Hipoglikemia - niedocukrzenie

Jacek Sieradzki
Uniwersytet Jagielloński w Krakowie

THE JOURNAL OF CLINICAL AND APPLIED RESEARCH AND EDUCATION
VOLUME 35 | NUMBER 5
Diabetes Care
WWW.DIABETES.ORG/DIABETESCARE
MAY 2012

Clinical Care/Education/Nutrition/Psychosocial Research

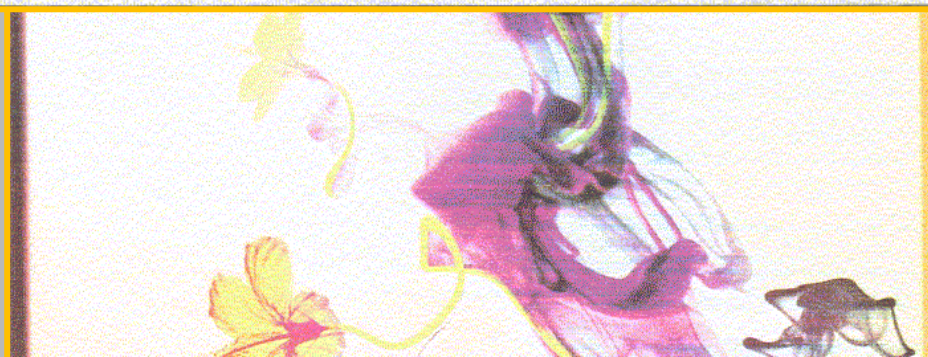
ORIGINAL ARTICLE

Znaczący wzrost zapadalności na hipoglikemię pomiędzy latami 1997-2000 a 2007-2010

A German longitudinal population-based study

ANDREAS HOLSTEIN, MD[1]
OLAF M. PATZER, MD[1]
KATHRIN MACHALKE, MD[1]
JUDITH D. HOLSTEIN[2]
MICHAEL STUMVOLL, MD[2]
PETER KOVACS, PHD[2]

systematically performed in every emergency patient irrespective of the presenting condition, either in the prehospital situa-



Vitamin D levels predict all-cause and cardiovascular disease mortality in subjects with the metabolic syndrome: the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health (LURIC) study

Table 1—*Basic characteristics of patients with severe hypoglycemia in 1997–2000 vs. 2007–2010*

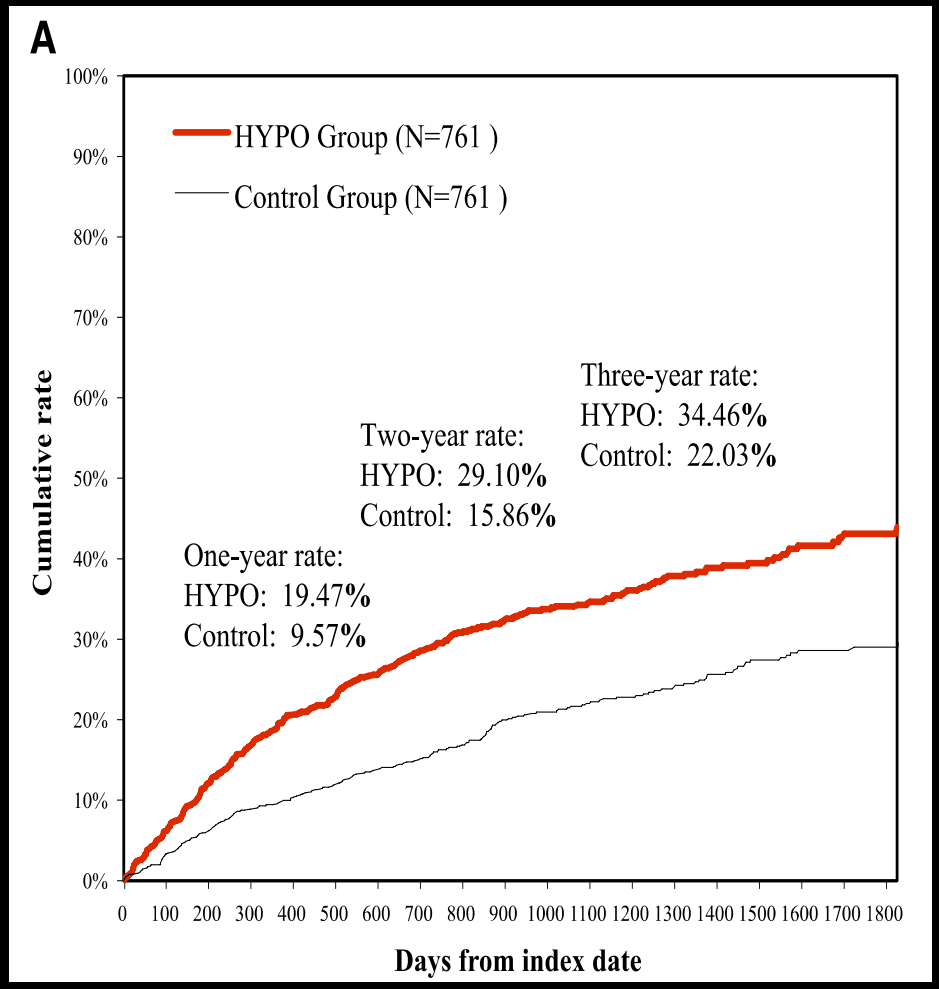
	Type 2 diabetes		
	1997–2000	2007–2010	*P*
n	148	225	
Anthropometric characteristics			
% female	64% (95/148)	59% (133/225)	0.33
Age (years)	76 ± 12 (44–95)	77 ± 10 (38–97)	0.38
BMI (kg/m^2)	5.7 ± 4.8 (15.8–39.7)	26.8 ± 5.3 (12.5–48.2)	0.06
Initial blood glucose prior to treatment (mg/dL)	34 ± 16 (0–49)	34 ± 12 (7–48)	1.00
Diabetes			
Diabetes duration (years)	17 ± 11 (0–40)	14 ± 9 (1–46)	**0.01**
HbA_{1c} (1997–2000: nondiabetic range 3.4–4.9%, 2007–2010: nondiabetic range 4.0–6.4%)	6.2 ± 1.8 (3.9–15.5)	6.6 ± 1.7 (5.0–14.5)	**0.03**
HbA_{1c} (adjusted to reference <5.0%)	6.2 ± 1.8	5.1 ± 1.3	**<0.001**
Comorbidity			
Renal impairment (creatinine clearance <60 mL/min)	54% (80/148)	76% (122/160)	**<0.001**
Comorbidity (number of concomitant diseases)	3.6 ± 2.6 (0–7)	4.4 ± 1.7 (0–8)	**<0.001**
Comedication (number of different drugs)	3.3 ± 3.0 (0–18)	7.7 ± 3.4 (0–17)	**<0.001**
Patients living in nursing homes (or cared for by a home nursing service)	34% (50/148)	30% (68/225)	0.52
Ambulant treatment of severe hypoglycemia	0	14% (32/225)	**<0.001**
Diabetes therapy (*n* patients)			
Conventional insulin therapy	78	92	**0.03**
ICT	—	49	**<0.001**
Insulin pump (CSII)	—	—	—
Sulfonylurea monotherapy	45	67	0.90
Sulfonylurea plus insulin	25	15	**0.002**
Metformin monotherapy	—	2	0.52

Holstein A, Patzer OM, Machalke K i wsp.: Substantial increase in incidence of severe hypoglycemia between 1997-2000 and 2007-2010. Diabetes Care 2012; 35: 972-975

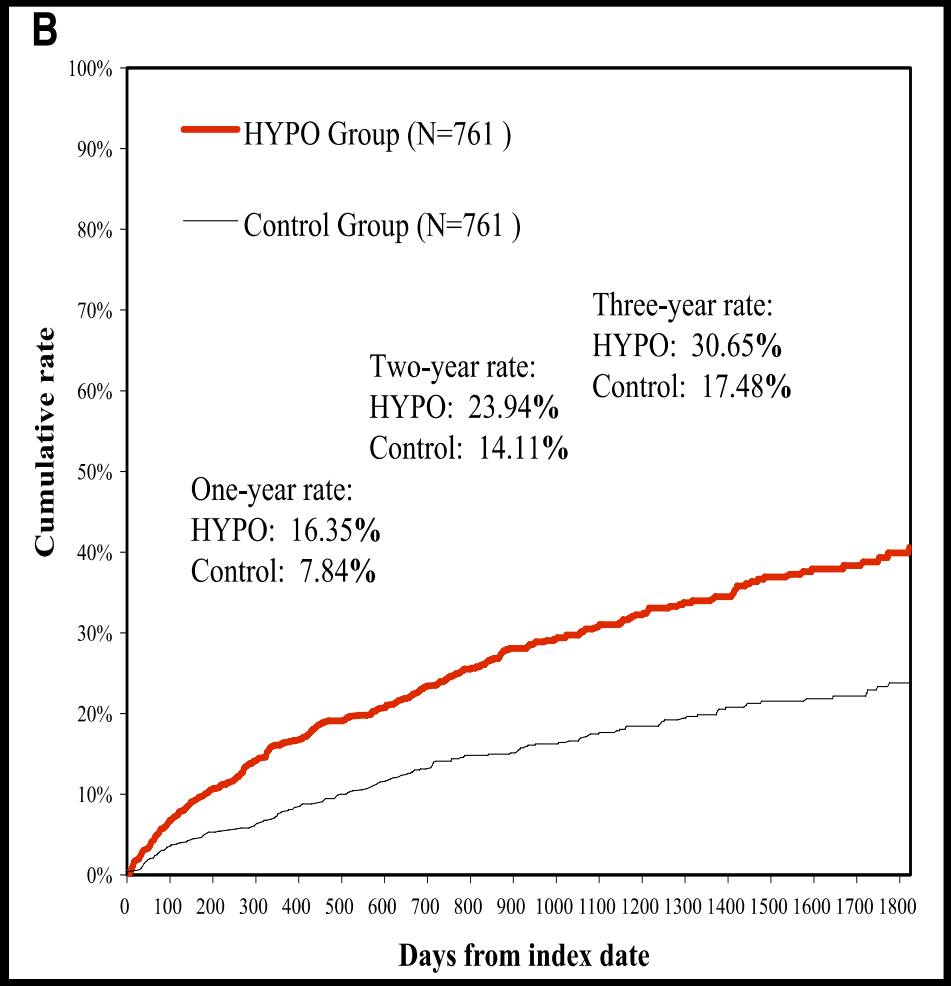
Leczymy skuteczniej, ale zwiększa to ryzyko niedocukrzeń (hipoglikemii)
Hipoglikemie nie są obojętne

Ciężkie hipoglikemie zwiększają ryzyko chorób sercowo-naczyniowych i powikłań mikronaczyniowych u starszych pacjentów

Choroba wieńcowa



Mikroangiopatia (oczy, nerki)



Zhao et al. Diabetes Care 2012 ;35:1126-1132

Socjoekonomiczne konsekwencje objawowych hipoglikemii (nie ciężkich) w cukrzycy typu 2

- (Francja, Niemcy, UK, USA)

Bezpośredni wpływ na produktywność

Utrata produktywności: do 90$ na epizod

Epizody w trakcie dnia:

- **18% utrata 10 godz. z dnia pracy**
- **24% utrata wynikająca z nieterminowości**

Epizody nocne:

- **23% spóźnienia/nieobecności**
- **32% utrata wynikająca z nieterminowości**
- **Utrata 15 godz. pracy**

Wpływ pośredni poprzez zwiększenie kosztów leczenia

- **5,6 dodatkowych pomiarów glikemii w ciągu 7 dni po epizodzie**
- **Ryzyko podawania niewystarczającej dawki insuliny (25% pacjentów zmniejsza dawkę)**
- **25% idzie do lekarza po epizodzie**
- **Dodatkowe wydatki ~25$ miesięcznie**

Brod et al. Value Health 2011;14:665–71

Posiadamy leki skuteczne i nie wywołujące hipoglikemii – one działają tylko wtedy gdy cukier jest podwyższony – są „inteligentne”.
Są to tzw. gliptyny
Stosuje się jednak ciągle stare leki: pochodne sulfonylomocznika

	Gliptyny	Pochodne sulfonylomocznika
Siła działania (wyrażona HbA1c)	Umiarkowana	Znaczna
Niedocukrzenia	Brak	Duże ryzyko
Przyrost wagi	Brak lub spadek	Wyraźny wzrost
Mechanizm działania	Zależny od glikemii	Niezależny od glikemii
Trwałość efektu	Badania doświadczalne (regeneracja komórek B)	Szybkie wyczerpanie (badanie ADOPT)
Cena (w Polsce)	Wysoka	Niska

	Gliptyny	Pochodne sulfonylomocznika
Siła działania (wyrażona HbA1c)	Umiarkowana	Znaczna
Niedocukrzenia	Brak	Duże ryzyko
Przyrost wagi	Brak lub spadek	Wyraźny wzrost
Mechanizm działania	Zależny od glikemii	Niezależny od glikemii
Trwałość efektu	Badania doświadczalne (regeneracja komórek B)	Szybkie wyczerpanie (badanie ADOPT)
Cena (w Polsce)	Wysoka	Niska

	Gliptyny	Pochodne sulfonylomocznika
Siła działania (wyrażona HbA1c)	Umiarkowana	Znaczna
Niedocukrzenia	Brak	Duże ryzyko
Przyrost wagi	Brak lub spadek	Wyraźny wzrost
Mechanizm działania	Zależny od glikemii	Niezależny od glikemii
Trwałość efektu	Badania doświadczalne (regeneracja komórek B)	Szybkie wyczerpanie (badanie ADOPT)
Cena (w Polsce)	Wysoka	Niska

Wytyczne europejskie i amerykańskie

Modyfikacja stylu życia na wszystkich etapach leczenia

Początkowa monoterapia

Metformina (Metf.)

(duża skuteczność, małe ryzyko hipoglikemii, redukcja m.c., małe koszty)

Leczenie

	Metf. + SU	Metf. + Glit.	Metf. + DPP-4i.	Metf. + SGLT2 in.	Metf. + GLP-1a.r.	Metf. + ins baz.
Skuteczność HbA1c	duża	duża	pośrednia	pośrednia	duża	największa
Hipoglikemia	ryzyko	małe ryzyko	małe ryzyko	małe ryzyko	małe ryzyko	duże ryzyko
Masa ciała	przyrost	przyrost	bez wpływu	redukcja	redukcja	przyrost
Działania niepożądane	hipoglikemia	obrzęki, niew.ser.	brak	żoł.jel.,odwod	żoł.jelit.	hipoglikemia
Cena	niska	wysoka	wysoka	wysoka	wysoka	zmienna

Leczenie 3 lekami

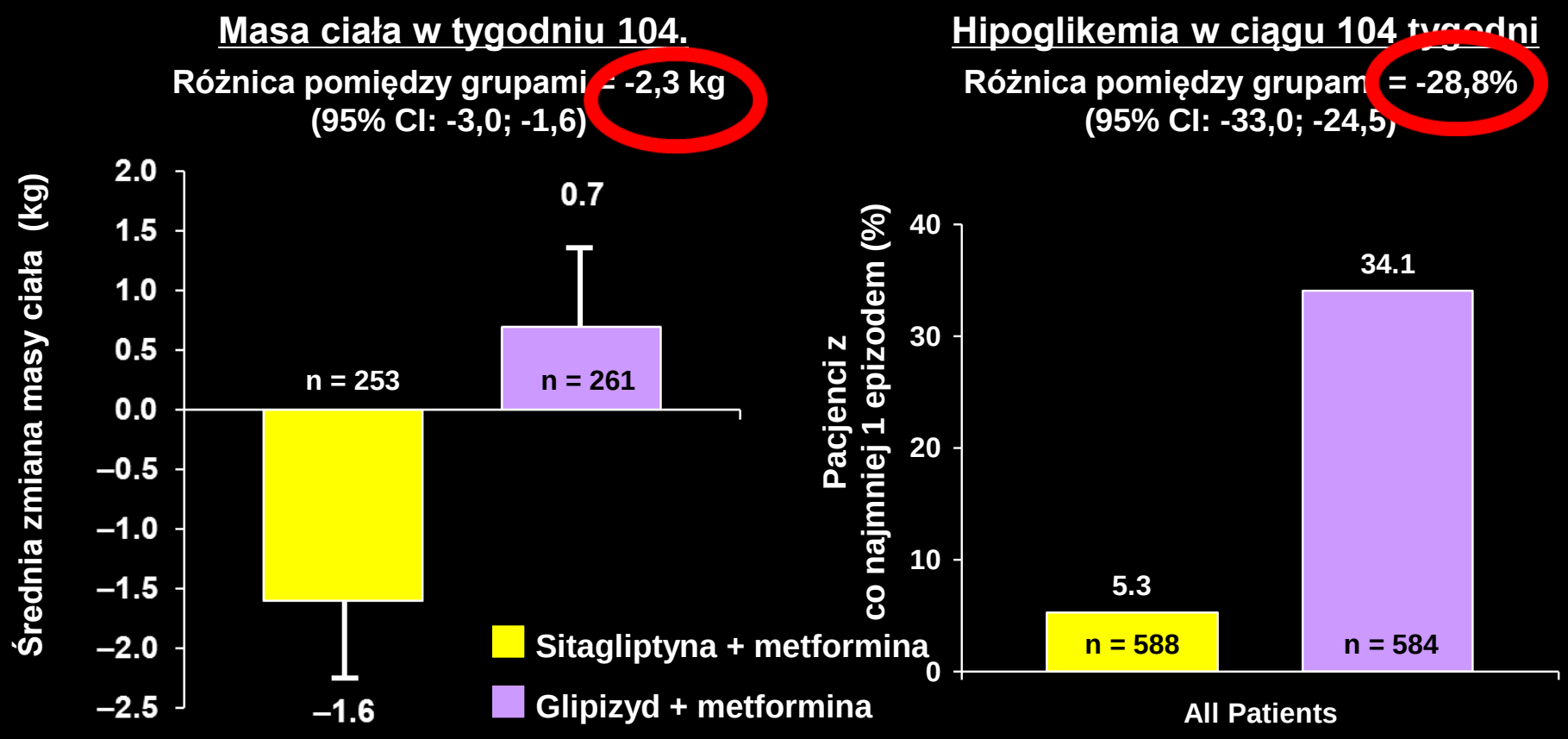
Metf. + SU +	Metf. + Glit. +	Metf. + DPP-4i. +	Metf. + SGLT2 in +	Metf. + GLP-1a.r.+	Metf. + insulina +
Glit.	SU	SU	SU	SU	Glit.
lub DPP-4i.	lub DPP-4 i.	lub glit.	lub glit	lub glit.	lub DPP-4 i.
lub GLP-1a.r.	lub SGLT2 in	lub SGLT2 in	lub DPP-4 i.	lub insulina	lub GLP-1 a.r.
lub SGLT2 in	lub GLP-1 a.r.	lub insulina	lub insulina		lub SGLT2 in
lub insulina	lub insulina				

Podaż insuliny w wielu iniekcjach, także metoda basal-bolus lub GLP-1-a.r.

SU=pochodne sulfonylomocznika; Glit.= Glitazony (tiazolidinodiony); DPP-4i = inhibitory dipeptydyl peptydazy 4 (gliptyny); GLP-1 a.r.= agoniści receptora GLP-1 ; SGLT2=transportery sodowo-glukozowe 2; m.c.= masa ciała

Inzucchi SE i wsp. Diabetes Care 2015;38: 140-149

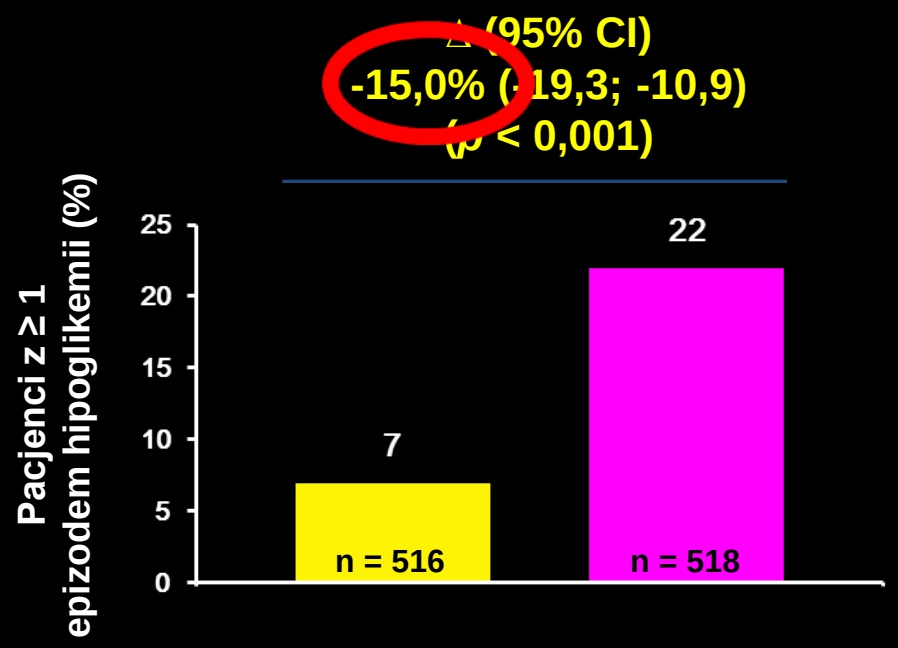
Sitagliptyna w porównaniu z sulfonylomocznikiem (glipizydem): zmiana masy ciała i częstość występowania hipoglikemii



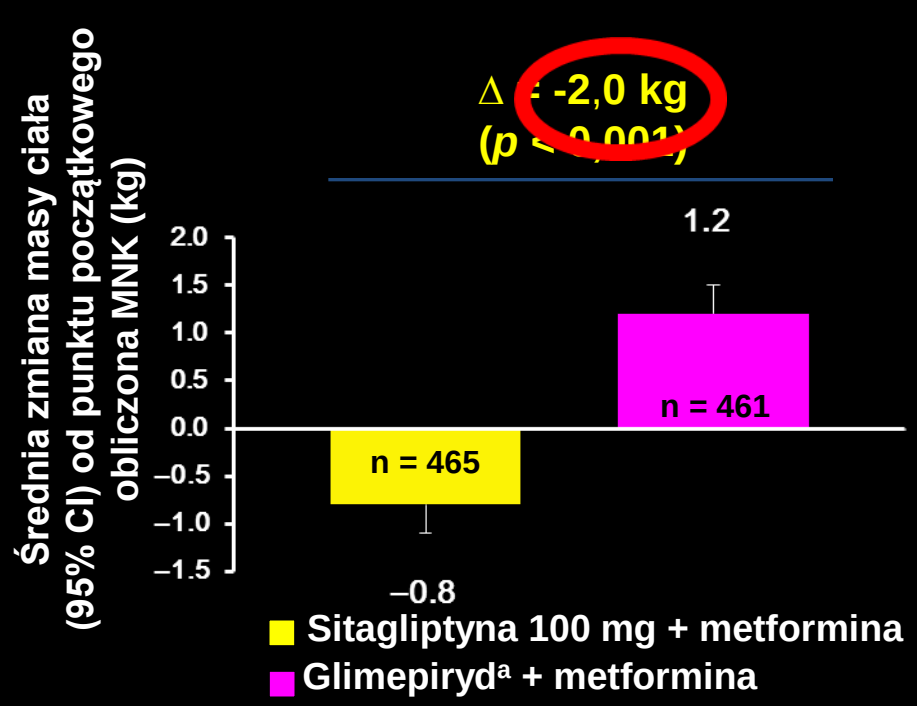
Seck T i wsp. *Int J Clin Pract*. 2010;64(5):562–576.

Stosowanie sitagliptyny wiązało się z niższą częstością występowania hipoglikemii oraz obniżeniem masy ciała w porównaniu z sulfonylomocznikiem (glimepirydem)

Hipoglikemia w ciągu 30 tygodni

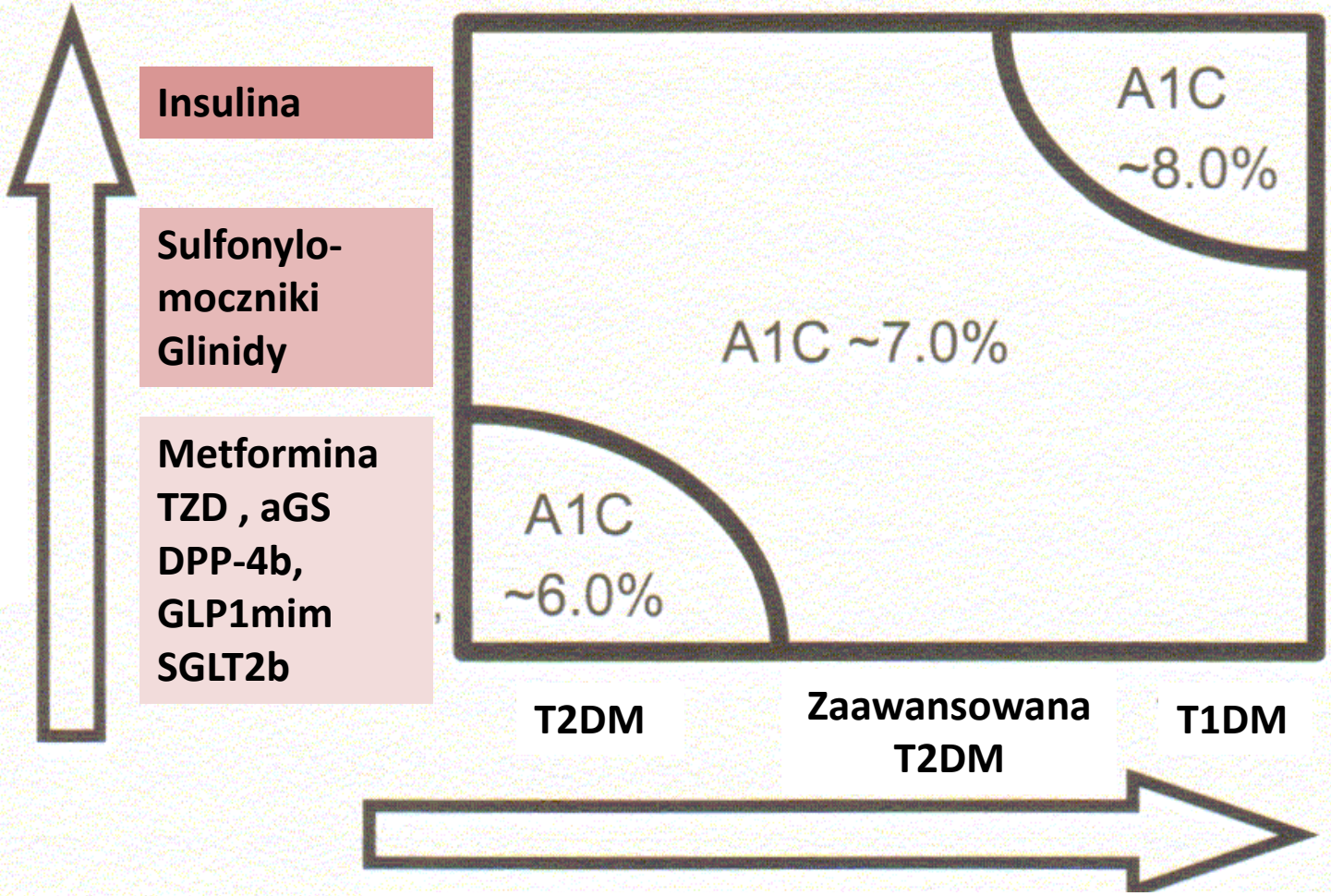


Zmiana masy ciała w tygodniu 30.



Arechavaleta R i wsp. Diabetes Obes Metab 2011;13:160-168.

Cele HbA1c w zestawieniu z jatrogenną hipoglikemią



Cryer PE: Glycemic goals in diabetes: trade-off between glycemic control and iatrogenic hypoglycemia. Diabetes 2014; 63: 2188-2195

Opóźnienie rozpoczęcia insulinoterapii

	Sitagliptyna* n = 5608	**Placebo*** n = 5655
Włączenie insuliny ITT HR 0,70 (95% CI 0,63, 0,79), p < 0,001		
Liczba pacjentów	542 (9,7%)	744 (13,2%)
Wskaźnik występowania zdarzeń na 100 pacjentolat	3,44	4,85
Konieczność włączenia insuliny (%)		
1 rok, % (95% CI)	3,2 (2,8, 3,7)	4,8 (4,3, 5,4)
2 lata, % (95% CI)	6,4 (5,8, 7,1)	9,7 (8,9, 10,5)
3 lata, % (95% CI)	9,8 (9,0, 10,7)	14,1 (13,1, 15,1)
4 lata, % (95% CI)	13,2 (12,1, 14,5)	17,5 (16,3, 18,9)

**Pacjenci niestosujący insuliny na początku badania*

Green JB i wsp. NEJM 2015; DOI: 10.1056/NEJMoa1501352

Podsumowanie

Hipoglikemia w cukrzycy typu 2 jest częstym, niedocenianym objawem klinicznym

Występowanie hipoglikemii związane jest z bardziej intensywnym leczeniem u osób nie przystosowanych do tego postępowania

Hipoglikemii towarzyszy większe ryzyko sercowo-naczyniowe

Ponieważ najczęściej w cukrzycy typu 2 hipoglikemie związane są ze stosowaniem pochodnych sulfonylomocznika lub insuliny, należy unikać pochodnych SM i odsuwać w czasie konieczność insulinoterapii