

Anna Duda-Sobczak, Dariusz Naskręt, Bogna Wierusz-Wysocka

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Diabetologii Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

Zespół hiperglikemiczno-hipermolalny u pacjenta z chorobą afektywną dwubiegunową

Hyperosmolar hyperglycemic syndrome in patient with bipolar disorder

STRESZCZENIE

Zespół hiperglikemiczno-hipermolalny należy do ostrych powikłań cukrzycy. Najczęściej jest rozpoznawany u chorych na cukrzycę typu 2, u których zachowane resztkowe wydzielanie insuliny hamuje procesy lipolizy i ketogenezy. Jest ono jednak niewystarczające do utrzymania normoglikemii. Do rozwoju tego zespołu prowadzą schorzenia, w których występuje zwiększone wydzielanie hormonów działających przeciwnie do insuliny. Wystąpienie zespołu hiperglikemiczno-hipermolalnego może być również bezpośrednio lub pośrednio zależne od obecnie stosowanej farmakoterapii. Preparaty litu stosowane w leczeniu stanów depresyjnych mogą nasilać hiperglikemię poprzez wpływ na nerkowe mechanizmy regulacji gospodarki wodnej. (Diabet. Prakt. 2010; 11, 6: 230–234)

Słowa kluczowe: zespół hiperglikemiczno-hipermolalny, lit, moczówka prosta

ABSTRACT

Hyperosmolar hyperglycemic syndrome is one of acute complications of diabetes. It usually appears

in type 2 diabetics, when insulin secretion by pancreatic beta cells is sufficient to prevent lipolysis and ketogenesis. It is however inadequate to maintain normoglycemia. Conditions of excessive release of counterregulatory hormones may lead to this complication. The onset of hyperosmolar hyperglycemic syndrome may be also directly or indirectly dependent on current therapy. Lithium used in treatment of depressive states may worsen hyperglycemia by impairing kidney-regulated water homeostasis. (Diabet. Prakt. 2010; 11, 6: 230–234)

Key words: hyperosmolar hyperglycemic syndrome, lithium, diabetes insipidus

Opis przypadku

Mężczyzna w wieku 46 lat [masa ciała 97 kg, obwód pasa 111 cm, wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*) 31 kg/m²] został przyjęty do Kliniki Chorób Wewnętrznych i Diabetologii Uniwersytetu Medycznego (UM) w Poznaniu z powodu narastającego od kilku dni znacznego osłabienia oraz nasilających się zaburzeń świadomości. Na podstawie wywiadu przeprowadzonego z rodziną pacjenta oraz dostępnej dokumentacji medycznej ustalono, że choruje on na cukrzycę typu 2 od 2 lat i był leczony metforminą w dawce 1500 mg/d., której jednak z niejasnych przyczyn nie przyjmował w ostatnich tygodniach. Ponadto u chorego rozpoznawano nadciśnienie tętnicze, które leczono cilazaprylem 5 mg, furosemidem 40 mg i amlodypiną 10 mg. W 2005 roku stwierdzono chorobę afektywną dwubiegunową

Adres do korespondencji: lek. Anna Duda-Sobczak
Klinika Chorób Wewnętrznych i Diabetologii UM w Poznaniu
Szpital im. Fr. Raszei
ul. Mickiewicza 2, 60–384 Poznań
tel.: (61) 848 10 11, w. 372
e-mail: a_sobczak@onet.pl
Diabetologia Praktyczna 2010, tom 11, 6, 230–233
Copyright © 2010 Via Medica
Nadesłano: 09.11.2009 Przyjęto do druku: 29.11.2009

nową, którą w okresie kilku tygodni przed hospitalizacją leczono (w dawkach dobowych): węglanem litu 750 mg, Depakine chrono (kwas walproinowy + walproinian sodu) 1500 mg, mirtazapiną 45 mg oraz citalopramem 45 mg.

Przed 6 miesiącami pacjent był hospitalizowany w Klinice Psychiatrii UM w Poznaniu z powodu epizodu depresyjnego, a przed 4 miesiącami na Oddziale Toksykologii, a następnie w Klinice Psychiatrii z powodu próby samobójczej (przedawkowanie preparatu zawierającego alprazolam). Zalecona tam farmakoterapia lekami psychiatrycznymi pod względem preparatów i ich dawek była ambulatoryjnie skorygowana przez lekarza psychiatrę kilka tygodni przed hospitalizacją w Klinice Diabetologii.

Przy przyjęciu stan ogólny pacjenta oceniono jako ciężki. Kontakt logiczny z chorym był znacznie utrudniony, zaburzenia przytomności oceniono na 11 punktów w skali Glasgow. Poza tym w badaniu przedmiotowym spośród istotnych odchyłeń odnotowano: suchość skóry i błon śluzowych, ciśnienie tętnicze 170/80 mm Hg, częstość rytmu serca 100/minutę. W neurologicznym badaniu przedmiotowym nie stwierdzono obecności objawów ogniskowego uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego.

W badaniach laboratoryjnych uzyskano następujące wyniki: glikemia 2221 mg/dl [122,16 mmol/l (norma: 70–100 mg/dl; 3,85–5,50 mmol/l)], Na^+ 120 mmol/l (norma: 135–145 mmol/l, skorygowane efektywne stężenie Na^+ 153 mmol/l), K^+ 2,82 mmol/l (norma: 3,5–5,0 mmol/l), w badaniu gazometrycznym z krwi włośniczkowej: pH 7,180; pO_2 71,7 mm Hg; pCO_2 37,2 mm Hg; sO_2 91,2%; BE –13,4 mmol/l; HCO_3^- 13,7 mmol/l, luka anionowa 19,6 mmol/l, kreatynina 2,15 mg/dl [189 $\mu\text{mol/l}$ (norma: 0,7–1,2 mg/dl, 61–105 $\mu\text{mol/l}$)], mleczały 11,2 mmol/l (norma: 0,5–2,2 mmol/l), CRP 59,18 mg/l (norma: 0–5 mg/l). Obliczona molalność osocza wynosiła 367 mOsm/kg H_2O . W badaniu ogólnym moczu stwierdzono: glukozurię 6,5 g/dl, ciężar właściwy moczu 1,005 g/ml (norma: 1,005–1,030 g/ml) oraz ujemne ciała ketonowe. Ze względu na wcześniejsze próby samobójcze dodatkowo wykonano badania toksykologiczne. Nie stwierdzono obecności metanolu, etanolu, trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, karbamazepiny, benzodiazepin oraz pochodnych fenotiazyny. Stężenia kwasu walproinowego oraz litu mieściły się w zakresach terapeutycznych.

U pacjenta rozpoznano zespół hiperglikemiczno-hipermolalny (*hyperosmolar hyperglycemic syndrome*) ze współistniejącą kwasicą metaboliczną i mleczanową. Rozpoczęto leczenie według aktualnych zaleceń Polskiego Towarzystwa Diabetologicz-

nego [1]. Chory otrzymał dożylny wlew preparatu krótkodziałającej insuliny ludzkiej, dożylny wlew 0,45-procentowego roztworu NaCl oraz, po uzyskaniu glikemii 250 mg/dl (13,9 mmol/l), dodatkowo wlew 5-procentowego roztworu glukozy. Prowadzono odpowiednią suplementację potasu. W 2. dniu hospitalizacji uzyskano wyrównanie zaburzeń gospodarki węglowodanowej oraz kwasowo-zasadowej. Z powodu utrzymującej się hipernatremii płynoterapię dożylną (0,45% NaCl oraz 5% glukozy) kontynuowano przez 4 doby. Od 2. doby hospitalizacji obserwowano poliurię — około 5–8 litrów na dobę. Po konsultacji z Kliniką Psychiatrii odstawiono węglan litu, mirtazapinę oraz citalopram, utrzymując jedynie kwas walproinowy. W ciągu kilku dni uzyskano stopniową normalizację natremii oraz znaczne zmniejszenie ilości wydalanego moczu. Pacjenta wypisano ze szpitala w stanie ogólnym dobrym po 16 dniach pobytu w Klinice z zaleceniem kontroli i dalszego leczenia w Poradni Zdrowia Psychicznego oraz w Poradni Diabetologicznej.

Komentarz

Zespół hiperglikemiczno-hipermolalny charakteryzuje się znaczną hiperglikemią (> 600 mg/dl, > 33,3 mmol/l), istotną diurezą osmotyczną oraz groźnym dla życia odwodnieniem (średnia utrata około 12 litrów płynów). W typowych przypadkach nie stwierdza się obecności ciał ketonowych w moczu ani wykładników kwasicy metabolicznej w badaniu gazometrycznym. Najczęstszą przyczyną tego zespołu są infekcje odpowiadające za 20–40% przypadków. Rozważając bezpośrednie oraz pośrednie przyczyny tego zespołu, należy uwzględnić również istotną rolę obecnie stosowanej farmakoterapii. Niekorzystne działanie metaboliczne poprzez bezpośrednie upośledzenie funkcji wydzielniczej komórki beta wykazują niektóre leki przeciwpsychotyczne drugiej generacji (zwłaszcza klozapina, olanzapina) [2]. Węglan litu jest stosowany nadal przez niektóre ośrodki psychiatryczne w leczeniu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych. Wykazano, że preparaty litu zmniejszają nasilenie i częstość kolejnych epizodów manii oraz zapobiegają występowaniu nawrotów epizodów depresji [3]. Nerkowa moczówka prosta (NDI, *nephrogenic diabetes insipidus*) jest częstym działaniem niepożądanym występującym w trakcie terapii litem. Poliurię (wydalanie moczu w ilości przekraczającej 3 litry na dobę) obserwuje się u około 20–40% pacjentów, natomiast pełnoobjawowa moczówka występuje u około 12% osób [4, 5]. Lit wnika do komórek dystalnych cewek nerkowych przez kanały sodowe i zaburza funkcjonowanie we-

wnątrkomórkowych szlaków sygnałowych związanych z kinazą syntazy glikogenu-3 (GSK-3). Enzym ten reguluje między innymi międzykomórkowy transport wody przez kanały akwaporynowe-2 oraz transport sodu przez kanały sodowe. W trakcie terapii litem zmniejsza się ilość białka akwaporyny-2 tworzącego kanały wodne w cewkach nerkowych. W rezultacie dochodzi do zwiększonej oporności na wazopresynę i w konsekwencji upośledzenia resorpcji zwrotnej wody [6, 7]. U pacjentów stwierdza się odwodnienie hipertoniczne, hipernatremię oraz wydalanie moczu o niskim ciężarze właściwym. Rozwijająca się hiperosmolalność osocza hamuje funkcję wydzielniczą komórek beta trzustki i może ujawnić zaburzenia gospodarki węglowodanowej lub pogorszyć wyrównanie metaboliczne cukrzycy [8, 9]. Leczenie NDI polega na suplementacji płynów z ograniczoną zawartością sodu (roztwór NaCl 0,45% lub 0,25% z roztworem glukozy 5%). W terapii NDI zaleca się stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych (między innymi indometacyny), które zmniejszają przesączanie kłębuszkowe przez zahamowanie nerkowej syntezy prostaglandyn [10]. W leczeniu tego schorzenia korzystne działanie wykazuje również amilorid, który blokując kanały sodowe w cewkach nerkowych, zmniejsza transfer litu do komórek nabłonka cewek [11, 12]. Natomiast potencjalny korzystny mechanizm działania hydrochlorotiazyd (zmniejsza reabsorpcję sodu w cewce dystalnej nefronu) może być zniesiony przez obserwowany istotny wzrost stężenia litu w osoczu w trakcie terapii skojarzonej. Z tego powodu hydrochlorotiazyd powinien być stosowany z dużą ostrożnością [10]. W praktyce klinicznej istotny jest również fakt, że diureza osmotyczna prowadzi do utraty substancji osmotycznie czynnych z przestrzeni międzykomórkowej rdzenia nerki, których wysokie stężenie jest warunkiem prawidłowego zagęszczania moczu przez nerki. Po usunięciu czynnika wywołującego diurezę osmotyczną, na przykład litu, funkcja zagęszczania moczu stopniowo powraca zwykle dopiero po kilku dniach [13]. W zmniejszeniu ryzyka działań niepożądanych litu istotną rolę odgrywa utrzymanie równowagi elektrolitowej. Hipokaliemia oraz hiperkalcemia istotnie ograniczają wydolność mechanizmów nerkowych odpowiedzialnych za zagęszczanie moczu. Udowodniono, że ryzyko działań niepożądanych litu zwiększają również: wymioty, biegunka, gorączka, nadmierny wysiłek fizyczny oraz poliuria [14]. Leczenie pacjenta z cukrzycą współistniejącą z chorobą psychiczną powinno być poddane szczególnemu nadzorowi. Należy pamiętać, że część leków psychiatrycznych może wywoływać zaburzenia

gospodarki węglowodanowej lub pogarszać dotychczasowe wyrównanie cukrzycy. Do leków tych należą zwłaszcza przeciwpsychotyczne środki drugiej generacji (głównie klozapina i olanzapina), a także lit. Z tego powodu u chorego na cukrzycę lub z czynnikami ryzyka cukrzycy (otyłość, nadciśnienie tętnicze, zaburzenia lipidowe, obciążony wywiad rodzinny) powinno się wybierać leki o najmniejszym wpływie na gospodarkę węglowodanową. Jednocześnie należy wdrożyć odpowiednie monitorowanie terapii. Polega ono na kontroli masy ciała pacjenta, oznaczaniu glikemii na czczo, profilu lipidowego, pomiarach ciśnienia tętniczego co kilka miesięcy. Zaburzenia gospodarki węglowodanowej ujawniające się w trakcie leczenia stanowią wskazanie do zmiany leku oraz, często, do włączenia odpowiedniej terapii hipoglikemizującej.

Podsumowanie

W opisanym przypadku klinicznym zastosowany u chorego na cukrzycę węglan litu był przyczyną wystąpienia nerkopochodnej moczówki prostej. Następstwami istotnych zaburzeń wodno-elektrolitowych i hiperosmolalności były nasilenie dysfunkcji komórek beta trzustki i zmniejszenie sekrecji insuliny, a w konsekwencji ostre powikłanie cukrzycy — zespół hiperglikemiczno-hipermolalny. Przed włączeniem terapii litem należy rozważyć korzyści i ryzyko, a w razie konieczności jego stosowania powinno się zalecić najmniejszą skuteczną dawkę leku, najlepiej podawaną raz dziennie. Pacjent powinien otrzymać informację na temat możliwych działań niepożądanych (poliuria, zaburzenia gospodarki węglowodanowej i inne). Przed włączeniem terapii litem informację na temat obecności zaburzeń gospodarki węglowodanowych powinien mieć lekarz psychiatra, natomiast o fakcie włączenia terapii litem powinno się poinformować lekarza diabetologa.

PIŚMIENNICTWO

1. Polskie Towarzystwo Diabetologiczne. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2010. Diabet. Prakt. 2010; 11 (supl. A).
2. Reynolds G.P., Kirk S.L. Metabolic side effects of antipsychotic drug treatment — pharmacological mechanisms. Pharmacol. Ther. 2010; 125: 169–179.
3. Rybakowski J. Leki normotymiczne w różnych postaciach choroby afektywnej dwubiegunowej. Psychiatria 2007; 4: 1–7.
4. Martin A. Clinical management of lithium-induced poliuria. Hosp. Comm. Psychiatry 1993; 44: 427–428.
5. Botton R., Gaviria M., Battle D.C. Prevalence, pathogenesis, and treatment of renal dysfunction associated with chronic lithium therapy. Am. J. Kidney Dis. 1987; 10: 329–334.

6. Grünfeld J.P., Rossier B.C. Lithium nephrotoxicity revisited. *Nat. Rev. Nephrol.* 2009; 5: 270–276.
7. Kanno K., Sasaki S., Hirata Y. i wsp. Urinary excretion of aquaporin-2 in patients with diabetes insipidus. *N. Engl. J. Med.* 1995; 332: 1540–1545.
8. Gerich J., Penhos J.C., Gutman R.A., Recant L. Effect of dehydration and hyperosmolarity on glucose, free fatty acid and ketone body metabolism in the rat. *Diabetes* 1973; 22: 264–271.
9. Matz R. Hyperosmolar coma and lithium-induced diabetes insipidus. *Lancet* 1995; 346: 1428.
10. Cheetham T., Baylis P.H. Diabetes insipidus in children: pathophysiology, diagnosis and management. *Paediatr. Drugs* 2002; 4: 785–796.
11. Kortenoeven M.L., Li Y., Shaw S. i wsp. Amiloride blocks lithium entry through the sodium channel thereby attenuating the resultant nephrogenic diabetes insipidus. *Kidney Int.* 2009; 76: 44–53.
12. Bedford J.J., Weggery S., Ellis G. i wsp. Lithium-induced nephrogenic diabetes insipidus: renal effects of amiloride. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2008; 3: 1324–1331.
13. Azam H., Newton R.W., Morris A.D., Thompson C.J. Hyperosmolar nonketotic coma precipitated by lithium-induced nephrogenic diabetes insipidus. *Postgrad. Med. J.* 1998; 74: 39–41.
14. Report of a Meeting of Critical Care Physicians, Bowman Gray School of Medicine. Hyperosmolar coma due to lithium-induced diabetes insipidus. *Lancet* 1995; 346: 413–417.