdopodobnie przez uwolnienie

hormonów stresu oraz mediatorów zapalenia. Co więcej, chorzy leczeni chirurgicznie, u których stwierdzano istotne hiperglikemie (>220 mg/dl) pierwszego dnia po operacji, są bardziej zagrożeni rozwojem zakażenia pooperacyjnego.^{8,11} Chorzy hospitalizowani zarówno ze zwiększonymi wartościami glikemii stwierdzonymi po raz pierwszy, jak i z rozpoznaną wcześniej cukrzycą są obciążeni większym ryzykiem zgonu w szpitalu.^{8,12}

Z tego powodu wymagają odpowiedniego przygotowania w postaci modyfikacji reżimu terapeutycznego przed operacją. Przygotowanie to jest jednak utrudnione przez fakt, że wiele leków przeciwcukrzycowych nie może być zastosowanych lub odpowiednio dawkowanych w okresie pooperacyjnym.

Jak wspomniano wcześniej, w trakcie ostrej choroby, zmniejszonej perfuzji lub niedotlenienia nie wolno stosować metforminy. Ponieważ osoby leczone operacyjnie znajdują się w grupie zwiększonego ryzyka takich zaburzeń, metformina powinna zostać odstawiona w okresie okołopooperacyjnym.⁶ Można włączyć ją ponownie wtedy, gdy chorzy powrócą do normalnego jedzenia i picia po operacji pod warunkiem, że mają wydolne nerki, wątrobę i krążenie.

Leki zwiększające wydzielanie insuliny endogennej, takie jak pochodne sulfonylomocznika i meglitynidy (glibenklamid, glipizyd, glimepiryd, nateglinid i repaglinid), stymulują uwalnianie insuliny z komórek β i mogą powodować hipoglikemię na czczo lub przy zmniejszonej podaży węglowodanów. Trudno je dokładnie dawkować, początek ich działania może być opóźniony, a działanie przedłużone. Z tego względu zwykle nie są stosowane w okresie okołopooperacyjnym.

Tiazolidynediony charakteryzują się bardzo opóźnionym działaniem – 2-3 miesiące lub dłużej – i dlatego nie mogą być dokładnie dawkowane. Ich stosowanie wiąże się także z występowaniem potencjalnych działań niepożądanych w postaci dysfunkcji wątroby i zostrzenia niewydolności serca.

Agoniści glukagonopodobnego peptydu 1 (GLP-1) i inhibitory dipeptydylopeptydazy IV także przyczyniają się do stymulacji uwalniania insuliny z komórek β i pomagają zahamować wątrobową glukoneogenezę, ale charakteryzują się istotnymi działaniami niepożądanymi ze strony przewodu pokarmowego, a doświadczenia w ich stosowaniu podczas hospitalizacji są ograniczone.

Ze względu na te ograniczenia insulina jest lekiem z wyboru do utrzymania optymalnego stężenia glukozy w okresie okołopooperacyjnym.⁸ W przypadku chorych, o których wiadomo, że będą wymagali insuliny po odstawieniu leków doustnych (na przykład chorych stosujących wiele preparatów doustnych), czasami zaleca się przestawienie na terapię insuliną jeszcze przed hospitalizacją.

Udowodniono, że u chorych hospitalizowanych szczególnie skuteczna jest insulinoterapia stosowana w algorytmie basal/bolus, w której stosuje się insulinę wolnodziałającą w celu kontroli glikemii na czczo oraz szybko działającą w celu zmniejszenia glikemii po posiłku, z możliwością korekty dawki (algorytm dawki korekcyjnej).^{7,8} Taki sposób insulinoterapii pozwala chorym na dopasowanie dawki insuliny na podstawie wartości glikemii i spożywanych węglowodanów. Ułatwia także uniknięcie hipoglikemii, na przykład w sytuacji braku apetytu można opóźnić podanie dawki przedposiłkowej.

Zarówno w warunkach opieki ambulatoryjnej, jak i w trakcie hospitalizacji jednym z najbardziej wymagających aspektów kontroli glikemii po operacji jest dostosowanie dawki krótko- lub szybko działającej insuliny do ilości spożywanych węglowodanów. Po operacji lub hospitalizacji chorzy często spożywają mniej węglowodanów w porównaniu z okresem przedoperacyjnym i dawki insuliny szybko- lub krótko działającej muszą być dopasowane do takich zmian w diecie.

W przypadku chorych, którzy przed operacją osiągnęli prawidłową kontrolę glikemii, nacisk należy położyć raczej na liczenie gramów węglowodanów i stosowanie przelicznika dawka insuliny/węglowodany niż szacowanie dawki insuliny. Jeśli insulina włączana jest w okresie okołoperacyjnym, pomocne może się okazać krótkie szkolenie w zakresie technik liczenia węglowodanów. W przypadku, gdyby okazało się, że chory nie jest w stanie lub nie chce się nauczyć obliczania ilości spożywanych węglowodanów, pozostaje dostosowanie dawki insuliny przedposiłkowej do wielkości posiłków, jednak ten sposób postępowania może prowadzić do większych wahań stężenia glukozy. Chorego należy uprzedzić ponadto, że w przypadku zrezygnowania z posiłku nie powinien przyjmować przedposiłkowej dawki insuliny, a w przypadku braku zdecydowania, czy apetyt pozwoli mu spożyć dany posiłek, zalecić podanie insuliny w trakcie jedzenia. Chociaż wydaje się to skomplikowane, kontrola glikemii za pomocą insuliny w przypadku karmienia przez sondę jest całkiem prosta, ponieważ dawka węglowodanów jest zwykle podana w gramach na pojemnikach z preparatami do karmienia dojelitowego.

Inną zaletą terapii insuliną w systemie basal/bolus jest możliwość relatywnie szybkiej zmiany dawek korekcyjnych i przedposiłkowych. Jak to omówiono poprzednio, insulinowrażliwość maleje istotnie podczas stanu ostrego, takiego jak zabieg operacyjny, ale szybko wraca do poziomu wyjściowego. Dawki insuliny mogą być zwiększone po operacji w celu dostosowania do potrzeb chorego, a następnie stopniowo redukowane do wyjściowo tolerowanych. Stopniowo pod kontrolą glikemii mogą być włączane leki doustne.

W przypadku chorych, u których zapotrzebowanie na insulinę zostało określone przed operacją, nie należy stosować dawek korekcyjnych jako jedynego sposobu podawania insuliny, gdyż może to doprowadzić do nasilenia wahań glikemii.

Ponieważ zabieg operacyjny i nieregularne spożywanie posiłków często prowadzą do zwiększenia wahań glikemii, należy przypominać chorym o objawach, czynnikach ryzyka i sposobach postępowania w przypadku hipoglikemii. Chorzy powinni mieć przy sobie źródło łatwo wchłanialnych węglowodanów (np. sok lub tabletki z glukozą) gotowych do spożycia w przypadku hipoglikemii. Jeśli występują zaburzenia jedzenia lub połykania (np. chorzy po operacji omijającej żołądek lub karmieni dojelitowo), powinni mieć pod ręką glukagon ze względu na ograniczone możliwości w zakresie szybkiego uzupełnienia węglowodanów w celu wyrównania hipoglikemii. Ponieważ insulinowrażliwość czasami rośnie gwałtownie w okresie pooperacyjnym, chorzy powinni być szczególnie świadomi możliwości wystąpienia hipoglikemii w czasie zdrowienia i zwiększania aktywności.

Glikokortykosteroidy

Terapia z zastosowaniem glikokortykosteroidów jest powszechna i skuteczna w przypadku wielu stanów klinicznych. Stosowanie glikokortykosteroidów może jednak powodować wiele działań niepożądanych, takich jak hiperglikemia i jawna cukrzyca. Wyniki jednego z badań sugerują, że około 2% wszystkich przypadków cukrzycy typu 2 związanych jest ze stosowaniem glikokortykosteroidów. To samo badanie sugeruje, że inne formy terapii steroidowej (np. preparaty w kroplach do oczu, w postaci wziewnej i stosowane miejscowo) nie wiążą się z występowaniem cukrzycy na poziomie populacyjnym.¹³

Glikokortykosteroidy powodują zwiększenie stężenia glukozy za pomocą wielu mechanizmów. Zwiększają wytwarzanie glukozy w wątrobie, zaburzają czynność komórek β i hamują wchłanianie glukozy przez komórki. Stopień wywołanej hiperglikemii może się różnić w zależności od chorego, powodując w jednym przypadku hiperglikemię umiarkowaną, w innym prowadząc do powstania niebezpiecznie dużych stężeń glukozy, DKA lub HHS. Mimo że nie ma wskaźników pozwalających przewidzieć dokładnie, u którego chorego dojdzie do hiperglikemii po zastosowaniu glikokortykosteroidów, do najlepszych predyktorów należą: cukrzyca w wywiadzie rodzinnym, wiek chorego oraz dawka glikokortykosteroidów.¹⁴

Chorzy, u których po glikokortykosteroidach występuje hiperglikemia, często charakteryzują się nieproporcjonalnie wyższymi wartościami glikemii poposiłkowych. Wykazano, że stosowanie tiazolidynedionów pomaga opanować hiperglikemię wywołaną przez glikokortykosteroidy, jednak profil ich działań niepożądanych i powolne narastanie działania u tych chorych ograniczają ich przydatność. Z tego powodu w większości przypadków hiperglikemii wywołanej przez glikokortykosteroidy terapią z wyboru pozostaje insulina.

Ponieważ dominującym problemem jest często hiperglikemia poposiłkowa, stosowanie insuliny przedposiłkowej może zapewnić najlepszą kontrolę glikemii.¹⁴ Jeśli leczenie glikokortykoidami trwa krótko, chorzy mogą dobrze odpowiadać na dawki krótko- lub szybko działającej insuliny podawane przed posiłkami z korektą dawki, jeśli glikemia jest podwyższona. Jeśli przewidywana jest dłuższa terapia glikokortykosteroidami, w celu zmniejszenia ryzyka niedopasowania dawki insuliny do węglowodanów i wtórnych wahań glikemii konieczna może się okazać nauka przeliczania dawki insuliny w stosunku do spożytych węglowodanów.

Podobnie jak w okresie pooperacyjnym, należy zwracać szczególną uwagę na zmniejszenie dawki insuliny w trakcie redukcji dawki glikokortykosteroidów. Jeśli dawki glikokortykosteroidów są duże albo terapia przedłużona (>2 tygodnie), należy pamiętać o ryzyku rozwoju niedoczynności kory nadnerczy, która może dramatycznie zmniejszyć zapotrzebowanie na insulinę i jest związana z występowaniem ciężkich hipoglikemii. Do innych objawów niedoczynności kory nadnerczy należą narastające zmęczenie, utrata masy ciała, nudności i biegunka. Obecność nawracających hipoglikemii pomimo redukcji dawki insuliny powinna skłonić do rozważenia skierowania chorego na test stymulacji nadnerczy w celu oceny zahamowania endogennej czynności kory nadnerczy przez podawane glikokortykosteroidy.

Leczenie cukrzycy u chorych hospitalizowanych

BADANIA OBSERWACYJNE

Już dawno zauważano, że chorzy na cukrzycę lub osoby, u których hiperglikemia występuje w odpowiedzi na stres związane z chorobą, charakteryzują się gorszymi wynikami leczenia szpitalnego i wyższym odsetkiem występowania powikłań. Ten trend istnieje zarówno w przypadku pacjentów z łagodnym przebiegiem choroby i przy niewielkich zabiegach chirurgicznych, jak i krytycznie chorych poddawanych dużym zabiegom operacyjnym. W kilku z opublikowanych ostatnio badań próbowano ocenić ilościowo zwiększone ryzyko u chorych na cukrzycę w warunkach szpitalnych i sprawdzić, czy intensywne leczenie może zmniejszyć takie ryzyko.

Jedno z pierwszych badań, które miało ocenić ilościowo zwiększone ryzyko u niekrytycznie chorych, było przeprowadzone przez Umpierreza i wsp.¹² Analizowali oni dokumentację medyczną ponad 2000 pacjentów przyjętych na ogólne oddziały szpitalne w szpitalu publicznym. Badanie obejmowało zarówno pacjentów oddziałów internistycznych, jak i chirurgicznych. Wśród chorych włączonych do badania 26% miało rozpoznaną wcześniej cukrzycę, a u 12% cukrzycę rozpoznano *de novo* na podstawie pomiarów glikemii na czczo ≥ 126 mg/dl lub przygodnej ≥ 200 mg/dl dwukrotnie. Zaskakujący jest fakt, że 38% wszystkich pacjentów przyjętych na ogólne oddziały szpitalne chorowało na cukrzycę lub miało hiperglikemię, co ilustruje istotność problemu leczenia hiperglikemii.

W tym badaniu chorzy na cukrzycę rozpoznaną przed hospitalizacją charakteryzowali się 2,7 razy większym ryzykiem zgonu w szpitalu w porównaniu z pacjentami z prawidłową glikemią. Prawdopodobnie jeszcze bardziej frapujący jest fakt, że u osób ze świeżo rozpoznaną cukrzycą istniało 18-krotnie większe ryzyko zgonu. Chorzy z nowo wykrytą cukrzycą wymagali także dłuższej hospitalizacji, byli bardziej zagrożeni koniecznością przeniesienia na oddział intensywnej terapii i rzadziej byli wypisywani do domu, często potrzebując dalszej pielęgnacji lub rehabilitacji w specjalistycznych ośrodkach.^{3,12}

Związek między wysokimi wartościami glikemii i gorszymi wynikami leczenia wykazano także w przypadku osób z cięższymi chorobami, np. spowodowanymi niedokrwieniem. Chorzy z zawałem serca i hiperglikemią byli bardziej zagrożeni zgonem niż chorzy bez hiperglikemii. Co więcej, u pacjentów z hiperglikemią także częściej istniała tendencja do wystąpienia niewydolności serca lub wstrząsu kardiogenego w porównaniu do osób z normoglikemią.¹⁵ Pacjenci z udarem mózgu, którzy wykazywali podwyższone wartości glikemii, także są bardziej zagrożeni zgonem lub osiągają gorsze wyniki rehabilitacji w porównaniu z osobami bez hiperglikemii. Jednym z możliwych wyjaśnień tego zjawiska jest fakt, że hiperglikemia może zwiększyć zapotrzebowanie na tlen niedotlenionych tkanek w obu okolicznościach, przez co nasila ich uszkodzenie.^{15,16} Ta informacja jest szczególnie istotna, ponieważ u chorych na cukrzycę wskaźnik występowania udarów mózgu i zawałów serca jest wyższy.

W przypadku hospitalizowanych chorych na cukrzycę wydaje się, że zwiększone ryzyko związane jest ze zwiększonymi

stężeniami glukozy. Chorzy operowani, u których stwierdza się wartości glikemii > 220 mg/dl, są 2,7 razy bardziej zagrożeni zakażeniem niż chorzy, których glikemia nie przekracza 220 mg/dl. Co więcej, gdy wykluczy się niewielkie zakażenia układu moczowego, ryzyko względne zakażeń wzrasta do 5,7, jeśli glikemia przekracza 220 mg/dl w pierwszym dniu po operacji.¹¹

U chorych po urazach występuje podobne ryzyko związane z postresową hiperglikemią po hospitalizacji. Niedawne badania wykazały zwiększone ryzyko zakażeń i większy odsetek zgonów wśród chorych po wypadku, u których glikemia przekraczała 200 mg/dl w ciągu pierwszych 2 dni po hospitalizacji. Zależności te nie miały związku z charakterem urazu, ale tylko przy wyższych wartościach glikemii.¹⁷

Chorzy leczeni chirurgicznie z wysokimi wartościami glikemii znajdują się więc w grupie zwiększonego ryzyka niekorzystnego wyniku leczenia, nawet jeśli zwiększone stężenie glukozy nie wiąże się z wcześniej wykrytą cukrzycą. Informacja ta pomaga zidentyfikować chorych, którzy pozostają w grupie zwiększonego ryzyka rozwoju powikłań podczas hospitalizacji, ale być może jeszcze ważniejsze jest pytanie, czy normalizacja glukozy może zmniejszyć takie ryzyko.

BADANIA INTERWENCYJNE

Zmniejszenie zachorowalności i umieralności związanej z hiperglikemią przez poprawę kontroli glikemii było przedmiotem kilku badań. Badanie Diabetes and Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction miało za zadanie określić, czy chorzy ze świeżym zawałem serca i dużymi stężeniami glukozy odniosą korzyść z zastosowania ciągłego wlewu insuliny i dekstrozy w ostrej fazie, z późniejszą intensywną terapią insuliną podawaną podskórnie przez 3 miesiące po zawale. Średnie stężenie glukozy w surowicy w grupie leczonej konwencjonalnie wynosiło 210,6 mg/dl, natomiast w ramieniu terapeutycznym średnia wynosiła 172,8 mg/dl. Badanie wykazało, że po okresie obserwacji, trwającym średnio 3,5 roku, wykazano redukcję całkowitej śmiertelności o 11%, co odpowiada uratowaniu jednego spośród dziewięciu leczonych.¹⁸

Nie wszystkie badania zakończyły się takim samym wnioskiem. Podobne badanie Hyperglycemia: Intensive Insulin Infusion in Infarction wykazało rzadsze występowanie niewydolności serca i ponownego zawału serca w ciągu 3 miesięcy w przypadku intensywnej kontroli glikemii, ale nie wykazało różnic w śmiertelności.^{2,19} Dodatkowo chorzy poddawani operacjom serca, którzy osiągają dobrą kontrolę glikemii, charakteryzują się mniejszą śmiertelnością i mniejszym ryzykiem głębokich zakażeń mostka.² Badania te sugerują, że poprawa kontroli glikemii zmniejsza ryzyko chorobowości, jednak poprawa w zakresie śmiertelności pozostaje dyskusyjna.

W znanym badaniu Van den Berghe i wsp.²⁰ chorych z hiperglikemią (z rozpoznaną lub nie wcześniej cukrzycą) randomizowano do grupy otrzymującej intensywną dożylną insulinoterapię z docelowymi wartościami glikemii 80-110 mg/dl lub do grupy, w której wartości docelowe terapii ustalono na 180-200 mg/dl. Intensywna insulinoterapia wiązała się z istotnym statystycznie zmniejszeniem śmiertelności, szczególnie w przypadku chorych z niewydolnością wielonarządową o pochodzeniu septycznym. Reduk-

cja całkowitej śmiertelności wewnątrzszpitalnej wynosiła 34%. Zanotowano ponadto rzadsze występowanie zakażeń krwiopochodnych i przypadków ostrej niewydolności nerek wymagających dializy oraz wskazań do przetoczenia masy czerwonej krwi. W podobnym badaniu, przeprowadzonym w warunkach intensywnej opieki medycznej,²¹ nie wykazano jednak różnic w śmiertelności, ale odnotowano znaczące zmniejszenie chorobowości przez redukcję ryzyka uszkodzenia nerek, możliwość szybszego odłączenia od respiratora i szybszego wypisania z oddziału intensywnej opieki czy szpitala.

Należy zauważyć, że inne badania także nie wykazały istotnej poprawy przeżywalności, natomiast odnotowano zwiększone ryzyko ciężkich hipoglikemii przy stosowaniu intensywnej insulinoterapii. Największe, jak dotąd, badanie NICE-SUGAR nie wykazało korzyści z intensywnej kontroli glikemii krytycznie chorych zarówno leczonych chirurgicznie, jak i niechirurgicznie, a właściwie mogło nawet wykazać zwiększoną śmiertelność w przypadku takich chorych.^{9,21} Wnioski przeprowadzonej niedawno metaanalizy sugerują, że intensywna kontrola glikemii nie wiąże się z uzyskaniem korzyści w postaci zmniejszenia śmiertelności.^{2,9,22}

KONTROLOWANIE HIPERGLIKEMII

Istnieje wiele opcji terapeutycznych umożliwiających kontrolę glikemii u chorych leczonych ambulatoryjnie. Niestety, tylko niektóre z nich można zastosować u chorych hospitalizowanych lub w trakcie leczenia ostrej choroby. Niektóre leki są nieskuteczne w przypadku ostrej choroby, wymagają dłuższego czasu, aby praktycznie móc je zastosować w warunkach szpitalnych lub ich zastosowanie może być wręcz szkodliwe w przypadku ciężko chorych. Jak wspomniano wcześniej, leki doustne często nie nadają się do dawkowania w ostrych stanach, a do tego często są przeciwwskazane w przypadku stanów krytycznych, co sprawia, że insulina pozostaje lekiem z wyboru dla optymalnej kontroli glikemii w trakcie hospitalizacji.

Insulinę najlepiej podawać podskórnie w ustalonych dawkach z uwzględnieniem niezbędnych korekt, które umożliwiają i pomagają opanować wzrosty zapotrzebowania na insulinę. Chorzy powinni otrzymywać zarówno insulinę długodziałającą w celu pokrycia podstawowego zapotrzebowania, jak i krótko- lub szybko działającą w celu pokrycia zapotrzebowania związanego ze spożywaniem węglowodanów, a także węglowodanów pochodzących z innych źródeł, takich jak dożylny wlew dekstrozy, dekstroza z płynu dializacyjnego i karmienia dojelitowego. Można to osiągnąć dzięki zastosowaniu różnych preparatów insuliny. Należy podkreślić, że kilka preparatów spośród insuliny o pośrednim czasie działania, takich jak insulina NPH lub mieszanki insuliny zawierające insulinę NPH, mogą spowodować przekroczenie podstawowego zapotrzebowania na insulinę na kilka godzin, wywołując hipoglikemii u osób, które nie przyjmują pokarmów.

W celu kontroli stężeń glukozy nie należy stosować łącznie dawek korekcyjnych. Stosowanie jedynie dawek korekcyjnych jest zarezerwowane dla osób nieleczonych wcześniej na cukrzycę i także zwiększa ryzyko wystąpienia hipoglikemii.^{2,14,23}

W przypadku ostrej choroby, włączając cukrzycową DKA i HHS, do kontroli glikemii często stosuje się insulinę we

wlewach dożylnych. Stwarza to możliwość uzyskania bardzo szybkiego działania, ale jednocześnie działanie szybko ustępuje po zaprzestaniu wlewu. W wielu szpitalach istnieją algorytmy umożliwiające personelowi pielęgniarskiemu dopasowanie prędkości wlewu, chociaż nie wykazano przewagi jakiegokolwiek protokołu nad innym. Dożylny wlew z insuliny może być także wykorzystany do ilościowej oceny zapotrzebowania na insulinę u chorych na cukrzycę typu 1 lub typu 2.²

Podobnie jak w przypadku cukrzycowej kwasicy ketonowej, chorzy otrzymujący dożylny wlew insuliny powinni powrócić do podskórnego podawania insuliny z użyciem insuliny krótko- i długodziałającej po wyzdrowieniu i powrocie możliwości spożycia wystarczającej ilości węglowodanów. Należy kontynuować dożylny wlew insuliny jeszcze przez kilka godzin, mimo przywrócenia podskórnych dawek insuliny, aby uniknąć nawrotu hiperglikemii i kwasicy ketonowej, szczególnie w przypadku chorych na cukrzycę typu 1.

KONTROLOWANIE HIPOGLIKEMII

Lekarze powinni być także świadomi ryzyka rozwoju hipoglikemii u hospitalizowanych chorych. Jak to opisano, hipoglikemia stanowi czynnik ograniczający w procesie leczenia hiperglikemii. Hipoglikemia może teoretycznie rozwinąć się w przebiegu każdego rodzaju terapii hipoglikemizującej, dlatego lekarze powinni być świadomi potencjalnego ryzyka jej wystąpienia oraz znać odpowiedni sposób postępowania zarówno w przypadku chorych leczonych ambulatoryjnie, jak i hospitalizowanych.

Chorzy, u których dochodzi do niewydolności nerek, nadnerczy, wątroby lub układu krążenia, a także z ograniczonymi możliwościami przyjmowania pokarmów, z posocznicą lub z chorobą nowotworową pozostają w grupie szczególnego ryzyka rozwoju hipoglikemii. Czasami charakteryzuje tych chorych istotna insulinowrażliwość i dlatego wymagają oni mniejszych dawek insuliny w porównaniu do stosowanych w domu lub do dawek innych chorych na cukrzycę. Można też u nich stwierdzić malejące zapotrzebowanie na insulinę, przez co wymagają częstej modyfikacji dawek insuliny w celu uniknięcia hipoglikemii.

Zalecenia lekarskie powinny zawierać sposób postępowania w przypadku hipoglikemii.² Leczenie może obejmować doustne preparaty węglowodanów albo podawanie dożylnie 50% roztworu glukozy (D50) lub glukagonu.

Zalecenia ogólne

Na podstawie przedstawionych powyżej, a także innych badań oraz doświadczenia klinicznego American Diabetes Association przedstawia kilka schematów postępowania w cukrzycy i hiperglikemii w trakcie hospitalizacji.^{2,9}

W przypadku chorych na cukrzycę przyjmowanych do szpitala informacja o cukrzycy powinna być wyraźnie zaznaczona w dokumentacji medycznej. Należy zalecić monitorowanie stężenia glukozy u wszystkich chorych na cukrzycę, zwykle przed posiłkami i przed snem w przypadku chorych spożywających posiłki, a co 4-6 godzin w przypadku chorych pozostających na czczo. Wszyscy chorzy leczeni z powodu cukrzycy powinni mieć opracowany plan postępowania w przypadku hipoglikemii. Chorzy na cukrzycę w stanie kry-

tycznym powinni utrzymywać glikemię jak najbliżej wartości 140-180 mg/dl, a insulina podawana dożylnie jest, jak ustalono, najbezpieczniejszą i najskuteczniejszą metodą pozwalającą osiągnąć ten cel. Chorym niebędącym w stanie krytycznym należy podać insulinę, zwykle podskórną tak, aby glikemia na czczo nie przekraczała u nich 140 mg/dl, a przygodne były poniżej 180 mg/dl.^{2,9}

Ze względu na ryzyko hipoglikemii mogą wystąpić sytuacje, w których stosowanie insuliny powinno być nie tak intensywne, szczególnie na początku leczenia. Ustalone wcześniej przedposiłkowe dawki insuliny powinny być podawane w odpowiednich odstępach w stosunku do posiłków, aby zapobiec wahaniom glikemii. Chorzy powinni otrzymywać ponadto dawki korekcyjne insuliny w zależności od potrzeb, ale nie powinni być leczeni tylko za pomocą tych dawek. Chorym hospitalizowanym z hiperglikemią, u których nie rozpoznawano wcześniej cukrzycy, należy zapewnić diagnostykę w kierunku cukrzycy po wypisaniu ze szpitala.^{2,9}

Ciężkość przebiegu cukrzycy, tak jak i innych chorób, może się zmieniać. Jednym z najtrudniejszych aspektów opieki diabetologicznej jest kontrola wahań glikemii. Takie postępowanie wymaga zarówno od lekarzy, jak i chorych dużej uwagi i zdolności przewidywania. Do najczęstszych przyczyn zaostrzeń przebiegu cukrzycy należą zakażenia, zabiegi chirurgiczne i stosowanie glikokortykosteroidów. W takich sytuacjach może dojść do pogorszenia kontroli glikemii. Dlatego tak ważna jest znajomość środków, jakie należy podjąć w celu przywrócenia prawidłowej kontroli wtedy, kiedy glikemia gwałtownie rośnie. Takie postępowanie zarówno w warunkach szpitalnych, jak i pozaszpitalnych pozwala zapobiec poważnym zdarzeniom, takim jak ciężka hiperglikemia, hipoglikemia, DKA i HHS.

Clinical Diabetes, Vol. 29, No 2, 2011, p. 79. Pitfalls in Outpatient Diabetes Management and Inpatient Glycemic Control.

Piśmiennictwo

1. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Murphy MB, Kreisberg RA: Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes: a consensus statement from the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 29:2739–2748, 2006
2. American Diabetes Association: Standards of medical care in diabetes—2009. *Diabetes Care* 32 (Suppl. 1):S13–S61, 2009
3. Garber AJ, Moghissi ES, Bransome ED Jr, Clark NG, Clement S, Cobin RH, Furnary AP, Hirsch IB, Levy P, Roberts R, Van den Berghe G, Zamudio V: American College of Endocrinology position statement on inpatient diabetes and metabolic control. *Endocr Pract* 10 (Suppl. 2):4–9, 2004
4. Kitabchi AE, Nyenwe EA: Hyperglycemic crises in diabetes mellitus: diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. *Endocrinol Metab Clin North Am* 35:725–751, 2006
5. Agwunobi AO, Reid C, Maycock P, Little RA, Carlson GL: Insulin resistance and substrate utilization in human endotoxemia. *J Clin Endocrinol Metab* 85: 3770–3778, 2000
6. Bodmer M, Meier C, Krahenbuhl S, Jick SS, Meier CR: Metformin, sulfonylureas, or other antidiabetes drugs and the risk of lactic acidosis or hypoglycemia: a nested case-control analysis. *Diabetes Care* 31:2086–2091, 2008
7. Umpierrez GE, Smiley D, Zisman A, Prieto LM, Palacio A, Ceron M, Puig A, Mejia R: Randomized study of basal-bolus insulin therapy in the inpatient management of patients with type 2 diabetes (RABBIT 2 trial). *Diabetes Care* 30:2181–2186, 2007
8. American Diabetes Association: Standards of medical care in diabetes—2008. *Diabetes Care* 31 (Suppl. 1):S12–S54, 2008
9. American Diabetes Association: Executive summary: Standards of medical care in diabetes—2010. *Diabetes Care* 33 (Suppl. 1):S4–S10, 2010
10. American Diabetes Association: Standards of medical care in diabetes—2011. *Diabetes Care* 34 (Suppl. 1):S11–S61, 2011
11. Pomposelli JJ, Baxter JK 3rd, Babineau TJ, Pomfret EA, Driscoll DE, Forse RA, Bistrian BR: Early postoperative glucose control predicts nosocomial infection rate in diabetic patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 22:77–81, 1998
12. Umpierrez GE, Isaacs SD, Bazargan N, You X, Thaler LM, Kitabchi AE: Hyperglycemia: an independent marker of in-hospital mortality in patients with undiagnosed diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 87:978–982, 2002
13. Gulliford MC, Charlton J, Latinovic R: Risk of diabetes associated with prescribed glucocorticoids in a large population. *Diabetes Care* 29:2728–2729, 2006
14. Clement S, Braithwaite SS, Magee MF, Ahmann A, Smith EP, Schafer RG, Hirsch IB: Management of diabetes and hyperglycemia in hospitals. *Diabetes Care* 27:553–591, 2004
15. Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Gerstein HC: Stress hyperglycaemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: a systematic overview. *Lancet* 355:773–778, 2000
16. Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Pathak P, Gerstein HC: Stress hyperglycemia and prognosis of stroke in nondiabetic and diabetic patients: a systematic overview. *Stroke* 32:2426–2432, 2001
17. Laird AM, Miller PR, Kilgo PD, Meredith JW, Chang MC: Relationship of early hyperglycemia to mortality in trauma patients. *J Trauma* 56: 1058–1062, 2004
18. Malmberg K: Prospective randomised study of intensive insulin treatment on long term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. DIGAMI (Diabetes Mellitus, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction) Study Group. *BMJ* 314:1512–1515, 1997
19. Cheung NW, Wong VW, McLean M: The Hyperglycemia: Intensive Insulin Infusion in Infarction (HI-5) study: a randomized controlled trial of insulin infusion therapy for myocardial infarction. *Diabetes Care* 29: 765–770, 2006
20. Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, Meersseman W, Wouters PJ, Milants I, Van Wijngaerden E, Bobbaers H, Bouillon R: Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med* 354:449–461, 2006
21. Finfer S, Chittock DR, Su SY, Blair D, Foster D, Dhingra V, Bellomo R, Cook D, Dodek P, Henderson WR, Hebert PC, Heritier S, Heyland DK, McArthur C, McDonald E, Mitchell I, Myburgh JA, Norton R, Potter J, Robinson BG, Ronco JJ: Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 360:1283–1297, 2009
22. Griesdale DE, de Souza RJ, van Dam RM, Heyland DK, Cook DJ, Malhotra A, Dhaliwal R, Henderson WR, Chittock DR, Finfer S, Talmor D: Intensive insulin therapy and mortality among critically ill patients: a meta-analysis including NICE-SUGAR study data. *CMAJ* 180:821–827, 2009
23. Queale WS, Seidler AJ, Brancati FL: Glycemic control and sliding scale insulin use in medical inpatients with diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 157: 545–552, 1997
24. Castro FG, Barrera M Jr, Holleran Steiker LK: Issues and challenges in the design of culturally adapted evidence-based interventions. *Ann Rev Clin Psychol* 6:213–239, 2010
25. Osuna D, Barrera M Jr, Strycker LA, Toobert DJ, Glasgow RE, Geno CR, Almeida F, Perdomo M, King D, Doty AT: Methods for the cultural adaptation of a diabetes lifestyle intervention for Latinas: an illustrative project. *Health Promot Pract*. In press
26. Glasgow RE, Toobert DJ, Barrera M, Strycker LA: Assessment of problem solving: a key to successful diabetes self-management. *J Behav Med* 27:477–490, 2004
27. Barrera M Jr, Strycker LA, MacKinnon DP, Toobert DJ: Social-ecological resources as mediators of two-year diet and physical activity outcomes in type 2 diabetes patients. *Health Psychol* 27 (Suppl. 2):S118–S125, 2008
28. Toobert DJ, Strycker LA, Glasgow RE, Osuna D, Doty TA, Barrera M Jr, Geno CR, Ritzwoller DP: ¡Viva Bien!: overcoming recruitment challenges in a multiple-riskfactor diabetes trial. *Am J Health Behav* 34:432–441, 2010
29. Whittemore R: Culturally competent interventions for Hispanic adults with type 2 diabetes: a systematic review. *J Transcultural Nurs* 18:157–166, 2007
30. Ackermann RT, Finch EA, Brizendine E, Zhou H, Marrero DG: Translating the Diabetes Prevention Program into the community: the DEPLOY pilot study. *Am J Prev Med* 35:357–363, 2008
31. Glasgow RE, Bull SS: Making a difference with interactive technology: considerations in using and evaluating computerized aids for diabetes self-management education. *Diabetes Spectrum* 14:99–106, 2001

ciąg dalszy piśmiennictwa ze str. 38