

Hypoglykemie jako limitace léčby diabetes mellitus

Jindřich Olšovský

II. interní klinika LF MU a FN u sv. Anny Brno, přednosta prof. MUDr. Miroslav Souček, CSc.

Souhrn

Autor se v článku zabývá problematikou hypoglykemie jako nejčastější komplikace terapie diabetes mellitus (DM). Ukazuje na nebezpečí, kterými hypoglykemie pacienty ohrožují, ale všímá si také rizikových skupin pacientů z hlediska rizika hypoglykemie a také různé míry rizika, která s sebou nesou různá antidiabetika.

Klíčová slova: antidiabetika – diabetes mellitus – hypoglykemie

Hypoglycemia as a limitation to the treatment of diabetes mellitus

Summary

In his paper, the author deals with hypoglycemia-related problems as the most frequent complication of the therapy for diabetes mellitus (DM). He points to threats that patients with hypoglycemia are exposed to, but also gives attention to risk groups of patients with regard to hypoglycemia development as well as different levels of the risk related to different antidiabetics.

Key words: antidiabetics – diabetes mellitus – hypoglycemia

Úvod

Hypoglykemie je definována jako snížená koncentrace glukózy v krvi doprovázená klinickými symptomy. Příznaky mohou být z oblasti vegetativní a neuroglykopenické a kromě typické symptomatologie mohou vytvářet i velmi rozmanité varianty. Laboratorně jako hypoglykémii uvádí ADA (American Diabetes Association) hodnotu $< 3,9$ mmol/l, EMA (European Medicines Agency) hodnotu $< 3,0$ mmol/l nalačno a CDA (Canadian Diabetes Association) hodnotu $< 4,0$ mmol/l u pacientů léčených inzulínem nebo sulfonylureou.

Hypoglykemie je jistě nejčastější komplikací inzulínové terapie, a tak je již od počátků inzulínové léčby známa jako limitace optimální kompenzace u pacientů s diabetes mellitus 1. typu (DM1T). Studie DCCT u těchto pacientů prokázala, že těsnější kompenzace diabetu přináší menší riziko cévních komplikací, ale současně větší riziko výskytu hypoglykemie. Inzulín je dříve či později využíván také v terapii diabetes mellitus 2. typu (DM2T), a tak je hypoglykemie limitací i u těchto pacientů. Studie UKPDS prokázala, že lepší kompenzace DM2T znamená menší riziko komplikací, ale současně, že terapie zaměřená na cíl znamená větší riziko hypoglykemie [1]. To už se netýká jen inzulínové léčby, ale také dalších antidiabetik, především sulfonylurey.

Rizika léčby diabetu

Obecně lze říci, že každý pacient s diabetes mellitus je na jedné straně ohrožován hyperglykemií, ať už akutní anebo chronickou, se známými především vaskulárními

důsledky, ale na druhé straně, neméně závažně, ohrožován také hypoglykemií. Hypoglykemie jako snížená hladina glykémie se vyskytuje často a může vést k řadě komplikací až k úmrtí. Odhaduje se [2], že 5,9 % k DM vztaženým úmrtím souvisí se závažnou hypoglykemií. Zejména závažné noční hypoglykemie mohou být fatální, mohou se podílet 6 % na syndromu „úmrtí v posteli“ [3]. Ale i nezávažné, často opakované hypoglykemie, které pacient často ani nevnímá, nejsou bez následků, protože mohou vést časem k rozvoji poruch kognitivních, zejména mnestických funkcí.

Samozřejmě existují velké individuální rozdíly, ale průměrně se u DM1T uvádí výskyt 1 hypoglykemie týdně a 1 závažná hypoglykemie ročně a u DM2T se uvádí 1 hypoglykemie měsíčně a 1 závažná hypoglykemie za 5 let. Např. Donnelly uvádí u pacientů s DM1T hypoglykémii 42,9krát za rok a závažné hypoglykemie 1,2krát za rok a u pacientů s DM2T hypoglykémii průměrně 16,4krát za rok a závažné hypoglykemie 0,1krát za rok [4]. To jsou ale poznání a případně objektivizované hypoglykemie. Známým problémem takových statistik jsou nejednotné definice a také nejednotná hlášení hypoglykemií pacienti. Asymptomatické nebo nerozpoznané hypoglykemické příhody nejsou hlášeny, zejména pokud probíhají v noci anebo ve spánku [5–7]. Navíc metoda kontinuálního monitorování glykémie prokázala, že výskyt nepoznaných hypoglykemií je u obou typů diabetu vysoký. Např. Chico uvádí, že hypoglykemie není rozpoznána u DM1T až v 63 % případů a u DM2T až v 47 % případů,

což je alarmující, i když jsou uvedena data z malých souborů pacientů, což souvisí s metodou vyšetření [5].

Za závažnou považujeme hypoglykémii tehdy, pokud vyžaduje asistenci – pomoc druhé osoby. Taková situace nastává např. pokud je průběh hypoglykemie rychlý a pacient sám nestačí zareagovat, anebo při sníženém rozpoznávání hypoglykemie. To je např. fyziologicky ve spánku, patologicky při syndromu sníženého rozpoznávání hypoglykemie, při autonomní neuropatii apod. Závažná hypoglykemie může ohrožovat pacienta na životě přímo svým účinkem, anebo zprostředkovaně rizikem situace, za které k ní dochází (úrazy, utonutí apod). Porucha rozpoznávání hypoglykemie zvyšuje výskyt závažných hypoglykemií až 9násobně [8]. Častý výskyt hypoglykemií, zejména závažných, potom vede k poruše kontraregulační odpovědi, sníženému rozpoznávání hypoglykemie, a proto se hypoglykemie zase častěji opakuje. Tuto skutečnost krásně vystihuje **schéma 1**, které znázorňuje uzavřený okruh opakovaných hypoglykemií [9].

Rizika hypoglykemie

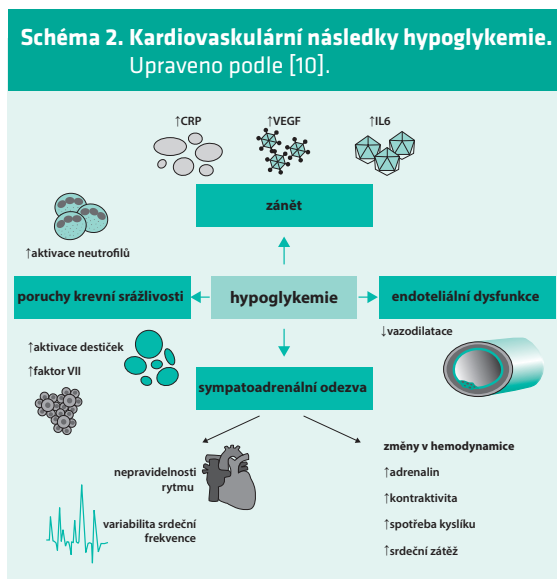
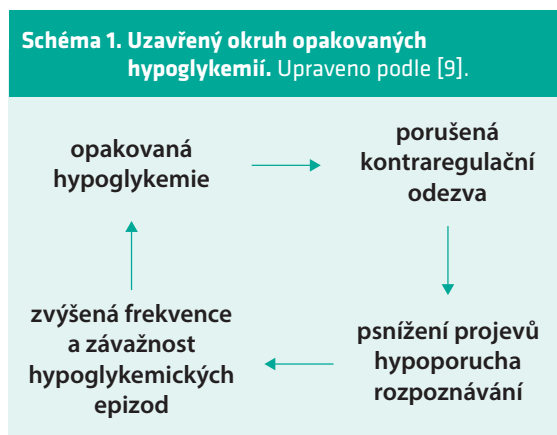
Na životě ohrožuje hypoglykemie pacienta přímo celým komplexem změn, které působí a které resultují zvýšeným výskytem kardiovaskulárních příhod, zejména výskytem závažných komorových arytmií, srdečního selhání, případně akutních mozkových příhod. Vše přehledně ukazuje **schéma 2**, které znázorňuje kardiovaskulární následky hypoglykemie [10], tedy změny týkající se aktivace zánětu (zvýšení CRP), zvýšení interleukinu 6, ale také aktivaci vaskulárního endoteliálního růstového faktoru (VEGF) a dále změny týkající se koagulace, jako je aktivace neutrofilů, aktivace destiček a také zvýšení faktoru VII. Hypoglykemie se, jak dokumentuje **schéma 2**, také podílí na endoteliální dysfunkci, a to poklesem vazodilatace a v neposlední řadě sympatoadrenální odezvou, která spočívá v abnormalitách srdečního rytmu, ale i v hemodynamických změnách. Hypoglykemie vede k řadě známých změn na EKG [11]: abnormality se týkají síňkomorového vedení a komorové depolarizace i repolarizace, což se projevuje prodloužením QT intervalu, amplifikací R vlny (noradrenalin) a oploštěním T vlny (adrenalin). Hypoglykemie je tedy proarytmoge-

ním faktorem. Patofyziologicky lze evidentní situaci zvýšeného rizika kardiovaskulárních příhod způsobených hypoglykemií dokumentovat klinicky např. z velké retrospektivní observační studie [12] provedené na souboru více než 860 000 diabetiků 2. typu, v níž pacienti, kteří měli v posledním roce hypoglykémii (3,1 % všech), měli o 79 % vyšší pravděpodobnost výskytu akutních kardiovaskulárních příhod než pacienti bez hypoglykemie. Kardiovaskulární následky hypoglykemie jsou samozřejmě více devastující až fatální u pacientů, u nichž jsou už přítomny závažnější kardiovaskulární změny, tedy je rizikovější u starších pacientů, u pacientů s přítomnými projevy aterosklerózy, ať už se jedná o změny na koronárních, mozkových nebo periferních tepnách. Tak je možno hypoglykémii chápat jako limitující faktor kompenzace DM a u takových nemocných stanovujeme individuálně méně ambiciózní cílové hodnoty glykohemoglobinu, abychom minimalizovali výskyt hypoglykemií.

Riziko hypoglykemie zvyšuje, vedle způsobu terapie diabetu, celá řada faktorů. Patří mezi ně vyšší věk, delší trvání diabetu, přítomnost onemocnění jater a ledvin, nepravidelné stravovací návyky, nepravidelná fyzická aktivita, předchozí hypoglykemie a snížené vnímání hypoglykemie. Rizikovým faktorem je také alkohol.

Inzulinová léčba, perorální antidiabetika a riziko hypoglykemií

Podle způsobu terapie je, jak už bylo uvedeno, nejvyšším rizikem hypoglykemie zatížena inzulinová léčba. U DM2T roste riziko hypoglykemie u inzulinové léčby od použití bazálního inzulinu, kde je nejnižší, přes premixy až k intenzifikované inzulinové terapii, kde je nejvyšší. Delší dobu je známo menší riziko hypoglykemie u léčby inhibitory α -glukozidáz a také u léků ovlivňujících inzulinovou senzitivitu, jako je metformin nebo



CRP – C-reactive protein IL6 – interleukin 6 VEGF – vascular endothelial growth factor

pioglitazon. Naopak větším rizikem byla zatížena terapie glinidy a sulfonyleureou. Modernější způsoby léčby DM2T, jako je inkretinová léčba, ať už představovaná gliptiny nebo agonisty receptoru pro GLP1, je z hlediska hypoglykemie bezpečná, protože účinek této léčby je závislý na glykemii a efekt na B-buňky (zvýšení sekrece inzulínu) i A-buňky (snížení sekrece glukagonu) se uplatňuje, jen pokud je glykemie zvýšena. Také gli-floziny jako nejnovější léková modalita mají nízké riziko hypoglykemie, protože svým inhibičním účinkem na SGLT2 systém v ledvině zbavují organismus jen nadbytečné glukózy cestou glykosurie. Pozor, ale i u těchto léků jsou hypoglykemie možné, zvláště, jsou-li v léčbě kombinovány např. s inzulínem či sulfonyleureou, které toto riziko s sebou přinášejí.

Relativní riziko hypoglykemie různých antidiabetik přidaných k metforminu také s ohledem na dosažení cílového HbA_{1c} ukazuje tab [13].

Riziko hypoglykemie roste s intenzitou terapie, jak pro DM2T prokázaly všechny velké prospektivní studie (UKPDS, ADVANCE, ACCORD, VADT), v nichž byla intenzivnější léčba spojena s 2–4násobným rizikem výskytu hypoglykemií.

Pokud jde o inzulínovou léčbu, můžeme při ní sledovat z hlediska výskytu hypoglykemií významné změny s příchodem léčby inzulínovými analogy, u nichž byl prokázán u pacientů s DM1T. i DM2T nižší výskyt hypoglykemií interprandiálně v průběhu dne při použití krátkodobých analog ve srovnání s krátkodobým lidským inzulínem. Dlouhodobá inzulínová analoga oproti NPH inzulínu snížila významně výskyt hypoglykemií u obou typů diabetu, a to zejména nočních hypoglykemií. I proto se stala léčba inzulínovými analogy v klinické praxi upřednostňovanou před humánními inzulíny. V současné době je před uvedením na trh poslední nejnovější dlouhodobý analog degludek, který by měl být z pohledu nižšího výskytu nočních hypoglykemií ještě výhodnější než glargin, ale o tom by měl pojednávat jiný článek v tomto čísle Vnitřního lékařství.

Z hlediska hypoglykemie můžeme za riziko považovat vyšší věk, delší trvání diabetu, přítomnost kar-

diovaskulárního postižení, ale častěji také přítomnost některého stupně snížení funkce ledvin. U starších pacientů můžeme tedy pozorovat kumulaci rizikových faktorů hypoglykemie, což se muselo nutně promítnout do doporučení léčby u těchto nemocných, pro něž jsou upřednostňovány takové způsoby léčby a takové cíle léčby, které přinášejí menší riziko hypoglykemie. Navíc s věkem se snižuje schopnost rozpoznání hypoglykemie a zkracuje se doba pro možnou reakci na příznaky hypoglykemie [14].

Hypoglykemie je ovšem také psychologickou bariérou lepší kompenzace diabetu, strach z hypoglykemie se přenáší na členy rodiny, hypoglykemie vedou ke sníženému hodnocení kvality života. U některých pacientů vede strach z hypoglykemie k záměrnému riskování hyperglykemie, jen aby se vyhnuli hypoglykemii [15]. Strach z hypoglykemie mají pacienti, ale také lékaři, obojí může mít vliv na konečnou kompenzaci diabetu.

Přestože je hypoglykemie značným psychosociálním problémem, a to zejména noční hypoglykemie, nebyla z tohoto pohledu dostatečně popsána. Proto byla iniciována Diabetes Word Awake Study, jejímž cílem bylo kvantifikovat dopad epizod nočních hypoglykemií na populaci diabetiků 1. a 2. typu a získat kvalitativní pohled zahrnující psychosociální dopady epizod noční hypoglykemie. Do studie byli zahrnuti pacienti s DM1T a DM2T starší 18 let, sledovaní v červenci až září roku 2013, kteří za posledních 30 dní anamnesticky zaznamenali alespoň 1 epizodu noční hypoglykemie. Studie proběhla v 7 zemích a zúčastnilo se jí celkem 1 107 pacientů, z toho 536 pacientů s DM1T a 571 pacientů s DM2T. Se všemi pacienty bylo provedeno 20minutové online interview. U 210 pacientů (po 30 z každé země) bylo provedeno kvalitativní sledování na dopad epizod noční hypoglykemie, a to formou 45minutového podrobného telefonického rozhovoru. A jaké byly klíčové závěry? 36 % pacientů hlásilo 2 a více epizod noční hypoglykemie během 30 dní před zahájením studie, 44 % účastníků věří, že mělo další nepoznané noční hypoglykemie, tedy že výskyt nočních hypoglykemií je vyšší. 91 % účastníků mělo obavy z noční hypoglykemie,

Tab. Relativní riziko hypoglykemie různých antidiabetik přidaných k metforminu. Upraveno podle [13].

léková skupina vs placebo	cílová hodnota HbA_{1c}		hypoglykemie	
	počet studií	RR (95% CI)	počet studií	RR (95% CI)
celkem	10	2,56 (1,99–3,28)b	19	1,43 (0,89–2,30)
sulfonyleurea	1	3,38 (2,02–5,83)a	3	2,63 (0,76–9,13)a
glinidy	1	3,20 (1,47–7,58)	2	7,92 (1,45–43,21)
tiazolidindiony	1	1,69 (1,24–2,33)	2	2,04 (0,50–8,23)
AGI	0	nezjištěno	2	0,60 (0,08–4,55)
DPP4 inhibitory	6	2,44 (1,78–3,33)b	8	0,67 (0,30–1,50)
GLP1 analoga	1	3,96 (2,37–6,79)	2	0,94 (0,42–2,12)

AGI – inhibitory alfa-glukozidázy CI – konfidenční interval DPP4 – dipeptidyl peptidáza 4 GLP1 – glukagon-like peptide 1 HbA_{1c} – glykovaný hemoglobin A_{1c} RR – relativní riziko WMD – weighted mean difference – hodnota průměrného rozdílu: a ≥ 75 % b = 50 %–75 %

u 77 % se jednalo o střední až velké obavy, 56 % účastníků se snažilo redukovat riziko noční hypoglykemie samostatně (např. zvýšením frekvence selfmonitoringu glykemií, zásahy do strategie diety, úpravou dávkování a času aplikace inzulínu), 47 % účastníků nezaznamenávalo epizody nočních hypoglykemií do diáře s přehledem glykemií, takže skutečný počet hypoglykemických příhod v noci může být vyšší. 49 % účastníků neprobírá své epizody hypoglykemie se svým ošetřujícím lékařem a 20 % účastníků vůbec epizody noční hypoglykemie lékaři nehlásí, což ukazuje, že je problém pacienty podceňován. Současně různé manipulace s léčbou, které pacient provádí samostatně, nemusí být adekvátní, a proto mohou kompenzaci diabetu zhoršovat.

Závěr

Závěrem lze konstatovat, že hypoglykemie jsou limitací léčby a kompenzace diabetu, je třeba po nich u pacientů aktivně pátrat a zohlednit riziko i výskyt hypoglykemií individuálně a na jejich základě stanovit individuálně cíle i strategii léčby. To platí jak pro diabetes mellitus 1. typu, tak i pro diabetes mellitus 2. typu.

Literatura

1. UKPDS Group. U.K. Prospective Diabetes Study 16: Overview of 6 Years' Therapy of Type II Diabetes: A Progressive Disease. *Diabetes* 1995; 44(11): 1249–1258.
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. Dostupné z DOI: <<http://doi:10.1136/bmj.b4909>>.
3. Allen KV, Frier BM. Nocturnal hypoglycaemia: clinical manifestations and therapeutic strategies toward prevention. *Endocr Pract* 2003; 9(6): 530–543.
4. Donnelly LA, Morris AD, Frier BM et al. Frequency and predictors of hypoglycaemia in Type 1 and insulin-treated Type 2 diabetes: a population-based study. *Diabet Medicine* 2005; 22(6): 749–755.
5. Chico A, Vidal-Ríos P, Subirá M et al. The continuous glucose monitoring system is useful for detecting unrecognized hypoglycaemias 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(4): 1153–1157.
6. Weber KK, Lohmann T, Busch K et al. High frequency of unrecognized hypoglycaemias in patients with Type 2 diabetes is discovered by continuous glucose monitoring. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2007; 115(8): 491–494.
7. DCCT Research Group. Epidemiology of severe hypoglycaemia in the diabetes control and complications trial. *Am J Med* 1991; 90(4): 450–459.
8. Graveling AJ, Frier BM. Impaired awareness of hypoglycaemia, a review. *Diabetes Metab* 2010; 36(Suppl 3): S64–S74.
9. Cryer PE. Exercise-related hypoglycemia-associated autonomic failure in diabetes. *Diabetes* 2009; 58(9): 1951–1952.
10. Desouza CV, Bolli GB, Fonseca V et al. Hypoglycemia, diabetes, and cardiovascular events. *Diabetes Care* 2010; 33(6): 1389–1394.
11. Laitinen T, Lyyra-Laitinen T, Huopio H et al. Electrocardiographic alterations during hyperinsulinemic hypoglycaemia in healthy subjects. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2008; 13(2): 97–105.
12. Johnston SS, Conner C, Aagren M et al. Evidence linking hypoglycemic events to an increased risk of acute cardiovascular events in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2011; 34(5): 1164–1170.
13. Phung OJ, Scholle JM, Talwar M et al. Effect of noninsulin antidiabetic drug added to metformin therapy on glycemic control, weight gain and hypoglycaemia in type 2 diabetes. *JAMA* 2010; 303(14): 1410–1418.
14. Zammit NN, Frier BM. Hypoglycemia in type 2 diabetes: pathophysiology, frequency, and effects of different treatment modalities. *Diabetes Care* 2005; 28(12): 2948–2961.
15. Frier BM. How hypoglycaemia can affect the life of a person with diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2008; 24(2): 87–92.

MUDr. Jindřich Olšovský, Ph.D.

✉ jindrich.olsovsky@fnusa.cz

Diabetologické centrum II. interní kliniky LF MU
a FN u sv. Anny, Brno
www.fnusa.cz

Doručeno do redakce 7. 7. 2014

Přijato po recenzi 17. 7. 2014