

Agnieszka Niemiec, Liliana Majkowska

Klinika Diabetologii i Chorób Wewnętrznych Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie

Trudności insulinoterapii u chorej na cukrzycę typu 2 ze współistniejącym rozlanym zapaleniem powięzi z eozynofilią — opis przypadku

Problems of insulin therapy in type 2 diabetes patient and coexisting diffuse fasciitis with eosinophilia — case report

STRESZCZENIE

W pracy przedstawiono trudności w prowadzeniu insulinoterapii u 61-letniej chorej z cukrzycą typu 2, leczonej od trzech lat mieszankami insulinowymi w dwóch wstrzyknięciach, u której dekompenacja cukrzycy nastąpiła w przebiegu steroidoterapii (prednizon 35 mg), wdrożonej w ostatnim miesiącu z powodu rzadkiej choroby tkanki łącznej — zapalenia powięzi z eozynofilią, charakteryzującej się znacznym obrzękiem, stwardnieniem i zgrubieniem skóry oraz tkanek miękkich, które objęło całe kończyny, tułów, szyję. Insulinę stosowano w schemacie baza–bolus, przy czym dobową dawkę insuliny zwiększono z 0,63 j. do 1,3 j. na kilogram masy ciała. Istotną poprawę uzyskano, stosując insulinę NPH rano w dawce 3-krotnie większej niż wieczorem (22 j. vs. 7 j.) oraz stosując większe dawki insuliny aspart do obiadu (30 j.) niż do śniadania i kolacji (16 j. i 15 j.). Problemem pozostawały hiperglikemie poposiłkowe — zwłaszcza po obiedzie, w godzinach popołudniowych i w porze kolacji. Istotną

trudność w leczeniu stanowiła bardzo duża twardość skóry kończyn i tułowia spowodowana wspomnianym zapaleniem powięzi, ponieważ przy próbach zwiększenia dawek insuliny obserwowano wsteczny wpływ insuliny (szczególnie przy większych dawkach podawanych do obiadu). Dołączenie długodziałającej pochodnej sulfonilomocznika w godzinach rannych i akarbozy w porze obiadu pozwoliło na zadowalające wyrównanie glikemii. (Diabet. Klin. 2014; 3, 5: 212–216)

Słowa kluczowe: cukrzyca typu 2, leczenie steroidami, zapalenie powięzi z eozynofilią, opis przypadku

ABSTRACT

We describe problems of insulin therapy in 61-years old woman with type 2 diabetes treated for last 3 years with pre-mixed insulin given twice a day, in whom essential hyperglycemia occurred in the course of glucocorticoid therapy (prednisone 35 mg per day). Corticosteroids were given last month by rheumatologists due to a rare connective tissue disease — diffuse fasciitis with eosinophilia, characterized by symmetrical and significant swelling, induration and thickening of the skin and soft tissues of the limbs, trunk, neck. Insulin was given in basal bolus schema and increased from 0.63 to 1.3 units per kg. Improvement was obtained by using NPH insulin given in the morning at

Adres do korespondencji:

lek. Agnieszka Niemiec

Klinika Diabetologii i Chorób Wewnętrznych

Pomorski Uniwersytet Medyczny

ul. Siedlecka 2, 72-010 Szczecin-Police

Tel./faks: 48 91 425 38 55

e-mail: niemiec.agnes@gmail.com

Diabetologia Kliniczna 2014, tom 3, 5, 212–216

Copyright © 2014 Via Medica

Nadesłano: 22.08.2014

Przyjęto do druku: 05.10.2014

much higher doses than in the evening (22 U v. 7 U) and with the highest doses of insulin aspart for the lunch time (30 U), than for the breakfast and dinner (16 U and 15 U). However, high glucose levels were still observed after lunch, in the afternoon and at dinner time. Injections of higher doses of insulin, especially needed for lunch, were impossible due to extreme induration of the skin, as backward flow of insulin was observed. Satisfactory glucose levels were obtained after introduction of a co-treatment with long acting sulphonylurea in the morning and acarbose for a lunch. (Diabet. Klin. 2014; 3, 5: 212–216)

Keywords: type 2 diabetes, glucocorticoid therapy, diffuse fasciitis with eosinophilia, case report

Wstęp

Leczenie steroidami, stosowane w bardzo wielu chorobach autoimmunologicznych, zapalnych, nowotworowych, może prowadzić do hiperglikemii. Ryzyko rozwoju cukrzycy w czasie steroidoterapii wzrasta 1,5-, a nawet 2,5-krotnie, zależnie od dawki steroidów, czasu ich stosowania, wieku chorych i masy ciała [1–3]. Charakterystycznymi cechami pojawiającej się hiperglikemii są stosunkowo niskie glikemie poranne i wysokie glikemie popołudniowe [4]. Jakkolwiek brakuje odpowiednich publikacji, praktyczne obserwacje kliniczne wskazują, że podobnie wyglądają glikemie u osób z rozpoznaną wcześniej cukrzycą [5]. Pogorszenie wyrównania metabolicznego w czasie stosowania steroidów wynika głównie ze wzrostu stężeń glukozy po posiłkach. Zalecane sposoby insulinoterapii są w takich przypadkach różne. Wydaje się, że szczególnie przydatny może być schemat terapii baza–bolus [6].

Opis przypadku

W niniejszym artykule przedstawiono opis trudności w prowadzeniu terapii baza–bolus u chorej z rozpoznaną cukrzycą typu 2 leczonej wcześniej insuliną, u której zastosowano steroidy z powodu rzadkiego schorzenia tkanek łącznych. Pacjentka w wieku 61 lat, z cukrzycą typu 2 rozpoznaną od 10 lat, leczona od początku choroby metforminą i od 3 lat także insuliną, została przyjęta do kliniki z powodu dekomensacji cukrzycy związaną z prowadzoną steroidoterapią. Z powodu rozlanego zapalenia powięzi z eozynofilią, zgodnie z zaleceniem reumatologów, chora otrzymywała prednizon w dawce 40 mg na dobę przez półtora miesiąca, następnie przed przyjęciem do kliniki dawkę leku zredukowano do 35 mg na dobę. Z innych chorób internistycznych w wywiadzie odnotowano: nadciśnienie tętnicze, przewlekłą obturacyjną chorobę płuc (POCHP),

przebyty zawał serca, łagodną niedomykalność zastawki dwudzielnej. Nie stwierdzono innych chorób, które mogą współistnieć z rozlanym zapaleniem powięzi z eozynofilią. Przy przyjęciu do kliniki pacjentka skarżyła się na łatwe męczenie, suchość w jamie ustnej, wielomocz, nocne oddawanie moczu oraz wzmożone napięcie, twardość skóry całego ciała, częściowo utrudniające poruszanie się. Przy przyjęciu stwierdzono jednolite zabarwienie skóry całego ciała, która wyglądem przypominała skórę pomarańczy. Na skórze kończyn górnych obserwowano płytkie, 2–3-milimetrowe linijne bruzdy, przebiegiem odpowiadające głębiej położonym naczyniom krwionośnym. Dotykem stwierdzono suchość skóry, symetryczne ucieplenie, zachowane jednolite czucie dotyku. Twardością skóra przypominała drewno, natomiast spoistością — twardą, zastygłą stearynę. Opisane zmiany skóry występowały w obrębie kończyn górnych i dolnych, głównie w odcinkach dystalnych oraz w okolicy brzucha, grzbietu, szyi i były wyraźnie mniejsze w okolicy twarzy. Stwierdzano nieznacznie upośledzoną ruchomość drobnych stawów dłoni, stóp i stawów skokowych. Z innych odchyłeń — nieliczne trzeszczenia bezdźwięczne u podstawy obu płuc. Masa ciała wynosiła 70,3 kg, wzrost 162 cm, wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*) 26,8 kg/m². W badaniach laboratoryjnych odnotowano leukocytozę 17,5 tys./μl z neutrofilią 83%, wartość hemoglobiny glikowanej HbA_{1c} 11,4%. Ze względu na schorzenie reumatologiczne podczas całej hospitalizacji kontynuowano terapię prednizonem w stałej porannej dawce 35 mg na dobę. W związku z pozostałymi chorobami internistycznymi stosowano: budesonid wziewnie, węglan wapnia, alfa-kalcydol, ramipryl, metoprolol, atorwastatynę, spironolakton, torasemid, lek przeciwplatekcyjny, inhibitor pompy protonowej, fenofibrat, klemastynę. Dawki leków przeciw cukrzycowych stosowane przed hospitalizacją: metformina w dawce dobowej 1000 mg, mieszanka analogowa insuliny aspart 30/70 w dawce dobowej 45 j. (0,63 j./kg mc.) podawana dwa razy dziennie (30 j. rano i 15 j. wieczorem).

Po przyjęciu pacjentki do kliniki wartości glikemii na mieszankach insuliny stosowanych wcześniej były niezadowolające, mimo restrykcyjnego przestrzegania diety. Szczególnie wysokie wartości, przekraczające 300 mg/dl obserwowano po obiedzie i po kolacji. Schemat leczenia insuliną zmieniono na insulinę bazową NPH (14 j.) podawaną raz dziennie wieczorem i doposiłkowe bolusy insuliny aspart (łącznie 23 j.). Równocześnie, ze względu na kliniczne cechy niewydolności krążenia oraz zaostrzenie POCHP, zaprzestano stosowania metforminy. Glikemie na czczo osiągnęły wartości 104–115 mg/dl. Nadal utrzymywały się wysokie glikemie (przekraczające 300 mg/dl) po obiedzie,

Tabela 1. Profil glikemii w czasie terapii insuliną w schemacie baza–bolus przed i po włączeniu leków doustnych

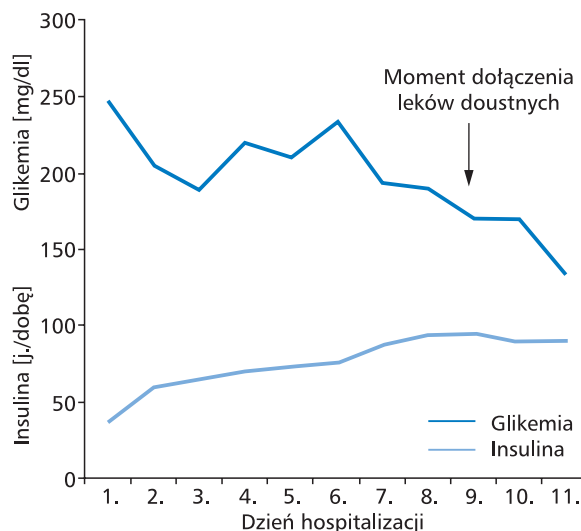
Model leczenia	Glikemia [mg/dl]									
	Na czczo	1,5 h po śniadaniu	Przed obiadem	1,5 h po obiedzie	Przed kolacją	1,5 h po kolacji	21.00	24.00	3.00	Średnia dobowa
Baza 2 × dz.	98	177	221	240	213	243	247	160	104	189
Bolus 3 × dz.										
Baza 2 × dz. + glimepiryd	76	109	180	183	167	146	168	114	69	135
Bolus 3 × dz. + akarboza										

Tabela 2. Sposób leczenia cukrzycy a wyniki kontroli glikemii

Model leczenia	Średnia glikemia dobowa [mg/dl]	Średnia dawka insuliny [j.]			
		Baza	Bolus	Łącznie	j./kg mc.
Insulina: baza 2 × dz.	189	30	64	94	1,34
bolus 3 × dz.		(22–8)*	(16–30–18)**		
Insulina: baza 2 × dz.	135	29	62	91	1,29
bolus 3 × dz.		(22–7)*	(16–31–15)**		
pochodna SU + akarboza					

*Dawki insuliny podawanej rano i wieczorem; **dawki insuliny podawanej do śniadania, obiadu i kolacji

w godzinach popołudniowych i po kolacji. Z tego powodu od 3. dnia hospitalizacji zastosowano insulinę bazową NPH w dwóch wstrzyknięciach (22 j. rano i 8 j. wieczorem), pozostawiając niezmienną dawkę insuliny aspart do śniadania (16 j.) i zwiększając jej dawki do obiadu (30 j. — podzielone na dwa wstrzyknięcia po 15 j.) i do kolacji (18 j.). Łączna dawka dobową insuliny wynosiła 94 j. (1,34 j./kg mc.). W godzinach porannych, wieczornych i nocnych osiągnięto zadowalające efekty terapii. Problemem pozostawały wysokie glikemie po obiedzie, w godzinach popołudniowych i w okolicach kolacji. Nie pomagało zwiększanie dawki insuliny aspart do obiadu, ponieważ przy większej objętości bolusa obserwowano wyciek wsteczny insuliny, który pojawiał się za każdym razem, mimo utrzymywania igły w skórze przez nieco dłuższy czas. Zmiana miejsc wstrzyknięć insuliny nie dawała efektu, ponieważ w obrębie całego brzucha oraz kończyn górnych, gdzie ewentualnie można by podawać insulinę doposiłkową, skóra była równie twarda, gruba i bardzo spoista. W 9. dniu pobytu insulinoterapię uzupełniono o leki doustne. W porze śniadania dołączono 4 mg glimepirydu, natomiast w porze obiadu dodano 50 mg akarbozy, co pozwoliło uzyskać istotną poprawę glikemii (tab. 1). Stosowane dawki insuliny były zbliżone i wynosiły średnio 91 j. na dobę (1,29 j./kg mc.) (tab. 2, ryc. 1). Sporadycznie, w przypadku spożywania przekąsek, dodawano małe bolusy insuliny doposiłkowej. Hipoglikemie nie występowały.



Rycina 1. Średnie dobowe wartości glikemii i średnie dobowe dawki insuliny przed i po włączeniu doustnych leków przeciw cukrzycowych

Dyskusja

Rozlane zapalenie powięzi z eozynofilią (choroba Shulmana), pierwszy raz opisane w 1974 roku, jest bardzo rzadkim schorzeniem tkanki łącznej o niejasnej etiologii, które charakteryzuje się bolesnym obrzękiem oraz postępującym stwardnieniem, pogrubieniem skóry i tkanek miękkich kończyn i tułowia, ze stwierdzaną eozynofilią we krwi obwodowej [7, 8]. Zwiększenie

i nacieki zapalne obejmują skórę, tkankę podskórną, powięzi, tkankę mięśniową — głównie głębsze warstwy. Nie są zajęte narządy wewnętrzne. Chorzy skarżą się na uczucie opinającej, ciasnej skóry, której sztywność istotnie zmniejsza ruchomość stawów i utrudnia poruszanie się, często występuje zespół cieśni nadgarstka. Charakterystyczny jest wygląd skóry — jest ona pogrubiała, możliwe są przebarwienia, objaw skórki pomarańczy, bruzdy w przebiegu naczyń, nierówności na powierzchni skóry. Skóra staje się bardzo twarda, gruba, spoista. Najczęściej chorują osoby w wieku 30–60 lat. Etiologia nie jest znana, bierze się pod uwagę między innymi zakażenie *Borrelia burgdorferi*, czynniki chemiczne, na przykład L-tryptofan, statyny, a także zaburzenia funkcji układu immunologicznego. W patogenezie brane są pod uwagę mechanizmy immunologiczno-alericzne. Część badaczy wiąże rozlane zapalenie powięzi z eozynofilią z częstszym występowaniem anemii aplastycznej, zespołów mielodysplastycznych, niedokrwistości, zapalnych chorób tarczycy oraz nowotworów, zwłaszcza chłoniaków czy szpiczaka mnogiego. Początek choroby, zwykle związany z większym wysiłkiem fizycznym, wiąże się z bólem stawów, mięśni i skóry. Rozpoznanie choroby jest stawiane na podstawie badania podmiotowego, przedmiotowego, badań laboratoryjnych (eozynofilia krwi obwodowej, przyspieszony odczyn opadania krwinek, hipergammaglobulinemia poliklonalna) oraz wycinków skórno-mięśniowych. Charakterystyczny jest obraz w rezonansie magnetycznym, który wykazuje wzrost sygnału w obrębie powięzi po podaniu środka kontrastowego. U części pacjentów choroba ustępuje samoistnie, może także charakteryzować się nawrotami. Obserwuje się dobrą odpowiedź kliniczną na leczenie steroidami.

Rozlane zapalenie powięzi z eozynofilią należy różnicować z twardziną układową, twardziną miejscową oraz innymi chorobami twardzinopodobnymi indukowanymi przez związki chemiczne. Leczeniem z wyboru jest długotrwała, 9–12-miesięczna steroidoterapia — zwykle prednizon 1 mg/kg masy ciała na dobę lub inny steroid w równoważnych dawkach. Uzupełnienie stanowi fizykoterapia z kinezyterapią. Przy przeciwwskazaniach do zwiększania dawek steroidów bądź przy ich nieskuteczności w terapii można zastosować hydroksychlorochinę lub chlorochinę, metotreksat, azatioprynę, rzadziej cyklosporynę lub psolaren w połączeniu z ekspozycją na światło ultrafioletowe A (PUVA).

Zaprezentowany przypadek pacjentki z cukrzycą typu 2 stanowił istotny problem kliniczny. Leczenie steroidami spowodowało znaczny wzrost zapotrzebowania na insulinę, stosowaną wcześniej w dawce 0,63 j./kg

masy ciała. Poprawę glikemii uzyskano dopiero przy zastosowaniu dawki dobowej około 1,3 j./kg masy ciała. Dawka taka nie odbiega od tych opisywanych w czasie podawania steroidów u chorych na cukrzycę [6]. Insulina NPH stanowiła około 30%, insulina doposażkowa około 70%. Należy zwrócić uwagę na dawki insuliny NPH podawanej rano i wieczorem — wynosiły one odpowiednio 22 i 8 j., a więc były odwrócone w stosunku do tych, które zazwyczaj stosuje się w terapii baza–bolus. Inaczej także, w porównaniu z terapią prowadzoną według tego schematu, ale u osób nieleczonych steroidami, ułożono dawki insuliny doposażkowej. Największa dawka — 30 j. — była podawana do obiadu. Była ona dwukrotnie większa niż dawka stosowana do śniadania. W terapii uwzględniono farmakodynamikę prednizonu, intensyfikując i dostosowując leczenie hipoglikemizujące w okresie najsilniejszego efektu metabolicznego, jaki wywiera on na gospodarkę węglowodanową. Maksymalne działanie prednizonu podanego doustnie w godzinach porannych występuje po 4–8 godzinach i utrzymuje się 12–16 godzin, podobnie jak prednizolonu [9]. Należy podkreślić, że jest ono znacznie opóźnione w stosunku do profilu farmakokinetycznego leku, bowiem maksymalne stężenie leku w surowicy występuje po jednej godzinie, a okres półtrwania wynosi 2,5 godziny [9]. Właściwości farmakodynamiczne leku sprawiają, że największym problemem stają się hiperglikemie w okolicach obiadu, w godzinach popołudniowych i wieczornych. Ponieważ profil działania insuliny NPH niemal dokładnie pokrywa się z profilem wpływu prednizonu na gospodarkę węglowodanową, podanie tej insuliny rano, w odpowiednio dobranej dawce, powinno być zasadniczym krokiem terapii. Niekiedy u osób, które wcześniej nie otrzymywały insuliny, leczenie takie wystarcza do uzyskania właściwych glikemii. W większości przypadków, ze względu na znaczny wzrost glikemii po posiłkach, szczególnie nasilony po obiedzie, konieczne jest zastosowanie insuliny doposażkowej. Również w przypadku opisanego pacjentki największa dawka insuliny szybko działającej była podawana w porze obiadu.

Dodatkową przyczynę trudności z wyrównaniem cukrzycy stanowiły istotne problemy techniczne podawania insuliny, związane ze specyficznymi zmianami skóry stwierdzanymi w przebiegu rozlanego zapalenia powięzi z eozynofilią. Wzmoczona spoistość skóry pacjentki, zarówno w obrębie całego tułowia, jak i kończyn, sprawiała, że przy większych dawkach insuliny, po wyjęciu igły wstrzykiwacza obserwowano wypływ wsteczny insuliny. Określenie ilości insuliny, która uległa wchłonięciu, stawało się wówczas niemożliwe. Dodanie w godzinach porannych długodziałającej pochodnej sulfonylomocznika, zwiększającego

wydzielanie insuliny endogennej, oraz zastosowanie akarbozy w porze obiadu rozwiązało problem wysokich glikemii występujących na szczycie działania prednizonu. Metformina została u chorej odstawięta z powodu względnych przeciwwskazań, nie wydaje się jednak, aby miała ona zasadnicze znaczenie w leczeniu hiperglikemii posteroïdowej. Mimo że niekorzystny efekt metaboliczny steroidów przypisuje się w znacznej mierze nasileniu insulinooporności, w praktyce największym problemem są wysokie glikemie poposiłkowe na szczycie działania leku. Być może wpływ steroidów na upośledzenie sekrecji insuliny w odpowiedzi na posiłek jest większym problemem, niż zwykle się przyjmuje. Koncepcję taką wydaje się potwierdzać fakt, że zalecenia kliniczne dotyczące interwencji w przypadku hiperglikemii posteroïdowej nie zawierają wskazań dotyczących stosowania metforminy, brakuje także badań klinicznych, które potwierdzałyby jej przydatność w czasie steroidoterapii [5].

Zastosowane rozwiązanie terapeutyczne było nietypowe ze względu na fakt dołączenia leków doustnych do insuliny, stosowanej wcześniej w schemacie wielokrotnych wstrzyknięć. Pochodne sulfonylomocznika i akarboza, zgodnie z obowiązującymi standardami terapeutycznymi, zalecane są na dużo wcześniejszych etapach interwencji [10, 11]. Skuteczność terapii w opisanym przypadku potwierdza konieczność indywidualizacji leczenia, która jest podkreślana we wszystkich zaleceniach terapeutycznych.

Wnioski

U osoby z cukrzycą typu 2, leczonej wcześniej insuliną i otrzymującej steroidy, stosowanie insuliny w schemacie baza–bolus pozwala na opanowanie hiperglikemii. Schemat taki wydaje się szczególnie przydatny ze względu na duże zapotrzebowanie na insulinę doposiłkową — zwłaszcza w porze obiadu i kolacji — oraz spożywanie przekąsek. Indywidualizacja

leczenia, polegająca na dołączeniu do insuliny tradycyjnych leków doustnych, może rozwiązać problemy hiperglikemii wynikające z trudności w podawaniu insuliny związanych ze zmianami skóry i tkanki podskórnej, jakie mogą występować w niektórych rzadkich schorzeniach tkanki łącznej.

Oświadczenie o konflikcie interesów

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

PIŚMIENNICTWO

1. Conn H.O., Poynard T. Corticosteroids and peptic ulcer: meta-analysis of adverse events during steroid therapy. *J. Intern. Med.* 1994; 236: 619–632.
2. Blackburn D., Hux J., Mamdani M. Quantification of the risk of corticosteroid-induced diabetes mellitus among the elderly. *J. Gen. Intern. Med.* 2002; 17: 717–720.
3. Panthakalam S., Bhatnagar D., Klimiuk P. The prevalence and management of hyperglycemia in patients with rheumatoid arthritis on corticosteroid therapy. *Scott. Med. J.* 2004; 49: 139–141.
4. Burt M.G., Willenberg V.M., Petersons C.J., Smith M.D., Ahern M.J., Stranks S.N. Screening for diabetes in patients with inflammatory rheumatological disease administered long-term prednisolone: a cross-sectional study. *Rheumatology (Oxford)* 2012; 6: 1112–1119.
5. Clore J.N., Thurby-Hay L. Glucocorticoid-induced hyperglycemia. *Endocr. Pract.* 2009; 15: 469–474.
6. Gosmanov A.R., Goorha S., Stelts S., Peng L., Umpierrez G. Management of hyperglycemia in diabetic patients with hematologic malignancies during dexamethasone therapy. *Endocr. Pract.* 2013; 19: 231–235.
7. Lebeaux D., Sene D. Eosinophilic fasciitis (Shulman disease). *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* 2012; 4: 449–458.
8. Pinal-Fernandez I., Selva-O'Callaghan A., Grau J.M. Diagnosis and classification of eosinophilic fasciitis. *Autoimmun. Rev.* 2014; 4–5: 379–382.
9. Magee M.H., Blum R.A., Lates C.D., Jusko W.J. Prednisolone pharmacokinetics and pharmacodynamics in relation to sex and race. *J. Clin. Pharmacol.* 2001; 41: 1180–1194.
10. Polskie Towarzystwo Diabetologiczne: Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2014. *Diabetologia Kliniczna* 2014; 3 (supl. A).
11. American Diabetes Association: Standards of Medical Care in Diabetes — 2014. *Diabetes Care* 2014; 37 (supl. 1): S14–S80.