

Hypoglykemie – fenomén, nad kterým moderní diabetologie pomalu vítězí

Š. Svačina

III. interní klinika 1. lékařské fakulty UK a VFN Praha, přednosta prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc., MBA

Souhrn: Hypoglykemie je prakticky nejzávažnější komplikací léčby diabetu. Přináší především kardiovaskulární riziko. U diabetiků 1. typu snižuje riziko hypoglykemie především důsledný selfmonitoring, režimová opatření a užití inzulínových analog. Perspektivní se zdá být i kombinace inzulínoterapie s inkretinovou léčbou. U diabetu 2. typu představuje zásadní redukci rizika hypoglykemie individualizace léčby a zejména tzv. inkretinová léčba. Nejdůležitější je změna léčby u pacienta, který již hypoglykemií měl. Moderní antidiabetická terapie pomalu nad rizikem hypoglykemie vítězí a volba léků s nižším rizikem hypoglykemie je možná ve všech fázích rozvoje diabetu 2. typu: po selhání léčby metforminem, kdy je nejvhodnější zahájit tzv. inkretinovou léčbu, po selhání perorálních antidiabetik, kdy jsou vhodná inkretinová analoga, a při nutnosti zahájit inzulínoterapii, kdy jsou nejvhodnější inzulínová analoga.

Klíčová slova: kardiovaskulární riziko – léčba inzulínem – inkretinová léčba – perorální antidiabetika – inzulínová analoga

Hypoglycaemia – a phenomenon over which modern diabetology manages to prevail

Summary: Hypoglycaemia is considered to be the most significant complication when treating diabetes. The most important is its association with cardiovascular risk. Rigorous self-monitoring, lifestyle changes and the use of insulin analogues reduce the risk significantly in type 1 diabetes patients. Combined insulin and incretin therapy appears to be useful. Individualized therapy and incretin treatment in particular represent considerable risk reduction in type 2 diabetes patients. It is crucial to change therapy in a patient who underwent hypoglycaemia. Modern antidiabetic therapy helps to surmount the risk of hypoglycaemia and it is possible at any stage of type 2 diabetes treatment to select therapy with lower risk of hypoglycaemia: incretin therapy is the most suitable following metformin treatment failure, incretin analogues are the most suitable when oral antidiabetic agents fail, and insulin analogues are the most appropriate when insulin therapy is to be initiated.

Key words: cardiovascular risk – insulin therapy – incretin therapy – oral antidiabetic medication – insulin analogues

Úvod

Edukujeme-li nového diabetika, vysvětlíme mu vždy příznaky hypoglykemie. Obvykle k výkladu přistupuje s nedůvěrou, že takové příznaky mít nemůže a je překvapen intenzitou příznaků hypoglykemie. Část diabetiků pak v pozdější fázi onemocnění naopak vyděsí situace, že hypoglykemie nastoupí bez příznaků. To bývá důsledkem rozvoje autonomní diabetické neuropatie. Dnes diabetiky ve vztahu k hypoglykémii zneklidňují nová pravidla pro řízení vozidel při cukrovce a mají strach, že by mohli přijít o řidičský průkaz. Je velmi důležité edukovat o příznacích hypoglykemie i příbuzné diabetika. Hypoglykemie jsou vyvolány léčbou diabetu. Hypoglykemie je nejčastější komplikací především inzulínové léčby u obou typů diabetu a limituje možnost dosažení trvalé normoglykemie. Méně často

se vyskytuje i při léčbě deriváty sulfonylurey a velmi vzácně při užití jiných antidiabetik. Určitě je hypoglykemie hlavní příčinou obav pacientů z inzulínové léčby a důvodem, proč diabetici 2. typu inzulínovou léčbu často odmítají.

Příznaky hypoglykemie a její léčba

Symptomy hypoglykemie se rozvíjejí obvykle při poklesu glykemie většinou pod 3,0 mmol/l, ale mohou se vyskytnout i při glykémii vyšší, zejména při prudkém poklesu glykemie. V klinické praxi a zejména klinických studiích se obvykle odlišují hypoglykemie, které pacient zvládne sám, a hypoglykemie, které vyžadují asistenci druhé osoby. Popis příznaků a patogenetických příčin vzniku hypoglykemie nejsou ničím novým a jsou podobné u diabetu i u jiných vzácných nemocí provázených hy-

poglykemií. U nás byly popsány podrobně např. již prof. Charvátém v roce 1936 [1]. Na patogenetických úvahách a klinickém popisu se od té doby prakticky nic nezměnilo.

Symptomy hypoglykemie dnes obvykle dělíme na autonomní, neuroglykopenické a nespecifické. Toto členění je akademické a překrývá se. Rozmanitými projevy tak jsou pocení, zmatenost, úzkost, slabost, palpitace, atypické chování, nauzea, sucho v ústech, špatná soustředěnost, třes, ospalost, cefalea, hlad, bledost, diplopie či obtížná řeč. Přítomny mohou být i příznaky zcela atypické.

Pacient může hypoglykémii zvládnout sám tak, že si stačí vzít sacharidy perorálně. K perorálnímu příjmu, pokud je dostatečně zachováno vědomí, může pacienta přinutit i asistující osoba. Závažnější epizody mohou

vyžadovat parenterální podání glukózy intravenózně nebo glukagonu intramuskulárně.

Mírná hypoglykemie rychle ustupuje, pokud při prvních známkách (hlad, pocení) sní nebo vypije pacient 10–20 g sacharidů (houška či krabička džusu nebo malá láhev koka-koly). Při výraznějších příznacích (slabost, třes, silné pocení) je doporučeno rychle sníst 20–30 g glukózy (5 kostek cukru, 3 polévkové lžíce medu, 6 čajových lžiček glukopuru). Kromě kostkového cukru používají pacienti i glukózové bonbony (asi 5 g glukózy v bonbonu) nebo tekutou směs glukózy, sacharózy a fruktózy v sáčku s aluminiovou fólií (Wellion), která odpovídá množství tzv. jedné sacharidové jednotky (10–12 g). Po požití těchto „rychlých“ sacharidů je vhodné ještě konzumovat komplexní sacharidy (sušenky, rohlíky). Při takovémto postupu se glykemie zvýší během 10–15 min.

Pokud je hypoglykemie provázena poruchou nebo ztrátou vědomí a je potvrzena vyšetřením na glukometru, je možné podat intramuskulárně 1 mg glukagonu nebo intravenózně 40–60 ml 40% glukózy. Glukagon mobilizuje štěpení jaterního glykogenu a většinou je účinek rychlejší než u glukózy. Jeho aplikace při použití glukagonových kitů je jednoduchá a může být využita i příbuznými. Neúčinkuje u prolongovaného hladovění, kdy pacient musí doplnit zásobu jaterního glykogenu požitím glukózy, a nesmí se podávat ani při léčbě sulfonylureovými antidiabetiky. Nejdůležitější je rozebrat příčiny, které k hypoglykemii vedly, a zabránit jejímu opakování pečlivým poučením pacienta, případně úpravou antidiabetické léčby. Na projevy hypoglykemie se pacientů aktivně dotazujeme; pacienty s hypoglykemií po perorálních antidiabetikách vždy hospitalizujeme. Pacient se závažnými hypoglykemiemi po inzulinu by měl být vybaven glukagonem. Léčba hypoglykemie je dnes jasně definována, a to jak na úrovni samoléčby – a tedy edukace pacienta, tak na úrovni lékaře

v terénu i ve zdravotnických zařízeních. Hlavním problémem je dnes především prevence hypoglykemie. Zastavme se ale nejprve u toho, proč se hypoglykemie obáváme.

Proč se dnes obáváme hypoglykemie

Hypoglykemie jistě snižuje kvalitu života a zvyšuje mortalitu pacientů. Údaje o mortalitě na hypoglykemii se pohybují kolem 1 % [2]. Problémem může být i tzv. opožděná hypoglykemie (např. za několik hodin po fyzické zátěži) nebo protražovaná hypoglykemie (např. po sulfonylureových antidiabetikách často v kombinaci s fyzickou zátěží, hepatopatií či renální insuficiencí). Pacient se pak může bát fyzické aktivity.

Hlavní rizika vyplývající z hypoglykemie jsou nepochybně kardiovaskulární [3]. Předpokládá se, že mechanismy vedoucí ke kardiovaskulárním účinkům hypoglykemie jsou na jedné straně dány prodloužením intervalu QT a na druhé straně hormonální reakcí včetně zvýšení tonu sympatiku. To vede k výskytu arytmií i v interakci s autonomní diabetickou neuropatií a tzv. diabetickou kardiomyopatií. Klinicky pak může jít o několik různých typů projevů: hypoglykemií indukované kardiovaskulární příhody, náhlou smrt diabetika, a to nejen u diabetiků 2. typu či starších diabetiků 1. typu, ale i o tzv. náhlou smrt u diabetika 1. typu.

Rozsáhlé studie s porovnáním intenzivně a méně intenzivně léčených diabetiků (ACCORD, ADVANCE a VADT) jsou podrobně hodnoceny v citovaném přehledu [3], který vyšel i v české mutaci časopisu Diabetes Care. Stejně závěry vyplynuly i z přehledných referátů věnovaných problematice hypoglykemie na letošním kongresu Americké diabetologické společnosti. Tyto studie ukázaly, že intenzivní léčba diabetiků 2. typu při dlouhém trvání diabetu 2. typu nevedla k pozitivním kardiovaskulárním efektům a může dokonce zvyšovat mortalitu. Toto zvýšení mortality však nebylo prokázáno

v souvislosti s častějším výskytem hypoglykemií. Hypoglykemie zvyšují mortalitu stejně u dobře a špatně kompenzovaných diabetiků. Podle studie VADT je třeba věnovat pozornost zejména nedávné závažné hypoglykemii, protože ta významně predikuje kardiovaskulární mortalitu pacientů.

Vztah hypoglykemie k ateroskleróze však může být i jiný. Výskyt hypoglykemií nejen přispívá k akutním kardiovaskulárním příhodám, ale vede i k rozvoji aterosklerózy v cévní stěně. To bylo prokázáno u diabetiků [4], u experimentálních zvířat [5] a dokonce u osob s prediabetem [6]. Zde šlo o zachycení exkursí glykemií do hypoglykemických hodnot v kontinuí monitorování bez jakéhokoli vztahu k léčbě, neboť šlo o osoby ještě bez léčby antidiabetiky.

Diskutuje se i o vztahu hypoglykemií k poruše kognitivních funkcí [7,8]. Zatímco vztah k hyperglykemiím je u kognitivní dysfunkce přesvědčivý, vztah k opakovaným hypoglykemiím je možný, ale úplně přesvědčivě prokázán není.

Jak se dnešní diabetologie vyrovnává s rizikem hypoglykemie

U diabetu 1. typu se s rizikem hypoglykemie vyrovnáváme šetrnou inzulinoterapií a adekvátní dietou. Významný je selfmonitoring glykemií a aktivní úprava léčby pacientem. U části pacientů je prevencí hypoglykemií i léčba inzulinovou pumpou. Historicky si podávání klasických inzulinů s působením 6 a více hodin vynutilo vkládání menších jídel mezi hlavní chody a podávání diabetické diety v 6 porcích denně. To snižovalo rizika hypoglykemie mezi velkými jídly. Další změnou, která snížila rizika hypoglykemie, bylo podávání inzulinových analog krátkodobě i dlouhodobě působících [9,10]. V nových studiích je tento efekt ještě exaktněji ověřován [11,12]. Vývoj nových léků a léčebných postupů bude však možná rychlejší. Nová velmi dlouho působící inzulinová analoga mohou snižovat riziko hypoglykemií

přesvědčivě [13] a zdá se, že významnou redukcí rizika hypoglykemií u diabetu 1. typu by mohla představovat i kombinace inkretinové léčby s inzulinoterapií [14].

U diabetu 2. typu je situace s prevencí hypoglykemií jasnější. Zatímco ještě nedávno používané standardy léčby diabetu 2. typu se dívaly na pacienty poměrně jednotně, představuje letos publikovaný nový tzv. společný „position statement“ Evropské a Americké diabetologické společnosti pro léčbu diabetu 2. typu [15] pohled více diferencovaný. Individuální posouzení rizika hypoglykemie je významný faktor v rozhodování o léčbě. Je zdůrazněn význam iniciační monoterapie metforminem, který má minimální riziko hypoglykemie. V druhé volbě je pak nízké riziko hypoglykemie konstatováno pro 3 kombinace: metformin – thiazolidindiony, metformin – DPP4 inhibitory a metformin – GLP 1 analogy, střední riziko pro deriváty sulfonylurey a vysoké riziko pro inzulinoterapii. Zdůrazněno je zde předcházení hypoglykemiím zejména u starších diabetiků 2. typu.

Ojedinele podle některých autorů není riziko hypoglykemií tak jednoznačné zejména u dobře kompenzovaných diabetiků 2. typu [16].

Přehledové články o využití DPP-4 inhibitorů se shodují v tom, že z perorálních antidiabetik je s ohledem na prevenci hypoglykemií užití DPP-4 inhibitorů nejvýhodnější [17]. Zatím se používají až v druhé volbě po metforminu. U pacientů, kde léčba perorálními antidiabetiky selhává, je léčba bazálním inzulinem stejně efektivní jako léčba GLP-1 analogy [18] co do dosažené kompenzace diabetu. Léčba GLP-1 analogy je však významná tím, že výrazně redukuje riziko hypoglykemií. Pokud podáváme inzulin, pak při užití dlouhodobého inzulinového analogu je riziko hypoglykemií u diabetika 2. typu nízké [19]. Velkou pozornost prevenci hypoglykemie bychom měli vě-

novat u intenzivně léčených diabetiků 2. typu [20]. Prací, které ukazují, že použití krátkodobě a dlouhodobě působících inzulinových analog snižuje riziko hypoglykemie, je mnoho (např. [21,22]).

Závěr

Hypoglykemie je bohužel běžnou komplikací léčby obou typů diabetu. Přináší zejména kardiovaskulární riziko. Celá historie léčby inzulinem a perorálními antidiabetiky je spojena s rizikem hypoglykemie. Moderní diabetologie se s tímto rizikem začíná úspěšně vyrovnávat. Nejvýznamnější je v tomto ohledu nástup tzv. inkretinové léčby u diabetiků 2. typu. Je pravděpodobné, že také u diabetiků 1. typu povede kombinace inzulinoterapie a inkretinové léčby – pokud se stane doporučeným standardem – k redukcí rizika hypoglykemií. Významnou redukcí rizika přináší oproti klasické inzulinoterapii i užití zejména dlouhodobých inzulinových analog. Některá rizika hypoglykemie jsou stále předmětem diskuze, např. zda souvisí s rozvojem kognitivní dysfunkce či zda škodí dobře kompenzovaným pacientům. Na hypoglykemii je však možný dvojí pohled. Pacientům s nízkým rizikem hypoglykemie je možno starší levné léky podávat. U moderních sulfonylureových antidiabetik (glimepirid, gliclazid s modifikovaným uvolňováním) je riziko hypoglykemie nízké. Rozhodně by však neměly být podávány u pacientů s vyšším rizikem hypoglykemie a u pacientů, kde se hypoglykemie již vyskytla. Pacienty s hypoglykemií po perorálních antidiabetikách vždy hospitalizujeme. Pacient s hypoglykemií léčený inzulinem může být ošetřen i ambulantně. Zvláště nebezpečná je hypoglykemie u starších diabetiků, kde se riziko zvyšuje nedostatečným příjmem potravy, častějším výskytem snížení ledvinových funkcí a polypragmazií. U těchto pacientů bychom nová antidiabetika s nízkým rizikem hypoglykemie měli volit vždy.

Literatura

- Charvát J. Hypoglykémie. In: Pelnář J et al (eds). Bezvědomí a náhlé poruchy vědomí. Praha: Vědecké nakladatelství J. Tožičky 1936: 81–90.
- Šmahelová A. Akutní komplikace diabetu. Praha: Triton 2006.
- Frier BM, Scherthaner G, Heller SR. Hypoglycemia and cardiovascular risks. *Diabetes Care* 2001; 34 (Suppl 2): S132–S137.
- Giménez M, Gilabert R, Monteagudo J et al. Repeated episodes of hypoglycemia as a potential aggravating factor for preclinical atherosclerosis in subjects with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2011; 34: 198–203.
- Jin WL, Azuma K, Mita T et al. Repetitive hypoglycaemia increases serum adrenaline and induces monocyte adhesion to the endothelium in rat thoracic aorta. *Diabetologia* 2011; 54: 1921–1929.
- Castaldo E, Sabato D, Lauro D et al. Hypoglycemia assessed by continuous glucose monitoring is associated with preclinical atherosclerosis in individuals with impaired glucose tolerance. *PLoS One* 2011; 6: e28312.
- McCrimmon RJ, Ryan CM, Frier BM. Diabetes and cognitive dysfunction. *Lancet* 2012; 379: 2291–2299.
- Tůma I. Diabetes a kognitivní poruchy. *Vnitř Lék* 2007; 53: 486–488.
- Hermansen K, Fontaine P, Kukolja KK et al. Insulin analogues (insulin detemir and insulin aspart) versus traditional human insulins (NPH insulin and regular human insulin) in basal-bolus therapy for patients with type 1 diabetes. *Diabetologia* 2004; 47: 622–629.
- Thalange N, Bereket A, Larsen J et al. Treatment with insulin detemir or NPH insulin in children aged 2–5 yr with type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes* 2011; 12: 632–641.
- Kristensen PL, Hansen LS, Jespersen MJ et al. Insulin analogues and severe hypoglycaemia in type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2012; 96: 17–23.
- Kristensen PL, Pedersen-Bjergaard U, Beck-Nielsen H et al. A prospective randomised cross-over study of the effect of insulin analogues and human insulin on the frequency of severe hypoglycaemia in patients with type 1 diabetes and recurrent hypoglycaemia (the HypoAna trial): study rationale and design. *BMC Endocr Disord* 2012; 12: 10.
- Wang F, Surh J, Kaur M. Insulin degludec as an ultralong-acting basal insulin once a day: a systematic review. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2012; 5: 191–204.
- Lind M, Jendle J, Torffvit O et al. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1) analogue combined with insulin reduces HbA1c and weight with low risk of hypoglycemia and high treatment satisfaction. *Prim Care Diabetes* 2012; 6: 41–46.
- Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 2012; 55: 1577–1596.
- Marx N, Kern W. Sind Hypoglykämien bei Typ-2-Diabetes ein bedeutsames Risiko? Pro Contra Dtsch Med Wochenschr 2012; 137: 1007.

17. Karagiannis T, Paschos P, Paletas K et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for treatment of type 2 diabetes mellitus in the clinical setting: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2012; 344: e1369.

18. Abdul-Ghani MA, Williams K, Kanat M et al. Insulin Versus GLP-1 Analogues in Poorly Controlled Type 2 Diabetic Subjects on Oral Therapy A Meta Analysis. *J Endocrinol Invest* 2012; 18. Epub ahead of print.

19. Khunti K, Caputo S, Damci T et al. The safety and efficacy of adding once-daily insulin detemir to oral hypoglycaemic agents in patients with type 2 diabetes in a clinical practice setting

in ten countries. *Diabetes Obes Metab* 2012; 25. Epub ahead of print.

20. Hemmingsen B, Lund SS, Gluud C et al. Intensive glycaemic control for patients with type 2 diabetes: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis of randomised clinical trials. *BMJ* 2011; 343: d6898.

21. Philis-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.

22. Hermansen K, Davies M, Derezinski T et al. A 26-week, randomized, parallel, treat-to-

target trial comparing insulin detemir with NPH insulin as add-on therapy to oral glucose-lowering drugs in insulin-naive people with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29: 1269–1274.

prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc., MBA
www.vfn.cz
e-mail: svacin@s1.f1.cuni.cz

Doručeno do redakce: 9. 8. 2012

Přijato po recenzi: 15. 8. 2012

www.vnitrnilekarstvi.cz