

Anna Ignaczak^{1, 2}, Elektra Szymańska-Garbacz^{3, 4}, Ewa Kwiecińska⁵, Leszek Czupryniak⁶

¹Zakład Nauczania Pielęgniarstwa z Pracowniami Praktycznymi, Katedra Nauczania Pielęgniarstwa, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

²Oddział Kliniczny Gastroenterologii Ogólnej i Onkologicznej, Uniwersytecki Szpital Kliniczny nr 1 im. N. Barlickiego w Łodzi

³Klinika Chorób Zakaźnych i Chorób Wątroby, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

⁴Klinika Chorób Wewnętrznych i Nefrodiabetologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

⁵Oddział Wewnętrzny 2, Wojewódzki Szpital Zespolony w Koninie

⁶Klinika Diabetologii i Chorób Wewnętrznych, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Czynniki ryzyka wystąpienia hipoglikemii u hospitalizowanych chorych na cukrzycę leczonych ciągłym dożylnym wlewem insuliny

Risk factors for hypoglycaemia in in-patients with diabetes treated with continuous insulin intravenous infusion

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Ignaczak A, Szymańska-Garbacz E, Kwiecińska E, Czupryniak L. Risk factors for hypoglycaemia in in-patients with diabetes treated with continuous insulin intravenous infusion. *Clin Diabetol* 2017; 6, 2: 41–47. DOI: 10.5603/DK.2017.0008.

Należy cytować wersję pierwotną.

STRESZCZENIE

Wstęp. Najczęściej występującym powikłaniem leczenia cukrzycy jest niedocukrzenie (hipoglikemia), które wywołuje przykre objawy neurovegetatywne, neuroglikopeniczne, utratę przytomności, a nawet zgon. Grupę szczególnie narażoną na wystąpienie hipoglikemii stanowią chorzy leczeni dożylnym wlewem insuliny w warunkach szpitalnych. Kluczową rolę w nadzorowaniu tego rodzaju terapii i zapobieganiu powikłań odgrywa pielęgniarka. Celem przeprowadzonego badania było określenie częstości i czynników ryzyka występowania hipoglikemii w trakcie dożylnego insulinoterapii.

Materiał i metody. Badanie miało charakter prospektywny, obserwacyjny i nieinterwencyjny. Analizie poddano przebieg insulinoterapii dożylnego u 200 hospitalizowanych chorych na cukrzycę typu 1 (n = 48) lub typu 2 (n = 152). Średni wiek chorych na cukrzycę typu 1 wynosił 38 ± 14 lat, a na cukrzycę typu 2 — 61 ± 12 lat (p < 0,0001). U chorych na cukrzycę typu 1 odse-

tek HbA_{1c} wynosił 10,1 ± 2,9%, a na cukrzycę typu 2 — 10,1 ± 2,3%. Insulinę podawano dożylnie średnio przez 2,5 ± 1,1 doby (wlew podstawowy i trzy 90-minutowe bolusy posiłkowe), zgodnie ze standardowym protokołem.

Wyniki. Hipoglikemię odnotowano u 48% chorych na cukrzycę typu 1 i u 20% chorych na cukrzycę typu 2 (p < 0,001), najczęściej w drugiej dobie wlewu. W przypadku cukrzycy typu 1 zmiennym czynnikiem ryzyka hipoglikemii był czas trwania cukrzycy (im dłuższy, tym większe ryzyko), a w cukrzycy typu 2 — dobowe dawki insuliny, także w przeliczeniu na kg masy ciała (im niższa, tym większe ryzyko).

Wnioski. Należy szczególnie starannie nadzorować stosowanie dożylnego insulinoterapii u chorych z wieloletnią cukrzycą typu 1 oraz u chorych z cukrzycą typu 2 z klinicznymi cechami niskiej insulinooporności (nie-wielka nadwaga, niskie zapotrzebowanie na insulinę).

Słowa kluczowe: hipoglikemia, insulinoterapia, czynniki ryzyka, hospitalizacja

ABSTRACT

Introduction. Hypoglycaemia is the most frequent complication of diabetes therapy. It leads to unpleasant

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Leszek Czupryniak

Klinika Diabetologii i Chorób Wewnętrznych WUM

ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa

Tel.: +48 22 599 25 83

e-mail: leszek.czupryniak@wam.edu.pl

Nadesłano: 14.05.2017

Przyjęto do druku: 01.06.2017

symptoms and, if severe may, result in coma and even death. Hospitalized patients treated with intravenous insulin therapy are at particularly high risk of hypoglycaemia. Nursing staff play crucial role in preventing, early detecting and treatment of hypoglycaemia caused by insulin given intravenously.

Material and methods. This observational, prospective and non-interventional study aimed at assessing prevalence and risk factor of hypoglycaemia during continuous intravenous insulin infusion (CIVII) in a hospital setting. Two hundred consecutive patients (48 with type 1 diabetes and 152 with type 2 diabetes) were enrolled into the study. Mean age of type 1 diabetes patients was 38 ± 14 years, and those with type 2 diabetes 61 ± 12 years ($p < 0.0001$), and their HbA_{1c} was 10.1 ± 2.9 and $10.1 \pm 2.3\%$, respectively. Continuous intravenous insulin infusion was given for 2.5 ± 1.1 days (basal infusion and three 90-min prandial boluses) according to standard protocol.

Results. Hypoglycaemia was noted in 48% of patients with type 1 diabetes and in 20% of those with type 2 diabetes ($p < 0.001$), most often in the second day of CIVII. In type 1 diabetes, the main risk factor for hypoglycaemia while on CIVII was diabetes duration (the longer duration, the higher the risk) and in type 2 diabetes — daily insulin dose, total and per kg of body weight (the lower the dose, the higher the risk).

Conclusions. Continuous intravenous insulin infusion should be used with utmost care in type 1 diabetes patients with long duration of the disease and in those type 2 diabetes patients who show signs of low insulin resistance (little overweight, low insulin requirement).

Key words: hypoglycaemia, insulin therapy, risk factors, hospitalization

Wstęp

Chorzy na cukrzycę w przebiegu choroby wymagają okresowo leczenia szpitalnego. Najczęstszymi przyczynami hospitalizacji chorych na cukrzycę są: wystąpienie ostrych powikłań cukrzycy (śpiączka, kwasica ketonowa), zaostrzenie przewlekłych powikłań (zawał serca, udar mózgu, zespół stopy cukrzycowej), znaczna dekompensacja metaboliczna cukrzycy wymagająca dożylnego insulinerapii lub inne ostre choroby (infekcje, choroby wymagające leczenia chirurgicznego) [1–3].

Najczęściej występującym powikłaniem leczenia cukrzycy jest niedocukrzenie (hipoglikemia), obecnie definiowane jako glikemia < 70 mg/dl [4]. Około 30% młodych osób stosujących insulinę doświadcza w swoim życiu śpiączki cukrzycowej, a rocznie występuje ona u około 10% osób. Nawracające śpiączki dotyczą około

3% pacjentów. Śpiączka hipoglikemiczna jest przyczyną około 3–4% zgonów związanych z cukrzycą [5].

Ze względu na niekorzystne wczesne i odległe skutki hipoglikemii obecnie zaleca się, aby leczenie cukrzycy było związane z możliwie jak najniższym ryzykiem jej wystąpienia [4, 6]. Dożylnie podawanie insuliny, rutynowo stosowane w warunkach szpitalnych u chorych z ostrą lub przewlekłą dekompensacją metaboliczną cukrzycy, bardzo łatwo prowadzi do wystąpienia hipoglikemii. W trakcie hospitalizacji podawanie insuliny drogą dożylną oraz monitorowanie przebiegu wlewu dożylnego i stanu pacjenta należą do zakresu odpowiedzialności zespołu pielęgniarskiego.

Celem pracy było określenie częstości hipoglikemii i czynników ryzyka jej wystąpienia w trakcie dożylnego leczenia insulinerapii. Identyfikacja czynników ryzyka rozwoju hipoglikemii pozwoli zmniejszyć ryzyko wystąpienia tego groźnego powikłania u chorych hospitalizowanych.

Grupa badana

Badanie miało charakter prospektywny, obserwacyjny i nieinterwencyjny. Analizie poddano przebieg insulinerapii dożylnego u 200 kolejnych chorych na cukrzycę, hospitalizowanych w Uniwersyteckim Szpitalu Klinicznym nr 1 im. N. Barlickiego w Łodzi, u których w trakcie leczenia szpitalnego stosowano dożylny wlew insuliny ludzkiej krótkodziałającej, zgodnie z opisanym niżej protokołem.

Kryteria włączenia do badania były następujące: wiek powyżej 18 lat, czas od rozpoznania cukrzycy typu 1 lub cukrzycy typu 2 wynoszący co najmniej 6 miesięcy, niewłaściwa kontrola metaboliczna cukrzycy, tj. wartość HbA_{1c} oznaczana w ciągu miesiąca przed hospitalizacją wynosząca $> 7,0\%$, oraz podjęte w warunkach hospitalizacji leczenie dożylnego insulinerapii w postaci ciągłego dożylnego wlewu insuliny. Do badania nie kwalifikowano chorych, u których stwierdzono występowanie ciąży, ostrej choroby przebiegającej z ciężkim stanem chorego i/lub wybitną hiperglikemią, w tym przede wszystkim ciężkiej kwasicy ketonowej, śpiączki ketonowej, stanu hiperglikemiczno-hipermolalnego lub kwasicy mleczanowej, nowo rozpoznanej cukrzycy, cukrzycy o znanej przyczynie niebędącej cukrzycą typu 1 lub typu 2 (np. cukrzycy towarzyszącej chorobie trzustki, endokrynopatii), oraz konieczność przyjmowania steroidów.

Metody

Dane kliniczne dotyczące przebiegu hospitalizacji i leczenia dożylnego insulinerapii zbierano prospektywnie, ale poddano je analizie dopiero po skompletowaniu całej grupy badanej. Przebieg i wyniki analizy zebranych danych nie miały wpływu na przebieg postępowania

w trakcie hospitalizacji. Realizacja badania została zaakceptowana przez Komisję Bioetyki ds. Badań na Ludziach Uniwersytetu Medycznego w Łodzi oraz dyrekcję USK nr 1 im. N. Barlickiego w Łodzi.

Analizie poddano następujące parametry: płeć, wiek, masa ciała i wzrost, wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*), typ cukrzycy (typ 1, typ 2), czas od rozpoznania cukrzycy, występowanie przewlekłych powikłań cukrzycy i chorób współistniejących, rodzaj leczenia przeciwcukrzycowego stosowanego przed hospitalizacją, wyniki badań laboratoryjnych oraz dane dotyczące przebiegu hospitalizacji.

Dożylny wlew insuliny jest procedurą stosowaną w USK im. N. Barlickiego w Łodzi od ponad 20 lat, jego pierwotny protokół został opracowany w Strasburgu (Francja) [7, 8]. Dożylny wlew insuliny składał się z wlewu podstawowego oraz trzech 90-minutowych bolusów okołoposiłkowych. Stosowano ludzką insulinę krótko działającą w roztworze 0,9% NaCl (50 j. w 50 ml; stężenie 1 j./1 ml roztworu), podawaną za pomocą automatycznej pompy infuzyjnej. Początkowa dawka insuliny była ustalana na podstawie dawek ostatnio stosowanych przez chorego. Na wlew podstawowy przeznaczono 50% dotychczasowej dobowej dawki insuliny, a następnie ilość tę podzielono przez 24, co pozwoliło uzyskać początkową prędkość wlewu (w j./h). Pozostałe 50% rozdzielono jednakowo na 3 bolusy posiłkowe (śniadaniowy, obiadowy, kolacyjny).

Co 90 minut w ciągu dnia oraz co 3 godziny w godzinach nocnych (22.00–7.00) wykonywano pomiary glikemii z krwi włóscinkowej (średnio około 12 pomiarów na dobę), a następnie modyfikowano szybkość wlewu podstawowego według protokołu:

- stężenie glukozy < 40 mg/dl — zmniejszenie szybkości przepływu o 0,4 jm./h;
- stężenie glukozy 40–60 mg/dl — zmniejszenie szybkości przepływu o 0,2 jm./h;
- stężenie glukozy 60–80 mg/dl — zmniejszenie szybkości przepływu o 0,1 jm./h;
- stężenie glukozy 80–120 mg/dl — szybkość przepływu bez zmian;
- stężenie glukozy 120–150 mg/dl — zwiększenie szybkości przepływu o 0,1 jm./h;
- stężenie glukozy 150–200 mg/dl — zwiększenie szybkości przepływu o 0,2 jm./h;
- stężenie glukozy > 200 mg/dl — zwiększenie szybkości przepływu o 0,3 jm./h, dodatkowo dożylnie bolus 60 jm./h przez 4 min.

Bolusy posiłkowe trwały 90 minut i rozpoczynały się wraz z posiłkami, w ściśle określonych porach dnia: w godzinach 7.30–9.00, 12.00–13.30, 19.00–20.30.

Czas trwania każdego bolusu posiłkowego został podzielony na trzy części: w ciągu pierwszych 20 minut

pacjent otrzymywał 30%, w ciągu kolejnych 20 minut 50%, a w ciągu ostatnich 50 minut 20% obliczonej dawki insuliny przypadającej na jeden bolus posiłkowy. Dawka kolejnych bolusów posiłkowych była ustalana na podstawie efektu hipoglikemicznego wcześniej zastosowanych bolusów.

Dożylny wlew z insuliną trwał do momentu osiągnięcia zadowalającego wyrównania metabolicznego, jednak nie krócej niż 24 godziny. Jako zadowalające wyrównanie metaboliczne przyjęto stężenie glukozy na czczo i przed posiłkami 70–120 mg/dl oraz < 160 mg/dl 2 godziny po posiłkach. Schemat podawania insuliny dożylnie był taki sam w przypadku chorych na cukrzycę typu 1 i typu 2.

Hipoglikemii rozpoznawano każdorazowo przy obowiązuje w okresie planowania i opracowywania protokołu badania (2012 r.) wartości diagnostycznej glikemii, czyli < 60 mg/dl, lub gdy wstrzymywano ciągły dożylny wlew insuliny ze względu na objawy kliniczne hipoglikemii, niezależnie od występującego wówczas stężenia glukozy we krwi.

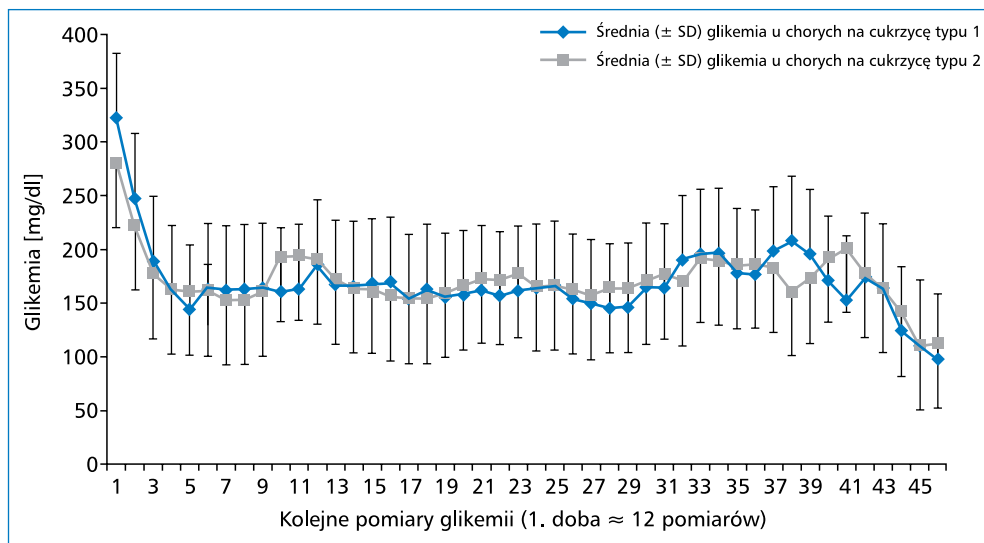
Uzyskane wyniki poddano analizie statystycznej za pomocą programu komputerowego Statistica 9.1. Zgodność rozkładu badanych cech z rozkładem normalnym oceniano testem Shapiro-Wilka. W przypadku potwierdzenia normalności rozkładu cechy do oceny różnic średnich badanych parametrów ciągłych w różnych grupach stosowano test t-Studenta dla prób niezależnych. W przypadku niepotwierdzenia istnienia rozkładu normalnego cechy do oceny różnic wykorzystywano test nieparametryczny U Manna-Whitneya. Do oceny istotności związku pomiędzy cechami ilościowymi stosowano analizę korelacji, obliczając współczynnik Pearsona. W celu identyfikacji czynników ryzyka wystąpienia hipoglikemii wykorzystano model regresji wielorakiej, definiując odpowiednio zmienną zależną i zmienne niezależne. Za poziom istotności przyjęto $p < 0,05$.

Wyniki

Do badania zakwalifikowano kolejnych 200 hospitalizowanych chorych wymagających leczenia dożylnym wlewem insuliny. Wśród nich było 48 chorych na cukrzycę typu 1 (25 kobiet i 23 mężczyzn) i 152 chorych na cukrzycę typu 2 (81 kobiet i 71 mężczyzn).

Średni wiek całej grupy badanej wynosił 54 ± 16 lat, masa ciała $81,6 \pm 19,3$ kg, wskaźnik masy ciała BMI $29,3 \pm 6,4$ kg/m², średni czas chorowania na cukrzycę wynosił $10,0 \pm 7,8$ roku, czas hospitalizacji wyniósł 9 ± 3 dni, a wartość hemoglobiny glikowanej HbA_{1c} $10,1 \pm 2,5\%$.

Wystąpienie hipoglikemii stwierdzono u 48 (24%) wszystkich chorych. Pacjenci ci znamienne dłużej



Rycina 1. Przebieg glikemii w trakcie ciągłego dożylnego wlewu insuliny u chorych na cukrzycę typu 1 i typu 2

chorowali na cukrzycę ($12,4 \pm 10,8$ vs. $9,2 \pm 8,2$ roku; $p < 0,05$) oraz charakteryzowali się niższą masą ciała ($74,2 \pm 15,6$ vs. $83,9 \pm 19,8$ kg; $p < 0,01$; BMI $27,0 \pm 5,9$ vs. $30,0 \pm 6,4$ kg/m²; $p < 0,01$) od chorych, u których ciągle dożylny wlew insuliny nie był powikłany hipoglikemią.

Średni wiek chorych na cukrzycę typu 1 wynosił 38 ± 14 lat, a na cukrzycę typu 2 — 61 ± 12 lat ($p < 0,0001$). Obie grupy pacjentów nie różniły się statystycznie pod względem czasu, jaki upłynął od rozpoznania cukrzycy. Chorzy na cukrzycę typu 1 chorowali średnio od $10,4 \pm 8,7$ roku, a w grupie chorych na cukrzycę typu 2 chorobę rozpoznano przed $10,2 \pm 8,4$ roku.

Chorzy na cukrzycę typu 2 znamienne częściej niż chorzy na cukrzycę typu 1 charakteryzowali się otyłością — 60% vs. 15% ($p < 0,001$) (ryc. 1). Wskaźnik BMI w grupie chorych na cukrzycę typu 2 wynosił $31,1 \pm 6,2$ kg/m², podczas gdy chorych na cukrzycę typu 1 — $25,1 \pm 4,5$ kg/m² ($p < 0,0001$).

Występowanie powikłań cukrzycy, chorób towarzyszących i wybrane parametry kliniczne w grupie chorych na cukrzycę typu 1 i typu 2 zestawiono w tabeli 1.

Obie podgrupy pacjentów nie różniły się pod względem stopnia dekomensacji metabolicznej cukrzycy, określanej wartością hemoglobiny glikowanej HbA_{1c}. U chorych na cukrzycę typu 1 odsetek HbA_{1c} wynosił $10,1\% \pm 2,9\%$, a w cukrzycy typu 2 — $10,1\% \pm 2,3\%$. Czas hospitalizacji był podobny w obu typach cukrzycy: w cukrzycy typu 1 wyniósł $8,7 \pm 4,0$ dnia, a w cukrzycy typu 2 — $8,5 \pm 2,9$ dnia.

Ciągły dożylny wlew insuliny był stosowany znamienne dłużej u chorych na cukrzycę typu 1 niż

na cukrzycę typu 2: $2,7 \pm 1,6$ dnia i $2,3 \pm 0,8$ dnia ($p < 0,05$). W trakcie dożylnego wlewu insuliny chorzy na cukrzycę typu 1 charakteryzowali się mniejszym zapotrzebowaniem dobowym na insulinę niż chorzy na cukrzycę typu 2: 45 ± 19 j. i 56 ± 22 j. ($p < 0,01$), ale pod względem zapotrzebowania na insulinę w przeliczeniu na masę obie podgrupy pacjentów nie różniły się w sposób znamienne statystycznie: w cukrzycy typu 1 wyniosło ono $0,63 \pm 0,21$ j./d./kg, a w cukrzycy typu 2 — $0,67 \pm 0,26$ j./d./kg.

Przebieg średniej glikemii w trakcie dożylnego wlewu insuliny w obu podgrupach chorych przedstawia rycina 1. W obu badanych grupach dożylny wlew insuliny był podobnie skuteczny w zakresie redukcji glikemii, glikemia uzyskana w drugiej dobie wlewu dożylnego nie różni się znamienne od wartości z kolejnych dni.

Zasadniczym czynnikiem ryzyka wystąpienia hipoglikemii była cukrzyca typu 1 (hipoglikemię odnotowano u 48% chorych na cukrzycę typu 1 i u 20% chorych na cukrzycę typu 2; $p < 0,001$).

W grupie chorych na cukrzycę typu 1 osoby, u których wystąpiły hipoglikemie, chorowały na cukrzycę znamienne dłużej niż pacjenci z niepowikłanym niedocukrzeniami przebiegiem ciągłego wlewu dożylnego insuliny ($14,4 \pm 10,4$ vs. $6,8 \pm 5,6$ roku; $p < 0,01$). Na występowanie hipoglikemii nie miały wpływu stopień dekomensacji cukrzycy, współistnienie powikłań naczyniowych, chorób nerek, przewodu pokarmowego i układu krążenia, ilość podanej insuliny w stosunku do masy ciała ani przyjmowane przed lub w trakcie hospitalizacji leki.

W obu podgrupach chorych na cukrzycę pierwszy epizod hipoglikemii w czasie ciągłego wlewu dożylnego

Tabela 1. Występowanie powikłań cukrzycy, chorób towarzyszących i wybrane parametry kliniczne u chorych na cukrzycę typu 1 i typu 2

	Cukrzyca typu 1 (n = 48)	Cukrzyca typu 2 (n = 152)	p
	n (%)	n (%)	
Retinopatia	16 (33%)	63 (41%)	< 0,05
Nefropatia	17 (35%)	72 (47%)	< 0,05
Neuropatia	13 (27%)	40 (26%)	NS
Nadciśnienie tętnicze	13 (27%)	120 (79%)	< 0,001
Przebyty zawał serca	2 (4%)	20 (13%)	< 0,01
Przebyty udar mózgu	0 (0%)	14 (9%)	< 0,01
Choroby wątroby	7 (15%)	43 (28%)	< 0,05
Choroby przewodu pokarmowego	10 (21%)	31 (20%)	NS
Niedokrwistość	6 (13%)	13 (9%)	NS
Stan po cholecysektomii	3 (6%)	26 (17%)	< 0,05
Stan po apendektomii	2 (4%)	11 (7%)	< 0,05
Insulinoterapia			
(przed hospitalizacją)	48 (100%)	92 (61%)	< 0,01
Doustne leki przeciwcukrzycowe			
(przed hospitalizacją)	0 (0%)	108 (71%)	< 0,001
Przyjmowanie beta-adrenolityków	9 (19%)	60 (39%)	< 0,01

NS — nieznamienne statystycznie

insuliny wystąpił w podobnym okresie. W cukrzycy typu 1 pierwsze niedocukrzenie odnotowano w $1,4 \pm 0,9$ dobie wlewu, a w cukrzycy typu 2 — w $1,6 \pm 0,7$ dobie.

W grupie chorych na cukrzycę typu 1 osoby, u których odnotowano hipoglikemie, różniły się od osób, u których nie doszło do wystąpienia tego powikłania insulinoterapii, pod względem czasu, jaki upłynął od rozpoznania cukrzycy [odpowiednio: $14,4 \pm 10,4$ vs. $6,8 \pm 5,6$ roku ($p < 0,01$)], nie różniły się natomiast pod względem czasu trwania dożylnego wlewu insuliny ($2,5 \pm 0,8$ vs. $3,0 \pm 2,1$ dnia), dawki dobowej insuliny (42 ± 16 vs. 49 ± 23 j./d.), dawki dobowej insuliny w przeliczeniu na kg masy ciała ($0,60 \pm 0,16$ vs. $0,66 \pm 0,26$ j./d./kg mc.), a także wieku ($39,8 \pm 15,2$ vs. $35,2 \pm 12,9$ roku), masy ciała ($69,0 \pm 9,0$ vs. $17,5 \pm 17,3$ kg) i BMI ($24,2 \pm 3,6$ vs. $25,8 \pm 5,1$ kg/m²), chociaż w grupie osób, u których wystąpiły hipoglikemie zauważalna jest tendencja do niższej masy ciała.

W modelu regresji wielokrotnej, w którym jako zmienną zależną przyjęto występowanie hipoglikemii, a jako zmienne niezależne wiek, czas od rozpoznania cukrzycy, BMI, wartość HbA_{1c}, stężenie kreatyniny w osoczu i dawkę dobową insuliny w przeliczeniu na kg masy ciała, wykazano, że znamionym czynnikiem ryzyka wystąpienia hipoglikemii była czas trwania cukrzycy (współczynnik regresji $B = 0,398$; $p < 0,05$).

W przeciwieństwie do chorych na cukrzycę typu 1 chorzy na cukrzycę typu 2, u których odnotowano hipoglikemie, nie różnili się znamionnie od osób, u których

nie doszło do wystąpienia tego powikłania insulinoterapii, pod względem czasu, jaki upłynął od rozpoznania cukrzycy (odpowiednio $10,4 \pm 9,1$ vs. $10,1 \pm 8,3$ roku), ani też czasu trwania dożylnego wlewu insuliny ($2,2 \pm 0,7$ vs. $2,3 \pm 0,8$ dnia), wieku ($62,2 \pm 13,7$ vs. $60,5 \pm 11,8$ roku), masy ciała ($79,3 \pm 19,1$ vs. $86,7 \pm 19,6$ kg) czy BMI ($29,6 \pm 6,6$ vs. $31,3 \pm 6,1$ kg/m²). Istotne różnice odnotowano natomiast w dawce dobowej insuliny (45 ± 14 vs. 58 ± 22 j./d.; $p < 0,001$) oraz w dawce dobowej insuliny w przeliczeniu na kg masy ciała ($0,56 \pm 0,11$ vs. $0,69 \pm 0,27$ j./d./kg mc.; $p < 0,01$), tzn. osoby, u których wystąpiły niedocukrzenia, wymagały mniejszych dawek insuliny. Również i w tym typie cukrzycy zauważalna jest tendencja do niższej masy ciała (w tym wypadku — mniejszej nadwagi) w grupie osób, u których wystąpiły hipoglikemie. W modelu regresji wielokrotnej, w którym jako zmienną zależną przyjęto występowanie hipoglikemii, a jako zmienne niezależne wiek, czas od rozpoznania cukrzycy, wskaźnik masy ciała BMI, wartość HbA_{1c}, stężenie kreatyniny w osoczu i dawkę dobową insuliny w przeliczeniu na kg masy ciała, wykazano, że znamionym czynnikiem ryzyka wystąpienia hipoglikemii była dobową dawkę insuliny w przeliczeniu na kg masy ciała (współczynnik regresji $B = -0,23$; $p < 0,05$).

Dyskusja

Hipoglikemia jest powszechnie występującym problemem zdrowotnym u chorych na cukrzycę,

zwłaszcza leczonych insuliną [9]. Obecnie uważa się ją za szczególnie niekorzystne wydarzenie w przebiegu leczenia cukrzycy [4, 6]. Hipoglikemia towarzyszyła leczeniu cukrzycy od czasu wprowadzenia do stosowania insuliny, czyli od prawie 100 lat, i do niedawna traktowano ją jako nieuchronny element terapii cukrzycy.

Podstawową przyczyną częstego występowania hipoglikemii jest w istocie bardzo wąski indeks terapeutyczny insuliny. Oznacza to, że różnica pomiędzy dawką terapeutyczną insuliny a dawką szkodliwą — czyli wywołującą hipoglikemię — jest bardzo niewielka. To z kolei jest spowodowane faktem, że docelowe wartości glikemii, do których dąży się w leczeniu cukrzycy, są bardzo bliskie wartościom typowym dla hipoglikemii, którą obecnie u chorych na cukrzycę rozpoznaje się przy glikemii < 70 mg/dl [4]. Wartość tę wprowadzono dopiero w 2014 roku; w trakcie realizacji niniejszego badania za granicę rozpoznania hipoglikemii przyjęto wartość uznawaną w tym czasie i obowiązującą do 2014 roku, czyli < 60 mg/dl.

Istnieje wiele przesłanek za dążeniem do możliwie całkowitego unikania hipoglikemii, która oddziałuje bardzo niekorzystnie na układ sercowo-naczyniowy i ośrodkowy układ nerwowy. Nawet łagodne hipoglikemie, jeśli są częste, mogą prowadzić do znacznego upośledzenia czynności intelektualnych, zwłaszcza u osób w starszym wieku [10–12]. Pośrednim dowodem świadczącym o znaczeniu problemu hipoglikemii jest fakt, że wszystkie nowe leki, wprowadzane do leczenia w ostatniej dekadzie [leki inkretynowe, inhibitory kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT-2, *sodium-glucose co-transporter 2*)] są wolne — ze względu na swój mechanizm działania — od ryzyka wywoływania hipoglikemii [6], a wszelkie nowe preparaty insulin (np. insulina glargina, degludec) charakteryzują się niższym ryzykiem hipoglikemii niż insuliny stosowane dotychczas.

Sposobem na zmniejszenie ryzyka hipoglikemii jest określenie czynników, które je zwiększają, i ich unikanie. W tym właśnie celu przeprowadzono niniejsze badanie, koncentrując się na chorych leczonych insuliną dożylnie w warunkach szpitalnych, gdyż w tej grupie osób ryzyko rozwoju hipoglikemii jest największe, a jej konsekwencje mogą być najgroźniejsze. Oczywiście populacja chorych hospitalizowanych różni się od grupy chorych na cukrzycę leczonych ambulatoryjnie, ale nie można wykluczyć, że osoby, u których niedocukrzenie wystąpiło podczas pobytu w szpitalu, są również narażone na to powikłanie poza szpitalem. Biorąc pod uwagę wpływ wysiłku fizycznego na ryzyko hipoglikemii oraz fakt, że w trakcie hospitalizacji możliwość aktywności fizycznej jest niewielka, czynniki ryzyka hipoglikemii stwierdzone w warunkach szpitalnych powinny mieć

jeszcze większe znaczenie poza szpitalem, gdy na obniżenie glikemii może dodatkowo wpływać aktywność fizyczna. Prowadzenie obserwacji w kierunku ryzyka hipoglikemii w warunkach hospitalizacji umożliwiających podawanie insuliny dożylnie pozwalało także na bardziej bezpośrednią ocenę niedocukrzeń — insulina trafiała od razu do krwi krążącej i eliminowano istotną barierę w jej działaniu, tj. konieczność wchłonięcia insuliny z tkanki podskórnej do krwi.

Podawanie insuliny drogą dożylną jest najskuteczniejszą metodą postępowania w hiperglikemii, gdyż u wszystkich chorych uzyskuje się redukcję glikemii [7, 13]. Ponadto dożylny wlew insuliny pozwala na precyzyjne regulowanie dopływu leku do orDożylny wlew insuliny jest metodą powszechnie stosowaną w warunkach szpitalnych [14]. W przypadku chorych hospitalizowanych z powodu ostrych powikłań cukrzycy przebiegających z hiperglikemią (kwasica ketonowa, stan hiperosmolarny, kwasica mleczanowa) oraz innych ciężkich stanów, w przebiegu których dochodzi do gwałtownego wzrostu glikemii, jest to metoda leczenia z wyboru [15–17], ale często stosuje się ją też przy przewlekłej dekomensacji cukrzycy — jak w przypadku grupy biorącej udział w omawianym badaniu. Dożylnie podana insulina pozwala nie tylko uzyskać pożądany stopień wyrównania metabolicznego cukrzycy, ale także np. określić dobowe zapotrzebowanie na insulinę w porach posiłków oraz w nocy. Jest ona dość często stosowana w tym celu na oddziałach diabetologicznych. Warunkiem jej bezpiecznego wykorzystania jest minimalizacja ryzyka hipoglikemii, zwłaszcza że celem dożylnego leczenia insuliną jest doprowadzenie do sytuacji, w której w ciągu jednej doby nie wystąpią ani epizody hipoglikemii, ani epizody znaczących hiperglikemii. Jedną z podstawowych metod unikania określonych zdarzeń jest zidentyfikowanie czynników ryzyka sprzyjających ich wystąpieniu. Z tego względu ustalenie, u jakiego typu pacjentów można się spodziewać wystąpienia niedocukrzeń w trakcie dożylnego insulinoterapii, ma kluczowe znaczenie dla redukcji ryzyka rozwoju tego ostrego powikłania leczenia hipoglikemizującego.

W warunkach szpitalnych dożylny wlew insuliny, jego przepływ i czas trwania określają lekarze, ale samo przygotowanie wlewu, jego prowadzenie oraz modyfikacja w trakcie podawania należą do zadań zespołu pielęgniarskiego [18, 19]. Była to jedna z podstawowych przesłanek do podjęcia tematu niniejszego badania. Można bowiem założyć, że jeżeli pielęgniarka, przygotowując wlew dożylny insuliny i podłączając go pacjentowi, miałaby świadomość, iż u danego chorego występują czynniki ryzyka hipoglikemii, wówczas mogłaby zwiększyć nadzór nad przebiegiem insulinoterapii

dożylny i poświęcić pacjentowi maksimum uwagi, co niewątpliwie sprzyjałoby redukcji ryzyka niedocukrzeń. Z tego powodu wyniki badania mają bardzo istotne znaczenie praktyczne.

W przeprowadzonym badaniu odnotowano, że grupą pacjentów w największym stopniu narażonych na rozwój niedocukrzeń są chorzy na cukrzycę typu 1, zwłaszcza ci chorujący od kilkunastu lat. Nie jest to obserwacja nieoczekiwana. W cukrzycy typu 1 w niewielkim stopniu istnieje problem insulinooporności, czyli osłabionego działania insuliny, w związku z tym działanie insuliny jest wybitnie wprost proporcjonalne do podanej dawki i bardzo łatwo mierzalne. Pacjenci chorujący na cukrzycę typu 1 od wielu lat są także pozbawieni endogennej produkcji glukagonu, w związku z tym możliwość obrony ich organizmów przed niedocukrzeniami jest bardzo ograniczona [20, 21].

Interesującą obserwacją jest fakt braku związku z występowaniem hipoglikemii takich czynników, jak stopień dekompensacji cukrzycy, współistnienie powikłań naczyniowych, chorób nerek, przewodu pokarmowego i układu sercowo-naczyniowego, ilość podanej insuliny w stosunku do masy ciała czy przyjmowane leki. Oznacza to, że prowadzenie dożylnego wlewu insuliny przez wykwalifikowany i doświadczony personel pielęgniarski — a taki jest zatrudniony w szpitalu specjalistycznym, gdzie realizowano badanie — pozwala skutecznie wyeliminować zagrożenie wystąpieniem niedocukrzeń w sytuacjach, gdy to ryzyko jest szczególnie wysokie, np. w niewydolności nerek. Wyspecjalizowanie i doświadczenie personelu nie jest jednak wystarczające dla zrównoważenia wpływu wieloletniej cukrzycy typu 1 czy cukrzycy typu 1 w ogóle. W tym typie cukrzycy hipoglikemia występowała bowiem ponad dwukrotnie częściej niż w cukrzycy typu 2.

W badaniu odnotowano, że pierwsze niedocukrzenie występowało najczęściej w drugiej dobie wlewu dożylnego, i to zarówno u chorych na cukrzycę typu 1, jak i typu 2. Zjawisko to łatwo wytłumaczyć, jeśli weźmie się pod uwagę fakt, że podstawową zasadą insulinoterapii, bez względu na drogę podawania hormonu, jest rozpoczynanie od małych dawek i stopniowe ich zwiększanie. W drugiej dobie wlewu dawki insuliny były już wyższe, a glikemie niższe niż w pierwszej, stąd łatwiej było o wystąpienie niedocukrzeń. Oznacza to również, że szczególną uwagę na przebieg dożylny insulinoterapii należy zwrócić właśnie w drugiej dobie jej trwania, wtedy bowiem najczęściej występują epizody hipoglikemii.

Największą wartością przeprowadzonej pracy jest jednak jednoznaczna identyfikacja najistotniejszych czynników ryzyka wystąpienia niedocukrzeń w trakcie dożylnego wlewu insuliny. W cukrzycy typu 1 jest to

wieloletni czas trwania cukrzycy, a w cukrzycy typu 2 — względna insulinooporność, czyli innymi słowy — mniej nasilona insulinooporność.

Podobne wnioski zawierają współcześnie publikowane prace i rekomendacje opisujące patofizjologię, prewencję i postępowanie w hipoglikemii [18, 22–27]. Również praktyka kliniczna wskazuje, że jedną z grup szczególnie narażonych na wystąpienie niedocukrzeń są chorzy na cukrzycę typu 1 trwającą kilkanaście lub kilkadziesiąt lat. Duża liczba publikacji dotyczy jednak przede wszystkim leczenia w warunkach ambulatoryjnych, a omawianie hipoglikemii w kontekście hospitalizacji najczęściej dotyczy albo chorych przyjmowanych do szpitala z powodu wystąpienia niedocukrzeń o znacznym nasileniu (przede wszystkim z utratą przytomności), albo też rozwoju hipoglikemii u chorych hospitalizowanych i będących w skrajnie ciężkim stanie. W tej ostatniej grupie niedocukrzeń mają charakter zły rokowniczo i są objawem postępującej niewydolności wielonarządowej. Grupę włączoną do opisywanego badania stanowiły osoby w dobrym stanie ogólnym, u których cukrzyca była przewlekłe źle wyrównana (średnia wartość HbA_{1c} wynosiła ok. 10%) i u których w trybie planowym postanowiono zredukować glikemię, podając przez 1–3 dni insulinę dożylnie. Ten rodzaj postępowania rzadko jest analizowany w literaturze przedmiotu pod kątem ryzyka hipoglikemii. Pod tym względem wiarygodne zidentyfikowanie czynników ryzyka, także w modelu regresji wielorakiej, pozwala wprowadzić takie zasady postępowania przy leczeniu dożylnym wlewem insuliny, aby możliwie zminimalizować ryzyko rozwoju niedocukrzeń.

Podsumowując, przeprowadzone badanie pozwoliło przede wszystkim stwierdzić, że dożylna insulinoterapia u chorych z przewlekłe niewyrównaną metabolicznie cukrzycą wiąże się z występowaniem epizodów hipoglikemii u połowy chorych na cukrzycę typu 1 i co piątego chorego na cukrzycę typu 2. W przypadku cukrzycy typu 1 na wysokie ryzyko wystąpienia niedocukrzeń narażone są głównie osoby z wieloletnim czasem trwania choroby, a w przypadku cukrzycy typu 2 ryzyko wystąpienia niedocukrzeń jest znamienne wyższe u pacjentów charakteryzujących się mniej nasiloną insulinoopornością. W celu prewencji występowania niedocukrzeń w trakcie dożylny insulinoterapii lekarze i pielęgniarki, którzy stosują tę metodę, powinni szczególnie intensywnie nadzorować ten rodzaj postępowania u chorych z wieloletnią cukrzycą typu 1 oraz u chorych na cukrzycę typu 2 z niewielkim stopniem nadwagi i/lub niskim dobowym zapotrzebowaniem na insulinę, czyli klinicznymi cechami niskiej insulinooporności.

PIŚMIENICTWO

- Gajewska M, Gebska-Kuczerowska A, Gorynski P, et al. Analyses of hospitalization of diabetes mellitus patients in Poland by gender, age and place of residence. *Ann Agric Environ Med*. 2013; 20(1): 61–67, indexed in Pubmed: [23540213](#).
- Schneider ALC, Kalyani RR, Golden S, et al. Diabetes and Pre-diabetes and Risk of Hospitalization: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Diabetes Care*. 2016; 39(5): 772–779, doi: [10.2337/dc15-1335](#), indexed in Pubmed: [26953170](#).
- Li TC, Kardia SLR, Li CI, et al. Glycemic control paradox: Poor glycemic control associated with higher one-year and eight-year risks of all-cause hospitalization but lower one-year risk of hypoglycemia in patients with type 2 diabetes. *Metabolism*. 2015; 64(9): 1013–1021, doi: [10.1016/j.metabol.2015.05.004](#), indexed in Pubmed: [26026367](#).
- Polskie Towarzystwo Diabetologiczne. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania z chorymi na cukrzycę. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. *Clin Diabetol*. 2017; 6(supl. A): A30–A31.
- Tattersall RB. Frequency, cause and treatment of hypoglycaemia. W: Frier B.M., Fisher B.M. (red.) *Hypoglycaemia in Clinical Diabetes*. Wiley: Chichester.; 1999: 55–87.
- Polskie Towarzystwo Diabetologiczne. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania z chorymi na cukrzycę. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. *Clin Diabetol*. 2017; 6(supl. A): A20–A23.
- Ruxer J, Chromińska-Szosland D, Bukowczyk P, et al. Porównanie efektywności intensywnej insulinoterapii z wykorzystaniem dożylniej i podskórnej pompy insulinowej. *Diabet Pol*. 1995; 2: 24–27.
- Dupuy O, Mayaudon H, Palou M, et al. Optimized transient insulin infusion in uncontrolled type 2 diabetes: evaluation of a pragmatic attitude. *Diabetes Metab*. 2000; 26: 371–375.
- Frier BM, Jensen MM, Chubb BD. Hypoglycaemia in adults with insulin-treated diabetes in the UK: self-reported frequency and effects. *Diabet Med*. 2016; 33(8): 1125–1132, doi: [10.1111/dme.12878](#), indexed in Pubmed: [26248501](#).
- Allen KV, Pickering MJ, Zammitt NN, et al. Effects of acute hypoglycemia on working memory and language processing in adults with and without type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2015; 38(6): 1108–1115, doi: [10.2337/dc14-1657](#), indexed in Pubmed: [25758768](#).
- Feinkohl I, Price JF, Strachan MWJ, et al. The impact of diabetes on cognitive decline: potential vascular, metabolic, and psychosocial risk factors. *Alzheimers Res Ther*. 2015; 7(1): 46, doi: [10.1186/s13195-015-0130-5](#), indexed in Pubmed: [26060511](#).
- Moheet A, Seaquist ER. Hypoglycemia as a driver of cardiovascular risk in diabetes. *Curr Atheroscler Rep*. 2013; 15(9): 351, doi: [10.1007/s11883-013-0351-7](#), indexed in Pubmed: [23881546](#).
- Blackshear PJ, Rousell AM, Cohen AM, et al. Basal-Rate Intravenous Insulin Infusion Compared to Conventional Insulin Treatment in Patients With Type II Diabetes: A Prospective Crossover Trial. *Diabetes Care*. 1989; 12(7): 455–463, doi: [10.2337/diacare.12.7.455](#).
- Krzymień J. Dożylny wlewy insuliny podczas hospitalizacji. *Przew Lek*. 2007; 4: 73–79.
- Furnary AP. Insulin infusions for cardiac surgery patients with diabetes: a call to reason. *Endocr Pract*. 2002; 8(1): 71–72, doi: [10.4158/EP.8.1.71](#), indexed in Pubmed: [11939767](#).
- van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2001; 345(19): 1359–1367, doi: [10.1056/NEJMoa011300](#), indexed in Pubmed: [11794168](#).
- Goldberg PA, Siegel MD, Sherwin RS, et al. Implementation of a Safe and Effective Insulin Infusion Protocol in a Medical Intensive Care Unit. *Diabetes Care*. 2004; 27(2): 461–467, doi: [10.2337/diacare.27.2.461](#).
- Strojek K. Hipoglikemia. W: *Cukrzyca* (red. J. Sieradzki), wyd. 2. Via Medica, Gdańsk 2016: 539–542.
- Szewczyk A. *Pielęgniarstwo diabetologiczne*. PZWL, Warszawa 2013: 115–126.
- Samson WK, Stein LM, Elrick M, et al. Hypoglycemia unawareness prevention: Targeting glucagon production. *Physiol Behav*. 2016; 162: 147–150, doi: [10.1016/j.physbeh.2016.04.012](#), indexed in Pubmed: [27080082](#).
- Martín-Timón I, Del Cañizo-Gómez FJ. Mechanisms of hypoglycemia unawareness and implications in diabetic patients. *World J Diabetes*. 2015; 6(7): 912–926, doi: [10.4239/wjd.v6.i7.912](#), indexed in Pubmed: [26185599](#).
- Wierchowaska A, Zozulińska-Ziółkiewicz D. Hipoglikemia w cukrzycy typu 1. *Diabet Prakt*. 2011; 12(6): 210–215.
- Zammitt NN, Frier BM. Hypoglycemia in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2005; 28: 2948–2961.
- Allen KV, Frier BM. Nocturnal hypoglycemia: clinical manifestations and therapeutic strategies toward prevention. *Endocr Pract*. 2003; 9(6): 530–543, doi: [10.4158/EP.9.6.530](#), indexed in Pubmed: [14715482](#).
- Sircar M, Bhatia A, Munshi M. Review of Hypoglycemia in the Older Adult: Clinical Implications and Management. *Can J Diabetes*. 2016; 40(1): 66–72, doi: [10.1016/j.cjcd.2015.10.004](#), indexed in Pubmed: [26752195](#).
- International Hypoglycaemia Study Group. Minimizing Hypoglycemia in Diabetes. *Diabetes Care*. 2015; 38(8): 1583–1591, doi: [10.2337/dc15-0279](#), indexed in Pubmed: [26207052](#).
- Seaquist ER, Anderson J, Childs B, et al. Hypoglycemia and diabetes: a report of a workgroup of the American Diabetes Association and the Endocrine Society. *Diabetes Care*. 2013; 36(5): 1384–1395, doi: [10.2337/dc12-2480](#), indexed in Pubmed: [23589542](#).