

Hypoglykemia



el Minna Soinio

TYKS / sisätautien klinikka

12.11.2009

sisältö

Hypoglykemian

- ü määritelmä

- ü esiintyvyys

- ü käynnistämät fysiologiset reaktiot

- ü erityispiirteet diabeetikoilla

- ü seuraukset

- ü hoito

- ü riskin pienentäminen hoidossa

Hypoglykemia

Välttämätön paha
diabeetikolla?

Este hyvän diabetes-
tasapainon
saavuttamiselle?

Seuraukset?

Hypoglykemia

Hypoglykemian luokitus (ADA)

Asymptomaattinen

ü rutiinimäärityksissä havaittu matala verensokeri (≤ 3.9 mmol/l) ilman oireita

Lievä

ü gluk ≤ 3.9 mmol/l + hypoglykemian oireet, selviytyminen yksin

Vakava

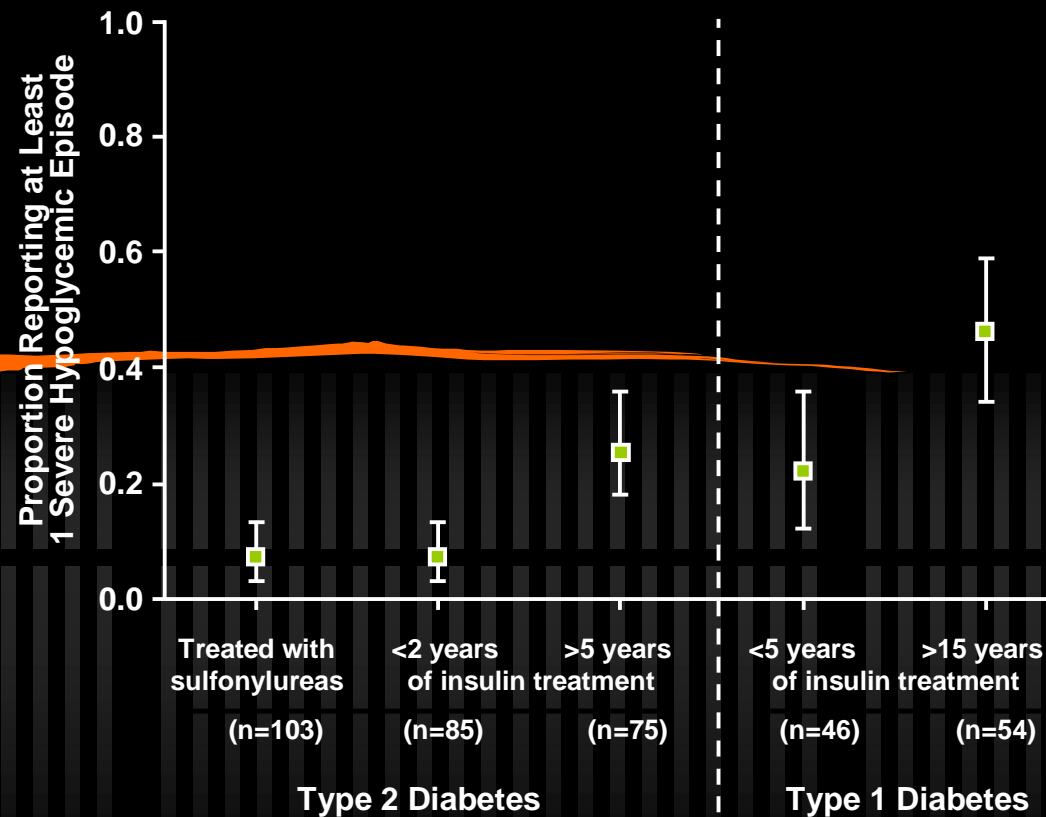
ü toisen apua vaativa hypoglykemia

Yleisyys

ü diabeteksen hoito altistaa hypoglykemialle

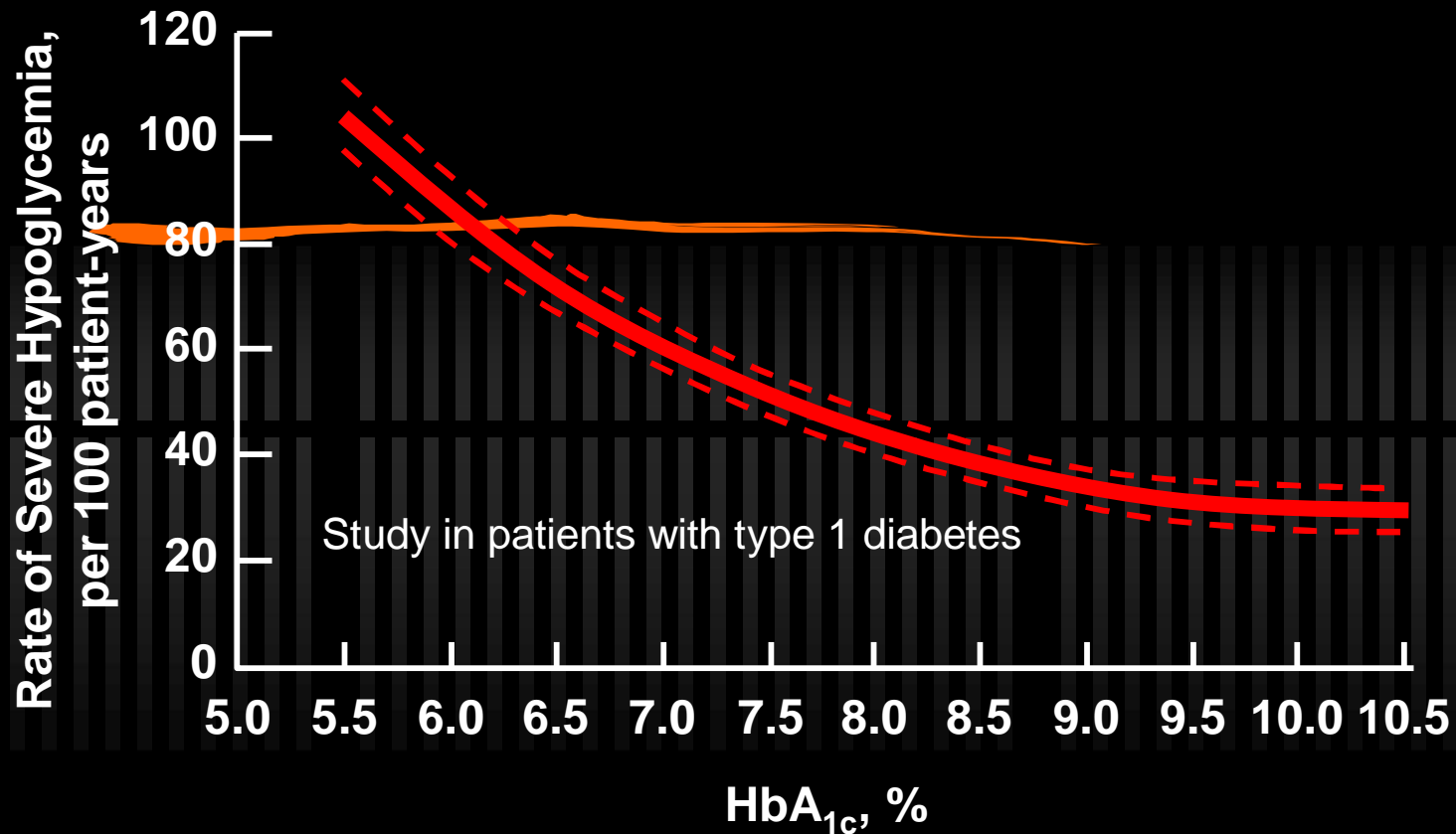
ü n. ~~90%~~lla insuliinia käyttävistä diabeetikoista hypoglykemiaepisodeja

Frequency of Hypoglycemia in Types 1 and 2 Diabetes Is Related to Disease Duration



Rates of Severe Hypoglycemia Increase as HbA_{1c} Levels Decrease in Patients With Diabetes

- Major barrier to intensive diabetes management



©Minna Soinio

Yleisyys - **tyypin 1 DM**

ü osa diabeetikon arkipäivää

ü 1-2 lievää hypoglykemiakohtausta/vko

ü ~~1-2 vakavaa/vuosi~~

ü yleisempää lapsilla ja nuorilla

ü 2-4 % tyypin 1 diabeetikoiden kuolemista
arvioitu johtuvan hypoglykemiasta

Yleisyys - **tyypin 2 DM**

Toisen apua tarvitseva hypoglykemia

ü 2.4 - 3.3 %:lla oraalisten lääkkeiden käyttäjistä

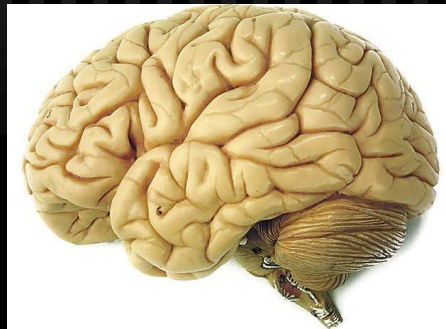
ü 11%:lla insuliinihoitoisista (UKPDS)

ü insuliinihoidon kesto ennustaa hypoglykemian esiintyvyyttä

ü pitkään sairastaneilla tyypin 2 diabeetikoilla, joilla insuliinipuutos, yleisyys kuten T1 DM

Keskushermosto ja hypoglykemia

- normaalissa ravitsemustilassa glukoosi aivojen ainoa energianlähde
- aivojen varastoima sokeri riittää vain muutamaksi minuutiksi
- aivojen toiminta on riippuvaista jatkuvasta glukoosin saannista verenkierrosta



Glukoosi kulkeutuu veri-aivoesteen läpi kuljetusproteiinien avulla

- insuliinista riippumatta

GLUT1

- siirtää glukoosin kapillaareista aivojen välikudokseen

GLUT3

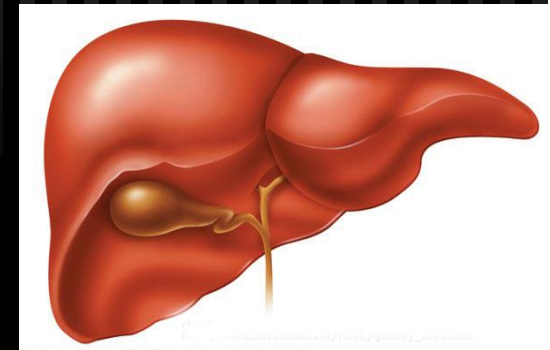
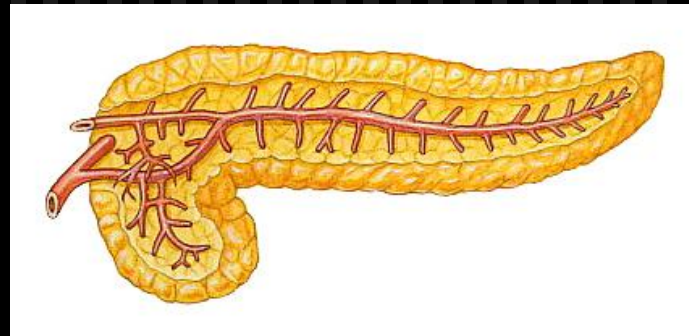
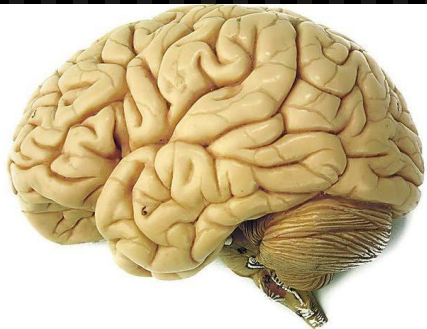
GLUT1

- siirtävät glukoosin edelleen hermo- ja gliasoluihin

Hypoglykemian käynnistämä vastareaktio

ü aivot ensisijaisena käynnistäjänä
(ventromediaalinen hypotalamus)

ü ~~haima, maksa myös aistivat~~
glukoositasoa ja toimivat osaltaan
vastareaktion käynnistäjinä



Hypoglykemia laukaisema fysiologinen hormonaalinen vaste ei-diabeetikolla

P-gluk 4.4 - 4.7 mmol/l

insuliini $\hat{=}$

$\hat{=}$

P-gluk 3.6 - 3.9 mmol/l

glukagoni, adrenaliini $\acute{=}$

$\hat{=}$

P-gluk 3.6 - 3.9 mmol/l

kasvuhormoni, kortisoli $\acute{=}$

$\hat{=}$

P-gluk < 2.8 mmol/l

maksan autoregulaatio

Elimistön sokerin tuotannon tulee lisääntyä hypoglykemian uhatessa

1. suojausmekanismi \Rightarrow insuliinierityksen väheneminen

2. mekanismina glukagonin erityis \acute{e} muut.min kuluttua

3. adrenaliinin erityis \acute{e} , jos glukagoni puuttuu

\Rightarrow maksan glukoosin tuotto lisääntyy

Kasvuhormonin ja kortisolin erityis käynnistyy hitaasti 3 h jälkeen, mutta kriittisiä, jos glukagoni ja adrenaliini puuttuu

\Rightarrow glukoneogeenin lisääntyminen

Hypoglykemian oireet

Neurogeeniset (autonomiset, verensokerin laskusta johtuvat)

- tärinä
- vapina
- levottomuus
- hermostuneisuus
- palpitaatio
- nihkeys
- hikoilu
- suun kuivuminen
- nälkä
- kalpeus
- pupillojen dilataatio

Neuroglykopeniset (aivojen neuronien glukoosideprivaatiosta johtuvat)

- epänormaali käytös
- ärtyisyys
- sekavuus
- keskittymisvaikeus
- puhevaikeus
- ataksia
- parestesiat
- päänsärky
- tokkuraisuus
- kohtaukset
- kooma
- kuolema (jos hoitamaton)

Hypoglykemian tiedostaminen

- P-glukoosi 2.8 - 3.0 mmol/l

- neurogeeniset oireet

- P-glukoosi < 2.8 mmol/l

- kognitiivisten toimintojen heikkeneminen

Diabeetikon hypoglykemiaan erityispiirteet - **tyypin 1 DM**

Puutteellinen vastavaikuttajahormonien vaste hypoglykemiaan 5-10 vuoden jälkeen

ü glukagonivaste häviää jo ensimmäisten ~~sairastamisvuosien~~ aikana

ü adrenaliinin merkitys suojamekanismina korostuu, mutta senkin vaste heikkenee vuosien kuluessa, ja käynnistyy vasta matalammilla verensokeritasoilla

è 25-kertainen riski vakavaan hypoglykemiaan

Hypoglykemian aistimattomuus

- ü heikentynyt adrenaliinivaste hypoglykemiassa

- ü varoittavien, neurogeenisten oireiden puuttuminen

- ü 50%:lla > 30 vuotta T1DM sairastaneista

- ü 25%:lla kaikista

- è myöhäistä hoitaa itse

Diabeetikon hypoglykemian erityispiirteet - **tyypin 2 DM**

- ü vastavaikuttajahormonien toiminta yleensä normaalia ensimmäisten vuosien aikana
- ü vuosien myötä, oman insuliinierityksen vähentyessä hypoglykemiariski lisääntyy tyypin 1 diabeetikkojen tasolle
- ü iäkkäillä T2DM:lla merkittävästi aistimattomia hypoja - hoitomuotoa mietittävä tarkkaan (Diabetes Care 2009)

Glykeemisen kynnyksen muutos

ü Potilaat, joilla tiukka verensokeritasapaino sietävät matalia sokeriarvoja

ü oireita saattaa tulla vasta hyvinkin matalilla verensokeriarvoilla, fysiologisiakin arvoja matalammilla

è **Altistaa vakaville hypoille**

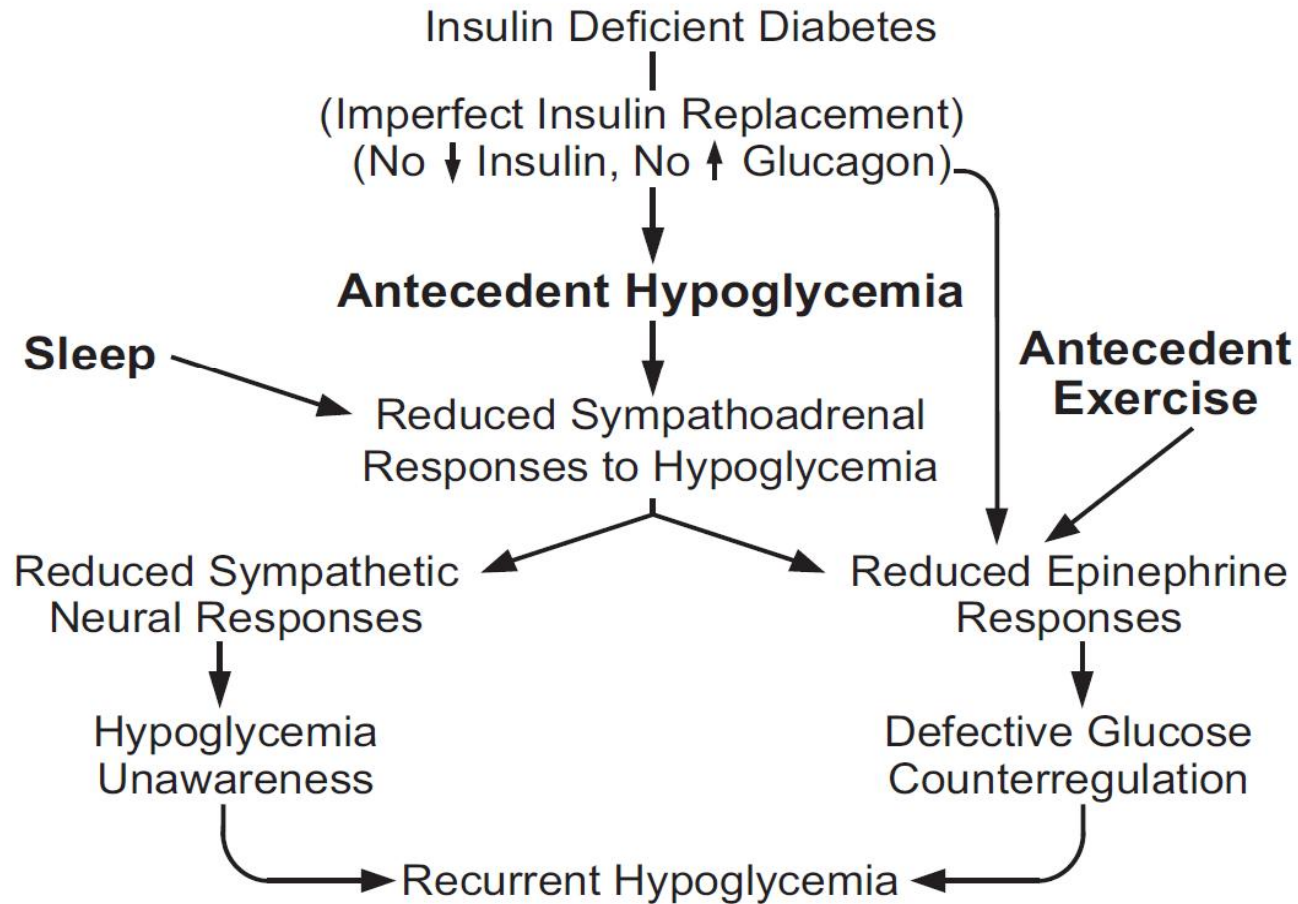
Hypoglykemiaan liittyvä autonominen häiriö - HAAF

ü äskettäinen aikaisempi hypoglykemia aiheuttaa sekä häiriintyneen vastavaikuttajahormonien erityksen että hypoglykemian aistimattomuuden

è johtaa noidankehämaisesti toistuviin hypoglykemioihin

ü patogeneesi tuntematon

Hypoglycemia-Associated Autonomic Failure



korjaantuu jopa 2-3 viikossa, jos hypot
saadaan tarkasti vältettyä

Yöllinen hypoglykemia

- ü yleisempää kuin päiväaikainen hypo
 - ü DCCT-tutkimuksessa 55% episodeista
- ü vastavaikuttajahormonien vaste heikentynyt unen aikana
 - ü makuuasento
 - ü uni (REM, SWS)
- ü hypoglykemian aistiminen \hat{e}
- ü epäile, jos aamupäänsärkyä, huono unen laatu, painajaiset, yöllinen hikoilu

"Dead in bed" - syndrooma

- 5 - 10 % alle 40-vuotiaiden diabeetikkojen kuolemista
- hypoglykemia pidentää QT-aikaa (Diabetes 2004)
 - fataali rytmihäiriö alttiilla henkilöllä?
- hypoglykemia aiheuttaa selviä muutoksia sydämen repolarisaatiossa - voi altistaa vakaville rytmihäiriöille (Diabetologia 2008)

Hypoglykemian riskiä lisäävät (1)

ü insuliinipuutos

- ü insuliinieritystä ei voida vähentää hypoglykemian uhatessa

- ~~ü signaali α -soluille glukagonierityksen lisäämiseksi puuttuu~~

ü aikaisempi vakava hypoglykemia

ü hypoglykemian aistimattomuus

- ü edeltävä toistuva hypoglykemia altistaa

- ü HAAF

(2)

ü liiallinen insuliinipitoisuus

- ü insuliinin tai insuliinin eritystä lisäävien lääkkeiden liian suuri annos, väärä ajoitus, väärä valmiste

ü glukoosin saannin vähentyminen

- ü unohtunut ateria
- ü yönyli paasto

ü oman glukoosituotannon vähentyminen

- ü alkoholin aiheuttama glukoneogeneesin ê

(3)

ü glukoosin kulutuksen lisääntyminen

ü liikunta

ü insuliiniherkkyyden lisääntyminen

ü liikunnan jälkeen

ü laihduttaminen

ü parantunut dm-tasapaino

ü insuliinin poistuman

heikentyminen/vaikutusajan pidentyminen

ü munuaisten, maksan vajaatoiminta

ü gastropareesi

(4)

ü tiukka verensokeritasapaino

ü Addisonin tauti

ü hypopituitarismi

è Insuliiniylimäärä + heikentynyt
vastavaikuttajahormonien vaste

è Hypoglykemia

Hypoglykemian vaikutukset kognitiivisiin toimintoihin

- ü heikkeneminen akuutissa vaiheessa
 - ü palautuminen aikaisintaan 40-90 min kuluttua hypoglykemian korjaantumisesta
- ü ~~pitkäaikaisseurannassa ei viitteitä kognitiivisten toimintojen laskusta (DCCT/EDIC 2007)~~
- ü joissain tutkimuksissa ÄO:n laskua toistuvien kohtauksien jälkeen (Diabetes 1993)
- ü lapset, joilla varhain todettu dm, alttiimpia kognitiivisiin häiriöihin (Diabetes Care 2005)

Huomioitava kuitenkin, että

- toistuvat hypoglykemiat lisäävät

 - ahdistuneisuutta

 - ~~depressiota~~

 - huonontavat elämänlaatua

Hypoglykemian hoito

- ü 15 - 20 g glukoosia alkuun
- ü toisto 15 - 20 min kuluttua, jos edelleen oireita tai mitattu verensokeri matala

Muistettava, että vaikutus kestää < 2h

- ü välipalan tai aterian nauttiminen episodin jälkeen

I v-glukoosi, jos potilaan tajunnantaso $\hat{=}$

Glukagoni-injektio

Huom! Sulfonyyliurean laukaisemaa seurattava

Hypoglykemia

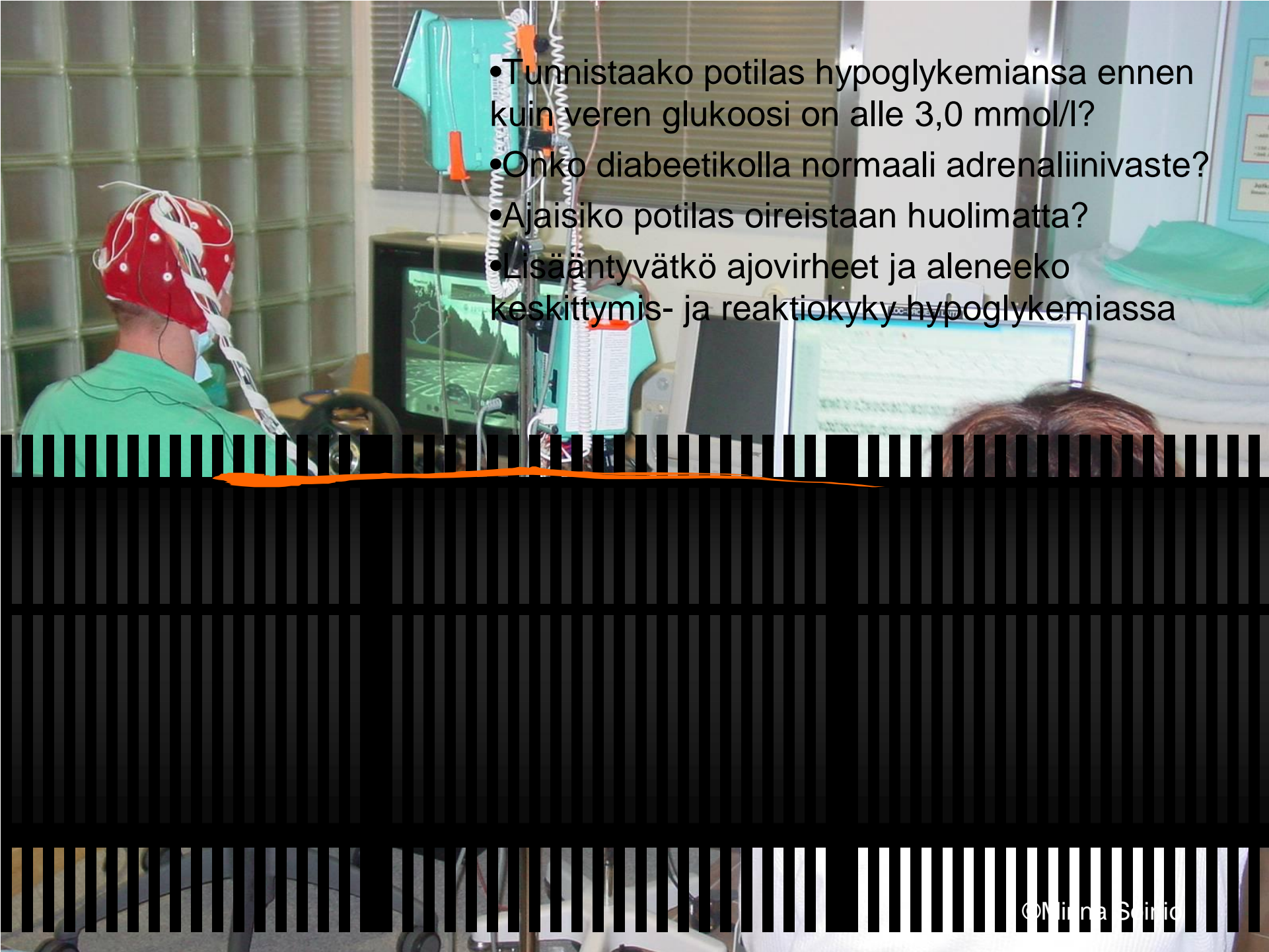
-diabeetikon arkitodellisuutta

Autolla ajo

- ü verensokerimittaus ennen ajoon lähtöä
- ü mittaukset 2h välein pitkän ajon aikana
- ü säännölliset välipalat
- ü lepotauot
- ü autossa käsillä syötävää
- ü hoitavan lääkärin mietittävä ajokykyä, jos hypoglykeemisiä kohtauksia, varsinkin aistimattomia
 - ü Huom! Autodiab-tutkimus

Autodiab tutkimus

- ü Objektiivinen menetelmä diabeetikon ajokyvyn arvioimiseksi
- ü Menetelmät:
 - ü Verensokerinlasku (glukoosi-insuliini clamp)
 - ü Adrenaliinitasojen mittaaminen
 - ü Reaktio- ja keskittymiskykymittaus (Cognispeed)
 - ü Ajosimulaatio (Play Station -peli)

- 
- Tunnistaako potilas hypoglykemiansa ennen kuin veren glukoosi on alle 3,0 mmol/l?
 - Onko diabeetikolla normaali adrenaliinivaste?
 - Ajaisiko potilas oireistaan huolimatta?
 - Lisääntyvätkö ajovirheet ja aleneeko keskittymis- ja reaktiokyky hypoglykemiassa

Diabeetikon otettava huomioon

- ü Ammatinvalinta

- ü Matkustaminen

 - ü ~~aikavyöhykkeiden ylitykset~~

 - ü erilainen ravitseminen

- ü Liikuntaharrastus ja verensokeri

Hypoglykemian pelko

ü potilaan itsensä taholta

ü lähiomaisten taholta

ü mahdolliset seuraukset

è Voi olla todellinen este hyvän verensokeritasapainon saavuttamiselle

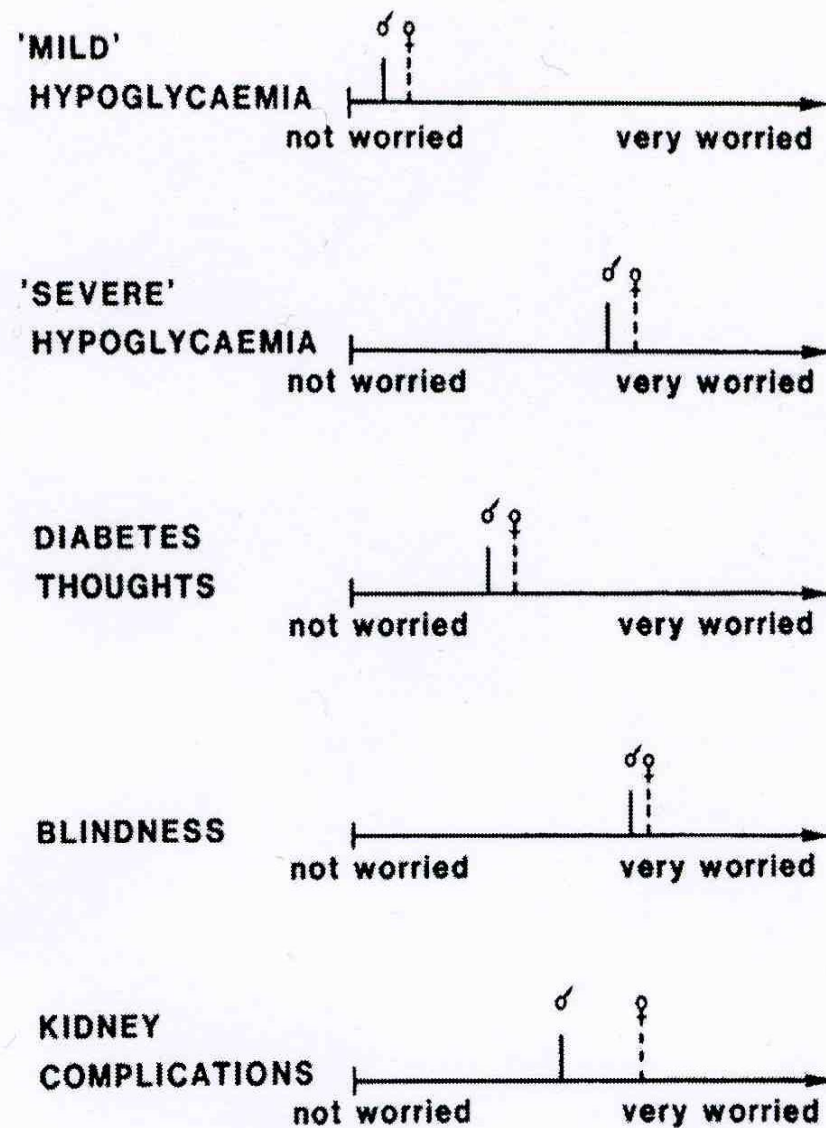


Figure 1. Attributes towards different problems associated with type 1 diabetes, as reported using a visual analogue scale by 411 patients with this disorder. Reproduced from Pramming *et al.*, 1991 [1], with permission from John Wiley & Sons Ltd

Hypoglykemiäriskin
pienentäminen

Insuliinianalogit

- ü lyhytvaikutteisilla analogeilla (aspart, lispro, glulis) tendenssi hypoglykemioiden vähentämiseen

- ü parempi aterianjälkeinen verensokerikontrolli

- ü pitkävaikutteisilla analogeilla (detemir, glargin) vähemmän yöhypoglykemioita

4-T-tutkimus 10/09

ü 3-vuoden seur.

T2DM

ü diabeteksen

hoidon tehost.

ü basaali-insuliinin

lisäämisellä vähemmän hypoja

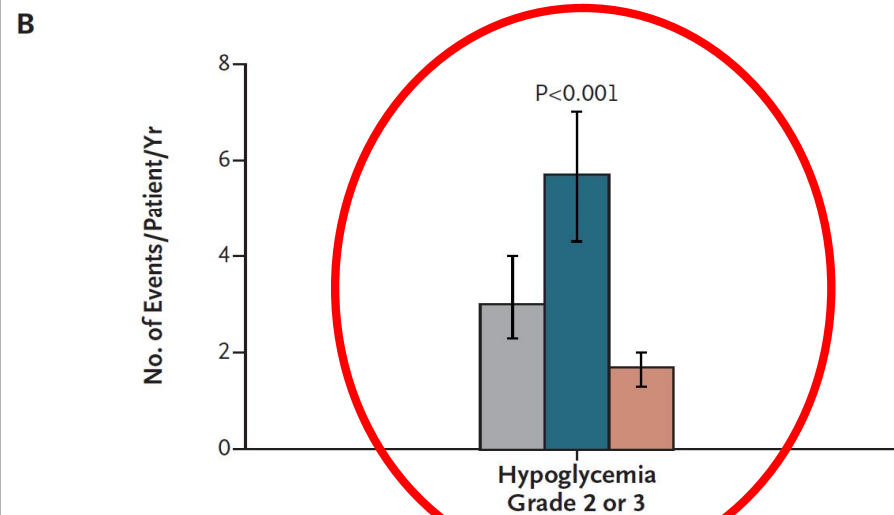
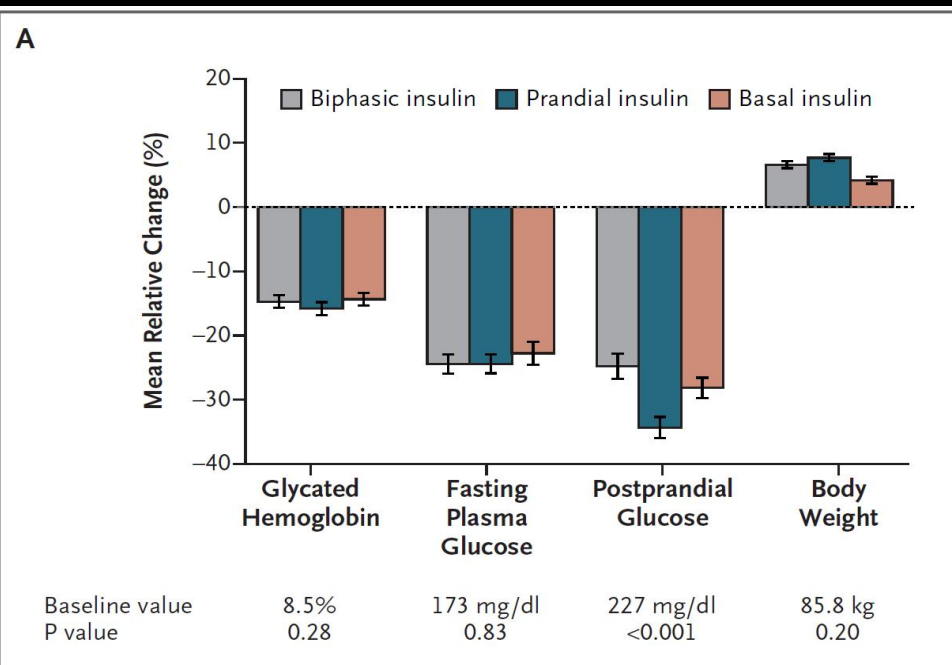


Figure 3. Changes from Baseline to 3 Years in Glycated Hemoglobin, Fasting Plasma Glucose, Postprandial Glucose, and Body Weight and the Rate of Hypoglycemia.

Insuliinipumppuhoito (CSII)

• aikuisilla saattaa vähentää hypoglykemioita

• ~~tutkimuksissa ei hyötyä T2DM~~
(Diabetologia 2008)

• lapsilla tulokset vaihtelevia

• yksilölliset erot - motivoitu potilas

• pumppu + "real time"- CGMS

Jatkuva glukoosimonitorointi (CGMS)

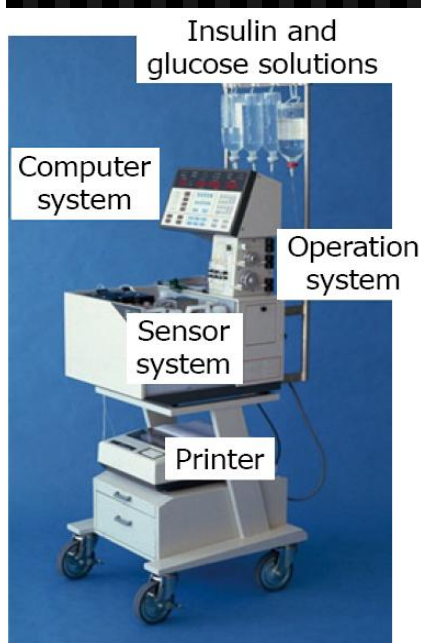
- ü "real time"- laitteiden hyöty
 - ü mahdollisuus nähdä muutos glukoositrendeissä
- ü odottamattomat matalat arvot esim. yöaikaan
- ü ei kykene herättämään hypon yllättäessä
- ü vaatii diabeetikolta perehtyneisyyttä ja motivaatiota
- ü potilasvalinta!

Closed-loop-systemeimi/"keinohaima"

CGMS + tietokone + insuliinipumppu

s.c., i.v. tai i.v.+ intraperitoneaalinen

tutkimuskäytössä



Haima- / saarekesolusiirrot

ü kokohaimansiirrot

- ü lyhyellä aikavälillä ei insuliinitarvetta
- ü hypoglykemian aistimattomuus korjaantuu
- ü 80% graft survival / 5 vuotta

ü saarekesolusiirrot

- ü < 10% ei tarvitse insuliinia 2 vuoden kohdalla
- ü 70%:lla mitattava C-peptidi
- ü hypoglykemian aistiminen parantunut

ü jatkuva immunosuppressio, infektiokerkkyys,
maligniteettiriski

Farmakologia hypoglykemian estossa

- ü lisäävät vastavaikuttajahormoneja

- ü kofeiini, teofylliini

- ü modafaniili, diazoxidi

- ü SSRI -lääkkeet

- ü terbutaliini (β 2-adrenerginen agonisti)

- ü yöhypojen vähentämiseen

- ü aamun paastosokeri nousee

- ü tutkimuksia vähän, tutkimukset pieniä

DCCT

The Diabetes
Control and
Complications Trial
1991

UKPDS

The United
Kingdom
Prospective
Diabetes Study
1998

Hypoglykemia

HbA1c $\hat{=}$

ACCORD
ADVANCE
VADT

mikrovaskulaarikomplikaatiot,
makrovaskulaarikomplikaatiot $\hat{=}$

Hypoglykemian ehkäisy - diabeteksen hyvä hoito

1. Hoitotavoite asetetaan yksilöllisesti

- huom! I äkkäät potilaat, sulfonyyliurean käyttö - eliminaatio hidastunut
- huom! polyfarmasia (ACCORD)

2. Yksilöllinen hoidon räätälöinti

- inkretiinilääkkeet - vähemmän hypoja

3. Potilasopetus - motivointi - koulutus

- tiheät omamittaukset
- joustava insuliiniannostelu, monipistoshoido, insuliinipumppu
- hiilihydraattilaskenta

4. CGMS - continuous glucose monitoring system

- lisätyökalu insuliiniannosten optimoimiseksi

Haasteet

ü fysiologinen insuliinin annostelu

ü riittävä potilaan hoidonohjaus

ü omahoidon ja omaseurannan
merkityksen korostaminen - potilaan
motivointi

ü tiivis yhteistyö - vaatii riittävät
resurssit



Kiitos !