

Hipoglikemia

Michael J. Fowler, MD

Nota wydawcy

Artykuł stanowi ósmą część z 12-częściowej serii będącej przeglądem podstaw opieki diabetologicznej dla kształcących się lekarzy w trakcie specjalizacji. Poprzednie artykuły z tej serii dostępne są pod adresem <http://clinical.diabetesjournals.org> oraz we wcześniejszych numerach Diabetologii po Dyplomie.

Jedną z podstawowych zasad praktyki medycznej jest nie szkodzić. Leczenie pacjentów lekami przeciwcukrzycowymi związane jest jednak ze znaczącym ryzykiem uszczerbku na zdrowiu w postaci hipoglikemii. Gdyby nie to powikłanie, leczenie cukrzycy byłoby znacznie prostsze.

Wiele schematów leczenia wymaga zastosowania insuliny bezpośrednio (insulina we wstrzyknięciach) lub pośrednio (zwiększając wydzielanie insuliny z komórek trzustki i wrażliwość na insulinę lub hamując wątrobowe wytwarzanie glukozy). Kiedy wydzielanie endogennej insuliny jest upośledzone, hipoglikemia zawsze jest potencjalnym, a w rzeczywistości najczęstszym, działaniem niepożądanym leczenia cukrzycy.

Istotne jest więc zidentyfikowanie, leczenie, a także unikanie umiarkowanych i ciężkich powikłań hipoglikemicznych terapii przeciwcukrzycowej. Te powikłania mogą być niebezpieczne dla życia i odporne na wstępne leczenie. Z tego powodu niezmiernie ważne jest, aby lekarze przepisujący leki przeciwcukrzycowe, takie jak insulina, umieli zidentyfikować przyczyny tych działań niepożądanych i zahamować je, zanim dojdzie do ich progresji.

Mechanizm powstania hipoglikemii

Hipoglikemia jest pod wieloma względami piętą Achillesową terapii przeciwcukrzycowej. Autorzy publikacji medycznych słusznie zauważają, że hipoglikemia stanowi czynnik ograniczający w leczeniu cukrzycy.^{1,3} Wykazano, że redukcja wartości glikemii u chorych na cukrzycę typu 1 lub 2

przyczynia się do zmniejszenia ryzyka rozwoju powikłań ze strony nerek, nerwów i siatkówki. Niższe wartości glikemii związane są także ze zmniejszeniem częstości występowania chorób sercowo-naczyniowych wśród chorych na cukrzycę typu 1. Gdyby nie hipoglikemia, każdy chory na cukrzycę mógłby zapewne bez problemu kontrolować cukrzycę, stosując wyższe dawki doustnych leków hipoglikemizujących lub insuliny.

Sytuacja wygląda jednak inaczej. Leczenie cukrzycy, zwłaszcza intensywne, niesie ze sobą niebezpieczeństwo nadmiernego obniżenia stężenia glukozy we krwi i ciężkiej hipoglikemii. Terminem ciężka hipoglikemia określa się zazwyczaj epizod hipoglikemii, podczas którego pacjent wymaga pomocy osób trzecich.^{1,2} Bardziej intensywne kontrole glikemii wiąże się ze zmniejszeniem częstości występowania powikłań mikronaczyniowych cukrzycy, ale także w znacznym stopniu zwiększa ryzyko hipoglikemii, często ciężkiej.^{4,5} Ryzyko hipoglikemii jest tym większe, im niższe są średnie wartości glikemii.^{1,3,5} Z tego powodu chorzy, którzy wykazują się lepszą współpracą z lekarzem lub są bardziej biegli w stosowaniu swoich leków hipoglikemizujących, mogą znajdować się w grupie największego ryzyka wystąpienia hipoglikemii.

Omawiając zagadnienie hipoglikemii, należy po pierwsze starać się zrozumieć fizjologiczną odpowiedź organizmu na obniżone stężenia glukozy. W przypadku osób bez cukrzycy lub chorych na cukrzycę z zachowanymi tymi mechanizmami odpowiedzi na hipoglikemię zazwyczaj rozwija się stopniowo.

Pierwszą barierą tej ochrony przeciwhipoglikemicznej jest zmniejszone wydzielanie insuliny, zależne przede wszystkim od stężenia glukozy w otoczeniu komórek β (mimo iż mogą tu odgrywać rolę także inne czynniki). W warunkach prawidłowych wysokie wartości glikemii powodują wyrzut dużej ilości insuliny z niezmienionej trzustki. Odwrotnie, wydzielanie insuliny zmniejsza się i jest niskie wtedy, gdy stężenie glukozy u danej osoby zmniejsza się do wartości prawidłowych, około 80 mg/dl we krwi żyłnej. Niskie stężenia insuliny stymulują wzrost wątrobowego i nerkowego wytwarzania glukozy, aby przeciwdziałać postępującemu spadkowi jej stężenia.

Układ neurohormonalny stanowi drugą barierę chroniącą przed hipoglikemią. Jeśli stężenie glukozy nadal spada, przy średnio nasilonej hipoglikemii (około 60-70 mg/dl), z komórek β trzustki wydzielany jest glukagon, a z rdzenia nadnerczy adrenalina. Glukagon podnosi stężenie glukozy przez stymulowanie wątrobowego wytwarzania glukozy w mechanizmie glikogenolizy i glukoneogenezy. Adrenalina wydzielana z rdzenia nadnerczy także stymuluje wątrobowe i nerkowe wytwarzanie glukozy i przyczynia się do zmniejszenia spalania glukozy w tkankach obwodowych.

Aktywacja układu współczulnego, nadnerczy i innych przekaźników neuroendokrynnych może też powodować rozwój tachykardii, uczucie niepokoju, lęku i skurcz naczyń. Większość chorych uczy się rozpoznawać te sygnały jako objawy hipoglikemii. W takich sytuacjach obserwuje się także zwiększone uwalnianie kortyzolu i hormonu wzrostu. Obydwa hormony pośrednio mogą prowadzić do zwiększenia stężenia glukozy w dłuższym czasie, a skutek ich działania jest mniej istotny w sytuacji ostrej hipoglikemii.

Jeśli stężenie glukozy nadal spada do wartości około 50 mg/dl, zazwyczaj dochodzi do wystąpienia objawów neurogli-

kopenii. Wynikają one z niedostatecznego zaopatrzenia mózgu i innych tkanek w glukozę i zazwyczaj obejmują takie objawy, jak uczucie gorąca i zaburzenia poznawcze, np. splątanie i sennaść. Te objawy mogą rozwinąć się w poważniejsze, takie jak drgawki i utrata świadomości. Stopień odpowiedzi organizmu na hipoglikemię zależy raczej od wielkości hipoglikemii niż szybkości obniżania się stężenia glukozy.^{1,2}

Jednym z potencjalnych zagrożeń w przypadku hipoglikemii, zwłaszcza ciężkiej, jest ryzyko uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego. Trwałe uszkodzenie układu nerwowego w wyniku hipoglikemii należy na szczęście do rzadkości. W warunkach laboratoryjnych stwierdzono, że dopiero stężenie glukozy <20 mg/dl, trwające kilka godzin może prowadzić do trwałego uszkodzenia układu nerwowego.⁶

Teoretycznie do rozwoju hipoglikemii może dojść w przebiegu terapii lekami z każdej ze stosowanych grup i to zarówno u chorych na cukrzycę typu 1, jak i 2. Chorzy na cukrzycę typu 1 są szczególnie podatni na hipoglikemię z kilku powodów. Stosowanie insuliny egzogennej do regulacji wartości glikemii uniemożliwia działanie podstawowego mechanizmu obronnego organizmu przed hipoglikemią: zmniejszenia wytwarzania endogennej insuliny. W stanie prawidłowym wytwarzanie insuliny (szczególnie poposiłkowej) jest procesem bardzo ściśle kontrolowanym przez ciągle monitorowanie stężenia glukozy przez organizm. Leczenie hiperglikemii insuliną sprawia, że nie występuje mechanizm regulujący i możliwość dostosowania wydzielania insuliny z minuty na minutę, jak to przebiega w ludzkim organizmie. Chorzy próbują precyzyjnie dostosować prędkość przenikania insuliny do krwioobiegu do zmian stężenia glukozy we krwi, stosując wstrzyknięcia podskórne, co nawet w warunkach laboratoryjnych jest często trudne do osiągnięcia. Co więcej, chorzy na cukrzycę typu 1 cierpią na całkowity brak insuliny endogennej i wydają się charakteryzować większą insulinowrażliwością niż chorzy na cukrzycę typu 2, tak więc w ich przypadku granica błędu dla dawkowania insuliny jest znacznie mniejsza. Ta sytuacja sprawia, że leczenie insuliną jest prawdziwym wyzwaniem.

Ryzyko hipoglikemii u chorych na cukrzycę typu 1 jest także potęgowane, na drodze bliżej nieznanymi mechanizmami przez upośledzone wydzielanie glukagonu w odpowiedzi na hipoglikemię. W warunkach prawidłowych wydzielanie glukagonu wydaje się zależeć od kaskady interakcji stężenia glukozy w tętnicach za-

opatrujących wyspy trzustkowe, pobudzenia nerwowego oraz miejscowego wydzielania insuliny z komórek β . Rzeczywiste znaczenie tych czynników nie jest jednak do końca zdefiniowane.

U chorych na cukrzycę typu 1 dodatkowo zmniejszone jest wydzielanie adrenaliny, prawdopodobnie w wyniku wcześniejszych hipoglikemii. Jak to uprzednio omówiono, większość chorych uczy się rozpoznawać objawy hipoglikemii dzięki sygnałom wywołanym przez adrenalinę, a więc upośledzenie wydzielania adrenaliny w odpowiedzi na hipoglikemię może prowadzić zarówno do upośledzenia powrotu do normy, jak i zaburzenia odczuwania hipoglikemii. Zmniejszone wydzielanie adrenaliny może być jeszcze bardziej zaburzone przez występującą w tej grupie chorych dysfunkcję układu autonomicznego. U chorych na cukrzycę typu 1 do wyzwolenia wyrzutu adrenaliny niezbędne są niższe wartości hipoglikemii.

Powyższe fakty przedstawiają mechanizm, w jakim dochodzi do uszkodzenia kolejnej bariery chroniącej przed hipoglikemią, co odpowiada za zwiększenie podatności na rozwój hipoglikemii u tych chorych.^{1,2}

Chorzy na cukrzycę typu 2 są w mniejszym stopniu zagrożeni rozwojem hipoglikemii, przynajmniej na początku choroby. Wstępnie wydaje się, że wydzielanie glukagonu w odpowiedzi na hipoglikemię nie jest u nich upośledzone. Wraz z postępem niedoboru insuliny także u nich zaczyna dochodzić do upośledzenia wydzielania glukagonu, podobnego do obserwowanego u chorych na cukrzycę typu 1. U chorych na cukrzycę typu 2, którzy doświadczyli wcześniej epizodów hipoglikemii, wydzielanie adrenaliny w odpowiedzi na hipoglikemię także jest upośledzone. Wraz z postępującym niedoborem insuliny w cukrzycy typu 2 zwiększa się podobieństwo jej klinicznej odpowiedzi na hipoglikemię do reakcji obserwowanej w cukrzycy typu 1.^{1,2,7}

Nieświadomość hipoglikemii

Jeśli u pacjenta dochodzi do upośledzenia wydzielania adrenaliny i innych reakcji w odpowiedzi na hipoglikemię, jego możliwość odczuwania i zdolność do zwalczania hipoglikemii jest zaburzona. Tak jest w przypadku wielu chorych na długo trwającą cukrzycę, szczególnie typu 1. Jak to już wcześniej opisywano, pierwszymi objawami hipoglikemii są często niepokój, lęk i drżenie, które są bezpośrednim wynikiem wydzielania adrenaliny. Bez tych objawów adrenergicznych wielu chorych nie

odbiera sygnałów ostrzegawczych hipoglikemii aż do momentu rozwinięcia objawów neuroglikopenii, które mogą być szczególnie niebezpieczne u osób prowadzących pojazdy mechaniczne lub obsługujących urządzenia, lub też w innych niebezpiecznych sytuacjach. Unikanie hipoglikemii przez kilka tygodni może poprawić zdolność świadomego odczuwania jej objawów.²

Leczenie hipoglikemii

Kluczowym elementem opieki diabetologicznej jest nauczanie pacjenta sposobów rozpoznawania i leczenia hipoglikemii. Kiedy pacjenci odczuwają omówione powyżej objawy, powinni dokonać pomiaru glikemii. Jeśli wynik wskazuje na stężenie <70 mg/dl powinni spożyć 15-20 g węglowodanów. Na przykład szklanekę soku jabłkowego lub pomarańczowego, trzy lub cztery dostępne w handlu tabletki glukozy lub inne formy łatwo dostępnych węglowodanów. Należy zauważyć, że spożywanie białek nie jest skutecznym sposobem leczenia hipoglikemii, a spożycie słodkiej przekąski, która dodatkowo jest bogata w tłuszcze (takiej jak lody lub krem), może doprowadzić do opóźnienia wchłaniania węglowodanów. Preferowanym sposobem leczenia hipoglikemii jest stosowanie czystej glukozy.

Pacjenci powinni sprawdzić ponownie stężenie glukozy w surowicy po 15 minutach, aby potwierdzić, czy wartości glikemii powróciły do normy. Jeśli stężenie glukozy nadal jest niskie, powinni spożyć kolejne 15-20 g węglowodanów. Należy pamiętać, że wstrzyknięta insulina lub leki zwiększające wydzielanie insuliny endogennej mogą w dalszym ciągu działać i sprzyjać nawrotom hipoglikemii po wstępnej poprawie, a więc chorzy powinni być tego świadomi.⁸ Chorzy powinni przy tym unikać jednak spożywania bardzo dużych ilości węglowodanów, gdyż może się to stać przyczyną znacznego stopnia hiperglikemii z odbicia.

W trakcie ciężkiej hipoglikemii chorzy mogą być splątani, agresywni, senni lub nieprzytomni, a przez to wymagać opieki osób trzecich. W takiej sytuacji w celu podniesienia stężenia glukozy należy zastosować awaryjny zestaw do podawania glukagonu. Takie zestawy są powszechnie dostępne, a wiele z nich może być podawane przez członków rodziny, przyjaciół lub opiekunów. Pacjenci pozostający w grupie istotnego ryzyka ciężkiej hipoglikemii powinni posiadać taki zestaw, a członkowie ich rodzin i opiekunowie być przeszkoleni w zakresie jego prawidłowego zastosowania.⁸

Zapobieganie hipoglikemii

Chorzy, którzy doświadczyli ciężkiej hipoglikemii ze względu na nieświadomość jej objawów, mogą odzyskać nieco zdolność ich odczuwania, jeśli przez kilka tygodni będą unikać epizodów hipoglikemii, a docelowe wartości glikemii zostaną ustawione na wyższym poziomie.² Zapobieganie wahaniom glikemii mogą także wspomóc ogólnodostępne urządzenia do ciągłego jej pomiaru.⁹ Jak dotąd, nie wykazano definitywnie, aby te urządzenia obniżały ryzyko wystąpienia ciężkiej hipoglikemii.

Prawdopodobnie równie istotne jak leczenie hipoglikemii jest zidentyfikowanie przyczyny jej wystąpienia. Chorzy leżący z powodu hipoglikemii mogą doświadczyć spadku stężenia glukozy w wyniku zwiększonej aktywności fizycznej, zmniejszonego apetytu, nieprawidłowego dawkowania insuliny lub doustnych leków hipoglikemizujących, lub z innych przyczyn. Nawracające epizody hipoglikemii mogą być wykładnikiem niewydolności nadnerczy, szczególnie wśród chorych z rozpoznaną wcześniej chorobą autoimmunologiczną, taką jak cukrzyca typu 1. Należy zebrać dokładny wywiad w celu dokonania analizy przyczyny i charakteru hipoglikemii, aby odpowiednio dostosować

terapię lub przeprowadzić dalsze badania, które mogą ułatwić zapobieganie występowaniu epizodów hipoglikemii w przyszłości.

Pacjenci powinni być także przeszkoleni w zakresie rozpoznawania sytuacji, które sprawiają, że znajdują się oni w grupie zwiększonego ryzyka hipoglikemii, takich jak intensywne ćwiczenia lub zwiększona aktywność fizyczna. W tych sytuacjach mogą zmniejszyć intensywność terapii cukrzycy lub spożyć dodatkową porcję węglowodanów, aby zapobiec hipoglikemii, zanim ona nastąpi. Pacjenci pozostający w grupie ryzyka istotnej hipoglikemii powinni także wiedzieć o konieczności sprawdzania stężenia glukozy przed prowadzeniem samochodu lub obsługiwaniem urządzeń.

Stosowanie nowych, długo działających analogów insuliny może pomóc w stabilizacji stężenia glukozy, a dzięki temu zmniejszeniu ryzyka hipoglikemii, szczególnie umiarkowanych.^{10,11} Przystąpienie chorych z konwencjonalnych schematów leczenia, z użyciem insuliny NPH, na bardziej fizjologiczne, oparte na stosowaniu insuliny podstawowej (bazowej) i przedposiłkowych wstrzyknięć analogów insuliny może przyczynić się do zmniejszenia ryzyka wystąpienia

umiarkowanej hipoglikemii. Należy zauważyć, że nie wszystkie badania udowodniły ten związek, a ponadto ryzyko ciężkiej hipoglikemii w badaniach porównujących nowe analogi insuliny i insuliny konwencjonalne się nie zmieniło.^{11,12} Analogi insuliny są poza tym znacząco droższe niż insuliny NPH.

Przewaga pomp insulinowych polega zarówno na dostarczaniu bardzo małych dawek insuliny, jak i zróżnicowaniu przepływu podstawowego. Dzięki temu pozwalają one na dalszą redukcję ryzyka hipoglikemii w grupie chorych na cukrzycę typu 1. Kilka badań sugeruje możliwość redukcji ryzyka hipoglikemii dzięki zastosowaniu pomp insulinowych,¹¹ ale należy zauważyć, iż wymagają one wiele pracy przy skomplikowanej obsłudze, a przez to nie wydają się odpowiednie dla każdego chorego. Pompy są ponadto bardzo kosztowne, ich cena dochodzi do kilku tysięcy dolarów za samą pompę, przy czym co miesiąc pacjent musi dokupić dodatkowe oprzyrządowanie.^{11,13}

Celem leczenia cukrzycy jest normalizacja stężenia glukozy bez nadmiernego obniżenia glikemii. Teoretycznie każdy rodzaj leczenia cukrzycy może przyczynić się do rozwinięcia hipoglikemii. Hi-

poglikemia jest potencjalnie groźnym dla życia powikłaniem leczenia cukrzycy i stanowi istotną przyczynę zachorowalności i śmiertelności, zwłaszcza w grupie chorych leczonych insuliną. Dlatego też lekarze powinni być świadomi jej występowania. Ryzyko wystąpienia hipoglikemii powinno być brane pod uwagę przy rozpoczynaniu czy intensyfikacji leczenia cukrzycy. Należy uczyć chorych rozpoznawania objawów hipoglikemii, sposobów jej leczenia, a także metod zapobiegania. Takie środki ostrożności powinny umożliwić lekarzom optymalizację kontroli glikemii oraz minimalizowanie ryzyka wystąpienia umiarkowanej do ciężkiej hipoglikemii.

Clinical Diabetes, Vol. 26, No. 4, 2008, p. 170.
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 mellitus. *N Engl J Med* 329:977–986, 1993

5 UKPDS 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—2008 [Position Statement]. *Diabetes Care* 31 (Suppl. 1):S12–S54, 2008

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 JP, 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, w Vanderbilt University Medical Center w Nashville, Tenn. Jest także jednym z redaktorów Clinical Diabetes.