

# Normalizacja stężenia glukozy bez ryzyka hipoglikemii u chorych na cukrzycę typu 2

Christopher T. Kodl, MD,  
Elizabeth R. Seaquist, MD

University of Minnesota, Division  
of Endocrinology, Diabetes, and  
Metabolism, Minneapolis, USA

Practical Strategies to Normalize  
Hyperglycemia Without Undue  
Hypoglycemia in Type 2 Diabetes  
Mellitus  
Current Diabetes Reports 2008;  
8: 375-382

Tłum. Alicja Som-Jabłońska



## W SKRÓCIE

Hipoglikemia jest częstym problemem u chorych na cukrzycę typu 2 leczonych farmakologicznie i może być poważną przeszkodą w dążeniach do optymalnej kontroli glikemii. Lekarz, by zapobiegać hipoglikemii i zwalczać ją, powinien znać jej patofizjologię, czynniki ryzyka oraz leki, które mogą ją wywoływać. Edukacja, zmiana stylu życia, odpowiednie dawkowanie leków, a także być może ustalenie nowych docelowych wartości glikemii mogą przyczynić się do zmniejszenia częstości hipoglikemii, bez zwiększenia ryzyka powikłań mikronaczyniowych związanych z gorzej kontrolowaną glikemią.

## Wprowadzenie

Hipoglikemia jest ważnym problemem w leczeniu wielu chorych na cukrzycę typu 2. Strach przed nią, a także przed niebezpieczeństwem związanym ze zjawiskiem nieświadomej hipoglikemii, jest poważną przeszkodą na drodze do osiągnięcia optymalnej kontroli glikemii. W artykule omawiamy wpływ hipoglikemii u chorych na cukrzycę typu 2, jej patofizjologiczne podstawy, czynniki ryzyka, ryzyko hipoglikemii związane ze stosowaniem poszczególnych leków przeciw cukrzycowych oraz sposoby profilaktyki i zwalczania hipoglikemii. Poznanie tych wszystkich aspektów pomoże lekarzom lepiej zwalczać hipoglikemię i minimalizować ryzyko jej wystąpienia u chorych na cukrzycę typu 2. Na potrzeby tego artykułu przyjęto definicję hipoglikemii za American Diabetes Association, tj. stężenie glukozy we krwi  $<70$  mg/dl (3,9 mmol/l) z objawami klinicznymi lub bez nich.<sup>1</sup>

## Wpływ hipoglikemii u chorych na cukrzycę typu 2

Hipoglikemia może przybierać różne postacie – od łagodnej, w której objawy są niewielkie, a chory może sam je opanować, do bardzo ciężkiej, w której konieczna jest pomoc innej osoby. Mimo że epizody hipoglikemii, łagodne do umiarkowanych, nie zagrażają życiu, problemem w ich przypadku są objawy powodujące znaczny dyskom-

fort, pojawiające się pod wpływem hormonów o działaniu hiperglikemicznym. Pacjenci próbują więc unikać hipoglikemii, co utrudnia osiągnięcie idealnej kontroli glikemii. Z kolei ciężka hipoglikemia może być tragiczna w skutkach. W badaniach z zastosowaniem testu klamry metabolicznej (hiperinsulinowo-hipoglikemicznej) wykazano, że hipoglikemia może indukować tachykardię, bradyarytmię, częste komorowe pobudzenia ektopowe; pod jej wpływem dochodzi też do obniżenia odcinka ST, spłaszczenia załamek  $T^2$  oraz wydłużenia odstępu QT.<sup>3</sup> Te zmiany w zapisie elektrokardiograficznym mogą zapowiadać nagłe zatrzymanie krążenia. Co więcej, za pomocą badań holterowskich wykazano, że u chorych na cukrzycę typu 2 w trakcie epizodów hipoglikemii istotnie częściej dochodzi do incydentów bólu wieńcowego, a w 40% takich epizodów stwierdzono towarzyszące zmiany w zapisie EKG.<sup>4</sup> Mechanizm ten może odpowiadać za niewyjaśnione dotąd zwiększenie umieralności w grupie intensywnie leczonych chorych na cukrzycę typu 2 uczestniczących w badaniu ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes).<sup>5</sup> Hipoglikemia może być także przyczyną zwiększonego ryzyka wypadku komunikacyjnego, co zaobserwowali niektórzy badacze wśród chorych na cukrzycę typu 2 prowadzących pojazdy mechaniczne.<sup>6</sup>

Chorzy na cukrzycę typu 2 doświadczają hipoglikemii we wszystkich jej postaciach, od bezob-

**Tabela 1. Niedoceniane czynniki ryzyka hipoglikemii u pacjentów z cukrzycą typu 2**

- Stosowanie insuliny podstawowej w zbyt dużych dawkach, niedostateczne wykorzystanie insuliny przedposiłkowej
- Ominięcie posiłku/zbyt mały posiłek
- Hipoglikemie w wywiadzie
- Wysięk fizyczny
- Sen
- Palenie tytoniu
- Spożycie alkoholu
- Starszy wiek
- Leki stosowane z innymi wskazań (fluorochinolony, gemfibrozyl itd.)

jawowej<sup>7</sup> do na tyle ciężkiej, że konieczna jest pomoc innej osoby do opanowania jej objawów, mimo że do epizodów hipoglikemii dochodzi w tej grupie prawdopodobnie znacznie rzadziej niż u pacjentów z cukrzycą typu 1. Przykładowo w badaniu UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study), w którym uczestniczyło 3867 chorych na cukrzycę typu 2 przydzielonych losowo do grupy leczenia intensywnego lub klasycznego, odsetek pacjentów w grupie leczonej insuliną z co najmniej jednym poważnym epizodem hipoglikemii (definiowanym jako wymagający pomocy osoby trzeciej lub interwencji medycznej) wynosił 2,3% rocznie.<sup>8</sup> Podobny odsetek ciężkich hipoglikemii obserwowano w ukończonym niedawno badaniu ACCORD (roczna częstość w grupie leczonych intensywnie 3,1%),<sup>5</sup> mniejszą natomiast w badaniu ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Damicron MR Controlled Evaluation) (w grupie leczonych intensywnie 0,7 przypadków na 100 pacjentolat).<sup>9</sup> Częstość ta jest znacznie mniejsza niż stwierdzona w badaniu DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) (62 epizody ciężkiej hipoglikemii na 100 pacjentolat w grupie intensywnego leczenia), w którym uczestniczyło ponad 1400 pacjentów z cukrzycą typu 1 przydzielonych losowo do dwóch grup leczonych z różną intensywnością.<sup>10</sup>

### Czynniki ryzyka hipoglikemii u chorych na cukrzycę i sposoby ich ograniczania

U zdrowych osób działają liczne, złożone mechanizmy zapobiegające rozwojowi hipoglikemii. W miarę zbliżania się stężenia glukozy we krwi do około 80 mg/dl (4,5 mmol/l) zmniejsza się wydzielanie insuliny, natomiast gdy glikemia zmniejszy się do blisko 70 mg/dl (3,8 mmol/l), następuje wydzielanie glukagonu.<sup>11</sup> U zdrowych ludzi adrenalina i noradrenalina nie odgrywają większej roli w przeciwdziałaniu wpływowi insuliny, ale u chorych na cukrzycę, u których krążąca insulina może mieć pochodzenie egzogenne lub być wydzielana pod wpływem leków przeciwcukrzycowych, zwłaszcza u chorych na cukrzycę typu 1 lub zaawansowaną cukrzycę typu 2, u których nie następuje wydzielanie glukagonu pod wpływem hipoglikemii, aminy katecholowe mogą odgrywać bardzo istotną rolę w regulacji stężenia glukozy we krwi. Tacy pacjenci odczuwają epizody hipoglikemii dzięki objawom pobudzenia

adrenergicznego, takim jak tachykardia, drżenie i wzmożona potliwość.<sup>11</sup> Niestety nawracające epizody hipoglikemii powodują przestawienie wartości progowej stężenia glukozy we krwi, powyżej której pojawiają się te reakcje – do poziomu niższego od tego, przy którym rozwija się neuroglikopenia. Mówi się wtedy o zjawisku nieświadomej hipoglikemii. Nie ustalono, jaki mechanizm odpowiada za rozwój tego zjawiska, sugeruje się, że uczestniczą w nim zmiany w metabolizmie glikogenu w mózgu.<sup>13</sup>

Do rozwoju hipoglikemii u chorych na cukrzycę typu 2 przyczynia się wiele czynników (tab. 1). Istotną rolę odgrywają stosowane przez pacjenta leki przeciwcukrzycowe, a także czas trwania i stopień nasilenia cukrzycy. Wydaje się, że szczególnie narażeni na hipoglikemię i nieświadomą hipoglikemię są pacjenci z długo trwającą cukrzycą i z upośledzoną czynnością komórek  $\beta$  trzustki. W kilku badaniach z grupą kontrolną u chorych na cukrzycę typu 2 wymagających insulinoterapii i leczenia doustnego wykazano zmniejszone wydzielanie glukagonu w reakcji na hipoglikemię<sup>14,15</sup> w stopniu podobnym jak u chorych na cukrzycę typu 1.<sup>16</sup> Obserwacje te potwierdzają hipotezę, że do uwolnienia glukagonu pod wpływem hipoglikemii konieczna jest redukcja stężenia glukozy w osoczu oraz zmniejszenie wewnątrzwyspowego stężenia insuliny – do czego nie dochodzi u pacjentów z zaawansowaną niewydolnością komórek  $\beta$ .<sup>14</sup> Skutkiem zmniejszenia wydzielania glukagonu u pacjentów z zaawansowaną cukrzycą typu 2 jest upośledzenie kompensacyjnej glukoneogenezy i przedłużona hipoglikemia.<sup>17</sup>

Wcześniej niż hipoglikemie są kolejnym istotnym czynnikiem przyczyniającym się do rozwoju hipoglikemii u chorego na cukrzycę typu 2. Jak już wcześniej wspomniano, nawracające epizody hipoglikemii mogą prowadzić do zjawiska nieświadomej hipoglikemii. Udowodniono to w badaniach doświadczalnych, w których chorym na cukrzycę typu 2 w ramach badania z zastosowaniem testu kłamy metabolicznej (hiperinsulinowo-hipoglikemicznej) wykonywanej dzień po epizodzie hipoglikemii obserwowano zmniejszenie wydzielania glukagonu, adrenaliny i noradrenaliny, a także redukcję objawów neuroglikopenii oraz pobudzenia układu autonomicznego.<sup>15</sup> W jednym retrospektywnym badaniu chorych na cukrzycę typu 2 nieświadomość hipoglikemii zgłosiło 8% osób z epizodem hipoglikemii w wywiadzie, a częstość ciężkich epizodów hipoglikemii była w tej grupie 9-krotnie większa niż u osób z prawidłową reakcją na hipoglikemię.<sup>18</sup> Jak się wydaje, ryzyko hipoglikemii zwiększa także dobra kontrola glikemii i mniejsze poziomy hemoglobiny  $A_{1c}$  ( $HbA_{1c}$ ) (co w praktyce oznacza nawracające epizody hipoglikemii), prawdopodobnie z powodu wpływu nawracającej hipoglikemii na mechanizmy jej przeciwdziałające.<sup>18</sup> Nie jest jasne, czy niewydolność układu autonomicznego spowodowana zaawansowaną neuropatią cukrzycową predysponuje do hipoglikemii. U chorych na cukrzycę typu 2 i neuropatię autonomiczną obserwowano mniejsze wydzielanie glukagonu w reakcji na bodziec hipoglikemiczny niż u osób bez neuropatii autonomicznej; możliwe jednak, że przyczyną była także bardziej zaawansowana niewydolność komórek wysypek trzustki.<sup>19</sup>

Kolejnym czynnikiem ryzyka hipoglikemii jest wysiłek fizyczny. W retrospektywnym badaniu 1055 pacjentów z cukrzycą wysiłek fizyczny okazał się trzecią co do częstości przyczyną hipoglikemii u chorych na cukrzycę typu 2 i odpowiadał za 3,4% wszystkich epizodów.<sup>20</sup> Niektóre,<sup>21</sup> ale nie wszystkie,<sup>22</sup> badania wykazały, że po wysiłku zmniejsza się wydzielanie hormonów pod wpływem hipoglikemii i – co ciekawe – nie ma to niekorzystnego wpływu na objawy autonomiczne lub neuroglikopeniczne.<sup>21,22</sup> Wysiłek fizyczny predysponuje do hipoglikemii, zwiększa bowiem wrażliwość wszystkich tkanek na insulinę, nie zwiększając wytwarzania glukozy, powodując powysiłkowy spadek glikemii o blisko 35 mg/dl (2 mmol/l).<sup>23</sup> W przypadku intensywnego wysiłku fizycznego stężenie glukozy we krwi może początkowo wzrastać pod wpływem uwalnianej adrenaliny i noradrenaliny; w miarę trwania wysiłku będzie się jednak zmniejszało.<sup>24</sup> Pacjenci leczeni insuliną lub krótkodziałającymi lekami pobudzającymi wydzielanie insuliny (na przykład nateglinidem), aby uniknąć hipoglikemii, powinni być aktywni fizycznie przez godzinę po posiłku, a jeśli wysiłek fizyczny będzie intensywny – zmniejszyć przedposiłkową dawkę krótkodziałającej insuliny lub leku pobudzającego wydzielanie insuliny o połowę. Pacjentom leczonym za pomocą pompy insulinowej można też zaproponować zmniejszenie podstawowej dawki insuliny (w czasie wysiłku fizycznego, a nawet po nim).<sup>24</sup>

Do hipoglikemii często dochodzi w trakcie snu, prawdopodobnie z powodu słabszego odczuwania jej objawów i upośledzenia mechanizmów regulacyjnych.<sup>25</sup> W badaniu ze stałym monitorowaniem stężenia glukozy we krwi wykazano, że u chorych na cukrzycę typu 2 do połowy nierozpoznanych epizodów hipoglikemii dochodziło w nocy.<sup>7</sup> W celu zminimalizowania ryzyka nocnej hipoglikemii pacjenci leczeni insuliną lub lekami nasilającymi wydzielanie insuliny powinni oznaczyć glikemię przed snem, a co jakiś czas również w trakcie snu, co pozwoli skorygować terapię.

Czynnikiem przyczyniającym się do hipoglikemii u chorych na cukrzycę typu 2 jest także wiek. W kilku badaniach wykazano, że mimo podobnej reakcji hormonalnej na bodziec hipoglikemiczny u zdrowych, młodych i starszych mężczyzn u tych ostatnich obserwowano mniej nasilone objawy przy tym samym poziomie hipoglikemii, co sugeruje upośledzenie reakcji narządowej na działanie hormonów zwiększających stężenie glukozy we krwi.<sup>26</sup> W innym z kolei badaniu wykazano istotnie słabszą reakcję hormonalną na bodziec hipoglikemiczny u zdrowych mężczyzn w podeszłym wieku w porównaniu z młodymi mężczyznami, natomiast objawy były podobne.<sup>27</sup> U zdrowych osób w podeszłym wieku stwierdzono także zmniejszenie klirensu insuliny w porównaniu z młodymi, zdrowymi dorosłymi,<sup>28</sup> co może wskazywać na problem związany z leczeniem starszych pacjentów za pomocą egzogennej insuliny lub leków nasilających wydzielanie insuliny.

Ryzyko hipoglikemii mogą zwiększać również pewne zachowania żywieniowe, a także palenie tytoniu. W kilku badaniach za najczęstszą przyczynę hipoglikemii uznano ominięcie posiłku lub zmniejszoną podaż węglowodanów.<sup>20,29</sup> Innym czynnikiem ryzyka hipoglikemii jest spożycie alkoholu będące także niezależnym

czynnikiem ryzyka śpiączki hipoglikemicznej.<sup>30</sup> Uważa się, że alkohol upośledza endogenne wytwarzanie glukozy i osłabia objawy hipoglikemii.<sup>31</sup> Dokładny mechanizm tego zjawiska jest jednak niejasny, ponieważ, jak się wydaje, picie alkoholu nie wpływa istotnie na regulację hormonalną stężenia glukozy u chorych na cukrzycę typu 1<sup>32</sup> ani typu 2.<sup>33</sup> Alkohol może wchodzić w poważne interakcje z pochodnymi sulfonilomocznika, których istotą jest zwolnienie reakcji doprowadzającej do wzrostu glikemii po epizodzie hipoglikemii – zjawisko to należy wytłumaczyć pacjentom przyjmującym te leki.<sup>34</sup> Palenie tytoniu także wydaje się zwiększać ryzyko hipoglikemii, przynajmniej u chorych na cukrzycę typu 1.<sup>35</sup> Może tak być również u chorych na cukrzycę typu 2. W jednym z badań wykazano bowiem, że u palaczy z cukrzycą typu 2 dochodzi do wzrostu zapotrzebowania na glukozę i zwiększonego stężenia insuliny po wstrzyknięciu insuliny w porównaniu z chorymi niepalącymi tytoniu.<sup>36</sup>

### Hipoglikemia a leki przeciwcukrzycowe: zmniejszanie ryzyka

Aby móc zminimalizować ryzyko hipoglikemii u chorych na cukrzycę typu 2, trzeba znać mechanizmy działania, interakcje oraz metabolizm stosowanych leków. Przyjmowanie niektórych z nich wiąże się ze stosunkowo dużym ryzykiem hipoglikemii.

Największe ryzyko wiąże się ze stosowaniem egzogennej insuliny,<sup>20</sup> choć w ostatnim dziesięcioleciu udało się je zmniejszyć dzięki wprowadzeniu nowych analogów insuliny. Jak się wydaje, zagrożenie hipoglikemią jest mniejsze przy stosowaniu glarginy, insuliny działającej całą dobę,<sup>37</sup> niż obojętnej insuliny protaminowej (Hagedorna), najprawdopodobniej dzięki stabilniejszemu profilowi farmakokinetycznemu tej pierwszej. W wielu badaniach porównujących te dwie insuliny, czy to w monoterapii, czy w skojarzeniu z lekami doustnymi,<sup>38</sup> wykazano, że glargina zmniejsza częstość hipoglikemii, zwłaszcza nocnych. Mimo to glargina nie powoduje większej redukcji HbA<sub>1c</sub>, nie jest też jasne, czy zmniejsza bezwzględną liczbę ciężkich epizodów hipoglikemii.<sup>38</sup> Skojarzenie glarginy z lekami doustnymi może też zmniejszać częstość hipoglikemii w porównaniu z leczeniem wyłącznie mieszkankami insuliny (70/30, zawierających insulinę krótkodziałającą lub krótkodziałający analog), choć poziom HbA<sub>1c</sub> jest podobny w obu tych strategiach.<sup>39</sup>

Detemir jest nowszym analogiem działającym około 17,5 h,<sup>37</sup> choć w większych dawkach może działać dłużej. Jego wyjątkową cechą jest odwracalne wiązanie się z albuminami, co może skutkować jego większym wychwytem przez mózg niż w przypadku innych analogów insuliny.<sup>40</sup> W badaniu z udziałem zdrowej grupy kontrolnej u osób poddanych badaniu z zastosowaniem testu kłamy metabolicznej (hiperinsulinowo-hipoglikemicznej) wykazano, że w grupie detemiru opóźnione są objawy autonomiczne i wcześniej dochodzi do zaburzeń funkcji poznawczych niż w grupie otrzymującej insulinę krótkodziałającą.<sup>40</sup> W większości badań klinicznych wykazywano, że detemir skuteczniej niż obojętna insulina protaminowa Hagedorna zmniejsza liczbę epizodów hipoglikemii<sup>41</sup> i skuteczniej nawet niż glargina redukuje częstość

ciężkich hipoglikemii,<sup>42</sup> przy podobnej redukcji HbA<sub>1c</sub>. Inaczej niż w przypadku innych postaci insuliny niewydolność nerek i wątroby nie wpływa na klirens detemiru,<sup>43</sup> przez co jest on preferowany w takich przypadkach. Mimo że pojawienie się krótkodziałających analogów insuliny oraz pomp insulinowych ułatwiło stosowanie insuliny wielu chorym na cukrzycę typu 2, nie wykazano, by zmniejszyło to częstość hipoglikemii w porównaniu ze starszymi metodami leczenia, takimi jak stosowanie insuliny krótkodziałającej<sup>44</sup> czy intensywna insulinoterapia metodą wielokrotnych wstrzyknięć.<sup>45</sup> Trzeba jednak pamiętać, że danych na temat stosowania pomp insulinowych u chorych na cukrzycę typu 2 jest stosunkowo niewiele.<sup>45</sup>

Nasze doświadczenie mówi, że jedną z najczęstszych przyczyn hipoglikemii u leczonych insuliną chorych na cukrzycę typu 2 jest dążenie do kontroli glikemii za pomocą pojedynczych dawek insuliny podstawowej. Wielu pacjentów i lekarzy próbuje obejść niewygodę związane z podawaniem insuliny bezpośrednio przed posiłkiem, zwiększając dawkę insuliny podstawowej (na przykład glarginy) w celu redukcji hiperglikemii poposiłkowej. W takich sytuacjach jedyną metodą zapobiegania hipoglikemii wywołanej zwiększoną dawką insuliny podstawowej jest przyjęcie posiłku. Dobrym sposobem oceny hipoglikemii po zbyt dużej dawce insuliny podstawowej jest poproszenie pacjenta o ominięcie posiłków i sprawdzanie glikemii co godzinę: jeśli przyjmuje on insulinę podstawową w odpowiedniej dawce, glikemia pozostanie stabilna, natomiast jeśli dawka będzie zbyt duża, dojdzie do rozwoju hipoglikemii. Zmniejszenie dawki insuliny podstawowej oraz dodanie lub zwiększenie dawki insuliny podawanej przed posiłkiem umożliwi bardziej fizjologiczny schemat insulinoterapii. Teoretycznie w prewencji hipoglikemii można by dostosowywać dawkę insuliny krótkodziałającej do ilości spożytych węglowodanów (w gramach), jednak zgodnie z naszą wiedzą nie ma żadnych danych uzasadniających takie postępowanie.

Kolejnymi po insulinie lekami najczęściej powodującymi hipoglikemię u chorych na cukrzycę typu 2 są pochodne sulfonilomocznika. W badaniu UKPDS odsetek pacjentów, u których w ciągu roku wystąpił przynajmniej jeden poważny epizod hipoglikemii, wynosił 0,4-0,6% w grupie leczonych pochodnymi sulfonilomocznika i 2,3% w grupie otrzymujących insulinę.<sup>8</sup> Stosowanie pochodnych sulfonilomocznika w skojarzeniu z innymi lekami, zwłaszcza insuliną, istotnie zwiększa ryzyko hipoglikemii.<sup>20</sup> Co ciekawe, nawet w grupie pochodnych sulfonilomocznika drugiej generacji poszczególne leki różnią się potencjałem wywołania hipoglikemii. Wydaje się, że ryzyko hipoglikemii jest największe podczas stosowania glibenklamidu, choć bezwzględna liczba epizodów hipoglikemii jest stosunkowo mała.<sup>46</sup> Nawet małe dawki pochodnych sulfonilomocznika mogą wywołać ciężką, a nawet śmiertelną hipoglikemię. Szczególnej uwagi wymagają otrzymujące te leki osoby w podeszłym wieku i z upośledzeniem czynności nerek.<sup>47</sup>

Metformina i tiazolidynediony to leki uwrażliwiające na działanie insuliny, często stosowane w leczeniu cukrzycy typu 2. Teoretycznie same w sobie nie powinny powodować hipoglikemii. Są

badania potwierdzające tę opinię w przypadku metforminy,<sup>20</sup> chociaż w UKPDS w grupie leczonej metforminą w monoterapii stwierdzono 8,3% epizodów hipoglikemii, w tym 0,6% ciężkich.<sup>48</sup> Zgodnie z oczekiwaniami dodanie metforminy do innych leków, zwłaszcza insuliny, wydaje się zwiększać ryzyko hipoglikemii.<sup>20</sup> Bardzo mało jest danych na temat ryzyka hipoglikemii związanej z przyjmowaniem tiazolidynedionów. W jednym z badań nie stwierdzono istotnego wzrostu częstości hipoglikemii po dodaniu do insuliny rozyglitazonu.<sup>49</sup> Mimo to ulotka dołączona do opakowania tego leku podaje, że częstość hipoglikemii wynosi 1% w przypadku stosowania go w monoterapii i 12-14% w skojarzeniu z insuliną. W badaniu PROACTIVE (Prospective Pioglitazone Clinical Trial in Macrovascular Events) w grupie otrzymującej pioglitazon wykazano istotnie większą częstość hipoglikemii niż w grupie placebo; większość pacjentów przyjmowała jednak insulinę lub pochodną sulfonilomocznika.<sup>50</sup>

Do hipoglikemii mogą przyczyniać się także dwie inne grupy leków przeciwcukrzycowych: inhibitory  $\alpha$ -glukozydazy oraz pochodne meglitynidu. Te pierwsze (np. akarboza, miglitol) hamują wchłanianie jelitowe węglowodanów. W badaniu porównującym akarbozę z glibenklamidem u pacjentów stosujących akarbozę w dawce 3  $\times$  50 mg/24 h stwierdzono istotnie mniej hipoglikemii (podobną częstość jak w grupie placebo). Mimo to w grupie tej stwierdzono też mniejszą redukcję HbA<sub>1c</sub>.<sup>51</sup> Jeśli dojdzie do hipoglikemii u pacjenta leczonego inhibitorem  $\alpha$ -glukozydazy, należy pamiętać, by zwalczyc ją za pomocą cukrów prostych (np. glukozy),<sup>11</sup> ponieważ akarboza hamuje metabolizm większych cząsteczek cukrowych. Pochodne meglitynidu (np. repaglinid, nateglinid) działają podobnie jak pochodne sulfonilomocznika, za pośrednictwem zależnych od trifosforanu adenozyne kanałów potasowych w komórkach  $\beta$  trzustki. Ich okres półtrwania jest znacznie krótszy niż pochodnych sulfonilomocznika, a leki te przyjmuje się przed posiłkiem w celu szybkiego podniesienia stężenia insuliny. Wydaje się, że u osób leczonych meglitynidami rzadziej dochodzi do hipoglikemii niż w grupie otrzymującej pochodne sulfonilomocznika.<sup>52</sup>

Nowsze leki, do których należą agonista glukagonopodobnego peptydu 1 (GLP-1) eksenatyd oraz inhibitor dipeptydylopeptydazy 4 (DPP-4) sitagliptyna, stosowane w monoterapii wydają się powodować najwyżej niewielką hipoglikemię, ale mogą przyczyniać się do jej wystąpienia, jeśli będą kojarzone z innymi lekami, zwłaszcza pochodnymi sulfonilomocznika. Agoniści GLP-1 pobudzają wydzielanie insuliny pod wpływem posiłku, zmniejszając wytwarzanie glukagonu przez komórki  $\alpha$ , hamują opróżnianie żołądka i w mechanizmie ośrodkowym zmniejszają łaknienie. Leki te w monoterapii nie powodują hipoglikemii,<sup>53</sup> jednak gdy stosowano je w skojarzeniu z pochodnymi sulfonilomocznika, eksenatyd częściej wywoływał hipoglikemię niż glargina.<sup>54</sup> Inhibitory DPP-4 hamujące rozkład GLP-1 przez dipeptydylopeptydazę 4 w monoterapii powodują hipoglikemię podobnie często jak placebo<sup>55</sup> czy metformina.<sup>56</sup> Mimo to – podobnie jak agoniści GLP-1 – w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika zwiększają ryzyko hipoglikemii.<sup>57</sup> Analogi amyliny (np. pramlintyd) są kolejną stosunkowo nową grupą leków przeznaczonych do stosowania w cukrzycy ty-

pu 1 i typu 2, mogących zwiększać częstość epizodów hipoglikemii. Pramlintyd wpływa na poposiłkowe stężenie glukozy, zwalniając opróżnianie żołądka, zmniejszając poposiłkowy wyrzut glukagonu i powodując uczucie sytości. Jeśli jest stosowany z krótkodziałającą insuliną przyjmowaną w porze posiłku, dawkę insuliny zaleca się zmniejszyć o połowę. Lek ten dodany do insuliny podstawowej u osób z zaawansowaną cukrzycą typu 2 nie zwiększa ryzyka hipoglikemii w porównaniu z placebo, powoduje natomiast umiarkowane zmniejszenie poziomu HbA<sub>1c</sub> i redukcję masy ciała.<sup>58</sup>

Stosowane w skojarzeniu z insuliną leki z grupy agonistów GLP-1 i inhibitory DPP-4 wydają się nie tylko nie zwiększać ryzyka hipoglikemii, ale mogą je nawet zmniejszać. Wydaje się to nielogiczne, biorąc pod uwagę mechanizm ich działania, jako że oba leki zmniejszają stężenie glukagonu, który jest hormonem podnoszącym stężenie glukozy we krwi. W badaniach z zastosowaniem testu klamry metabolicznej (hiperinsulinowo-hipoglikemicznej) stwierdzono jednak, że wlew GLP-1 zmniejszał stężenie glukagonu tylko w fazie euglikemicznej (grupą kontrolną były osoby, u których stosowano wlew soli fizjologicznej), natomiast w fazie hipoglikemii właściwie nie stwierdzono różnic w zakresie stężeń hormonów o działaniu przeciwnym do insuliny, w tym glukagonu.<sup>59</sup> W podobnym badaniu z użyciem eksenatydu w fazie hipoglikemii odnotowano zwiększone wydzielanie glukagonu.<sup>60</sup> Co więcej, w badaniu klinicznym oceniającym skojarzone leczenie insuliną oraz wildagliptyną (inhibitorem DPP-4) u chorych na cukrzycę typu 2 stwierdzono mniejszą częstość hipoglikemii w grupie leczonej insuliną z dodatkiem wildagliptyny w porównaniu z insuliną z dodatkiem placebo, mimo umiarkowanej, acz istotnej redukcji HbA<sub>1c</sub> w grupie z wildagliptyną.<sup>61</sup> Ani eksenatyd, ani sitagliptyna (agonista GLP-1 i inhibitor DPP-4 dostępne w Stanach Zjednoczonych) nie zostały zarejestrowane do stosowania w skojarzeniu z insuliną, jednak jeśli powyższe obserwacje dotyczące hipoglikemii się potwierdzą, producenci będą mieli uzasadnienie dla rejestracji nowego wskazania.

## Sposoby leczenia i zapobiegania hipoglikemii

Aby osiągnąć dobrą kontrolę glikemii, niezbędne jest poinformowanie pacjenta o zasadach właściwego postępowania w hipoglikemii, mających nie tylko zapobiec jej narastaniu oraz neuroglikopenii i śpiączce, ale także pozwolić uniknąć hiperglikemii wynikającej z nadmiernej korekcji hipoglikemii. Naszym pacjentom zalecamy stosowanie tabletek z glukozą: można je nosić ze sobą i dla mało kogo są kuszącą przekąską. Jeśli pacjent nie jest w śpiączce, umiarkowaną hipoglikemię zalecamy korygować za pomocą 15-20 g glukozy w postaci odpowiedniej liczby czterogramowych tabletek z glukozą lub około 170 gramów (2/3 szklanki) soku, na przykład pomarańczowego lub winogronowego. Zalecamy też pacjentom, by po 15 minutach ponownie oznaczyli stężenie glukozy i sprawdzili, czy konieczne jest dalsze leczenie. Dobrze, by w tym czasie nie byli sami. Takie postępowanie pozwala uniknąć częstej sytuacji, w której pacjent zaczyna jeść i je tak długo, aż ustąpią objawy hipoglikemii, co doprowadza później do dużej hiperglikemii. Spożycie wieloskładnikowego posiłku, zwłaszcza zawierającego tłuszcz, może opóź-

nić korekcję hipoglikemii w wyniku wolniejszego opróżniania żołądka. Pacjenci leczeni insuliną oraz osoby z grupy wysokiego ryzyka przyjmujące pochodne sulfonilomocznika (tj. w podeszłym wieku i z upośledzeniem czynności nerek) powinni otrzymać receptę na strzykawkę z glukagonem, który ktoś inny może im podać w razie ciężkiej hipoglikemii. Hipoglikemia indukowana przez pochodne sulfonilomocznika może się utrzymywać przez kilka dni po przyjęciu leku i może być oporna na glukozę czy glukagon. W takich przypadkach bardzo skuteczny jest oktreotyd (u dorosłych stosowany w dawkach 50-100 µg co 8h przez 24-48h).<sup>62</sup>

Nadchodzącą hipoglikemię pozwalają przewidzieć algorytmy oparte na oznaczeniu glukozy we krwi włosniczkowej z opuszki palca. Algorytmy te uwzględniają wcześniejsze epizody hipoglikemii oraz zmienność oznaczeń glikemii i pozwalają przewidzieć nawet 60-80% ciężkich epizodów hipoglikemii.<sup>63</sup> W trakcie kongresu American Diabetes Association w 2007 r. Kovatchev i Clarke.<sup>64</sup> ogłosili zachęcające wyniki stosowania takich algorytmów wraz z ciągłym monitorowaniem glikemii. Wydaje się to logiczne, ponieważ nawet samo ciągłe monitorowanie glikemii jest przydatną metodą wykrywania nierozpoznanych epizodów hipoglikemii.<sup>7</sup>

Aby skutecznie zapobiegać hipoglikemii u chorych na cukrzycę, lekarze muszą wiedzieć, jakie inne leki mogą zaostrzać hipoglikemię lub przyczyniać się do jej rozwoju. Należą do nich bardzo popularne fluorochinolony (gatyfloksacyna<sup>65</sup> i lewofloksacyna,<sup>66</sup> które mogą powodować hipoglikemię zwłaszcza u osób leczonych pochodnymi sulfonilomocznika), dizopiramid<sup>67</sup> oraz gemfibrozyl.<sup>68</sup> Do rozwoju hipoglikemii mogą się także przyczyniać salicylany, sulfametoksazol w skojarzeniu z trymetoprymem (ko-trymoksazol), ranitydyna, doksepina, imipramina, azapropazon, cymetydyna, propranolol, oksytetracyklina, kwas etylenodiaminotetraoctowy, mebanazyna, mangan, lidokaina, sulfadiazyna, perheksyliną, kwas para-aminobenzoowy, haloperydol, chlorpromazyna z orfenadryną, lit, imipramina, propoksyfen, owoce bligii pospolitej.<sup>29</sup> Pacjenci otrzymujący te leki powinni zostać poinformowani o konieczności uważnego monitorowania glikemii, a w razie potrzeby zmniejszenia dawek leków w porozumieniu z lekarzem prowadzącym.

Ostatnim wreszcie, oczywistym sposobem unikania hipoglikemii, jest ustanowienie bardziej liberalnych wartości docelowych glikemii u chorych na cukrzycę typu 2. Jak sugerowały wyniki badania ACCORD, może to nie tylko zmniejszyć częstość hipoglikemii, ale też zmniejszyć umieralność całkowitą. W badaniu ACCORD uczestniczyło 10 251 chorych na cukrzycę typu 2, przydzielonych losowo do grupy leczonej intensywnie (docelowa wartość HbA<sub>1c</sub> <6,0%) lub standardowo (docelowa wartość HbA<sub>1c</sub> 7,0-7,9%), a celem było oszacowanie wpływu intensywnej kontroli glikemii na powikłania sercowo-naczyniowe. Co zaskakujące, badanie zakończono przedwcześnie z powodu istotnego wzrostu umieralności w grupie leczonej intensywnie: o trzy zgony na 1000 pacjentolat więcej niż w grupie leczonej klasycznie. I choć nie wskazano, że bezpośrednią przyczyną zwiększonej umieralności była hipoglikemia, można podejrzewać, że za zwiększoną umieralność w grupie leczonej intensywnie mogły w jakiejś części odpowiadać epizody ciężkiej hipoglikemii, ponieważ było ich znacznie

więcej niż w grupie leczonej standardowo (3,1% v. 1,0% rocznie).<sup>5</sup> W podobnych badaniach (ADVANCE oraz Veterans Affairs Diabetes Trial [VADT]) również nie udało się wykazać istotnej redukcji w zakresie częstości powikłań sercowo-naczyniowych u osób leczonych intensywnie.<sup>6,9</sup> Zmiana docelowych wartości HbA<sub>1c</sub> z <6,5% czy <7,0% do 7,0% lub nieco więcej nie będzie zapewne wiązała się z pogorszeniem prewencji powikłań mikronaczyniowych stwierdzanych w innych badaniach. W grupach intensywnego leczenia insuliną w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika<sup>8</sup> oraz metforminą<sup>48</sup> w badaniu UKPDS osiągnięto poziom HbA<sub>1c</sub> odpowiednio 7,0% i 7,4%, w grupie intensywnego leczenia w badaniu Ohkubo<sup>70</sup> uzyskano HbA<sub>1c</sub> na poziomie 7,1%, natomiast w grupie intensywnego leczenia w badaniu Steno – 7,9% (7,7% w dalszej obserwacji).<sup>71</sup> We wszystkich tych badaniach wykazano lepszą prewencję powikłań mikronaczyniowych w grupach leczonych intensywnie. I choć kontrola glikemii jest bardzo istotna, wyniki badania ACCORD powinny skłonić lekarzy do ponownego przeanalizowania docelowych wartości glikemii, zwłaszcza u pacjentów z licznymi lub ciężkimi epizodami hipoglikemii.

## Wnioski

Hipoglikemia jest stosunkowo częstym i groźnym w skutkach powikłaniem terapii cukrzycy typu 2. Ważne, by lekarze umieli ocenić jej ryzyko u konkretnego pacjenta, a także by zarówno oni, jak i pacjenci mieli świadomość, w jaki sposób stosowane leki wpływają na ryzyko hipoglikemii. Należy poinformować pacjenta o sposobach korygowania hipoglikemii i o tym, jak na jej ryzyko wpływają pewne zachowania związane ze stylem życia. Powinniśmy wreszcie jako lekarze dokonać ponownej oceny docelowych wartości glikemii u pacjentów i upewnić się, że intensyfikując leczenie i wywołując epizody hipoglikemii, na pewno czynimy więcej pożytku niż szkody.

nić jej ryzyko u konkretnego pacjenta, a także by zarówno oni, jak i pacjenci mieli świadomość, w jaki sposób stosowane leki wpływają na ryzyko hipoglikemii. Należy poinformować pacjenta o sposobach korygowania hipoglikemii i o tym, jak na jej ryzyko wpływają pewne zachowania związane ze stylem życia. Powinniśmy wreszcie jako lekarze dokonać ponownej oceny docelowych wartości glikemii u pacjentów i upewnić się, że intensyfikując leczenie i wywołując epizody hipoglikemii, na pewno czynimy więcej pożytku niż szkody.

### Oświadczenie

Elizabeth R. Seaquist jest członkiem Rady Doradczej firmy Pfizer. Nie zgłoszono innych potencjalnych konfliktów interesów dotyczących tego artykułu.

### Adres do korespondencji

Elizabeth R. Seaquist, MD, University of Minnesota, Division of Endocrinology, Diabetes, and Metabolism, Campus delivery code 1932, Suite 229, 717, Delaware Street SE, Minneapolis, MN 55414, USA. E-mail: seaqu001@umn.edu

Copyright 2010 Current Medicine Group LLC, a division of Springer Science & Business Media LLC i Medical Tribune Polska Sp. z o.o. Wszystkie prawa zastrzeżone w języku polskim i angielskim. Żadna część niniejszej publikacji nie może być gdziekolwiek ani w jakikolwiek sposób wykorzystywana bez pisemnej zgody Current Science Inc. i Medical Tribune Polska Sp. z o.o. All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in any information retrieval system, or transmitted in an electronic or other form without prior written permission of Current Medicine Group LLC and Medical Tribune Polska.

### Piśmiennictwo:

- American Diabetes Association: Standards of medical care in diabetes – 2007. *Diabetes Care* 2007;30(Suppl 1):S4-S41.
- Lindstrom T, Jorfeldt L, Tegler L, et al. Hypoglycaemia and cardiac arrhythmias in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med* 1992;9:536-541.
- Landstedt-Hallin L, Englund A, Adamson U, et al. Increased QT dispersion during hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Intern Med* 1999;246:299-307.
- Desouza C, Salazar H, Cheong B, et al. Association of hypoglycemia and cardiac ischemia: a study based on continuous monitoring. *Diabetes Care* 2003;26:1485-1489.
- Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2545-2559.
- Stork AD, van Haefen TW, Veneman TF. Diabetes and driving: desired data, research methods and their pitfalls, current knowledge, and future research. *Diabetes Care* 2006;29:1942-1949.
- Chico A, Vidal-Rios P, Subira M, et al. The continuous glucose monitoring system is useful for detecting unrecognized hypoglycemia in patients with type 1 and type 2 diabetes but is not better than frequent capillary glucose measurements for improving metabolic control. *Diabetes Care* 2003;26:1153-1157.
- Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group [no authors listed]. *Lancet* 1998;352:837-853.
- Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560-2572.
- The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *The Diabetes Control and Complications Trial Research Group* [no authors listed]. *N Engl J Med* 1993;329:977-986.
- Banarer S, Cryer PE. Hypoglycemia in type 2 diabetes. *Med Clin North Am* 2004;88:1107-1116, xii-xiii.
- Criego A, Kumar A, Tran N, et al. Brain glucose concentrations in patients with type 1 diabetes and hypoglycemia unawareness. *J Neurosci Res* 2005;79:42-47.
- Choi IY, Seaquist ER, Gruetter R. Effect of hypoglycemia on brain glycogen metabolism in vivo. *J Neurosci Res* 2003;72:25-32.
- Israeli Z, Szoke E, Woerle J, et al. Multiple defects in counterregulation of hypoglycemia in modestly advanced type 2 diabetes mellitus. *Metabolism* 2006;55:593-598.
- Segel SA, Paramore DS, Cryer PE. Hypoglycemia-associated autonomic failure in advanced type 2 diabetes. *Diabetes* 2002;51:724-733.
- Davis MR, Mellman M, Shamon H. Further defects in counterregulatory responses induced by recurrent hypoglycemia in IDDM. *Diabetes* 1992;41:1335-1340.
- Bolli GB, Tsalikian E, Haymond MW, et al. Defective glucose counterregulation after subcutaneous insulin in noninsulin dependent diabetes mellitus. Paradoxical suppression of glucose utilization and lack of compensatory increase in glucose production, roles of insulin resistance, abnormal neuroendocrine responses, and islet paracrine interactions. *J Clin Invest* 1984;73:1532-1541.
- Henderson JN, Allen KV, Deary IJ, et al. Hypoglycaemia in insulin-treated type 2 diabetes: frequency, symptoms and impaired awareness. *Diabet Med* 2003;20:1016-1021.
- Levitt NS, Vinik AI, Sive AA, et al. Studies on plasma glucagon concentration in maturity-onset diabetes with autonomic neuropathy. *Diabetes* 1979;28:1015-1021.
- Miller CD, Phillips LS, Ziemer DC, et al. Hypoglycemia in patients with type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2001;161:1653-1659.
- McGregor VP, Greive JS, Banarer S, et al. Limited impact of vigorous exercise on defenses against hypoglycemia: relevance to hypoglycemia-associated autonomic failure. *Diabetes* 2002;51:1485-1492.
- Rattarasarn C, Dagogo-Jack S, Zachwieja JJ, et al. Hypoglycemia-induced autonomic failure in IDDM is specific for stimulus of hypoglycemia and is not attributable to prior autonomic activation. *Diabetes* 1994;43:809-818.
- Minuk HL, Vranic M, Marliss EB, et al. Glucoregulatory and metabolic response to exercise in obese noninsulin-dependent diabetes. *Am J Physiol* 1981;240:E458-E464.
- Chipkin SR, Klugh SA, Chasan-Taber L. Exercise and diabetes. *Cardiol Clin* 2001;19:489-505.
- Jones TW, Porter P, Sherwin RS, et al. Decreased epinephrine responses to hypoglycemia during sleep. *N Engl J Med* 1998;338:1657-1662.
- Brierley EJ, Broughton DL, James OF, et al. Reduced awareness of hypoglycemia in the elderly despite an intact counter-regulatory response. *QJM* 1995;88:439-445.
- Meneilly GS, Cheung E, Tuokko H. Altered responses to hypoglycemia of healthy elderly people. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78:1341-1348.
- Fink RI, Revers RR, Kolterman OG, et al. The metabolic clearance of insulin and the feedback inhibition of insulin secretion are altered with aging. *Diabetes* 1985;34:275-280.
- Seltzer HS. Drug-induced hypoglycemia. A review of 1418 cases. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1989;18:163-183.
- ter Braak EW, Appelman AM, van de Laak M, et al. Clinical characteristics of type 1 diabetic patients with and without severe hypoglycemia. *Diabetes Care* 2000;23:1467-1471.
- Cryer PE. Severe iatrogenic hypoglycemia in type 2 diabetes mellitus. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2007;3:4-5.
- Avogaro A, Beltramo P, Gnudi L, et al. Alcohol intake impairs glucose counterregulation during acute insulin-induced hypoglycemia in IDDM patients. Evidence for a critical role of free fatty acids. *Diabetes* 1993;42:1626-1634.
- Rasmussen BM, Orskov L, Schmitz O, et al. Alcohol and glucose counterregulation during acute insulin-induced hypoglycemia in type 2 diabetic subjects. *Metabolism* 2001;50:451-457.
- Hartling SG, Faber OK, Wegmann ML, et al. Interaction of ethanol and glipizide in humans. *Diabetes Care* 1987;10:683-686.
- Hirai FE, Moss SE, Klein BE, et al. Severe hypoglycemia and smoking in a long-term type

- 1 diabetic population: Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. *Diabetes Care* 2007;30:1437-1441.
36. Bott S, Shafiq YA, Sawicki PT, et al. Impact of smoking on the metabolic action of subcutaneous regular insulin in type 2 diabetic patients. *Horm Metab Res* 2005;37:445-449.
  37. Porcellati F, Rossetti P, Busciantella NR, et al. Comparison of pharmacokinetics and dynamics of the long-acting insulin analogs glargine and detemir at steady state in type 1 diabetes: a double-blind, randomized, crossover study. *Diabetes Care* 2007;30:2447-2452.
  38. Rosenstock J, Dailey G, Massi-Benedetti M, et al. Reduced hypoglycemia risk with insulin glargine: a meta-analysis comparing insulin glargine with human NPH insulin in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:950-955.
  39. Raskin P, Allen E, Hollander P, et al. Initiating insulin therapy in type 2 diabetes: a comparison of biphasic and basal insulin analogs. *Diabetes Care* 2005;28:260-265.
  40. Rossetti P, Porcellati F, Ricci NB, et al. Different brain responses to hypoglycemia induced by equipotent doses of the long-acting insulin analog detemir and human regular insulin in humans. *Diabetes* 2008;57:746-756.
  41. Phillis-Tsimikas A, Charpentier G, Clauson P, et al. Comparison of once-daily insulin detemir with NPH insulin added to a regimen of oral antidiabetic drugs in poorly controlled type 2 diabetes. *Clin Ther* 2006;28:1569-1581.
  42. Pieber TR, Treichel HC, Hompesch B, et al. Comparison of insulin detemir and insulin glargine in subjects with type 1 diabetes using intensive insulin therapy. *Diabet Med* 2007;24:635-642.
  43. Wang XL, Lu JM, Pan CY, et al. Evaluation of the superiority of insulin glargine as basal insulin replacement by continuous glucose monitoring system. *Diabetes Res Clin Pract* 2007;76:30-36.
  44. Plank J, Siebenhofer A, Berghold A, et al. Systematic review and meta-analysis of short-acting insulin analogues in patients with diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2005;165:1337-1344.
  45. Herman WH, Ilag LL, Johnson SL, et al. A clinical trial of continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections in older adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:1568-1573.
  46. Draeger KE, Wernicke-Panten K, Lomp HJ, et al. Longterm treatment of type 2 diabetic patients with the new oral antidiabetic agent glimepiride (Amaryl): a double-blind comparison with glibenclamide. *Horm Metab Res* 1996;28:419-425.
  47. Asplund K, Wiholm BE, Lithner F. Glibenclamide-associated hypoglycaemia: a report on 57 cases. *Diabetologia* 1983;24:412-417.
  48. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group [no authors listed]. *Lancet* 1998;352:854-865.
  49. Hollander P, Yu D, Chou HS. Low-dose rosiglitazone in patients with insulin-requiring type 2 diabetes. *Arch Intern Med* 2007;167:1284-1290.
  50. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAZone Clinical Trial in macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:1279-1289.
  51. Johnston PS, Lebovitz HE, Coniff RF, et al. Advantages of alpha-glucosidase inhibition as monotherapy in elderly type 2 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:1515-1522.
  52. Naltrass M, Lauritzen T. Review of prandial glucose regulation with repaglinide: a solution to the problem of hypoglycaemia in the treatment of type 2 diabetes? *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000;24(Suppl 3):S21-S31.
  53. Vilsboll T, Krarup T, Madsbad S, et al. No reactive hypoglycaemia in type 2 diabetic patients after subcutaneous administration of GLP-1 and intravenous glucose. *Diabet Med* 2001;18:144-149.
  54. Davis SN, Johns D, Maggs D, et al. Exploring the substitution of exenatide for insulin in patients with type 2 diabetes treated with insulin in combination with oral antidiabetic agents. *Diabetes Care* 2007;30:2767-2772.
  55. Raz I, Hanefeld M, Xu L, et al. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2006;49:2564-2571.
  56. Goldstein BJ, Feinglos MN, Luncford JK, et al. Effect of initial combination therapy with sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, and metformin on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007;30:1979-1987.
  57. Hermansen K, Kipnes M, Luo E, et al. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on glimepiride alone or on glimepiride and metformin. *Diabetes Obes Metab* 2007;9:733-745.
  58. Riddle M, Frias J, Zhang B, et al. Pramlintide improved glycemic control and reduced weight in patients with type 2 diabetes using basal insulin. *Diabetes Care* 2007;30:2794-2799.
  59. Nauck MA, Heimesaat MM, Behle K, et al. Effects of glucagon-like peptide 1 on counter-regulatory hormone responses, cognitive functions, and insulin secretion during hyperinsulinemic, stepped hypoglycemic clamp experiments in healthy volunteers. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1239-1246.
  60. Degn KB, Brock B, Juhl CB, et al. Effect of intravenous infusion of exenatide (synthetic exendin-4) on glucosedependent insulin secretion and counterregulation during hypoglycemia. *Diabetes* 2004;53:2397-2403.
  61. Fonseca V, Schweizer A, Albrecht D, et al. Addition of vildagliptin to insulin improves glycaemic control in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2007;50:1148-1155.
  62. Fleseriu M, Skugor M, Chinnappa P, et al. Successful treatment of sulfonyleurea-induced prolonged hypoglycemia with use of octreotide. *Endocr Pract* 2006;12:635-640.
  63. Murata GH, Hoffman RM, Shah JH, et al. A probabilistic model for predicting hypoglycemia in type 2 diabetes mellitus: The Diabetes Outcomes in Veterans Study (DOVES). *Arch Intern Med* 2004;164:1445-1450.
  64. Kovatchev BP, Clarke WL. Continuous Glucose Monitoring (CGM) Reduces Risks for Hypo- and Hyperglycemia and Glucose Variability in Diabetes. Presented at the 67<sup>th</sup> Annual Diabetes Association Scientific Session. Chicago, IL, June 22-26, 2007.
  65. Kesavadev J, Rasheed SA. Gatifloxacin induced abnormalities in glucose homeostasis in a patient on glimepiride. *J Assoc Physicians India* 2006;54:951-952.
  66. Friedrich LV, Dougherty R. Fatal hypoglycemia associated with levofloxacin. *Pharmacotherapy* 2004;24:1807-1812.
  67. Reynolds RM, Walker JD. Hypoglycaemia induced by disopyramide in a patient with type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med* 2001;18:1009-1010.
  68. Klein J, Ott V, Schutt M, et al. Recurrent hypoglycaemic episodes in a patient with type 2 diabetes under fibrate therapy. *J Diabetes Complications* 2002;16:246-248.
  69. Abaira C, Duckworth WC. Intense blood glucose control yields no significant effect on CVD reduction in VA Diabetes Trial. Presented at the American Diabetes Association 68th Annual Scientific Session. San Francisco, CA; June 6-10, 2008.
  70. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract* 1995;28:103-117.
  71. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, et al. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:580-591.



### Komentarz:

**Dr hab. n. med. Adam Stefański**  
**Klinika Diabetologii i Chorób**  
**Wewnętrznych PAM**  
**w Szczecinie**

Hipoglikemia jest najczęstszym ostrym powikłaniem leczenia cukrzycy, trudnym do uniknięcia przy dążeniu do uzyskania

normoglikemii. Jeśli występuje często, powoduje znaczne trudności w uzyskaniu dobrego wyrównania metabolicznego cukrzycy i jest przyczyną pogorszenia jakości życia pacjenta. Co więcej, może nieść ze sobą poważne konsekwencje, w tym spowodować zgon. W świadomości lekarza zgon spowodowany cukrzycą następuje zwykle w wyniku śpiączki hipoglikemicznej. Tymczasem to groźne powikłanie nie jest częstą przyczyną śmierci chorych na cukrzycę. Ocenia się, że u chorych na cukrzycę typu 1 hipoglikemia poinsulinowa może być bezpośrednią przyczyną 1-2% zgonów. Jednocześnie istnieje coraz więcej danych wskazujących na związek między hipoglikemią a ryzykiem zgonu, który nie wynikał bezpośrednio z wpływu ostrego niedoboru glukozy na czynność ośrodkowego układu nerwowego i nie zależy od stopnia ciężkości niedocukrzenia.

Z tych powodów w praktyce klinicznej należy unikać hipoglikemii. Na trudne pytanie – jak to zrobić? – usiłują odpowiedzieć autorzy komentowanego artykułu. Jest to godny polecenia przegląd najbardziej aktualnej wiedzy o hipoglikemii, w którym przedstawiono znaczenie tego powikłania, jego epidemiologię, patofizjologię i czynniki ryzyka oraz sposoby postępowania mogące się przyczynić do zmniejszenia zagrożenia.

Wymieniając czynniki ryzyka, autorzy zwracają uwagę na problem nawracającej hipoglikemii i jej konsekwencji, znaczenie wysiłku fizycznego i snu, spożywania alkoholu, palenia papierosów, a także wieku pacjenta. Omówiono związek poszczególnych leków stosowanych w leczeniu cukrzycy z ryzykiem hipoglikemii, ale także wpływ na to ryzyko farmakoterapii innych chorób. Warto pamiętać, o czym autorzy artykułu nie wspominają, o możliwości wystąpienia u chorego na cukrzycę innych schorzeń, które zwiększają narażenie na hipoglikemię. Należą do nich niewydolność nerek i wątroby oraz niedoczynność tarczycy, które upośledzają metabolizm leków przeciwcukrzycowych, oraz choroba Addisona, niedobór hormonu wzrostu czy wielohormonalna niedoczynność przysadki, w której upośledzona jest zdolność wydzielania hormonów kontrregulacyjnych, zwiększających stężenie glukozy w surowicy. Przy nagłym pojawieniu się częstych lub ciężkich hipoglikemii, zwłaszcza u chorych na cukrzycę typu 1, zawsze należy wziąć pod uwagę pierwotną niedoczynność kory nadnerczy o podłożu autoimmunologicznym.

Autorzy omawiają związek poszczególnych leków stosowanych w leczeniu przeciwcukrzycowym z ryzykiem hipoglikemii. Wspominają o nowych grupach leków o mechanizmie działania wykorzystującym efekt inkretynowy. Ich stosowanie bardzo rzadko prowadzi do niedocukrzeń, praktycznie tylko gdy są dołączone do takich leków jak pochodne sulfonilomocznika czy insulina (to ostatnie skojarzenie nie jest obecnie zarejestrowane w leczeniu cukrzycy). Ponieważ są to leki bardzo obiecujące, dodatkowo zmniejszające masę ciała (agoniści GLP-1) lub przynajmniej niezwiększające jej (inhibitory DPP-4) i mające wiele innych korzystnych działań w cukrzycy, warto wiedzieć, że obecnie w Polsce dostępne są dwa leki z grupy analogów GLP-1: eksenatyd i liraglutyd oraz trzy z grupy inhibitorów DPP-4: wildagliptyna, sitagliptyna i saksagliptyna.

Przy okazji omawiania praktycznych strategii zmniejszania ryzyka hipoglikemii autorzy wspominają o celowości zwiększenia wartości docelowych stężenia HbA<sub>1c</sub> i glukozy w leczeniu cukrzycy w niektórych grupach chorych. Powołują się przy tym na wyniki badania ACCORD, które miało sugerować, że mniej intensywne obniżanie glikemii wiąże się nie tylko z mniejszą częstością niedocukrzeń, ale także z mniejszym ryzykiem zgonu.<sup>1</sup> Zostało ono przerwane przed czasem, gdy okazało się, że w grupie chorych leczonych intensywnie odnotowano istotnie większą częstość zgonów. Początkowo jako możliwe wytłumaczenie tego zjawiska przyjęto szkodliwy wpływ ciężkich hipoglikemii, które występowały istotnie częściej w tej grupie cho-

rych. Jednak, jak dowodzą najnowsze analizy wyników tego badania, to nie hipoglikemia jest odpowiedzialna za większą umieralność chorych leczonych intensywnie. Gdy porównano ryzyko zgonu, biorąc pod uwagę tylko tych chorych, u których podczas badania odnotowano epizody ciężkiego niedocukrzeń, okazało się, że przy leczeniu intensywnym było ono mniejsze. Obecnie wysuwa się hipotezę, że skłonność do wystąpienia ciężkiej hipoglikemii może być raczej markerem obecności innego schorzenia zwiększającego ryzyko zgonu.<sup>2</sup>

Nie zmienia to faktu, że w całej populacji chorych na cukrzycę występowanie ciężkich hipoglikemii wiąże się z większym ryzykiem zgonu. Dlatego niezmiernie ważne jest wyodrębnienie osób szczególnie narażonych na hipoglikemię. Są wśród nich pacjenci z ciężkimi lub częstymi niedocukrzeńiami w wywiadzie, chorzy z upośledzoną czynnością nerek, w wieku podeszłym, a także po przebytych powikłaniach sercowo-naczyniowych. W badaniu ACCORD większe ryzyko ciężkich hipoglikemii stwierdzono u kobiet, przedstawicieli rasy czarnej, osób starszych, u leczonych insuliną i osób słabiej wykształconych. Także u chorych, u których rozpoczęto intensywne leczenie hipoglikemizujące, ale nie uzyskano pożądanego obniżenia odsetka HbA<sub>1c</sub>, częściej obserwowano ciężkie hipoglikemie.<sup>3</sup> Wskazuje to na potrzebę indywidualizacji terapii hipoglikemizującej, z uwzględnieniem większego ryzyka niedocukrzeń oraz ich ewentualnych następstw w niektórych grupach chorych.

Istotną wartość komentowanego artykułu stanowią praktyczne wskazówki dotyczące zarówno postępowania w hipoglikemii, jak i sposobów unikania tego powikłania. Są one szczególnie przydatne dla lekarzy w codziennej pracy z chorymi na cukrzycę. Podkreśliłbym zwłaszcza konieczność dobrego wyedukowania chorego, tak by mógł rozpoznać objawy niedocukrzeń i podjąć szybkie oraz skuteczne działania. Wątpliwość budzi tylko zalecenie, by zaopatrzyć w glukagon chorych leczonych pochodną sulfonilomocznika. Należy pamiętać, że glukagon nie tylko dostarcza do krwi glukozę poprzez pobudzenie procesów glikogenolizy i glukoneogenezy, ale także stymuluje wyrzut insuliny z komórek  $\beta$  trzustki. Pochodne sulfonilomocznika powodują, że komórki  $\beta$  silniej reagują na bodźce, w tym na glukagon. U chorego przyjmującego lek z tej grupy wyrzut insuliny po podaniu glukagonu bywa nadmierny i może dojść do pogłębienia hipoglikemii. Podanie glukagonu nie jest też zalecane przy hipoglikemii u chorego, który spożywał alkohol.

#### Piśmiennictwo:

1. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358(24):2545-59. Epub 2008 Jun 6.
2. Bonds DE, Miller ME, Bergenstal RM, et al. The association between symptomatic, severe hypoglycaemia and mortality in type 2 diabetes: retrospective epidemiological analysis of the ACCORD study. *BMJ.* 2010;340:b4909. doi: 10.1136/bmj.b4909.
3. Miller ME, Bonds DE, Gerstein HC, et al. ACCORD Investigators. The effects of baseline characteristics, glycaemia treatment approach, and glycated haemoglobin concentration on the risk of severe hypoglycaemia: post hoc epidemiological analysis of the ACCORD study. *BMJ.* 2010;340:b5444. doi: 10.1136/bmj.b5444.