

# Zespół nocnego objadania się wywołany przez zolpidem – wykryty dzięki metodzie ciągłego pomiaru glukozy – przyczyną istotnej hiperglikemii u chorego na cukrzycę typu 1

Howard Zisser, MD, Sylvia C. Rivera, MD, Jennifer Lane, BS

Clinical Diabetes 2013;31(3):133-135

## OPIS PRZYPADKU

Pacjent jest 36-letnim samotnym mężczyzną rasy kaukaskiej, chorym na cukrzycę typu 1 wykrytą u niego w 1992 roku w wieku 24 lat. Jest średniej budowy ciała (68,9 kg, BMI 22,4 kg/m<sup>2</sup>) i jest zatrudniony jako pracownik socjalny. Chory zaczął używać pompy insulinowej w 2001 roku. W październiku 2005 roku wartość HbA<sub>1c</sub> wynosiła 8,3%, włączono go wówczas do badania klinicznego zaprojektowanego w celu zoptymalizowania dawkowania insuliny podstawowej dzięki stosowaniu metody ciągłego pomiaru glukozy (continuous glucose monitoring, CGM).<sup>1</sup>

W czasie rutynowej wizyty kontrolnej, w trakcie której dane z urządzenia do CGM zostały wprowadzone do komputera, odnotowano, że u pacjenta wystąpiły bardzo duże wahania glikemii między północą i 8.00 rano, z wysokimi wartościami glikemii, sięgającymi 350-400 mg/dl (rycina, część A). Nie znaleziono jasnego wytłumaczenia tego faktu, a pacjent nie przypomina sobie, żeby w nocy budził się lub spożywał posiłki w tym czasie.

W trakcie dalszej obserwacji i przeglądu przyjmowanych przez chorego leków odkryto, że od lipca 2003 roku pacjent przyjmuje zolpidem. Jednocześnie z powodu depresji był leczony duloksetyną, którą odstawiono ze względu na częste odczucia kołatania serca.

Zasugerowano wówczas, że przyczyną znacznego podwyższenia wartości glikemii w nocy może być wywołany przez zolpidem zespół nocnego objadania się. Pacjent przyznał później, że rano znajdował w kuchennym zlewie brudne

miski, a nie pamiętał, aby ich używał. Naczynia wyglądały, jakby jedzono z nich płatki śniadaniowe. Obserwacje te doprowadziły do teorii, że z powodu przyjmowanego zolpidemu pacjent spożywał posiłki w środku nocy, jednak nie pamiętał później tego faktu.

Po odstawieniu zolpidemu kolejno odczytywane z CGM wartości wykazały ustąpienie nocnych hiperglikemii (rycina, część B).

## PYTANIA

1. Jakie działania niepożądane mogą powodować leki, takie jak zolpidem, u chorych na cukrzycę typu 1?
2. Jakie inne środki medyczne lub schorzenia powinny być brane pod uwagę podczas zbierania wywiadu w trakcie opieki nad chorymi ze źle wyrównaną cukrzycą?

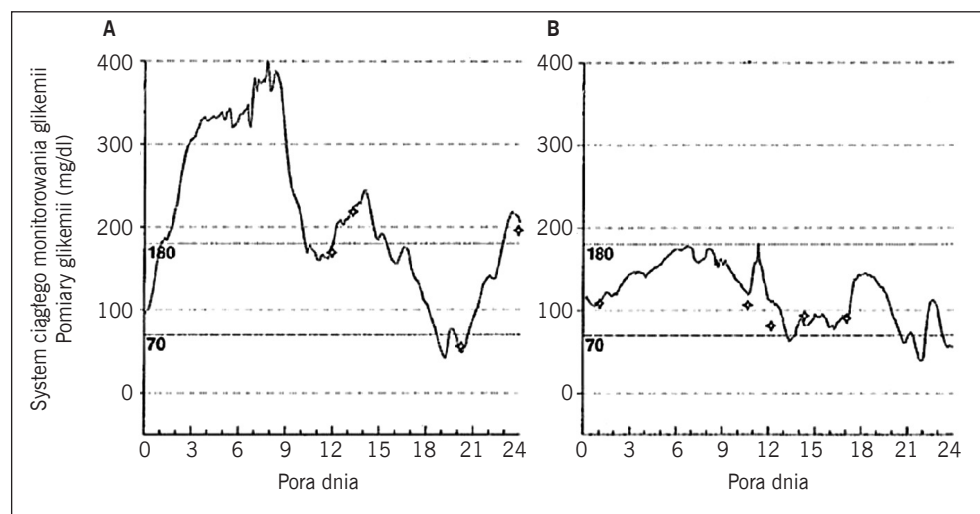
## KOMENTARZ

Zolpidem, uspokajający środek nasenny, niebędący pochodną benzodiazepiny, który wraz z innymi lekami został dopuszczony przez Food and Drug Administration (FDA) do leczenia bezsenności, zyskał w ostatnim czasie rozgłos z powodu wywoływania zaburzeń zachowania, takich jak spożywanie posiłków podczas snu, prowadzenie pojazdów, gotowanie i rozmowy podczas snu (w tym rozmowy telefoniczne i wysyłanie wiadomości tekstowych).<sup>2</sup> Niektóre opisy przypadków sugerują, że współwystępowanie zespołu niespokojnych nóg czy zaburzeń osobowości lub nastroju może zwiększać ryzyko rozwoju tych zaburzeń zachowania związanych ze snem.<sup>3</sup> Z tego powodu należałoby zachować szczególną ostrożność podczas włączania zolpidemu u chorych na cukrzycę.

W ciągu ostatnich 10 lat zolpidem był jednym z najczęściej przepisywanych leków na bezsenność w swojej klasie. Innymi lekami z tej klasy są eszopiklon i zaleplon. Pięć lat od czasu, kiedy preparat Ambien został generykiem zolpidemu

*Howard Zisser, MD, jest dyrektorem ds. badań klinicznych i technologii w diabetologii, Jennifer Lane, BS, jest asystentką badań klinicznych w Sansum Diabetes Research Institute w Santa Barbara, Sylvia C. Rivera, MD, jest rezydentką na oddziale chorób wewnętrznych Santa Barbara Cottage Hospital w Santa Barbara, Kalifornia.*

**RYCINA.** Dane z urządzenia służącego do ciągłego pomiaru glikemii wykazały (A) duże wahania wartości glikemii w nocy podczas terapii zolpidemem i (B) ustąpienie tych wahań po odstawieniu zolpidemu.



rozprowadzanym przez apteki na terenie Stanów Zjednoczonych, jego sprzedaż wzrosła o około 10 milionów, z 34,5 miliona do 44,6 miliona recept zrealizowanych w 2011 roku.<sup>4</sup> Popularność zolpidemu częściowo przyczyniła się do tego, że wymienia się go jako głównego winowajcę w większości odnotowanych przypadków zaburzeń zachowania wywołanych przez leki.

Zgodnie z ulotką informacyjną, którą zmieniono w 2007 roku po przeprowadzeniu badań fazy pomarketingowej i pojawieniu się opisów przypadków wykazujących związek zolpidemu z zespołem zaburzeń zachowań podczas snu, jednoczesne stosowanie z fluoksetyną i sertralina może zwiększyć okres półtrwania leku i jego szczytowe stężenia.<sup>5</sup> Staje się to istotne w przypadku pacjentów ze współistniejącymi zaburzeniami nastroju, którzy byli leczeni popularnie stosowanymi lekami przeciwdepresyjnymi, takimi jak selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny. Opisywane wydłużenie okresu półtrwania oraz zwiększenie maksymalnego stężenia mogło mieć wpływ na spożywanie posiłków podczas snu u naszego pacjenta, szczególnie z powodu wcześniejszego leczenia duloksetyną.

Zaburzenia odżywiania związane ze snem wydają się występować częściej u kobiet, ich występowanie opisywano jednak także u mężczyzn.<sup>6,7</sup> Jednoczesne stosowanie zolpidemu i leków przeciwdepresyjnych nie musi jednak zawsze powodować zespołu zaburzeń zachowania podczas snu opisywanego powyżej, w tym spożywania posiłków przez sen.

Mimo że nocne spożywanie posiłków nie jest bardzo niebezpieczne dla osób bez cukrzycy przyjmujących zolpidem, w przypadku chorych na cukrzycę zalecana jest ostrożność ze względu na możliwość wystąpienia niekontrolowanej hiperglikemii. Hiperglikemia to termin, który odnosi się do podwyższonych wartości glikemii, zwykle przekraczających 200 mg/dl. U chorych na cukrzycę typu I występuje w wyniku niedostatecznej produkcji insuliny, która upośledza wchłanianie glukozy z krwi przez komórki.

Jednym z niebezpiecznych skutków hiperglikemii jest kwasica ketonowa. Cukrzycowa kwasica ketonowa występuje w warunkach całkowitego lub względnego niedoboru

insuliny, prowadząc do zmniejszenia wątrobowej produkcji glukozy i jej obwodowego zużycia. To z kolei prowadzi do hiperglikemii i wzrostu osmolarności, z następującą diurezą osmotyczną i odwodnieniem. Kolejne mechanizmy stymulują uwalnianie wolnych kwasów tłuszczowych, które są utleniane do ketonów. Ciała ketonowe gromadzą się we krwi i w moczu. W dużym stężeniu ketony są toksyczne i wywołują kwasicę metaboliczną. Hiperglikemia może więc doprowadzić do śpiączki, a w przypadkach przedłużającej się nieleczonej hiperglikemii do powikłań mikro- i makronaczyniowych.

Opisany pacjent stanowi pierwszy opublikowany przypadek chorego, u którego za pomocą systemu CGM zdiagnozowano zespół nocnego objadania się wtórny do stosowania zolpidemu. System CGM jest technologią stosowaną w diabetologii umożliwiającą pomiary stężenia glukozy w płynie śródtkankowym w czasie rzeczywistym, które dobrze korelują ze stężeniami glukozy we krwi. W przypadku chorego na cukrzycę typu I tradycyjna kontrola glikemii obejmuje cztery do sześciu nakłuć palca dziennie. Stosując nawet tak ściśle monitorowanie, można nie zdiagnozować ani hipo-, ani hiperglikemii, które mogą występować w okresie, kiedy pacjent pozostaje ich nieświadomy lub nie może sprawdzić stężenia glukozy (np. podczas snu).

Biorąc pod uwagę dobrze znany fakt, że utrzymanie stężenia glukozy w granicach prawie normoglikemii i unikanie istotnych epizodów hipo- i hiperglikemii może pomóc w zapobieganiu powikłaniom cukrzycy, priorytetem stało się opracowywanie nowych technologii umożliwiających osiągnięcie tego celu. Oznaczanie stężenia glukozy w płynie śródtkankowym uznano za minimalnie inwazyjną dobrą opcję dokładnej i dyskretnej metody pomiaru stężenia glukozy.<sup>8</sup>

Opisany przypadek udokumentowanej hiperglikemii występującej podczas badania klinicznego zwraca ponadto uwagę na konieczność zachowania ostrożności przy przepisywaniu zolpidemu chorym na cukrzycę typu I. Lekarze prowadzący powinni dokonać przeglądu wszystkich leków stosowanych przez swoich pacjentów, aby móc zapobiegać potencjalnym interakcjom i działaniami niepożądanymi.

nym, takim jak w przypadku naszego pacjenta. Szczególną uwagę należy poświęcić chorym z zaburzeniami zdrowia psychicznego, gdyż różni specjaliści mogą zalecać im stosowanie leków przeciwdepresyjnych, które, jak wykazano, mogą zwiększać siłę działania zolpidemu, prowadząc do zwiększonego ryzyka występowania zaburzeń podczas snu. Nawet w przypadku chorych, którzy nie przyjmują leków przeciwdepresyjnych, należy być świadomym możliwości wystąpienia zależnego od zolpidemu zespołu objadania się przez sen. Wierzymy, że może to pomóc w zapobieganiu zarówno ostrym powikłaniom, jak i długoterminowym skutkom hiperglikemii.

#### WSKAZÓWKI KLINICZNE

- Zolpidem jest często przepisywanym środkiem ułatwiającym zasypianie, którego stosowanie, poza innymi działaniami leku, może być związane z zaburzeniami polegającymi na objadaniu się przez sen.
- Należy zachować ostrożność w przypadku przepisywania zolpidemu chorym na cukrzycę ze względu na ryzyko niewykrywanej hiperglikemii, która może wystąpić w przypadkach objadania się podczas snu.
- Mimo że jeszcze niedostępne szeroko, systemy ciągłego pomiaru glikemii mogą stanowić przydatny środek oceny wpływu nowo wprowadzanych leków na stężenie glukozy u chorych na cukrzycę.
- Niezbędne jest przeprowadzenie większej liczby badań w celu sprawdzenia, czy u chorych na cukrzycę przyjmujących leki, takie jak zolpidem, wartość  $HbA_{1c}$  zwiększa się w wyniku niewykrytej hiperglikemii.

#### PODZIĘKOWANIA

Dr Zisser otrzymał wsparcie w postaci udostępnienia produktów firmy Medtronic Diabetes w trakcie prowadzenia badania opisanego w tym artykule.

Copyright 2013 American Diabetes Association. From *Clinical Diabetes*, Vol. 31, No. 3, 2013, p. 133. Zolpidem-induced sleep-eating resulting in significant hyperglycemia in a subject with type 1 diabetes discovered via continuous glucose monitoring. Reprinted with permission from The American Diabetes Association.

#### Piśmiennictwo

1. Zisser HC, Bevier WC, Jovanovic L: Restoring euglycemia in the basal state using continuous glucose monitoring in subjects with type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Technol Ther* 9:509-515, 2007
2. Dolder CR, Nelson MH: Hypnosedative-induced complex behaviors; incidence, mechanisms and management. *CNS Drugs* 22:1021-1036, 2008
3. Vetrugno R, Manconi M, Ferini-Strambi L, Provini F, Plazzi G, Montagna P: Nocturnal eating: sleep-related eating disorder or night eating syndrome: a video polysomnographic study. *Sleep* 29:949-954, 2006
4. IMS Institute for Healthcare Informatics: The use of medicines in the United States: review of 2011, appendix 3, 2012 [article online]. Available from [http://www.imshealth.com/cds/ims/Global/Content/Insights/IMS%20Institute%20for%20Healthcare%20Informatics/IHII\\_Medicines\\_in\\_US\\_Report\\_2011.pdf](http://www.imshealth.com/cds/ims/Global/Content/Insights/IMS%20Institute%20for%20Healthcare%20Informatics/IHII_Medicines_in_US_Report_2011.pdf). Accessed 24 April 2013
5. Sanofi-Aventis: Highlights of prescribing information for Ambien (zolpidem tartrate) tablets, 2008. Available from [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2008/019908s0271bl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2008/019908s0271bl.pdf). Accessed 29 July 2012
6. Wilkman JW: Clinical and polysomnographic features of sleep-related eating disorder. *J Clin Psychiatry* 59:14-19, 1998
7. Dang A, Grag G, Rataboli PV: Zolpidem induced nocturnal sleep-related eating disorder (NSRED) in a male patient. *Int J Eat Disord* 42:385-386, 2009
8. Klonoff DC: Continuous glucose monitoring roadmap for 21st century diabetes therapy. *Diabetes Care* 28:1231-1239, 2005