

# Hypoglykémia pri diabetes mellitus

## Hypoglycaemia in diabetes mellitus

Peter Novodvorský<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Metabolické centrum s.r.o., Diabetológia, poruchy látkovej premeny a výživy, Trenčín

<sup>2</sup>Department of Oncology & Metabolism, Medical School, University of Sheffield, United Kingdom

### Súhrn

Napriek viacerým a významným pokrokom v manažmente diabetu, akými sú nové inzulínové analógy a nové technológie, zostáva hypoglykémia stále častou a obávanou komplikáciou diabetu liečeného inzulínom, preparátmi sulfonylurey alebo glinidmi. Hypoglykémia predstavuje významnú bariéru pri snahe dosiahnuť lepšiu metabolickú kompenzáciu. U zdravého človeka je hladina glykémie regulovaná fyziologickými mechanizmami, ktoré zabraňujú vzniku hypo – aj hyperglykémie. Tieto mechanizmy sú však u ľudí s diabetom oslabené, alebo nie sú vôbec prítomné. K tomu treba pripomenúť, že súčasné spôsoby podávania inzulínových preparátov a ich farmakokinetické vlastnosti nie sú fyziologické a zvyšujú riziko hypoglykémie. Osobitnou a závažnou komplikáciou je syndróm nevedomovania si hypoglykémie. Medzinárodná študijná skupina pre hypoglykémia (International Hypoglycaemia Study Group) nedávno publikovala novú klasifikáciu hypoglykémie a odporučila glykémiu < 3,0 mmol/l považovať za klinicky závažnú hypoglykémia.

**Kľúčové slová:** adrenalín – diabetes 1. typu – diabetes 2. typu – glukagón – hypoglykémia – inzulín – nočná hypoglykémia – syndróm nevedomovania si hypoglykémie

### Summary

Despite recent advances in diabetes management, such as the introduction of new insulin analogues or the use of novel technologies, hypoglycaemia continues to be a common and feared complication of insulin, sulfonylurea and glinide treated diabetes. Hypoglycaemia thus remains a major barrier for improved metabolic control. In a healthy human, blood glucose is regulated within a narrow range by physiological mechanisms preventing both hypo- and hyperglycaemia, but these mechanisms are impaired in people with diabetes. In addition, current modes of insulin delivery and its pharmacokinetics do not mimic the healthy physiology and lead to increased risk of hypoglycaemia. Impaired awareness of hypoglycaemia (IAH) remains a separate and much feared complication of diabetes. The International Hypoglycaemia Study Group have recently published a new classification of hypoglycaemia and recommend glucose concentration of < 3.0 mmol/L (54 mg/dL) to be considered clinically significant hypoglycaemia.

**Key words:** adrenaline – glucagon – hypoglycaemia – impaired awareness of hypoglycaemia – insulin – nocturnal hypoglycaemia – type 1 diabetes – type 2 diabetes

✉ MUDr. Peter Novodvorský PhD., MRCP | p.novodvorsky@sheffield.ac.uk | www.sheffield.ac.uk

Doručené do redakcie | Received 1. 4. 2019

Prijaté po recenzii | Accepted 24. 4. 2019

### Úvod

V kontexte diabetu je hypoglykémia definovaná ako „každá epizóda abnormálne nízkej plazmatickej koncentrácie glukózy, ktorá vystavuje pacienta potenciálnemu nebezpečenstvu“ [1]. Hypoglykémia bez prítomnej diagnózy diabetu – jej definícia, vyšetrovacie postupy a diferenciálna diagnostika nie sú predmetom nasledujúceho textu. Výskyt hypoglykémie je u ľudí

s diabetom stále veľmi častý, hlavne u pacientov s diabetom 1. typu (DM1T), ale aj u časti pacientov s diabetom 2. typu (DM2T), keďže niektoré perorálne antidiabetiká, (deriváty sulfonylurey alebo glinidy) a napokon všetky inzulínové preparáty svojim mechanizmom účinku predisponujú k vzniku hypoglykémie. Výskyt hypoglykémie u pacientov s diabetom však nemôže byť prisudzovaný len chybám v manažmente diabetu zo strany pacien-

tov. Je treba si uvedomiť, že súčasné perorálne anti-diabetiká, ani všetky dostupné inzulínové preparáty vrátane najnovších inzulínových analógov, nie sú plne schopné reprodukovať normálne fyziologické mechanizmy, ktoré sa u zdravého človeka podieľajú na regulácii kontroly koncentrácie glukózy v krvnej plazme (glykémie). Všetky klinicky používané inzulínové preparáty sa aplikujú subkutánne (ako bolus alebo kontinuálne) a nie do portálnej cirkulácie, ako je tomu za fyziologických okolností u zdravých ľudí, a ich farmakokinetika, obzvlášť pomerne neskorý nástup účinku po podaní (min. 20 min u najnovších inzulínových analógov) sú charakteristiky, ktoré predisponujú ku vzniku hypoglykémie. Tieto fakty sú reflektované aj v súčasných terapeutických odporúčaní významných inštitúcií, ako napr. National Institute for Health and Excellence (NICE) odporúčaniami pre manažment DM1T, ktoré akceptujú maximálne 2 epizódy miernej hypoglykémie za týždeň v snahe o dosiahnutie čo najlepšej metabolickej kompenzácie. Táto prehľadová práca ponúka stručné zhrnutie fyziologických mechanizmov kontroly glykémie u zdravého človeka a u pacientov s diabetesom a ďalej sa venuje epidemiológii, symptómom a novej klasifikácii hypoglykémie. Následne uvádzam niektoré hlavné rizikové faktory hypoglykémie, problém nočnej hypoglykémie, úlohu edukácie pacienta a individualizovaných cieľových hodnôt metabolickej kompenzácie a potenciál nových inzulínových analógov a technológií pre zníženie výskytu hypoglykémie. Napokon sú spomenuté zásady okamžitej liečby hypoglykémie.

## Fyziologické obranné mechanizmy proti hypoglykémii

Normálna funkcia centrálného nervového systému (CNS) je kriticky závislá na kontinuálnom prísune glukózy z krvnej cirkulácie. Pri špecifických situáciách, ako napr. predĺžené obdobie hladovania, dokážu po určitej dobe ketolátky prítomné v krvi vo zvýšenej koncentrácii prestúpiť do mozgového tkaniva a do určitej miery tak znížiť jeho závislosť na glukóze ako zdroji energie. Toto však nie je možné dosiahnuť v časovom intervale niekoľkých minút, t. j. pri akútnych stavoch, akými je väčšina prípadov hypoglykémie pri diabete. Hypoglykémia spôsobuje dysfunkciu CNS a v závažnejších prípadoch aj epileptický záchvat, kómu alebo smrť. U zdravých ľudí preto existuje niekoľko fyziologických obranných mechanizmov, ktoré udržiavajú glykémiu v pomerne úzkom rozsahu hodnôt a zabraňujú vzniku hypoglykémie. B-bunky pankreasu vylučujú inzulín do portálnej cirkulácie a dodávajú tak inzulín priamo do pečene, v ktorej inhibuje hepatálnu glukoneogénu, stimuluje syntézu glykogénu a inhibuje glykogenolýzu. Inzulín takisto podporuje vstup glukózy do svalových a tukových buniek a reguluje metabolizmus lipidov.

Pankreatické A-bunky vylučujú glukagón s účinkami presne opačnými na hore uvedené procesy a glukagón tak vedie k zvýšeniu glykémie. Katecholamíny (adrenalin a takisto aj noradrenalin) sú vylučované hlavne dreňou nadobličky ako aj postgangliovými nervovými zakončeniami sympatiku a takisto zvyšujú glykémiu  $\beta$ 2-adrenergnou stimuláciou hepatálnej a renálnej glukoneogenézy, inhibíciou vychytávania glukózy svalovými bunkami, inhibíciou sekrécie inzulínu, stimuláciou sekrécie glukagónu ako aj inými mechanizmami. Iné hormóny, ako rastový hormón a kortizol, ktoré sú takisto vylučované pri hypoglykémii, majú relatívne malú úlohu pri obranných mechanizmoch proti hypoglykémii vyvolanej iatrogénne podaným inzulínom pri diabete.

Prvým fyziologickým obranným mechanizmom proti hypoglykémii je zníženie sekrécie inzulínu B-bunkami pankreasu, ktoré nastáva pri hodnotách glykémie medzi 4,4–4,7 mmol/l [2]. Druhým obranným mechanizmom je zvýšenie sekrécie glukagónu A-bunkami pankreasu pri hodnotách glykémie medzi 3,6–3,9 mmol/l [2]. Zvýšenie sekrécie glukagónu A-bunkami je z časti regulované parakrinným spôsobom – znížením sekrécie inzulínu B-bunkami a následným znížením jeho koncentrácie v Langerhansovom ostrovčeku pankreasu. Tento mechanizmus však nie je prítomný u pacientov s DM1T (s výnimkou niekoľkých mesiacov po klinickej diagnóze), keďže u nich došlo k autoimúnnej deštrukcii B-buniek pankreasu. Pokiaľ tieto dva uvedené mechanizmy nedokážu zabrániť ďalšiemu poklesu glykémie, dochádza k aktivácii tretieho a posledného obranného mechanizmu, ktorým je centrálna stimulovaná aktivácia autonómneho nervového systému (hladina glykémie je kontinuálne monitorovaná v hypotalame ako aj v iných častiach CNS) s následným vyplavením (hlavne) adrenalínu, ako aj noradrenalínu z drene nadobličky. K prvotnej stimulácii vyplavenia katecholamínov dochádza tiež pri hodnotách glykémie medzi 3,6–3,9 mmol/l [2]. Ani táto, spočiatku mierna aktivácia sympatoadrenálneho systému nie je symptomatická. Keď ale mierna aktivácia sympatoadrenálneho systému nedokáže zabrániť ďalšiemu poklesu glykémie, dochádza k jeho oveľa silnejšej aktivácii, ktorá už je symptomatická – triaška, nadmerné potenie, palpitácie a hlad, ktorých cieľom je stimulácia behaviorálnych odpovedí, vrátane príjmu potravy, vedúcich k zvýšeniu hladiny glykémie (schéma) [2].

Pri diabete sú tieto fyziologické obranné mechanizmy poškodené. Pacienti s DM1T nedokážu produkovať vlastný inzulín z B-buniek pankreasu. Po injekcii inzulínového bolusu do subkutánneho tkaniva dochádza k jeho postupnému uvoľňovaniu do cirkulácie počas nasledujúcich minút a hodín. Miera uvoľňovania monomérov inzulínu však nezávisí na aktuálnej hladine glyk-

émie, ale na farmakokinetických vlastnostiach daného inzulínového preparátu ako aj iných faktoroch, ako je teplota a prekrvenie subkutánneho tkaniva. Sekrécia glukagónu v odpovedi na hypoglykémiu je takisto narušená, z časti z hore uvedených dôvodov. Oslabená glukagónová odpoveď na hypoglykémiu bola zaznamenaná už 1–2 roky po diagnóze DM1T a do 5 rokov po diagnóze DM1T je oslabená alebo neexistujúca glukagónová odpoveď na hypoglykémiu prítomná takmer u všetkých pacientov s DM1T. Pacienti s dlhotrvajúcim DM1T sa tak musia spoliehať na sympatoadrenálnu aktiváciu ako jediný obranný mechanizmus proti hypoglykémii. Sympatoadrenálna odpoveď sa však na opakovaný stimul, akými sú opakované hypoglykémie, umenšuje. Týmto spôsobom sa aj vysvetľuje klinické pozorovanie, že predchádzajúca hypoglykémia zvyšuje riziko nasledujúcej hypoglykémie (hypoglycaemia begets hypoglycaemia). Keď tento proces postupného umenšovania sympatoadrenálnej odpovede pokračuje ďalej, môže sa u niektorých pacientov rozvinúť tzv. syndróm nevedomovania si hypoglykémii so všetkými jeho negatívnymi dôsledkami pre život a prácu pacienta. V anglosaskej literatúre sa preferuje výraz *impaired awareness of hypoglycaemia* (porušené uvedomenie si hypoglykémie) a nie *hypoglycaemia unawareness* (úplné nevedenie si hypoglykémie), keďže veľká väčšina pacientov s DM1T na hypoglykémiu reaguje aspoň minimálnou sympatoadrenálnou reakciou a jej kompletná neprítomnosť a úplné nevedenie si hypoglykémie je veľmi zriedkavé.

## Epidemiológia

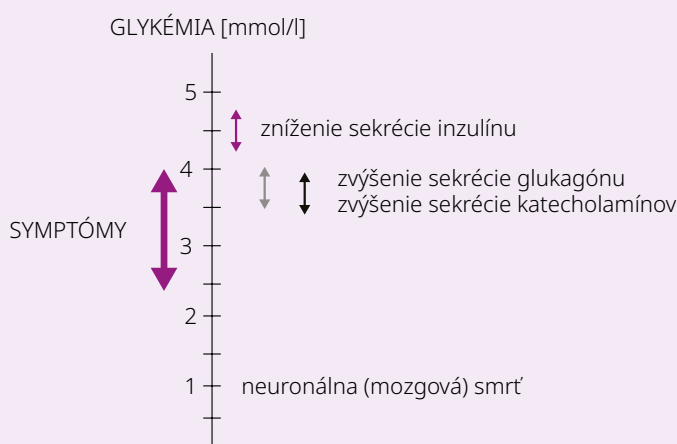
Podľa International Diabetes Federation (IDF), žije v súčasnosti na svete 425 miliónov ľudí s diabetom [3]. Z nich má veľká väčšina DM2T a odhadom približne 5–10 % má DM1T. Incidencia závažnej hypoglykémie (definovaná

ako hypoglykémia vyžadujúca pomoc druhej osoby) je u pacientov s DM1T do niekoľko rokov od diagnózy približne 20 % za rok a zvyšuje sa až na 50 % za rok u pacientov s dlhodobým DM1T. Riziko závažnej hypoglykémie je nižšie u pacientov s DM2T, ale aj tu je stále pomerne vysoké – odhaduje sa na približne 7 % za rok u pacientov užívajúcich deriváty sulfonylurey na približne 25 % u pacientov s dlhodobým DM2T [4]. Dáta z rôznych populácií sa však môžu, aj pomerne značne, odlišovať. Pretože je prevalencia DM2T približne 10-násobne vyššia ako prevalencia DM1T, je v absolútnych číslach výskyt závažnej hypoglykémie u DM2T vyšší a riziko sa, podobne ako u DM1T, zvyšuje s dĺžkou trvania DM2T a užívania inzulínu. Prolongované a potenciálne fatálne epizódy hypoglykémie sa vyskytujú obzvlášť u starších pacientov užívajúcich deriváty sulfonylurey, alebo u pacientov s renálnym zlyhaním (deriváty sulfonylurey sa vylučujú hlavne obličkami a ich užívanie nie je odporúčané u pacientov s odhadovanou mierou glomerulárnej filtrácie < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Glinidy (napr. repaglinid, nateglinid), podobe ako deriváty sulfonylurey, stimulujú sekréciu inzulínu z B-bunky pankreasu inhibíciou ATP-dependentných draslíkových kanálov. Ich nástup účinku ako aj dĺžka trvania účinku sú kratšie v porovnaní s derivátmi sulfonylurey. Ich užívanie nie je v súčasnosti v Európe veľmi časté, ale skúsenosti z iných častí sveta naznačujú, že frekvencia výskytu hypoglykémie je pri nich nižšia ako pri derivátoch sulfonylurey.

## Symptómy a dôsledky hypoglykémie

Autonómne symptómy hypoglykémie sú prejavom aktivácie autonómneho nervového systému a zahŕňajú nadmerné potenie, tremor, palpitácie alebo hlad. Iné symptómy, ako strata koncentrácie, stav zmätenosti a ko-

### Schéma | Fyziologické obranné mechanizmy proti hypoglykémii. Upravené podľa [2]



gnitívna dysfunkcia, poruchy reči, koordinácie a vedomia sú spôsobené cerebrálnou dysfunkciou v dôsledku nedostatočného prísunu glukózy do buniek mozgu – tzv. neuroglykopenia (tab). Zriedkavejšie sa vyskytuje zvýšená agresivita a boli popísané aj hemiplegické stavy s normálnym stavom vedomia. Závažné a dlhotrvajúce hypoglykemické stavy môžu viesť k fokálnym alebo generalizovaným epileptickým záchvatom. Ireverzibilné poškodenie mozgu a úmrtie pacienta sú v kontexte hypoglykémie zriedkavé a najčastejšie asociované s požitím alkoholu alebo suicidálnymi stavmi.

Výskum z posledných dekád poukazuje na fakt, že hypoglykémia má aj oveľa komplexnejší negatívny vplyv na ľudský organizmus, hlavne v kontexte kardiovaskulárneho (KV) zdravia [5]. Hypotéza, že hypoglykémia môže spôsobovať zvýšenú kardiovaskulárnu mortalitu, bola vyslovená po predčasnom ukončení štúdie ACCORD [6]. Táto veľká multicentrická štúdia skúmala efekt intenzívnej a agresívnej terapie (cieľový  $HbA_{1c} < 6,0\%$ ) v porovnaní s konvenčnou terapiou (cieľový  $HbA_{1c} 7,0-7,9\%$ ) u pacientov s DM2T a prítomným KV-rizikom. Po 3,5 rokoch bola v intenzívnej skupine zaznamenaná zvýšená mortalita z akýchkoľvek príčin a takisto aj približne 3-násobne zvýšený výskyt závažnej hypoglykémie [6]. Hypoglykémia by takisto mohla vysvetľovať zvýšenú mortalitu pri intenzifikovanej inzulínovej terapii u pacientov na jednotkách intenzívnej starostlivosti, ktorá bola pozorovaná v štúdiu NICE-SUGAR [7]. Je však nutné podotknúť, že v oboch prípadoch sa jedná len o asociáciu, keďže kauzálny vplyv hypoglykémie na zvýšenú mortalitu sa dodnes nepodarilo preukázať. Tento vzťah tak stále zostáva predmetom intenzívnych diskusií. Na druhej strane, dizajn a prevedenie randomizovanej kontrolovanej štúdie by v tomto kontexte bolo nielen prakticky nemožné, ale z pochopiteľných dôvodov aj neetické. Experimentálne aj klinické štúdie ale poskytujú pomerne veľké množstvo dôkazov, ktoré naznačujú, že takáto kauzálna spojitosť je možná. Hypoglykémia spôsobuje prolongáciu QT-intervalu korigovaného na srdcovú frekvenciu (QTc) na EKG u pacientov s DM1T [8] aj s DM2T [9]. Prolongácia QTc je rizikovým faktorom pre

vznik malígnych kardiálnych arytmií. Hypoglykémia takisto spôsobuje poruchy v koagulácii so zvýšenou tendenciou k trombotickým stavom [10,11], stimuluje vyplavenie proaterogénnych podskupín monocytov a agregáciu trombocytov [11,12] a prozápalových cytokínov [13] a môže poškodzovať vaskulárne endoteliálne bunky ovplyvnením metabolizmu oxidu dusnatého [14].

## Nová klasifikácia hypoglykémie

Hodnoty glykémie, pri ktorých dochádza k aktivácii fyziologických obranných mechanizmov, ako aj hodnoty, pri ktorých sa hypoglykémia stáva symptomatickou, nie sú u všetkých pacientov s diabetes úplne rovnaké a takisto sa aj môžu meniť v čase aj u konkrétneho pacienta. Definícia hypoglykémie pre klinickú prax preto nie je taká jednoduchá, ako by sa mohlo na prvý pohľad zdať. Medzinárodná študijná skupina pre hypoglykémiu (International Hypoglycaemia Study Group) nedávno odporučila považovať hodnoty glykémie  $< 3,0$  mmol/l (54 mg/dl) za klinicky závažnú hypoglykémiu (stupeň 2, viď dole), pretože sa priklonila k stanovisku, že sa jedná o dostatočne nízke hodnoty, ktoré sa za normálnych fyziologických okolností nevyskytujú u zdravej nediabetickej populácie. Dole uvedená klasifikácia hypoglykémie bola akceptovaná v USA American Diabetes Association (ADA) a v Európe European Association for the Study of Diabetes (EASD) [15].

- **stupeň 1:** hypoglykémia v rozpätí  $< 3,9-3,0$  mmol/l (70–54 mg/dl) s alebo bez symptómov. Keď sa u pacienta používa technológia kontinuálneho monitorovania glukózy (Continuous Glucose Monitoring – CGM), mali by takéto hodnoty upozorňovať, že u pacienta je prítomné zvýšené riziko vzniku klinicky závažnejšej hypoglykémie a mali by viesť k úprave terapie tak, aby sa minimalizoval čas strávený v tomto pásme hodnôt glykémie/intersticiálnej glukózy.
- **stupeň 2:** hypoglykémia  $< 3,0$  mmol/l ( $< 54$  mg/dl) s alebo bez symptómov. Takéto hodnoty glykémie by mali byť považované za klinicky závažnú hypoglykémiu, ktorá vyžaduje okamžitú terapiu.
- **stupeň 3:** závažná hypoglykémia označujúca hypoglykémiu, ktorá vyžaduje pomoc druhej osoby na jej zvládnutie. Nie je definovaná žiadnou špecifickou hraničnou hodnotou glykémie.

## Rizikové faktory pre vznik hypoglykémie

Tradične sa ako rizikové faktory pre vznik hypoglykémie uvádzajú chyby v manažmente diabetu na strane pacienta, ako napr. príliš veľká dávka inzulínu, fyzická aktivita, nedostatočný alebo vynechaný príjem sachari-

Tab | Symptómy hypoglykémie

autonómne symptómy	neuroglykopenické symptómy
nadmerné potenie	kognitívna dysfunkcia
tremor	strata koncentrácie
palpitácie	poruchy reči
hlad	poruchy koordinácie
	poruchy vedomia (kóma)
	epileptický záchvat

dov po dávke inzulínu a podobne. Častokrát však nie je možné identifikovať žiaden takýto kauzálny faktor. Hypoglykémia sa z pochopiteľných dôvodov častejšie vyskytuje u pacientov s prísnou kontrolou glykémie, avšak na druhej strane aj zhoršená metabolická kompenzácia diabetu s vysokou variabilitou glykémie takisto vo zvýšenej miere predisponuje najmä ku vzniku závažnej hypoglykémie. V nasledujúcom texte sú uvedené niektoré ďalšie rizikové faktory pre vznik hypoglykémie. Obzvlášť náchylnými, najmä pre výskyt závažnej hypoglykémie, sú pacienti, u ktorých sa vyskytujú viaceré z dole uvedených rizikových faktorov.

### Dĺžka trvania diabetu

Závažná hypoglykémia sa len málokedy vyskytuje u pacientov s krátkou dobou trvania diabetu do niekoľkých rokov, ale stáva sa častejšou so zvyšujúcim sa trvaním diabetu [4]. Vysvetlením môže byť aj fakt, že tí pacienti, u ktorých je prítomná aspoň minimálna sekrécia inzulínu, vo všeobecnosti vykazujú menej premenlivé glykemické profily. S progresívnym zlyhávaním B-buniek (u DM1T ako aj u DM2T), dochádza k väčšej závislosti na endogénne podávanom inzulíne a k výsledným väčším výkyvom glykémie so zvyšujúcim sa rizikom hypoglykémie. Ako už bolo uvedené, zlyhanie B-buniek s defektnou sekréciou inzulínu negatívne ovplyvňuje vyplavenie glukagónu pri hypoglykémii, za normálnych okolností významného protektívneho faktora zabraňujúceho vzniku závažnej hypoglykémie.

### Prísna kontrola glykémie a prechádzajúca anamnéza hypoglykémii

Prísna glykemická kontrola pri intenzifikovanej inzulínovej terapii a s tým spojený zvýšený výskyt hypoglykémii vedie vo väčšej alebo menšej miere k umenšovaniu sympatoadrenálnej odpovede na nasledujúcu epizódu hypoglykémie, ako už bolo uvedené. Na daný problém sa dá nazerať aj tak, že sa bude posudzovať úroveň hypoglykémie, pri ktorej dochádza k určitej veľkosti sympatoadrenálnej odpovede, posudzovanej napr. intenzitou symptómov. Za normálnych okolností dochádza k prvým symptómom hypoglykémie približne pri hodnotách 3,5 mmol/l (CAVE veľká individuálna variabilita). Opakované epizódy hypoglykémie však môžu spôsobiť, že sa prvé symptómy dostavia až pri hodnotách glykémie do 2,5 mmol/l. Takéto hodnoty sú už nižšie ako hodnoty, pri ktorých dochádza k narušeniu cerebrálnych a kognitívnych funkcií pacienta. Môže sa teda stať, že pacient začne pociťovať hypoglykemické symptómy až vtedy, keď už stratil kognitívne schopnosti na hypoglykémii adekvátne reagovať, napríklad prijatím potravy. Uvedené mechanizmy majú za následok vznik syndrómu nevedomo-

vania si hypoglykémie a signifikantne zvyšujú riziko vzniku závažných hypoglykémii.

### Alkohol

Alkohol (etanol) zvyšuje riziko hypoglykémie, pretože inhibuje hepatálnu glukoneogézu a takisto inhibuje tremor ako jeden zo symptómov hypoglykémie. Hypoglykemické epizódy spojené s príjmom alkoholu tak bývajú často závažnejšie a trvajú dlhšie. Symptómy hypoglykémie môžu byť mylne považované za znaky opitosti. Samotná opitosť takisto kompromituje schopnosť pacienta adekvátne reagovať na vzniknutú hypoglykémii. Okrem obsahu alkoholu v danom nápoji je ďalším významným faktorom ovplyvňujúcim jeho výsledný glykemický efekt aj obsah sacharidov v ňom. Niektoré sladené alkoholické nápoje tak vyžadujú aplikáciu inzulínu, avšak je treba si uvedomovať riziko vzniku neskoršej hypoglykémie v dôsledku pretrvávajúcej inhibície hepatálnej glukoneogézy alkoholom. Dôležitá je preto edukácia pacienta, jeho vlastná skúsenosť s konkrétnym alkoholickým nápojom a celková umiernenosť v požívaní alkoholu.

### Fyzická aktivita

Mechanická kontrakcia svalových buniek stimuluje translokáciu transportérov GLUT4 z intracelulárneho kompartmentu do plazmatickej membrány buniek. Fyzická aktivita tak zvyšuje účinok inzulínu prítomného v cirkulácii a predisponuje ku vzniku hypoglykémie. Keďže trvá až niekoľko dní bez fyzickej aktivity, dokým sa všetky takto translokované transportéry GLUT4 dostanú naspäť do intracelulárneho priestoru, riziko hypoglykémie pretrváva aj v tomto období po fyzickej aktivite. Ďalším dôležitým faktorom určujúcim glykemický efekt fyzickej aktivity je jej intenzita. Vysoko intenzívna anaeróbna aktivita zväčša vedie k hyperglykémii spôsobenej vyplavením katecholamínov pri takejto aktivite. Pri aeróbnej aktivite prevláda hypoglykemický efekt, avšak aj v tomto prípade existuje veľká variabilita medzi pacientami.

### Vek pacienta

Veľmi mladí ako aj starší pacienti sú vo zvýšenej miere náchylní na vznik hypoglykémie. Veľmi malé deti nie sú schopné tak dobre rozpoznať a uvedomiť si symptómy hypoglykémie a prípadne o nich informovať svojich opatrovateľov. K tomu sa pridružujú ďalšie rizikové faktory, akými sú menej predvídateľný príjem potravy a čas fyzickej aktivity. Opakované epizódy závažnej hypoglykémie môžu v tomto období viesť k poškodeniu intelektu dieťaťa. Symptomatika hypoglykémie môže byť u geriatrických pacientov zamenená za znaky zmätenosti alebo demencie. U starších pacientov sa takisto častejšie

vykylujú príznaky ako porucha koordinácie alebo závrat, ktoré môžu, ale častokrát nemusia byť spôsobené hypoglykémiou, čo robí jej rozpoznanie ťažším. Autonómna odpoveď na hypoglykémium sa umenšuje s vekom a mozog staršieho pacienta môže byť viac citlivý na náhly nedostatok glukózy v krvi. V oboch týchto vekových skupinách je preto vhodné stanovovať individuálne terapeutické ciele s ohľadom na uvedené skutočnosti.

## Nočná hypoglykémia

Hypoglykémia v noci predstavuje pre mnohých pacientov s diabetom špecifický problém. Sympatoadrenálna odpoveď na hypoglykémium je pri spánku a v ležiacej polohe pacienta (v porovnaní so stojacou polohou) zmenšená [16]. Hypoglykémia musí stimulovať dostatočne silnú reakciu organizmu, ktorá je schopná zobudiť pacienta, aby mohol podniknúť kroky na jej odstránenie. Hypoglykemické epizódy v noci trvajú v priemere dlhšie ako cez deň a väčšina z nich je asymptomatická aj u pacientov bez prítomného syndrómu nevedomovania si hypoglykémie [8]. V klinickej praxi častou je spojitosť medzi nočnými hypoglykémiami u pacientov, ktorí užívajú intermediárne pôsobiace NPH inzulíny alebo premixované inzulíny obsahujúce okrem rýchlo pôsobiaceho inzulínu aj rôzny podiel intermediárneho inzulínu. Tieto súvislosti vyplývajú z farmakokinetických vlastností tohoto typu inzulínov s najvyšším účinkom dosahovanom v období medzi 4–8 hodinami po podaní a takisto aj pomerne značnou variabilitou účinku rovnakej dávky inzulínu medzi jednotlivými aplikáciami. Pri používaní týchto typov inzulínu je preto potrebné pacientov inštruovať, aby pred spaním požíli menšie množstvo sacharidov a aby si v tomto období opakovane monitorovali glykémium. Pokiaľ nie je v takýchto prípadoch možné doceliť žiaducu metabolickú kompenzáciu bez výskytu nočných hypoglykémii, je treba uvažovať o zmene inzulínového preparátu, napr. použitím inzulínových analógov.

## Nové inzulíny a technológie v manažmente hypoglykémie

V posledných rokoch sme boli svedkami značného pokroku vo vývoji nových inzulínových preparátov, spôsobov ich podávania (inzulínové pumpy), ako aj technológií na monitorovanie glykémie [5]. Vývoj dlhodobých inzulínových analógov (Lantus® Sanofi, Levemir® Novo-Nordisk) ako aj ich ďalšej generácie (Tresiba® Novo-Nordisk a Toujeo® Sanofi) viedlo k redukcii výskytu nočných hypoglykémii, hypoglykémii celkovo, ako aj redukcii výskytu závažných hypoglykémii [5]. CGM-technológie alebo technológie pre flash glucose monitoring (FreeStyle Libre® Abbott) monitorujú hladinu intersticiálnej

glukózy každých 5–10 minút a mnohé z nich majú zabudované alarmy, ktoré pacienta upozornia na predom nastavené hraničné hodnoty glykémie. Inzulínové pumpy (Continuous Subcutaneous Insulin Infusion – CSII) majú schopnosť znižovať hypoglykémie veľmi presným nastavením kontinuálneho dávkovania inzulínu. Inzulínové pumpy skombinované s technológiou CGM, tzv. Sensor-Augmented Pump (SAP) systémy (pri týchto dáta z CGM neovplyvňujú množstvo podávaného inzulínu) majú schopnosť ďalej redukovať výskyt hypoglykémie najmä u vulnerabilných pacientov. Novšie systémy kombinujúce inzulínové pumpy s CGM, pri ktorých dáta zo CGM ovplyvňujú množstvo podávaného inzulínu pumpou, majú možnosť automaticky suspendovať podávanie bazálnej dávky inzulínu pumpou pri detekcii hraničnej hodnoty hypoglykémie – tzv. funkcia Low Glucose Suspend (LGS). Najnovší systém MiniMed™ 670G spoločnosti Medtronic je označovaný ako tzv. hybrid closed loop systém, keďže okrem LGS funkcie aj automaticky upravuje veľkosť bazálnych dávok inzulínu podávaného pumpou v určitom definovanom rozpätí na základe hodnôt glykémie získaných z integrovaného CGM.

## Edukácia pacienta

Veľa pacientov sa bojí viac samotej hypoglykémie a jej následkov ako diabetických komplikácií spôsobených hyperglykémiou. Tieto poznatky je treba správne zakomponovať a adresovať počas edukácie pacienta. Vo všeobecnosti platí, že všetci pacienti, ktorí sú liečení liekom, ktorý je schopný spôsobiť hypoglykémium (všetky typy inzulínov, deriváty sulfonylurey a glinidy), by mali byť poučení o hypoglykémii, jej symptómoch a čo treba robiť, keď sa dostavia. Takisto by im za ideálnych podmienok mal byť poskytnutý glukometer. Štrukturované edukačné programy (vo Veľkej Británii Dose Adjustment for Normal Eating/DAFNE pre DM1T a Diabetes Education and Self Management for Ongoing and Newly Diagnosed/DESMOND pre DM2T) by mali byť integrálnou súčasťou manažmentu pacienta s diabetom. Existuje značné množstvo dôkazov, že edukácia pacientov vedie k redukcii výskytu hypoglykémie ako aj závažnej hypoglykémie [17]. Pri DM1T môže byť problém hypoglykémii čiastočne obmedzený použitím nových, hore uvedených technológií. Aj tieto však vyžadujú aktívnu kooperáciu pacienta. Existujú však dôkazy, že tieto technológie samotné nemôžu byť efektívne bez vysokokvalitnej edukácie pacienta, ktorá tak zostáva základným pilierom prevencie hypoglykémie u pacientov s diabetom [18].

## Manažment akútnej hypoglykémie

Z praktických dôvodov sa hodnota glykémie  $< 4$  mmol/l stále považuje za hraničnú hodnotu, pri ktorej je pacientovi odporúčané, aby neodkladne skonzumoval pri-

bližne 15–20 g mono- alebo disacharidov, napr. glukózy alebo sacharózy (u detí o niečo menej). Tieto môžu byť skonzumované v rôznych druhoch potravín, ale ideálne by sa malo jednať o taký typ potraviny, u ktorej dochádza k rýchlej absorpcii sacharidov z gastrointestinálneho traktu do krvného riečiska, napr. pomarančový džús alebo kocka cukru. Potraviny s vysokým obsahom tuku, ako napr. čokoláda, sú menej vhodné, keďže prítomný tuk spomaľuje absorpciu sacharidov. Pacient by si za 15–20 min mal znovu skontrolovať glykémiu a uistiť sa, že táto už dosiahla hodnotu > 4 mmol/l. Pokiaľ nie, odporúča sa skonzumovať ďalšie množstvo sacharidov a tento proces zopakovať. U pacienta v bezvedomí sa dá podať glukóza intravenózne (v rôznych koncentráciách, tak aby sa podalo 15–20 g glukózy) pokiaľ existuje takáto možnosť, alebo glukagón (1 mg u dospelých) intramuskulárne. Účinok glukagónu je menší pri pacientoch s nízkym obsahom hepatálneho glykogénu, ako napr. u alkoholikov. Dĺžka trvania účinku intramuskulárne podaného glukagónu je časovo obmedzená na približne 1,5 hod, a preto je pri hypoglykémiiach spôsobených napr. dlhodobými inzulínovými analógami alebo niektorými derivátmi sulfonylurey riziko opakovanej hypoglykémie po uplynutí doby niekoľkých hodín po jeho podaní. Princípy manažmentu syndrómu nevedomovania si hypoglykémie sú mimo rámec tejto práce, autor v tomto ohľade odkazuje na prehľadovú prácu od Pratik Choudhary et al [19].

## Záver

Hypoglykémia predstavuje závažný klinický problém pri manažmente veľkej časti pacientov s diabetom. Najnovšie poznatky poukazujú na komplexný negatívny vplyv hypoglykémie na ľudský organizmus. Je preto príhodné konštatovať, že akákoľvek odchýlka od normoglykémie, a to oboma smermi, nie je fyziologická a je zdraviu škodlivá. Uvedomenie si komplexných vzťahov a mechanizmov regulácie glykémie a rizikových faktorov hypoglykémie by malo lekárovi diabetológovi pomôcť optimalizovať a individualizovať manažment diabetu tak, aby sa výskyt hypoglykémie minimalizoval.

## Literatúra

1. Seaquist ER, Anderson J, Childs B et al. Hypoglycemia and diabetes: a report of a workgroup of the American Diabetes Association and the Endocrine Society. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98(5): 1845–1859. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2012-4127>>.
2. Cryer PE. Hypoglycemia, functional brain failure, and brain death. *J Clin Invest* 2007; 117(4): 868–870. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1172/JCI31669>>.
3. IDF Diabetes Atlas. 8th ed. International Diabetes Federation: Brussels, Belgium 2017. Dostupné z WWW: <<http://www.diabetesatlas.org>>.
4. [UK Hypoglycaemia Study Group]. Risk of hypoglycaemia in types 1 and 2 diabetes: effects of treatment modalities and their

duration. *Diabetologia* 2007; 50(6): 1140–1147. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00125-007-0599-y>>.

5. Iqbal A, Novodvorský P, Heller SR. Recent Updates on Type 1 Diabetes Mellitus Management for Clinicians. *Diabetes Metab J* 2018; 42(1): 3–18. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.4093/dmj.2018.42.1.3>>. Erratum in *Corrigendum: Table and Text Correction. Recent Updates on Type 1 Diabetes Mellitus Management for Clinicians. [Diabetes Metab J 2018]*.
6. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP et al. [Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group]. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358(24): 2545–2559. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0802743>>.
7. Finfer S, Chittock DR, Su SY et al. [NICE-SUGAR Study Investigators]. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009; 360(13): 1283–1297. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0810625>>.
8. Novodvorský P, Bernjak A, Chow E et al. Diurnal Differences in Risk of Cardiac Arrhythmias During Spontaneous Hypoglycemia in Young People With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 2017; 40(5): 655–662. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc16-2177>>.
9. Chow E, Bernjak A, Williams S et al. Risk of cardiac arrhythmias during hypoglycemia in patients with type 2 diabetes and cardiovascular risk. *Diabetes* 2014; 63(5): 1738–1747. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/db13-0468>>.
10. Wright RJ, Newby DE, Stirling D et al. Effects of acute insulin-induced hypoglycemia on indices of inflammation: putative mechanism for aggravating vascular disease in diabetes. *Diabetes Care* 2010; 33(7): 1591–1597. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc10-0013>>.
11. Hutton RA, Mikhailidis D, Dormandy KM et al. Platelet aggregation studies during transient hypoglycaemia: a potential method for evaluating platelet function. *J Clin Pathol* 1979; 32(5): 434–438.
12. Iqbal A, Prince LR, Novodvorský P et al. Effect of Hypoglycemia on Inflammatory Responses and the Response to Low-Dose Endotoxemia in Humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2019; 104(4):1187–1199. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2018-01168>>.
13. Gogitidze Joy N, Hedrington MS, Briscoe VJ et al. Effects of acute hypoglycemia on inflammatory and pro-atherothrombotic biomarkers in individuals with type 1 diabetes and healthy individuals. *Diabetes Care* 2010; 33(7): 1529–1535. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc09-0354>>. Erratum in *Diabetes Care* 2010; 33(9): 2129.
14. Joy NG, Tate DB, Younk LM et al. Effects of Acute and Antecedent Hypoglycemia on Endothelial Function and Markers of Atherothrombotic Balance in Healthy Humans. *Diabetes* 2015; 64(7): 2571–2580. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/db14-1729>>.
15. [International Hypoglycaemia Study Group]. Glucose Concentrations of Less Than 3.0 mmol/L (54 mg/dL) Should Be Reported in Clinical Trials: A Joint Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2017; 40(1): 155–157. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc16-2215>>.
16. Jones TW, Porter P, Sherwin RS et al. Decreased epinephrine responses to hypoglycemia during sleep. *N Engl J Med* 1998; 338(23): 1657–1662. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199806043382303>>.
17. Iqbal A, Heller SR. The role of structured education in the management of hypoglycaemia. *Diabetologia* 2018; 61(4): 751–760. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00125-017-4334-z>>.
18. Little SA, Leelarathna L, Walkinshaw E et al. Recovery of hypoglycemia awareness in long-standing type 1 diabetes: a multicenter 2 x 2 factorial randomized controlled trial comparing insulin pump with multiple daily injections and continuous with conventional glucose self-monitoring (HypoCOMPASS). *Diabetes Care* 2014; 37(8): 2114–2122. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc14-0030>>.
19. Choudhary P, Rickels MR, Senior PA et al. Evidence-informed clinical practice recommendations for treatment of type 1 diabetes complicated by problematic hypoglycemia. *Diabetes Care* 2015; 38(6): 1016–1029. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc15-0090>>.