

Preinzulinovanie – častá príčina neuspokojivej glykemickej kontroly: kazuistiky

Overinsulinization – the frequent cause of unsatisfactory glycaemic control: case reports

Mariana Rončáková, Michaela Mišaníková, Arash Davani, Ľudmila Bosíková, Silvia Dókušová, Emil Martinka

Národný endokrinologický a diabetologický ústav, n.o., Ľubochňa

✉ MUDr. Mariana Rončáková | roncakova@nedu.sk | www.nedu.sk

Kľúčové slová

inzulinoterapia
nadmerná liečba inzulínom
neuspokojivá glykemická kontrola
preinzulinovanie

Key words

insulinotherapy
excessive insulin treatment
unsatisfactory glycaemic control
overinsulinization

Abstrakt

Prostredníctvom kazuistik poukazujeme na v klinickej praxi pomerne častý, avšak rovnako často opomínaný syndróm preinzulinovania, resp. liečby nadmernými dávkami inzulínu. Nadmerné dávky inzulínu indukujú sekundárnu inzulínovú rezistenciu a vzostup glykémii, čo zvädza k ďalšiemu navyšovaniu dávok inzulínu. Na možnosť preinzulinovania treba myslieť obzvlášť v situáciách, keď celodenná dávka inzulínu presahuje 1,0–1,2 IU/kg telesnej hmotnosti (TH), pacient priberá viac, než sa bežne očakáva, má časté výkyvy glykémie počas dňa (striedanie hypoglykémii a hyperglykémii), alebo sú glykémie trvale zvýšené (spravidla v rozsahu 13–17 mmol/l) a nereagujú na ďalšie zvyšovanie dávok inzulínu, resp. sa ešte zhoršujú, alebo sa objavujú skryté hypoglykémie s kontraregulačnými hyperglykémiami. Riešením je postupná redukcia dávok inzulínu (cca 10–15 % z celkovej dennej dávky) raz za 2–3 dni až do dávky 0,5–0,6 IU/kg TH, resp. podľa reakcie glykémii. Ak sa glykémie neupravujú, treba prehodnotiť spoluprácu pacienta, resp. hľadať inú príčinu, ako je ťažká inzulínová rezistencia, chronický zápal, endokrinné príčiny, či individuálna neúčinnosť konkrétneho inzulínu u daného pacienta s výmenou za iný.

Abstract

By means of case reports, we wish to draw attention to the “hyperinsulinemic” syndrome / hyperinsulinemia, i.e. treatment by excessive doses of insulin, which appears quite frequently in clinical practice, while being overlooked with equal frequency. Excessive insulin doses induce secondary insulin resistance and increased blood glucose levels, which may encourage further increase of insulin doses. The possibility of excessive insulin treatment should be primarily considered in situations where a daily insulin dose exceeds 1.0–1.2 IU/kg body weight (BW), the patient gains more weight than normally expected, he/she has frequent fluctuations in blood glucose levels (alternating hypo- and hyperglycemia), or blood glucose levels are permanently increased (typically within 13–17 mmol/l) and do not respond to further increase of insulin doses, or may get even worse, or hidden hypoglycemia appears with counterregulatory hyperglycemia. The solution consists in the gradual reduction of insulin doses (approximately 10–15 % of the total daily dose) once in 2–3 days until reaching a dose of 0.5–0.6 IU/kg BW, or according to the response of blood glucose levels. Should blood glucose levels be not adjusted, the patient cooperation should be reconsidered, or another cause should be sought, such as severe insulin resistance, chronic inflammation, endocrine causes or individual ineffectiveness of a specific insulin analogue in a particular patient to be replaced by another type of insulin.

*Doručené do redakcie/
Received 25. 4. 2017
Prijaté po recenzii/
Accepted 9. 5. 2017*

Úvod

Liečba inzulínom je nevyhnutnou požiadavkou pri diabete mellitus 1. typu (DM1T), nakoľko pri tejto forme diabetu vlastná produkcia inzulínu chýba v absolútnom množstve, a teda sa jedná o substitučnú liečbu. Pri diabete 2. typu (DM2T), pri ktorom vlastná sekrécia pretrváva, sa podávanie inzulínu v skorších štádiách ochorenia využíva s cieľom prekonať rezistenciu na inzulín vyššou hladinou inzulínu, v neskorších štádiách však aj ako substitúcia relatívne ubúdajúcej vlastnej sekrécie [1,2,5]. Denná sekrécia inzulínu obvykle predstavuje približne 40 IU (v závislosti od hmotnosti, objemu a zloženia potravy a pod). Pri substitučnej liečbe inzulínom obvykle vychádzame z tohto údaj, a preto pri kompletnej substitúcii (u pacienta s DM1T) začíname s dávkou inzulínu 0,4 IU na kilogram telesnej hmotnosti (IU/kg TH) a pri parciálnej substitúcii (napríklad režim s bazálnym inzulínom pri DM2T) dávkou 0,1–0,15 IU/kg TH), v oboch prípadoch s následnou titráciou, čo býva efektívne obvykle do celkovej dávky 0,8–1,0 IU/kg TH [2,5]. Často sa však stáva, že vzhľadom k neuspokojivej glykemickému kontrole z rôznych príčin celková denná dávka napokon túto dávku presahuje a v praxi sa stretávame aj s dávkami inzulínu > 2,0 IU/kg TH, pričom u väčšiny pacientov neuspokojivá glykemická kontrola pretrváva. Nadmerne vysoká hladina inzulínu, či už je dôsledkom liečby alebo nadmernej sekrécie vlastného inzulínu na sekrečný stimul potravy, prejavuje v organizme celý rad potenciálne nežiadúcich reakcií, a preto sa jej organizmus prirodzene bráni indukciou inzulínovej rezistencie (inzulínom indukovaná inzulínová rezistencia) [5]. Pokles citlivosti na inzulín teda nemusí byť vždy iba primárnym prejavom, ktorý sa združuje s množstvom patofyziologických stavov, tak ako ich poznáme z patogenézy aterosklerózy a kardiovaskulárnych ochorení v súvislosti s ktorými sa inzulínová rezistencia aj najčastejšie diskutuje, ale môže byť aj ochranným mechanizmom práve pred nadmernými hladinami inzulínu, napríklad s cieľom prevencie hypoglykémie. A teda, tak ako primárna inzulínová rezistencia vyvoláva nadmernú sekréciiu inzulínu a stav sekundárnej hyperinzulinémie, rovnako hyperinzulinémia indukovaná napríklad nadmerným príjmom sacharidov a iných inzulínotropných látok v potrave, alebo tiež liečbou, môže indukovať sekundárnu rezistenciu na inzulín. Ak sa jedná o stav súvisiaci s liečbou inzulínom, tento označujeme ako syndróm preinzulinovania, alebo syndróm nadmernej liečby inzulínom [1,5]. Stretávame sa s ním častejšie u pacientov s DM2T, nie je však zriedkavý ani u pacientov s DM1T. Na možnosť preinzulinovania treba myslieť obzvlášť v situáciách, v ktorých celodenná dávka inzulínu presahuje 1,0–1,2 IU/kg TH, pacient príberá viac, než sa bežne očakáva, má časté výkyvy glykémie počas dňa (striedanie hypoglykémii a hyperglykémii), alebo sú glykémie trvale zvýšené (spravidla v rozsahu 13–17 mmol/l) a ne reagujú na ďalšie zvyšovanie dávok inzulínu, resp. sa ešte zhoršujú, alebo sa objavujú skryté hypoglykémie s kontraregulačnými hyperglykémiami [3,4]. Riešením je postupná redukcia dávok inzulínu (cca 10–15 % z celkovej

dennej dávky) raz za 2–3 dni až do dávky 0,5–0,6 IU/kg TH, resp. podľa reakcie glykémii [1,3,4]. Ak sa glykémie neupravujú, treba prehodnotiť spoluprácu pacienta, resp. hľadať inú príčinu, ako je ťažká inzulínová rezistencia, chronický zápal, endokrinné príčiny, či individuálna neúčinnosť konkrétneho inzulínu u daného pacienta s výmenou za iný prípravok inzulínu [2,5]. Ako príklad uvádzame niekoľko kazuistík z nášho pracoviska.

Kazuistika 1

U 22-ročnej pacientky, bez významnejšieho predchorenia, bol vo februári 2002 diagnostikovaný diabetes mellitus 1. typu s klasickými klinickými príznakmi ochorenia (polyúria, polydipsia a úbytok hmotnosti), ako aj laboratórnymi znakmi (nízka hladina C-peptidu – 0,09 nmol/l, pozitivita autoprotilátok proti dekarboxyláze kyseliny glutámovej-GADA – 30 IU/ml a pozitivita autoprotilátok proti tyrozínovým fosfatázam). Hneď v úvode hospitalizácie bola pacientke poskytnutá komplexná edukácia a súčasne bola nastavená na intenzifikovaný režim analógom inzulínu lispro v dávkach 6–4–4 IU a dlhodobou účinkujúcim NPH inzulínom 2–0–0–1 IU, pričom celková denná dávka inzulínu (CDDI) bola 17 IU/deň, čo pri telesnej hmotnosti pacientky 50 kg predstavovalo dávku 0,34 IU/kg/deň. Na tejto liečbe počas hospitalizácie pacientka dosahovala adekvátnu glykemickú kontrolu s glykémiami pohybujúcimi sa v rozmedzí 4–7 mmol/l vrátane postprandiálnych hodnôt. Takáto kompenzácia pretrvávala aj po prepustení pacientky do domáceho prostredia. Po roku bola pacientka opäť odoslaná na hospitalizáciu v našom centre. Dôvodom bola neuspokojivá glykemická kontrola s opakovane nameranými glykémiami > 20 mmol/l. K týmto výkyvom glykémie došlo po prekonaní virózy, a to napriek opakovaným úpravám dávok inzulínu samotnou pacientkou. V prvých dňoch prijatia sa glykémie pacientky pohybovali v rozmedzí 19–22 mmol/l, pričom celková denná dávka inzulínu (CDDI), s ktorou bola pacientka prijatá, predstavovala 180 IU/deň, čo po prepočítaní na telesnú hmotnosť znamenalo 3,6 IU/kg TH! Na základe uvedeného bolo vyslovené podozrenie na syndróm preinzulinovania, a aj napriek hyperglykémiam sme u pacientky začali s postupnou redukciiou dávok inzulínu za sledovania glykémii v glykemickom profile, pričom v priebehu 2 týždňov bolo možné postupne CDDI zredukovať z pôvodných 180 IU/deň až na 11 IU/deň, t. j. o viac ako 94 %. Súčasne došlo k úprave a stabilizácii hladín glykémie, ktoré sa v čase demitácie pohybovali v rozmedzí 5–7 mmol/l. Intenzívna glykemická kontrola pretrvávala aj počas nasledujúcich kontrol s HbA_{1c} po 6 mesiacoch 6,8 %.

Kazuistika 2

60-ročný pacient s 20-ročnou anamnézou DM2T bol prijatý na naše oddelenie pre dlhodobu neuspokojivú glykemickú kontrolu. DM2T bol u pacienta diagnostikovaný v r 1997 a od začiatku bol liečený inzulínom. Pri prijatí mal v liečbe prandiálny analóg inzulínu

aspart v dávkach 34–20–30 IU a bazálny inzulín detemir v dávkach 36–0–0–36 IU v kombinácii s metformínom (3 × denne 1 000 mg), vildagliptínom (2 × 50 mg) a glihenklamidom (10 mg ráno a 5 mg večer). Jednalo sa o polymorbídneho pacienta s anamnézou arteriovej hypertenzie, dyslipidémie, autoimunitnej tyreopatie, obezity 1. st., chronickej hepatopatie, vertebrogénneho algického syndrómu, koxartrózy a hyperplázie prostaty. Z mikrovaskulárnych komplikácií diabetu mal pacient rozvinutú neproliferatívnu diabetickú retinopatiu a diabetickú polyneuropatiu dolných končatín. Z makrovaskulárnych bola prítomná chronická ischemická choroba srdca so syndrómom anginy pectoris a mediokalcinóza krurálnych a pedálnych artérií. Pacient udával v domácich podmienkach výraznú variabilitu glykémii v rozsahu aj podľa selfmonitoringu 2,8–19,1 mmol/l. V rámci vstupných odberov bol vyšetrený HbA_{1c} s hodnotou 9,7 % podľa DCCT, C-peptid nalačno < 0,02 nmol/l, triglyceridy 2,66 mmol/l, celkový cholesterol 5,71 mmol/l, LDL-C 4,01 mmol/l, HDL-C 1,08 mmol/l. Ostatné laboratórne parametre (renálne funkcie, hepatálne testy) boli v norme. Celková denná dávka inzulínu pri prijatí bola 138 IU, z toho 72 IU bazálneho inzulínu a 66 IU prandiálneho inzulínu, čo pri telesnej hmotnosti 94,6 kg, predstavovalo dávku 1,46 IU/kg TH. Tento stav sme vyhodnotili ako možný syndróm preinzulinovania.

Počas hospitalizácie bol pacient nastavený na štandardné podmienky, bol komplexne edukovaný o diabetickom režime a stravovaní. Postupne boli redukované dávky inzulinoaterapie, pričom CDDI klesla z pôvodných 138 IU/deň v priebehu prvých 7 dní na 63 IU/deň, čo bol pokles o viac ako 50 %, pričom glykémie sa pohybovali v rozsahu 2,8–15,2 mmol/l, s výskytom 6 hypoglykémii < 4 mmol/l. Počas hospitalizácie bol pacient preklasifikovaný na diabetes 1. typu (vymiznutá vlastná sekrécia inzulínu, pozitivita autoprotiátok DM) a z tohto dôvodu boli z liečby vysadené perorálne antidiabetiká (PAD). Napriek vysadeniu PAD aj v nasledujúcich dňoch sme pokračovali v ďalšej redukcii dávok inzulínu. Počas 11 dní trvajúcej hospitalizácie došlo k celkovému poklesu CDDI na 58 IU (teda takmer o 60 % z pôvodnej hodnoty), pričom dávka bazálneho inzulínu klesla zo 72 IU na 40 IU, čo predstavovalo 56 % pôvodnej dávky a celková dávka prandiálneho inzulínu klesla zo 66 IU na 18 IU, čo predstavovalo 27 % z pôvodnej dávky.

Kazuistika 3

39-ročný pacient s anamnézou DM1T v trvaní 5 rokov, od začiatku ochorenia nastavený na intenzifikovanú liečbu humánnymi inzulínmi, neskôr zmena za inzulínové analógy. Glykemická kontrola pacienta bola dlhodobo neuspokojivá s hodnotou HbA_{1c} v čase prijatia 10,3 %. V čase prijatia boli u pacienta prítomné rozvinuté orgánové komplikácie: diabetická distálna senzitivna neuropatia na dolných končatinách, incipientná kardiálna autonómna neuropatia, bez anamnézy diabetickej retinopatie a makroagniopatie. Z pridružených ochorení a rizikových faktorov prítomná hypercholesterolémia na diéte a chronický niko-

tinizmus. Glykémie pri prijatí sa pohybovali v rozmedzí 6,9–24,0 mmol/l. Dávky inzulínu pri prijatí predstavovali: prandiálny analóg inzulínu lispro 20–20–16 IU a bazálny analóg glargín 35 IU. Celková denná dávka inzulínu (CDDI) v čase prijatia teda predstavovala 91 IU/deň, t. j. pri telesnej hmotnosti pacienta 65 kg 1,4 IU/kg TH. Pacienta sme nastavili na štandardné diétne a režimové opatrenia, zároveň pacienta komplexne reedukujeme – stravovacia anamnéza zameraná na počítanie sacharidových jednotiek v strave, ktoré doteraz nepočítal, a poskytneme tiež individuálnu edukáciu zameranú na eliminovanie priznaných chýb v režime (nesprávna aplikácia inzulínu, aplikácia viacerých denných korekčných bolusov i medzibolusov). Súčasne za intenzívneho monitoringu glykémii znižujeme pôvodné dávky inzulínu. Počas hospitalizácie zachytené postprandiálne hypoglykémie po obede v súvislosti s pohybom, denne, preto bol pacient poučený o potrebe úpravy a zladenia inzulinoaterapie, jedla a pohybu (plánovaný/neplánovaný pohyb) a zároveň razantnejšie znižujeme dávky inzulinoaterapie. Uvedenými postupmi sme dosiahli úpravu glykemickej kontroly s glykémiami v rozsahu 6,8–12 mmol/l a zníženie CDDI na 45 IU, čo predstavovalo menej ako 50 % pôvodnej dávky, a teda 0,69 IU/kg TH. Dávky inzulinoaterapie pri demitácii: inzulín lispro: 10–7–8 IU, inzulín glargín 20 IU/deň.

Kazuistika 4

60-ročná pacientka s DM2T od roku 2009, zisteným pri preventívnej prehliadke, v úvode na diabetickej diéte a kombinovanej terapii perorálnymi (PAD) anti-diabetikami – metformín v kombinácii so sitagliptínom. Od roku 2012 na liečbe bazálnym inzulínom a PAD, a od 2015 pre pretrvávajúcu neuspokojivú glykemickej kontroly prechod na intenzifikovanú inzulinoaterapiu v režime bazálny + prandiálny inzulín, pričom v liečbe ponechané PAD (metformín 2 000 mg v kombinácii so sitagliptínom 100 mg). Pacientka bola odoslaná na naše pracovisko pre dlhodobou neuspokojivú glykemickej kontroly s HbA_{1c} v čase prijatia HbA_{1c} 9,3 % DCCT. U pacientky boli prítomné orgánové komplikácie DM: incipientná neproliferatívna diabetická retinopatia na oboch očiach, incipientná diabetická polyneuropatia distálne na DK. Z pridružených ochorení okrem obezity prítomná arteriálna hypertenzia, kombinovaná dyslipidémia a hepatopatia s USG-obrazom steatózy heparu. Dávky inzulínu pri prijatí boli nasledovné: regulárny inzulín 36–36–36 IU a bazálny analóg glargín 48 IU, čo pri telesnej hmotnosti 109 kg (BMI 43,66 kg/m²) predstavovalo dávku 1,43 IU/kg TH. Anamnesticky a v deníku pacientky boli identifikované ľahké hypoglykémie vo frekvencii 4-krát za mesiac, bez anamnézy ťažkých hypoglykémii. Za dodržiavania režimu a diéty pristupujeme k postupnej redukcii pôvodných dávok inzulínu. Intenzívnym monitoringom boli napriek iniciálnej redukcii dávok inzulínu zachytené sporadické hypoglykémie v postprandiálnom i predprandiálnom období, preto ďalej znižujeme dávky prandiálnych bo-

lusov ako aj bazálneho inzulínu. Uvedenými postupmi sme dosiahli zníženie CDDI na 68 IU, čo predstavovalo 0,62 IU/kg TH pri súčasnom zlepšení citlivosti na inzulín a úprave glykémii v glykemických profiloch v rozsahu 4,9–7,9 mmol/l, bez výskytu hypoglykémii v čase demitácie do ambulantnej starostlivosti. Dávky inzulínu pri demitácii predstavovali: regulárny inzulín 22–10–16 IU a inzulín glargín 20 IU, čo oproti vstupným hodnotám predstavovalo pokles o takmer 60 %.

Záver

Prostredníctvom kazuistík poukazujeme na v klinickej praxi pomerne častý, avšak rovnako často opomínaný syndróm preinzulinovania, resp. liečby nadmernými dávkami inzulínu. Nadmerné dávky inzulínu indukujú sekundárnu inzulínovú rezistenciu a vzostup glykémii, čo zvädza k ďalšiemu navyšovaniu dávok inzulínu [3,4,5]. Na možnosť preinzulinovania treba myslieť obzvlášť v situáciách, v ktorých celodenná dávka inzulínu presahuje 1,0–1,2 IU/kg TH, pacient priberá viac, než sa bežne očakáva, má časté výkyvy glykémie počas dňa (striedanie hypoglykémii a hyperglykémii), alebo sú glykémie trvale zvýšené (spravidla v rozsahu 13–17 mmol/l) a nereagujú na ďalšie zvyšovanie dávok inzulínu, resp. sa ešte zhoršujú, alebo sa objavujú skryté hypoglykémie s kontraregulačnými hyperglykémiami. Rie-

šením je postupná redukcia dávok inzulínu (cca 10–15 % z celkovej dennej dávky) raz za 2–3 dni až do dávky 0,5–0,6 IU/kg TH, resp. podľa reakcie glykémii [1,3,4,5]. Ak sa glykémie neupravujú, treba prehodnotiť spoluprácu pacienta, resp. hľadať inú príčinu, ako je ťažká inzulínová rezistencia, chronický zápal, endokrinné príčiny, či individuálna neúčinnosť konkrétneho inzulínu u daného pacienta s výmenou za iný prípravok [2,5].

Literatúra

1. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes – 2017. *Diabetes Care* 2017; 36(Suppl 1): S1–S135.
2. Martinka E, Uličiansky V, Mokáň M et al. Konsenzuálny terapeutický algoritmus pre diabetes mellitus 2. typu. *Forum Diab* 2016; 5(2): 99–108. Dostupné z WWW: <http://www.forumdiabetologicum.sk/forum-diabetologicum-clanek/konsenzualny-terapeuticky-algoritmus-pre-diabetes-mellitus-2-typu-v-sulade-s-spc-aktualnym-znenim-indikacnych-58423?confirm_rules=1>.
3. Dailey AM, Tannock LR. Extreme insulin resistance: indications and approaches to the use of U-500 insulin in type 2 diabetes mellitus. *Curr Diab Rep* 2011; 11(2): 77–82. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s11892-010-0167-6>>.
4. Cochran E, Musso C, Gorden P. The use of U-500 in patients with extreme insulin resistance. *Diabetes Care* 2005; 28(5): 1240–1244. Erratum in *Diabetes Care* 2007; 30(4):1035.
5. Mokáň M, Martinka E, Galajda P et al. Diabetes mellitus a vybrané metabolické ochorenia. P + M: Martin 2008. S21-S-95. ISBN 978-80-969713-9-8.