

Aleksander Stepanović¹

Vodenje bolnika s sladkorno boleznijo in optimizacija zdravljenja

Diabetic Patient Management and Therapy Optimization

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: sladkorna bolezen, bolečina, zdravljenje

Sladkorna bolezen predstavlja velik javnozdravstveni problem in spada med najpogostejše razloge, zaradi katerih bolniki obišejo zdravnika družinske medicine. Velik del sladkorne bolezni tipa 2 bi lahko preprečili z zdravim načinom življenja. Z zgodnjim prepoznavanjem bolezni in pravočasnim zdravljenjem pa lahko preprečimo zaplete sladkorne bolezni. Pri zdravljenju so pomembni nefarmakološki ukrepi, če ti niso učinkoviti, pa predpišemo zdravila, na primarni ravni najpogosteje metformin in sulfonilsečnine. Diabetična nevropatija je skupno poimenovanje za različne klinične oblike primarnih nevropatij. Najpogostejša je distalna simetrična senzorična in motorična polinevropatija. Dejavniki tveganja za pojav diabetične nevropatije so stopnja hiperglikemije in trajanje sladkorne bolezni, mikrovaskularne ishemične spremembe, glikolizirajoči končni presnovki, vnetna mikrovaskulopatija, pomanjkanje rastnih faktorjev, disfunkcija ionskih kanalčkov membran živčnih celic in motena presnova esencialnih aminokislin. Zdravila prve izbire za zdravljenje boleče diabetične nevropatije so triciklični antidepresivi, zaviralci ponovnega prevzema noradrenalina in serotonina ter ligandi α -2- δ kalcijevih kanalčkov. V klinični praksi sta zaradi varnosti oziroma enostavnejšega odmerjanja najboljša izbira pregabalina in/ali duloksetin. Priporočen dnevni odmerek pregabalina je 300–600 mg, duloksetina pa 60–120 mg na dan. Če gre za lokalizirano bolečino, lahko predpišemo 5 % lidokainski obliž 12 ur dnevno. Učinkovit je tudi tramadol, vendar ima slabši varnostni profil in prenašanje v primerjavi z možnostmi prve izbire. Prav tako je učinkovit tapendadol, vendar se ga priporoča le, če so bolečine hude in za njih nimamo možnosti alternativnega zdravljenja. Močnih opioidov se, če je le možno, za zdravljenje boleče diabetične nevropatije izogibamo. Učinkovite so tudi vaje, akupunktura, magnetoterapija, masaža, laser za zmanjšanje oteklin, v nekaterih primerih tudi elektroterapija.

ABSTRACT

KEY WORDS: diabetes, pain, therapy

Diabetes is a major public health problem and is one of the most common reasons why patients visit a family doctor. Much of type 2 diabetes could be prevented through a healthy lifestyle. Early detection of diabetes and timely treatment can help prevent diabetes complications. Non-pharmacological measures are important for treatment, but

¹ Prim. asist. dr. Aleksander Stepanović, dr. med., Osnovno zdravstvo Gorenjske, Zdravstveni dom Škofja Loka, Stara cesta 10, 4220 Škofja Loka; aleksander.stepanovic1@guest.arnes.si

if not effective, medications are prescribed, at the primary level most commonly metformin and sulfonylureas. Diabetic neuropathy denotes various clinical forms of primary neuropathies. Distal symmetric sensory and motor polyneuropathy are the most common. Risk factors for diabetic neuropathy include hyperglycaemia and duration of diabetes, microvascular ischemic changes, glycolysis metabolites, inflammatory microvasculopathy, lack of growth factors, dysfunction of nerve membrane channels, and impaired metabolism of essential amino acids. First choice drugs for the treatment of painful diabetic neuropathy are tricyclic antidepressants, noradrenaline and serotonin reuptake inhibitors, and α -2- δ calcium channel ligands. In clinical practice, pregabalin and/or duloxetine are the best choices because of safety or simpler dosing. The recommended daily dose is 300–600 mg of pregabalin and 60–120 mg of duloxetine daily. For localized pain, a 5% lidocaine patch can be prescribed for 12 hours a day. Tramadol is also effective, but has a poorer safety profile and tolerability compared to first-choice options. Tapentadol is effective, but is only recommended if the pain is severe and we do not have other adequate treatment options. Strong opioids are avoided whenever possible for the treatment of painful diabetic neuropathy. Exercises, acupuncture, magneto therapy, massage, laser to reduce swelling, and in some cases electrotherapy are also effective.

UVOD

Sladkorna bolezen zaradi svoje velike pogostosti ter zahtevne in kompleksne obravnave predstavlja velik javnozdravstveni problem. Sladkorna bolezen sama in njene posledice spadajo med najpogostejše razloge, zaradi katerih bolniki obiščejo zdravnika družinske medicine. Pričakovati je, da se bo zaradi staranja prebivalstva ta problem v prihodnje še povečeval. Velik del sladkorne bolezni tipa 2 bi lahko preprečili z zdravim načinom življenja. Zato moramo vsakega posameznika ozavestiti in vzpodbujati, da izbere zdrav življenjski slog in prevzame odgovornost za svoje zdravje. Hkrati morajo biti zagotovljeni pogoji za zdrav življenjski slog v vseh okoljih in starostnih obdobjih, kar družba uresničuje z javnozdravstvenimi politikami in ukrepi ter zavzemanjem za zdravje v vseh politikah. Z zgodnjim prepoznavanjem bolezni in pravočasnim zdravljenjem pa lahko preprečimo zaplete sladkorne bolezni, ki predstavljajo veliko breme tako za posameznika kot za njegove bližnje, za zdravstveni sistem in za celotno družbo. Z vzpostavitvijo sistematičnega presejanja odkrivamo osebe z veli-

kim tveganjem za sladkorno bolezen tipa 2. Med njimi aktivno iščemo že obbolele, pri ostalih pa z dodatnimi ukrepi zmanjšujemo pojavnost bolezni. Med ogroženimi posebno pozornost namenjamo otrokom in mladostnikom ter nosečnicam (1).

ZDRAVLJENJE BOLNIKA S SLADKORNO BOLEZNIJO

Nefarmakološko zdravljenje

Prehrana

Bolnikom omogočimo strukturirano izobraževanje o prehrani pri sladkorni bolezni. Prvi posvet opravimo ob ugotovitvi bolezni, nato pa zagotovimo stalno svetovanje.

Bolnikom s sladkorno boleznijo tipa 2 in prekomerno telesno maso oz. debelostjo, svetujemo zmanjšanje telesne mase za vsaj 5–10 % v šestih mesecih in nato vzdrževanje znižane telesne mase. Priporočimo življenjski slog, ki vključuje uživanje primerne prehrane in zadostno telesno dejavnost.

Telesna dejavnost

Za izboljšanje urejenosti glikemije, vzdrževanje primerne telesne mase in zmanjšanje tveganja za nastanek srčno-žilnih bolezni

svetujemo bolniku vsaj 150 minut aerobne telesne dejavnosti (50–70 % maksimalne srčne frekvence) na teden ali vsaj 90 minut anaerobne vadbe (70–85 % maksimalne srčne frekvence) na teden, ki naj bo enakomerno razporejena preko vsaj treh dni v tednu, med dvema vadbama pa naj ne mineta več kot dva dneva.

Pri bolnikih z zmanjšano občutljivostjo spodnjih okončin so oblike telesne dejavnosti z večjo obremenitvijo stopal (npr. daljša hoja, tek, igre z žogo) zaradi zvečanega tveganja za nastanek razjed lahko kontraindicirane. Pri bolnikih z razjedo na nogi so te oblike dejavnosti praviloma odsvetovane.

Pri bolnikih z diabetično retinopatijo so oblike telesne dejavnosti, ki zvišajo znotraj očesni krvni tlak ali krvni tlak (npr. borilne veščine, potapljanje) lahko kontraindicirane zaradi zvečanega tveganja za nastanek hematovitreusa in odstop mrežnice.

Pri bolnikih z avtonomno nevropatijo so lahko kontraindicirane tiste oblike telesne dejavnosti, pri katerih prihaja do hitrih sprememb položaja telesa ali srčne frekvence, pregrevanja telesa ali zvečanega tveganja za nemo ishemijske srčne mišice.

Razvade

Kadilcem svetujemo opustitev kajenja, pri tem jim omogočimo podporo. Bolnikom priporočimo manj tvegano uživanje alkoholnih pijač (dnevno do dve merici moškim in do eno merico ženskam).

Zdravljenje z zdravili

Zdravljenje s peroralnimi antihiperглиkemiki
Zdravljenje s peroralnimi antihiperглиkemiki začnemo takrat, ko nefarmakološko zdravljenje po največ treh mesecih ne zadošča za vzdrževanje ciljne ravni urejenosti glikemije. Pri uvajanju farmakološkega zdravljenja priporočamo diferenciran pristop glede na stopnjo glikemije, izraženo z glikiranim hemoglobinom (HbA1c), in prisotnost simptomov bolezni.

Metformin

Metformin ostaja temeljno zdravilo v zdravljenju sladkorne bolezni tipa 2. V monoterapiji ali v kombinaciji z drugimi antidiabetiki je z vidika učinkovitosti in vpliva na telesno maso zelo ugoden, zato ga je smiselno uporabiti pri vseh sladkornih bolnikih tipa 2, če zanj ni kontraindikacij.

Sulfonilsečnine

Sulfonilsečnine lahko uporabimo kot prvo zdravilo pri bolnikih, ki niso debeli oz. nimajo čezmerne telesne mase, in pri tistih, ki ne morejo ali ne smejo prejemati metformina.

Zdravljenje začnemo z majhnimi odmerki in jih sčasoma, glede na glikemijo, postopno povečujemo, iz previdnosti pred morebitno hipoglikemijo.

Glinidi

Glinidi so skupina zdravil, ki učinkovito uravnava hiperglikemijo v obdobju po zaužitju hrane, saj vpliva na hitro izločanje inzulina ob obrokih. Glavni predstavnik je repaglinid. Ker ima zdravilo kratek čas delovanja, je nevarnost hipoglikemije v primerjavi z sulfonilsečninami manjša. Posebno primeren je za bolnike z razgibanim načinom življenja, pri katerih bi bila dolgotrajnost delovanja sulfonilsečnin lahko nezaželena. Dajemo ga pred glavnimi obroki hrane. Kadar bolnik izpusti obrok hrane, naj opusti tudi odmerek repaglinida.

Akarboza

Akarboza deluje lokalno v sluznici tankega črevesja in zavira encime α -glukozidaze, ki razgrajujejo ogljikove hidrate. Ni priporočljiva kot zdravilo prvega izbora, ker je manj učinkovita od drugih antihiperглиkemikov, največkrat jo predpisujemo v primerih, ko gre za izolirano postprandialno hiperglikemijo.

Zaviralci kotransporterja natrijevih ionov in glukoze 2

Zaviralci kotransporterja natrijevih ionov in glukoze 2 (angl. *sodium glucose co-transporter-2*,

SGLT-2) delujejo tako, da zmanjšajo reabsorpcijo glukoze v ledvičnih tubulih in povečajo njeno izločanje z urinom. Učinek je odvisen od izhodiščne koncentracije glukoze: pri višjih koncentracijah je količina z urinom izločene glukoze večja. Ko se koncentracija glukoze v krvi približuje normalni, njihov učinek postopoma izzveneva, zato ne povečajo tveganja za hipoglikemijo. Izkazali so se kot učinkoviti pri zniževanju ravni krvnega sladkorja in telesne mase.

Zaviralci encima dipeptidil peptidaze 4
Zaviralci dipeptidil peptidaze 4 (DPP-4) imajo nevtralen vpliv na telesno maso in se uporabljajo izključno v kombinacijskem zdravljenju z metforminom, sulfonilsečnino ali obema. Pri tej skupini zdravil ne poznamo pomembnih stranskih učinkov, razen opisanega večjega tveganja za okužbo sečil in vnetje nosnega dela žrela, vendar je odstotek pojavljanja teh zapletov redek.

Agonisti glukagonu podobnega peptida 1
Agonisti glukagonu podobnega peptida 1 (angl. *glucagon-like peptide-1*, GLP-1) so novost v zdravljenju sladkorne bolezni tipa 2 in niso niti peroralna zdravila niti ne sodijo med inzuline. Glavna predstavnika sta eksenatid in liraglutid. Zdravili se dajeta v obliki subkutanih injekcij enkrat ali dvakrat dnevno. Zdravili ugodno vplivata na znižanje telesne mase, ugoden učinek imata tudi na znižanje sistoličnega krvnega tlaka in na ostale označevalce srčno-žilnih obolenj. Najpogostejši stranski učinki so slabost, bruhanje in driska. Pri uporabi teh zdravil je bilo opisanih nekaj primerov vnetij trebušne slinavke, zato je pri bolniku potrebno ustrezno ukrepanje ob bolečini v trebuhu. Uporabljamo jih v kombinacijskem zdravljenju z metforminom, sulfonilsečnino ali obema.

Zdravljenje z insulinom

Zdravljenje z insulinom začnemo takrat, ko z nefarmakološkimi ukrepi in zdravljenjem z največjimi odmerki ter kombinacijami

drugih antihiperглиkemičnih zdravil ne uspemo vzdrževati glikemičnih parametrov pod individualno določenimi ciljnim vrednostmi oz. zaradi pridruženih bolezni zdravljenje z drugimi antihiperглиkemičnimi zdravili ni možno. V standardno zdravljenje z insulinom uvrščamo humane inzuline in njihove analoge. Za dolgoročno zdravljenje uporabljamo: kratkodelujoče inzuline in njihove analoge, srednjedelujoče inzuline in njihove dolgodelujoče analoge ter dvofazne inzuline. Potrebno je strukturirano izobraževanje bolnika, ki ga izvajajo ustrezno izobraženi zdravstveni strokovnjaki skupaj z bolnikom in njegovimi bližnjimi (2).

DIABETIČNA NEVROPATIJA

Diabetična nevropatija je skupno poimenovanje za različne klinične oblike primarnih nevropatij, ki so povezane s sladkorno boleznijo in jim ni mogoče določiti drugega vzroka. Najpogostejša je distalna simetrična senzorična in motorična polinevropatija (približno 85 % vseh diabetičnih nevropatij) (3). Dejavnika tveganja za pojav diabetične nevropatije sta stopnja hiperglikemije in trajanje sladkorne bolezni. Znaki nevropatije, na primer podaljšanje prevodnih hitrosti, se pri laboratorijskih živalih pojavijo že v prvem mesecu hiperglikemije, začetek zdravljenja z insulinom ali hipoglikemičnimi zdravili pa lahko te znake ublaži in odloži (4). Pomembno vlogo pri nastanku diabetične nevropatije imajo tudi mikrovaskularne ishemične spremembe, glikozirajoči končni presnovki, vnetna mikrovaskulopatija, pomanjkanje rastnih faktorjev, disfunkcija ionskih kanalčkov membran živčnih celic in motena presnova esencialnih aminokislin (5). Dejstvo je, da zaradi različnih mehanizmov nastanka in večkrat slabo obvladane glikemije nastanka diabetične nevropatije ne moremo povsem preprečiti.

Optimizacija zdravljenja boleče diabetične nevropatije

Zdravila prve izbire

Vse smernice kot zdravila prve izbire priporočajo triciklične antidepresive (zlasti amitriptilin), zaviralce ponovnega prevzema noradrenalina in serotonina (angl. *serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors*, SNRI) (npr. duloksetin) in ligande α -2- δ kalcijevih kanalčkov (gabapentin, pregabalin). Čeprav imata pregabalin in gabapentin enak mehanizem delovanja in so randomizirane kontrolne raziskave pokazale enako učinkovitost, ima pregabalin ugodnejši farmakokinetični profil od gabapentina in je zato v klinični praksi boljše izbira (6). Priporočen dnevni odmerek pregabalina je 300–600 mg (razdeljeno na dva dela).

Večina kliničnih preskušanj v skupini antidepresivov je pokazala, da je učinkovitost SNRI nižja kot pri tricikličnih antidepresivih. Povprečno število bolnikov, ki jih je treba zdraviti, da se prepreči en dodaten slab rezultat (angl. *number needed to treat*, NNT) je približno 6,4 za SNRI in 3,6 za triciklične antidepresive (7). Vendar pa triciklični antidepresivi pri starejših bolnikih pogosto povzročajo omotico, zaspanost, ortostatsko hipotenzijo, suha usta in zaprtje. Poleg tega so triciklični antidepresivi kontraindicirani pri bolnikih z glavkomom, hipertrofijo prostate in motnjami srčnega ritma. SNRI imajo veliko boljši varnostni profil in imajo zato pri starejših bolnikih prednost pred tricikličnimi antidepresivi (8). Priporočen dnevni odmerek amitriptilna je 25–150 mg na dan, duloksetina pa 60–120 mg na dan.

Zdravila druge izbire

Obliži s 5 % lidokainom in z 8 % kapsaicinom so primerni za zdravljenje lokalizirane nevropatske bolečine. Lidokain ima sicer manj dokazov za učinkovitost, vendar ima minimalno neželenih učinkov in je njegova uporaba varna. Ravno obratno velja za kapsaicin, ki lahko povzroči nelagodje in pe-

koč občutek. Priporočeni odmerki 8 % kapsaicina je en do štiri obliži za 30–60 min vsake tri mesece, priporočeni odmerki 5 % lidokaina pa je en do trije obliži enkrat na dan do 12 h (7).

Ostala zdravila

Tramadol, šibek opioidni agonist, ki deluje tudi kot SNRI, nekatera priporočila še vedno uvrščajo med zdravila druge izbire za zdravljenje nevropatske bolečine, kljub temu da za to nima specifične indikacije. Raziskave tramadola za zdravljenje nevropatske bolečine so večinoma dale pozitivne rezultate v smislu učinkovitosti, vendar ima slabši varnostni profil in prenašanje v primerjavi z možnostmi prve izbire.

Tapentadol s podaljšanim sproščanjem je podoben tramadolu, saj ima dvojni mehanizem delovanja za zagotavljanje analgetičnega učinka. Veže se na μ -opioidni receptor z večjo afiniteto kot tramadol in ima selektivno aktivnost ponovnega prevzema noradrenalina. Kot rezultat, tapentadol zagotavlja boljšo analgezijo kot tramadol, vendar z večjim tveganjem za respiratorno depresijo in možnost zasvojenosti, čeprav še vedno manj od tiste, povezane z močnimi opioidi. Zdi se, da je kronična bolečina zaradi diabetične nevropatije še posebej odzivna na tapentadol (9).

Močni opioidi, kot sta hidrokodon ali oksikodon, so bili v nekaterih priporočilih uvrščeni med zdravila druge izbire. V zadnjih letih pa so, tudi pod vplivom vse več podatkov o zlorabi (zlasti v ZDA), v večini smernic šele tretja izbira. Neželeni učinki pogosto vodijo do prekinitve uporabe opioidov in vključujejo slabost, zaprtje in bruhanje. Potrebna je skrbna titracija in izogibanje dolgotrajni uporabi.

Nefarmakološke metode

Večinoma se avtorji strinjajo, da so učinkovite vaje, tudi akupunktura (ni boljše od farmakoterapije, je pa varnejša oz. ima manj neželenih učinkov) in magnetoterapija, zlasti

visokofrekvenčna ponavljajoča se transkranijska magnetna stimulacija (angl. *repetitive transcranial magnetic stimulation*, rTMS), masaža, laser za zmanjšanje oteklina, v nekaterih primerih tudi elektroterapija (čeprav se je transkutana električna nevrostimulacija (TENS) večinoma izkazala za neučinkovito). Na tem področju je kakovostnih raziskav relativno malo.

ZAKLJUČEK

Diabetične nevropatije se ne da povsem preprečiti. Za njeno zdravljenje priporočila kot zdravila prve izbire priporočajo antidepresive (triciklični antidepresivi, SNRI) ali antikonvulzive (pregabalin ali gabapentin). V primeru neuspeha se lahko doda še eno zdravilo prvega izbora ali se dotedanje zdravljenje (če je bilo povsem neučinkovito) za-

menja za drugo zdravilo prvega izbora. Trenutne smernice opredeljujejo kot ustrezno preizkusno obdobje štiri tedne za duloksetin, štiri do šest tednov za venlafaksin, pet do deset tednov za gabapentin, štiri tedne za pregabalin in šest do osem tednov za triciklični antidepresiv (2, 3). Pomembno je upoštevati priporočila za odmerjanje za vsako zdravljenje, vključno s titracijo do najvišjega dovoljenega odmerka, če je to potrebno in bolnik take odmerke prenaša, saj lahko premajhno odmerjanje povzroči neustrezno lajšanje bolečin. Če zdravljenje prvega izbora ne uspe, po skrbnem titriranju in ustreznem preskušanju sledi dodajanje zdravil drugega ali tretjega izbora, v kombinaciji z nefarmakološkimi metodami ali napotitev v protibolečinsko ambulantno.

LITERATURA

1. Ministrstvo za zdravje Republike Slovenije. Nacionalni program za obvladovanje sladkorne bolezni. Strategija razvoja 2010–2020 [internet]. 2010 [citirano 2020 Jan 20]. Dosegljivo na: <https://diabetes-zveza.si/wp-content/uploads/files/Nacionalni%20program%20za%20diabetes%202010.pdf>
2. Slovenske smernice za klinično obravnavo sladkorne bolezni tipa 2. Diabetološko združenje Slovenije, Združenje endokrinologov Slovenije, Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni, Interna klinika UKC Ljubljana. Ljubljana, 2016.
3. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of *diabetes mellitus* and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med.* 1998; 15 (7): 539–53.
4. Dyck PJB, Sinnreich M. Diabetic neuropathies. *Continuum.* 2003; 9: 19–34.
5. Polydefkis M, Griffin JW, McArthur J. New insights into diabetic polyneuropathy. *JAMA.* 2003; 290: 1371–6.
6. Sills GJ. The mechanisms of action of gabapentin and pregabalin. *Curr Opin Pharmacol.* 2006; 6 (1): 108–13.
7. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol.* 2015; 14 (2): 162–73.
8. Kajdasz DK, Iyengar S, Desai D, et al. Duloxetine for the management of diabetic peripheral neuropathic pain: Evidence-based findings from *post hoc* analysis of three multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group studies. *Clin Ther.* 2007; 29: 2536–46.
9. Vadivelu N, Kai A, Maslin B et al. Tapentadol extended release in the management of peripheral diabetic neuropathic pain. *Ther Clin Risk Manag.* 2015; 11: 95–105.
10. Dworkin RH, O'Connor AB, Audette J, et al. Recommendations for the pharmacological management of neuropathic pain: an overview and literature update. *Mayo Clin Proc.* 2010; 85 (3): 53–514.