

Postępowanie wewnątrzszpitalne u chorego na cukrzycę

Michael J. Fowler, MD

Nota wydawcy

Artykuł stanowi jedenastą część z 12-częściowej serii będącej przeglądem podstaw opieki diabetologicznej dla kształcących się lekarzy w trakcie specjalizacji. Poprzednie artykuły z tej serii są dostępne pod adresem <http://clinical.diabetesjournals.org> oraz we wcześniejszych numerach *Diabetologii po Dyplomie*.

Liczne dane wskazują na rosnącą epidemię cukrzycy zarówno w Stanach Zjednoczonych, jak i na świecie. Epidemia jest szczególnie widoczna wśród hospitalizowanych chorych. Cukrzyca zwiększa ryzyko choroby niedokrwiennej serca, chorób naczyniowych mózgu, miażdżycy zarostowej tętnic kończyn dolnych, niewydolności nerek, polineuropatii, zakażeń w obrębie kończyny dolnej, owrzodzenia stopy, amputacji oraz innych chorób. Powyższe komplikacje wymagają hospitalizacji w celu wykonania pełnej diagnozy i ustalenia leczenia.

Nie jest zaskakujące, że chorzy na cukrzycę stanowią nieproporcjonalnie dużą liczbę hospitalizowanych. Szacuje się, że jest to 10-25% wszystkich hospitalizowanych, a liczba osób z rozpoznaną cukrzycą w momencie przyjęcia do szpitala wzrosła 2,3 razy – do 5,1 miliona od 1980 do 2003 roku. Liczne badania potwierdzają gorsze rokowanie wśród hospitalizowanych ze stwierdzoną hiperglikemią, natomiast rezultaty ograniczania powikłań przy próbach intensywnej kontroli stężeń glukozy są zmienne.^{1,2}

Badania obserwacyjne

Od wielu lat obserwowano, że chorzy na cukrzycę lub z rozwijającą się hiperglikemią na skutek stresu chorobowego charakteryzują się gorszym rokowaniem i większą liczbą powikłań w trakcie hospitalizacji. Ten trend uwidacznia się w łagodnych schorzeniach lub niewielkich zabiegach chirurgicznych, a także w przypadku schorzeń zagrażających życiu lub poważnych zabie-

gów operacyjnych. W ostatnich kilku badaniach próbowano ocenić wzrost ryzyka u hospitalizowanych chorych na cukrzycę, a także wpływ intensywnego leczenia na stopień redukcji ryzyka.

Umpierrez i wsp.³ jako jedni z pierwszych ocenili stopień ryzyka zależny od hiperglikemii w przypadku wystąpienia choroby niezagrażającej życiu. Przeanalizowali dane 2000 pacjentów szpitali publicznych. Do tych badań włączono pacjentów oddziałów chirurgicznych i niezabiegowych. Wśród badanych 26% miało rozpoznaną cukrzycę, a u 12% rozpoznano świeżą cukrzycę na podstawie hiperglikemii na czczo ≥ 126 mg/dl lub hiperglikemii przygodnej ≥ 200 mg/dl oznaczonej dwukrotnie. Wskaźnik 38% chorych na cukrzycę lub z nowo stwierdzoną hiperglikemią pokazuje, jak istotnym zagadnieniem jest właściwe leczenie tych stanów w szpitalu.

W powyższym badaniu wcześniej rozpoznana cukrzyca w porównaniu z normoglikemią zwiększała 2,7 razy ryzyko zgonu w trakcie hospitalizacji. Jeszcze bardziej zaskakujący, bo 18-krotny wzrost ryzyka zgonu odnotowano u chorych ze świeżo rozpoznaną hiperglikemią. U tych chorych odnotowano również większe prawdopodobieństwo przyjęcia na oddział intensywnej opieki medycznej, dłuższy pobyt w szpitalu, rzadziej natomiast wypisywano ich bezpośrednio do domu, częściej do domów opiekuńczo-leczniczych lub placówek rehabilitacyjnych.^{2,3}

Zależność między hiperglikemią a rokowaniem i powikłaniami obserwowano również u chorych z epizodami niedo-

krwiennymi. Pacjentów z hiperglikemią i świeżym zawałem serca cechowała większa śmiertelność w porównaniu z osobami bez hiperglikemii. Ponadto u pacjentów z zawałem serca i hiperglikemią stwierdzano większe ryzyko rozwoju niewydolności serca lub wstrząsu kardiogenego niż u pacjentów z normoglikemią.⁴ Podobnie pacjenci z hiperglikemią i udarem mózgu charakteryzują się większą śmiertelnością, a także gorszym stanem czynnościowym po udarze. Jednym z mechanizmów może być w obu przypadkach zależny od hiperglikemii wzrost zapotrzebowania na tlen, co zwiększa obszar uszkodzenia niedokrwionych tkanek. Ta informacja nabiera szczególnego znaczenia, ponieważ chorych na cukrzycę cechuje dodatkowo częstsze występowanie zawałów mięśnia sercowego i udarów mózgu.

W innych sytuacjach także potwierdzono, że wyższe stężenia glukozy u hospitalizowanych chorych na cukrzycę wiążą się ze wzrostem ryzyka powikłań. U chorych na cukrzycę poddawanych zabiegom chirurgicznym wskaźnik powikłań infekcyjnych jest o 2,7 razy większy, jeśli ich stężenia glukozy wynoszą > 220 mg/dl w porównaniu z osobami ze stężeniem glukozy < 220 mg/dl. Ponadto, gdyby wyłączyć z analizy niewielkie zakażenia dróg moczowych, względne ryzyko zakażenia wzrasta 5,7 razy w pierwszym dniu po zabiegu dla stężeń glukozy przekraczających 220 mg/dl.⁶

Podobne ryzyko po przyjęciu do szpitala występuje u chorych z urazem i hiperglikemią stresową. Ostatnie badanie potwierdziło wzrost częstości zakażeń i zgonów osób po urazie, u których stężenia glukozy w ciągu pierwszych 2 dni hospitalizacji wynoszą > 200 mg/dl. Ta obserwacja była niezależna od charakterystyki urazu, ale nie u osób z mniejszymi wartościami hiperglikemii.⁷

Chorzy leczeni chirurgicznie są obarczeni większym ryzykiem powikłań w przypadku wystąpienia hiperglikemii, nawet

bez cukrzycy w wywiadzie chorobowym. Dane te pozwalają wytypować osoby zagrożone rozwojem powikłań w trakcie hospitalizacji, ale być może ważniejszym pytaniem jest, czy normalizacja stężeń glukozy zmniejsza to ryzyko.

Badania interwencyjne

W kilku badaniach postawiono sobie za cel redukcję śmiertelności i chorobowości zależnych od hiperglikemii przez poprawę kontroli stężeń glukozy. Badanie Diabetes and Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction oceniało, czy chorzy ze świeżym zawałem serca i hiperglikemią mogą odnieść korzyści kliniczne z intensywnej insulinoaterapii połączonej z wlewem glukozy w ostrym okresie choroby i następowej intensywnej terapii insulinią podskórną przez 3 miesiące. Średnie stężenie glukozy w terapii konwencjonalnej wynosiło 210,6 mg/dl, a w grupie intensywnej terapii 172,8 mg/dl. Po 3,5 roku bezwzględna redukcja śmiertelności wyniosła 11%, co oznacza uratowanie jednego na 9 leczonych chorych.⁸

Nie we wszystkich badaniach uzyskano zbliżone wyniki. Próba kliniczna Hyperglycemia: Intensive Insulin Infusion in Infarction Study (HI-5) w ciągu 3 miesięcy wykazała redukcję zapadalności na niewydolność serca i powtórnych zawałów serca przy intensywnej kontroli glikemii, ale nie redukcję ryzyka zgonu.¹⁹ Ponadto chorzy poddawani zabiegom kardiochirurgicznym, u których osiągnięto optymalną kontrolę glikemii, charakteryzowali się zmniejszonym ryzykiem zgonu i zakażenia mostka.¹ Powyższe prace sugerują, że poprawa kontroli glikemii zmniejsza ryzyko chorobowości, ale poprawa wskaźników śmiertelności jest dyskusyjna.

Podobne badania przeprowadzono wśród chorych leczonych chirurgicznie pozostających na oddziale intensywnej opieki medycznej. Van den Berghe i wsp.¹⁰ randomizowali chorych z hiperglikemią (z lub bez wcześniej rozpoznanej cukrzycy) do dożyłnej intensywnej insulinoaterapii z docelowym stężeniem glukozy w zakresie 80-110 mg/dl lub terapii konwencjonalnej z docelowym stężeniem 180-200 mg/dl. Intensywna insulinoaterapia znacząco zmniejszała ryzyko zgonu, szczególnie u osób z wielonarządową niewydolnością i ogniskiem septycznym. Śmiertelność wewnątrzszpitalna zmalała o 34% wraz ze zmniejszeniem liczby powikłań septycznych, ostrej niewydolności nerek wymagającej dializy i liczby koniecznych transfuzji krwi.

Kolejne badanie przeprowadzone w tym samym zakresie nie wykazało różnicy w śmiertelności, ale potwierdziło zmniejszenie chorobowości dzięki reduk-

cji ryzyka uszkodzenia nerek, ułatwionego odstawienia mechanicznego wspomaganego oddechu oraz skrócenia pobytu na oddziale intensywnej opieki medycznej i w szpitalu.¹⁰ Należy odnotować, że inne badania nie wykazując zwiększonej szansy przeżycia, uwidoczniły wzrost ryzyka ciężkich hipoglikemii w wyniku intensywnej insulinoaterapii. Ostatnio przeprowadzona metaanaliza tych badań potwierdziła brak redukcji śmiertelności wynikającej z intensywnych form leczenia insulinią.¹

Kontrola hiperglikemii

W warunkach ambulatoryjnych dysponujemy pokazną liczbą opcji leczenia hiperglikemii. Niestety tylko niewiele z nich można adaptować do warunków szpitalnych lub leczenia ostrych stanów. Część z tych metod jest nieskuteczna w sytuacji wystąpienia ostrego stanu, wymagają dla swojej skuteczności długiego okresu stosowania lub ich działanie w ostrym stanie może być szkodliwe.

W terapii ambulatoryjnej lekami pierwszego lub drugiego rzutu w cukrzycy typu 2 często są pochodne sulfonilomocznika. W przypadku hospitalizacji stymulacja wydzielania insuliny przez komórki β stwarza zwiększone ryzyko hipoglikemii. Chorzy leczeni tymi lekami na czczo mogą doświadczyć epizodów hipoglikemii, czemu sprzyja choroba będąca przyczyną hospitalizacji lub planowane badania diagnostyczne. Długi okres półtrwania tych leków utrudnia dawkowanie, rozpoczynanie lub przerywanie terapii u hospitalizowanych chorych. Brak jest również odpowiednich badań potwierdzających skuteczność takiego postępowania w trakcie hospitalizacji. Leki z grupy glinidów, takie jak nateglinid czy repaglinid, chociaż charakteryzują się krótszym okresem półtrwania, również mogą predysponować do rozwoju hipoglikemii. Brak jest danych dotyczących ich bezpieczeństwa i skuteczności. Rozpoczęcie terapii lekami z tych grup może powodować nudności. Leki zwiększające wydzielanie insuliny nie nadają się więc do stosowania w trakcie hospitalizacji.^{1,11}

Eksenatyd i sitagliptyna działają przez zwiększenie wpływu glukagonopodobnego peptydu 1. Cechuje je niższe ryzyko hipoglikemii w porównaniu z pochodnymi sulfonilomocznika, ale również opóźnione działanie i niezbyt silny wpływ hipoglikemizujący. Ich główne działanie polega na redukcji poposiłkowych glikemii, co stanowi wadę przy leczeniu w warunkach szpitalnych, w których okresy pozostawania na czczo lub godziny posiłków są zmienne. Brakuje stosownych badań na temat stosowania tych leków w trakcie pobytu w szpitalu.

Tiazolidynediony nie działają od razu i w rzeczywistości wynik ich pełnego działania widoczny jest nawet po kilku miesiącach. Dodatkowo leki te zwiększają objętość wewnątrznaczyniową, co może nasilić niewydolność serca lub inne postaci niestabilności hemodynamicznej. Powyższe leki nie są więc użyteczne w leczeniu szpitalnym.

Metformina, która jest typowym lekiem pierwszego rzutu w leczeniu cukrzycy typu 2, ma kilka wad, które ograniczają jej stosowanie w trakcie hospitalizacji. Cechuje ją powolny początek działania przy relatywnie niskim ryzyku wystąpienia hipoglikemii. Głównym ryzykiem związanym ze stosowaniem metforminy jest kwasica mleczanowa, rzadkie i potencjalnie śmiertelne powikłanie. Czynniki ryzyka kwasicy mleczanowej w przypadku leczenia metforminą obejmują: zastoinową niewydolność serca, stany hipoksji, niewydolność nerek i stany hipoperfuzji. Ponieważ duża część hospitalizowanych chorych zagrożona jest wystąpieniem tych stanów, zaleca się unikanie podawania metforminy w warunkach szpitalnych.

Insulina jest więc lekiem z wyboru w leczeniu większości hospitalizowanych chorych na cukrzycę.^{1,11} Należy ją stosować w celu kontroli stężeń glukozy u większości hospitalizowanych chorych, którzy nie znajdują się w stanie krytycznym. Optymalnie insulinę należy podawać podskórnym w schemacie, który pozwala modyfikować jej dawkowanie. Chorem należy podawać insulinę o pośrednim lub długim okresie działania zaspokajającą podstawowe wydzielanie insuliny oraz krótko- lub szybko-działającą, aby zaspokoić zapotrzebowanie na insulinę związane ze spożyciem węglowodanów lub węglowodanami z innych źródeł, np. wlew z glukozy, glukoza absorbowana z płynu dializacyjnego oraz żywnie dojelitowe. Ten cel może być osiągnięty przez różnorodne preparaty insuliny, ale należy stwierdzić, że podanie preparatów zawierających insulinę o pośrednim czasie działania, taką jak NPH lub mieszanki zawierające insulinę NPH może przewyższyć zapotrzebowanie na podstawowe wydzielanie insuliny przez kilka godzin i wywołać hipoglikemię u osób, które nie spożywają posiłków.

Dawka korekcyjna insuliny nie powinna być stosowana jako wyłączny sposób reagowania na hiperglikemię, tj. stosowanie dawek korekcyjnych po wystąpieniu wysokich stężeń glukozy. Ta metoda wprowadzenia insuliny może również wywołać hipoglikemię.^{1,11,12}

W ostrych chorobach, włączając w to kwasicę ketonową, hiperglikemiczne stany hiperosmolarne, do leczenia używamy

krótkodziałającej insuliny we wlewie dożylnym. Zapewnia to odpowiednio szybki początek działania, jak również jego koniec, gdy wlew zostanie przerwany. Wiele szpitali stworzyło schematy wlewu insuliny, które zapewniają dostosowanie jej dawek przez personel pielęgniarski. Do tej pory żaden ze schematów nie wykazuje przewagi nad pozostałymi. Dożylne dawkowanie insuliny może być zastosowane także u chorych na cukrzycę typu 1 i typu 2 w celu określenia jej dobowego zapotrzebowania.¹

Podobnie jak w leczeniu kwasicy ketonowej, powrót do schematu insuliny szybkodziałających z posiłkami oraz o pośrednim czasie działania lub długodziałających, zapewniających podstawowe wydzielanie insuliny, powinien nastąpić w okresie zdrowienia, gdy chorzy są w stanie spożywać zasadniczą ilość węglowodanów. Ważne jest kontynuowanie wlewu z insuliny przez kilka godzin po rozpoczęciu podawania insuliny podskórnie, aby zapobiec nawrotowi hiperglikemii lub kwasicy ketonowej, co szczególnie dotyczy chorych na cukrzycę typu 1.

Zapobieganie hipoglikemii

Lekarze powinni być świadomi ryzyka hipoglikemii u chorych leczonych w warunkach szpitalnych. Jak sugerowano już w poprzednich artykułach,¹⁵ hipoglikemia jest ważnym czynnikiem ograniczającym leczenie hiperglikemii. Hipoglikemia może wystąpić w przebiegu każdego rodzaju farmakoterapii cukrzycy, a lekarze powinni znać to ryzyko i zasady jej leczenia w warunkach szpitalnych i ambulatoryjnych.

Szczególnie wysokie ryzyko hipoglikemii występuje w przypadku niewydolności nerek, serca, niedoczynności nadnerczy, uszkodzenia wątroby, ograniczenia możliwości spożywania pokarmów, posocznicy, nowotworów. W tych sytuacjach może dojść do zmniejszonego zapotrzebowania na insulinę i wynikającej z tego konieczności stosowania mniejszych dawek w porównaniu z dawkami stosowanymi w leczeniu ambulatoryjnym lub z dawkami innych chorych na cukrzycę. Dodatkowo zapotrzebowanie może stopniowo maleć, co wymaga częstego dostosowywania dawkowania insuliny.

Należy również zapisać w zleceniach plan postępowania w przypadku wystąpienia hipoglikemii.¹ Schemat ten może zawierać podanie doustne węglowodanów, podanie 50% glukozy dożylnie oraz glukagonu.

Zalecenia ogólne

Opierając się na przedstawionych powyżej informacjach, innych badaniach, doświadczeniu klinicznym, American Diabetes Association sformułowało standardy postępowania w warunkach szpitalnych z chorymi na cukrzycę lub z hiperglikemią.

Chorzy na cukrzycę leczeni w szpitalu powinni mieć w dokumentacji wyraźnie odnotowane występowanie tej choroby. Monitorowanie stężeń glukozy należy zlecić przed posiłkami i przed snem, a u osób pozostających na czczo co 4-6 h. Wszystkim chorym na cukrzycę należy wpisać plan leczenia hipoglikemii. U pacjentów leczonych chirurgicznie w stanie krytycznym powinno być utrzymane stężenie glukozy najbliższe wartości 110 mg/dl, a najlepszą metodą osiągnięcia przedstawionego celu jest dożylny wlew insuliny z bezpiecznym schematem jej dawkowania.

U innych chorych pozostających w stanie krytycznym nie są określone oparte na dowodach, jasno ustalone wartości kontroli stężeń glukozy. Dostępne dane sugerują korzyści z intensywnej kontroli glikemii, zaleca się więc dożylny wlew insuliny w celu obniżenia stężeń glukozy <140 mg/dl.¹

Biorąc pod uwagę fakt, że badania sugerują lepsze rokowanie u chorych ze stężeniem glukozy na czczo <126 mg/dl i przygodnym <180-200 mg/dl, przedstawione cele wydają się rozsądne. Z powodu ryzyka hipoglikemii w niektórych sytuacjach leczenie insuliną należy prowadzić mniej agresywnie, zwłaszcza początkowo. Insulina krótkodziałająca, podawana przed posiłkami, powinna poprzedzać je o wyznaczony czas, aby uniknąć wahań stężeń glukozy. Leczenie można uzupełnić o korekcyjne dawki insuliny, ale nie powinno stanowić zasady stosowanie wyłącznie dawek korekcyjnych. U chorych ze stwierdzoną hiperglikemią, bez cukrzycy w wywiadzie, należy ocenić stan metabolizmu glukozy przed wypisem ze szpitala.¹

Ze względu na rosnącą epidemię cukrzycy w Stanach Zjednoczonych i na świecie coraz większą populację osób, jako konsekwencję epidemii, charakteryzuje zwiększone ryzyko rozwoju ciężkich i ostrych powikłań, takich jak zawał i niewydolność serca, udar mózgu i inne. Powyższe schorzenia sprzyjają sytuacjom, w których chorzy wymagają natychmiastowej hospitalizacji zarówno w okresie początkowym, jak i zaostrzenia choroby lub wystąpienia jej następstw. Nakłada to na le-

karzy pracujących w szpitalu obowiązek dobrej znajomości zasad leczenia cukrzycy. Pozwoli to poprawić rokowanie i ograniczyć występowanie takich powikłań, jak np. hipoglikemia.

Clinical Diabetes, Vol. 27, No. 3, 2009, p. 119. Inpatient Diabetes Management.

Piśmiennictwo

- 1 American Diabetes Association: Standards of medical care in diabetes—2009. *Diabetes Care* 32 (Suppl. 1):S13–S61, 2009
- 2 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
- 3 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
- 4 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
- 5 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
- 6 Pomposelli JJ, Baxter JK 3rd, Babineau TJ, Pomfret EA, Driscoll DF, Forse RA, Bistrian BR: Early postoperative glucose control predicts nosocomial infection rate in diabetic patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 22:77–81, 1998
- 7 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
- 8 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
- 9 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
- 10 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
- 11 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
- 12 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
- 13 Fowler MJ: Hypoglycemia. *Clinical Diabetes* 26:170–173, 2008

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