

Pułapki w ambulatoryjnym leczeniu cukrzycy

Michael J. Fowler, MD

Nota wydawcy

Artykuł stanowi dziesiątą część z 12-częściowej serii będącej przeglądem podstaw opieki diabetologicznej dla kształcących się lekarzy w trakcie specjalizacji.

Poprzednie artykuły z tej serii są dostępne na stronie Clinical Diabetes <http://clinical.diabetesjournals.org> oraz we wcześniejszych numerach Diabetologii po Dyplomie.

Cukrzyca stawia wiele wyzwań lekarzowi opiekującemu się chorym na cukrzycę. W celu normalizacji stężeń glukozy chorzy zwykle wymagają leków doustnych lub insuliny. Te leki wymagają uważnego dawkowania i systematycznej obserwacji ich działań niepożądanych. Ponadto chorego należy odpowiednio motywować i edukować w celu samokontroli cukrzycy, monitorowania stężeń glukozy i kontroli spożycia węglowodanów. Systematyczne leczenie ma uchronić przed rozwojem późnych powikłań cukrzycy, w tym mikro- i makronaczyniowych.

Dodatkowo poza typowymi problemami dotyczącymi kontroli cukrzycy należy zmierzyć się z okresami zaostrzeń cukrzycy wywołanymi zmianami w leczeniu, zabiegami chirurgicznymi i dodatkowymi chorobami. Każda z tych sytuacji może wywołać ostrą dekompensację cukrzycy, nawet w sytuacji jej dotychczas prawidłowej kontroli. W rezultacie mogą się rozwinąć ostre, zagrażające życiu powikłania, takie jak: kwasica ketonowa (diabetic ketoacidosis, DKA) i cukrzycowy zespół hiperosmolalny (hyperosmolar hyperglycemic state, HHS) wymagające intensywnego leczenia.¹

Chociaż wiedza dotycząca postępowania w ostrych powikłaniach jest niezbędna, bardziej przydatna jest wiedza o tym, jak uniknąć ostrej hiperglikemii. Trzy częste przyczyny zaostrzenia przebiegu cukrzycy to: współistniejąca choroba, uraz lub operacja oraz leczenie glikokortykosteroidami.

Choroby współistniejące

Choroby współistniejące mogą stanowić istotny problem dla wszystkich przewlekłych chorych, a zwłaszcza dla chorych na cukrzycę. Mogą być przyczyną nasilonej hiperglikemii, nawet u chorych z dotychczas dobrym wyrównaniem metabolicznym.

Zakażenia od dawna były uznaną przyczyną hiperglikemii, DKA czy HHS. Hiperglikemia występująca w trakcie zakażenia jest rezultatem kilku mechanizmów patofizjologicznych. Lipopolisacharydy bakterii Gram-ujemnych zwiększają znacząco insulinooporność, co najprawdopodobniej spowodowane jest wzrostem stężeń hormonów stresu: kortyzolu i hormonu wzrostu.³ Ponieważ chorzy na cukrzycę nie są w stanie, w trakcie zakażenia, zwiększyć wydzielania insuliny w odpowiedzi na wzrost insulinooporności, skutkiem tego jest nasilenie hiperglikemii. Wczesne rozpoznanie i leczenie tego stanu są niezbędne, aby zapobiec rozwojowi DKA lub HHS.

Chorych już od początku rozpoznania cukrzycy należy zapoznać z zasadami postępowania w okresie choroby towarzyszącej. Hiperglikemia może być pierwszym objawem rozwijającego się zakażenia, zanim zostaną zauważone jego objawy. U chorych leczonych insuliną wzrost zapotrzebowania na insulinę zauważalny jest w ciągu godzin lub dni rozwoju zakażenia. W celu kontroli stężeń glukozy chorzy leczeni insuliną szybko- lub krótkodziałającą muszą dokonywać większych korekt dawek niż to zazwyczaj jest potrzebne. Gdy wartości glikemii na-

rastają, powinni stosować insuliny szybko- lub krótkodziałające co 4 h, aby uniknąć szczególnie wysokich stężeń glukozy. Może zaistnieć konieczność wybudzenia się w nocy w celu oznaczenia stężenia glukozy i ewentualnego wstrzyknięcia dodatkowej dawki insuliny. Jeżeli mimo powyższych działań hiperglikemia nie ustępuje, dawka wyrównująca, w celu kompensacji wzrastającej insulinooporności, powinna być zwiększona bardziej niż wynika to z przyjętego algorytmu.

Chorzy na cukrzycę typu 2 leczeni lekami doustnymi w trakcie zakażenia również doświadczają hiperglikemii, choć w mniejszym stopniu, w zależności od zachowanej rezerwy wydzielania insuliny. Chorzy w początkowym okresie cukrzycy typu 2 mają wystarczającą masę komórek β , aby zwiększyć wydzielanie insuliny w dostatecznym stopniu w czasie hiperglikemii wywołanej zakażeniem. Inni chorzy, z dłuższą trwającą cukrzycą typu 2, prawdopodobnie większą utratą komórek β , mają mniejszą zdolność zwiększenia wydzielania insuliny w celu zniwelowania rosnącej insulinooporności, w wyniku czego w trakcie zakażenia pojawiają się większe stężenia glukozy.

Tacy chorzy wymagają dodatkowego leczenia w trakcie zakażenia, zwykle w formie insulinoterapii, ponieważ pełne działanie leków doustnych następuje po tygodniu lub później. Terapia insuliną w trakcie zakażenia zapobiega rozwojowi DKA i HHS, pomagając zapobiec odwodnieniu, które może wystąpić szybko, jeżeli stężenie glukozy przekroczy próg nerkowej (~180 mg/dl), wywołując nadmierną diurezę. Chorych należy poinformować o konieczności przyjmowania odpowiedniej ilości płynów w celu utrzymania nawodnienia w okresie hiperglikemii.

U chorych z rozwijającym się ostrym zakażeniem należy zachować szczególną ostrożność w leczeniu metforminą. Leczenie metforminą w sytuacji ostrego schorzenia, w tym posocznicy z przyczyn

urologicznych, niewydolności nerek i hipowolemii wiąże się z niskim, ale jednocześnie istotnym ryzykiem rozwoju kwasicy mleczanowej.⁴ Zaprzestanie stosowania metforminy w okresie zwiększonej insulinooporności może u chorych pogłębiać hiperglikemię i odwodnienie i w związku z tym wymagają oni w tych okresach wdrożenia terapii insuliną.

Korekta dawkowania insuliny odbywa się głównie przez podanie insuliny szybko- lub krótkodziałających w trakcie posiłku. Typowy algorytm dla chorych na cukrzycę typu 1 polega na dodaniu do posiłkowej dawki insuliny dodatkowej jednostki, na każde 50 mg/dl powyżej docelowej wartości, a dla chorych na cukrzycę typu 2 będzie to dodanie 1 jednostki insuliny na każde 30 mg/dl powyżej docelowej wartości. Część chorych będzie wymagała większych dawek. Insuliny długodziałające, zapewniające podstawowe stężenie insuliny, wymagają kilku dni stosowania, aby osiągnąć stabilną farmakokinetykę, i dlatego nie są tak skuteczne w nagłych sytuacjach. Jeżeli przewiduje się, że choroba potrwa dłużej, należy rozpocząć terapię insulinami szybko- i krótkodziałającymi w połączeniu z długodziałającymi. Należy odnotować, że hospitalizowani chorzy na cukrzycę typu 2, którzy stosują tylko dawki korekcyjne insuliny krótkodziałającej, częściej doświadczają hiperglikemii w porównaniu z terapią opartą na skojarzonym stosowaniu insuliny podstawowej i krótkodziałającej.⁵

Chorzy rozpoczynający insulinoterapię powinni być poinformowani o objawach, ryzyku i leczeniu hipoglikemii oraz o zakazie kierowania samochodem i obsługi maszyn w trakcie hipoglikemii. Dodatkowo chorzy na cukrzycę typu 1 z ustabilizowanym dawkowaniem insuliny nie powinni podlegać wyłącznie typowemu algorytmowi modyfikowania dawek.⁶

Zabieg chirurgiczny a kontrola glukozy u chorego leczonego ambulatoryjnie

Zabieg chirurgiczny, podobnie jak inne ostre schorzenie, może doprowadzić do wzrostu stężeń glukozy, prawdopodobnie przez wzrost uwalniania hormonów stresu i mediatorów zapalenia. Dodatkowo chorzy, u których w pierwszej dobie po operacji stwierdza się stężenie glukozy >220 mg/dl narażeni są w większym stopniu na zakażenia pooperacyjne.^{6,7} Hospitalizowani chorzy, u których po zabiegu występuje hiperglikemia po raz pierwszy lub wskutek istniejącej cukrzycy, charakteryzują się wyższymi wskaźnikami śmiertelności wewnątrzszpitalnej.^{6,8}

W związku z tym chorzy wymagają odpowiedniego dostosowania terapii przed zabiegiem operacyjnym. Takie dostosowanie jest szczególnie trudne ze względu na fakt, że wiele leków przeciwcukrzycowych nie powinno lub nie może być stosowanych lub modyfikowanych w okresie okołoperacyjnym. Jak wspomniano wcześniej, metforminy nie można stosować w okresie ostrego schorzenia, hipoperfuzji lub hipowentylacji. Chorzy poddawani zabiegom narażeni są na wystąpienie powyższych zdarzeń i należy zaprzestać podawania tego leku.⁴ Metforminę można ponownie wprowadzić do leczenia po zabiegu, jeżeli chory może normalnie się odżywiać i przyjmować płyny oraz wykazuje prawidłową czynność nerek, wątroby, a także układu krążenia.

Leki zwiększające wydzielanie insuliny, takie jak pochodne sulfonylomocznika i glinidy (glibenklamid, glipizyd, glimipiryd, nateglinid, repaglinid), stymulując wydzielanie insuliny z komórek β , mogą spowodować hipoglikemię na czczo lub przy ograniczonym spożyciu węglowodanów. Te leki trudno jest dawkować w sytuacjach nagłych, a ich działanie może być opóźnione lub przedłużone. Z tych powodów nie są one stosowane w okresie okołoperacyjnym.

Tiazolidynediony cechuje bardzo opóźnione działanie o 2-3 miesiące lub dłuższe i dlatego modyfikacja dawek w okresie ostrej choroby jest nieskuteczna. Te leki potencjalnie mogą działać hepatotoksycznie lub wywoływać niewydolność serca. Agoniści glukagonopodobnego peptydu 1 i inhibitory dipeptydylopeptydazy 4 zwiększają wydzielanie insuliny z komórek β i hamują glukoneogenezę, ale ich zastosowanie jest ograniczone, ponieważ często wywołują objawy niepożądane ze strony przewodu pokarmowego. Ze względu na te ograniczenia lekiem z wyboru w celu kontroli glikemii w okresie okołoperacyjnym pozostaje insulina.⁶

Jeżeli sytuacja wskazuje, że chory będzie wymagał insuliny po zaprzestaniu podawania leków doustnych (np. chory otrzymujący wiele leków doustnych), wskazane jest rozpoczęcie insulinoterapii jeszcze przed hospitalizacją. Leczenie schematem: insulina podstawowa zapewniająca kontrolę glikemii na czczo i krótkodziałająca zapewniająca kontrolę glikemii po posiłku, okazało się skuteczne w warunkach szpitalnych.^{5,6} Taki schemat zapewnia dostosowanie dawki insuliny szybko- lub krótkodziałającej do stopnia hiperglikemii, planowanego spożycia węglowodanów, a także może zmniejszyć ryzyko hipoglikemii, gdyż podanie insuliny można wstrzymać, jeżeli pacjent z powodu braku apetytu nie spożywa posiłku.

Jednym z najbardziej wymagających aspektów kontroli stężeń glukozy po zabiegu, niezależnie od tego, czy chory jest hospitalizowany, czy leczony ambulatoryjnie, jest dostosowanie dawek insuliny do spożycia węglowodanów. Chorzy po operacji i hospitalizacji często zmniejszają spożycie węglowodanów, a dawki insuliny szybko- i krótkodziałających muszą być dostosowane do zmian diety.

U chorych stosujących insulinoterapię przed hospitalizacją nacisk należy położyć na obliczanie ilości spożywanych węglowodanów i określenie dawek insuliny podawanej przed posiłkiem przez wyznaczenie współczynnika insulina/węglowodany. Chorzy rozpoczynający insulinoterapię w okresie okołoperacyjnym powinni być nauczeni liczenia zawartości węglowodanów w posiłku. Chorzy, którzy nie chcą lub nie potrafią wyznaczyć zawartości węglowodanów w gramach, mogą spróbować określić dawkę insuliny na podstawie wielkości posiłku, choć takie postępowanie sprzyja wahaniom stężeń glukozy. Chorzy powinni się wstrzymać ze wstrzyknięciem insuliny przedposiłkowej, jeżeli nie spożywają posiłku, lub przyjąć ją tuż po posiłku, jeżeli apetyt i możliwości nie pozwalają określić, ile będą w stanie zjeść. Chociaż żywienie przez sondę może stanowić wyzwanie, dawkowanie insuliny jest wtedy prostsze, ponieważ zawartość węglowodanów podana jest na opakowaniach preparatów do żywienia dojelitowego.

Inną zaletą schematu insulina podstawowa i insuliny szybko/krótkodziałające jest możliwość szybkiej korekty dawek insuliny. Jak wspomniano wcześniej, w okresie zabiegu operacyjnego insulino-wrażliwość szybko maleje i następnie stopniowo powraca do wartości wyjściowej. Dawki insuliny po zabiegu mogą wzrosnąć, a potem stopniowo maleć do wartości wyjściowych. Leki doustne mogą być stopniowo wprowadzone zgodnie z tolerancją.

Chorzy z ustalonym zapotrzebowaniem na insulinę nie powinni polegać na znanym algorytmie korekty dawek, gdyż może to nasilić fluktuację stężeń glukozy. Pełne omówienie leczenia cukrzycy i insulinoterapii w warunkach szpitalnych przekracza ramy artykułu i będzie szerzej przedstawione w jednym z opracowań tej serii.

Ponieważ zabieg chirurgiczny i związane z tym ograniczenie spożywania pokarmów zwiększają wahania stężeń glukozy, chorych należy poinformować o objawach, ocenie ryzyka i leczeniu hipoglikemii. Powinni mieć dostępne łatwo

przyswajalne, proste węglowodany, takie jak sok czy tabletki glukozy w razie hipoglikemii. Chorych z ograniczoną możliwością połykania (np. po zespoleniach żołądkowych, żywieni dojelitowo) należy zaopatrzyć, na wypadek hipoglikemii, w zastrzyki z glukagonu. Ponieważ insulino-wrażliwość czasami po zabiegu operacyjnym wzrasta dość gwałtownie, podobnie w sytuacji wzrostu aktywności ruchowej, chorzy powinni być szczególnie ostrzegani o zwiększonym ryzyku hipoglikemii.

Glikokortykosteroidy

Terapia glikokortykosteroidami jest powszechną i skuteczną metodą leczenia wielu schorzeń. Glikokortykosteroidy mogą wywołać istotne działania niepożądane w postaci hiperglikemii lub jawnej cukrzycy. Jedno z badań wskazuje, że 2% przypadków nowo wykrytej cukrzycy typu 2 związane jest ze stosowaniem glikokortykosteroidów. To samo badanie sugeruje również, że inne formy terapii steroidami (preparaty miejscowe) w okulistyce i dermatologii oraz wziewne nie są powiązane ze zwiększonym ryzykiem rozwoju cukrzycy na poziomie populacyjnym.⁹

Glikokortykosteroidy powodują hiperglikemię w kilku mechanizmach. Zwiększają wytwarzanie glukozy w wątrobie, hamują czynność komórek β i wychwyt glukozy przez komórki. Wywołany tym stopień hiperglikemii może być zróżnicowany w zależności od chorego. U części powoduje łagodną hiperglikemię, u części niebezpiecznie wysokie stężenia glukozy, DKA lub HHS. Chociaż nie można przewidzieć, u którego z chorych pod wpływem glikokortykosteroidów wystąpi hiperglikemia, to najlepszymi predyktorami jej rozwoju są cukrzyca w wywiadzie rodzinnym, wiek chorego i dawka glikokortykosteroidów.

Ryzyko hiperglikemii po glikokortykosteroidach rośnie szczególnie po posiłku. Tiazolidynediony wydają się dobrze kontrolować hiperglikemię po steroidach, jednak powolny początek ich działania i profil objawów niepożądanych ograniczają ich stosowanie w tych sytuacjach.

Najczęściej w przypadku hiperglikemii indukowanej glikokortykosteroidami stosowana jest insulina.

Ponieważ w trakcie leczenia glikokortykosteroidami poposiłkowa hiperglikemia stanowi największy problem, zastosowanie insuliny szybko- lub krótko-działającej do posiłku może zapewnić lepszą kontrolę glikemii.¹⁰ Jeżeli terapia steroidami ma być krótkotrwała, szybko-działająca insulina przed posiłkami i dodatkowa dawka tej insuliny w przypadku hiperglikemii mogą być wystarczające. W przypadku przedłużonego stosowania glikokortykoterapii polecana jest nauka dostosowywania dawki insuliny do spożytych węglowodanów w celu redukcji wahań stężeń glukozy.

Podobnie jak w przypadku stopniowego powracania do zdrowia po zabiegu chirurgicznym, dawka insuliny powinna być zmniejszana w miarę zmniejszania dawki glikokortykosteroidów. Gdy podawane są duże dawki glikokortykosteroidów lub stosowane są długo (powyżej 2 tygodni), po ich odstawieniu, wskutek polekowej niedoczynności kory nadnerczy, maleje zapotrzebowanie na insulinę i rośnie ryzyko hipoglikemii. Inne objawy niewydolności nadnerczy to zmęczenie, utrata masy ciała, nudności i biegunka. Obecność nawracającej hipoglikemii, mimo redukcji leczenia hipoglikemizującego, powinna skłonić lekarza do wykonania testu stymulacji kory nadnerczy w celu ustalenia rozpoznania jej polekowej niedoczynności.

Cukrzyca, jak wiele chorób, może mieć przebieg niestabilny. Jedną z trudności w leczeniu cukrzycy jest dostosowanie terapii do zmiennych stężeń glukozy. Powyższe wymaga ze strony chorego i lekarzy uwagi i zdolności do ich przewidywania. Częste przyczyny niewyrównania cukrzycy to: zakażenia, zabiegi chirurgiczne i stosowanie glikokortykosteroidów. Powyższe sytuacje mogą pogorszyć kontrolę stężeń glukozy i należy znać sposoby kontroli glikemii, gdy te szybko narastają. Takie postępowanie może uchronić przed rozwojem ciężkiej hiperglikemii, DKA, HHS i hipoglikemii.

Clinical Diabetes, Vol. 27, No 2, 2009, p. 82. Pitfalls in Outpatient Diabetes Management.

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 Kitabchi AE, Nuyenwe EA: Hyperglycemic crises in diabetes mellitus: diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. *Endocrinol Metab Clin North Am* 35:725–751, viii, 2006
- 3 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
- 4 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 casecontrol analysis. *Diabetes Care* 31:2086–2091, 2008
- 5 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
- 6 American Diabetes Association: Standards of medical care in diabetes—2008. *Diabetes Care* 31 (Suppl. 1): S12–S54, 2008
- 7 Pomposelli JJ, Baxter JK 3rd, Babineau TJ, Pomfret EA, Driscoll DF, Forse RA, Bistran BR: Early postoperative glucose control predicts nosocomial infection rate in diabetic patients. *J Parenter Enteral Nutr* 22:77–81, 1998
- 8 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
- 9 Gulliford MC, Charlton J, Latinovic R: Risk of diabetes associated with prescribed glucocorticoids in a large population. *Diabetes Care* 29:2728–2729, 2006
- 10 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

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

Dr Fowler jest wykładowcą oraz adresem grantu firmy Novo Nordisk, wytwarzającej insulinę stosowaną w leczeniu cukrzycy.