

Jatrogena hipoglikemija u oboljelih od šećerne bolesti tipa 2 – podcijenjen problem

Maja Cigrovski Berković

Zavod za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma „Mladen Sekso“, KBC „Sestre milosrdnice“, Zagreb

SAŽETAK Jatrogena hipoglikemija, najčešće vezana uz pripravke sulfonilureje i inzulin, znatna je prepreka prilikom postizanja dobre regulacije glikemije. Osim toga, prema podatcima randomiziranih kliničkih ispitivanja i opservacijskih studija, hipoglikemija ima veliki kako kratkoročni tako i dugoročni negativan utjecaj na mortalitet i morbiditet. Kao što je podcijenjena učestalost hipoglikemije općenito, tako je čini se kriva i pretpostavka da je hipoglikemija primarni problem u liječenju oboljelih od šećerne bolesti tipa 1. S obzirom na prevalenciju tipa 2 šećerne bolesti i karakteristike bolesnika (starija životna dob, polifarmakoterapija, komorbiditet), čini se da je hipoglikemija znatno veći zdravstveno-ekonomski problem u ovoj populaciji bolesnika. Iz tog je razloga naglašena važnost izbjegavanja hipoglikemija prilikom liječenja šećerne bolesti tipa 2 i u ADA/EASD-smjernicama, te su predloženi lijekovi kojima se može postići dobra regulacija glikemije, uz mali rizik hipoglikemije. Dodatno se razvijaju i inkretinski lijekovi, inhibitori kotransporta natrija i glukoze te inzulinski analozi, prije svega ultradugodjelujući bazalni analozi koji označuju napredak u prevladavanju problema jatrogene hipoglikemije.

KLJUČNE RIJEČI hipoglikemija; liječenje šećerne bolesti; morbiditet; mortalitet

Primarni dugoročni cilj liječenja šećerne bolesti jest, održavanjem dobre regulacije glikemije, izbjegći nastanak mikrovaskularnih i makrovaskularnih komplikacija bolesti. Pozitivni učinci takva liječenja dobro su poznati, no ponekad ih je moguće postići samo primjenom agresivnijih režima liječenja, na uštrb hipoglikemije.¹ Hipoglikemija u osoba bez šećerne bolesti obuhvaća potencijalno cijeli niz diferencijalnih dijagnoza, no u oboljelih od šećerne bolesti (i tipa 1 i tipa 2), uz životne navike (intenzivno vježbanje, konzumacija alkohola, preskakanje obroka), poglavito je nuspojava terapije. Prema kliničkim podatcima, lijekovima inducirane hipoglikemije povećavaju vjerojatnost hospitalizacije, duljinu boravka u bolnici, ali i mortalitet, što naravno negativno utječe ne samo na kvalitetu života oboljelih, već i na adherentnost prema terapiji, zatim umanjuje mogućnost postizanja zadanih terapijskih ciljeva, a dodatno ima i negativan utjecaj na troškove liječenja oboljelih od dijabetesa.^{2,3} Prema podatcima jedne njemačke studije, troškovi liječenja hipoglikemije u oboljelih od tipa 2 šećerne bolesti znatno su viši nego troškovi liječenja oboljelih od šećerne bolesti tipa 1. Radno aktivne osobe nakon teške hipoglikemije najčešće gube tri radna dana, a vrlo često budu produljeno hospitalizirane, što je, uz hipoglikemiju, obično dodatno vezano i uz stariju životnu dob, polifarmakoterapiju te komorbiditet.^{4,5} Hipoglikemija, bez obzira na težinu, znatno smanjuje kognitivne i motoričke funkcije oboljelih pa potencijalno može utjecati i na incidenciju prometnih nezgoda, čemu se danas posvećuje velika pozornost prilikom izdavanja vozačkih dozvola.⁶

Retrospektivne analize jatrogene hipoglikemije vrlo je teško interpretirati s obzirom na neujednačenost načina prijavljivanja i određivanja/potvrđivanja hipoglikemija, a s obzirom na to da se podatci najčešće dobivaju putem upitnika baziranih na prisjećanju bolesnika, često su i nepouzdani.⁷ Također, problem hipoglikemije lako se može previdjeti i zbog činjenice što tek mali broj bolesnika (15% bolesnika s blažom epizodom, odnosno tek 2,5% njih nakon teške hipoglikemije) prijavi hipoglikemiju.⁸ Nedvojbeno je da se hipoglikemijom treba smatrati svaka abnormalno niska razina šećera u krvi, koja potencijalno može naškoditi bolesniku.⁹ Nemoguće je pri tomu odrediti jedinstveni prag pri kojem se definira hipoglikemija, jer osobe koje su nedavno bile izložene hipoglikemiji svaku sljedeću epizodu prepoznaju pri dodatno nižim vrijednostima, odnosno, ako je riječ o oboljelima s lošom regulacijom glikemije, isti se simptomi mogu pojaviti pri znatno višim vrijednostima glukoze u krvi.¹⁰ Jatrogene hipoglikemije pojavljuju se i uz peroralnu antidiabetičku terapiju i uz inzulin. Najčešće se vežu uz pripravke koji podižu razinu inzulina bez obzira na trenutnu razinu glikemije, kao što su sulfonilureje (posebice starije generacije) i glinidi. Također, učestalost hipoglikemija dodatno raste ako se oralni antidiabetici (i inzulin) kombiniraju.^{11,12}

Čimbenici koji dodatno mogu pridonijeti pojavi hipoglikemije prikazani su u tablici 1. Jatrogena hipoglikemija, posebice teška hipoglikemija, također je češća u oboljelih sa znatnim deficitom endogenog inzulina (tip 1 šećerne bolesti, odnosno tip 2 šećerne bolesti u uzna-

TABLICA 1. Lijekovi i mehanizmi koji mogu dodatno povećati rizik nastanka hipoglikemije tijekom liječenja šećerne bolesti
Konkomitantna terapija (ACE-inhibitori, β -blokatori)
Smanjeni bubrežni klirens pripravaka sulfonilureje (uzimanje salicilata, alopurinola)
Smanjeno vezanje SU-a za albumin (ASK, varfarin, fibrati, sulfonamidi)
Smanjeni metabolizam SU-a (varfarin, MAO-inhibitori)
Povećana sekrecija inzulina (NSAR)

predovaloj fazi), a učestalost joj raste i s duljinom trajanja šećerne bolesti.¹³⁻¹⁵ Prema podatcima iz UKPDS-a, međutim, i bolesnici s novootkrivenim tipom 2 šećerne bolesti, koji su za postizanje dobre glukoregulacije od početka trebali inzulin, imaju veći rizik za razvoj hipoglikemije u odnosu na one bolesnike čije je liječenje započelo peroralnim antidiabetičima.^{16,17} Incidencija hipoglikemija kreće se od 115–320 na 100 bolesnik/godina u tipu 1, odnosno 35–70 teških hipoglikemija na 100 bolesnik/godina u tipu 2 šećerne bolesti. S obzirom na prevalentnost tipa 2 šećerne bolesti, većina epizoda hipoglikemije (uključivši i teške hipoglikemije) pogoda oboljele od dijabetesa tipa 2.¹⁸ Navedene spoznaje stavele su i poseban naglasak na prevenciju hipoglikemije tijekom liječenja šećerne bolesti pa se i u ADA/EASD-smjernicama prepoznaje važnost odabira terapije koja ne povećava rizik hipoglikemije.² Potencijalna je korist redukcije rizika hipoglikemije višestruka. Prije svega teška hipoglikemija sama je po sebi povezana s većim morbiditetom i mortalitetom, a označuje i prepreku postizanju optimalne kontrole glikemije i zato može smanjiti obrambene mehanizme vaskularnih komplikacija koje dobra kontrola glikemije nosi.¹⁵

UČINAK HIPOGLIKEMIJE NA OBOLJELE OD ŠEĆERNE BOLESTI TIPE 2

Sve je više dokaza da su upravo oboljeli od tipa 2 šećerne bolesti posebno osjetljivi na štetne učinke hipoglikemije. Posljednjih desetak godina provedena su tri velika klinička ispitivanja (ACCORD – Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes, ADVANCE – Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron MR Controlled Evaluation i VADT – Veterans Affairs Diabetes Trial) kojima je bilo obuhvaćeno više od 24.000 oboljelih od tipa 2 šećerne bolesti s visokim kardiovaskularnim rizikom, a rezultat kojih je upozorio na povezanost hipoglikemija s nepovoljnim ishodom liječenja.¹⁴ Cilj ovih studija bio je procjena učinka snižavanja glikemije na razvoj kardiovaskularnih događaja.^{19,20} Bolesnici su u svim navedenim kliničkim ispitivanjima bili nasumično randomizirani u dvije skupine – standardno liječenu i intenzivirano liječenu, a rezultati su pokazali veću učestalost hipoglikemija među bolesnicima liječenima intenziviranim pristupom. U ACCORD-studiji je u bolesnika lije-

čenih intenziviranim pristupom zabilježen znatan porast mortaliteta, zbog čega je studija i ranije okončana. Bila su brojna objašnjenja navedenom porastu mortaliteta, no možda je najuvjerljiviji uzrok hipoglikemija, koja je zabilježena trostruko češće u intenziviranoj skupini.²¹ Potencijalne mehanizme kojima hipoglikemija pridonosi letalitetu još treba utvrditi. Sva tri klinička ispitivanja jasno su pokazala kako epizoda teške hipoglikemije pridonosi većem mortalitetu. Naravno, *post hoc* analize ne mogu sa sigurnošću dokazati uzročno-posljedičnu vezu hipoglikemije i smrti od kardiovaskularne bolesti, odnosno smrti općenito. Međutim, nedvojbeno je da je u ACCORD-studiji stopa smrtnosti bila viša u bolesnika koji su doživjeli jednu ili više epizoda teške hipoglikemije, bez obzira na to jesu li bili randomizirani na standardni ili intenzivirani režim liječenja. Trećina svih smrti kao uzrok je imala kardiovaskularnu bolest, a hipoglikemija je bila povezana s većim kardiovaskularnim mortalitetom. Najvažniji pretkazatelj smrti u VADT-studiji bila je epizoda teške hipoglikemije 90 dana prije smrti, a sličan je obrazac uočen i u ADVANCE-studiji, bez obzira na općenito nisku stopu hipoglikemija.²²

Brojna su istraživanja bila posvećana utjecaju hipoglikemije na kognitivne funkcije oboljelih od tipa 2 šećerne bolesti,²³ a dokazi upućuju na hipoglikemiju kao važan čimbenik u nastanku demencije u oboljelih od tipa 2 šećerne bolesti.²⁴ ADA-smjernice naglašavaju važnost prevencije hipoglikemije prilikom liječenja šećerne bolesti tipa 2, ističući pri tome utjecaj pojedine vrste terapije na nastanak hipoglikemije. Također je nužno obratiti pozornost ne samo na komplikacije koje nastaju nakon epizoda teške hipoglikemije poput kome, aritmija ili ishemije miokarda, već i na simptome i dugoročne posljedice koje prate epizode blagih hipoglikemija.¹⁰

UČINAK HIPOGLIKEMIJE NA OBOLJELE OD ŠEĆERNE BOLESTI TIPE 2 STARIJE ŽIVOTNE DOBI

Posebno je velik problem hipoglikemija u osoba starije životne dobi, u onih s razvijenim komplikacijama bolesti i dodatnim komorbiditetima, posebice s autonomnom polineuropatijom, u sklopu koje je i prepoznavanje simptoma hipoglikemije umanjeno ili odgođeno.²⁵⁻²⁷ Prema epidemiološkim podatcima iz registara oboljelih od šećerne bolesti u SAD-u, upravo je hipoglikemija izdvojena kao najčešći metabolički poremećaj u osoba starije životne dobi, a pridonose joj, između ostalog, redukcija bubrežne i jetrene funkcije, koje usporavaju metabolizam pripravaka sulfonilureje i inzulina, zatim uz dob vezana smanjena funkcija β -adrenergičkih receptora te smanjeni učinak kontraregulatornih hormona, posebice glukagona i hormona rasta.²⁸ Također, kao poseban problem nameće se i hipoglikemija u bolesnika liječenih u jedinicama intenzivnoga liječenja gdje je zabilježen veći mortalitet u bolesnika s niže postavljenim glikemijskim ciljevima.^{29,30} Navedeno je pridonjelo i novim, manje striktnim ciljevima glukoregulacije (između 7,8–10 mmol/L) u ovoj populaciji bolesnika.³¹

ZAKLJUČAK

Hipoglikemija je važan problem u liječenju oboljelih od šećerne bolesti jer osim što umanjuje mogućnost postizanja dobre regulacije glikemije, znatno pridonosi mortalitetu i morbiditetu vezanom uz dijabetes.

Iako intenzivirano liječenje smanjuje rizik za nastanak mikrovaskularnih komplikacija u oboljelih od tipa 2 šećerne bolesti, popratna mu hipoglikemija, označuje limitirajući čimbenik dugoročne održivosti dobre glukoregulacije. Blage hipoglikemije relativno su česte u oboljelih od tipa 2 šećerne bolesti, a učestalost teš-

kih hipoglikemija, osim s duljinom trajanja dijabetesa, korelira i s vrstom terapije, prvenstveno inzulinom i pripravcima sulfonilureje. Hipoglikemija i strah od hipoglikemije, imaju znatan utjecaj na zdravlje bolesnika; teška hipoglikemija povećava rizik za nastanak demencije, kardiovaskularnih događaja i smrti. Jedan od načina kojima se jatrogena hipoglikemija pokušava izbjegići jest, svakako, moderniziranje terapije. U tom smislu razvijaju se inkretinski lijekovi, inhibitori kotransporta natrija i glukoze te inzulinski analozi, prije svega ultradugodje lujući bazalni analozi, koji predstavljaju napredak u prevladavanju toga problema.

Iatrogenic hypoglycemia in diabetic patients is underestimated problem

SUMMARY *Iatrogenic hypoglycemia, often associated with oral agents such as sulphonylureas and insulin, is one of the major obstacles in achieving good glycemic control. Additionally, based on results of randomized clinical trials and observational studies, hypoglycemia has a profound short term and long term negative effect on mortality and morbidity. As the incidence of hypoglycemia is generally underestimated, there comes the belief that hypoglycemia exists primarily in patients with type 1 diabetes. According to the prevalence of type 2 diabetes and patient characteristics (age, polypharmacy, comorbidities), it seems as though hypoglycemia is a much greater economic and health related problem in this patient population. This is the reason why ADA/EASD guidelines emphasize the importance of avoiding hypoglycemia during diabetes treatment and suggest agents that help achieve good glycemic control on account of less hypoglycemia. Additionally, there have been new developments of agents such as incretins, SGT2 inhibitors and insulin analogues. Primarily, ultra-long acting basal insulin analogues are developed to overcome the problem of iatrogenic hypoglycemia.*

KEY WORDS *diabetes; hypoglycemia; morbidity; mortality; therapy*

LITERATURA

- Barnett AH, Cradock S, Fisher M, Hall G, Hughes E, Middleton A. Key considerations around the risks and consequences of hypoglycaemia in people with type 2 diabetes. *Int J Clin Pract.* 2010;64(8):1121–9.
- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes—2011. *Diabetes Care.* 2011;34(Suppl 1):S11–61.
- Williams SA, Pollack MF, DiBonaventura M. Effects of hypoglycemia on health-related quality of life, treatment satisfaction and healthcare resource utilization in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract.* 2011;91(3):363–70.
- Davis RE, Morrissey M, Peters JR, Wittrup-Jensen K, Kennedy-Martin T, Currie CJ. Impact of hypoglycaemia on quality of life and productivity in type 1 and type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin.* 2005; 21(9):1477–83.
- Holstein A, Plaschke A, Egberts EH. Incidence and costs of severe hypoglycemia. *Diabetes Care.* 2002;25(11):2109–10.
- Hitchen L. Doctors are failing to tell diabetic people about UK driving rules. *BMJ.* 2006;332(7545):812.
- Heller S, Chapman J, McCloud J, Ward J. Unreliability of reports of hypoglycaemia by diabetic patients. *BMJ.* 1995;310(6977):440.
- Leiter LA, Yale JF, Chiasson JL, Harris SB, Klein-stiver P, Sauriol L. Assessment of the impact of fear of hypoglycemic episodes on glycemic and hypoglycemic management. *Can J Diabetes.* 2005;29:186–92.
- Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB, et al. Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(3):709–28.
- Sequist ER, Anderson J, Childs B, et al. Hypoglycemia and diabetes: a report of a workgroup of the American Diabetes Association and the Endocrine Society. *Diabetes Care.* 2013;36(5):1384–95.
- Amiel SA, Dixon T, Mann R, Jameson K. Hypoglycaemia in Type 2 diabetes. *Diabet Med.* 2008;25(3):245–54.
- Inkster B, Zammitt NN, Frier BM. Drug-induced hypoglycaemia in type 2 diabetes. *Expert Opin Drug Saf.* 2012;11(4):597–614.
- Cryer PE. Hypoglycemia in type 1 diabetes mellitus. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2010;39(3):641–54.
- Bloomgarden ZT, Einhorn D. Hypoglycemia in type 2 diabetes: current controversies and changing practices. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2012;3(66):1–5.
- Fisher M. Hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes: minimising the risk. *Brit J Diab Vasc Dis.* 2010;10(1):35–41.
- 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(6):1140–7.
- Donnelly LA, Morris AD, Frier BM, et al.; DARTS/MEMO Collaboration. Frequency and predictors of hypoglycaemia in Type 1 and insulin-treated Type 2 diabetes: a population-based study. *Diabet Med.* 2005;22(6):749–55.
- Cryer PE. The barrier of hypoglycemia in diabetes. *Diabetes.* 2008;57(12):3169–76.
- Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358(24):2545–59.
- ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358(24):2560–72.
- Dluhy RG, McMahon GT. Intensive glycemic control in the ACCORD and ADVANCE trials. *N Engl J Med.* 2008;358(24):2630–3.
- Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2009;360(2):129–39.
- Bree AJ, Puente EC, Daphna-Iken D, Fisher SJ. Diabetes increases brain damage caused by severe hypoglycemia. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2009; 297(1):E194–201.
- Whitmer RA, Karter AJ, Yaffe K, Quesenberry CP Jr, Selby JV. Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA.* 2009;301(15):1565–72.
- Mukherjee E, Carroll R, Matfin G. Endocrine and metabolic emergencies: hypoglycaemia. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2011;2(2):81–93.
- Scheijer YD, Turvall E, Ackerman Z. Characteristics of patients with sulphonylurea induced hypoglycaemia. *J Am Med Dir Assoc.* 2012;13(3):234–8.
- Ligthelm RJ, Kaiser M, Vora J, Yale JF. Insulin use in elderly adults: risk of hypoglycemia and strategies for care. *J Am Geriatr Soc.* 2012;60(8):1564–70.
- Sinclair AJ, Conroy SP, Bayer AJ. Impact of diabetes on physical function in older people. *Diabetes Care.* 2008;31(2):233–5.
- NICE-SUGAR Study Investigators. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med.* 2009;360(13):1283–97.
- Prieto-Sánchez LM. Hyperglycemia in-hospital management. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2011;2(1): 3–7.
- Qaseem A, Humphrey LL, Chou R, Snow V, Shekelle P; Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Use of intensive insulin therapy for the management of glycemic control in hospitalized patients: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2011;154(4):260–7.

ADRESA ZA DOPISIVANJE

Dr. sc. Maja Cigrovska Berković, dr. med.

Zavod za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma „Mladen Sekso“, KBC „Sestre milosrdnice“

Vinogradrska 29, 10000 Zagreb

E-mail: mberkovi@globalnet.hr

Telefon: +385 1 3787 1275; 1 3787 127