

Pułapka w leczeniu cukrzycy: hipoglikemia

Michael J. Fowler, MD

Nota wydawcy

Artykuł stanowi piątą część z 8-częściowej serii będącej przeglądem podstaw opieki diabetologicznej dla kształcących się lekarzy. Ta seria jest uaktualnieniem 12-częściowej serii publikowanej na łamach *Clinical Diabetes* w latach 2006-2009. Artykuły z poprzedniej serii są dostępne pod adresem <http://clinical.diabetesjournals.org> oraz we wcześniejszych numerach *Diabetologii po Dyplomie*.

Jednym z etycznych filarów medycyny było zawsze hasło: „Po pierwsze nie szkodzić”. Posługując się lekami hipoglikemizującymi, akceptujemy jednak możliwość spowodowania szkody przez wywołanie hipoglikemii. Gdyby nie to działanie niepożądane, terapia tej choroby byłaby znacznie łatwiejsza zarówno dla chorych na cukrzycę, jak i ich lekarzy.

Do metod leczenia wpływających na wystąpienie hipoglikemii można zaliczyć bezpośrednią podaż insuliny, stymulację odpowiednimi lekami wydzielania insuliny przez komórki β trzustki, terapie zwiększające insulino-wrażliwość oraz hamujące wytwarzanie glukozy przez wątrobę. W terapiach modyfikujących metabolizm glukozy hipoglikemia jest istotnym potencjalnym działaniem niepożądanym, a w rzeczywistości najczęstszym działaniem niepożądanym leczenia cukrzycy.

Ważnym elementem praktyki klinicznej jest rozpoznawanie, leczenie i unikanie hipoglikemii. Hipoglikemia może stanowić nawet stan bezpośredniego zagrożenia życia i nie podlegać łatwo wstępnemu leczeniu. Lekarze zlecający leki hipoglikemizujące, takie jak np. insulina, powinni umieć określić przyczyny wystąpienia hipoglikemii oraz podjąć odpowiednie kroki zapobiegające jej postępowi.

Mechanizmy hipoglikemii

Hipoglikemia jest piątą Achillesową leczenia cukrzycy. Wielu autorów stale podkreśla, że jest czynnikiem ograniczającym skuteczność leczenia cukrzycy.¹⁻³ Redukcja stężeń glukozy w cukrzycy typu 1 i typu 2

zmniejsza ryzyko wystąpienia nefropatii, polineuropatii i retinopatii. Osiągnięcie mniejszych stężeń glukozy w cukrzycy typu 1 kojarzyło się z redukcją powikłań sercowo-naczyniowych. Gdyby nie hipoglikemia, wszyscy chorzy na cukrzycę mogliby łatwo kontrolować glikemię za pomocą odpowiednio dużych dawek insuliny lub leków doustnych.

Sprawa jednak nie przedstawia się tak łatwo. Leczenie cukrzycy, szczególnie intensywne, niesie ze sobą ryzyko nadmiernego zmniejszenia stężeń glukozy do poziomów hipoglikemii. Za ciężką hipoglikemię zwyczajowo uznaje się jej epizod wymagający w leczeniu pomocy innych osób.^{1,2} Intensywne metody leczenia cukrzycy zmniejszają ryzyko powikłań o charakterze mikroangiopatii, ale jednocześnie znacząco zwiększają ryzyko hipoglikemii, a czasami ciężkiej hipoglikemii.^{4,5} Ryzyko hipoglikemii wzrasta wraz z mniejszym średnim stężeniem glukozy uzyskanym w trakcie leczenia cukrzycy.^{1,3,5} Chorzy ściśle i rygorystycznie przestrzegający zaleceń redukujących stężenia glukozy są potencjalnie najbardziej zagrożeni skutkami hipoglikemii.

Omawiając problem należy przede wszystkim zrozumieć prawidłową reakcję organizmu na hipoglikemię. U chorych bez cukrzycy lub chorych na cukrzycę z zachowanymi mechanizmami obronnymi przed hipoglikemią, odpowiedź na nią przebiega w sposób zorganizowany i włączane są kolejne mechanizmy obronne.

Pierwszą barierą chroniącą przed hipoglikemią jest spadek wydzielania insuliny, determinowany głównie stężeniem gluko-

zy otaczającym komórki β trzustki (również inne czynniki mogą brać w tym udział). W prawidłowej sytuacji duże stężenia glukozy zwiększają wydzielanie insuliny w trzustce. W przeciwieństwie do tego wydzielanie insuliny maleje przy osiągnięciu małych prawidłowych stężeń glukozy, tj. przy jej stężeniach wynoszących około 80 mg/dl. Małe stężenia insuliny sprzyjają wzrostowi syntezy i wydzielania glukozy, jaki zachodzi w wątrobie i nerkach, co zapobiega dalszemu obniżeniu glikemii.

Drugą barierą chroniącą przed hipoglikemią jest układ neuroendokrynnny. Przy malejących dalej stężeniach glukozy do poziomów łagodnej hipoglikemii (65-70 mg/dl) obserwuje się wzrost wydzielania glukagonu z komórek α trzustki i adrenaliny z rdzenia nadnerczy. Glukagon zwiększa stężenia glukozy przez wzrost jej wytwarzania w wątrobie w procesach glukoneogenezy i glikogenolizy. Adrenalina stymuluje wytwarzanie glukozy przez wątrobę i nerki, a jednocześnie zmniejsza jej zużycie przez tkanki obwodowe.

Aktywacja układu współczulno-nadnerczowego i inne elementy aktywacji neuroendokrynnnej odpowiedzialne są za wystąpienie takich objawów, jak tachykardia, niepokój, lęk, zwężenie naczyń. Są to objawy, na podstawie których chorzy uczą się rozpoznawać hipoglikemię. W odpowiedzi na hipoglikemię zwiększa się wydzielanie hormonu wzrostu i kortyzolu, które pośrednio zwiększają przez dłuższe okresy stężenia glukozy. Hormony te spełniają mniejszą rolę w szybkiej normalizacji stężeń glukozy.

W przypadku dalszego zmniejszania się stężeń glukozy do wartości około 50 mg/dl pojawiają się objawy neuroglikopenii. Do tych objawów, wynikających ze zmniejszonego dostarczenia glukozy do mózgu i innych obszarów tkanki nerwowej, można zaliczyć zaburzenia funkcji poznawczych, splątanie, letarg, aż do drgawek i utraty świadomości. Stopień reakcji

na hipoglikemię zależy od wielkości spadku stężeń glukozy, a nie jej tempa.^{1,2}

Jednym z potencjalnych niebezpieczeństw związanych z hipoglikemią, zwłaszcza jej ciężką postacią, jest ryzyko uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego. Na szczęście trwałe uszkodzenie mózgu po hipoglikemii jest rzadkim zjawiskiem. W modelach eksperymentalnych z naczelnymi do wywołania trwałego uszkodzenia mózgu niezbędne były stężenia glukozy <20 mg/dl utrzymywane przez kilka godzin.⁶

U chorych na cukrzycę typu 1 i typu 2 hipoglikemia może wystąpić w odpowiedzi na jakiegokolwiek formy leczenia hipoglikemizującego. Na hipoglikemię, z kilku powodów, szczególnie podatni są chorzy na cukrzycę typu 1. Substytucja insuliny egzogennej w cukrzycy typu 1, w celu regulacji metabolizmu glukozy, oznacza, że pierwsza linia obrony, tj. spadek wydzielania insuliny, jest niemożliwa. W warunkach fizjologicznych (szczególnie w okresie poposiłkowym) wydzielanie insuliny jest ściśle kontrolowanym procesem, opartym na ciągłym monitorowaniu stężeń glukozy przez organizm. W przypadku stosowania egzogennej insuliny w celu kontroli hiperглиkემii brakuje mechanizmów dostosowujących na bieżąco dostępność insuliny, jak w przypadku prawidłowo funkcjonującego organizmu.

W tej sytuacji chorzy starają się precyzyjnie dostosować dostępność dla tkanek insuliny podawanej podskórnie do przewidywanych zmian stężeń glukozy we krwi. Nawet w warunkach badań klinicznych jest to bardzo trudne do osiągnięcia. Dodatkowo chorzy na cukrzycę typu 1, w odróżnieniu od chorych na cukrzycę typu 2, są całkowicie pozbawieni endogennej insuliny, zachowując przy tym większą insulinowrażliwość. Zauważa to, w tej grupie chorych, zakres bezpiecznego dawkowania insuliny. Terapia cukrzycy jest w związku z tym często zniechęcającym wyzwaniem.

Dodatkowo podatność na hipoglikemię u chorych na cukrzycę typu 1 zwiększa fakt upośledzonego wydzielania glukagonu w odpowiedzi na hipoglikemię. W warunkach fizjologicznych wydzielanie glukagonu regulowane jest przez stężenie glukozy w naczyniach tętniczych trzustki, wpływ układu nerwowego oraz lokalne wydzielanie insuliny przez komórki trzustki. Udział poszczególnych czynników w wydzielaniu glukagonu nie został jednak jasno określony.

Dodatkowo w ustalonej już cukrzycy typu 1 upośledzone zostaje również wydzielanie adrenaliny, co może być spowodowane wcześniej występującymi

epizodami hipoglikemii. Jak odnotowano wcześniej, chorzy uczą się rozpoznawać epizody hipoglikemii przez rozpoznawanie objawów wywołanych przez adrenalinę. Upośledzone wydzielanie adrenaliny zmniejsza tym samym świadomość wystąpienia hipoglikemii oraz szanse jej ustąpienia. Rozwijająca się neuropatia autonomiczna może w jeszcze większym stopniu upośledzić wydzielanie adrenaliny. U chorych na cukrzycę typu 1 do uruchomienia wydzielania adrenaliny niezbędny jest większy stopień hipoglikemii. Łącząc te fakty w scenariusz kliniczny dla chorych na cukrzycę typu 1, można mówić o załamaniu drugiej bariery ochronnej i zwiększonej podatności tych chorych na hipoglikemię.^{1,2}

Chorych na cukrzycę typu 2, przynajmniej na początku, cechuje mniejsza podatność na hipoglikemię. Wydzielanie glukagonu nie jest początkowo upośledzone. W miarę zmniejszania się wydzielania insuliny u chorych na cukrzycę typu 2, podobnie jak u chorych na cukrzycę typu 1, zmniejsza się również wydzielanie glukagonu. Również wydzielanie adrenaliny, w sytuacji powtarzających się hipoglikemii u chorych na cukrzycę typu 2, zostaje upośledzone. Problem hipoglikemii u chorych na cukrzycę typu 2, w miarę narastającego niedoboru insuliny, zaczyna nabierać takiego samego charakteru jak w cukrzycy typu 1.

Nieświadomość hipoglikemii

W przypadku zaburzonych kontregulacyjnych mechanizmów hipoglikemii i wydzielania adrenaliny świadomość jej wystąpienia i możliwość przeciwdziałania są wyraźnie upośledzone. Z taką sytuacją mamy do czynienia w wieloletniej cukrzycy, zwłaszcza u chorych na cukrzycę typu 1. Jak wspomniano wcześniej, początkowymi objawami ostrzegającymi przed hipoglikemią są niepokój, lęk i drżenie spowodowane bezpośrednio wydzielaniem adrenaliny. Bez nich wielu chorych nie doświadcza wstępnych sygnałów aż do momentu rozwoju objawów neuroglykopenii, które mogą być szczególnie niebezpieczne podczas prowadzenia samochodu, obsługi maszyn lub znajdowania się w sytuacji potencjalnego zagrożenia. Unikanie hipoglikemii przez kilka tygodni może pomóc zwiększyć jej świadomość.²

Leczenie hipoglikemii

Kluczowym elementem opieki nad chorym na cukrzycę jest nauka rozpoznawania objawów hipoglikemii i jej leczenia. W przypadku wystąpienia objawów hipo-

glikemii chorzy powinni wykonać pomiar stężenia glukozy za pomocą glukometru. Jeżeli zmierzone stężenie wynosi <70 mg/dl, powinni spożyć 15-20 g węglowodanów. Oznacza to wypicie szklanki soku pomarańczowego lub jabłkowego, przyjęcie 3 lub 4 tabletek glukozy lub spożycie innych form łatwo przyswajalnych węglowodanów. Należy zauważyć, że spożycie białka nie chroni przed hipoglikemią, a spożycie słodkich przekąsek bogatych w tłuszcze (takich jak lody i wyroby cukiernicze) może opóźnić wchłanianie węglowodanów. Preferowanym remedium na hipoglikemię jest więc czysta glukoza.

Po 15 minutach chory powinien ponownie skontrolować stężenie glukozy, aby sprawdzić, czy się znormalizowało. W przypadku, gdy stężenie glukozy nadal pozostaje małe, chory powinien spożyć dodatkowo 15-20 g węglowodanów.

Należy uświadomić sobie fakt, że podana podskórnie insulina lub leki zwiększające jej wydzielanie mogą, po wstępnej poprawie, spowodować nawrót hipoglikemii.⁸ Chorzy mimo to powinni unikać nadmiernego spożycia węglowodanów, ponieważ może ono prowadzić do znacznej hiperglikemii z „odbicia”.

Chorzy podczas ciężkiego epizodu hipoglikemii mogą być splątani, pobudzeni, niewspółpracujący, apatyczni lub nawet nieprzytomni. Z tego powodu wymagają pomocy innych osób. W takiej sytuacji powinien być dostępny i użyty zestaw do leczenia hipoglikemii. Glukagon w ampułkostrzykawkach znajdujących się w takim zestawie, dostępnym w sprzedaży, może zostać podany choremu przez członków rodziny, przyjaciół lub opiekunów. Chorzy zagrożeni epizodami ciężkiej hipoglikemii powinni posiadać glukagon do wstrzyknięcia, a członkowie ich rodzin lub opiekunowie muszą być przeszkoleni w jego podawaniu.⁸

Prewencja hipoglikemii

Chorzy z epizodami ciężkiej hipoglikemii z powodu jej nieświadomości mogą odzyskać częściowo kontrolę jej objawów, jeśli w leczeniu zaakceptują wyższe stężenia glukozy przez kilka tygodni.² Systemy ciągłego monitorowania glikemii, dostępne komercyjnie, mogą również ograniczyć jej wahania. Nie wykazano jednak do tej pory, aby posługiwanie się nimi zmniejszało ryzyko ciężkiej hipoglikemii.

Rozpoznanie przyczyny hipoglikemii jest tak samo ważne jak jej leczenie. Do przyczyn jej wystąpienia można zaliczyć wysiłek fizyczny, zmniejszony apetyt, nieprawidłowe podanie insuliny lub leków doustnych lub inne przyczyny. Nawracają-

ce epizody hipoglikemii mogą wskazywać na niedoczynność kory nadnerczy, szczególnie u chorych z autoimmunologicznymi schorzeniami, takimi jak cukrzyca typu 1. Niezbędna jest wnikliwa analiza wzoru i przyczyn epizodów hipoglikemii, co pozwoli odpowiednio dostosować schemat terapeutyczny, a także zaplanować dalsze postępowanie w przeciwdziałaniu hipoglikemii.

Chorych należy również poinformować o sytuacjach sprzyjających występowaniu hipoglikemii, takich jak zwiększona aktywność fizyczna. Dzięki temu mogą zaplanować zmniejszenie intensywności leczenia w okresie aktywności fizycznej lub przed jej podjęciem spożyć dodatkową ilość węglowodanów. Chorzy obciążeni zwiększonym ryzykiem hipoglikemii powinni kontrolować stężenia glukozy przed jazdą samochodem lub rozpoczęciem obsługi maszyn, takich jak np. kosiarka do trawy lub maszyny w miejscu pracy.

Zastosowanie w leczeniu analogów długodziałających insuliny może lepiej stabilizować stężenie glukozy i w ten sposób zmniejszać ryzyko wystąpienia hipoglikemii, zwłaszcza jej łagodnych postaci.^{10,11} Przystawienie chorego z leczenia konwencjonalnymi insulinami (NPH i krótkodziałająca insulina ludzka) na schemat terapii typu insulina podstawowa/bolus z użyciem analogów insuliny może zmniejszyć ryzyko epizodów łagodnej hipoglikemii. Nie wszystkie jednak badania potwierdziły powyższą zależność. Co więcej, ryzyko ciężkiej hipoglikemii nie różniło się w kilku badaniach porównujących schematy leczenia oparte na analogach insuliny z opartymi na insulinach konwencjonalnych.^{11,12} Analogi insuliny są ponadto droższe w porównaniu z insulinami krótkodziałającymi i preparatami insuliny ludzkiej.

Leczenie pompą insulinową zapewnia podawanie bardzo małych dawek insuliny i zmienne dostosowanie dawek insuliny

podstawowej. Wobec powyższego leczenie za pomocą pompy insulinowej może zmniejszać ryzyko wystąpienia hipoglikemii u chorych na cukrzycę typu 1. Potwierdziło to kilka badań klinicznych,¹¹ jednak posługiwanie się pompą wymaga większego aktywnego zaangażowania się chorego i dlatego nie jest to metoda możliwa do zastosowania u wszystkich. Wiąże się ponadto z dodatkowymi kosztami: do kilku tysięcy dolarów za samą pompę i comiesięczne opłaty za elementy wymienne.^{11,13}

Podsumowanie

Celem leczenia cukrzycy jest normalizacja stężeń glukozy, bez nadmiernego ich zmniejszenia. Praktycznie należy liczyć się z faktem, że każda terapia hipoglikemizująca może spowodować hipoglikemię.

Hipoglikemia jest powikłaniem leczenia stanowiącym potencjalne zagrożenie dla życia, pozostaje też istotną przyczyną chorobowości i śmiertelności, szczególnie u chorych leczonych insuliną. Lekarze muszą być świadomi możliwości jej wystąpienia. Ryzyko hipoglikemii powinno być uwzględnione w momencie podejmowania lub modyfikowania leczenia cukrzycy.

Chorych należy edukować w zakresie rozpoznawania, leczenia, ale również zapobiegania epizodom hipoglikemii. Tak rozumiane podejście do leczenia pozwoli zoptymalizować kontrolę glikemii, a jednocześnie zminimalizować ryzyko skutków zdrowotnych łagodnej i ciężkiej hipoglikemii.

Clinical Diabetes, Vol. 29, No 1, 2011, p. 36.
The Diabetes Treatment Trap: Hypoglycemia.

Piśmiennictwo

1 Cryer PE: Hypoglycaemia: the limiting factor in the glycaemic management of type I and type II diabetes. *Diabetologia* 45:937–948, 2002

2 Cryer PE, Davis SN, Shamon H: Hypoglycemia in diabetes. *Diabetes Care* 26:1902–1912, 2003

3 Havlin CE, Cryer PE: Hypoglycemia: the limiting factor in the management of insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Educ* 14:407–411, 1988

4 DCCT Research Group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 329:977–986, 1993

5 U.K. Prospective Diabetes Study Group: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 352:837–853, 1998

6 Cryer PE: Hypoglycemia, functional brain failure, and brain death. *J Clin Invest* 117:868–870, 2007

7 Segel SA, Paramore DS, Cryer PE: Hypoglycemia-associated autonomic failure in advanced type 2 diabetes. *Diabetes* 51:724–733, 2002

8 American Diabetes Association: Standards of medical care in diabetes—2010. *Diabetes Care* 33 (Suppl. 1):S11–S61, 2010

9 Garg S, Zisser H, Schwartz S, Bailey T, Kaplan R, Ellis S, Jovanovic L: Improvement in glycemic excursions with a transcutaneous, real-time continuous glucose sensor: a randomized controlled trial. *Diabetes Care* 29:44–50, 2006

10 Home P, Bartley P, Russell-Jones D, Hanaire-Broutin H, Heeg JE, Abrams P, Landin-Olsson M, Hylleberg B, Lang H, Draeger E: Insulin detemir offers improved glycemic control compared with NPH insulin in people with type 1 diabetes: a randomized clinical trial. *Diabetes Care* 27:1081–1087, 2004

11 Pickup JC, Renard E: Long-acting insulin analogs versus insulin pump therapy for the treatment of type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 31 (Suppl. 2):S140–S145, 2008

12 Raskin P, Klaff L, Bergenstal R, Halle JB, Donley D, Mecca T: A 16-week comparison of the novel insulin analog insulin glargine (HOE 901) and NPH human insulin used with insulin lispro in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 23:1666–1671, 2000

13 Hunger-Dathe W, Braun A, Muller UA, Schiel R, Fomerling M, Risse A: Insulin pump therapy in patients with type 1 diabetes mellitus: results of the Nationwide Quality Circle in Germany (ASD) 1999–2000. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 111:428–434, 2003

Michael J. Fowler, MD, jest profesorem nadzwyczajnym medycyny w Division of Diabetes, Endocrinology, and Metabolism, Vanderbilt Eskind Diabetes Clinic przy Vanderbilt University Medical Center w Nashville, Tennessee, a także jednym z redaktorów Clinical Diabetes.