

Małgorzata Gilewska<sup>1</sup>, Maciej Pawłowski<sup>1</sup>, Natalia Szyłto<sup>1</sup>, Jerzy Loba<sup>1</sup>, Leszek Czupryniak<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup>Klinika Chorób Wewnętrznych i Diabetologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

<sup>2</sup>Klinika Diabetologii i Chorób Wewnętrznych, Warszawski Uniwersytet Medyczny

# Wpływ leczenia krótkotrwałym dożylnym wlewem insuliny na długoterminowe wyrównanie metaboliczne chorych na cukrzycę typu 2

The effect of short-term continuous intravenous insulin infusion on long-term metabolic control in patients with type 2 diabetes

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Gilewska M, Pawłowski M, Szyłto N, Loba J, Czupryniak L. The effect of short-term continuous intravenous insulin infusion on long-term metabolic control in patients with type 2 diabetes. *Clin Diabet* 2015; 4, 6: 221–225. DOI: 10.5603/DK.2015.0029.

Należy cytować wersję pierwotną.

## STRESZCZENIE

**Wstęp i cel.** Osiągnięcie optymalnej kontroli metabolicznej w warunkach ambulatoryjnych w grupie otyłych pacjentów z cukrzycą typu 2 może być trudne pomimo stosowania wysokich dawek insuliny. Zastosowanie ciągłego dożylnego wlewu insuliny (CIVII) w warunkach szpitalnych prowadzi do szybkiej poprawy kontroli metabolicznej, jednak trudno określić jaki jest długotrwały efekt takiego postępowania. Celem badania była ocena wpływu krótkotrwałego CIVII na długoterminowe wyrównanie metaboliczne w grupie otyłych pacjentów chorujących na cukrzycę typu 2.

**Materiał i metody.** Grupę badaną stanowiło 36 chorych z cukrzycą typu 2 leczonych insuliną, hospitalizowanych z powodu niezadowalającej kontroli metabolicznej choroby [23 kobiety i 13 mężczyzn, śr. wiek ( $\pm$  SD)  $59,9 \pm 7,7$  lat, czas trwania cukrzycy  $6,3 \pm 3,0$  lata, masa ciała  $92,9 \pm 19,1$  kg, BMI  $33,5 \pm 5,8$  kg/m<sup>2</sup>, HbA<sub>1c</sub>  $9,7 \pm 1,8\%$ ]. Grupę kontrolną stanowiło 24 pacjentów leczonych ambulatoryjnie (śr. wiek  $61,3 \pm 7,2$  lat, BMI  $32,8 \pm 5,1$  kg/m<sup>2</sup>, HbA<sub>1c</sub>  $9,4 \pm 1,6\%$ ). Przed i 6 miesięcy po zastosowaniu CIVII oceniano parametry antropome-

tryczne, ciśnienie tętnicze, wartość HbA<sub>1c</sub>, lipidogram. CIVII, składający się z wlewu podstawowego i trzech 90-minutowych bolusów posiłkowych, stosowany był przez co najmniej 72 godziny. Co 90–120 min wykonywano pomiary glikemii z krwi tętniczkowej i modyfikowano szybkość wlewu insuliny. Te same parametry oceniono w grupie kontrolnej na początku i po 6 miesiącach badania. U chorych przyjmujących doustne leki przeciwcukrzycowe utrzymywano stałe dawki leków przez cały okres badania.

**Wyniki.** Sześć miesięcy po zastosowaniu CIVII u chorych z cukrzycą typu 2 stężenie HbA<sub>1c</sub> obniżyło się z  $9,7 \pm 1,8$  do  $8,8 \pm 1,6\%$  ( $p < 0,05$ ). Nie odnotowano zmiany masy ciała, obwodu talii, ciśnienia tętniczego czy wartości lipidogramu. Bezpośrednio po zastosowaniu CIVII dobową dawkę insuliny zmniejszyła się z  $64,5 \pm 24,6$  do  $50,7 \pm 10,8$  j./dobę ( $p < 0,05$ ). Po 6 miesiącach dobowe zapotrzebowanie na insulinę było zbliżone do wartości wyjściowych. W grupie kontrolnej nie zaobserwowano istotnych różnic analizowanych parametrów.

**Wnioski.** W grupie pacjentów chorujących na cukrzycę typu 2 z nieprawidłową kontrolą metaboliczną zastosowanie CIVII może prowadzić do długoterminowej poprawy kontroli glikemii, nie wywierając wpływu na masę ciała i inne parametry metaboliczne.

**Słowa kluczowe:** cukrzyca typu 2, insulinooporność, hiperglikemia, dożylny wlew insuliny

Adres do korespondencji:

lek. Małgorzata Gilewska

Klinika Chorób Wewnętrznych i Diabetologii

USK im. WAM — CSW

ul. Pomorska 251, 92-213 Łódź

e-mail: gosiagilewska@gmail.com

Nadesłano: 23.07.2015

Przyjęto do druku: 08.10.2015

**ABSTRACT**

**Background and aims.** In a large group of obese type 2 diabetes achieving good metabolic control is extremely difficult, despite using all treatment options available in the outpatient setting (i.e. intensive education, intensive high-dose insulin treatment combined with oral antidiabetic agents administration). These patients may be treated with continuous intravenous insulin infusion (CIVII) in hospital as this mode of treatment improves blood glucose level rapidly and is believed to counteract glucose toxicity. However, the long term effect of this procedure on metabolic control of diabetes is unknown. We conducted the study to assess the effect of short term CIVII on long term glucose control in obese subjects with type 2 diabetes.

**Material and methods.** The study group comprised of 36 type 2 diabetes patients treated with insulin [23 women and 13 men, mean age ( $\pm$  SD)  $59.9 \pm 7.7$  years, diabetes duration  $6.3 \pm 3.0$  years, body weight  $92.9 \pm 19.1$  kg, BMI  $33.5 \pm 5.8$  kg/m<sup>2</sup>, HbA<sub>1c</sub>  $9.7 \pm 1.8\%$ ]. In all subjects body weight, BMI, waist-to-hip ratio (WHR), blood pressure, fasting plasma triglycerides, total cholesterol, LDL and HDL cholesterol, and HbA<sub>1c</sub> levels were measured before and 6 months after CIVII. CIVII was applied for at least 72 hours, it consisted of basal insulin infusion and three 90-min insulin boluses per day administered at the meal time. Capillary blood glucose level was measured every 90–120 min throughout the day and night. During the study period the subjects who used oral antidiabetic medication maintained it at stable doses. In the control group of 24 type 2 diabetes patients (mean age  $61.3 \pm 7.2$  years, BMI  $32.8 \pm 5.1$  kg/m<sup>2</sup>, HbA<sub>1c</sub>  $9.4 \pm 1.6\%$ ), who were subjects of a standard outpatient care, the same parameters as in the study group were examined at baseline and after 6-months.

**Results.** In obese type 2 patients 6 months after CIVII treatment HbA<sub>1c</sub> decreased significantly to  $8.8 \pm 1.6\%$  ( $p < 0.05$ ), however no improvement in body weight, WHR, blood pressure or plasma lipid parameters was noted. Shortly after CIVII daily insulin dose was significantly reduced (from  $64.5 \pm 24.6$  at baseline to  $50.7 \pm 10.8$  IU/day on discharge from the hospital,  $p < 0.05$ ), yet 6 months later it was similar to the baseline insulin requirement. In the control group no statistically significant changes in analyzed parameters were found during the study period.

**Conclusion.** In patients with type 2 diabetes with poor metabolic control CIVII results in significant improvement of long-term glucose control, with no effect on other metabolic parameters.

**Key words:** type 2 diabetes mellitus, insulin resistance, hyperglycemia, intravenous insulin infusion

**Wstęp**

U części pacjentów chorujących na cukrzycę typu 2, pomimo stosowania intensywnej insulinoterapii i systematycznego zwiększania dawek insuliny, nie udaje się osiągnąć optymalnej kontroli metabolicznej w warunkach ambulatoryjnych. Utrzymująca się hiperglikemia wpływa niekorzystnie na wydzielanie i działanie insuliny (zjawisko glukotoksyczności) oraz nasila insulinooporność [1]. W takich przypadkach korzystne może być zastosowanie ciągłego dożylnego wlewu insuliny (CIVII, *continuous intravenous insulin infusion*) w warunkach szpitalnych [2].

Ciągły dożylny wlew insuliny jest metodą insulinoterapii stosowaną u pacjentów z ostrymi powikłaniami cukrzycy, w stanach zagrożenia życia oraz w okresie okołoperacyjnym, natomiast nie jest rutynowo wykorzystywany w niekontrolowanej cukrzycy typu 2. Dożylnie podanie insuliny zapewnia 100-procentową dostępność leku. Ze względu na szybki początek i krótki czas działania insuliny podawanej dożylnie możliwa jest modyfikacja przepływu podstawowego i bolusów posiłkowych w odpowiedzi na zmierzoną glikemię oraz precyzyjny dobór dawki insuliny. Pozwala to w krótkim czasie uzyskać poprawę kontroli metabolicznej cukrzycy. Trudno określić czy takie postępowanie daje efekt długotrwały, czy wpływa na redukcję wartości hemoglobiny glikowanej [3–5].

Celem badania była ocena wpływu CIVII na długoterminowe wyrównanie glikemii w grupie pacjentów chorujących na cukrzycę typu 2.

**Materiał i metody**

Do badania zakwalifikowano 60 pacjentów chorujących na cukrzycę typu 2 z niezadowalającą kontrolą metaboliczną choroby (HbA<sub>1c</sub> > 7%), leczonych insuliną lub insuliną w połączeniu z metforminą, stosujących insulinoterapię w schemacie 4 lub 5 wstrzyknięć od co najmniej roku. Wszyscy pacjenci byli pacjentami Poradni Diabetologicznej Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego nr 1 w Łodzi.

Kryteriami wyłączenia z badania były:

- cukrzyca typu 2 świeżo rozpoznana,
- cukrzyca o podłożu autoimmunologicznym,
- cukrzyca w przebiegu innych chorób,
- dekompensacja cukrzycy wywołana przemijającymi przyczynami (zaprzestanie stosowania leków, infekcja, uraz, zabieg chirurgiczny, kortykoterapia),
- choroba nowotworowa,
- rozpoznane zaawansowane przewlekłe powikłania cukrzycy o charakterze mikro- lub makroangiopatii,
- brak zgody na hospitalizację.

Protokół badania został zaakceptowany przez Komisję Bioetyki ds. Badań na Ludziach Uniwersytetu Me-

Tabela 1. Charakterystyka badanych grup

	Grupa badana	Grupa kontrolna	
Liczba badanych	36	24	NS
Płeć (kobiety/mężczyźni)	23/13	14/10	NS
Wiek (lata) $\times \pm$ SD	59,9 $\pm$ 7,7	61,3 $\pm$ 7,2	NS
Masa ciała [kg] $\times \pm$ SD	92,9 $\pm$ 19,1	94,6 $\pm$ 17,2	NS
BMI [kg/m <sup>2</sup> ] $\times \pm$ SD	33,5 $\pm$ 5,8	32,8 $\pm$ 5,1	NS
Talia [cm]	98,3 $\pm$ 12	99,7 $\pm$ 13,1	NS
Biodra [cm]	101,3 $\pm$ 14	105,7 $\pm$ 11,2	NS
WHR	0,92 $\pm$ 0,06	0,91 $\pm$ 0,08	NS
Czas trwania cukrzycy $\times \pm$ SD	6,3 $\pm$ 3,0	6,1 $\pm$ 4,1	NS
HbA <sub>1c</sub> (%) $\times \pm$ SD	9,7 $\pm$ 1,8%	9,4 $\pm$ 1,6	NS

BMI (*body mass index*) — wskaźnik masy ciała; WHR (*waist-to-hip ratio*) — stosunek obwodu talii do obwodu bioder

dycznego w Łodzi (nr zgody na jego przeprowadzenie RNN 930/11/KB). Pacjentów poinformowano o przebiegu i celu badania. Wszyscy pacjenci podpisali formularz świadomej zgody na uczestnictwo w badaniu.

Pacjentów przydzielono losowo do dwóch grup. W grupie badanej pacjentów skierowano do Kliniki Chorób Wewnętrznych i Diabetologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi w celu zastosowania dożylnego wlewu insuliny. W grupie kontrolnej kontynuowano leczenie ambulatoryjnie w Poradni Diabetologicznej USK nr 1 w Łodzi. Charakterystykę poszczególnych grup przedstawiono w tabeli 1.

Dożylny wlew insuliny (trwający co najmniej 72 h) składał się z wlewu podstawowego oraz trzech 90-minutowych bolusów okołoposiłkowych. Stosowano ludzką insulinę krótkodziałającą w roztworze 0,9% NaCl (50 j. w 50 ml, 1 j./1 ml) podawaną za pomocą automatycznej pompy infuzyjnej. Początkową dawkę insuliny ustalono na podstawie dawek ostatnio stosowanych przez pacjenta. Na wlew podstawowy przeznaczono 50% dotychczasowej dobowej dawki insuliny, a następnie podzielono przez 24, co pozwoliło uzyskać początkową prędkość wlewu (w j./h). Pozostałe 50% rozdzielono jednakowo na 3 bolusy posiłkowe (śniadaniowy, obiadowy, kolacyjny).

Co 60 min w ciągu dnia oraz co 120 min w godzinach nocnych wykonywano pomiary glikemii z krwi włośniczkowej, a następnie modyfikowano szybkość wlewu podstawowego według protokołu:

- stężenie glukozy < 40 mg/dl — zmniejszenie szybkości przepływu o 0,4 UI/h;
- stężenie glukozy 40–60 mg/dl — zmniejszenie
- szybkości przepływu o 0,2 UI/h;

- stężenie glukozy 60–80 mg/dl — zmniejszenie szybkości przepływu o 0,1 UI/h;
- stężenie glukozy 80–120 mg/dl — bez zmian;
- stężenie glukozy 120–150 mg/dl — zwiększenie szybkości przepływu o 0,1 UI/h;
- stężenie glukozy 150–200 mg/dl — zwiększenie szybkości przepływu 0,2 UI/h;
- stężenie glukozy > 200 mg/dl — zwiększenie szybkości przepływu o 0,3 UI/h, dodatkowo bolus 60 UI/h przez 4 min.

Bolusy posiłkowe trwały 90 min i rozpoczynały się w momencie rozpoczęcia spożywania posiłku w ściśle określonych porach dnia: 7.30–9.00, 12.00–13.30, 19.00–20.30.

Czas trwania każdego bolusu posiłkowego podzielono na 3 części: w ciągu pierwszych 20 min pacjent otrzymywał 30%, w ciągu kolejnych 20 min 50%, a w ciągu ostatnich 50 min — 20% obliczonej dawki insuliny przypadającej na jeden bolus posiłkowy. Dawkę kolejnych bolusów posiłkowych ustalano na podstawie efektu hipoglikemicznego uprzednio zastosowanych bolusów.

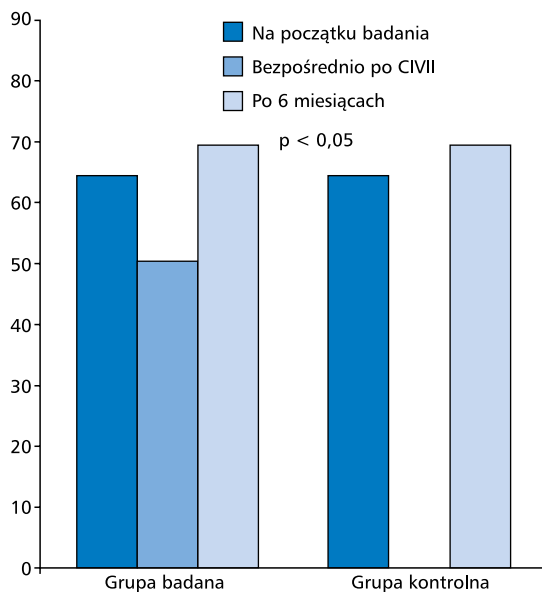
Dożylny wlew z insuliną trwał do momentu osiągnięcia zadowalającego wyrównania metabolicznego, jednak nie krócej niż 72 h. Za zadowalające wyrównanie metaboliczne przyjęto stężenie glukozy na czczo i przed posiłkami 70–120 mg/dl oraz < 160 mg/dl 2 h po posiłkach.

W grupie kontrolnej modyfikowano dawki insuliny na podstawie profilu glikemii, który obejmował pomiary na czczo, przed i 2 h po głównych posiłkach oraz przed snem. Pomiary wykonywane były samodzielnie przez pacjentów i odnotowywane w dzienniczku samokontroli, który przynosili na wizyty kontrolne odbywające się co 3 miesiące.

W obu grupach w momencie włączenia oraz po 6 miesiącach trwania badania przeprowadzono pełne badanie podmiotowe i przedmiotowe, podstawowe pomiary antropometryczne, oceniano ciśnienie tętnicze, wartość HbA<sub>1c</sub>, lipidogram.

W trakcie wizyt odbywających się co 3 miesiące w obu grupach dokonywano niezbędnych modyfikacji dawek insuliny w celu uzyskania zadowalającego profilu glikemii. Wszyscy pacjenci otrzymali zalecenia dotyczące stosowanej diety, podawania oraz modyfikowania dawek insuliny. Pacjentom zalecono samodzielną modyfikację dawek insuliny zgodnie z wydanymi pisemnymi wskazówkami.

Celem leczenia było osiągnięcie stężenia glukozy na czczo i przed posiłkami 70–120 mg/dl oraz < 160 mg/dl 2 h po posiłkach, bez występowania epizodów hipoglikemii. U chorych przyjmujących metforminę utrzymywano stałą dawkę leku przez cały okres obserwacji.



Rycina 1. Zmiany dobowej dawki insuliny w obu grupach w trakcie trwania badania

Uzyskane wyniki poddano analizie statystycznej za pomocą programu Statistica 9.1.

## Wyniki

W grupie badanej 6 miesięcy po zastosowaniu CIVII wartość  $HbA_{1c}$  obniżyła się z  $9,7 \pm 1,8$  do  $8,8 \pm 1,6\%$  ( $p < 0,05$ ). Bezpośrednio po zastosowaniu CIVII dobowe zapotrzebowanie na insulinę zmniejszyło się z  $64,5 \pm 24,6$  do  $50,7 \pm 10,8$  j./dobę ( $p < 0,05$ ), natomiast po 6 miesiącach było zbliżone do wartości wyjściowych ( $69,6 \pm 27$  j./dobę vs.  $64,5 \pm 24,6$  j./dobę) (ryc. 1). Nie odnotowano zmian masy ciała, obwodu talii, wartości ciśnienia tętniczego czy lipidogramu (tab. 2).

W grupie kontrolnej nie zaobserwowano istotnych różnic analizowanych parametrów, natomiast zaobserwowano istotne zwiększenie dobowej dawki insuliny z  $66,0 \pm 22,4$  j. do  $80,4 \pm 24,6$  j. ( $p < 0,05$ ) (ryc. 1, tab. 3).

## Dyskusja

Ciągły dożylny wlew insuliny jest metodą powszechnie stosowaną u pacjentów z cukrzycą w stanach zagrożenia życia (kwasica ketonowa, zespół hiperglikemiczno-hipermolarny, zawał serca czy udar mózgu) oraz w okresie okołoperacyjnym [3, 4]. Szybki początek i krótki czas działania insuliny podawanej dożylnie umożliwia modyfikację dawki w odpowiedzi na glikemię zmierzoną w danej chwili. Dożylnie podanie insuliny zapewnia ponadto 100-procentową dostępność leku co umożliwia precyzyjne oszacowanie rzeczywistego zapotrzebowania na insulinę [4, 5].

Tabela 2. Analiza ocenianych parametrów w grupie badanej

Grupa badana	Wyjściowo	Po 6 miesiącach	
		Wyjściowo	Po 6
Masa ciała [kg]	92,9 ± 19,1	92,7 ± 18,8	NS
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	33,5 ± 5,8	33,7 ± 6,4	NS
Talia [cm]	98,3 ± 12	97,4 ± 13	NS
Biodra [cm]	101,3 ± 14	103,6 ± 11	NS
WHR	0,92 ± 0,06	0,91 ± 0,06	NS
$HbA_{1c}$ (%)	9,7 ± 1,8	8,8 ± 1,6	$p < 0,05$
CH [mg/dl]	206,5 ± 81,2	205 ± 61,9	NS
TG [mg/dl]	335,7 ± 336,6	239,1 ± 106,3	NS
HDL [mg/dl]	42,2 ± 7,7	43,7 ± 9,7	NS
LDL [mg/dl]	119,9 ± 42,5	116 ± 48,7	NS
SBP [mm Hg]	126,8 ± 9,8	126,8 ± 9,6	NS
DBP [mm Hg]	76,4 ± 9,7	74,3 ± 8	NS

BMI (*body mass index*) — wskaźnik masy ciała; WHR (*waist-to-hip ratio*) — stosunek obwodu talii do obwodu bioder; TG (*triglyceride*) — triglicerydy; HDL (*high-density lipoprotein*) — lipoproteiny o dużej gęstości; LDL (*low-density lipoprotein*) — lipoproteiny o małej gęstości; SBP (*systolic blood pressure*) — ciśnienie tętnicze skurczowe; DBP (*diastolic blood pressure*) — ciśnienie tętnicze rozkurczowe

Tabela 3. Analiza ocenianych parametrów w grupie kontrolnej

Grupa kontrolna	Wyjściowo	Po 6 miesiącach	
		Wyjściowo	Po 6
Masa ciała [kg]	94,6 ± 17,2	95,1 ± 14,5	NS
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	32,8 ± 5,1	34,3 ± 6,9	NS
Talia [cm]	99,7 ± 13,1	99,8 ± 14,3	NS
Biodra [cm]	105,7 ± 11,2	106,1 ± 11,8	NS
WHR	0,91 ± 0,08	0,94 ± 0,06	NS
$HbA_{1c}$ (%)	9,4 ± 1,6	9,2 ± 1,9	NS
CH [mg/dl]	216,6 ± 65,7	212,7 ± 69,7	NS
TG [mg/dl]	345,4 ± 372	363,1 ± 327,7	NS
HDL [mg/dl]	44 ± 7,3	43,7 ± 8	NS
LDL [mg/dl]	135,3 ± 34,8	139,2 ± 34,8	NS
SBP [mm Hg]	130 ± 6,2	128 ± 7	NS
DBP [mm Hg]	73,2 ± 9,4	74 ± 8,3	NS

BMI (*body mass index*) — wskaźnik masy ciała; WHR (*waist-to-hip ratio*) — stosunek obwodu talii do obwodu bioder; TG (*triglyceride*) — triglicerydy; HDL (*high-density lipoprotein*) — lipoproteiny o dużej gęstości; LDL (*low-density lipoprotein*) — lipoproteiny o małej gęstości; SBP (*systolic blood pressure*) — ciśnienie tętnicze skurczowe; DBP (*diastolic blood pressure*) — ciśnienie tętnicze rozkurczowe

Zastosowania ciągłego dożylnego wlewu z insuliną w celu redukcji glikemii u pacjentów z cukrzycą typu 2, niespełniających kryteriów wyrównania metabolicznego nie jest standardowo stosowaną terapią.

Boullu-Sanchis i wsp. porównali efekty stosowania ciągłego dożylnego wlewu insuliny (CIVII) i ciągłego podskórnego wlewu insuliny (CSII), wykazując, że obie

metody mają porównywalną skuteczność w przypadku obniżenia glikemii. Według autorów CSII jest metodą wygodniejszą do zastosowania [6]. Należy jednak wziąć pod uwagę, że w warunkach polskich CIVII jest metodą bardziej dostępną. Ciągły dożylny wlew insuliny prowadzi do poprawy kontroli glikemii, umożliwia szybkie i precyzyjne dostosowanie dawki insuliny, a tym samym powrót do mniejszych dawek niezbędnych do osiągnięcia normoglikemii [6]. Nie określono jednak czy takie postępowanie przynosi długotrwały efekt [4, 6]. W badaniu Pouwelsa i wsp. przeprowadzonym w grupie pacjentów chorujących na cukrzycę typu 2 ze znaczną insulinoopornością oraz niedostateczną kontrolą metaboliczną choroby zastosowano CIVII, uzyskując znaczne zmniejszenie zapotrzebowania na insulinę bezpośrednio po zastosowaniu CIVII oraz redukcję HbA<sub>1c</sub> po 6 i 12 miesiącach. Należy jednak zwrócić uwagę, że przez 12 miesięcy po zakończeniu CIVII kontynuowano podawanie insuliny podskórnie w sposób ciągły za pomocą osobistej pompy insulinowej, co mogło znacząco wpłynąć na uzyskanie korzystnych wyników w zakresie obniżenia HbA<sub>1c</sub> [7].

W prezentowanym badaniu zastosowano CIVII, a następnie insulinoterapię podskórną w schemacie 4 lub 5 wstrzyknięć insuliny. W grupie badanej dobowe zapotrzebowanie na insulinę bezpośrednio po zastosowaniu CIVII uległo istotnemu zmniejszeniu. Po 6 miesiącach od zakończenia hospitalizacji wartość HbA<sub>1c</sub>, przyjęta za wykładnik długoterminowego wyrównania cukrzycy, była niższa o około 0,9% w porównaniu z wartością wyjściową. Dobowa dawka insuliny po 6 miesiącach w tej grupie chorych była zbliżona do wartości wyjściowych, podczas gdy w grupie pacjentów, u których nie zastosowano CIVII, wzrosła o około 25%. Pomimo zwiększenia dobowej dawki insuliny nie obserwowano redukcji HbA<sub>1c</sub> w tej grupie.

Wyniki badania pozwalają sądzić, że krótkotrwała intensywna insulinoterapia za pomocą ciągłego dożylnego wlewu insuliny może przynieść długotrwałe korzystne efekty terapeutyczne bez konieczności zwiększenia dawek insuliny. Zwraca uwagę również, że pomimo istotnego zwiększenia dawek insuliny w grupie kontrolnej nie uzyskano redukcji wartości HbA<sub>1c</sub>. Istotną rolę może odgrywać zmniejszenie zjawiska glukotoksyczności [5, 8, 9].

Zastosowany w badaniu ciągły wlew insuliny nie wpłynął korzystnie na inne oceniane parametry, takie jak wartość ciśnienia tętniczego czy wartości lipidogramu.

Przeszkodą w powszechnym stosowaniu tej metody jest konieczność hospitalizacji. Konieczne wydaje się opracowanie jednolitego, skutecznego protokołu wlewu insuliny. Polskie Towarzystwo Diabetologiczne

dopuszcza stosowanie takiego postępowania jako próbę redukcji insulinooporności, ale nie zaleca żadnego protokołu. Opublikowano wiele schematów dawkowania insuliny podczas dożylnego wlewu, jednak porównanie ich skuteczności i bezpieczeństwa jest trudne ze względu na różnice w charakterystyce badanych pacjentów. Znakomita większość z nich dotyczy pacjentów w stanach zagrożenia życia oraz przebywających na oddziałach intensywnej opieki medycznej. Właściwy protokół powinien określać docelowe wartości glikemii, dostarczać jednoznacznych wskazówek monitorowania stężenia glukozy we krwi i dostosowywania dawki insuliny w sposób umożliwiający personelowi pielęgniarskiemu jego prawidłową realizację [3, 6, 10–12].

W prezentowanym badaniu wykorzystano protokół zaproponowany przez Boullu-Sanchisa i wsp., zmodyfikowany w sposób niezbędny dla przeprowadzenia badania. Modyfikacja obejmowała sposób określenia szybkości początkowej wlewu oraz ilości insuliny przypadającej na bolusy posiłkowe, którą obliczono na podstawie dotychczasowego zapotrzebowania na insulinę [6].

W piśmiennictwie brak również zaleceń jak długo kontynuować dożylny wlew z insuliną u pacjentów z niewyrównaną cukrzycą typu 2. W badaniu przeprowadzonym przez Boullu-Sanchisa i wsp. CIVII kontynuowano przez 5 dni, uzyskując poprawę glikemii już po 12 h trwania wlewu [6]. Pouwels i wsp. zastosowali dożylny wlew trwający aż  $31 \pm 10$  dni [7]. W badaniu Meyersa i wsp., w którym wykorzystano ciągły podskórny wlew z insuliną, długotrwałą poprawę wydzielania insuliny i zmniejszenie insulinooporności obserwowano po zastosowaniu wlewu 10-dniowego [13]. W prezentowanym badaniu próbowano ocenić wpływ krótkotrwałego wlewu z insuliną. Czas trwania CIVII ustalono na podstawie zaleceń Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego, zgodnie z którymi u chorych ze znaczną insulinoopornością można podjąć próbę jej zmniejszenia poprzez zastosowanie 72–96-godzinne dożylnego lub podskórnego wlewu insuliny [2]. Z doświadczeń autorów wynika, że stosowanie insulinoterapii drogą dożylną przez dłuższy czas nie przynosi dodatkowych korzyści, natomiast wydłuża czas hospitalizacji i jest uciążliwe dla pacjentów.

W prezentowanym badaniu u wszystkich uczestników badania przeprowadzono edukację, która mogła mieć wpływ na poprawę wyrównania metabolicznego [7]. Jednak w większości przeprowadzonych badań, dotyczących wpływu edukacji na kontrolę glikemii, poprawie wyrównania metabolicznego towarzyszyła redukcja masy ciała, która miała decydujące znaczenie [14–16]. Hyun i wsp. wykazali, że edukacja miała wpływ na poprawę w zakresie prowadzenia samokontroli,



samodzielnego dostosowywania dawki insuliny oraz zmianę stylu życia natomiast nie miała wpływu na profil glikemii ani HbA<sub>1c</sub> [17]. Należy zwrócić uwagę, że poprawa wyrównania metabolicznego u pacjentów hospitalizowanych mogła być związana z rygorystycznym przestrzeganiem zaleceń dietetycznych. W obu grupach nie obserwowano jednak zmian wskaźnika masy ciała (BMI, *body mass index*), co wyklucza wpływ redukcji masy ciała na poprawę insulino-wrażliwości i kontroli glikemii w grupie badanej.

W celu wyeliminowania różnic pomiędzy grupami wynikających ze sposobu postępowania obie grupy były prowadzone przez ten sam zespół terapeutyczny. Edukacja oraz modyfikacja dawek insuliny w warunkach szpitalnych i ambulatoryjnych była przeprowadzona przez stały zespół medyczny. Należy jednak pamiętać, że w grupie badanej na poprawę wyrównania metabolicznego mógł mieć wpływ wzrost motywacji chorego związany z faktem hospitalizacji. Zagadnienie to wymaga dalszej oceny.

Zastosowanie CIVII może być związane z możliwością rozwoju miejscowych działań niepożądanych, takich jak zapalenie tkanki podskórnej w miejscu wkłucia czy zakrzepowe zapalenie żył powierzchownych. W trakcie badania nie odnotowano jednak żadnego takiego przypadku, co wskazuje na znikome ryzyko tego typu powikłań.

## Wnioski

1. W grupie pacjentów chorujących na cukrzycę typu 2 z nieprawidłową kontrolą metaboliczną zastosowanie CIVII może prowadzić do długoterminowej poprawy kontroli glikemii, nie wpływając na masę ciała i inne parametry metaboliczne.
2. Zastosowanie CIVII umożliwia bardziej precyzyjny dobór dawki insuliny, pozwalając na poprawę wyrównania metabolicznego bez zwiększenia dobowego zapotrzebowania na insulinę.

## Oświadczenie o konflikcie interesów

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

## PIŚMIENNICTWO

1. Yki-Jrvinen H. Toxicity of hyperglycaemia in type 2 diabetes. *Diabetes Metab. Rev.* 1998; 14: 45–50.
2. Zalecenia Kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2015. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. *Diabetologia Kliniczna* 2015; 4 (supl. A).
3. Krzymień J. Dożylny wlewy insuliny podczas hospitalizacji. *Przew. Lek.* 2007; 4: 73–79.
4. Kelly J.L. Continuous Insulin Infusion: When, Where, and How? *Diabetes Spectrum* 2014; 27: 218–223.
5. Możdżan M., Możdżan M., Loba J., Markuszewski L., Ruxer J. Wpływ krótkotrwałej intensywnej insulinoterapii na dobowe zapotrzebowanie na insulinę u chorych w okresie dekompensacji cukrzycy typu 2. *Wiad. Lek.* 2006; 59: 203–207.
6. Boullu-Sanchis S., Ortega F., Chabrier G., Busch MS., Uhl C., Pinget M., Jeandidier N. Efficacy of short term continuous subcutaneous insulin lispro versus continuous intravenous regular insulin in poorly controlled hospitalized type 2 diabetic patients. *Diabetes Metab.* 2006; 32: 350–357.
7. Pouwels M.-J.J., Tack C.J., Hermus A.R., Lutterman J. A Treatment with intravenous insulin followed by continuous subcutaneous insulin infusion improves glycaemic control in severely resistant type 2 diabetic patients. *Diabet. Med.* 2003; 20: 76–79.
8. Ruxer J., Chromińska-Szosland D., Bukowczyk P., Cypriak K., Loba J., Torzecka W. Porównanie efektywności intensywnej insulinoterapii z wykorzystaniem dożylną i podskórnej pompy insulinowej. *Diabetologia Polska* 1995; 2: 24–27.
9. Valensi P., Moura I., Le Magoarou M., Pariès J., Perret G., Attali J.R. Short-term effects of continuous subcutaneous insulin infusion treatment on insulin secretion in non-insulin-dependent overweight patients with poor glycaemic control despite maximal oral anti-diabetic treatment. *Diabetes Metab.* 1997; 23: 51–57.
10. Furnary A.P. Insulin infusions for cardiac surgery patients with diabetes: a call to reason. *Endocr. Pract.* 2002; 8: 71–72.
11. Krinsley J.S. Effect of an intensive glucose management protocol on the mortality of critically ill adult patients. *Mayo Clinic Proc.* 2004; 79: 992–1000.
12. Markovitz L.J., Wiechmann R.J., Harris N. i wsp. Description and evaluation of a glycemic management protocol for patients with diabetes undergoing heart surgery. *Endocr. Pract.* 2002; 8: 10–18.
13. Meyer L., Gruet H., Guerci B., Gross A., Durlach V., Leutenegger M. Short-term intensive insulin therapy in insulin-requiring diabetes effectiveness and factors predicting success. *Diabetes Metab.* 1997; 23: 75–79.
14. Štrajtenberger-Trbović M., Turk-Štrajtenberger V., Šekerija M. Standardized educational program in persons with type 2 diabetes on oral hypoglycemic therapy: effects on glycemic control and body mass index. *Diabetologia Croatica* 2011; 40: 35–40.
15. D'Eramo Melkus G.A., Wylie-Rosett J., Hagan J.A. Metabolic Impact of Education in NIDDM. *Diabetes Care* 1992; 15: 864–869.
16. Mollaoğlu M., Beyazit E. Influence of diabetic education on patient metabolic control. *Appl. Nurs. Res. Appl.* 2009; 22: 183–190.
17. Hyun K.S., Kim K.M., Jang S.H. The effects of tailored diabetes education on blood glucose control and self-care. *J. Korean Acad. Nurs.* 2009; 39: 720–730.