

Syndrom porušeného vnímání hypoglykemie u diabetes mellitus

Jan Brož, Pavlína Piťhová, Denisa Janíčková Žďárská

Interní klinika 2. LF UK a FN v Motole, Praha

Souhrn

Syndrom porušeného vnímání hypoglykemie je definován jako nástup neuroglykopenických projevů hypoglykemie bez předchozích obvyklých varovných příznaků. Syndrom porušeného vnímání hypoglykemie je poruchou, která postihuje přibližně 1/3 pacientů s diabetes mellitus 1. typu a 8–10 % pacientů s diabetes mellitus 2. typu léčených inzulinem. Nejzávažnějším důsledkem poruchy vnímání hypoglykemie jsou těžké hypoglykemie, které jsou u takto postižených pacientů s 1. typem diabetu 6krát častější a u pacientů s diabetes mellitus 2. typu léčených inzulinem 17krát častější a které významně zvyšují morbiditu i mortalitu. Léčba je komplexní, založená na strukturované edukaci s případnými úpravami terapie.

Klíčová slova: diabetes mellitus – hypoglykemie–syndrom porušeného vnímání hypoglykemie

Impaired hypoglycemia awareness in diabetes mellitus

Summary

Impaired hypoglycemia awareness is defined at the onset of neuroglycopenia without the appearance of autonomic warning symptoms. Impaired hypoglycemia awareness is disorder which affects approx. one third of patients with type 1 diabetes mellitus and 8–10 % of patients with type 2 diabetes mellitus who are treated with insulin. The most dangerous consequence is 6 times higher frequency of severe hypoglycemia in patients with Type 1 diabetes mellitus and 17 times higher in Type 2 diabetic patients treated with insulin. Treatment of impaired hypoglycemia awareness is complex, based on a multifactorial intervention of clinical care and structured patient education.

Key words: diabetes mellitus – hypoglycemia– impaired hypoglycemia awareness

Úvod

Hypoglykemie u pacientů s diabetes mellitus je jedním z faktorů ovlivňujících metabolickou kontrolu onemocnění, přináší pacientovi nepříjemné pocity, staví ho do vyššího rizika zranění a může způsobit i smrt [1–3]. Hypoglykemie je definována jako stav, který je spojený s abnormálně nízkou hladinou glykemie stavící organismus do potenciálního ohrožení. Za hladinu glykemie, která by měla pacienta upozornit na počínající hypoglykemii nebo její vyšší riziko a vést k preventivním krokům, byla určena hodnota $\leq 3,9$ mmol/l. Hypoglykemie je spojená s léčbou inzulinem, deriváty sulfonylurey a glinidy. Ostatní antidiabetické léky, jsou-li podávány samostatně či v kombinaci mezi sebou, dle současných znalostí hypoglykemii pravděpodobně nezpůsobují. Jsou-li však podány v kombinaci s lékem z prvních 3 uvedených skupin, mohou její riziko zvyšovat [4].

Z klinických i studijních důvodů dělíme hypoglykemie do několika kategorií, kterými jsou hypoglykemie těžká, hypoglykemie symptomatická dokumentovaná,

hypoglykemie symptomatická pravděpodobná, hypoglykemie asymptomatická a pseudohypoglykemie (tab. 1) [5].

Významnou poruchou spojenou s horším rozpoznáváním hypoglykemií je syndrom porušeného rozpoznávání či vnímání hypoglykemie, kterému je tento článek věnován.

Syndrom nerozpoznávání hypoglykemie Mechanismy bránící hypoglykemii

Vzhledem k tomu, že glukóza je pro mozek základním zdrojem energie, musí lidský organismus mít a také má akceschopné mechanismy, s jejichž pomocí udrží koncentraci glukózy v krvi v dostatečném množství i za různých nepříznivých okolností, tedy se vyhne hypoglykemii. U zdravého jedince se na tomto mechanismu podílí možnost rychlého snížení sekrece inzulinu a navýšení sekrece tzv. kontraregulačních hormonů, tedy glukagonu, katecholaminů, kortizolu a růstového hormonu. Výsledkem těchto aktivit je zvýšený přísun glukózy do krve z jater, a naopak její snížená utilizace periferními tkáněmi. Tyto mechanismy jsou odpovědné za to, že

zdravý člověk, s výjimkou zcela extrémních okolností, hypoglykemií nezažívá.

U pacienta s diabetes mellitus je tento vůči hypoglykémii obranný mechanismus narušen snížením či úplnou absencí sekrece inzulínu a zejména u diabetes mellitus 1. typu (DM1T) je často doprovázen i sníženou schopností navýšit produkci glukagonu. Za vznik hypoglykemie u diabetu jsou však primárně odpovědné hypoglykemizující medikamenty z lékových skupin uvedených výše, které „uměle“ navyšují hladinu inzulínu v těle, takže v určitých případech jsou uvedené kontraregulační postupy nedostatečné a koncentrace glukózy poklesne pod dolní hranici normy.

Co je syndrom porušeného rozpoznávání hypoglykemie a jeho důsledky

V případech, že dojde k hypoglykémii, objeví se díky aktivaci autonomního nervového systému obvyklé varovné příznaky (pocení, hlad, palpitace a další), které pacienta na její nástup upozorní a umožní mu včas reagovat. Pokud se tyto příznaky neobjeví a dojde k neuroglykopenii (kognitivní dysfunkce, neobvyklé chování, kóma) či pokud pacient není schopen zaznamenat významný pokles glykemie pod dolní hranici normy, pak mluvíme o **syndromu porušeného rozpoznávání hypoglykemií (SPRH)** [6,7]. Stručně řečeno pacient nepozná nastupující hypoglykémii, dokud se neobjeví významné neuroglykopenické příznaky popřípadě porucha vědomí.

SPRH postihuje 30 % [8], podle jiné práce dokonce až 40 % pacientů [9] s DM1T, méně často, v 8 % [10], resp. v 9,8 % [11] je přítomen u pacientů s diabetes mellitus 2. typu (DM2T) léčených inzulínem, více u těch se sníženou sekrecí inzulínu [12]. Přítomnost SPRH zvyšuje riziko těžké hypoglykemie 6krát u pacientů s DM1T [13] a 17krát u pacientů s DM2T [14], což lze, vzhledem k morbiditě a mortalitě, kterou těžké hypoglykemie významně navyšují, považovat za jeho nejzávažnější důsledek. SPRH je častěji přítomen u pacientů s delší dobou trvání diabetu, s anamnézou opakovaných hypoglykemií, s intenzivní medikamentózní léčbou diabetu, lepší dosaženou kompenzací a vyšším věkem [15].

Příčiny SPRH

Z určitého pohledu by SPRH bylo možné považovat za snahu organismu přizpůsobit se další epizodě hypoglykemie. Pacienti s DM1T a SPRH totiž měli lepší výsledky v testech kognitivních funkcí v průběhu hypoglykemie

[16] a jejich kognitivní funkce se po návratu do normoglykemie rychleji restituovaly než u pacientů bez SPRH [17]. Nicméně, vzhledem k vyššímu riziku těžkých hypoglykemií a s nimi spojených závažných komplikací u pacientů s SPRH, je však z fylogenetického hlediska v tomto stadiu vývoje tato snaha samozřejmě neefektivní. Příčinou SPRH je snížená sympatoadrenální aktivace na hypoglykémii [12]. Co je jejím důvodem, dosud plně objasněno nebylo. Některé komplikované studie nabízejí jako vysvětlení možnost adaptace mozkové tkáně vyvolané proběhlou hypoglykemií cestou změn v transportu glukózy či jejího využití v některých částech mozku [18–21], navýšením množství glykogenu v mozku [22–24] či zvýšením schopnosti využití jiných substrátů, než je glukóza, např. laktátu [25,26]. Tyto změny pak vedou k adaptaci centrálních nervových senzorů na hypoglykémii a ke zmíněné snížené odezvě sympatiku na následující hypoglykémii, která je pak hůře rozpoznávána. Tato snížená aktivace sympatiku je ve spojení aberantní kontraregulací zmíněnou výše podkladem pro s hypoglykemií spojené autonomní selhání (HAAF) [27,28].

Některé situace zvyšující riziko SPRH

Hypoglykemie je sama o sobě nezbytným spouštěčem, a tedy předpokladem SPRH [12]. Hypoglykemie zvyšuje riziko zhoršeného rozpoznávání hypoglykemie v období následujících hodin. Spánek ovlivňuje katecholaminovou odezvu na hypoglykémii. Pacienti s DM1T mají během spánku sníženou adrenergní odezvu na hypoglykémii [29] a zvýšené riziko, že se v jejím průběhu neprobudí [30]. Fyzická aktivita kromě zvýšených nároků na přísun glukózy vyvolává produkci endorfinů, z nichž některé mohou aktivovat sympatikus [31,32]. V následném období pak naopak může být aktivita sympatiku snížena, a tím i zhoršena reakce na hypoglykémii [33].

Diagnostika SPRH

Diagnostika je založena především na anamnéze. Na SPRH myslíme tehdy, objevují-li se hypoglykemie náhle a bez varovných příznaků, tím spíše, jde-li hypoglykemie těžké. K diagnóze je možno využít jednoduchý dotazník [34] či posoudit příznaky hypoglykemie či jejich absenci se záznamem kontinuálního monitoru glykemií.

Možnosti léčebného ovlivnění SPRH

Základním prvkem v léčbě je vyhnout se hypoglykémii. Pokud se glykemie stabilizují a nedochází k hypoglyke-

Tab. 1. Klasifikace hypoglykemií

hypoglykemie těžká	hypoglykemie, při níž je nutná pomoc další osoby (pacient není schopen sám adekvátně zareagovat)
hypoglykemie symptomatická dokumentovaná	hypoglykemie charakterizovaná svými příznaky a potvrzená měřením glykemie
hypoglykemie symptomatická pravděpodobná	přítomny příznaky hypoglykemie, avšak bez současného přeměření glykemie
hypoglykemie asymptomatická	hypoglykemie potvrzená měřením glykemie, avšak proběhlá, aniž by pacient pociťoval její příznaky
pseudohypoglykemie	situace charakterizovaná příznaky hypoglykemie, avšak je naměřena hodnota glykemie > 3,9 mmol/l

miím, a to i za cenu hodnot přechodně vyšších, lze u většiny pacientů předpokládat v průběhu několika týdnů zlepšení situace [27,35]. Zcela nezastupitelnou roli hraje revize pacientových znalostí a terapeutických návyků a strukturovaná edukace [8]. Pokud se posléze nedaří dosažení cílových hodnot glykemie bez hypoglykemií či se SPRH, je na místě přemýšlet o případné změně léčby diabetu ve smyslu inzulinové pumpy, kontinuální monitorace glykemie či transplantačních možností léčby. V budoucnu jsou tyto pacienti jistě skupinou vhodnou pro léčbu uzavřeným okruhem (pumpa-senzor) ať již v klasické podobě či s použitím glukagonu.

Na hranici experimentu jsou možnosti použití některých terapeutických substancí. B-adrenergní agonista terbutalin uspěl v redukci počtu nočních hypoglykemií za cenu ranní hyperglykemie [36]. Avšak žádná studie s dlouhodobým užíváním B-adrenergních agonistů dosud provedena nebyla. Dalšími látkami užívanými úspěšně v této indikaci jsou deriváty kofeinu a teofylin [37–40], nicméně opět nebyly provedeny žádné rozsáhlejší a delší studie, které by potvrdily bezpečnost těchto preparátů zejména při vyšších dávkách.

Literatura

1. McCoy RG, Van Houten HK, Ziegenfuss JY et al. Increased mortality of patients with diabetes reporting severe hypoglycemia. *Diabetes Care* 2012; 35(9): 1897–1901.
2. Hemmingsen B, Lund SS, Gluud C et al. Intensive glycaemic control for patients with type 2 diabetes: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis of randomised clinical trials. *BMJ* 2011; 343: d6898. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.d6898>>.
3. Bolek T, Samoň M, Mokáň M et al. Akutní příčiny náhlých úmrtí u pacientů s závažnou hypoglykémií. *Vnitř Lék* 2016; 62(6): 462–466.
4. [International Hypoglycemia Study Group]. Minimizing Hypoglycemia in Diabetes. *Diabetes Care* 2015; 38(3): 1583–1591.
5. 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. *Diabetes Care* 2013; 36(5): 1384–1395.
6. de Galan BE, Schouwenberg BJ, Tack CJ et al. Pathophysiology and management of recurrent hypoglycaemia and hypoglycaemia unawareness in diabetes. *Neth J Med* 2006; 64(8): 269–279.
7. Moghissi E, Ismail-Beigi F, Devine RC. Hypoglycemia: minimizing its impact in type 2 diabetes. *Endocr Pract* 2013; 19(3): 526–535.
8. Yeoh E, Choudhary P, Nwoko M et al. Interventions That Restore Awareness of Hypoglycemia in Adults With Type 1 Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis. *Diabetes Care* 2015; 38(8): 1592–1609.
9. Czyżewska K, Czerniawska E, Szadkowska A. Prevalence of hypoglycemia unawareness in patients with type 1 diabetes. *Pediatr Diabet* 2012; 13(Suppl 17): 77.
10. Schopman JE, Geddes J, Frier BM. Prevalence of impaired awareness of hypoglycaemia and frequency of hypoglycaemia in insulin-treated type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2010; 87(1): 64–68.
11. 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.
12. Martín-Timón I, del Cañizo-Gómez FJ. Mechanisms of hypoglycemia unawareness and implications in diabetic patients. *World J Diabetes* 2015; 6(7): 912–926.
13. Geddes J, Schopman JE, Zammitt NN et al. Prevalence of impaired awareness of hypoglycaemia in adults with Type 1 diabetes. *Diabet Med* 2008; 25(4): 501–504.
14. Schopman JE, Geddes J, Frier BM. Prevalence of impaired awareness of hypoglycaemia and frequency of hypoglycaemia in insulin-treated type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2010; 87(1): 64–68.
15. Cryer PE. The barrier of hypoglycemia in diabetes. *Diabetes* 2008; 57(12): 3169–3176.
16. 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. *Diabetes Care* 2013; 36(5): 1384–1395.
17. Zammitt NN, Warren RE, Deary IJ et al. Delayed recovery of cognitive function following hypoglycemia in adults with type 1 diabetes: effect of impaired awareness of hypoglycemia. *Diabetes* 2008; 57(3): 732–736.
18. Cranston I, Reed LJ, Marsden PK et al. Changes in regional brain (18)F-fluorodeoxyglucose uptake at hypoglycemia in type 1 diabetic men associated with hypoglycemia unawareness and counter-regulatory failure. *Diabetes* 2001; 50(10): 2329–2336.
19. Dunn JT, Cranston I, Marsden PK et al. Attenuation of amygdala and frontal cortical responses to low blood glucose concentration in asymptomatic hypoglycemia in type 1 diabetes: a new player in hypoglycemia unawareness? *Diabetes* 2007; 56(11): 2766–2773.
20. Mangia S, Tesfaye N, De Martino F et al. Hypoglycemia-induced increases in thalamic cerebral blood flow are blunted in subjects with type 1 diabetes and hypoglycemia unawareness. *J Cereb Blood Flow Metab* 2012; 32(11): 2084–2090.
21. Tesfaye N, Mangia S, De Martino F et al. Hypoglycemia-induced increases in cerebral blood flow (CBF) are blunted in subjects with type 1 diabetes (T1D) and hypoglycemia unawareness (HU) Diabetes 2011; 60: A79-A80.
22. Criego AB, Tkac I, Kumar A et al. Brain glucose concentrations in patients with type 1 diabetes and hypoglycemia unawareness. *J Neurosci Res* 2005; 79(1–2): 42–47.
23. Oz G, Kumar A, Rao JP et al. Human brain glycogen metabolism during and after hypoglycemia. *Diabetes* 2009; 58(9): 1978–1985.
24. Canada SE, Weaver SA, Sharpe SN et al. Brain glycogen supercompensation in the mouse after recovery from insulin-induced hypoglycemia. *J Neurosci Res* 2011; 89(4): 585–591.
25. Gulanski BI, De Feyter HM, Page KA et al. Increased brain transport and metabolism of acetate in hypoglycemia unawareness. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98(9): 3811–3820.
26. De Feyter HM, Mason GF, Shulman GI et al. Increased brain lactate concentrations without increased lactate oxidation during hypoglycemia in type 1 diabetic individuals. *Diabetes* 2013; 62(9): 3075–3080.
27. Dagogo-Jack S, Rattarasarn C, Cryer PE. Reversal of hypoglycemia unawareness, but not defective glucose counterregulation, in IDDM. *Diabetes* 1994; 43(12): 1426–1434.
28. Fanelli C, Pampanelli S, Epifano L et al. Long-term recovery from unawareness, deficient counterregulation and lack of cognitive dysfunction during hypoglycaemia, following institution of rational, intensive insulin therapy in IDDM. *Diabetologia* 1994; 37(12): 1265–1276.
29. Jones TW, Porter P, Sherwin RS et al. Decreased epinephrine responses to hypoglycemia during sleep. *N Engl J Med* 1998; 338(23): 1657–1662.
30. Banarier S, Cryer PE. Sleep-related hypoglycemia-associated autonomic failure in type 1 diabetes: reduced awakening from sleep during hypoglycemia. *Diabetes* 2003; 52(5): 1195–1203.
31. Caprio S, Gerety G, Tamborlane WV et al. Opiate blockade enhances hypoglycemic counterregulation in normal and insulin-dependent diabetic subjects. *Am J Physiol* 1991; 260(6 Pt 1): E852–E858.
32. Vele S, Milman S, Shamoon H et al. Opioid receptor blockade improves hypoglycemia-associated autonomic failure in type 1 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(11): 3424–3431.
33. Milman S, Leu J, Shamoon H et al. Magnitude of exercise-induced β -endorphin response is associated with subsequent development of altered hypoglycemia counterregulation. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97(2): 623–631.
34. Mindlová M, Saudek F. Autonomní selhání způsobené recidivujícími hypoglykemiemi, jeho klinické hodnocení a terapie. *Prakt Lék* 2007; 87(1): 52–57.
35. Cranston I, Lomas J, Maran A et al. Restoration of hypoglycaemia awareness in patients with long-duration insulin-dependent diabetes. *Lancet* 1994; 344(8918): 283–287.

36. De Galan BE, De Mol P, Wennekes L et al. Preserved sensitivity to beta2-adrenergic receptor agonists in patients with type 1 diabetes mellitus and hypoglycemia unawareness. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(8): 2878–2881.

37. Kerr D, Sherwin RS, Pavalkis F et al. Effect of caffeine on the recognition of and responses to hypoglycemia in humans. *Ann Intern Med* 1993; 119(8): 799–804.

38. Rosenthal MJ, Smith D, Yaguez L et al. Caffeine restores regional brain activation in acute hypoglycaemia in healthy volunteers. *Diabet Med* 2007; 24(7): 720–727.

39. Watson JM, Jenkins EJ, Hamilton P et al. Influence of caffeine on the frequency and perception of hypoglycemia in free-living patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23(4): 455–459. Erratum in *Diabetes Care* 2000; 23(10): 1598.

40. de Galan BE, Tack CJ, Lenders JW et al. Theophylline improves hypoglycemia unawareness in type 1 diabetes. *Diabetes* 2002; 51(3): 790–796.

MUDr. Jan Brož

✉ ZORB@seznam.cz

Interní klinika 2. LF UK a FN v Motole, Praha
www.fnmotol.cz

Doručeno do redakce 5. 8. 2016

Přijato po recenzi 9. 8. 2016