

# Prevenia hypoglykémie u pacientov liečených inzulínom

## Prevention of hypoglycaemia in patients treated by insulin

Marián Mokáň, Peter Galajda

I. interná klinika JLF UK a UN Martin

✉ prof. MUDr. Marián Mokáň, DrSc., FRCP Edin | mokaňmarian@gmail.com | www.unm.sk

Doručené do redakcie 1. 10. 2020

Prijaté po recenzii 19. 10. 2020

### Abstrakt

Hypoglykémia je limitujúcim faktorom intenzívnej liečby pacientov s diabetes mellitus. Liečba inzulínom, najmä pri intenzifikovanom režime, sa spája s vyšším rizikom hypoglykémie. V prevencii hypoglykémie počas inzulínovej liečby treba upraviť dávky inzulínu s cieľom vyhnúť sa závažným hypoglykémiami a preferovať liečbu s nižším rizikom hypoglykémie. Podávanie inzulínových analógov sa spája s nižším rizikom hypoglykémie v porovnaní so štandardným inzulínom. V indikovaných prípadoch opakovaných hypoglykémii treba zvážiť liečbu inzulínovou pumpou a využitie moderných technológií upozorňujúcich na vznik hypoglykémie. U rizikových pacientov s vyšším vekom, dlhotrvajúcim ochorením a prítomným kardiovaskulárnym ochorením a/alebo mikrovaskulárnymi komplikáciami treba voliť menej prísne cieľové hodnoty glykemickej kompenzácie.

**Kľúčové slová:** diabetes mellitus – hypoglykémia – inzulín – inzulínové analógy – inzulínová pumpa

### Abstract

Hypoglycaemia is limiting factor of intensive treatment of patients with diabetes mellitus. Insulin therapy, mainly during intensified regimen, is associated with higher risk of hypoglycaemia. For prevention of hypoglycaemia during insulin treatment is necessary to modify insulin doses with aim to avoid severe hypoglycaemia and to prefer treatment with lower risk of hypoglycaemia. Therapy with insulin analogs is associated with lower risk of hypoglycaemia compared to standard insulins. In indicated cases with repeated hypoglycaemia is necessary to consider the treatment by insulin pump and to use modern technology for detection of hypoglycaemia. Less strict glycaemic control is recommended in high risk patients with older age, long disease duration and present cardiovascular disease and/or microvascular complications.

**Key words:** diabetes mellitus – hypoglycaemia – insulin – insulin analogs – insulin pump

### Úvod

Hypoglykémia je stále hlavným limitujúcim faktorom intenzifikácie liečby pacientov s diabetes mellitus (DM), ktorá je potrebná na dosiahnutie dobrej glykemickej kontroly, a tým aj na zníženie mikrovaskulárnych a makrovaskulárnych komplikácií. Inzulínová liečba, najmä v rámci intenzifikovaného terapeutického režimu u pacientov s DM 1. typu (DM1T), alebo pri intenzifikácii liečby pacientov s DM 2. typu (DM2T) sa spája s vyšším rizikom hypoglykémie [1]. Údaje získané z databázy SUPREME-DM (SURveillance, PREvention, and ManagEment of Diabetes Mellitus), zahŕňajúcich najväčšiu skupinu poistených diabetických pacientov v USA, z ktorých 95 % malo DM2T, potvrdili významný podiel inzulínovej liečby na výskyte hypoglykémie. Najvyšší výskyt hypoglykémie bol u pacientov s predpísanou inzulínovou liečbou, ktorý bol 3- až

5-násobne vyšší v porovnaní s podávanými perorálnymi sekretagogami a až 10- až 12-násobne vyšší, ako bol u pacientov liečených inými perorálnymi antidiabetikami – nesekretagogami [2]. Podobné výsledky priniesla aj štúdia ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities), v ktorej v porovnaní s probandami bez medikácie bolo riziko hypoglykémie 3-násobne vyššie pri inzulínovej liečbe a 2,2-násobne vyššie pri podávaní perorálnych antidiabetík [3].

### Výskyt hypoglykémie u pacientov s DM1T liečených intenzifikovaným inzulínovým režimom

Na základe výsledkov Štúdie kontroly diabetu a jeho komplikácií (Diabetes Control and Complications Trial – DCCT) a Epidemiológia diabetických infekcií a komplikácií (Epidemiology of Diabetes Interventions and Compli-

cations – EDIC) sa potvrdilo, že intenzifikovaný inzulínový režim u pacientov s DM1T sa spája so znížením výskytu mikrovaskulárnych a makrovaskulárnych komplikácií. Zároveň sa v porovnaní so štandardným režimom pozoroval zvýšený výskyt hypoglykemických príhod. Konštatovalo sa, že hypoglykémia je skutočnosťou pre celý život u väčšiny jedincov s DM1T. V priemere pacient s DM1T prežije 2 epizódy symptomatickej hypoglykémie za týždeň, prežije tisíce takýchto epizód počas svojho života s diabetes mellitus a 1 epizódu závažnej hypoglykémie počas roka. Vyhodnotenie štúdií DCCT a EDIC po 30 rokoch sledovania potvrdilo, že intenzívna inzulínová liečba diabetu dosahujúca priemerný glykovaný hemoglobín  $HbA_{1c}$  približne 7 % je asociovaná s 3-násobným zvýšením výskytu ťažkej hypoglykémie, definovanej ako hypoglykémia vyžadujúca pomoc, v porovnaní s konvenčnou inzulínovou liečbou so strednou hodnotou  $HbA_{1c}$  9 %. Predchádzajúca epizóda závažnej hypoglykémie bola zároveň najsilnejším prediktorom následných hypoglykemických príhod [4].

U viac ako 90 % pacientov s DM1T sa objavujú symptomatické hypoglykemické reakcie a iba 7 % z nich nezažilo nikdy hypoglykemickú reakciu, čo poukazuje na to, že nízke hodnoty glykémie sa vyskytujú za rozličných okolností, v rôznych intervaloch v priebehu dňa a počas celého života takmer u všetkých diabetikov liečených inzulínom. Častá hypoglykémia je bežná u pacientov s DM1T vyskytujúca sa až u 33 %, resp. 35 % jedincov pri spätnom hodnotení ich 4- a 6,5-ročného obdobia života s cukrovkou. Zistil sa u nich výskyt približne 2 epizód hypoglykémie rôznej závažnosti za týždeň, pričom sa zdôraznil význam intenzifikácie liečby inzulínom a lepšej glykemickej kontroly ako rizikových faktorov vývoja hypoglykémie. Aj metaanalýza štúdií poukázala na vplyv intenzifikácie inzulínovej liečby na výskyt hypoglykémie, pričom medián incidencie závažnej hypoglykémie bol 4,6, resp. 7,9 epizód na 100 pacientov a rok u konvenčne, resp. intenzifikovane liečených pacientov. Pri sledovaní pôsobenia krátko účinkujúcich analógov sa zistila redukcia frekvencie symptomatickej a biochemickej hypoglykémie, ako aj frekvencia nočnej hypoglykémie.

Nočná hypoglykémia sa vyskytuje u viac ako 50 % pacientov liečených inzulínom a 50 % epizód nie je rozpoznávaných samotným pacientom. Našťastie je veľmi zriedkavý výskyt úmrtia v spojení s nočnou hypoglykémiou. Jedinci majú skôr problémy s normálnou aktivitou počas nasledujúceho dňa, lebo sa cítia horšie, sú menej výkonní, slabí. Nebezpečenstvo je vo vývoji asymptomatickej hypoglykémie na nasledujúci deň.

Prevalencia závažnej hypoglykémie u neselektovanej populácie s DM1T sa teda pohybuje stabilne okolo 30 % za rok, t. j. približne 1 z 3 jedincov s DM1T prežije  $\geq 1$  epizódu závažnej hypoglykémie každý rok [1,5].

### Výskyt hypoglykémie u pacientov s DM2T liečených inzulínom

Vo všeobecnosti hypoglykémia je menej častá u pacientov s DM2T ako u pacientov s DM1T. Avšak hypoglykémia sa stáva progresívne oveľa limitujúcou vo vzťahu

ku glykemickej kontrole v priebehu ochorenia u pacientov s DM2T. Výskumná skupina UK Hypoglycaemia Study Group publikovala, že u pacientov s DM2T liečených inzulínom počas menej ako 2 rokov a v druhej skupine viac ako 5 rokov prevalencia závažnej hypoglykémie bola 7 a 25 % a incidencia bola 10 a 70 epizód na 100 pacientov a rok. Teda, kým riziko hypoglykémie je relatívne nízke počas prvých niekoľkých rokov liečby inzulínom, toto riziko sa zvyšuje podstatne neskôr v priebehu ochorenia DM2T [6]. V populačnej prospektívnej štúdii sa zistilo, že celkový výskyt hypoglykemických príhod u pacientov s DM2T liečených inzulínom je približne tretinový v porovnaní s tými, ktorí majú DM1T. Hypoglykémia sa celkovo vyskytovala u 42,9 % s DM1T a 16,4 % pacientov s DM2T. Incidencia bola pre akúkoľvek hypoglykémiiu približne 4 300 príhod na 100 pacientov-rokov pri DM1T a približne 1600 príhod na 100 pacientov-rokov u chorých s DM2T. Výskyt závažnej hypoglykémie bol 115 príhod na 100 pacientov-rokov pri DM1T a 35 príhod na 100 pacientov-rokov pri DM2T [7].

V poslednom období sa zdôrazňuje význam včasnej intenzifikácie liečby DM2T pri prevencii chronických cievnych komplikácií a narastá aj podiel inzulínovej liečby v tejto indikácii. Bolo publikovaných viacero štúdií, ktoré porovnávali výskyt hypoglykémie u pacientov s oboma typmi diabetu liečených inzulínom. Všetky tieto štúdie tak potvrdili skutočnosť, že napriek modernej inzulínovej liečbe je výskyt nezávažnej hypoglykémie častý pri oboch typoch diabetes mellitus s prevahou jej incidencie pri DM1T. Priemerná ročná incidencia hypoglykémie podľa týchto štúdií bola v jednotlivých európskych krajinách 83–88 epizód pri DM1T a 15–42 epizód pri DM2T v závislosti od inzulínového režimu. Pacienti s DM1T trpia závažnou hypoglykémiou častejšie v závislosti od trvania ochorenia (1,1 epizódy/rok pri trvaní inzulínovej liečby < 5 rokov vs 3,2 epizód za rok pri trvaní liečby > 15 rokov). Pri výskyte akejkoľvek hypoglykémie sa zvyšuje riziko jej opakovania. U respondentov, ktorí mali v období štúdie  $\geq 1$  hypoglykemickú príhodu, bol ročný výskyt hypoglykémie o 18 % vyšší v prípade DM1T a až o 77 % vyšší v prípade DM2T [8–10].

Zároveň sa potvrdilo, že až 55–65 % pacientov s DM1T a 39–71 % pacientov s DM2T má zhoršenú schopnosť uvedomenia si hypoglykémie pri liečbe inzulínom. Podiel respondentov, ktorí zaznamenali varovné adrenergne hypoglykemické symptómy, bol 48 % u pacientov s DM1T a 43–61 % u respondentov s DM2T. Schopnosť uvedomenia si hypoglykémie súvisela s množstvom asymptomatických hypoglykemických príhod, ktorých počet bol vyšší u respondentov so syndrómom nevedomenia si hypoglykémie [8–10]. To vedie k tomu, že v reálnom živote sú hypoglykemické príhody nedostatočne diagnostikované a zvyšuje sa riziko závažnej hypoglykémie s nutnosťou asistencie inej osoby, alebo až hospitalizáciou pacienta až 17-krát v porovnaní s pacientmi rozpoznávajúcich symptómy hypoglykémie. Závažná hypoglykémia má významný vplyv na morbiditu, ale aj mortalitu pacientov.

## Najdôležitejšie zásady prevencie hypoglykémie pri liečbe inzulínom

U pacientov s DM vždy kladieme dôraz na prevenciu hypoglykémie, ktorá si vyžaduje prax a poznanie rizikových faktorov hypoglykémie a ich redukovanie, ak nie odstránenie.

- zistenie a diagnostika hypoglykémie: problém hypoglykémie by mal byť nastolený pri každom kontakte s diabetickým pacientom na liečbe liekmi s vyšším rizikom hypoglykémie, vrátane podávania inzulínu; pacient by sa mal poučiť o realite hypoglykémie a o možnosti jej vývoja
- aplikovanie princípov intenzívnej glykemickej liečby DM spojenej s rizikom hypoglykémie:
  - schopnosť samostatnej liečby DM, jej zvládnutie, vrátane podrobnej edukácie
  - častý selfmonitoring glykémie, v indikovaných prípadoch kontinuálne monitorovanie glukózy
  - flexibilné a primerané inzulínové režimy
  - individualizované glykemicke ciele
  - sústavné profesionálne vedenie a podpora
- uvažovanie o konvenčných rizikových faktoroch
- uvažovanie o rizikových faktoroch v spojení s fenoménom nevedomenia si hypoglykémie u pacientov s diabetes mellitus [1,5]

**Medzinárodná skupina pre štúdium hypoglykémie** u pacientov s DM liečených inzulínom, u ktorých je hypoglykémia hlavným limitujúcim faktorom intenzifikácie liečby, odporúča:

- dôslednú edukáciu o hypoglykémii
- liečbu hypoglykémie pacientom už pri poklese glykémie < 3,9 mmol/l na zabránenie progresie do klinicky závažnej hypoglykémie
- aktívne zaznamenávanie hypoglykémie a jej symptómov u liečených pacientov

Ak sa hypoglykémia stáva problémom liečby, ošetrojúci lekár by mal:

- zhodnotiť všetky konvenčné rizikové faktory hypoglykémie a indikátory porušenej hormonálnej kontraregulácie
- v prípade potreby inzulínovej liečby preferovať inzulínové analógy a v indikovaných prípadoch zvažiť liečbu inzulínovou pumpou
- liečbu manažovať k dosiahnutiu takého najnižšieho HbA<sub>1c</sub>, pri ktorom nedochádza k závažnej hypoglykémii, ako aj prejavom nevedomenia si hypoglykémie
- štruktúrovane edukovať pacientov s prejavmi nevedomenia si hypoglykémie

Riziko iatrogénnej hypoglykémie pri inzulínovej liečbe súvisí hlavne s terapeutickou hyperinzulinémiou a porušenou hormonálnou kontrareguláciou. **Konvenčné rizikové faktory hypoglykémie** u liečených diabetikov zahŕňajú nasledujúce situácie:

- excesívne dávky inzulínu, resp. ich nesprávna aplikácia

- nízky príjem exogénnej glukózy jedlom, alebo počas celonočného hladovania
- znížená endogénna produkcia glukózy, napr. po alkoholickom ebriete
- zvýšená utilizácia glukózy počas, resp. po fyzickej aktivite
- zvýšená senzitivita na inzulín počas noci, v neskoršom období po cvičení alebo po výraznejšom schudnutí
- znížený klírens inzulínu pri obličkovom alebo pečennom zlyhaní, hypotyreoidizme, alebo vzácnejšie pri vysokej hladine protilátok proti inzulínu

**Indikátory porušenej hormonálnej kontraregulácie**, a tým rizika závažnej hypoglykémie zahŕňajú nasledujúce situácie:

- absolútny deficit endogénneho inzulínu: frekvencia hypoglykémie sa zvyšuje s trvaním DM, pravdepodobne dôsledkom progresívneho deficitu inzulínu, ktorý sa rýchlo vyvinie pri DM1T a pomalšie aj pri DM2T; absolútny deficit endogénneho inzulínu predikuje stratu glukagónovej odpovede na hypoglykémii
- anamnéza závažnej hypoglykémie a/alebo poruchy uvedomenia si hypoglykémie, ako aj vzťah hypoglykémie k nedávnej predchádzajúcej hypoglykémii, spánku alebo fyzickej aktivite, čo sú známky autonómneho zlyhania asociovaného s hypoglykémiou (tzv. syndróm HAAF)
- intenzívna glykemická kontrola spojená s prísnyimi glykemickými cieľmi, pričom nízky HbA<sub>1c</sub> je rizikovým faktorom hypoglykémie počas intenzifikovaného režimu
- štruktúrovaná edukácia pacienta ohľadom intenzívnej liečby sa spája s redukciami výskytu závažnej hypoglykémie aj so zlepšením glykemickej kontroly (zníženie hladiny HbA<sub>1c</sub>)

U inzulínom liečených pacientov sa hypoglykémia často objavuje počas, alebo krátko po záťaži. Preto je dôležitá tzv. plánovaná záťaž, ktorej predchádza požitie karbohydrátov, redukovanie inzulínových dávok alebo oboje. Pacienti, ktorí konzumujú alkohol, musia vedieť, že alkohol môže znižovať ich plazmatickú koncentráciu glukózy. Tiež je dôležité vedieť, že zmena v senzitivite na inzulín je rozdielna u pacientov so zníženou funkciou obličiek.

V prípade prítomnosti nevedomenia si hypoglykémie je nutná aspoň 2- až 3-týždňová perióda striktného sledovania a odstránenia hypoglykémie, čo môže obnoviť uvedomenie si hypoglykémie. Štandardy ADA z tohto dôvodu odporúčajú menej prísne cieľové hodnoty glykemickej kontroly až počas niekoľkých týždňov. Takáto krátkodobá „relaxácia“ v oblasti cieľových glykemických hodnôt, spojená s redukciami hypoglykemickej príhody, sa spája s benefitom zlepšenia kontraregulačnej odpovede a uvedomenia si hypoglykémie a v konečnom dôsledku aj znížením rizika ďalšej hypoglykémie [1,11].

## Preferencia inzulínovej liečby s nižším rizikom hypoglykémie

Najviac prípadov iatrogénne navodenej hypoglykémie u diabetikov súvisí s inzulínovou liečbou. V prípade inzulínovej liečby u oboch typoch DM v prevencii hypoglykémie máme možnosť titrácie dávky, voľby inzulínových analógov s nižším rizikom hypoglykémie a modifikáciou inzulínového režimu u pacientov s DM2T. V prípade vysokého rizika hypoglykémie pri DM1T je prijateľná aj akceptácia vyšších glykemických cieľov, najmenej počas krátkeho času. U rizikových pacientov s DM2T s dlhším trvaním ochorenia, prítomným kardiovaskulárnym ochorením a mikrovaskulárnymi komplikáciami sa odporúča menej prísna glykemická kontrola.

Výsledky klinických štúdií potvrdili, že používanie rýchlo účinkujúcich prandiálnych inzulínových analógov v porovnaní s humánnym inzulínom redukuje výskyt nočnej hypoglykémie u pacientov s DM1T. Podobne používanie bazálnych analógov inzulínu (glargin, detemir) v porovnaní s NPH inzulínom redukuje incidenciu celkového výskytu symptomatickej, ako aj nočnej hypoglykémie u pacientov s DM1T a DM2T. Riziko hypoglykemickej príhody pri liečbe pacientov s DM2T je pri bazálnom NPH inzulíne v porovnaní s bazálnymi analógmi (glargin, detemir) 1,85-násobne vyššie, a to nezávisle od použitého režimu (bazal, bazal-bolus). Ďalší pokrok v redukcii rizika hypoglykémie o viac ako 30 % priniesla nová generácia bazálnych analógov – inzulín degludek a inzulín glargin 300, ktoré majú dlhodobý a bezvrcholový účinok s trvaním pôsobenia > 24 hod. Hoci inzulínové režimy by mali byť ušité na mieru životného štýlu pacienta, je dôležité správne stravovanie, načasovanie jedla a využívanie selfmonitoringu, zvlášť počas uloženia na spánok, a v prípade, že sa objavuje nočná hypoglykémia. V tomto prípade je veľmi nápomocné kontinuálne monitorovanie glukózy [1,12].

## Využívanie moderných technológií v prevencii hypoglykémie

V súvislosti s inzulínovou liečbou pokles výskytu hypoglykémie bol zaznamenaný so zavedením moderných technológií, umožňujúcim priebežné sledovanie glykémii, a tým promptnú úpravu dávky inzulínu podľa aktuálnej glykémie.

Intenzifikovaný inzulínový režim v zmysle viacnásobných denných injekcií (multiple dose injection – MDI) je zlatým štandardom liečby pacientov s DM1T a najúčinnjšou možnosťou intenzifikácie liečby pacientov s DM2T. Inzulínová pumpa, resp. kontinuálna subkutánná infúzia inzulínu (continuous subcutaneous insulin infusion – CSII) umožňuje kontinuálne podávanie inzulínu v malých opakovaných vopred naprogramovaných dávkach spolu s podávaním prandiálnych bolusov. Liečba inzulínovou pumpou je vo všeobecnosti vhodná u motivovaných a edukovaných pacientov s DM1T a u niektorých inzulínopenických pacientov s DM2T, u ktorých sa nedajú dosiahnuť cieľové hodnoty glykemickej kompenzácie pomocou intenzifikovaného inzulínového režimu. Použitie

inzulínovej pumpy je však regulované indikačnými obmedzeniami. Viaceré klinické štúdie porovnávajúce CSII vs MDI potvrdili trend k zlepšeniu glykemickej kontroly (pokles  $HbA_{1c}$ ) pri nižšom výskyte hypoglykémii, najmä pri DM1T a v špecifických prípadoch, ako je labilný diabetes mellitus so sklonom ku hypoglykémiam a prítomný tzv. dawn fenomén (úsvitu), spojený s významným vzostupom glykémie od 2 hodiny nočnej dôsledkom dysregulácie sekrécie stresových hormónov. Pre podávanie inzulínu v inzulínových pumpách je najvhodnejšie podávať krátko účinkujúce prandiálne inzulínové analógy, ako sú inzulín aspart, lispro a glulizín [13].

Intenzifikovaný inzulínový režim v zmysle MDI si vyžaduje časté samokontroly glykémii pacientom, tzv. self-monitoring of blood glucose (SMBG), aby sa podľa získaných výsledkov vytitrovala optimálna dávka inzulínu z hľadiska účinnosti a bezpečnosti (zníženie rizika hypoglykémie). V prípade inzulínových púmp je z hľadiska účinnosti a bezpečnosti inzulínovej liečby systém pravidelného až kontinuálneho monitorovania glykémii nevyhnutný. Aj v tejto oblasti došlo k zavedeniu moderných technológií.

Systém kontinuálneho glukózového monitorovania (Continuous glucose monitoring – CGM) je zariadenie umožňujúce trvalé priebežné monitorovanie hladiny intersticiálnej glukózy v častých 5- až 10-min. intervaloch, čím informuje o jej aktuálnej hladine a súčasne dáta zaznamenáva do pamäte. Dáta z CGM v reálnom čase (real time CGM) môžu byť nezaslepené, dostupné pre pacienta, alebo zaslepené, tzv. profesionálne, dostupné pre vyhodnotenie ošetrojúcim lekárom. Zavedenie CGM viedlo k viacerým výhodám z hľadiska prevencie hypoglykémie. Systém CGM v kombinácii s inzulínovou pumpou prispel k ďalšiemu zlepšeniu glykemickej kontroly s aditívnym poklesom  $HbA_{1c}$  bez zvýšeného rizika hypoglykémie. CGM zlepšilo aj možnosť odhaľovania hypoglykémii. U pacientov s DM2T liečených inzulínom sa detegovala hypoglykémia pomocou SMBG v 51 %, kým jej záchyt pomocou CGM bol 61 %. Zvýšil sa záchyt skrytých, asymptomatických hypoglykémii, a predovšetkým nočných hypoglykémii počas spánku, ktoré pacient nevnímal. Pridanie CGM u dospelých aj detí celkovo prispelo k nižšiemu výskytu hypoglykémie, redukcii jej závažnosti, skráteniu času strávenému v hypoglykémii a nižšiemu rozsahu glykemickej variability. Systém CGM umožňuje sledovať glykémiiu pri rôznych aktivitách, napr. pri fyzickej aktivite a športe, a v konečnom dôsledku zlepšil kvalitu života diabetikov [14–16].

Systémy s aktuálnym zobrazením hypoglykémii varujú pacienta, a tak umožňujú zahájiť jej okamžitú liečbu. Dáta so zobrazením výskytu hypoglykémii v zaznamenaných súvislostiach sú dôležité aj pre edukáciu pacienta a stratégiu antidiabetickej liečby. Zaznamenané dáta o výskyte hypoglykémii je možné kvantifikovať a udávať ako frekvenciu hypoglykémii (počet za zvolenú časovú jednotku), jej trvanie v min. na 1 epizódu, celkový čas alebo % času stráveného v hypoglykémii. Systém umožňuje vypočítať AUC (Area Under Curve) – plochu pod kriv-

kou glykémie < ako 3,9 mmol/l a rôzne koeficienty variability glykémie.

**Inzulínové pumpy spolupracujúce so senzorm (kombinované s technológiou CGM)**, tzv. Senzor Augmented Pump (SAP) môžu priamo komunikovať s CGM a sú schopné reagovať na hypoglykémiu zastavením podávania inzulínu pri nízkych hodnotách glykémie (**system LGS** – low glucose suspend), alebo pri nebezpečnom trende k poklesu glykémie (**system PLGM** – predictive low glucose management). Následne po vymiznutí rizika hypoglykémie podávanie inzulínu znovu obnovia, aby sa predišlo následnej hyperglykémii. Existujú už aj **inzulínové pumpy s uzavretým hybridným okruhom** (hybrid loop close system), ktorý automaticky upravuje dávku inzulínu v definovanom rozpätí podľa dát z CGM, ako aj pumpy, ktoré v prípade závažnej hypoglykémie podávajú glukagón spolu so zastavením podávania inzulínu. Viaceré klinické štúdie potvrdili, že zavedenie týchto moderných technológií sa spája so znížením rizika hypoglykémie pri intenzifikovanom inzulínovom režime. Znížila sa frekvencia výskytu hypoglykémie, zamedzilo sa v progresii poklesu glykémie do ťažkého stupňa a významne sa skrátilo trvanie hypoglykémie. Najnovšie systémy s funkciou PLGM dokážu dokonca rozvoju hypoglykémie predchádzať [13,17–19].

**Okamžité monitorovanie glukózy** (flash glukose monitoring – FGM) umožňuje zistiť aktuálnu hladinu intersticiálnej glukózy neinvazívnym spôsobom po priložení špeciálnej čítačky alebo smartfónu s príslušnou aplikáciou k zavedenému senzoru, a tak rýchlo reagovať na pokles glykémie. V štúdiu **IMPACT** sa u pacientov s DM1T potvrdilo, že využívanie FGM sa spája s významným znížením počtu hypoglykémii, ako aj času stráveného v hypoglykémii bez zvýšenia HbA<sub>1c</sub>. Systém je výhodnejší ako štandardné samosledovanie glykémie a má potenciál perspektívne nahradiť SMBG u pacientov s DM1T. V štúdiu **REPLACE** u pacientov s DM2T využitie FGM sa tiež spájalo s významným poklesom počtu hypoglykémii vo všetkých vekových skupinách a znížením glykemickej variability [20–21].

Nové technológie v oblasti telemedicíny, umožňujúce prenos dát zo senzoru do mobilného telefónu (iPhon), upozorňujúce na výkyvy glykémii, sa takisto spájajú so zlepšením glykemickej kontroly a nižším výskytom hypoglykémie.

## Edukácia pacienta o hypoglykémii

Z hľadiska prevencie hypoglykémie je nevyhnutná dobrá edukácia pacienta. Dobre poučený a motivovaný diabetik je základným predpokladom účinnej prevencie hypoglykémie. Viaceré štúdie poukázali na skutočnosť, že správna edukácia pacienta sa spája s nižším rizikom hypoglykémie. Pacient pri liečbe inzulínom musí byť upozornený na riziko hypoglykémie, musí mať vedomosti o prejavoch hypoglykémie s upozornením na varovné adrenergické príznaky a musí ovládať dostupné možnosti na zvládanie hypoglykémie samotným pacientom.

Dôležité je rozpoznanie varovných symptómov hypoglykémie pacientom, ktoré môžu byť z časti aj individuálne rozdielne. Zapisovanie symptómov podľa štruktúrovaného dotazníka kontrolovaného pomocou CGM, potvrdilo, že pri správnom hodnotení 1–3 príznakov sa správne odhalilo 50 % a pri ≥ 4 príznakoch až 70 % hypoglykemických príhod.

Napriek dôležitosti správnej edukácie pacienta v prevencii hypoglykémie, prieskumy ukazujú, že veľa pacientov s DM2T, ako aj ich príbuzní, nemajú dostatočné vedomosti o hypoglykémii. Závažnou skutočnosťou je aj fakt, že pacienti neinformujú svojho ošetrojúceho lekára o prekonaných hypoglykémiami v dostatočnej miere.

Veľkým problémom sú aj obavy z hypoglykémie, ktoré sú mnohokrát väčšie ako pri hyperglykémii. Obavy, najmä zo závažnej alebo opakujúcej sa z hypoglykémie, vplývajú na správanie pacienta, vedú k obmedzeniu fyzickej aktivity, prejedaniu sa a zhoršujú jeho adhérenciu k liečbe s redukciami dávky inzulínu, a tým majú negatívny účinok na metabolickú kontrolu. Nedostatočná glykemická kontrola spojená s obavami z hypoglykémie zhoršuje psychickú kondíciu pacienta, ktorý býva anxiózný a depresívny. Narúšajú sa aj jeho rodinné vzťahy a sociálne väzby. Aj v tomto smere by mala pacientovi pomôcť správna edukácia a v prípade potreby aj psychologická intervencia [1].

## Záver

Hypoglykémia je stále hlavným limitujúcim faktorom intenzifikácie liečby pacientov s DM. Častejšie sa vyskytuje u pacientov liečených inzulínom, zvlášť pri použití intenzifikovaného inzulínového režimu. Pri predchádzaní vzniku hypoglykémie je dôležité využiť všetky možnosti prevencie. Ak sa hypoglykémia stáva problémom liečby, ošetrojúci lekár by mal zhodnotiť všetky konvenčné rizikové faktory hypoglykémie a indikátory porušenej hormonálnej kontraregulácie. V prípade podávania inzulínovej liečby treba vytitrovať dávku s cieľom vyhnúť sa hypoglykémii, preferovať inzulínové analógy s nižším rizikom hypoglykémie a v indikovaných prípadoch zväziť liečbu inzulínovou pumpou. U rizikových pacientov s DM2T s dlhým trvaním ochorenia, vyšším vekom, ako aj prítomnými makrovaskulárnymi a mikrovaskulárnymi komplikáciami sa odporúčajú menej prísne cieľové hodnoty HbA<sub>1c</sub>.

## Literatúra

1. Mokáň M, Galajda P. Hypoglykémia u pacientov s diabetes mellitus. Quick-Print: Martin 2019. ISBN 978–80–972594–5–7.
2. Pathak RD, Schroeder EB, Seaquist ER et al. Severe hypoglycemia requiring medical intervention in a large cohort of adults with diabetes receiving care in U.S. Integrated Health Care Delivery Systems: 2005–2011. *Diabetes Care* 2016; 39(3): 363–370. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc15-0858>>.
3. Lee AK, Lee CJ, Huang ES et al. Risk factors for severe hypoglycemia in black and white adults with diabetes: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Diabetes Care* 2017; 40(12): 1661–1667. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc17-0819>>.
4. Gubitosi-Klug RA, Braffett BH, White NH et al. [Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)/ Epidemiology of diabetes interven-

- tions and complications (EDIC) research group]. Risk of Severe Hypoglycemia in Type 1 Diabetes Over 30 Years of Follow-up in the DCCT/EDIC Study. *Diabetes Care* 2017; 40(8): 1010–1016. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc16-2723>>.
5. Mokáň M. Hypoglykémia. Vydavateľstvo P+M: Turany 2005. ISBN 8096874268.
  6. [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>>.
  7. 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 Med* 2005; 22(6): 749–755. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1464-5491.2005.01501.x>>.
  8. Weitgasser R, Lopes S. Self-reported frequency and impact of hypoglycaemic events in insulin-treated diabetic patients in Austria. *Wien Klin Wochenschr* 2015; 127(1–2): 36–44. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00508-014-0626-1>>.
  9. Kulzer B, Seitz L, Kern W. Real-world patient-reported rates of non-severe hypoglycaemic events in Germany. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2014; 122(3): 167–172. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1055/s-0033-1363688>>.
  10. Orozco-Beltran D, Mezquita-Rava P, Ramirez de Arellano A, Galan M. Self-reported frequency and impact of hypoglycemic events in Spain. *Diabetes Ther* 2014; 5(1): 155–168. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s13300-014-0057-z>>.
  11. [American Diabetes Association]. Defining and reporting hypoglycemia in diabetes. A report from American Workgroup on Hypoglycemia. *Diabetes Care* 2005; 28(5): 1245–1249. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/diacare.28.5.1245>>.
  12. Martinka E, Tkáč I, Mokáň M et al. Interdisciplinárne štandardy diagnostiky a liečby diabetes mellitus, jeho komplikácií a najvýznamnejších sprievodných ochorení. *Forum Diab* 2018; 7( 2-S1): S75–S79.
  13. Martinka E, Mokáň M, Uličiansky V et al. Konsenzuálny terapeutický algoritmus pre liečbu pomocou inzulínovej pumpy a kontinuálne meranie glykémie: v súlade s aktuálnym znením indikačných obmedzení. *Forum Diab* 2016; 5(2): 111–120.
  14. Battelino T, Conget I, Olsen B et al. The use and efficacy of continuous glucose monitoring in type 1 diabetes treated with insulin pump therapy: a randomised controlled trial. *Diabetologia* 2012; 55(12): 3155–3162. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00125-012-2708-9>>.
  15. Pazos-Couselo M, García-López JM, González-Rodríguez M et al. High incidence of hypoglycemia in stable insulin-treated type 2 diabetes mellitus: continuous glucose monitoring vs. self-monitored blood glucose. Observational prospective study. *Can J Diabetes* 2015; 39(5): 428–433. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jcjd.2015.05.007>>.
  16. Levy JC, Davies MJ, Holman RR et al. Continuous glucose monitoring detected hypoglycaemia in the Treating-to Target in type 2 diabetes trial (4-T). *Diab Res Clin Pract* 2017; 131: 161–168. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2017.01.022>>.
  17. Bolinder J, Antuna R, Geelhoed-Dujvestijn P et al. Novel glucose sensing technology and hypoglycaemia in type 1 diabetes. A multicentre non-masked, randomised, controlled trial. *Lancet* 2016; 388(10057): 2254–2263. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31535-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31535-5)>.
  18. De Valk HW, Lablanche S, Bosi E et al. Study of MiniMed 640G insulin pump with SmartGuard in prevention of low glucose events in adults with type 1 diabetes (SMILE): Design of a hypoglycemia prevention trial with continuous glucose monitoring data as outcomes. *Diabetes Technol Ther* 2018; 20(11):758–766. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1089/dia.2018.0222>>.
  19. Bosi E, Choudhary P, de Valk HW et al. Efficacy and safety of suspend-before-low insulin pump technology in hypoglycaemia-prone adults with type 1 diabetes (SMILE): an open-label randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019; 7(6): 462–472. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30150-0](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30150-0)>.
  20. Haak T, Hanaire H, Ajjan R et al. Flash glucose-sensing technology as a replacement for blood glucose monitoring for the management of insulin-treated type 2 diabetes: a multicenter, open-label randomized controlled trial. *Diabetes Ther* 2017; 8(1): 55–73. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s13300-016-0223-6>>.
  21. Carter S, Clifton PM, Keogh JP. Flash glucose monitoring for the safe use of a 2-day intermittent energy restriction in patients with type 2 diabetes at risk of hypoglycaemia: an exploratory study. *Diab Res Clin Pract* 2019; 151: 138–145. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2019.04.013>>.