

Хипогликемии

Проф. д-р Михаил Боянов
УМБАЛ Александровска
Медицински Университет София



Хипогликемия при ЗД

Определение (ADA Workgroup on hypoglycemia)

- “Всички епизоди на абнормно ниска кръвна захар, излагаща индивида на потенциални опасности (вреди)”
- При хора без диабет прагът за КЗ е около 3.0 – 3.1 mmol/l
- При хора с диабет - ≤ 3.9 mmol/l

Класификация

- **Тежка хипогликемия** – изисква активна намеса на друго лице за внасяне на Вх; може и да не е измерена КЗ, но следва да има подобрене от приложението на Вх



Други видове хипогликемии

	Типични симптоми	КЗ ≤ 3.9 mmol/l
Документирана симптоматична хипогликемия	+	+
Безсимптомна хипогликемия	-	+
Вероятна симптоматична хипогликемия	+	Не е измерена
Относителна хипогликемия	+	-

Честота

Тип 1 ЗД		Брой на 100 пациенто години
DCCT		62
UK Hypoglycemia Study Group	Инсулинолечение < 5 год.	110
	Инсулинолечение > 15 год.	320
Тип 2 ЗД		
Ретроспективно		20-40
UK Hypoglycemia Study Group	Инсулинолечение < 2 год.	10
	Инсулинолечение > 5 год.	70

Честота – клинични данни

- 1 тип захарен диабет – в UK Hypoglycemia Study Group спрямо DCCT
- 2 пъти повече <5 год. инсулинолечение;
- 5 пъти повече при > 15 год. инсулинолечение

- 2 тип ЗД
- тежки хипогликемии в UK Hypoglycemia Study Group:
- 7 % при < 2 год. инсулинолечение
- 25 % - > 5 год. инсулинолечение

Честота – клинични данни (2)

- Общата честота на хипогликемиите при тип 2 ЗД е $\frac{1}{3}$ от тази при тип 1 ЗД
- Но диабетиците тип 2 са многократно (10 x !!!) повече
- Следователно големият проблем са хипогликемиите при тип 2 ЗД

Последствията

- В миналото – 2-4 % от диабетиците умират от хипогликемия
- Днес:
- 6 – 10 % от болните със ЗД тип 1
- До 10 % при ЗД тип 2 и СУП

Хипогликемия = функционални мозъчни и сърдечни увреди



Глюкозна регулация - защита



Валовете на отбраната

Реакция	Праг на КЗ	Роля
▼ инсулин	4.4 – 4.7	1-ви вал
▲ глюкагон	3.6 – 3.9	2-ри вал
▲ адреналин	3.6 – 3.9	3-ти вал
▲ кортизол, РХ	3.6 – 3.9	Помощни
Симптоми	2.8 – 3.1	Прием на храна
▼ когниция	< 2.8	<u>Капитулация</u>

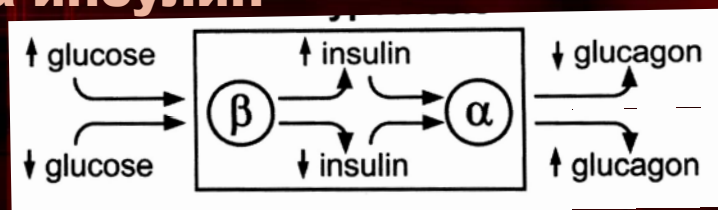
Разликите здрав - диабетик

	Инсулин	Глюкагон	Адреналин
Здрав	↓	↑	↑
ЗД тип 1	Няма ↓	Няма ↑	Нарушено ↑
ЗД тип 2 ранен	↓	↑	↑
ЗД тип 2 късен	Няма ↓	Няма ↓	Нарушено ↑

Допълнителни бележки

- Глюкагон:
- първичен сигнал е намаляването на инсулина в островните клетки, адренергичната стимулация е вторичен сигнал;
- стимулира основно гликогенолизата
- Адренергични субстанции:
- главно адреналин от надбъбречната медула
- Намалява поемането на глюкоза от тъканите
- Мобилизира субстрати за глюконеогенеза

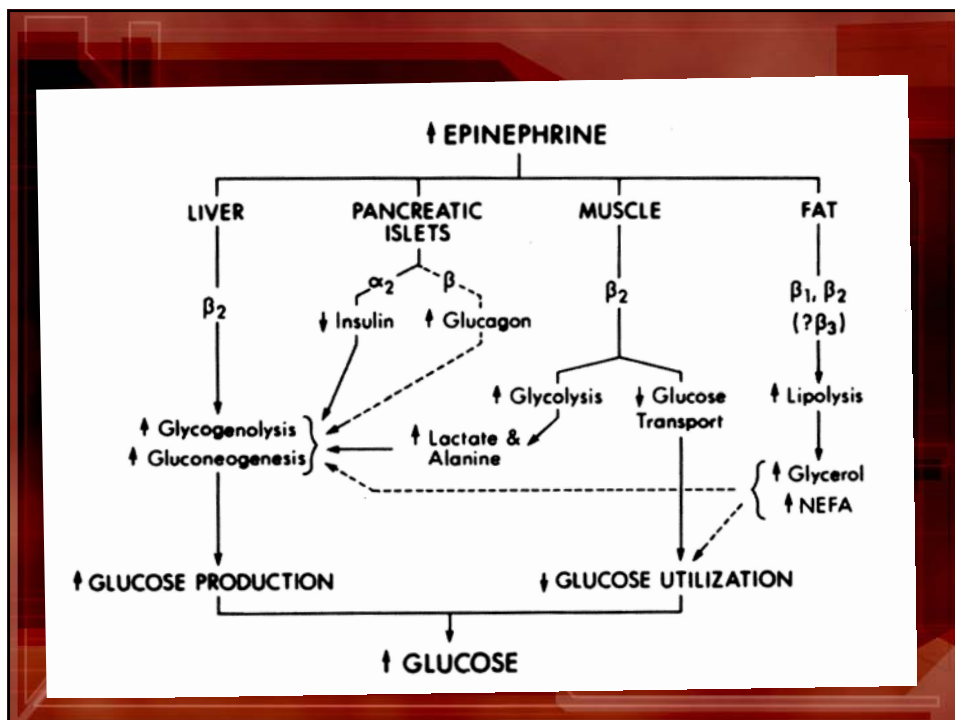
Хипотезата за вътреостровното съдържимо на инсулин



- ↓ складиране на инсулин и придружаващи продукти ► микроциркулация ► понижена тонична инхибиция на синтеза на глюкагон ► секреция на глюкагон ↑

Адренергичната стимулация

- β -стимулацията има слаб ефект върху гликемията (стимулира и инсулиновата секреция)
- α_2 -медираното подтискане на инсулиновата секреция е решаващо



Клинична картина

- Адренергични белези: тревожност, треперене, сърцебиене
- Холинергични белези: потене, чувство на глад, изтръпване (парестезии)
- **ОБЕКТИВНО:** бледост, изпотяване, тахикардия, тремор, нормална хидратация, широки зеници, липса на ацетонов дъх или Кусмаулово дишане
- Невроглюкопенични белези

Основни различия между диабетна хипергликемична и хипогликемична кома

	ДКА	Хипогликемия
Начало	Постепенно – за 2-3 дни	Внезапно - минути
Дехидратация	Да, силна	Не
Кусмаулово дишане	Да	Не
Ацетонов дъх	Да	Не
Гърчове	Рядко	Да, често
Повлияване от глюкоза i.v.	Не	Да

Новостите

Патология на глюкозната хомеостаза

- Загуба на усета за хипогликемии:
- резултат от намалено освобождаване на невромедиатори
- Всяка хипогликемия намалява невровегетативния отговор към следващата
- Асоциирана с хипогликемиите автономна увреда

Последствията от хипогликемиите

- Увреда на когницията – доказана най-добре при деца до 5-год. възраст
- Удължаване на QT-интервала (МИ?)

Плазмена глюкоза и мозък

- 90 % от кислородната консумация произлиза от глюкоза
- Концентрация на мозъчен гликоген = 1 % от чернодробния и 10 % - от мускулния
- Той стига за около 20 мин.
- При 3.0 mmol/l се надхвърля лимита на глюкозния транспорт от кръвта към мозъка (GLUT-1 се стимулира от артериалната глюкозна концентрация)

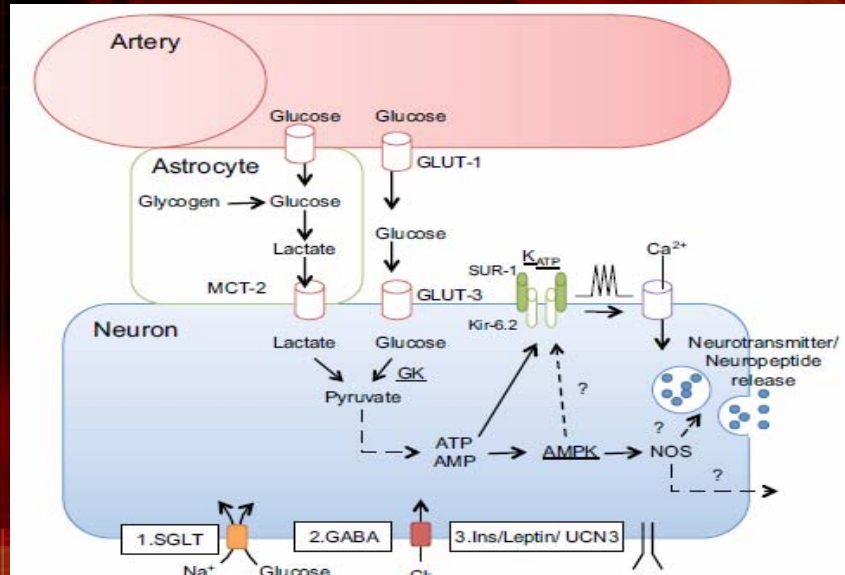
Хипогликемия и мозък

- Обичайно не остава постоянен неврологичен или когнитивен дефицит
- При маймуни – над 5-6 часа с КЗ < 1.1 mmol/l, за да се получи трайна мозъчна увреда
- При възрастни – намаление на темпоралното сиво вещество
- След хипогликемия – намалена барорефлексна чувствителност → камерни аритмии

Hypoglycemia-associated autonomic failure (HAAF)

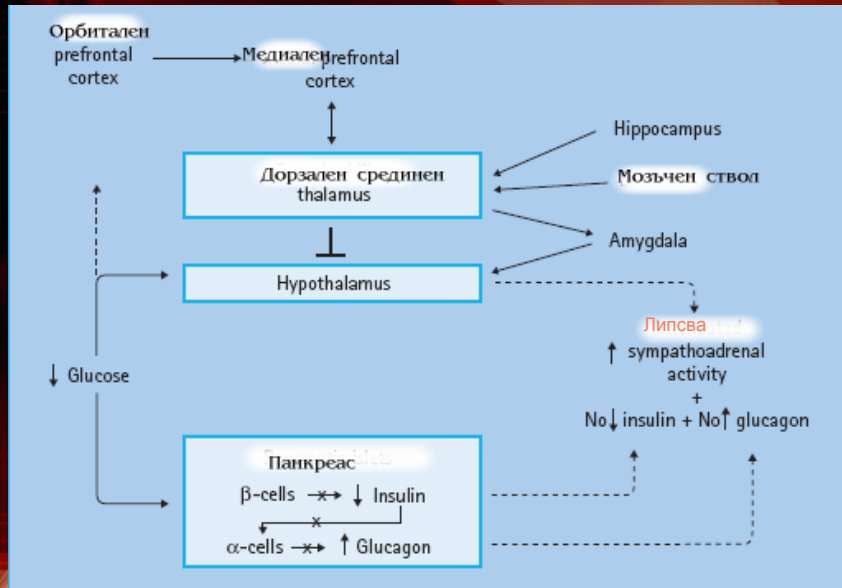
- Предизвиква се от:
 - Предшестваща хипогликемия
 - Физическа активност
 - Сън
- HAAF = динамично функционално разстройство
- Не е проява само на автономна невропатия

Механизъм на сетивност за хипогликемия в мозъка



Mc Crimmon R.J., Sherwin R.S. Hypoglycemia in Type 1 diabetes. *Diabetes*, vol. 59 Oct 2010; 2333-2339

Механизъм на сетивност за хипогликемия в мозъка

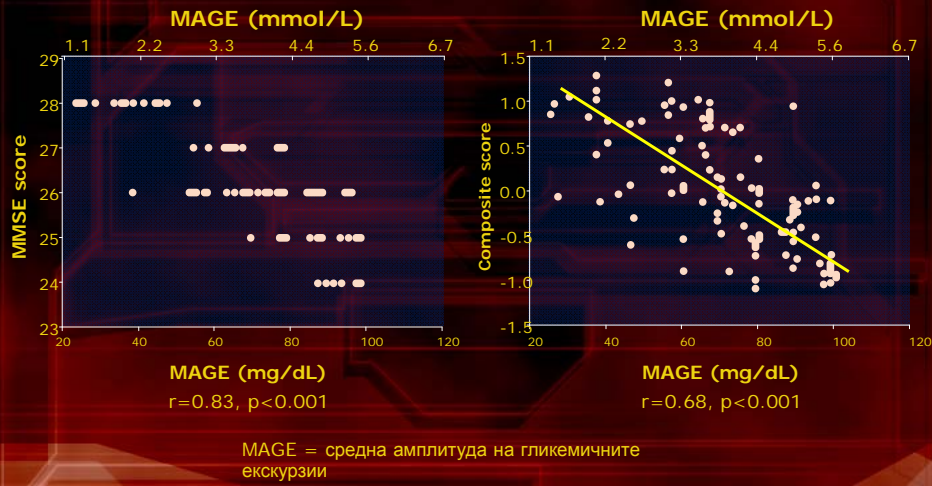


Други хипотези за произхода на НААФ

- Понижен секреторен капацитет на надбъбречната медула
- Хипотеза на системните медиатори:
↑ кортизол води до ↓ симпатико-адренален отговор към хипогликемия
- Хипотеза за променен кръвно-мозъчен праг за глюкозата (понижава се при хипогликемии)
- Хипотеза за мозъчния метаболизъм (?)

Клинични последици от хипогликемията

Острите глюкозни флукутации са свързани с нарушение в когнитивната функция



Rosaria Rizzo et al. Diabetes Care; published ahead of print online June 23, 2010

Пациенти с история за тежки хипогликемии - по-често деменция

Риск от деменция, свързан с общи хипогликемии: 2.39% (1.72-3.01)^a

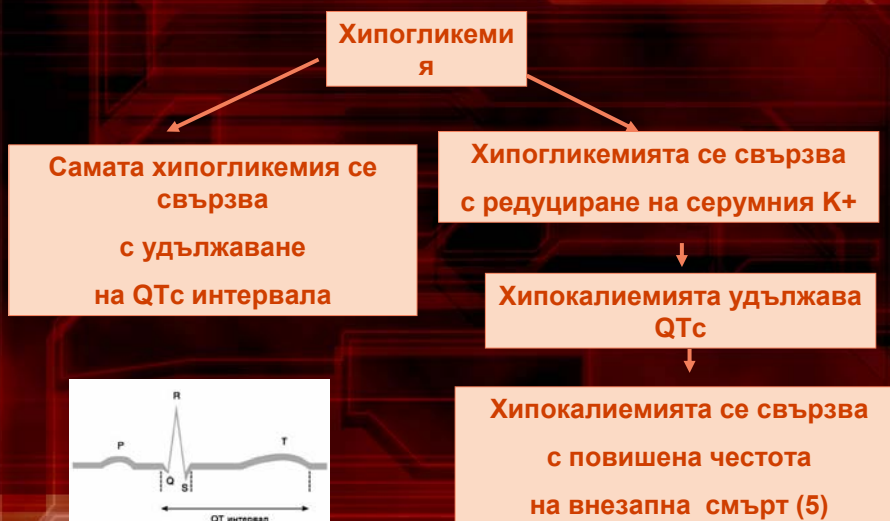


Whitmer et al. JAMA. 2009; 301(15):1565-1572

Диабетът сам индуцира аритмия



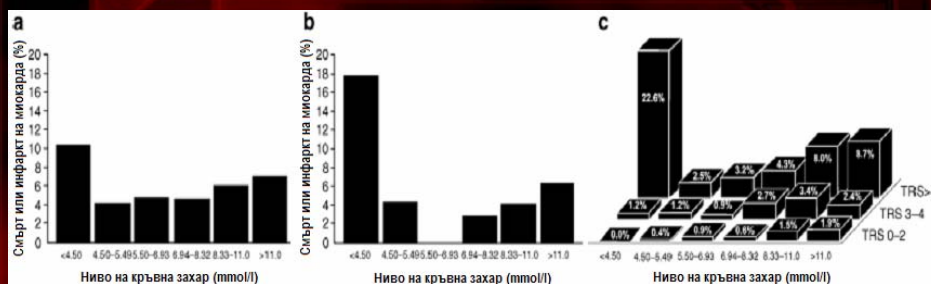
Хипогликемията удължава QTc



1. Attvall et al. *J Clin Invest* 1987;80:437–42; 2. Marques et al. *Diabet Med* 1997;14:648–54;
3. Kamiya et al. *Angiology* 2000; 51:689–93



Ниската глюкоза при приемане - силен прогностичен фактор за смъртност при пациенти с ОМИ



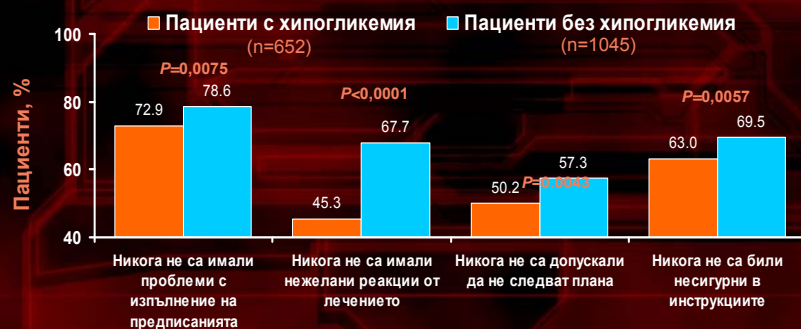
(1) Pinto DS, Skolnick AH, Kirtane AJ, for the TIMI Study Group et al (2005) U-shaped relationship of blood glucose with adverse Diabetologia outcomes among patients with ST-segment elevation myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 46:178-180

Пациентите се притесняват от хипогликемия: Проучване Diabcare-Asia 2003

- Проучване на 15549 пациенти с диабет
- 96% са с диабет тип 2, 4% от пациентите са с диабет тип 1
- Резултатите показват, че 54% от отговорилите се притесняват от риска от хипогликемия през цялото или повечето от времето

Mohamed M. *Curr Med Res Opin.* 2008;24(2):507-514.

Неспазването на предписаното лечение – изразено при симптоми на хипогликемия



Álvarez Guisasaola FA et al. *Diab. Obes Metab.* 2008;10 (suppl 1):25-32.

Рискови фактори за хипогликемия при ЗД

- Абсолютен или относителен излишък на инсулин:
 1. Високи дози на инсулин или секретагози
 2. Пропускане на хранения или нощен сън
 3. Повишено използване на глюкоза (физическа активност)
 4. Понижена глюконеогенеза (алкохол!)
 5. Повишена инсулинова чувствителност (надир на контраинсуларните хормони, анорексия)
 6. Понижено очистване на инсулина (ХБН!)

Рискови фактори за хипогликемия при ЗД (2)

- Асоциирана с хипогликемиите автономна увреда
 1. Абсолютен дефицит на ендогенен инсулин
 2. Предшестваща тежка хипогликемия или загуба на усет, или и двете (вкл. Скорозна физическа активност и сън)
 3. Агресивно лечение на диабета per se

Характеристики на пациенти с повишен риск от хипогликемия

- По-възрастни¹
- С по-голяма продължителност на диабета¹
- Редовно пропускат отделно хранене²
- Физически упражнения²
- Вземат по-голяма от предписаната им доза медикамент²

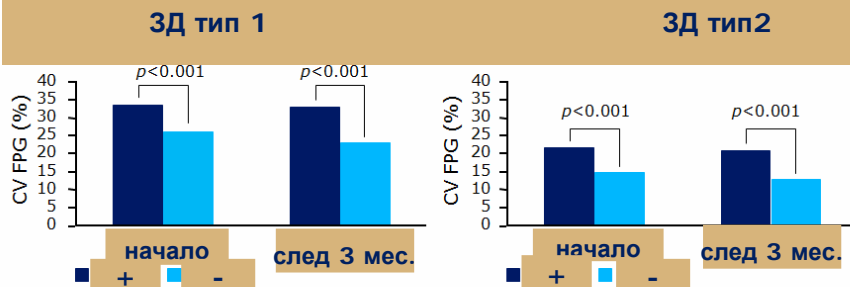
1. Henderson JN et al. *Diabet Med.* 2003;20:1016–1021.
2. Miller CD et al. *Arch Intern Med.* 2001;161:1653–1659.

Какво остава скрито зад “добрия” контрол



Вариабилността на КЗГ – маркер за нощна хипогликемия

- Корелация между вариабилността на КЗГ и нощната хипогликемия при:



Niskanen et al. *Diabetes Res Clin Pract* 2009;86:e15–18, Epub 2009 Sep 10

Профилактика на рисковите фактори

1. Запознаване с проблема
2. Внимателно прилагане на агресивната диабетна терапия:
 - Самоконтрол
 - Обучение
 - Гъвкави режими
 - Индивидуални гликемични цели
3. Конвенционални рискови фактори !
4. Изключване на НAAF

Количествено определяне на усета за хипогликемии

- Метод на Gold и сътр. (1994): скала със 7 точки (1=винаги се усеща; 7=никога); прагът е 4 +
- Метод на Clarke и сътр. (1995): 8 въпроса; прагът е над 4 +
- Метод на Pedersen-Vjergaard (2001) – избор на твърдение: “винаги”, “обикновено”, “понякога”, “никога”
- До 10 % пълна липса на усет и до 40 % - частична

Новопоявили се хипогликемии при стабилен диабет

- Хранене, физическа активност ?
- Грешки в дозирането на лечението ?
- Допълнителни медикаменти ?
- Бъбречна функция ?
- Хипотиреоидизъм ?
- Хипокортицизъм ?

Профилактика

- Пациентите да мислят за хипогликемия при КЗ < 3.9 mmol/l или бърз спад
- Да се цели най-ниската възможна, но безопасна гликемия
- Да се модифицират рисковите фактори за хипогликемия
- При загуба на усет – период на избягване на хипогликемиите (поне 3 седмици)

Glycemic Targets for Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

Ole-Petter R. Hamnvik, MB, BCh,^{1,2} and Graham T. McMahon, MD, MMSc^{2,3}

	Trial		
	ACCORD ¹	ADVANCE ²	VADT ^{1,3,31}
Outcomes (intensive group versus standard group)			
Mean glycated hemoglobin at end of study (%)	6.4 versus 7.5*	6.5 versus 7.3*	6.9 versus 8.4*
Death from any cause (%)	5.0 versus 4.0*	8.9 versus 9.6	11.4 versus 10.6
Cardiovascular deaths (%)	2.6 versus 1.8*	4.5 versus 5.2	4.3 versus 3.2
Nonfatal myocardial infarction (%)	3.6 versus 4.6*	2.7 versus 2.8	7.2 versus 8.7
Nonfatal stroke (%)	1.3 versus 1.2	3.8 versus 3.8	3.1 versus 4.0
Severe hypoglycemia requiring medical assistance or with impaired level of consciousness (%/year)	3.1 versus 1.0*	0.7 versus 0.4*	12 versus 4*

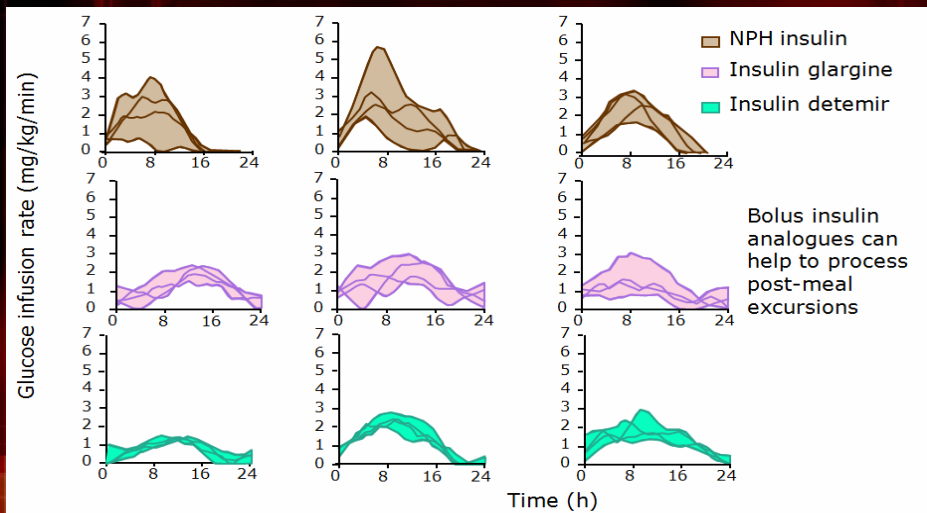
Честота на съобщени хипогликемии

ADOPT (пациенти с новооткрит диабет)¹



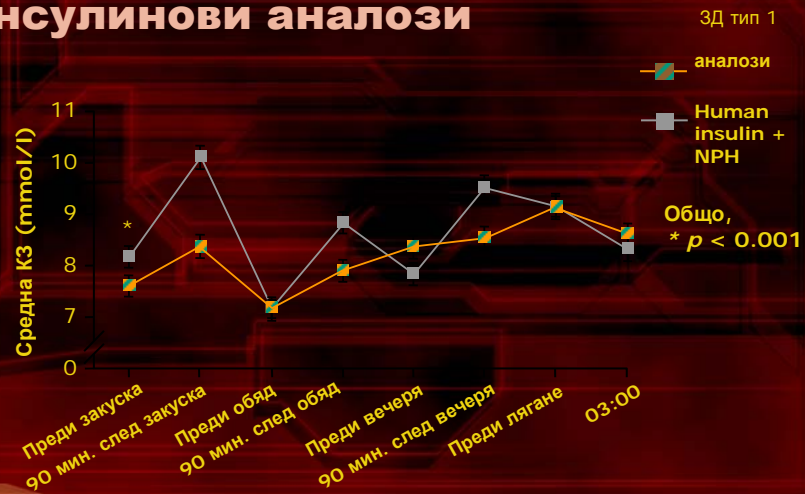
1. Kahn SE et al. *N Engl J Med*. 2006;355(23):2427-2443.
 2. Bolen S et al. *Ann Intern Med*. 2007;147(6):386-399.

Базалните инсулини с по-малка вариабилност



Heise et al. *Diabetes* 2004;53:1614-20

По-малка интра-индивидуална вариация на КЗГ с инсулинови аналози



Hermansen et al. Diabetologia 2004;47:622-629

Инсулиновите аналози

	Нощни	Тежки	Всички
Бързодействащи	+	++	+
Базални	++	+	+/-

Adverse Event	No. of Studies Contributing Data	Risk Ratio (95% CI), Incretin vs Control	Incretin-Based Therapy		Control	
			Mean % (95% CI) Achieving Outcome	No. of Participants With Data Analyzed	Mean % (95% CI) Achieving Outcome	No. of Participants With Data Analyzed
GLP-1 Analogues						
Hypoglycemia Exenatide vs placebo injection ^{12-13,16,17}	5	2.30 (1.08-4.88)	16.0 (8.1-29.1)	619	7.0 (4.0-12.0)	609
Exenatide vs insulin ^{14,15}	2	1.02 (0.46-2.26)	2.3 (1.3-4.1)	520	2.3 (1.3-4.0)	530
DPP4 Inhibitors						
Hypoglycemia All DPP4 inhibitors vs comparator ²⁰⁻²⁶	20	0.97 (0.50-1.86)	1.6 (0.7-3.2)	4072	1.4 (0.6-3.4)	3239
Sitagliptin vs comparator ²⁰⁻²⁷	8	0.92 (0.30-2.87)	1.8 (0.9-3.3)	1978	1.5 (0.2-8.5)	1673
Vildagliptin vs comparator ^{20-26,28}	12	0.84 (0.60-1.19)	1.4 (0.4-4.8)	2094	1.2 (0.3-5.7)	1566

Лечение

- Да не се цели абнормна хипергликемия – невронална смърт
- През устата – 20 g глюкоза;
интравенозно – начална доза от около 25 g
- Пълно възстановяване – след 15-20 мин.
- Глюкагон 1 mg i.m. (i.v.) – по-слаб ефект, разчита на гликогеновите депа

Най-чести причини за хипогликемии в гладно и нахранено състояние

На гладно		След нахранване
С хиперинсулинемия	Без хиперинсулинемия	
Свръхдоза инсулин Свръхдоза СУП Инсулином Антитела срещу инсулиновия рецептор	Чернодробна недостатъчност ХБН Анорексия Хипокортицизъм Употреба на алкохол Салицилати, бета- блокери (главно при диабетици)	Дъмпинг-синдром Функционална хипогликемия ЗД тип 2 Употреба на алкохол

Акцентите

- Патофизиология на гликемичната контрарегулация – НAAF
- Клинични последици от хипогликемиите – сърце и мозък ?
- Нови медикаменти за предпазване от хипогликемии

