

©Borgis

*Lidia Kania

Hipoglikemia w cukrzycy typu 1

Hypoglycemia in type 1 diabetes

¹Klinika Chorób Wewnętrznych, Endokrynologii i Diabetologii, Centralny Szpital Kliniczny Ministerstwa Spraw Wewnętrznych i Administracji w Warszawie

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Edward Franek

²Zespół Kliniczno-Badawczy Epigenetyki Człowieka, Instytut Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. M. Mossakowskiego, Polska Akademia Nauk, Warszawa

Kierownik Zespołu: prof. dr hab. med. Monika Puzianowska-Kuźnicka

Słowa kluczowe

hipoglikemia, cukrzyca typu 1, nieświadomość hipoglikemii, mechanizmy kontrregulacji, następstwa hipoglikemii

Keywords

hypoglycemia, diabetes mellitus type 1, unawareness of hypoglycemia, counterregulatory response, after-effects of hypoglycemia

Konflikt interesów

Conflict of interest

Brak konfliktu interesów
None

Adres/address:

*Lidia Kania
Klinika Chorób Wewnętrznych, Endokrynologii i Diabetologii
CSK MSWiA w Warszawie
ul. Wołoska 137, 02-507 Warszawa
tel. +48 (22) 508-14-05
kanielidia@wp.pl

Streszczenie

Jednym z głównych celów leczenia cukrzycy jest bezpieczne osiągnięcie dobrego wyrównania metabolicznego, bez zwiększenia ryzyka hipoglikemii. Jednakże mimo postępu, jaki dokonał się przez wiele lat w leczeniu i monitorowaniu pacjentów z cukrzycą typu 1, nie udało się wyeliminować ryzyka hipoglikemii i jest ona nieodłącznie związana z leczeniem tego typu cukrzycy (oraz leczonej insuliną cukrzycy typu 2), pozostając jej najczęstszym ostrym powikłaniem. Doświadczenie nieoczekiwanego spadku glikemii może doprowadzić do lęku przed kolejnymi epizodami, utrudniając osiągnięcie dobrego wyrównania metabolicznego. Nawracające hipoglikemie nie tylko znacząco obniżają jakość życia chorych na cukrzycę, ale są także przyczyną zwiększonej chorobowości, a nawet śmiertelności wśród tych chorych. Poniższa praca przedstawia w skrócie obecną wiedzę o hipoglikemii w cukrzycy typu 1.

Summary

One of main targets of diabetes treatment is safe and proper metabolic control, without hypoglycemia. However, in spite of the progress that happened during the years of diagnosing and monitoring of type 1 diabetes, the risk of hypoglycemia could not be eliminated and in fact it is still connected with treatment of that type of the disease (and insulin treated patients with type 2 diabetes) being still the most frequent acute complication. The experience of unexpected hypoglycemia may lead to fear from next episodes which in turn may prevent the patient from achieving good glycaemic control. Recurrent hypoglycemia not only significantly decrease patients' quality of life, but also increase morbidity and even mortality. The paper below shows in a short form the current knowledge regarding this topic.

WSTĘP

Cukrzyca typu 1 jest chorobą przewlekłą, będącą następstwem uszkodzenia komórek beta wysp trzustki. Proces niszczenia komórek trzustkowych jest wynikiem nieprawidłowej reakcji autoimmunologicznej, warunkowanej predyspozycją genetyczną oraz nakładającymi się na nią czynnikami środowiskowymi i prowadzi nieuchronnie do całkowitej utraty źródła insuliny w organizmie.

Cukrzyca typu 1 stanowi 10-15% wszystkich przypadków cukrzycy na świecie (1). Pojawia się najczęściej w wieku dziecięcym i młodzieńczym, a ryzyko zachorowania stopniowo maleje w miarę upływu lat. Do oceny epidemiologicznej cukrzycy typu 1 wykorzy-

stywane są najczęściej: wskaźnik zapadalności (odsetek osób, u których wystąpiło zachorowanie w ciągu roku w odniesieniu do 100 tys. osób w populacji) oraz wskaźnik chorobowości (odsetek osób chorych na chorobę w danej populacji). Międzynarodowe programy prowadzone od początku lat 80. i 90. ubiegłego wieku, takie jak EURODIAB (EUROpe and DIABetes), DERI (Diabetes Epidemiology Research International Group), DIAMOND (World Health Organization Project – Multinational Project for Childhood Diabetes) zajmowały się rozpowszechnieniem cukrzycy typu 1 w populacji rozwojowej i wykazały trend wzrostowy występowania tej choroby (2). Według Diabetes Atlas 2015 liczba dzieci poniżej 15. r.ż. chorujących na cukrzycę

typu 1 na całym świecie przekroczyła już pół miliona. Globalny wzrost częstości występowania choroby rocznie szacuje się na 3%. Zauważyć należy jednak znaczne różnice geograficzne. Obecnie gwałtowny wzrost częstości występowania cukrzycy typu 1 obserwujemy przede wszystkim w krajach środkowej i wschodniej Europy (3). W Polsce w latach 90. ubiegłego wieku wskaźnik zapadalności na ten typ cukrzycy wynosił ok. 15 zachorowań na 100 tys. mieszkańców/rok, a obecnie – 20-25 zachorowań/100 tys./rok w zależności od regionu, przy czym najwyższa zapadalność występuje w północnej Polsce. Aktualnie na cukrzycę typu 1 choruje w naszym kraju ok. 180 tys. osób, w tym ok. 20 tys. dzieci i młodzieży (4).

HIPOGLIKEMIA

Hipoglikemia jest nieodłącznie związana z leczeniem cukrzycy, a szczególnie cukrzycy typu 1. Jako najczęstsze ostre powikłanie cukrzycy stanowi ogromną przeszkodę w dążeniu do prawidłowego jej wyrównania.

Według zaleceń Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego hipoglikemię definiujemy jako stężenie glukozy we krwi poniżej 70 mg/dl (3,9 mmol/l), niezależnie od występowania objawów klinicznych (5). Amerykańskie Towarzystwo Diabetologiczne (American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia) w 2005 roku objęło definicją hipoglikemii wszystkie epizody nieprawidłowo niskiego stężenia glukozy w osoczu, które mogą być potencjalnie szkodliwe dla chorego (6). Trudno jednoznacznie określić pojedynczą progową wartość stężenia glukozy w osoczu, która definiowałaby hipoglikemię u chorych na cukrzycę, ponieważ próg glikemii wywołujący objawy hipoglikemii przesuwają się w kierunku niższego stężenia glukozy w osoczu po przebytym niedawno epizodzie hipoglikemii (7), natomiast w kierunku wyższych glikemii u chorych ze źle kontrolowaną cukrzycą i epizodycznymi hipoglikemiami (8). Niemniej jednak stężenie glukozy w osoczu 70 mg/dl (3,9 mmol/l) pozostaje ważnym kryterium biochemicznym, gdyż, niezależnie od występowania objawów, jest górną granicą stężenia glukozy w osoczu, powodującą osłabienie kontrregulacyjnej odpowiedzi sympatykoadrenergicznej na hipoglikemię (9). Zatem biorąc pod uwagę, że epizody łagodnych, bezobjawowych hipoglikemii prowadzą do upośledzenia mechanizmów kontrregulacyjnych i pogłębiają nieświadomość niedocukrzeń, a tym samym zwiększają ryzyko kolejnych hipoglikemii, są niewątpliwie szkodliwe dla chorego zarówno w perspektywie krótko-, i jak długoterminowej.

Amerkańskie Towarzystwo Diabetologiczne wyróżnia (6):

- ciężką hipoglikemię – epizod wymagający pomocy innej osoby w celu podania węglowodanów, glukagonu lub podjęcia innych działań korygujących hipoglikemię. Informacje na temat stężenia glukozy w osoczu podczas takiego epizodu mogą być niedostępne, jednakże ustąpienie objawów po powrocie stężenia glukozy do normy uważa

się za wystarczający dowód, że epizod spowodowany był niskim stężeniem glukozy w osoczu,

- udokumentowaną objawową hipoglikemię – epizod, podczas którego typowym objawom hipoglikemii towarzyszy pomiar stężenia glukozy w osoczu ≤ 70 mg/dl ($\leq 3,9$ mmol/l),
- bezobjawową hipoglikemię – kiedy zmierzone stężenie glukozy w osoczu wynosi ≤ 70 mg/dl ($\leq 3,9$ mmol/l), ale nie towarzyszą temu typowe objawy hipoglikemii,
- prawdopodobną objawową hipoglikemię – zdarzenie, podczas którego nie oznaczono stężenia glukozy podczas objawów typowych dla hipoglikemii, ale prawdopodobnie wynikały one ze stężenia glukozy w osoczu ≤ 70 mg/dl ($\leq 3,9$ mmol/l),
- pseudohipoglikemię – epizod, kiedy chory na cukrzycę zgłasza dowolne spośród typowych objawów hipoglikemii, ale zmierzone stężenie glukozy w osoczu wynosi > 70 mg/dl ($> 3,9$ mmol/l), chociaż jest bliskie tej wartości.

W zależności od nasilenia objawów klinicznych hipoglikemię podzielić można na: lekką, umiarkowaną i ciężką. Podział ten uwzględnia także stopień niezbędnych działań – spożycie dodatkowego posiłku, pomoc osób drugich, interwencję medyczną.

CZĘSTOŚĆ WYSTĘPOWANIA

Jatrogenna hipoglikemia występuje nawet trzykrotnie częściej u chorych z cukrzycą typu 1 niż typu 2, a częstość jej występowania zwiększa się wraz z czasem trwania choroby (10). Według danych brytyjskich z 2007 roku, opracowanych przez U.K. Hypoglycaemia Study Group, częstość występowania incydentów ciężkiej hipoglikemii u pacjentów z cukrzycą typu 1 wynosi 110 przypadków na 100 pacjentów w ciągu roku u chorujących krócej niż 5 lat oraz 320 przypadków na 100 pacjentów w ciągu roku wśród chorujących powyżej 15 lat (10). W badaniu Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) wykazano trzykrotnie wyższe ryzyko wystąpienia ciężkiej glikemii w grupie pacjentów leczonych intensywnie w porównaniu do grupy pacjentów leczonych standardowo (11).

OBJAWY A MECHANIZMY KONTREGULACJI

Objawy kliniczne hipoglikemii zależą nie tylko od aktualnego stężenia glukozy we krwi, ale również, między innymi, od: szybkości spadku glikemii, czasu trwania i stopnia wyrównania cukrzycy, wieku pacjenta, współistniejących powikłań, wcześniejszych epizodów hipoglikemii czy przyjmowanych leków.

U osób zdrowych postępujący spadek stężenia glukozy we krwi prowadzi do licznych reakcji, mających na celu przywrócenie właściwego stężenia glukozy we krwi (12-14). Zasadniczym mechanizmem zabezpieczającym przed hipoglikemią i pojawiającym się już jako odpowiedź na glikemię w przedziale 80-85 mg/dl (4,4-4,7 mmol/L) jest zahamowanie uwalniania endogennej insuliny. Efektem jest wzrost produkcji glukozy i zmniejszenie jej zużycia przez

insulinozależne tkanki, dzięki czemu dopływ glukozy do mózgu zostaje utrzymany na bezpiecznym poziomie. Postępujący spadek stężenia glukozy we krwi – 65-70 mg/dl (3,6-3,9 mmol/l) – wyzwała produkcję hormonów kontrregulujących: glukagonu, adrenaliny, hormonu wzrostu, kortyzolu, które powodują rozkład wątrobowego glikogenu oraz stymulują glukoneogenezę celem podwyższenia glikemii. Chorzy na cukrzycę typu 1 otrzymują egzogenną insulinę, której uwalnianie nie podlega regulacji zwrotnej. Ponadto uwalnianie glukagonu jest upośledzone, co jest związane z wynikającą z procesu autoimmunologicznego utratą wysp trzustkowych oraz adrenergicznych zakończeń nerwowych w obrębie wysp. Zatem sekrecja adrenaliny i aktywacja układu autonomicznego stanowią u nich pierwszą linię obrony, co skutkuje pojawieniem się takich objawów, jak: uczucie głodu, obfite poty, kołatanie serca, drżenia mięśniowe, błądność powłok skórnych, niepokój czy drażliwość. Po wielu latach trwania choroby u większości pacjentów dochodzi do dalszych zaburzeń mechanizmów kontrregulacyjnych w postaci osłabienia odpowiedzi adrenergicznej. Dalszy spadek glukozy we krwi – 50-55 mg/dl (2,8-3,0 mmol/l) – powoduje pojawienie się objawów ze strony ośrodkowego układu nerwowego (objawy neuroglikopeniczne), takich jak: zaburzenia mowy i widzenia, trudności w kojarzeniu, zaburzenia czucia i koordynacji ruchowej, drgawki, pobudzenie czy agresję. Pogłębiająca się neuroglikopenia (< 30 mg/dl – 1,6 mmol/l) doprowadzić może do utraty świadomości, śpiączki czy nawet zgonu chorego. U pacjentów chorujących na cukrzycę powyższe progi glikemiczne wyzwalające odpowiednie objawy mogą przesunąć się w kierunku wyższych lub niższych wartości glikemii w zależności od aktualnej kontroli glikemii oraz częstości występowania hipoglikemii.

NASTĘPSTWA HIPOGLIKEMII

Hipoglikemia jako najczęstsze ostre powikłanie cukrzycy ma głęboki wpływ na życie chorych. Nawracające hipoglikemie powodują znaczne obniżenie jakości życia i stanowią poważną barierę na drodze do osiągnięcia dobrego wyrównania metabolicznego. Strach przed wystąpieniem hipoglikemii wśród chorych, którzy jej doświadczają, bywa większy niż przed późnymi powikłaniami cukrzycy.

Niebezpieczeństwem nawracających hipoglikemii jest obniżanie się progu glikemii, przy którym pojawiają się objawy ostrzegawcze, aż do ich całkowitej utraty. Nieświadomość hipoglikemii zwiększa ryzyko wystąpienia kolejnych niedocukrzeń, a szczególnie ciężkich („błędne koło”) (16). Ciężka hipoglikemia jest natomiast powikłaniem mającym swoje konsekwencje psychologiczne i społeczne – zarówno dla pacjenta, jak i dla jego otoczenia – przestrzeni prywatnej i zawodowej. Według badania przeprowadzonego w Szkocji w 2011 roku wśród aktywnych zawodowo chorych na cukrzycę typu 1, hipoglikemie i ich nieświadomość mają niekorzystny wpływ na poczucie możliwości osiągnięcia celów zawodowych (17).

Dowodzono, że podczas epizodu hipoglikemii dochodzi do uwolnienia czynników prozapalnych i prozakrzepowych, co w przypadku nawracających hipoglikemii może odpowiadać za przyspieszony rozwój miażdżycy u chorych na cukrzycę (18, 19). Ponadto niekorzystny wpływ hipoglikemii na układ sercowo-naczyniowy wykazano poprzez wydłużenie odstępu QT, a tym samym zwiększenie ryzyka komorowych zaburzeń rytmu serca, które mogą nasilać zmiany niedokrwienne mięśnia sercowego i prowadzić do upośledzenia jego kurczliwości (20-22). Generowanie niebezpiecznych zaburzeń rytmu serca, szczególnie przez hipoglikemie nocne, uznano za możliwą przyczynę nagłych zgonów w trakcie snu (ang. *death in bed syndrome*) wśród młodych osób chorujących na cukrzycę typu 1 (23, 24).

Duże badania prospektywne, takie jak DCCT, a zwłaszcza jego kontynuacja – badanie EDIC, nie wykazały niekorzystnego związku pomiędzy ciężką hipoglikemią a sprawnością poznawczą (25-27). Wyniki wielu analiz zgodnie dowodzą natomiast, iż ryzyko upośledzenia funkcji poznawczych jest większe, im młodszy chory na cukrzycę doświadcza incydentów hipoglikemii (28-30).

Najpoważniejszym powikłaniem hipoglikemii jest zgon chorego (31). Oprócz opisów przypadków zgonów z powodu hipoglikemii chorych na cukrzycę typu 1 istnieją doniesienia na temat śmiertelności w grupach chorych, gdzie hipoglikemia odpowiadała za zgony chorych na cukrzycę typu 1 (32-34).

PIŚMIENNICTWO

1. Strojek K: Diabetologia – praktyczny poradnik. Wyd. III. Termedia, Poznań 2014.
2. Otto-Buczowska E, Jarosz-Chobot P, Polańska J: Epidemiologia cukrzycy typu 1 w populacji rozwojowej na świecie i w Polsce; https://old.viamedica.pl/gazety/gazeta9/abstrakt.phtml?id=7&indeks_art=61&VSI-D=4331ab0d77e6419eba361fcc28c681a7 (data dostępu: 23.01.2017).
3. IDF diabetes atlas seventh edition 2015 update; www.diabetesatlas.org/resources/2015-atlas.html.
4. Niebieska księga cukrzycy. Warszawa 2013; http://koalicyja-cukrzyca.pl/docs/blue_paper_raport_cukrzyca_to.pdf.pdf (data dostępu: 23.01.2017).
5. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2015. Diabetologia Kliniczna, Clinical Diabetology; https://journals.viamedica.pl/diabetologia_kliniczna/article/view/41372-pdf.
6. Workgroup on Hypoglycemia, American Diabetes Association: Defining and reporting hypoglycemia in diabetes: a report from the American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia. *Diabetes Care* 2005; 28: 1245-1249.
7. Heller SR, Cryer PE: Reduced neuroendocrine and symptomatic responses to subsequent hypoglycemia after one episode of hypoglycemia in nondiabetic humans. *Diabetes* 1991; 40: 223-226.
8. Boyle PJ, Schwartz NS, Shah SD et al.: Plasma glucose concentrations at the onset of hypoglycemic symptoms in patients with poorly controlled diabetes and in nondiabetics. *N Engl J Med* 1988; 318: 1487-1492.
9. Davis SN, Shavers C, Mosqueda-Garcia R, Costa F: Effects of differing antecedent hypoglycemia on subsequent counterregulation in normal humans. *Diabetes* 1997; 46: 1328-1335.

10. Heller SR, Choudhary P, Davies C et al.: UK Hypoglycaemia Study Group: Risk of hypoglycaemia in types 1 and 2 diabetes: effects of treatment modalities and their duration. *Diabetologia* 2007; 50: 1140-1147.
11. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group: Hypoglycemia in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes* 1997; 46: 271-286.
12. Schwartz NS, Clutter WE, Shah SD, Cryer PE: Glycemic thresholds for activation of glucose counterregulatory systems are higher than the threshold for symptoms. *J Clin Invest* 1987; 79: 777-781.
13. Cryer P, Davis S, Shamoon H: Hypoglycemia in diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 1902-1912.
14. Mitrakou A, Ryan C, Veneman T et al.: Hierarchy of glycemic thresholds for counterregulatory hormone secretion, symptoms, and cerebral dysfunction. *Am J Physiol* 1991; 260: E67-E74.
15. Sprague JE, Arelaez AM: Glucose Counterregulatory Responses to Hypoglycemia. *Pediatr Endocrinol Rev* 2011 Sep; 9(1): 463-475.
16. Geddes J, Schopman JE, Zammitt NN, Frier BM: Prevalence of impaired awareness of hypoglycaemia in adults with type 1 diabetes. *Diabet Med* 2008; 25: 501-504.
17. Ogundipe OO, Geddes J, Leckie AM, Frier BM: Impaired hypoglycaemia awareness and employment in people with type 1 diabetes. *Occup Med* 2011; 61: 241-246.
18. 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: 1529-1535. Errata w: *Diabetes Care* 2010; 33: 2129.
19. Giménez M, Gilabert R, Monteagudo J et al.: Repeated episodes of hypoglycemia as a potential aggravating factor for preclinical atherosclerosis in subjects with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2011; 34: 198-203.
20. Desouza C, Salazar H, Cheong B et al.: Association of hypoglycemia and cardiac ischemia: a study based on continuous monitoring. *Diabetes Care* 2003; 26: 1485-1489.
21. Eckert B, Agardh CD: Hypoglycaemia leads to an increased QT interval in normal men. *Clin Physiol* 1998; 18: 570-575.
22. Nordin C: The case for hypoglycaemia as a proarrhythmic event: basic and clinical evidence. *Diabetologia* 2010; 53: 1552-1561.
23. Clarke W, Jones T, Rewers A et al.: Assessment and management of hypoglycemia in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes* 2009; 10 (suppl. 12): 134-145.
24. Koltin D, Daneman D: Dead-in-bed syndrome – a diabetes nightmare. *Pediatr Diabetes* 2008; 9(5): 504-507.
25. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group: Effects of intensive diabetes therapy on neuropsychological function in adults in the Diabetes Control and Complications Trial. *Ann Int Med* 1996; 124: 379-388.
26. Austin EJ, Deary IJ: Effects of repeated hypoglycemia on cognitive function: a psychometrically validated reanalysis of the Diabetes Control and Complications Trial data. *Diabetes Care* 1999; 22: 1273-1277.
27. Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study Research Group: Long-term effect of diabetes and its treatment on cognitive function. *N Engl J Med* 2007; 356: 1842-1852.
28. Asvold BO, Sand T, Hestad K, Bjørgaas MR: Cognitive function in type 1 diabetic adults with early exposure to severe hypoglycemia: a 16-year follow-up study. *Diabetes Care* 2010; 33: 1945-1947.
29. Northam EA, Anderson PJ, Jacobs R et al.: Neuropsychological profiles of children with type 1 diabetes 6 years after disease onset. *Diabetes Care* 2001; 24: 1541-1546.
30. Northam EA, Rankins D, Cameron FJ: Therapy insight: the impact of type 1 diabetes on brain development and function. *Nature Clin Pract Neurol* 2006; 2: 78-86.
31. Cryer PE: Death during intensive glycemic therapy of diabetes: mechanisms and implications. *Am J Med* 2011; 124: 993-999.
32. Patterson CC, Dahlquist G, Harjutsalo V et al.: Early mortality in EURODIAB population-based cohorts of type 1 diabetes diagnosed in childhood since 1989. *Diabetologia* 2007; 50: 2439-2442.
33. Jacobson AM, Musen G, Ryan CM et al.: Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study Research Group: Long-term effect of diabetes and its treatment on cognitive function. *N Engl J Med* 2007; 356: 1842-1852.
34. Skriverhaug T, Bangstad HJ, Stene LC et al.: Long-term mortality in a nationwide cohort of childhood-onset type 1 diabetic patients in Norway. *Diabetologia* 2006; 49: 298-305.

otrzymano/received: 04.01.2016
zaakceptowano/accepted: 25.01.2016