

# Ciągły pomiar glikemii u chorego na cukrzycę typu 2 leczoną insuliną

Monica Joyce, MS, RD, LDN, CDE, Anthony Pick, MD, CDE

Clinical Diabetes 2013;31:79-81

## Opis przypadku

J.B. jest 45-letnim białym mężczyzną od 12 lat chorym na cukrzycę typu 2, z dyslipidemią, chorobą niedokrwienną serca (stan po zawale serca i wszczepieniu stentu do tętnicy przedniej zstępującej w 2004 roku), przewlekłym zapaleniem zatok oraz zespołem bezdechu sennego. Obecne leczenie farmakologiczne obejmuje atorwastatinę 40 mg/24 h; ezetymib 10 mg/24 h; klopidogrel 75 mg/24 h, ramipryl 2,5 mg/24 h, metoprolol 100 mg/24 h, lewocetyryzynę 5 mg/24 h, montelukast 10 mg/24 h; metforminę o powolnym uwalnianiu 2 g/24 h; pioglitazon 30 mg/24 h; eksenatyd 10 µg dwa razy na dobę we wstrzyknięciach podskórnych; głarginę 20 jednostek przed snem; insulinę aspart 0-4 jednostki przed posiłkami oraz propionian flutyzakonu – spray do nosa w razie potrzeby. Chory nie pali i nie pije alkoholu. Ma 182 cm wzrostu, waży ok. 100 kg. Jego BMI wynosi 32 kg/m<sup>2</sup>.

J.B. kontrolował swoją masę ciała dość dobrze przez 6 miesięcy za pomocą diety, wysiłku fizycznego i metforminy. Wartość HbA<sub>1c</sub> wynosiła 5,1-6,6%. W 2004 roku został przyjęty do szpitala z powodu świeżego zawału ściany przedniej. Następnie wszczepiono mu stent do środkowej części tętnicy przedniej zstępującej. Rekonwalescencja po zawale przebiegała bez powikłań. W okresie okołozawałowym wartość HbA<sub>1c</sub> wynosiła 6%, a masa ciała 90 kg.

Bezpośrednio po zawale stężenie glukozy we krwi wynosiło średnio 300 mg/dl. Podczas hospitalizacji wdrożono insulinę podstawową i posiłkową. Miesiąc później wartość HbA<sub>1c</sub> wynosiła 9,5%. Utrzymano przedposiłkowe wstrzyknięcia insuliny aspart oraz głarginy przed snem przez kolejnych kilka miesięcy. Glikemia zaczęła wracać do normy i leczenie zamieniono na glimepiryd 8 mg; pioglitazon 30 mg i metforminę 2 g/24 h. Uzyskano dalszą poprawę wartości HbA<sub>1c</sub>, która pozostawała na poziomie 6-7% przez kolejnych kilka lat.

Zmiana pracy wymagająca podróży ograniczyła możliwości wykonywania wysiłku fizycznego i zwiększyła liczbę posiłków w restauracjach. Masa ciała chorego zaczęła się

zwiększać, a wraz z nią glikemia. Dodano eksenatyd 10 µg 2 razy na dobę, a następnie insulinę podstawową i przedposiłkową. Masa ciała chorego nadal się zwiększała. Wartość HbA<sub>1c</sub> zwiększyła się do 10,8%.

Przez kolejne 4 lata J.B. stosował terapię skojarzoną metforminą, pioglitazonem, eksenatydem i insuliną podstawową oraz przedposiłkową. Wartość HbA<sub>1c</sub> wahała się między 7 i 8,9%. Masa ciała mieściła się w granicach 106-115 kg. Chory przeprowadzał kontrole glikemii 2-3 razy dziennie. Uważał, że nie potrafi dostosować programu ćwiczeń i kontroli spożycia pokarmów i kalorii. Był sfrustrowany niemożnością utrzymania masy ciała i kontroli glikemii. W marcu 2011 roku wartość HbA<sub>1c</sub> wynosiła u niego 8,9%. Chory wyraził niepokój o swoje zdrowie w dalszej perspektywie i chęć poznania innych opcji terapeutycznych leczenia cukrzycy. Przedyskutowano z nim zarówno terapię pompą insulinową, jak i ciągły pomiar glikemii (continuous glucose monitoring, CGM). Zalecono mu 7-dniowy ciągły pomiar glikemii w czasie rzeczywistym (RT-CGM).

## Pytania

1. Czy istnieją dowody na to, że CGM może poprawić kontrolę glikemii u chorego na cukrzycę typu 2?
2. Czy RT-CGM ma przewagę nad zaślepionym ciągłym pomiarem glikemii?
3. Jakie problemy należy rozważyć w przypadku stosowania RT-CGM u chorego na cukrzycę typu 2?
4. Jaki wkład może wnieść RT-CGM do poprawy kontroli glikemii?

## Komentarz

Pierwszy raport<sup>1</sup> dotyczący zastosowania przezskórnego ciągłego pomiaru glikemii przez 7 dni u chorego na cukrzycę typu 1 lub 2 (odpowiednio 80,2 i 19,8%) wykazał, że u osób z HbA<sub>1c</sub> >6% hiperglikemia występowała, przeciętnie, przez całą dobę. Zastosowanie RT-CGM pozwoliło osobom z większymi wartościami HbA<sub>1c</sub> (np. >10%) na osiągnięcie poprawy we wszystkich godzinach dnia. Codzienne stosowanie ciągłego pomiaru glikemii w czasie rzeczywistym pomogło w zidentyfikowaniu problemowych zachowań i sposobów leczenia, które miały wpływ na wystąpienie hiperglikemii.

Monica Joyce, MS, RD, LDN, CDE jest kierownikiem programu cukrzycowego w Sobel Medical Associates w Chicago, Illinois. Anthony Pick, MD, CDE jest dyplomowanym endokrynologiem i adiunktem endokrynologii i medycyny klinicznej w Feinberg School of Medicine na Northwestern University w Chicago.

Dostęp do nocnych wartości glikemii wraz z ostrzeżeniami/ alarmami umożliwił pacjentom poprawę wahań glikemii, których zwykle byli nieświadomi. Informacja zwrotna dotycząca nocnych wartości glikemii pozwoliła na bezpieczne zwiększenie nocnych dawek insuliny.

Aktualne algorytmy kontroli u większości chorych na cukrzycę typu 2 mogą nie dość skutecznie zachęcać do zrozumienia ich choroby i korzystnego wpływu zmiany trybu życia na kontrolę glikemii. Dawniej chorzy na cukrzycę typu 2, a zwłaszcza pozostający na diecie lub stosujący leki doustne, dokonywali pomiarów glikemii znacznie rzadziej niż chorzy na cukrzycę typu 1. Chorzy na cukrzycę typu 2 kontrolują glikemię 1-2 razy na dobę i rzadko w nocy, w porównaniu z chorymi na cukrzycę typu 1, którzy przeprowadzają kontrolę przynajmniej 4 razy na dobę. Co więcej, większość chorych na cukrzycę typu 2 nie ma określonego protokołu kontroli glikemii (przed- i poposiłkowej) i często wykonuje pomiary o tej samej porze dnia (np. na czczo). Poposiłkowe pomiary glikemii z reguły nie są częścią algorytmu kontrolnego, a większość chorych nie rozumie, jak dostosować dawki insuliny lub leków doustnych na podstawie składu posiłków.

Badanie przeprowadzone przez Monnier i wsp.<sup>2</sup> z udziałem chorych na cukrzycę typu 2, którzy nie przyjmowali insuliny ani akarbozy, wykazało, że względny udział poposiłkowej glikemii przeważał w przypadku dość dobrze kontrolowanej cukrzycy, podczas gdy hiperglikemia na czczo wzrastała wraz z pogorszeniem wyrównania cukrzycy. Poprawa poposiłkowej glikemii zwiększa także prawdopodobieństwo poprawy glikemii na czczo oraz całkowitej kontroli glikemii.

Posiadanie wiedzy i zrozumienie wpływu diety, aktywności fizycznej i stresu na wartości glikemii mogą istotnie wpłynąć na kontrolę glikemii. Identyfikacja związku między tymi zmiennymi w momencie, kiedy one wystąpią, może pomóc w ukształtowaniu odpowiednich zachowań, szczególnie związanych z wyborami dotyczącymi posiłków. Tradycyjne dyskusje na temat zmniejszenia masy ciała, redukcji kalorii, ćwiczeń fizycznych, pokarmów o niskim indeksie glikemicznym oraz kontroli glikemii, nawet jeśli wdrażane intensywnie, często są nieskuteczne. Trwające 52 dni badanie<sup>3</sup> wykazało, że ciągły RT-CGM przyczynił się do poprawy kontroli glikemii bardziej niż jej samodzielna kontrola (self monitoring of blood glucose, SMBG) wśród chorych na cukrzycę typu 2, którzy nie przyjmowali insuliny przedposiłkowej.

Nowe krótko trwające badanie (specjalistyczne) z podwójnie ślepą próbą, przeprowadzone w warunkach prywatnej praktyki<sup>4</sup> wykazało brak skuteczności CGM w zakresie poprawy wartości HbA<sub>1c</sub> wśród dorosłych chorych zarówno na cukrzycę typu 1, jak i 2. Z naszego doświadczenia wynika, że graficzne przedstawienie wyników, których dostarcza RT-CGM, ma silny wpływ na chorych z oboma typami cukrzycy.

W naszej przychodni (prywatna praktyka, uznawana przez American Diabetes Association, prowadzona przez 3 diabetologów, współpracujących z dyplomowanym dietetykiem/instrukctorem diabetologicznym) stosowaliśmy aparaty RT-CGM u chorych na cukrzycę typu 1 przez ostatnie 5 lat. Dwa lata temu zaczęliśmy oferować to narzę-

dzie diagnostyczne chorym na cukrzycę typu 2 stosującym leki doustne lub leki doustne i agonistę receptora GLP-1 i/lub insulinę. Szybko przekonaliśmy się o korzyściach natychmiastowej informacji zwrotnej dotyczącej pomiarów glikemii w czasie rzeczywistym, a także o tym, w jaki sposób ta informacja może potencjalnie zmienić zachowanie chorych na cukrzycę typu 2 w zakresie ich algorytmu leczenia. W jednym z badań<sup>5</sup> przerywane stosowanie RT-CGM przez 12 tygodni przyczyniło się do istotnej poprawy kontroli glikemii wśród chorych na cukrzycę typu 2 nieprzyjmujących przedposiłkowych dawek insuliny. Korzystny rezultat obserwowano zarówno w trakcie trwania programu, jak i w ciągu roku po jego zakończeniu.

RT-CGM pozwala chorym mierzyć i śledzić wartości stężenia glukozy oraz analizować osobiste dane podczas pomiarów. Strzałki wskazujące na trendy, wzorce oraz ostrzeżenia/alarmy pozwalają chorym na dużo większe zaangażowanie w codzienną kontrolę cukrzycy i poprawę w zakresie ich zdolności do kontroli stężenia glukozy. Małe strach przed hipoglikemią, a chorzy stają się bardziej skłonni do dostosowywania i zwiększania dawek leków. Wyniki randomizowanego kontrolowanego wielośrodowego badania wykazały, że dostęp do ciągłego pomiaru glikemii, sprzężony z ostrzeżeniami/alarmami dotyczącymi dużych i małych wartości glikemii, przyczynia się do istotnej redukcji zmienności glikemii.<sup>6</sup> Nasze doświadczenie kliniczne wykazało, że komponent technologii pomiarów w czasie rzeczywistym przynosi potencjalne korzyści chorym na cukrzycę typu 1 lub 2.

Istnieje jednak podgrupa chorych, którzy nie odnoszą dodatkowych korzyści z CGM. Są to osoby, które już wcześniej stosowały bardzo częste pomiary w ramach SMBG, oraz nieposiadające wystarczającej wiedzy niezbędnej do wykorzystania uzyskanych danych, a także chorzy ze świeżo rozpoznaną cukrzycą typu 2, która jest optymalnie wyrównana przy zastosowaniu algorytmów nieobejmujących stosowania insuliny. Istnieje także grupa chorych zaniepokojonych przesunięciem w czasie między stężeniem glukozy we krwi i w płynie tkankowym, dla których wyzwanie stanowi kalibracja, lub osób nieprawidłowo „wychwytyjących” tkankowe wartości glukozy, co może wynikać z częstych i dużych wahań stężenia glukozy.

W przypadku J.B. zastosowanie RT-CGM przyniosło korzyści, na jakie chory liczył. Poprawa zrozumienia związku między przyczyną i skutkiem jego zachowań oraz ich powiązania z wahaniami stężenia glukozy stanowiła ten typ reakcji, który przyniósł pozytywny oddźwięk. Chory zadeklarował chęć zakupu osobistego systemu RT-CGM.

Wartości glikemii J.B. istotnie się poprawiły w krótkim czasie po zastosowaniu osobistego systemu RT-CGM. Wartość HbA<sub>1c</sub> po 8 tygodniach wynosiła 7,6%. Po kolejnych 8 tygodniach zmalała do 6,8%. W trakcie ostatniej wizyty (w lipcu 2012) wynosiła 6,4%. Masa ciała zmniejszyła się także o 7,5 kg.

Przed zastosowaniem systemu RT-CGM J.B. stosował około 30 jednostek insuliny przed posiłkami i 50 jednostek insuliny glarginy przed snem. Obecnie stosuje 0-4 jednostki przed posiłkami i 20 jednostek przed snem. Wartości glikemii w ciągu doby mieszczą się w granicach 80-150 mg/dl. Dane z czujnika wykazują, że w ciągu 24 h wartości glikemii

>130 mg/dl występują przez <3 h, a wartości >120 mg/dl przez <6 h. Chory unikał hipoglikemii dzięki wykorzystaniu strzałek wykazujących trendy oraz ostrzeżeń/alarmów.

J.B. stwierdza, że jest teraz pewniejszy swoich możliwości kontrolowania cukrzycy. Co ciekawe, poprawił swoje umiejętności dostosowania spożywanych węglowodanów do dawek insuliny, wzrosła także jego świadomość wartości indeksu glikemicznego, co w sumie przyniosło rezultat w postaci istotnie lepszej kontroli stężenia glukozy z użyciem mniejszej ilości insuliny. Chory bardziej zaangażował się także w reżim ćwiczeń fizycznych po zaobserwowaniu ich korzystnego wpływu na wartości glikemii, szczególnie po posiłkach.

## Wskazówki kliniczne

- Umożliwienie choremu na cukrzycę typu 2 obserwowania wartości glikemii w czasie rzeczywistym i zrozumienia powiązanych ze sobą wpływów diety, wysiłku fizycznego i stresu na stężenie glukozy może korzystnie wpływać na kontrolę glikemii.
- Stosowanie urządzenia RT-CGM może pomagać w dokonywaniu odpowiednich wyborów dotyczących rodzajów spożywanych pokarmów i dawek insuliny związanych z zawartością węglowodanów i indeksem glikemicznym pożywienia.

- Pacjenci od dawna chorujący na cukrzycę typu 2 mogą po zastosowaniu urządzenia RT-CGM stać się bardziej zaangażowani i przejąć odpowiedzialność za przebieg cukrzycy.

Monica Joyce otrzymała nagrodzenie od firmy DexCom, która zajmuje się produkcją urządzeń RT-CGM.

Copyright 2013 American Diabetes Association. Clinical Diabetes, Vol. 31, No. 2, 2013, p. 79. Continuous Glucose Monitoring in a Patient With Insulin-Treated Type 2 Diabetes Reprinted with permission from The American Diabetes Association.

## Piśmiennictwo

Ciąg dalszy piśmiennictwa ze str. 23

- Garg S, Jovanovic L: Relationship of fasting and hourly blood glucose levels to HbA1c values. *Diabetes Care* 29:2644–2649, 2006
- Monnier L, Lapinski H, Colette C: Contributions of fasting and postprandial plasma glucose increments to the overall diurnal hyperglycemia of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 26:881–885, 2003
- Ehrhardt NM, Chellappa M, Walker MS, Fonda SJ, Vigersky RA: The effect of real-time continuous glucose monitoring on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Sci Technol* 5:668–675, 2011
- Pepper G, Steinsapir J, Reynolds K: Effect of short-term iPRO continuous glucose monitoring on hemoglobin A1c levels in clinical practice. *Diabetes Technol Ther* 14:1–4, 2012
- Vigersky RA, Fonda SJ, Chellappa M, Walker MS, Ehrhardt NM: Short- and longterm effects of real-time continuous glucose monitoring in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 35:32–38, 2012
- Garg S, Zesser H, Schwartz S, Bailey T, Kaplan R, Ellis S, Jovanovic L: Improvement in glycemic excursions with a transcutaneous, real-time continuous glucose sensor. *Diabetes Care* 29:44–50, 2006
- Kwak YG, Choi SH, Choo EJ, Chung JW, Jeong JY, Kim NJ, Woo JH, Ryu J, Kim YS: Risk factors for the acquisition of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* among hospitalized patients. *Microb Drug Resist* 11:165–169, 2005
- Hussein K, Sprecher H, Mashiah T, Oren I, Kassis I, Finkelstein R: Carbapenem resistance among *Klebsiella pneumoniae* isolates: risk factors, molecular characteristics, and susceptibility patterns. *Infect Control Hosp Epidemiol* 30:666–671, 2009
- Lautenbach E, Synnstedt M, Weiner MG, Bilker WB, Vo L, Schein J, Kim M: Imipenem resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: emergence, epidemiology, and impact on clinical and economic outcomes. *Infect Control Hosp Epidemiol* 31:47–53, 2010
- Tenover FC, Tickler IA, Goering RV, Kreiswirth BN, Mediavilla JR, Persing DH; MRSA Consortium: Characterization of nasal and blood culture isolates of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* from patients in United States Hospitals. *Antimicrob Agents Chemother* 56:1324–1330, 2012
- Graham DR, Talan DA, Nichols RL, Lucasti C, Corrado M, Morgan N, Fowler CL: Once-daily, high-dose levofloxacin versus ticarcillin-clavulanate alone or followed by amoxicillin-clavulanate for complicated skin and skin-structure infections: a randomized, open-label trial. *Clin Infect Dis* 35:381–389, 2002
- Eleftheriadou I, Tentolouris N, Argiana V, Jude E, Boulton AJ: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in diabetic foot infections. *Drugs* 70:1785–1797, 2010
- Stanaway S, Johnson D, Moulik P, Gill G: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) isolation from diabetic foot ulcers correlates with nasal MRSA carriage. *Diabetes Res Clin Pract* 75:47–50, 2007
- Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, Daum RS, Fridkin SK, Gorwitz RJ, Kaplan SL, Karchmer AW, Levine DP, Murray BE, J Rybak M, Talan DA, Chambers HF; Infectious Diseases Society of America: Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children. *Clin Infect Dis* 52: e18–e55, 2011
- Siberry GK, Tekle T, Carroll K, Dick J: Failure of clindamycin treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* expressing inducible clindamycin resistance in vitro. *Clin Infect Dis* 37:1257–1260, 2003
- Shkirtladze K, Hutschala D, Fleck T, Thalhammer F, Ehrlich M, Vukovich T, Müller M, Tschernko EM: Impaired target site penetration of vancomycin in diabetic patients following cardiac surgery. *Antimicrob Agents Chemother* 50:1372–1375, 2006
- Rybak MJ, Lomaestro BM, Rotschafer JC, Moellering RC, Craig WA, Billeter M, Daloviso JR, Levine DP: Vancomycin therapeutic guidelines: a summary of consensus recommendations from the Infectious Diseases Society of America, the American Society of Health-System Pharmacists, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Clin Infect Dis* 49:325–327, 2009
- Lipsky BA, Itani KM, Weigelt JA, Joseph W, Paap CM, Reisman A, Myers DE, Huang DB: The role of diabetes mellitus in the treatment of skin and skin structure infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: results from three randomized controlled trials. *Int J Infect Dis* 15:e140–e146, 2011
- Minson Q, Gentry CA: Analysis of linezolid-associated hematologic toxicities in a large veterans affairs medical center. *Pharmacotherapy* 30:895–903, 2010
- Lawrence KR, Adra M, Gillman PK: Serotonin toxicity associated with the use of linezolid: a review of postmarketing data. *Clin Infect Dis* 42:1578–1583, 2006
- Rivera AM, Boucher HW: Current concepts in antimicrobial therapy against select gram-positive organisms: methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, penicillin-resistant pneumococci, and vancomycin-resistant enterococci. *Mayo Clin Proc* 86:1230–1243, 2011
- Lipsky BA, Stoutenburgh U: Daptomycin for treating infected diabetic foot ulcers: evidence from a randomized, controlled trial comparing daptomycin with vancomycin or semi-synthetic penicillins for complicated skin and skin-structure infections. *J Antimicrob Chemother* 55:240–245, 2005
- Prasad P, Sun J, Danner RL, Natanson C: Excess deaths associated with tigecycline after approval based on noninferiority trials. *Clin Infect Dis* 54: 1699–1709, 2012