

## 7. HIPOGLIKEMIJA

Draženka Pongrac Barlovič, Jana Klavs

Iatrogena hipoglikemija lahko predstavlja oviro pri doseganju glikemičnih ciljev, predvsem pri bolnikih, ki se zdravijo z insulinom. Hude hipoglikemije akutno izpostavljajo bolnike nevarnosti poškodb in motenj zavesti in so označevalec bolnikove krhkosti.

### PRIPOROČILA

1. Pri vsakem srečanju z bolnikom, ki se zdravi z zdravili, kjer je pojav hipoglikemije verjetnejši, hipoglikemije preprečujemo, aktivno poizvedujemo o njihovi morebitni prisotnosti, pogostnosti, vrsti ter zavedanju, ter jih ustrezno zdravimo (1). (E\*, I)
2. Vsakemu bolniku predstavimo možnost za pojav hipoglikemije na način, da ga razbremenimo strahu. Z bolnikom, ki se zdravi z zdravili, kjer je pojav hipoglikemije verjetnejši, se pogovorimo o predvidevanju, prepoznavanju in pravilnem ukrepanju v primeru njenega pojava. (E, I)
3. Bolnik, ki prejema zdravila, kjer je pojav hipoglikemije verjetnejši (*Tabela 1*), naj bo vključen v edukacijo o hipoglikemiji (2). Vsebina naj bo prilagojena njegovemu razumevanju, trajanju sladkorne bolezni in zdravljenju. Program edukacije naj bo oblikovan glede na bolnikove težave in skrbi. Vsebina edukacije zajema:
  - vzroke za hipoglikemijo,
  - simptome in znake hipoglikemije,
  - predvidevanje, preprečevanje in prepoznavanje hipoglikemije,
  - ukrepe ob hipoglikemiji.Zelo zaželeno je, da se edukacije o hipoglikemiji udeležijo tudi bolnikovi svojci. (E, I)
4. Preprečevati poskušamo prekomerno korekcijo hipoglikemije, ker vodi v hiperglikemijo in porast telesne teže (2). (E\*, I)
5. Redno spremljamo kognitivne sposobnosti bolnika, predvsem glede sposobnosti predvidevanja, prepoznavanja in pravilnega ukrepanja v primeru pojava hipoglikemije (1). (B, I) Lahko si pomagamo z vprašalnikom za oceno kognitivnih sposobnosti, npr. mini mental test.
6. Bolnike, ki se zdravijo z zdravili, kjer je pojav hipoglikemije verjetnejši, opozorimo o posebnostih predvidevanja in preprečevanja hipoglikemije med vožnjo ter seznanimo o veljavni zakonodaji za voznike. (E, I) (glejte poglavje *Sladkorna bolezen in vozniška sposobnost*)

## Diagnoza

7. Hipoglikemijo spoznamo po simptomih in znakih, jo potrdimo z meritvijo glukoze v krvi  $< 3,5$  mmol/l (1) ter s prekinitvijo simptomov po zaužitju ogljikovih hidratov. (E\*, I)

### Razvrstitev hipoglikemije

- A. Blaga hipoglikemija: bolnik hipoglikemijo spozna in jo je sam sposoben korigirati.
- B. Huda hipoglikemija: potrebna je pomoč druge osebe, ker si bolnik zaradi kognitivnih motenj oziroma motnje zavesti ni sposoben pomagati sam. Običajno je takrat raven glukoze v krvi  $< 2,8$  mmol/l.
- C. Pseudohipoglikemija (hipoglikemična reakcija): simptomi, tipični za hipoglikemijo, se pojavijo ob višjih vrednostih glukoze v krvi, kot so značilne za hipoglikemijo. Običajno se pojavi pri osebah z višjo glikemijo, ob hitrem zniževanju glukoze v krvi (3).

## Ukrepi

### A. Blaga hipoglikemija

8. Zdravimo jo z zaužitjem 15 do 20 g ogljikovih hidratov, najbolj priporočljivo v obliki glukoznih ali saharoznih tablet oziroma raztopine. Učinek pričakujemo v 15 minutah. Učinkovita je tudi hrana, ki vsebuje glukozo (sok, glukozni geli), a je v tem primeru porast glukoze v krvi lahko počasnejši. (1, 2, 3) (Tabela 2). (E\*, I)
9. Učinek zdravljenja je lahko kratkotrajen, zato po 15 minutah ponovno izmerimo glukozo v krvi. V primeru, da je takrat vrednost glukoze v krvi še vedno  $< 4,0$  mmol/l, ponovimo ukrep (2). (E\*, I) Normalizacija kognitivnih funkcij je praviloma počasnejša kot normalizacija glukoze v krvi in traja običajno vsaj 30 min.
10. Kadar v eni uri po hipoglikemiji ne sledi reden obrok, bolniku svetujemo, da zaužije dodatnih 15 do 20 g ogljikovih hidratov in beljakovine (2). (E\*, I)

### B. Huda hipoglikemija

#### *Huda hipoglikemija pri zavestnem bolniku*

11. V primeru, da bolnik govori in ocenimo, da lahko požira, priporočamo zaužitje 20 g ogljikovih hidratov (Tabela 3), najbolje v obliki glukoznih tablet. Po 15-ih minutah določimo koncentracijo glukoze v krvi in v primeru, da je  $< 4$  mmol/l, svetujemo zaužitje dodatnih 15 do 20 g ogljikovih hidratov (2) (E\*, I).

### *Huda hipoglikemija pri nezavestnem bolniku*

12. Uporabimo raztopino glukoze (20 do 50%) intravenozno (4). (E\*, I)  
Injiciramo tolikšno količino glukozne raztopine, da se bolnikova zavest zbistri, običajno apliciramo 10-25 g glukoze v 1-3 minutah (z aplikacijo npr. 50 ml 50% glukoze i.v. tako bolnik prejme 25 g glukoze) (2). Hipoglikemijo korigiramo tako, da se koncentracija glukoze v krvi poviša na 10 mmol/l ali več. (E, I)
13. Kadar nimamo i.v. pristopa, uporabimo injekcijo 1 mg glukagona (im, sc). Učinek pričakujemo v 10 minutah (20, 22). (E\*, I)
14. Ko se bolnik po hudi hipoglikemiji ovede, naj zaužije obrok hrane, ki vsebuje približno 40 g ogljikovih hidratov in beljakovine (npr. cela žemlja in 2 dl mleka) (5, 6). (E\*, I)
15. Kadar se bolnik po hudi hipoglikemiji kljub korekciji glukoze v krvi v normalno ali hiperglikemično območje ne ovede, iščemo drug možen vzrok motene zavesti (8). (E\*, I)
16. Kadar gre za hudo hipoglikemijo po peroralnih antihiperglikemikih, kljub takojšnji korekciji hipoglikemije bolnika hospitaliziramo, ker je hipoglikemija praviloma dolgotrajna oziroma se lahko ponovi (7, 8). (E\*, I)
17. Bolniku, ki je doživel hudo hipoglikemijo, omogočimo čimprejšnji stik z diabetološkim timom. Takrat ponovno ocenimo način zdravljenja, ponovimo edukacijo o hipoglikemiji in vsaj za nekaj tednov priporočimo višje glikemične cilje zaradi možnosti slabšega zaznavanja hipoglikemije (1). (E\*, I)
18. Bolnikom s tveganjem za hudo hipoglikemijo (npr. stanje po hudi hipoglikemiji, nezavedanje hipoglikemije) praviloma predpišemo glukagon, o njegovi uporabi in ukrepih ob pojavu hude hipoglikemije pa poučimo osebo, ki ga bo bolniku injicirala (1). (E\*, I)

### C. Pseudohipoglikemija

19. Bolniki s simptomi hipoglikemije ob normalni koncentraciji glukoze v krvi praviloma ne potrebujejo specifične terapije. Svetujemo psihično razbremenitev in v primeru vztrajanja simptomov eventuelno zaužitje 5 g ogljikovih hidratov, npr. 1 žličko sladkorja, 1 dcl navadnega jogurta, polovico jabolka. (E, II)

**Tabela 1:** Tveganje za pojav hipoglikemije ob različnih vrstah zdravljenja hiperglikemije. (E,I)

<b>VRSTA ZDRAVLJENJA</b>	<b>TVEGANJE ZA HIPOGLIKEMIJO</b>
le nefarmakološko zdravljenje	- - -
metformin	- - -
sulfonilsečnine	+ + -
repaglinid	+ + -
akarboza	- - -
DPP-4 inhibitorji	+ - -
GLP-1 agonisti	+ - -
SGLT2 inhibitorji	+ - -
insulin	+ + +

**Tabela 2:** Primeri zdravljenja s 15 g ogljikovih hidratov ob **blagi hipoglikemiji**.

15 g glukoze v obliki glukoznih tablet (3-4 tablete)
3 čajne žličke (ali 3 vrečke po 5g) sladkorja, po možnosti raztopljenega v vodi
glukozni gel (ena tuba ali vrečka s 15 g glukoze)
1,5-2 dl sadnega soka
1 velika žlica (15 ml) medu

**Tabela 3:** Primeri obrokov, primernih za zaužitje po korekciji **hude hipoglikemije** (20 g ogljikovih hidratov).

20 g glukoze v obliki glukoznih tablet (5 tablet)
4 čajne žličke (ali 4 vrečke po 5g) sladkorja, po možnosti raztopljenega v vodi
2 dl sadnega soka
1 velika žlica medu

## UTEMELJITEV

Hipoglikemijo definira Whippleva triada: 1) izmerjena nizka koncentracija glukoze v krvi, 2) simptomi in znaki nizke koncentracije glukoze v krvi ter 3) korekcija simptomov po zaužitju ogljikovih hidratov (4). Mejno koncentracijo glikemije, pod katero lahko govorimo o hipoglikemiji, smo v smernicah iz leta 2011 opredelili z vrednostjo 3,5 mmol/l. Pri tej vrednosti se namreč aktivira protiregulatorni hormonski odgovor na znižanje glikemije zaradi zdravljenja, kar je zaščita pred okvaro kognitivnih funkcij, ki nastopi pri vrednostih pod 3,0 mmol/l (7, 8). Spodnja normalna vrednost glukoze v krvi na tešče je tudi definirana z vrednostjo 3,6 mmol/l, tako da je vrednost 3,5 mmol/l logična izbira za definicijo hipoglikemije tudi za osebe brez sladkorne bolezni. Ugotavljamo sicer, da so v času od objave zadnjih slovenskih smernic, tako ADA kot EMA (9) zvišale vrednost glukoze, ki definira hipoglikemijo pri bolnikih s sladkorno boleznijo, na 3,9 mmol/l. Glede na to, da v času od izida zadnjih slovenskih smernic ni bilo objavljenih novih raziskav, ki bi odločujoče vplivale na zvišanje koncentracije glukoze za definicijo hipoglikemije, ostajamo pri isti mejni koncentraciji glukoze v krvi: 3,5 mmol/l. Hkrati pa se strinjamo s konsenzom ADA/Ameriškega združenja endokrinologov, da je koncentracija glukoze 3,9 mmol/l tista opozorilna vrednost, ko sta tako bolnik kot zdravstveni tim opozorjena na veliko tveganje za hipoglikemijo (3).

Pogostnost hipoglikemije narašča s stopnjo intenzivnosti zdravljenja. Pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 se pojavljajo predvsem ob zdravljenju z insulinom, predvsem pri sladkorni bolezni, ki traja več kot 10 let (10). Lahko jo povzroča tudi neinsulinsko zdravljenje, predvsem starejše sulfonilsečnine (11).

Hipoglikemije delimo na blage in hude. Blage hipoglikemije lahko vodijo do dodatnih obrokov in višanja telesne teže, zato poskušamo prilagoditi zdravljenje tako, da jih je čim manj. Hude hipoglikemije so označevalec krhkosti bolnikov in so povezane z večjo umrljivostjo. Raziskave fizioloških procesov ob akutni hipoglikemiji in epidemiološki podatki so spodbudili strah, da lahko zdravila za zniževanje glukoze v krvi, ki povzročijo hipoglikemijo, povečajo srčno-žilno umrljivost bolnikov s sladkorno boleznijo. Velike randomizirane raziskave vplivov intenzivnega zdravljenja hiperglikemije v zadnjem desetletju tega strahu niso mogle potrditi. V raziskavah UKPDS, VADT in ADVANCE bolniki, ki so bili randomizirani v skupino bolj intenzivnega zdravljenja hiperglikemije z večjo incidenco hipoglikemij, niso imeli višje srčno-žilne ali celokupne umrljivosti. Celo v raziskavi ACCORD, kjer je bila umrljivost višja pri intenzivneje zdravljeni skupini bolnikov, so z naknadnimi analizami ugotovili, da je malo verjetno, da so hude hipoglikemije vzrok za večjo umrljivost v intenzivno zdravljeni skupini, saj je bila umrljivost višja pri bolnikih s hudo hipoglikemijo iz skupine z manj intenzivnim zdravljenjem (12). Zaključek opravljenih raziskav in analiz je torej, da je huda hipoglikemija v

opravljenih analizah najverjetneje le moteča spremenljivka ("confounded variable") in ni direktno vzročno povezana s slabimi izidi. Torej bolniki, ki lahko doživijo hude hipoglikemije, bodo bolj verjetno izkušali tudi druge slabe izide, najverjetneje zaradi pridruženih dejavnikov tveganja. Možni dejavniki tveganja tako za hude hipoglikemije kot za srčno-žilne dogodke in celokupno umrljivost so ledvična okvara, jetrna okvara, kognitivne motnje, rakava obolenja, izguba telesne teže zaradi kroničnih bolezni (13).

V posebno skupino z višjim tveganjem za hipoglikemijo sodijo starejši bolniki, saj se hitrost očistka insulina z leti zmanjšuje (14), hkrati pa imajo starejši bolniki pogosteje pridružene različne komorbidnosti. Pri njih je klinična slika pogosteje obarvana s kognitivnimi in nevrološkimi znaki, kar lahko oteži prepoznavanje hipoglikemije (15). Z manjšimi raziskavami so ugotovili, da se hormonski odziv na hipoglikemijo pri starejših ljudeh brez sladkorne bolezni sproži komaj ob nižjih vrednostih glukoze v krvi (pod 2,8 mmol/l) (16), a je ob nižjih vrednostih glukoze enako intenziven pri starejših osebah kot pri mladih (17).

Sindrom nezavedanja hipoglikemije je značilen predvsem za sladkorno bolezen tipa 1, lahko pa se razvije tudi pri bolnikih z dolgotrajno sladkorno boleznijo tipa 2. Incidenca pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2, zdravljenih z insulinom, je ocenjena na 8% (18). Bolniki s sladkorno boleznijo tipa 2 imajo namreč večjo zaščito pred hipoglikemijo, saj simptomi nastopijo pri nekoliko višjih vrednostih (19). Poleg tega ima sproščanje adrenalina pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 z odpornostjo na insulin dodatni lipolitični učinek, zviša se raven prostih maščobnih kislin (ne pa pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 1) (20), prav tako se sprosti glukoza iz ledvic (21). Oboje pripomore k bolj učinkoviti zaščiti pred hipoglikemijo pri sladkorni bolezni tipa 2 v primerjavi s sladkorno boleznijo tipa 1.

Randomiziranih kliničnih raziskav ukrepanja pri iatrogeni hipoglikemiji pri sladkorni bolezni ni, zato z dokazi podprta dejstva izvirajo predvsem iz dolgoletnih kliničnih opazovanj in izkušenj ob ukrepih za korekcijo hipoglikemije: zaužitju ogljikovih hidratov pri lahki in parenteralni uporabi glukozne raztopine ali glukagona pri hudi hipoglikemiji. Učinek glukagona (1g intramuskularno) se pojavi v 10 minutah (22). Če ni učinka, injekcijo ponovimo, vendar ne več kot enkrat, ker lahko stimuliramo bruhanje. Tehnike injiciranja glikagona lahko naučimo laično osebo. Po izkušnji hude hipoglikemije je glukagon, ki ga uporabi oseba, ki živi z bolnikom in je poučena o njegovi uporabi, zelo učinkovita pomoč. Učinek glukagona ali glukozne raztopine je kratkotrajen, zato se lahko hipoglikemija ponovi. Priporočljiva je ponovna meritev glukoze v krvi po 15 in 60 minutah. Kadar huda hipoglikemija traja več kot štiri ure, je možna pohipoglikemična okvara zaradi možganskega edema (9).

Ključnega pomena pri preprečevanju hipoglikemij je edukacija, ki naj vključi tudi svojce. Posebej pomembno je, da je dodatno prilagojena starejšim bolnikom, upoštevajoč morebitne kognitivne omejitve, ki še posebej potrebujejo redne osvežitvene edukacije z dodatno vzpodbudo (3).

*Smernice se v veliki meri naslanjajo na priporočila Ameriškega (23) in Kanadskega združenja za diabete (24), ter konsenza Ameriškega diabetološkega združenja in Endokrinološkega združenja (25).*

## LITERATURA

1. Cryer PE, Axelrod R, Grossman A, Heller SR, Montori VM, Seaquist ER, Service FJ, Endocrine Society. Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94: 709-28.
2. Deakin T, McShane CE, Cade JE, Williams RD. Group based training for self-management strategies in people with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005; 2: CD003417.
3. Brodows RG, Williams C, Amatruda JM. Treatment of insulin reactions in diabetes. *J Am Med Assoc.* 1984; 252: 3378-81.
4. Collier A, Steedman DJ, Patrick AW, Nimmo GR, Matthews DM, MacIntyre CC, Little K, Clarke BF. Comparison of intravenous glucagon and dextrose in the treatment of severe hypoglycaemia in the accident and emergency department. *Diabetes Care.* 1987; 10: 712-5.
5. Amiel SA, Dixon T, Mann R, Jameson K. Hypoglycaemia in type 2 diabetes. *Diabetic Medicine.* 2008; 25: 245-54.
6. Cryer PE. Hypoglycemia in diabetes mellitus. V Cryer PE. *Hypoglycemia. Pathophysiology, diagnosis, and treatment.* New York Oxford 1997, Oxford University Press: 91-125.
7. Mitrakou A, Ryan C, Veneman T, Mokan M, Jenssen T, Kiss I, et al. Hierarchy of glycemic thresholds for counterregulatory hormone secretion, symptoms, and cerebral dysfunction. *Am J Physiol.* 1991; 260: 67-74.
8. Amiel SA. Cognitive function testing in studies of acute hypoglycaemia: rights and wrongs? *Diabetologia.* 1998; 41: 713-9.
9. European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus. Dosegljivo 10.09.2016 s spletne strani: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2012/06/WC500129256.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129256.pdf).
10. United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet.* 1998; 352: 837 -52.
11. Del Prato, Aragona M, Coppelli A. Sulfonylureas and hypoglycaemia. *Diabetes Nutr Metab.* 2002; 15: 444-51.
12. Bonds DE, Miller ME, Bergenstal RM, Buse JB, Byington RP, Cutler JA, et al. The association between symptomatic, severe hypoglycemia and mortality in type 2 diabetes: retrospective epidemiological analysis of the ACCORD study. *BMJ.* 2010; 340: 4909-15.
13. Yakubovich N, Gerstein HC. Diabetes and cardiovascular disease. The role of hypoglycemia. *Circulation.* 2011; 123: 342-8.
14. Fink RI, Revers RR, Kolterman OG, Olefsky JM. The metabolic clearance of insulin and the feedback inhibition of insulin secretion are altered with ageing. *Diabetes.* 1985; 34: 275-80.

15. Jaap AJ, Jones GC, McCrimmon RJ, Deary IJ, Frier BM. Perceived symptoms of hypoglycaemia in elderly type 2 diabetic patients treated with insulin. *Diabet Med* 1998; 15: 398-401.
16. Meneilly GS, Cheung E, Tuokko H. Altered responses to hypoglycemia of healthy elderly people. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994; 78: 1341-8.
17. Ortiz-Alonso FJ, Galecki A, Herman WH, Smith MJ, Jacquez JA, Halter JB. Hypoglycemia counterregulation in elderly humans: relationship to glucose levels. *Am J Physiol.* 1994; 267: 497-506.
18. Henderson JN, Allen KV, Deary IJ, Frier BM. Hypoglycaemia in insulin-treated type 2 diabetes: frequency, symptoms and impaired awareness. *Diabet Med.* 2003; 20: 1016-21.
19. Korzon-Burakowska A, Hopkins D, Matyka D, Lomas J, Pernet A, Macdonald I, Amiel S. Effects of glycemic control on protective responses against hypoglycemia in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 1998; 21: 282-91.
20. Heller SR, Macdonald IA, Tattersall RB. Counterregulation in type II (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: normal endocrine and glycaemic responses up to 10 years after diagnosis. *Diabetologia.* 1987; 30: 924-9.
21. Woerle HJ, Meyer C, Popa EM, Cryer PE, Gerich JE. Renal compensation for impaired hepatic glucose release during hypoglycemia in type 2 diabetes: further evidence for hepatorenal reciprocity. *Diabetes.* 2003; 52: 1386-92.
22. Namba M, Hanafusa T, Kono N, Tarui S, the GL-G Hypoglycemia Study Group. Clinical evaluation of biosynthetic glucagon treatment for recovery from hypoglycemia developed in diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract.* 1993; 19: 133-8.
23. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes – 2016. *Diabetes Care.* 2016; 39 (Suppl 1): s44-s6.
24. CDA clinical practice guidelines. *Canadian J Diabetes.* 2013; 37(Suppl 1): s69-s72.
25. Seaquist ER, Anderson J, Childs B, Cryer P, Dagogo-Jack S, Fish L, et al. Hypoglycemia and diabetes: a report of a workgroup of the American Diabetes Association and the Endocrine Society. *Diabetes Care.* 2013; 36: 1384-95.