

Diabetes en glucocorticoïdtherapie

Een lastige combinatie ! ! !

Judith van Niel
Nurse practitioner diabeteszorg
MCHaaglanden Westeinde
j.krijgsman@mchaaglanden.nl

Agenda

- Fysiologie (werking en productie) van glucocorticoiden
- De praktijk/casuïstiek
- Richtlijnen
- Conclusie
- Vragen

De werking van glucocorticoïden

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

Productie en stofwisseling van glucocorticoiden (1)

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

Productie en stofwisseling van glucocorticoiden (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 glucocorticoiden 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 waardes in de namiddag en vroege ochtend en lage waardes in de avond en 1^e uren van de nacht)

Productie en stofwisseling van glucocorticoiden (4)

- In de lever **reversibele** omzetting van cortisol in het inactieve cortison
- Dit gebeurt onder invloed van het schildklierhormoon
- Productie van cortisol :
 - bij **hyper**thyreoïdie 
 - bij **hypo**thyreoïdie 

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 corticosteroiden 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 glucocorticoiden (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 corticosteroiden** 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 maagdarmsstelsel (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 glucocorticoid therapie
- Reeds gebruikte diabetesmedicatie
- Fysiologie van de glucocorticoid werking
- Leeftijd van de patiënt
- Streefwaardes bloedglucose (klachten vrij of scherpe regulatie)

Casus 1

Man 50 jaar, BMI 31 en niet bekend met diabetes

Start 1x daags met 20 mg Prednison wegens arthrititis

- Loopt deze man risico op het ontwikkelen van diabetes?
- Zo ja, wanneer ga je de bls testen?
- Op welk moment van de dag verwacht je de hoogste en de laagste bls indien de prednison in de ochtend wordt gegeven ?
- Indien er verhoogde bls zijn, met welke medicatie zou je dan starten?

Casus 1

Na 2 weken heeft hij een niet nuchtere glucose van 12,4 mmol

Start medicatie ja/nee?

Mogelijkheden medicatie:

- Metformine
- Su-derivaat
- langwerkend insuline
- mix insuline 2 dd
- kortwerkend insuline bij de maaltijden
- 4 dd insuline kort + langwerkend

Uitwerking van de casus in de praktijk

- Er wordt gestart met 1x daags 5 mg glibenclamide

Bloedglucose waarden

's Morgens

Voor avondeten

6,9 mmol

18,6 mmol

9,9 mmol

22,6 mmol

7,0 mmol

19,9 mmol

7,6 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

's Morgens

Voor avondeten

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 1

- 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

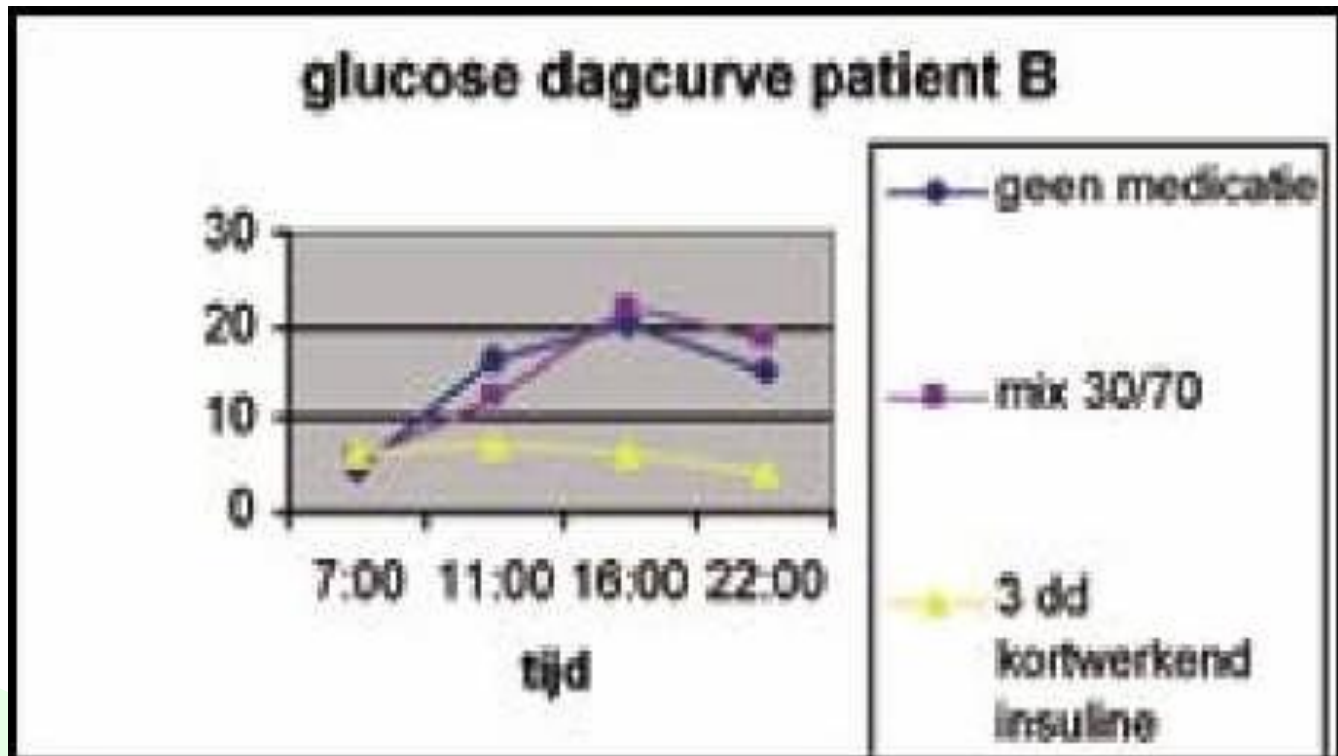
72 jarige man, al langer bekend met longproblemen

- Sinds 10 wkn DM 2 behandeld met dieet
- Opname i.v.m. motorongeluk, waarbij tijdens opname exacerbatie COPD
- Consult longarts => deze schrijft 1dd 30 mg prednison p.o. voor

Casus 2

- 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



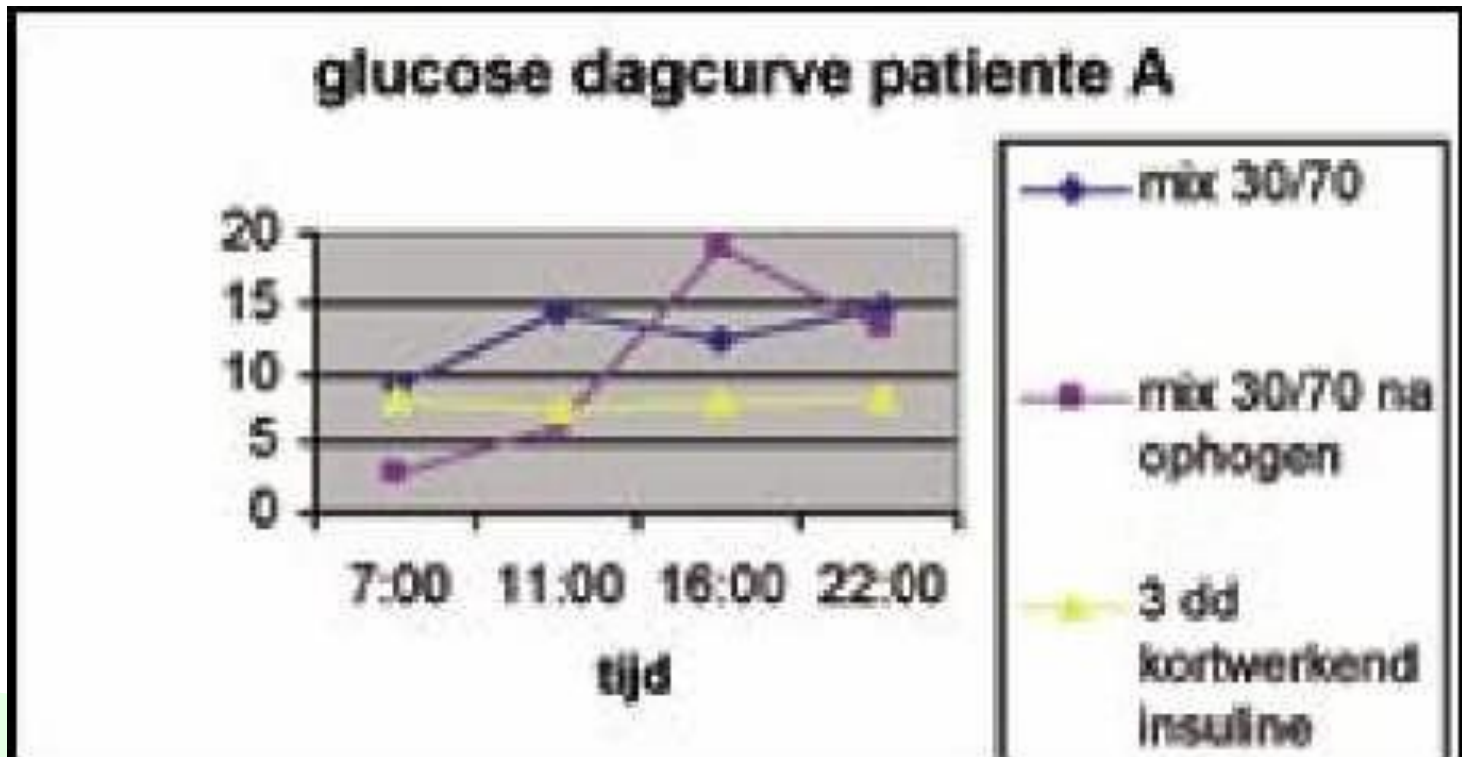
Casus 3

- 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 corticosteroidtherapie voor
- 3 dgn prednisolon I.V, daarna 1 dd 30 g per os

Casus 3

- Bls veroorzaken een klassieke DM ontregeling met hypoglycaemieën in de vroege ochtend en hyperglycamieën in de middag
- Mix 30/70 wordt vervangen voor ultrakortwerkend insuline, waarmee een goede regulatie wordt bereikt

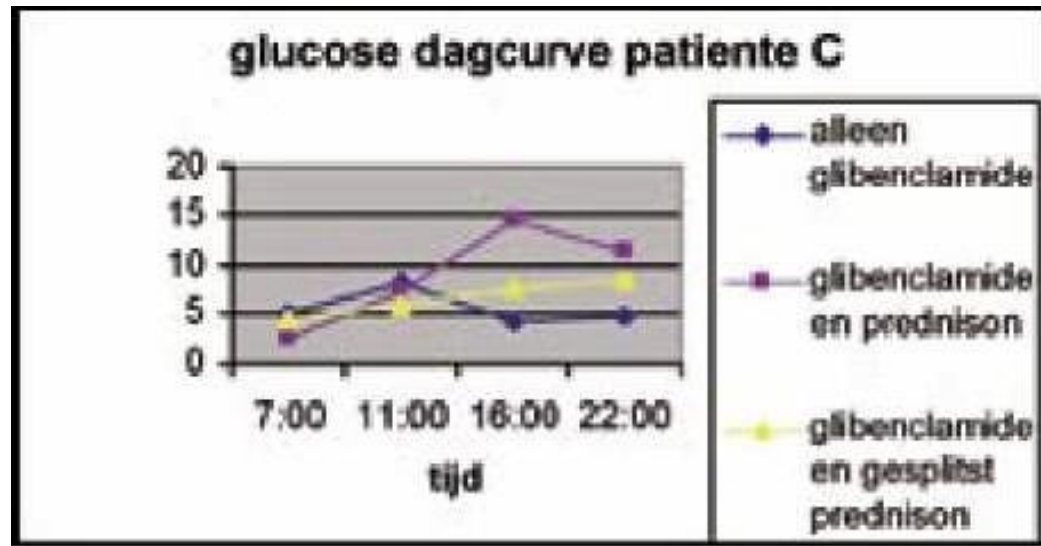
Casus 3



Casus 4

- Vrouw 59 jaar, opgenomen i.v.m. algehele malaise, spierpijn en BSE↑
- Bij opname reeds bekend met DM 2, welke behandeld wordt met dieet en 2 dd glibenclamide waarmee tot op heden een goede glucoseregulatie werd bereikt
- Tijdens opname wordt de diagnose polymyalgia rheumatica gesteld en gestart 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 steroiden
- 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 glucocorticoiden gebruiken krijgen diabetes**
(Ontstaat m.n. in de 1^e 6 weken van de behandeling)
- Weinig onderzoek naar gedaan

Wel of geen behandeling van een steroid
geïnduceerde hyperglycaemie?

Afhankelijk van:

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

Welke behandeling heeft de voorkeur?

Richtlijnen bij steroid geïndiceerde Diabetes Mellitus

- Glucose > 11 mmol = insulinetherapie
- 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;87:5587-93.
- 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, Danes RD. Drug selection and the management of corticosteroid-related diabetes mellitus. *Rheum Dis Clin North Am* 1999;25:489-505.
- 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, Gip LJ. Systemic effects of local treatment with high doses of potent corticosteroids in psoriatics. *Acta Derm Venereol* 1979;59:245-8.
- 10. Braithwaite SS, Barr WG, Rahman A, Quddusi 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.
- Henneman G Prof, Nederlands leerboek der endocrinologie