

Roman Kuczerowski

Klinika Endokrynologii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego w Warszawie

Hipoglikemia polekowa u chorych na cukrzycę typu 2

Drug-induced hypoglycemia in type 2 diabetic patients

STRESZCZENIE

Jednym z najistotniejszych ograniczeń uzyskania dobrego wyrównania metabolicznego, koniecznego w prewencji angiopatii u chorych na cukrzycę typu 2, jest ryzyko hipoglikemii i obawa przed niedocukrzeniem. Śmiertelność z powodu hipoglikemii u pacjentów z cukrzycą leczonych insuliną szacuje się na 2–4%. Śpiączka hipoglikemiczna to stan zagrożenia życia. Przedłużająca się neuroglikopenia może się wiązać z trwałymi zaburzeniami neurologicznymi. Hipoglikemia wywiera także niekorzystny wpływ na układ sercowo-naczyniowy. Czynniki ryzyka ciężkiej hipoglikemii są: podeszły wiek, intensywne insulinoterapia, obecność neuropatii autonomicznej, zaburzenia wydzielania hormonów kontrregulacyjnych, niewydolność nerek, uszkodzenie mięszu wątroby oraz przeżyta neuroglikopenia. Hipoglikemia może być powikłaniem leczenia insuliną, pochodnymi sulfonilomocznika, glinidami, inhibitorem DPP-4. Metformina w monoterapii nie powoduje niedocukrzenia. Terapia skojarzona (insulina z metforminą) zmniejsza ryzyko hipoglikemii, pozwala na osiągnięcie dobrego wyrównania metabolicznego przy zastosowaniu mniejszej dawki insuliny. Warunkiem zminimalizowania ryzyka ciężkich hipoglikemii jest edukacja pacjentów i ich rodzin w zakresie diety, insulinoterapii, wpływu wysiłku fizycznego, samokontroli gli-

kemii, objawów niedocukrzenia, regularna samokontrola glikemii, leczenie uwzględniające podłoże patofizjologiczne hiperglikemii i dostosowane terapii do zmieniającego się zapotrzebowania na insulinę. (Diabet. Prakt. 2008; 9, 6: 277–284)

Słowa kluczowe: hipoglikemia, cukrzyca typu 2, farmakoterapia

ABSTRACT

Drug-induced hypoglycemia is one of the most relevant limiting factors in obtaining good metabolic control necessary to prevent angiopathy in diabetic patients. Mortality associated with insulin therapy is estimated as 2–4%. Hypoglycemic coma is a life-threatening state. Prolonged hypoglycemia may cause irreversible neurological deficiencies. Hypoglycemia may induce cardiac ischemia and arrhythmias. The risk factors of severe hypoglycemia include intensive insulin therapy, old age, autonomic neuropathy, impair secretion of counterregulatory hormones, renal failure, liver injury and previous episode of severe hypoglycemia. Hypoglycemia may be side effect of treatment with insulin, sulfonylureas, glinides, DPP-4 inhibitors. Metformin in monotherapy does not cause hypoglycemia. Combined therapy (insulin and metformin) may reduce the risk of hypoglycemia. Education of patients and their families, availability of self-control, appropriate management of type 2 diabetes makes possible to obtain good metabolic control without severe hypoglycemia. (Diabet. Prakt. 2008; 9, 6: 277–284)

Key words: hypoglycemia, type 2 diabetes, pharmacotherapy

Adres do korespondencji: dr med. Roman Kuczerowski
Klinika Endokrynologii CMKP, Szpital Bielański
ul. Ceglowska 80, 01-809 Warszawa
tel.: (022) 56 90 302

Diabetologia Praktyczna 2008, tom 9, 6, 277–284

Copyright © 2008 Via Medica

Nadesłano: 05.12.2008 Przyjęto do druku: 19.12.2008

Wstęp

Zapobieganie późnym powikłaniom cukrzycy typu 2 o charakterze angiopatii wymaga długotrwałego wyrównania metabolicznego, z uzyskaniem wartości hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}) nieprzekraczających 6,5%. Oznacza to osiągnięcie średnich wartości glikemii rzędu 140–150 mg/dl [1–4]. Jednym z najistotniejszych ograniczeń uzyskania tak dobrego wyrównania metabolicznego jest ryzyko hipoglikemii i obawa chorego przed niedocukrzeniem [5].

Definicja hipoglikemii

Hipoglikemia w pojęciu biochemicznym oznacza obniżenie stężenia glukozy w surowicy krwi żyłnej u dorosłego człowieka poniżej 55 mg/dl (3,1 mmol/l) [6]. Według Amerykańskiego Towarzystwa Diabetologicznego (ADA, *American Diabetes Association*) za granicę hipoglikemii u chorych na cukrzycę przyjmuje się stężenie glukozy we krwi poniżej 70 mg/dl [7]. Z klinicznego punktu widzenia hipoglikemia to zespół objawów związanych z obniżeniem wartości glikemii poniżej normy [8, 9].

Skala problemu

Śmiertelność z powodu hipoglikemii u chorych na cukrzycę leczonych insuliną szacuje się na 2–4%. W najważniejszych badaniach oceniających korzyści związane z intensyfikacją leczenia hipoglikemizującego częstość epizodów ciężkich hipoglikemii była różnicowana. W badaniu *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) ciężkie hipoglikemie występowały w ciągu roku u 4–6 na 1000 pacjentów leczonych pochodnymi sulfonilomocznika (glibenklamid, chlorpropamid) i u 23 na 1000 pacjentów otrzymujących insulinę. W badaniu ADVANCE obejmującym 11 140 chorych na cukrzycę typu 2 w 5-letniej obserwacji wykazano korzystny wpływ gliklazylu MR na zmniejszenie ryzyka powikłań o charakterze mikroangiopatii u osób poddanych intensywnemu leczeniu. W grupie tej celem terapii było osiągnięcie wartości HbA_{1c} nieprzekraczających 6,5%. Aby zrealizować to założenie, u 40,5% pacjentów konieczna była terapia skojarzona z insuliną. W grupie pacjentów leczonych intensywnie stwierdzano częstsze występowanie ciężkich hipoglikemii zdefiniowanych jako wystąpienie przemijających zaburzeń ośrodkowego układu nerwowego (OUN) wymagających pomocy osób drugich (2,7% vs. 1,5%). Ciężka hipoglikemia była przyczyną zgonu 1 pacjenta w grupie standardowej kontroli glikemii. Średnia częstość epizodów ciężkich hipoglikemii w badaniu *Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron MR Controlled Eva-*

luation (ADVANCE) wynosiła 0,7 na 100 osobolat w grupie intensywnej kontroli glikemii oraz 0,4 na 100 osobolat w grupie standardowej kontroli [2].

Znacznie częściej ciężkie niedocukrzenia stwierdzano w badaniu *the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes* (ACCORD) obejmującym 10 251 pacjentów z niewyrównaną cukrzycą typu 2 ($HbA_{1c} = 8,1\%$) i dużym ryzykiem lub rozpoznaną chorobą układu sercowo-naczyniowego. W grupie osób leczonych intensywnie, w której celem było obniżenie stężenia HbA_{1c} poniżej 6%, ciężkie hipoglikemie wystąpiły u 16% chorych (3% rocznie) [10, 11].

Szczególnie duże ryzyko ciężkich hipoglikemii stwierdzano w grupie leczonych intensywnie chorych na cukrzycę typu 2 (cel — $HbA_{1c} < 6\%$) w badaniu *Veterans Affairs Diabetes Trial* (VADT), które obejmowało 1791 chorych na cukrzycę długotrwanie niewyrównaną (HbA_{1c} w chwili włączenia do badania = 9,4%). W 6-letniej obserwacji ciężkie hipoglikemie wystąpiły u 21% osób intensywnie leczonych [12].

Znaczenie glukozy dla funkcjonowania ośrodkowego układu nerwowego

Glukoza jest dla mózgu dorosłego człowieka głównym źródłem energetycznym. Tkanka mózgowa nie ma zdolności wytwarzania glukozy. Zapasy glikogenu w mózgu (głównie w astrocytach) są śladowe. Mogą one pokryć zapotrzebowanie na glukozę jedynie przez kilka minut (2–3 min). Przeciętne zużycie glukozy przez 100 g tkanki mózgowej wynosi 6 mg/min. Oznacza to, że mózg dorosłego człowieka zużywa w ciągu doby około 120 g glukozy. W warunkach fizjologii tkanka mózgowa ma 25-procentowy udział w podstawowej przemianie energetycznej. W okresie długotrwałego głodzenia tkanka mózgowa może uzyskiwać energię z związków ketonowych, takich jak β -hydroksymaślan, acetoocetan. W stanie ostrej hipoglikemii ten mechanizm nie ma praktycznego znaczenia. Przekroczenie bariery krew–mózg ułatwiają glukozie glukotransportery GLUT 1. Ich funkcja zmienia się w warunkach nawracającej hipoglikemii [11, 12]. Funkcjonowanie OUN zależy od stałego dopływu glukozy. Znaczny niedobór glukozy prowadzi do szybko narastających zaburzeń czynności kresomózgowia, mózdzku, śródmózgowia. Głęboka hipoglikemia może się przejawiać zaburzeniami świadomości, utratą przytomności, uogólnionymi drgawkami, a także śpiączką z upośledzeniem funkcji życiowych [13, 14].

Wpływ hormonów kontrregulacyjnych

Na przebieg hipoglikemii w istotny sposób wpływa wydzielanie hormonów kontrregulacyjnych:

Tabela 1. Wpływ hormonów kontrregulacyjnych na metabolizm glukozy

| Hormon | Działanie |
|----------------|--|
| Adrenalina | ↑ glikogenolizy ↑ glukoneogenezy w wątrobie i nerkach ↑ lipolizy ↓ obwodowej utylizacji glukozy |
| Glukagon | ↑ glikogenolizy ↑ glukoneogenezy ↑ lipolizy |
| Hormon wzrostu | ↑ glukoneogenezy ↑ ketogenezy ↑ lipolizy |
| Kortyzol | ↑ glukoneogenezy ↑ ketogenezy |

glukagonu, katecholamin, hormonu wzrostu (GH, *growth hormone*), kortyzolu (tab. 1).

Obniżaniu się stężenia glukozy we krwi towarzyszą procesy dążące do utrzymania glikemii w prawidłowych granicach. Należy do nich zmniejszenie sekrecji insuliny. Zjawisko to w warunkach fizjologicznych pojawia się już przy glikemii poniżej 80 mg/dl.

Obniżenie glikemii poniżej normy pobudza neurony jądra brzuszno-przysadkowego podwzgórza. Sprzyja to aktywacji układu współczulnego; dochodzi do wzrostu wydzielania katecholamin. Adrenalina poprzez pobudzenie receptorów alfa hamuje sekrecję insuliny. Wpływa na szlaki metaboliczne (glukoneogenezę, glikogenolizę, lipolizę), przyczyniając się do wzrostu stężenia glukozy. Wzmocniona sekrecja adrenaliny może towarzyszyć glikemii rzędu 65–70 mg/dl. Jednocześnie dochodzi do wzrostu wydzielania glukagonu, który poza istotnym wpływem metabolicznym (m.in. nasilenie glukoneogenezy wątrobowej) działa wazodylatacyjnie

i zwiększa kurczliwość mięśnia sercowego. Te dodatkowe mechanizmy działania mogą być istotne w warunkach ciężkiej hipoglikemii. Wzrost uwalniania GH u zdrowych osób obserwuje się przy glikemii poniżej 56 mg/dl. Przy glikemii rzędu 40 mg/dl stężenie GH przekracza 10 ng/ml (u osób bez niedoczynności somatotropowej). Wzmocnione wydzielanie hormonu adrenokortykotropowego (ACTH, *adrenocorticotropic hormone*) i kortyzonu jest kolejnym mechanizmem kontrregulacyjnym. U osób z prawidłową czynnością osi przysadka–nadnercza stężenie kortyzolu w warunkach hipoglikemii rzędu 40 mg/dl przekracza 20 µg/dl. Rola hormonów kontrregulacyjnych jest szczególnie wyraźna w przypadku zaburzeń ich wydzielania. Hipoglikemia może być jednym z objawów niedoczynności kory nadnerczy zarówno pierwotnej, jak i związanej z niedoczynnością kortykotropową przysadki [15].

Objawy kliniczne hipoglikemii

Przejawy kliniczne hipoglikemii zależą nie tylko od aktualnego stężenia glukozy we krwi, ale także, między innymi, od: szybkości spadku glikemii, czasu trwania i stopnia wyrównania cukrzycy, wieku pacjenta, współistniejących powikłań, wcześniejszych epizodów neuroglikopenii, przyjmowanych leków. U osób w podeszłym wieku mechanizm zwiększania przepływu mózgowego w stanie hipoglikemii jest zaburzony. Może to się przyczyniać do bardziej nasilonych objawów niedocukrzenia i większego ryzyka ubytków neurologicznych po ciężkiej hipoglikemii [9, 16]. Objawy związane z hipoglikemią przedstawiono w tabeli 2.

Hipoglikemię w zależności od nasilenia objawów klinicznych można podzielić na lekką, umiarkowaną i ciężką. Podział ten uwzględnia także stopień potrzebnych działań — spożycie dodatkowego posiłku, pomoc osób drugich, interwencję medyczną.

Tabela 2. Objawy autonomiczne i neuroglikopeniczne w przebiegu hipoglikemii

| Autonomiczne | | Neuroglikopeniczne | |
|----------------------|-----------------------------|-----------------------|------------------------|
| podmiotowe | przedmiotowe | podmiotowe | przedmiotowe |
| Głód | Bładość | Oslabienie | Ataksja |
| Wzmocniona potliwość | Tachykardia | Ból głowy | Zaburzenia świadomości |
| Lęk | Wzrost amplitudy tętna | Splątanie | Utrata przytomności |
| Parestezje | Wzrost ciśnienia tętniczego | Zaburzenia zachowania | Drgawki |
| Kołatanie serca | Rozszerzenie źrenic | Zaburzenia widzenia | Objaw Babińskiego |
| Drżenie rąk | | Zaburzenia mowy | Afazja |
| Niepokój | | Zaburzenia poznawcze | Śpiączka |
| | | Amnezja | Hipotermia |

Hipoglikemia lekka może przebiegać skąpoobjawowo. Jej symptomami najczęściej są: wzmożona potliwość, drżenie rąk, uczucie głodu, kołatanie serca, zaczerwienienie lub zblednięcie twarzy. Powyższe objawy zależą od wzmożonej sekrecji aminokatecholowych i pobudzenia układu autonomicznego. Mogą się pojawić również inne symptomy, na przykład zmiany nastroju, ból głowy.

Hipoglikemia umiarkowana wiąże się z zaburzeniami funkcji OUN. W tym przypadku mogą występować: zawroty głowy, niepokój, splątanie, ataksja, zaburzenia widzenia, zaburzenia orientacji. Z reguły występuje przy stężeniu glikemii poniżej 45 mg/dl.

W przypadku **hipoglikemii ciężkiej** dochodzi do głębokich zaburzeń funkcjonowania OUN, objawiających się zaburzeniami świadomości, do utraty przytomności włącznie, a także drgawkami uogólnionymi. Śpiączka hipoglikemiczna występuje przy glikemii około 20 mg/dl. Hipoglikemia ciężka jest stanem zagrożenia życia. Przedłużająca się neuroglikopenia może się wiązać z trwałymi zaburzeniami neurologicznymi. Utracie przytomności mogą towarzyszyć wzmożenie, a następnie osłabienie odruchów ścięgnistych, obustronny objaw Babińskiego, wiotkie napięcie mięśni, hipotermia lub hipertermia.

W przebiegu ciężkiej hipoglikemii mogą wystąpić nietypowe objawy. Nawracające neuroglikopenie z towarzyszącymi drgawkami uogólnionymi mogą prowadzić do błędnego rozpoznania padaczki. Poza zespołem rzekomopadaczkowym objawami hipoglikemii mogą być inne zespoły (np. zespół rzekomoopuszkowy, zespół rzekomoguzowy, zespół rzekomonerwicowy). Nawracające ciężkie hipoglikemie mogą prowadzić do rozwoju encefalopatii, z następowymi zaburzeniami nastroju i funkcji poznawczych [17, 18].

Hipoglikemia wpływa także niekorzystnie na układ sercowo-naczyniowy. Umiarkowane i ciężkie niedocukrzenie może się wiązać z wywoływaniem zaburzeń rytmu serca. Wykazano zwiększenie odstępu QT, zwiększenie ryzyka komorowych zaburzeń rytmu serca w warunkach hipoglikemii, która może nasilać zmiany niedokrwienne mięśnia sercowego, prowadzić do upośledzenia jego kurczliwości. Jest to zjawisko szczególnie niekorzystne u chorych na cukrzycę [19, 20].

W trakcie ciężkiej hipoglikemii może dojść do pośrednich powikłań, związanych na przykład z urazem głowy, złamaniem kości kończyn, wypadkiem komunikacyjnym.

Ciężka hipoglikemia jest powikłaniem mającym swoje konsekwencje psychologiczne i społeczne

— zarówno dla pacjenta, jak i dla jego otoczenia (rodziny, współpracowników).

Przyczyny hipoglikemii

Do częstych przyczyn hipoglikemii należą: zbyt duża dawka insuliny lub leku β -cytotropowego, pominięcie bądź ograniczenie spożycia posiłków, nadmierny wysiłek fizyczny, zmiana wchłaniania insuliny (np. zmiana miejsca iniekcji, gorąca kąpiel po zastrzyku), ostra intoksykacja etanolem. Za epizody hipoglikemii może być odpowiedzialna zmienna wrażliwość na insulinę, zależna od cyklu menstruacyjnego. Opisano przypadki ciężkiej hipoglikemii spowodowane interakcją pochodnych sulfonylomocznika z antybiotykiem, na przykład klarytromycyną [20]. Czynniki ryzyka hipoglikemii są: podeszły wiek, intensywne insulinoterapie, obecność neuropatii autonomicznej, zaburzenia wydzielania hormonów kontrregulacyjnych. Ryzyko hipoglikemii zwiększa niedobór GH (np. niedoczynność przysadki w przebiegu limfocytarnego zapalenia), niedobór kortyzonu (np. u osób z chorobą Addisona). Istotne znaczenie w tym przypadku ma hipotyreoza, a także zastosowanie leków tyreostatycznych u pacjentów z nadczynnością tarczycy i cukrzycą leczoną lekami hipoglikemizującymi. Ryzyko hipoglikemii wzrasta u chorych z niewydolnością nerek lub uszkodzeniem miększu wątroby. Do polekowej hipoglikemii mogą się przyczyniać zaburzenia wchłaniania, na przykład związane z gastropatią cukrzycową, celiakią. Przebyta ciężka hipoglikemia jest istotnym czynnikiem ryzyka kolejnej neuroglikopenii [16, 17].

Nieświadomość hipoglikemii

Brak odczuwania narastających objawów hipoglikemii może być zagrożeniem dla pacjenta. Stan ten wiąże się z upośledzeniem reakcji adrenergicznej. Nieświadomość hipoglikemii może być spowodowana neuropatią autonomiczną. U pacjentów z nawracającymi epizodami hipoglikemii dochodzi jednocześnie do zwiększenia ekspresji glukoporterów GLUT 1. Ten mechanizm adaptacyjny OUN prowadzi do zmiany progu odczuwania hipoglikemii. Zanik adrenergicznych objawów hipoglikemii zwiększa ryzyko śpiączki neuroglikopenicznej. Niekorzystne zjawisko maskowania wczesnych objawów hipoglikemii stwierdza się także przy zastosowaniu leków β -adrenolitycznych.

Ryzyko hipoglikemii związanej z terapią lekami doustnymi

Hipoglikemia może być powikłaniem leczenia lekami β -cytotropowymi — pochodnymi sulfonylo-

mocznika, glinidami. Leki z tych grup stymulują wydzielanie insuliny.

Pochodne sulfonylomocznika

W grupie osób przyjmujących pochodne sulfonylomocznika ryzyko hipoglikemii może zależeć od powinowactwa do receptora SUR 1, okresu półtrwania czy obecności aktywnych metabolitów. Istotne znaczenie ma wpływ na wczesną fazę wydzielania insuliny. Do pochodnych sulfonylomocznika przywracających wczesną fazę wydzielania insuliny należą gliklazyd, glimepiryd i glipizyd. Glibenklamid nie ma takiego działania, może sprzyjać hiperinsulinemii międzyposiłkowej, a tym samym — późnym hipoglikemiom. Szczególnie ciężkie epizody późnych hipoglikemii obserwowano po przedawkowaniu chlorpropamidu (pochodnej sulfonylomocznika o bardzo długim czasie półtrwania — $T_{1/2} = 35$ h). Ryzyko hipoglikemii po zastosowaniu pochodnej sulfonylomocznika zwiększa się u osób z zaburzeniem funkcji nerek. W badaniu *GLucose control In type 2 Diabetes: Diamicon MR versus glimepiride* (GUIDE) oceniano ryzyko hipoglikemii związane z terapią gliklazydem o zmodyfikowanym uwalnianiu i glimepirydem. Stwierdzono rzadsze występowanie hipoglikemii u pacjentów leczonych gliklazydem przy porównywalnym stopniu wyrównania cukrzycy. Warto podkreślić, że w żadnej z grup nie obserwowano epizodów ciężkiej hipoglikemii [21].

Istotne znaczenie dla ryzyka hipoglikemii w trakcie terapii pochodną sulfonylomocznika mają interakcje z innymi lekami.

Do leków, które nasilają działanie hipoglikemizujące pochodnych sulfonylomocznika, należą, między innymi: salicylany, fenylobutazon, oksyfenobutazon, sulfonamidy, inhibitory MAO, acenokumarol, probenecid, preparaty przeciwgrzybicze — flukonazol, ketokonazol, mykonazol, antybiotyki — klarytromycyna, ciprofloksacyna, doksycyklina [16, 22].

Glinidy

Niedocukrzenie może być objawem niepożądanym leczenia glinidami, na przykład nateglinidem lub repaglinidem. Ze względu na krótki okres półtrwania i konieczność przyjmowania leku łącznie z posiłkami ryzyko występowania hipoglikemii w trakcie leczenia glinidami nie jest duże. Niestety, nawracające — nawet łagodne lub umiarkowane — hipoglikemie mogą sprzyjać wzrostowi masy ciała i utrudniać jego redukcję.

Inhibitory DPP-4

Z hipoglikemią można mieć do czynienia w przebiegu terapii inhibitorem dipeptydylopeptydazy (DPP-4), na przykład wildagliptyną, sitagliptyną. Wynika to z mechanizmu działania — stymulacji okołoposiłkowego wydzielania insuliny za pośrednictwem GLP-1. Hipoglikemia występuje najczęściej w terapii skojarzonej z pochodną sulfonylomocznika. Ryzyko niedocukrzenia jest istotnie niższe przy zastosowaniu inhibitora DPP-4 z metforminą.

Akarboza

Inhibitor alfa-glukozydaz jelitowych w monoterapii nie powoduje epizodów niedocukrzenia. Z praktycznego punktu widzenia istotne jest, że w przypadku hipoglikemii w przebiegu terapii skojarzonej z pochodną sulfonylomocznika lub insuliną pacjent powinien otrzymać glukozę w celu prewencji ciężkiej hipoglikemii (nie sacharozę ani polisacharyd).

Metformina

Metformina — lek z wyboru u chorych na cukrzycę typu 2 — w monoterapii nie powoduje hipoglikemii, przy znacznej poprawie wyrównania metabolicznego. Przyczyniając się do zmniejszenia oporności na insulinę, może hamować reaktywną hiperinsulinemii międzyposiłkową. Istotne jest również zmniejszenie ryzyka hipoglikemii u pacjentów otrzymujących metforminę w terapii skojarzonej. U chorych na cukrzycę typu 2 wymagających zastosowania insulinoterapii, na przykład z powodu wtórnej nieskuteczności pochodnych sulfonylomocznika, pojawia się duże ryzyko umiarkowanej i ciężkiej hipoglikemii. Terapia skojarzona z metforminą znacznie zmniejsza ryzyko hipoglikemii i pozwala na osiągnięcie dobrego wyrównania metabolicznego przy zastosowaniu mniejszej dawki insuliny [23–25].

Insulinoterapia

Ryzyko hipoglikemii jest szczególnie duże u chorych na cukrzycę typu 2 leczonych insuliną. Epizody hipoglikemii niejednokrotnie wynikają z błędów insulinoterapii, których można uniknąć. Ryzyko ciężkiej hipoglikemii u części pacjentów wzrasta w przypadku intensyfikacji leczenia insuliną; jest większe w monoterapii.

Zastosowanie szybko działających analogów insuliny, na przykład lispro, aspart, zmniejsza ryzyko hipoglikemii w porównaniu z insulinami humanizowanymi, stosowanymi w tym samym algorytmie. Wynika to z krótszego okresu działania analogu, co

pozwała uniknąć hiperinsulinemii międzyposiłkowej. Należy jednocześnie pamiętać, że zmiana preparatu insuliny humanizowanej na analog szybko działający może się wiązać z koniecznością zmniejszenia dawki, na przykład o 10%. Wykazano również redukcję ryzyka hipoglikemii, w tym także nocnych, u pacjentów leczonych długodziałającym analogiem bezszczytowym (glargina) w porównaniu z insuliną izofanową. Podobne obserwacje dotyczą zastosowania analogu detemir [26–28].

Terapia skojarzona

U chorych na cukrzycę wymagających insulinoterapii poprawę wyrównania metabolicznego można osiągnąć przy zastosowaniu terapii skojarzonej z metforminą.

Leczenie tego typu zaleca się zarówno przy stosowaniu mieszanek insulinowych oraz insuliny analogowych, jak i przy zastosowaniu algorytmu wielokrotnych wstrzyknięć. Zalety terapii skojarzonej, oprócz poprawy wyrównania metabolicznego i korzystnego wpływu na masę ciała, obejmują istotnie mniejsze ryzyko hipoglikemii [23, 29].

Hipoglikemia nocna

Epizody nocnej hipoglikemii u pacjentów leczonych insuliną są częstym problemem, ale nie zawsze rozpoznawanym. Wynika to ze skąpoobjawowego przebiegu hipoglikemii nocnej, nietypowych symptomów, na przykład w postaci nocnych koszmarów lub bólu głowy. Przejawem biochemicznym hipoglikemii nocnej może być hiperglikemia na czczo (zjawisko Somogyi).

Preparaty insuliny izofanowej podawane w godzinach wieczornych osiągają swój szczyt około godziny 3.00 w nocy, co może odpowiadać za nocne hipoglikemie. Rozwiązaniem problemu może być zmiana czasu podawania insuliny NPH, na przykład na godzinę 22.00. Również zastosowanie analogu bezszczytowego, na przykład glarginy, w porównaniu z leczeniem insuliną izofanową istotnie zmniejsza ryzyko hipoglikemii nocnej [26].

Wiele leków stosowanych z innymi względów niż cukrzyca może sprzyjać epizodom hipoglikemii.

Leki sprzyjające hipoglikemii

Do leków zwiększających ryzyko hipoglikemii należą: β -mimetyki, inhibitory konwertazy angiotensyny, disopiramid, chinina i jej pochodne, pentamina, izoniazyd, hydralazyna, prokainamid, interferon-alfa.

Ciężka hipoglikemia może być wywołana nadużyciem etanolu. Szczególne ryzyko występuje po

6–36 godzinach od ostrej intoksykacji. Ponadto spożycie alkoholu może maskować objawy narastającej hipoglikemii polekowej, a także ograniczyć konieczność pomocy osób drugich w przypadku neuroglikopenii. Istnieje realne ryzyko, że objawy pobudzenia psychoruchowego w przebiegu hipoglikemii będą interpretowane przez otoczenie jako stan upojenia alkoholowego. Ponadto w hipoglikemii związanej z nadużyciem alkoholu u osób przyjmujących insulinę skuteczność ewentualnego leczenia glukagonem jest ograniczona.

Postępowanie

W przypadku hipoglikemii lekkiej i umiarkowanej konieczne jest podanie dodatkowej porcji węglowodanów (10–20 g glukozy, sacharozy) w postaci kostek cukru lub słodkiego płynu. Nie zaleca się spożywania pokarmów złożonych, na przykład czekolady — zawarte w niej tłuszcze opóźniają wchłanianie cukru. Następnie wskazane jest spożycie węglowodanów złożonych, aby zapobiec nawrotowi hipoglikemii. Konieczna jest kontrola glikemii, na przykład 60 minut po epizodzie niedocukrzenia. W ciężkiej hipoglikemii istotne jest jak najszybsze przywrócenie prawidłowego stężenia glukozy we krwi. Najlepszym sposobem jest dożylnie podanie 20-procentowego roztworu glukozy. Pacjentowi z zaburzeniami świadomości nie wolno podawać preparatów doustnych. Alternatywą dożylną iniekcji glukozy jest podanie (np. domięśniowe) glukogonu w dawce 1 mg. Dawkę tę można powtórzyć po 10 minutach. Z reguły zastosowanie glukagonu pozwala na poprawę stanu świadomości w ciągu kilku minut; następnie zaleca się doustne przyjęcie na przykład osłodzonego płynu [30]. Glukagonu nie należy podawać w przypadku hipoglikemii spowodowanej przedawkowaniem pochodnych sulfonilomocznika lub glinidów. Pacjenta w stanie neuroglikopenii powinno się ułożyć w pozycji bezpiecznej ustalonej — aby zapobiec zachłystowemu zapaleniu płuc. Konieczny jest nadzór i jednoczesna ocena funkcji życiowych chorego. Neuroglikopenia w przebiegu przedawkowania doustnych leków hipoglikemizujących, na przykład pochodnych sulfonilomocznika, jest wskazaniem do hospitalizacji z 24-godzinną oceną glikemii [6, 7].

Zapobieganie polekowej hipoglikemii

Kluczowe znaczenie w zapobieganiu hipoglikemii ma edukacja chorego na cukrzycę w zakresie diety, insulinoterapii, wpływu aktywności fizycznej, samokontroli glikemii, a także objawów niedocukrzenia. Powszechnie wprowadzenie glukometrów

istotnie zmniejszyło ryzyko epizodów ciężkiej hipoglikemii. Regularna samokontrola glikemii jest szczególnie ważna u osób leczonych insuliną. U chorych niemających świadomości hipoglikemii konieczna jest ocena glikemii nocnej nie rzadziej niż raz w tygodniu. Badanie glikemii nocnej (ok. 3.30) pozwala również na rozpoznanie niedocukrzenia jako przyczyny wysokich wartości glikemii na czczo (zjawisko Somogyi). Wielu przypadkom hipoglikemii można zapobiec, modyfikując leczenie hipoglikemizujące, na przykład dawkowanie insuliny w zależności od spożywanych posiłków, aktywność fizyczną, fazy cyklu menstruacyjnego, przyjmowane dodatkowo leki. Istotne jest uwzględnienie poprawy wrażliwości na insulinę po uzyskaniu zmniejszenia masy ciała, przy regularnej aktywności fizycznej, po wyleczeniu stanu zapalnego. Korzystny wpływ może mieć zastosowanie analogów insuliny. Wdrożenie leczenia skojarzonego z metforminą u osób wymagających insulinoterapii istotnie zmniejsza ryzyko hipoglikemii. Według aktualnych wytycznych ADA u osób leczonych insuliną lub pochodnymi sulfonilomocznika przed planowanym wysiłkiem fizycznym glikemia nie powinna być niższa niż 100 mg/dl. Każdy pacjent i jego rodzina powinni znać metody postępowania w przypadku epizodu hipoglikemii.

Dla bezpieczeństwa chorych stosujących leki potencjalnie mogące powodować neuroglikopenię istotne jest, by zawsze mieli oni przy sobie łatwo dostępną informację o cukrzycy (np. w postaci bransolet), a także kartę z krótką instrukcją działań ratunkowych w przypadku ciężkiej hipoglikemii [6, 7, 30].

Intensyfikacja leczenia nie musi się wiązać ze zwiększeniem częstości epizodów hipoglikemii. U chorych na cukrzycę typu 2 możliwe jest osiągnięcie dobrego wyrównania metabolicznego bez epizodów ciężkich hipoglikemii [2, 23], które warunkują: edukacja pacjentów i ich rodzin, regularna samokontrola glikemii, leczenie uwzględniające podłoże patofizjologiczne hiperglikemii i dostosowanie terapii do zmieniającego się zapotrzebowania na insulinę — zarówno endo-, jak i egzogenną.

PIŚMIENNICTWO

- UKPDS 35. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes: prospective observational study. *BMJ* 2000; 321: 405–412.
- The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *NEJM* 2008; 358: 2560–2572.
- Gaede P., Lund-Andersen H., Parving H-H., Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *NEJM* 2008; 358: 580–591.
- Gaede P., Vedel P., Larsen N., Jensen G., Parving H-H., Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patient with type 2 diabetes. *NEJM* 2003; 348: 383–393.
- Cryer P. Hypoglycaemia: the limiting factor in the glycaemic management of type I and type II diabetes. *Diabetologia* 2002; 45: 937–948.
- Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2008. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. *Diabetologia Praktyczna* 2008; 9 (supl. A): A19–A21.
- American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes 2009. *Diabetes Care* 2009; 32: S13–S61.
- Belfiore F., Iannello S. Ostre stany zagrożenia w cukrzycy. Hipoglikemia. W: Belfiore F., Mogensen C.E. Karger A.G. (red.). Sieradzki J., Kozek E. (red. wyd. pol.). Nowe poglądy na cukrzycę i jej leczenie. Wydawnictwo Przegląd Lekarski. Kraków 2002; 86–97.
- Cryer P., Davis S., Shamoon H. Hypoglycemia in diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 1902–1912.
- ACCORD Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *NEJM* 2008; 358: 2545–2559.
- Bonds D., Kurashige E., Bergenstal R. i wsp., ACCORD Study Group. Severe hypoglycemia monitoring and risk management procedures in the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial. *Am. J. Cardiol.* 2007; 18: 99.
- Duckworth W., Abraira C., Moritz T. i wsp. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *NEJM* 2009; 360: 129–139.
- Bringham E., Hopkins D., Smith D. i wsp. The role of insulin in human brain glucose metabolism. *Diabetes* 2002; 51: 3384–3390.
- Oz G., Seaquist E., Kumar A. i wsp. Human brain glycogen content and metabolism: implication on its role in brain energy metabolism. *Am J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2007; 292: E946–E951.
- Rickels M.R., Schutta M.H., Mueller R. i wsp. Glycemic thresholds for activation of counterregulatory hormone and symptom responses in islet transplant recipients. *J. Clin. Endocrin. Metab.* 2007; 92: 873–879.
- Nowakowski A. Hipoglikemia indukowana lekami. W: Sieradzki J. (red.). Cukrzyca. Tom 2. Via Medica, Gdańsk 2006; 646–654.
- Seltzer H. Drug induced hypoglycaemia: a review of 1418 cases. *Endocrinol. Metab. Clin. North. Am.* 1989; 18: 163–183.
- Ben-Ami H., Nagachandran P., Mendelson A., Edoute Y. Drug-induced hypoglycemic coma in 102 diabetes patients. *Arch. Intern. Med.* 1999; 159: 281–284.
- Desouza C., Salazar H., Cheong B., Burgo J., Fonseca V. Association of hypoglycemia and cardiac ischemia: a study based on continuous monitoring. *Diabetes Care* 2003; 26: 1485–1489.
- The difficult task of glycaemic control in diabetics with acute coronary syndromes: finding the way to normoglycaemia avoiding both hyper- and hypoglycaemia. *Eur. Heart J.* 2005; 26: 1245–1248.
- Scherthaner G., Grimaldi A., DiMario U. i wsp. GUIDE study: double-blind comparison of once daily gliclazide MR and glimepiride in type 2 diabetic patients. *Eur. J. Clin. Invest.* 2004; 34: 535–542.
- Bussing R. Severe hypoglycemia from clarythromycin-sulfonilurea drug interaction. *Diabetes Care* 2002; 25: 1659–1661.
- Yki-Jarvinen H., Ryysy L., Nikkila K., Tulokas T., Vanarno R., Heikkila M. Comparison of bedtime insulin regimens in patients with type 2 diabetes mellitus. *Ann. Intern. Med.* 1999; 130: 389–396.
- Kvapil M., Swatko A., Hilberg C., Shestakova M. Biphasic insulin aspart 30 plus metformin: an effective combination in type 2 diabetes. *Diabet. Obes. Metab.* 2006; 8: 39–48.
- Douek L., Allen S., Evings P., Gale E., Bringley P. Continuing metformin when starting insulin inpatients with type 2 diabetes: a double blind randomized placebo-controlled trial. *Diabet. Med.* 2005; 22: 634–640.

26. Rosenstock J., Schwartz S., Clark C., Park G., Donley D., Edwards M. Basal insulin therapy in type 2 diabetes: 28-week comparison of insulin glargine (HOE 901) and NPH insulin. *Diabetes Care* 2001; 24: 631–636.
27. McKeage K., Goa K. Insulin glargine: a review of its therapeutic use as long acting agent for the management of type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Drug* 2001; 61: 1599–1624.
28. Rosenstock J., Davis M., Home P., Larsen J., Koenen C., Schrnthaner G. A randomised 52-week treat to target trial comparing insulin detemir with insulin when administered as glargine add-on to glucose-lowering drugs in insulin-naïve people with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2008; S1: 408–416.
29. Yki-Jarvinen H., Kauppinen-Mäkelin R., Tiikkainen M. i wsp. Insulin glargine or NPH combined with metformin in type 2 diabetes: the LANMET study. *Diabetologia* 2006; 49: 442–451.
30. Maynard G., Huynh M.P., Renvall M. Iatrogenic inpatient hypoglycemia risk factors, treatment, and prevention. *Diabetes Spectrum* 2008; 21: 241–247.