

Diabetes en glucocorticoïdtherapie

Een lastige combinatie !!!

Judith Krijgeman- van Niel
Diabetesverpleegkundige / Nurse practitioner i.o.
MCHAaglanden Westeinde
j.krijgeman@mchaaglanden.nl

Agenda

- Fysiologie (werking en productie) van glucocorticoïden
- De praktijk
- Richtlijnen
- Conclusie
- Vragen

De werking van glucocorticoïden

- Cortisol reguleert glucosemetabolisme (contra-insuline)
- Beïnvloedt regulering van eiwit- en vetstofwisseling
- Beschermst tegen hypoglycaemie in nuchtere toestand
- Het beschermt het lichaam tegen de gevolgen van ziekte, verwonding of spanningen

Productie en stofwisseling van glucocorticoïden (1)

- Geproduceerd in de bijnierschors (cholesterol is de grondstof) en aangestuurd vanuit de hypofyse
- ACTH (adrenocorticotroop hormoon) geproduceerd in hypofyse voorkwab
- Vergroot de capaciteit van opname van cholesterol in de bijnierschors
- Regelt afgifte van glucocorticoïden
- De hypothalamus heeft een stimulerend effect op de secretie van ACTH

Productie en stofwisseling van glucocorticoïden (2)

- **De bijnierschorshormonen zelf hebben ook een essentiële rol in de afgifte van ACTH door:**
 - ⇒ Circulerend hydrocortison zorgt weer voor demping van de productie van ACTH (fast feedback)
 - ⇒ Vertraagde feedback => deze treedt na enkele uren op bij suprafysiologische spiegels.

Hierdoor kan bij gebruik van farmacologische hoeveelheden glucocorticoïden gedurende langere tijd een secundaire bijnierschorsinsufficiëntie ontstaan

Productie en stofwisseling van glucocorticoïden (3)

- De bijnierschors produceert cortisol naar behoefte
 - ⇒ bij ziekte of spannende situaties is er meer cortisol nodig
 - ⇒ daarnaast heeft het een dag/nachtritme (hoge waarden in de namiddag en vroege ochtend en lage waarden in de avond en 1^e uren van de nacht)

Productie en stofwisseling van glucocorticoïden (4)

- In de lever **reversibele** omzetting van cortisol in het inactieve cortison
- Dit gebeurt onder invloed van het schildklierhormoon
- Productie van cortisol :
 - ↑ bij **hyperthyreoïdie**
 - ↓ bij **hypothyreoïdie**

Cortisol verhoogt de bloedglucose door:

- Toename van glycolyse door de lever
- Afname van de insulinegevoeligheid van de spier
- Bevordering van de proteolyse in de spier = vrijkomen van aminozuren = substraat voor gluconeogenese in de lever

Ziektes waar corticosteroïden een rol spelen in de behandeling

- Rheuma, gewrichtsontstekingen, artritis temporalis
- SLE
- Darmaandoeningen als ziekte van Crohn en Colitis ulcerosa
- Longaandoeningen als COPD(in ernstige gevallen), Astma, Besnier Boeck
- Huidafwijkingen
- Zwangere vrouwen met dreigende vroeggeboorte i.v.m. longrijping van de baby
- Bij de behandeling van kanker (o.a. tijdens chemokuren en bij hersentumoren)
- Na transplantatie
- Te weinig eigen productie van glucocorticoïden (b.v. bij bijnierschorsinsufficiëntie)

Verschillen in synthetische glucocorticoïden (1)

- **Hydrocortison** : fysiologisch
- **Prednison**: 3,5-4 maal sterker dan hydrocortison
- **Dexamethason**: 30 maal sterker dan hydrocortison
- **Intra-articulaire injecties** kan ontregeling geven. Effect kan 3 tot 10 dagen aanhouden.

Verschillen in synthetische glucocorticoïden (2)

- **Inhalatie steroïden** zelfs bij hoge doseringen (>2000 microgram) weinig effect
- **Sterke, lokaal toegediende corticosteroïden** in de dermatologie geven wel bijwerkingen, soms al na 3-4 dagen onderdrukking van de HPA-as

De duur van de steroïd geïnduceerde hyperglycaemie is gerelateerd aan de eigenschappen van het gebruikte medicament

Andere bijwerkingen glucocorticoïd gebruik

- Verstoring vocht en elektrolyten evenwicht
- Afwijkingen aan bewegingsapparaat (o.a. spierzwakte, botbreuken door osteoporose)
- Afwijkingen maag-darmstelsel (o.a. maagulcus met verhoogde bloedingneiging)
- Huidafwijkingen (o.a. dunne huid en vertraagde wondgenezing)
- Neurologische effecten(o.a. convulsies en hoofdpijn)
- Psychische stoornissen (o.a. stemmingsstoornissen en slapeloosheid)
- Stofwisselingsstoornissen (o.a. vetzucht gelaat/romp), toename gewicht
- **Verhoogd risico op infecties en kanker**

Prednison

- Werkt ongeveer 20 uur
- Onderdrukking van de HPA-as **na 10-14 dagen** (bij superfysiologische doseringen)
- Ernst onderdrukking is evenredig met de dosis
- Stoppen na langdurig gebruik => kan lang duren voor HPA-as weer op gang komt

Prednison 1 x daags 's morgens

- Onderdrukking van de HPA-as =>
 - Suppressie van eigen cortisol aanmaak tussen 4 uur en 10 uur 's morgens =>
 - Kans op hypoglycaemie door ineffectieve gluconeogenese
- Insulineresistentie tijdens werkingsduur =>
 - Kans op hyperglycaemie post-prandiaal m.n. in middag

Aanpassen/ toevoegen van diabetesmedicatie

Rekening houden met:

- Duur van de glucocorticoïd therapie
- Reeds gebruikte diabetesmedicatie
- Fysiologie van de glucocorticoïd werking
- Leeftijd van de patiënt
- Streefwaardes bloedglucose (klachten vrij of scherpe regulatie)

Casus 1

Man 50 jaar niet bekend met diabetes

- Start 1x daags met 20 mg Prednison wegens arthritis
- Na 2 weken heeft hij een niet nuchtere glucose van 12,4 mmol
- Er wordt gestart met 1x daags 5 mg glibenclamide

Bloedglucose waarden

's Morgens

6,9 mmol
9,9 mmol
7,0 mmol
7,6 mmol

Voor avondeten

18,6 mmol
22,6 mmol
19,9 mmol
26,2 mmol

Aanpassing van de medicatie

- Glibenclamide wordt opgehoogd
- 1x daags 10 mg
- Later 2x daags 10 mg- 5 mg
- Goede bloedglucose regulatie lukt niet => verwijzing naar internist

Bloedglucosewaarden

<u>'s Morgens</u>	<u>Voor avondeten</u>
3,7 mmol	14,2 mmol
3,1 mmol	16,0 mmol
4,6 mmol	12,4 mmol
2,8 mmol	15,7 mmol

Casus

- Ondanks maximale dosering Su-derivaat geen effectieve instelling
- Hypoglycaemie 's morgens
- Hyperglycaemie voor het avondeten

- **WAT NU ???**

Start insulinetherapie

- Er wordt gestart met insuline
- 16 E mixtard 30/70 's morgens

- De volgende dagcurve ontstaat:

Dagcurve

<u>Nuchter</u>	<u>VL</u>	<u>VA</u>	<u>VS</u>
5,6	7,0	15,8	7,5
4,1	6,1	18,3	9,5
3,3	5,4	17,6	9,1
2,9	4,1	21,9	8,8

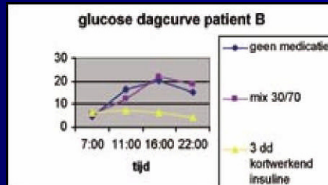
Prednison gesplitst in 2 dd 10 mg

<u>Nuchter</u>	<u>VL</u>	<u>VA</u>	<u>VS</u>
3,6	5,1	5,5	6,3
5,5	4,9	6,6	6,5
4,9	5,5	6,2	7,2
5,5	5,5	5,1	6,0
4,3	4,7	5,0	5,5

Casus 2

- 72 jarige man, al langer bekend met longproblemen
- Sinds 10 wkn DM 2 behandeld met dieet
- Opname ivm motorongeluk, waarbij tijdens opname exacerbatie COPD
- Consult longarts => deze schrijft 1dd 30 mg prednison p.o. voor
- Bls ontregelen waarbij een kenmerkende glucosedagcurve ontstaat
- Er wordt gestart met 2 dd mix 30/70, maar in het lukt niet de bls in de namiddag onder controle te krijgen
- Overstap naar 3 dd therapie geeft goed resultaat

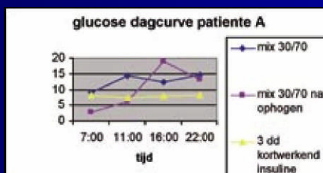
Casus 2



Casus 3

- Vrouw 64 jr, sinds 10 jaar bekend met COPD
- Sinds 5 jr bekend met type DM 2, behandeld met 2 dd insulinetherapie mix 30/70
- Opgenomen ivm exacerbatie van haar COPD
- => longarts schrijft corticosteroïdtherapie voor
- 3 dgn prednisolon I.V, daarna 1 dd 30 g per os
- Bls veroorzaken een klassieke DM ontregeling met hypoglycaemieën in de vroege ochtend en hyperglycaemieën in de middag
- Mix 30/70 wordt vervangen voor ultrakortwerkend insuline, waarmee een goede regulatie wordt bereikt

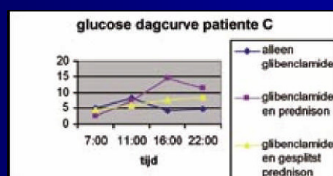
Casus 3



Casus 4

- Vrouw 59 jaar, opgenomen i.v.m. algehele malaise, spierpijn en ↑ BSE
- Bij opname diagnose DM 2, welke behandeld wordt met dieet en 2 dd glibenclamide => goede glucoseregulatie
- Daarna diagnose polymyalgia rheumatica en start 60 mg prednison
- => ontregeling van DM
- Splitsen prednison in 2 dd 30 mg en handhaven glibenclamide gaf goede glucose regulatie

Casus 4



Screening i.v.m. mogelijke ontwikkeling van een steroid geïndiceerde diabetes

- Monitoring voor hyperglycaemie bij behandeling met steroïden
- Geen of minimale verhoging nuchtere glucose
- Ernstige postprandiale hyperglycaemie (m.n. in de middag)
- Screening: niet nuchtere glucose
- **6 tot 25 % van de mensen die glucocorticoïden gebruiken krijgen diabetes**
(Ontstaat m.n. in de 1-6 weken van de behandeling)
- Weinig onderzoek naar gedaan

Wel of geen behandeling van een steroïd geïnduceerde hyperglycaemie?

Afhankelijk van:

- Hoogte van de bloedglucose
- Leeftijd
- Ziekteproces
- Duur van de corticosteroïd therapie

Welke behandeling heeft de voorkeur?

Richtlijnen bij steroïd geïnduceerde Diabetes Mellitus

- Glucose > 11 mmol = insulinentherapie
- Om hypoglycaemie te voorkomen = splitsing van prednison + kortwerkende insuline bij de maaltijd
- Oppassen met langwerkende insuline 's avonds i.v.m. verhoogd risico op nachtelijke hypoglycaemie
- Bij 10/15 IE per dag = overweeg orale therapie

Insuline afhankelijke diabetes

*De insuline behoefte kan met
50 % toenemen ! ! !*

Insuline afhankelijke Diabetes Mellitus

- Frequente dagcurve
- Prednison splitsen (indien mogelijk)
- Insulinedosering aanpassen op geleide van de dagcurve
- Eventueel tijdelijk over op ander regiem met kortwerkend insuline bij de maaltijd
- Pas op met langwerkend insuline voor de nacht

Afbouwen glucocorticoïdtherapie

- Dagcurves maken
- Op geleide van de bloedglucose de insuline met 10-20 % verlagen

Let op:

- Na stoppen van dexamethason niet direct stoppen met insuline, t 1/2 : 36 uur
- Na langdurig gebruik van glucocorticoïden kan de HPA-as nog lange tijd geremd zijn

Conclusie

- Kennis van de fysiologie van glucocorticoïd-therapie is van belang voor artsen en verpleegkundigen
- De diabetesbehandeling moet aangepast worden aan glucocorticoïd-therapie
- Voorkeur gaat uit naar kortwerkend insuline bij de maaltijd
- Zelfcontrole is onontbeerlijk !!!

VRAGEN ???

Literatuur

1. Hirsch IB, Paauw DS. Diabetes management in special situations. *Endocrinol Metabol Clin North Am* 1997;26:638-40.
2. Volgi JR, Baldwin D. Glucocorticoid therapy and diabetes management. *Nursing Clin North Am* 2001;36:333-9.
3. Schacke H, Docke WD, Asadullah K. Mechanisms involved in the side effects of glucocorticoids. *Pharmacol Ther* 2002;96:23-43.
4. Andrews RC, Herlihy O, Livingstone DEW, Andrew R, Walker BR. Abnormal cortisol metabolism and tissue sensitivity to cortisol in patients with glucose intolerance. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:587-93.
5. Gurwitz JH, Bohn RL, Glynn RJ, Monane M, Mogun H, Avorn J. Glucocorticoids and the risk for initiation of hypoglycemic therapy. *Arch Intern Med* 1994;154:97-101.
6. Hoogwerf B, Dantes RD. Drug selection and themanagement of corticosteroid-related diabetes mellitus. *Rheum Dis Clin North Am* 1999;25:489-508.
7. Barnes PJ. Inhaled glucocorticoids for asthma. *N Engl J Med* 1995;332:868-875.
8. Faul JL, Tormey W, Tormey V, Burke C. High dose inhaled corticosteroids and dose dependent loss of diabetic control. *Br Med J* 1998;317:1491.
9. Nilsson JE, Gp LJ. Systemic effects of local treatment with high doses of potent corticosteroids in psoriasis. *Acta Derm Venereol* 1979;59:245-8.
10. Braithwaite SS, Barr WG, Rahman A, Qudusi S. Managing diabetes during glucocorticoid therapy; how to avoid metabolic emergencies. *Postgrad Med* 1998;104: 163-166,171,175- 176
11. Fujibayashi K, Nagasaka S, Itabashi N, et al. Troglitazone efficacy in a subject with glucocorticoid-induced diabetes. *Diabetes Care* 1999;22:2088-9.
12. Morita H, Oki Y, Ito T, Oshishi H, Suzuki S, Nakamura H. Administration of troglitazone, but not pioglitazone, reduces insulin resistance by shortterm dexamethasone (DXM) treatment by accelerating the metabolism of DXM. *Diab Care* 2001;24:788-9.
13. Henneman G Prof,Nederlands leerboek der endocrinologie