

Υπογλυκαιμία.

Παλαιά οντότητα - νέοι ορισμοί. Τι αλλάζει?

B. Λαμπαδιάρη

Αναπλ. Καθηγήτρια Παθολογίας-Σακχαρώδη Διαβήτη



**B' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Διαβητολογικό Κέντρο
& Μονάδα Έρευνας του Πανεπιστημίου Αθηνών
Πανεπιστημιακό Γ.Ν "ΑΤΤΙΚΟΝ"**

- Ασθενής 52 ετών με ΣΔ2 από 3ετίας υπό θεραπεία με γλιμεπιρίδη/μετφορμίνη βρίσκεται στις 10:00 το πρωί στο αγρόκτημά του να σκάβει. Έχει καταναλώσει ένα ελαφρύ πρωινό στις 7:30 το πρωί.
- Ξαφνικά αισθάνεται να τρέμει, να ιδρώνει και να μη βλέπει καθαρά, ενώ αισθάνεται έντονη πείνα.
- Βγάζει από την τσεπη του ένα κουτάκι χυμό πορτοκάλι και το πίνει άμεσα, ενώ λάμβάνει και ένα μπισκοτο
- Σε 4-5 λεπτά αρχίζει να αισθάνεται καλύτερα
- Μια ώρα μετα είναι καλύτερα αλλά έχει έντονο πονοκεφαλο.



Reporting hypoglycemia

- Documented symptomatic hypoglycemia: **plasma glucose \leq 70 + symptoms**
- Severe hypoglycemia: **requiring assistance of another person for resuscitation**
- Asymptomatic hypoglycemia
- Probable symptomatic hypoglycemia
- Relative hypoglycemia: **symptoms of hypoglycemia + plasma glucose $>$ 70 mg/dl**

Hypoglycemia and Diabetes: A Report of a Workgroup of the American Diabetes Association and The Endocrine Society

ELIZABETH R. SEAQUIST, MD¹
JOHN ANDERSON, MD²
BELINDA CHILDS, ARNP, MN, BC-ADM, CDE³
PHILIP CRYER, MD⁴
SAMUEL DAGOGO-JACK, MD, MBBS, MSc⁵

LISA FISH, MD⁶
SIMON R. HELLER, MD⁷
HENRY RODRIGUEZ, MD⁸
JAMES ROSENZWEIG, MD⁹
ROBERT VIGERSKY, MD¹⁰

In 2005, the American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia released a report entitled “Defining and Reporting Hypoglycemia in Diabetes” (1). In that report, recommendations were

Μια μοναδική τιμή γλυκόζης ως όριο για τον ορισμό της υπογλυκαιμίας **δεν** μπορεί να οριστεί γιατί τα γλυκαιμικά όρια για τα συμπτώματα της υπογλυκαιμίας τείνουν να είναι χαμηλότερα μετά από προηγούμενα επαναλαμβανόμενα επεισόδια ενώ αυξάνονται σε ασθενείς με κακό γλυκαιμικό έλεγχο και σπάνια επεισόδια υπογλυκαιμίας.

Οι ασθενείς υψηλού κινδύνου θα πρέπει να έχουν ένα cut-off alert σε επίπεδα υποδόριας μέτρησης <70 mg/dL (<3.9 mmol/L).

Ορισμός - Ταξινόμηση

1. Σοβαρή

Επεισόδιο κατά το οποίο ο ασθενής χρειάζεται βοήθεια από άλλο άτομο για λήψη CHO, γλυκαγόνης κλπ. Μπορεί να μην υπάρχει εργαστηριακή τεκμηρίωση άμεσα, αλλά η νευρολογική ανάκαμψη με την επάνοδο της γλυκόζης στο φυσιολογικό θεωρείται επαρκής απόδειξη.

2. Συμπτωματική - τεκμηριωμένη

Επεισόδιο με κλασσικά συμπτώματα και μέτρηση γλυκόζης πλάσματος $<70 \text{ mg/dL}$ ($<3.9 \text{ mmol/L}$).

3. Ασυμπτωματική

Επεισόδιο χωρίς τα τυπικά συμπτώματα αλλά με μέτρηση γλυκόζης πλάσματος $<70 \text{ mg/dL}$ ($<3.9 \text{ mmol/L}$).

Ορισμός-Ταξινόμηση (συνέχεια)

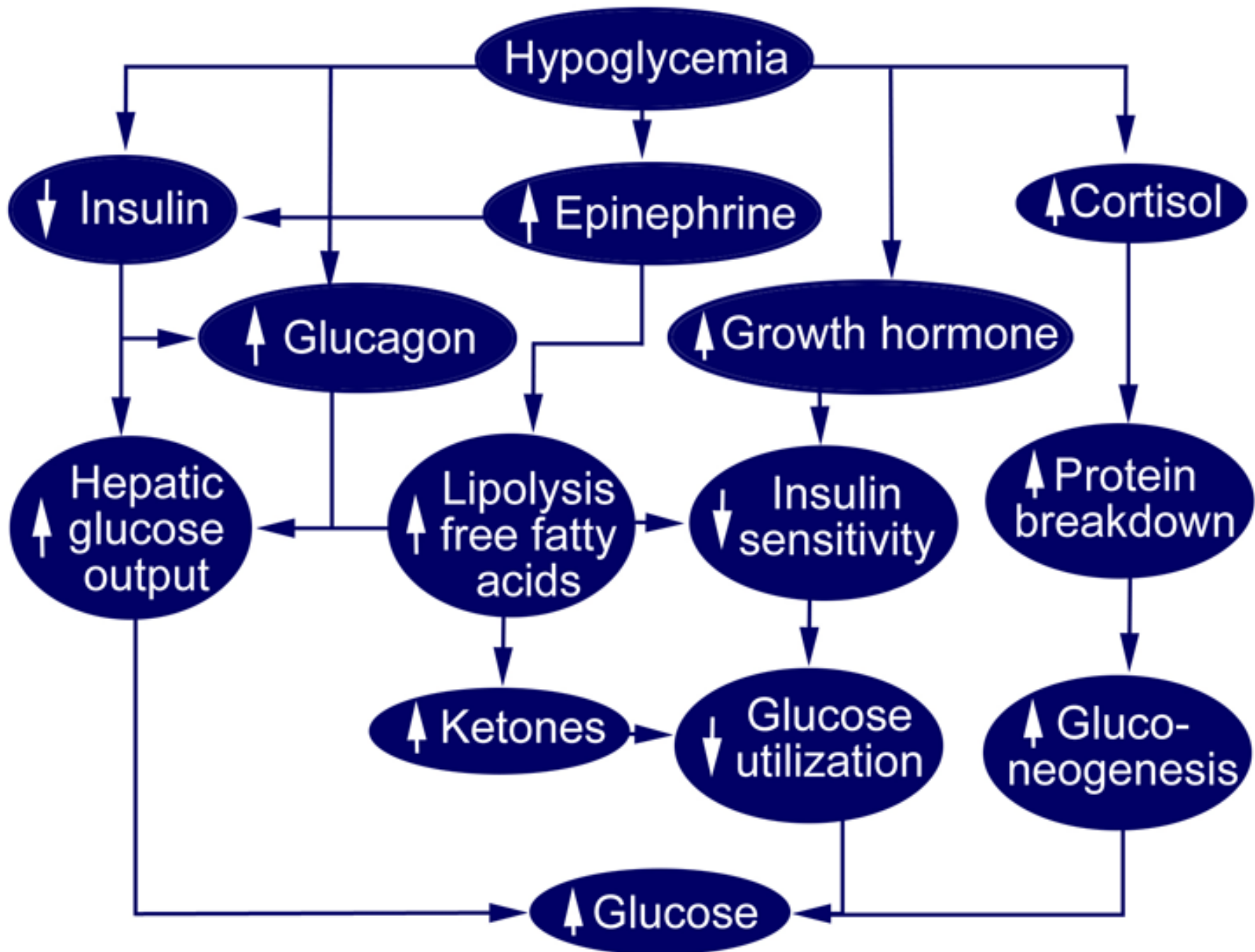
4. Πιθανή συμπτωματική υπογλυκαιμία

Επεισόδιο με τυπικά συμπτώματα που όμως **δεν** συνοδεύονται από μέτρηση γλυκόζης πλάσματος $<70 \text{ mg/dL}$ ($<3.9 \text{ mmol/L}$).

5. Ψευδο-υπογλυκαιμία

Επεισόδιο κατά το οποίο το άτομο με διαβήτη αναφέρει κάποια από τα συμπτώματα της υπογλυκαιμίας αλλά η μετρημένη γλυκόζη πλάσματος είναι $>70 \text{ mg/dL}$ ($>3.9 \text{ mmol/L}$) με καθοδική όμως τάση





ΥΠΟΓΛΥΚΑΙΜΙΑ

- 72-108 mg% - Φ.Τ
- < 81 mg% - μείωση έκκρισης ινσουλίνης
- < 65-70 mg% - αύξηση έκκριση γλυκαγόνης & αδρεναλίνης
- < 50-55 mg% - νευρογενή & υπογλυκαιμικά συμπτώματα

- ❖ Τα αποθέματα γλυκογόνου είναι περιορισμένα και εξαντλούνται μετά από νηστεία 24-48 ωρών
- ❖ Μετά από παρατεταμένη νηστεία, η γλυκονεογένεση είναι η πρωταρχική πηγή γλυκόζης
- ❖ Οι τιμές τροποποιούνται προς τα πάνω σε κακώς ρυθμιζόμενο ΣΔ & το αντίθετο



SWEATING



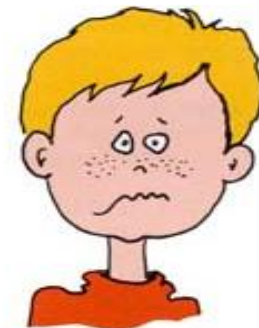
IRRITABILITY

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΥΠΟΓΛΥΚΑΙΜΙΑΣ

Αδρενεργικές 30-50 mg/dl Νευρογλυκοπενικές < 30 mg/dl

- Ταχυκαρδία
- Νευρικότητα
- Παισθησίες
- Επιθετικότητα
- Αδυναμία συγκέντρωσης

- Σύγχυση
- Διατ. συμπεριφοράς
- Διατ. όρασης
- Υποθερμία
- Τρόμος, μυοκλονίες, σπασμοί
- Λήθαργος
- κώμα



ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ (2)

- Η απότομη πτώση του σακχάρου αίματος μπορεί να προκαλέσει απελευθέρωση των ρυθμιστικών ορμονών (πχ. Αδρεναλίνη) και να προκαλέσει νευρική κατάσταση, άγχος, ναυτία, έμετο, ταχυκαρδία και τρόμο, χωρίς αντικειμενικά ιδιαίτερα χαμηλές τιμές γλυκόζης.

ΑΙΤΙΑ ΥΠΟΓΛΥΚΑΙΜΙΑΣ

ΥΠΟΓΛΥΚΑΙΜΙΑ
ΝΗΣΤΕΙΑΣ

1

ΠΡΩΪΝΟ

ΜΕΣΗΜΕΡΙΑΝΟ

ΒΡΑΔΥΝΟ

ΥΠΝΟΣ

08:00

14:00

20:00

24:00

ΜΕΤΑΓΕΥΜΑΤΙΚΗ ΥΠΟΓΛΥΚΑΙΜΙΑ

2

3

ΦΑΡΜΑΚΑ

ΑΣΚΗΣΗ

ΥΠΟΓΛΥΚΑΙΜΙΑ ΝΗΣΤΕΙΑΣ (1)

ΑΥΞΗΜΕΝΗ “ΔΡΑΣΗ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗΣ”

- Ινσουλίνωμα, νησιδιοβλάστωση
- Ενέσεις ινσουλίνης (χωρίς να χρειάζονται)
- Λήψη σουλφονουλουριών (χωρίς να χρειάζονται)
- Αυτο-αντισώματα ινσουλινικού υποδοχέα
- Έκκριση IGFs (κακοήθεις όγκοι, κυρίως μεσεγχυματικοί)
- Άσκηση (έντονη – παρατεταμένη)
- εμμένουσα υπερινσουλιναιμική υπογλυκαιμία βρεφών
- παρεντερική διατροφή + ινσουλινοθεραπεία
- υπερινσουλιναιμία σε νεογνά διαβητικών μητέρων

ΥΠΟΓΛΥΚΑΙΜΙΑ ΝΗΣΤΕΙΑΣ (2)

ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΗΠΑΤΟΣ

- Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια/σ. Κυανωτική καρδιοπάθεια
- Σηπτικό shock
- Ανεπάρκεια ενδοκρινών αδένων
- πολλαπλές ηπατικές μεταστάσεις, α' παθές ηπάτωμα

ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΣ ΓΛΥΚΟΝΕΟΓΕΝΕΣΗΣ

- Νεφρική ανεπάρκεια
- νεογνά πολύ μικρού βάρους

ΠΑΡΑΤΕΤΑΜΕΝΗ ΣΤΕΡΗΣΗ ΤΡΟΦΗΣ (Anorexia Nervosa)

ΓΕΝΙΚΕΥΜΕΝΗ ΚΑΡΚΙΝΟΜΑΤΩΣΗ

ΥΠΟΓΛΥΚΑΙΜΙΑ ΝΗΣΤΕΙΑΣ (3)

ΣΠΑΝΙΟΤΕΡΑ ΑΙΤΙΑ

- σ.Reye
- σ.Beckwith-Wiedmann
- εμβρυϊκή ερυθροβλάστωση
- νοσήματα αποθήκευσης γλυκογόνου
- κληρονομική δυσανεξία στη φρουκτόζη
- κληρονομικές διαταραχές στο μεταβολισμό λιπών/αμινοξέων
- ανεπάρκεια καρνιτίνης
- κληρονομική διαταραχή GLUT1 υποδοχέα στον εγκέφαλο

ΜΕΤΑΓΕΥΜΑΤΙΚΗ ΥΠΟΓΛΥΚΑΙΜΙΑ

ΑΥΞΗΜΕΝΗ ΔΡΑΣΗ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗΣ

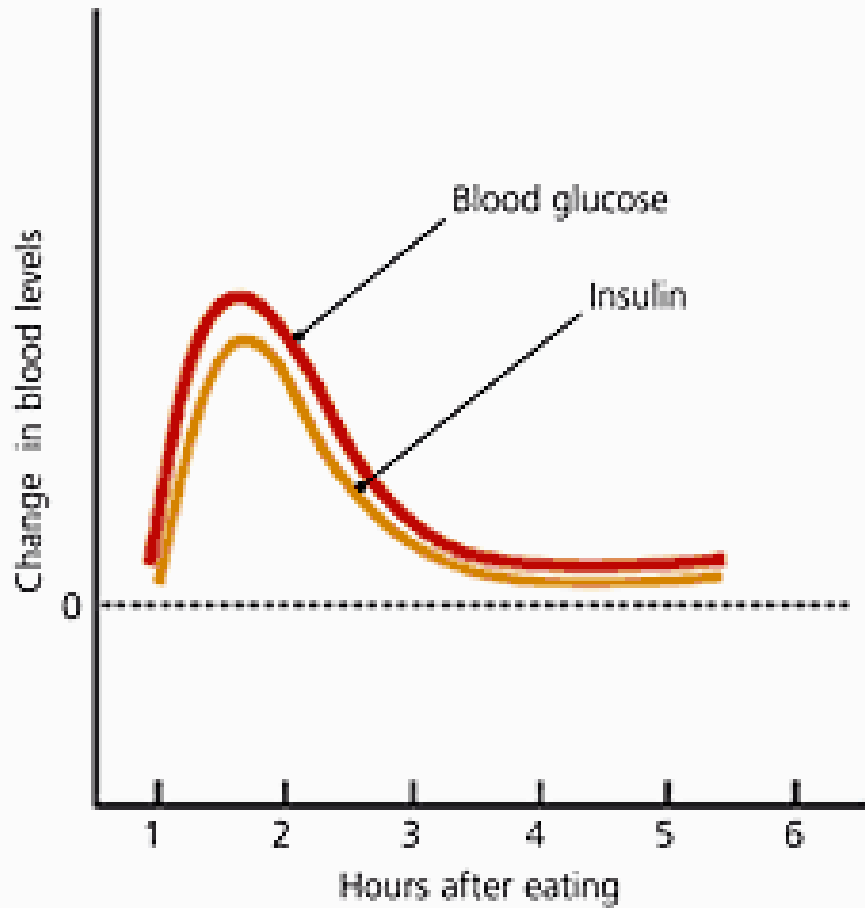
- Διαταραχή κένωσης στομάχου (χειρουργικές επεμβάσεις)
- Αντιδραστική υπογλυκαιμία

ΑΙΤΙΑ ΥΠΟΓΛΥΚΑΙΜΙΑΣ

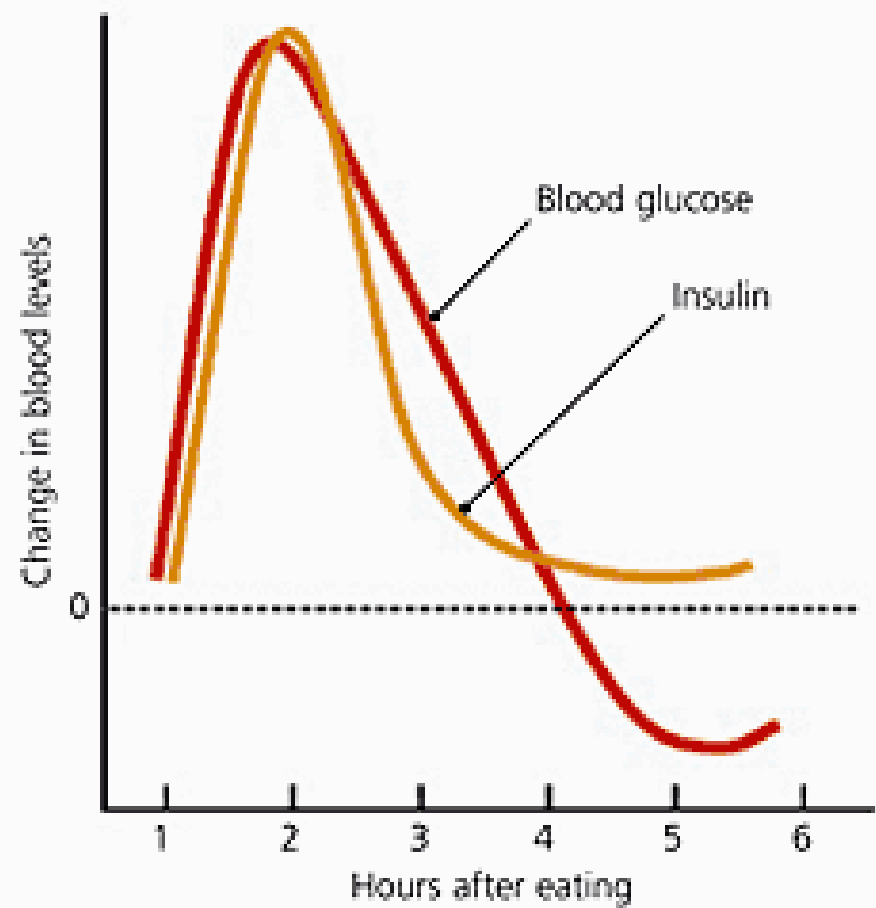
- **Περίσσεια ινσουλίνης ή αντιδιαβητικών δισκίων**
 - παράλειψη γεύματος
 - έντονη άσκηση χωρίς ανάλογο γεύμα
 - κακός συγχρονισμός ινσουλίνης & γευμάτων
 - συνυπάρχουσες παθήσεις
 - κακή απορρόφηση ινσουλίνης
- **Κατάχρηση αλκοόλ**
- **Ινσουλινώματα**
- **Αντιδραστική υπογλυκαιμία μετά γεύμα**



Low-Glycemic-Index Foods



High-Glycemic-Index Foods



Καμπύλη σακχάρου με από του στόματος χορήγηση 75 gr γλυκόζης (OGTT)

	Χρόνος (min)	Γλυκόζη (mg/dl)	Ινσουλίνη (μU/ml)
FPG	-30	87	22,0
	0	91	28,4
	30	215	114
	60	269	143
	90	271	155
PPG	120	201	84,4
	150	132	64,5
	180	104	48,3
	240	71	25,8
	300	55	11,0

ΦΑΡΜΑΚΑ ΠΟΥ ΠΡΟΚΑΛΟΥΝ ΥΠΟΓΛΥΚΑΙΜΙΑ

ΦΑΡΜΑΚΟ

- Σαλικυλικά
- Αλοπεριδόλη
- Προποξυφαίνη
- Αιθανόλη
- Β-Αναστολείς
- Ινσουλίνη
- Μυοκτόνα
- Αιφνίδια διακοπή
γλυκοκορτικοειδών

ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ

Άγνωστος

Άγνωστος

Άγνωστος

Αναστολή γλυκονεογένεσης

Αναστολή γλυκογονόλυσης

Αύξηση κατανάλωσης γλυκόζης

>>

Ανεπάρκεια επινεφριδίων

ΦΑΡΜΑΚΑ ΠΟΥ ΠΡΟΚΑΛΟΥΝ ΥΠΟΓΛΥΚΑΙΜΙΑ (2)

ΦΑΡΜΑΚΟ

- Δισοπυραμίδη
- Πενταμιδίνη
- Τριμεθοπρίμη-
Σουλφαμεθοξαζόλη
- Κινίνη
- Κινιδίνη
- Σουλφονουλουρίες
- Νεώτερες κινολόνες
(Gatifloxacin)

ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ

Έκκριση ινσουλίνης

>>

>>

>>

>>

>>

>>

ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΥΠΟΓΛΥΚΑΙΜΙΑΣ

ΙΣΤΟΡΙΚΟ

ΦΑΡΜΑΚΑ-ΤΟΞΙΝΕΣ

Ινσουλίνη
Σουλφονουριές
Σαλικυλικά
Αλκοόλ
Χασίς

ΥΠΟΓΛ. ΝΗΣΤΕΙΑΣ

Δοκιμασία νηστείας
(48-72 ώρες)

$G < 40 \text{mg/dl}$

Ινσουλίνη/ C-πεπτίδιο

**Αποκλεισμός εξωγενούς
Ινσουλίνης/ Σουλφονουριών**

Αυξημένα

Ινσουλίνωμα
(εντοπισμός -
αγγειογραφία,
χειρουργείο)

Μειωμένα

Όγκοι, Ηπατική
δυσλειτουργία,
Νεφρ. Ανεπάρκεια,
Ενδοκρिनοπάθειες,
Αυτοάνοση

ΜΕΤΑΓΕΥΜΑΤΙΚΗ ΥΠΟΓΛ.

(Αποκλεισμός υπογλ. νηστείας)

Δοκιμασία μικτού
γεύματος + ΟGTT

+

Χειρ.
επέμβαση

Δοκιμασία
κινητικότητας

Μικρά-συχνά γεύματα με
σύμπλοκους υδατάνθρακες

Όχι
επέμβαση

Διάγνωση

Τριάδα του Whipple:

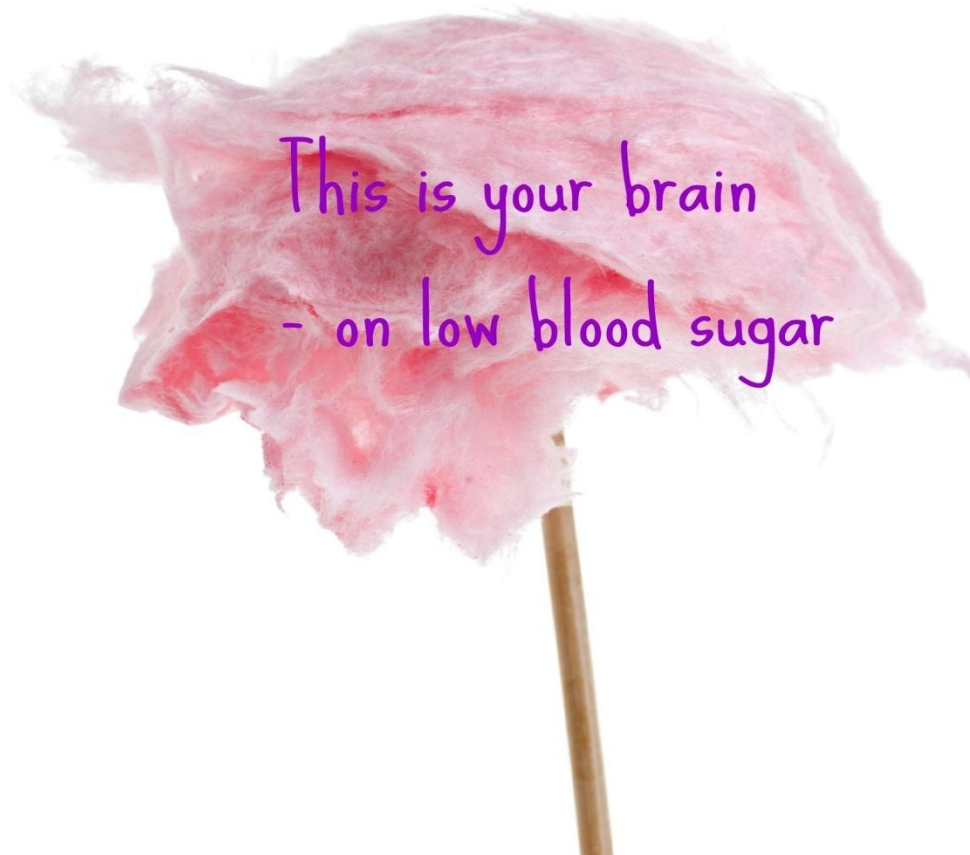
1. Συμπτώματα-σημεία υπογλυκαιμίας
 2. Τεκμηρίωση υπογλυκαιμίας
 3. Υποχώρηση συμπτωμάτων με τη χορήγηση γλυκόζης
- Πρέπει να σκεφτόμαστε τη διάγνωση σε κάθε περίπτωση μεταβολών της συνείδησης
 - Άμεση μέτρηση παρά την κλίνη σε όλους τους ασθενείς που εμφανίζονται με εικόνα ΑΕΕ, σπασμούς, ναρκοληψία, ψυχωσικό επεισόδιο.

Η υπογλυκαιμία συνήθως είναι αδιάγνωστη

- Η συνεχής καταγραφή γλυκόζης (continuous glucose monitoring system, CGMS) έδειξε ότι η αδιάγνωστη / ασυμπτωματική υπογλυκαιμία είναι συχνή

- 63% με ΣΔτ1,
- 47% με ΣΔτ2

...των ασθενών είχαν
υπογλυκαιμικά επεισόδια (n=70)



Ερμηνεία του 72h test νηστείας

Diagnosis	Symptoms	Glucose mg/dL	Insulin μU/mL	C-peptide pmol/L	Proinsulin pmol/L	B-OH-butyrate mmol/L	Δ glucose mg/dL	SU in serum
Normal	No	>40	<3	<200	<5	>2.7	<25	No
Insulinoma	Yes	<45	>3	>200	>5	<2.7	>25	No
Factitious hypoglycemia from insulin	Yes	<45	>3	<200	<5	<2.7	>25	No
Sulfonylurea-induced hypoglycemia	Yes	<45	>3	>200	>5	<2.7	>25	Yes
Hypoglycemia mediated by IGFs	Yes	<45	>3	<200	<5	<2.7	>25	No
Non-insulin-mediated hypoglycemia	Yes	<45	<3	<200	<5	>2.7	<25	No
Inadvertent feeding during the fast	No	>45	<3	<200	<5	<2.7	>25	No
Nonhypoglycemic disorder	Yes	>40	<3	<200	<5	>2.7	<25	No

Test νηστείας

Χρόνος (ώρες από την έναρξη)	Γλυκόζη (mg/dl)	Ινσουλίνη (μU/ml)	C-Πεπτιδίο (ng/ml)
0	101	2.2	1.5
2	107	4.5	1.6
4	107	4.9	1.73
6	108	4.7	1.56
8	115	7.2	1.7
10	117	4.4	1.73
12	111	7.4	1.79
16	113	7.4	1.82
19	111	6.7	1.87
22	106	4.0	1.8

Arterial calcium stimulation with hepatic venous sampling for insulinoma (eg.)

Artery	Time, seconds	Serum hepatic vein insulin, $\mu\text{U}/\text{mL}$
Superior mesenteric	0	69
	30	130
	60	150
	120	120
Gastroduodenal	0	63
	30	61
	60	71
	120	65
Splenic	0	68
	30	99
	60	100
	120	91

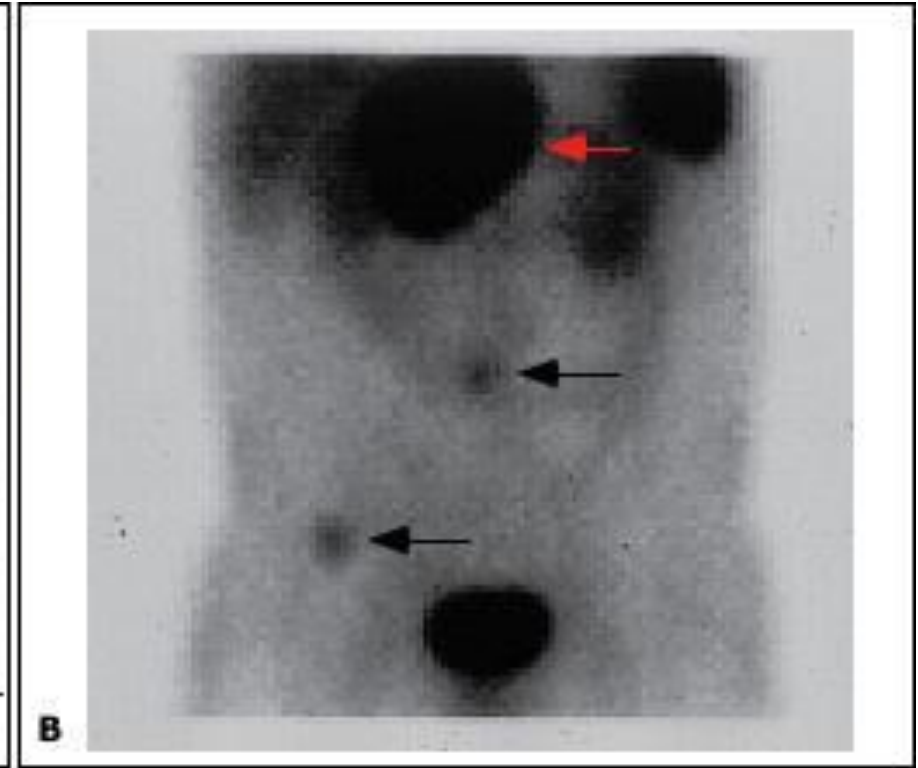
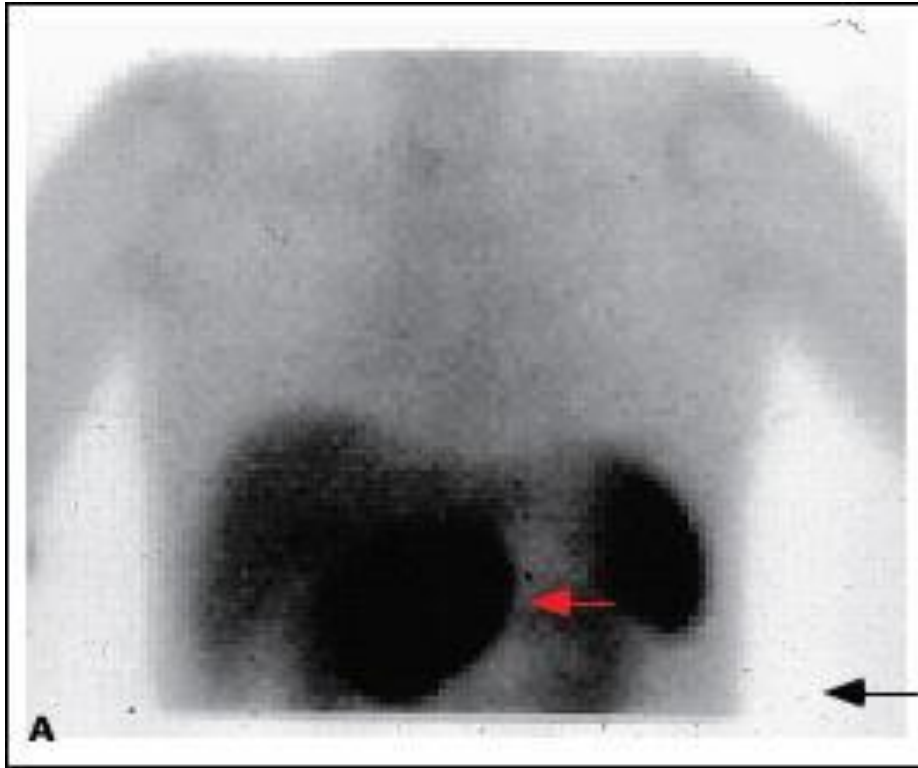
Ινσουλίνωμα

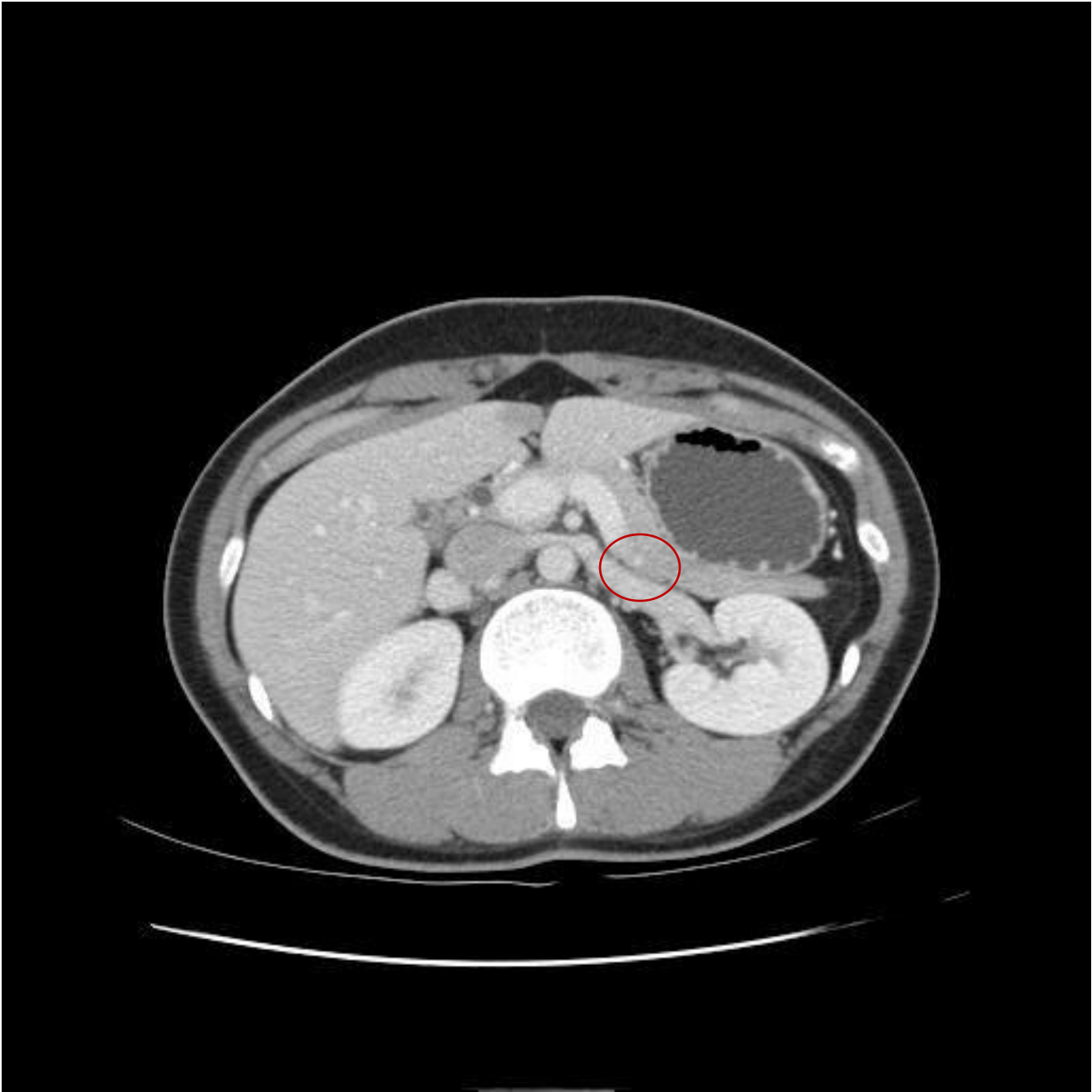
- πρώτο διαγνωσμένο περιστατικό 1027 (κακήθες), 1929 πρώτη θεραπεία με χειρουργική εξαίρεση.
- Κλινική εικόνα: σοβαρή υπογλυκαιμία νηστείας (πολύ σπάνια μόνο μεταγευματική), σοβαρά νευρογλυκοπενικά συμπτώματα, αύξηση βάρους (18%), «επιληπτικές κρίσεις/ψυχιατρική νόσος».
- Επίπτωση: 4 / 1.000.000*έτος, 60% γυναίκες (MEN1 ~8-10%, πολλαπλά)
- Μέση ηλικία εμφάνισης: 47 έτη
- Κατανομή: 87% μονήρες καλόηθες, 7% πολλαπλά καλοήθη, 6% κακήθες, 1% διάχυτη υπερπλασία (Mayo clinic)
- Διαφορική διάγνωση: Οικογενής εμμένουσα υπερινσουλιναιμική υπογλυκαιμία των βρεφών, νησιδιοβλάστωση, υπογλυκαιμία μετά από γαστρικό bypass.

Ινσουλίνωμα (2)

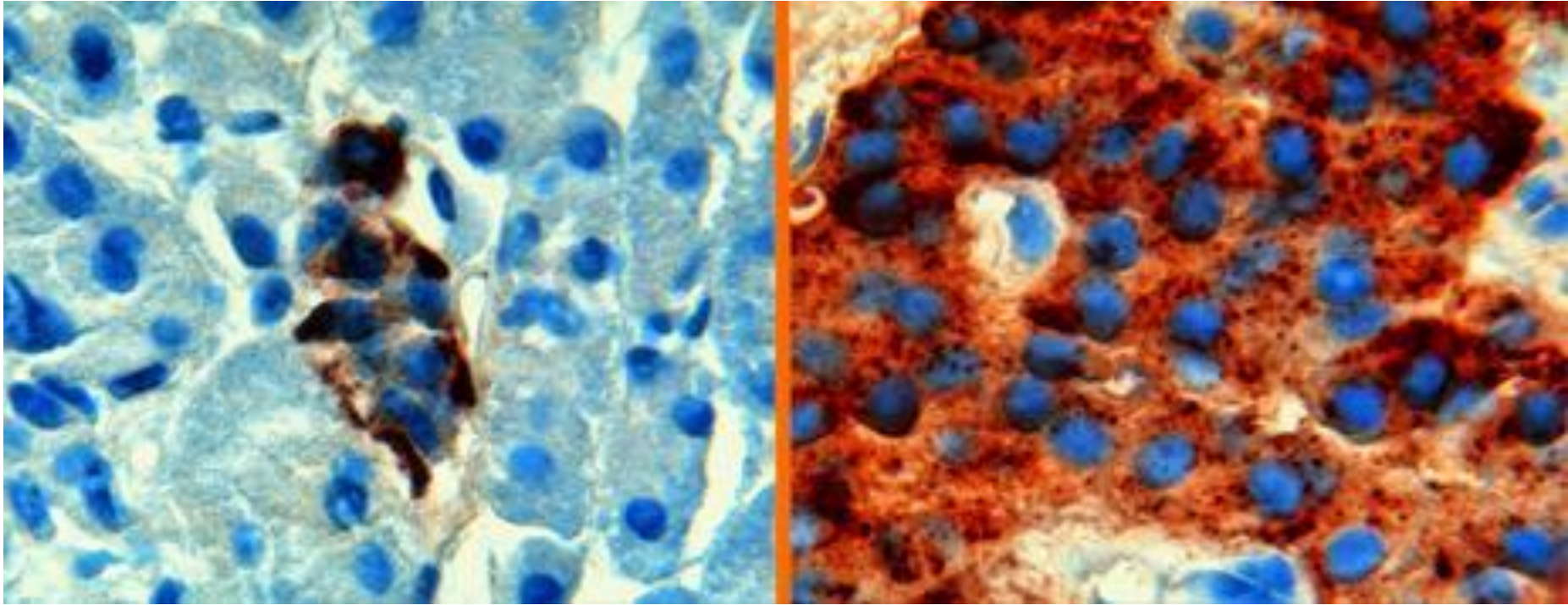
- κακοήθεια : κατά WHO όγκος >2 cm, παρουσία μεταστάσεων, ιστολογικά κριτήρια)
- Θεραπεία : εκλογής χειρουργική αφαίρεση (εκπυρήνιση ± μερική παγκρεατεκτομή). Συμπτωματική: Διαζοξίδη, οκτρεοτίδη, Lanreotide-SR, βεραπαμίλη, φαινυτοΐνη. Για το κακόηθες στρεπτοζοτοκίνη/δοξορουμπικίνη, τεμοζολαμίδη.
- Υποτροπή 6% στα 10 έτη, 8% στα 20 έτη (21% στο MEN1)
- Επιβίωση : όση και του γενικού πληθυσμού (δυσμενέστερη στο μεταστατικό)

Octreoscan





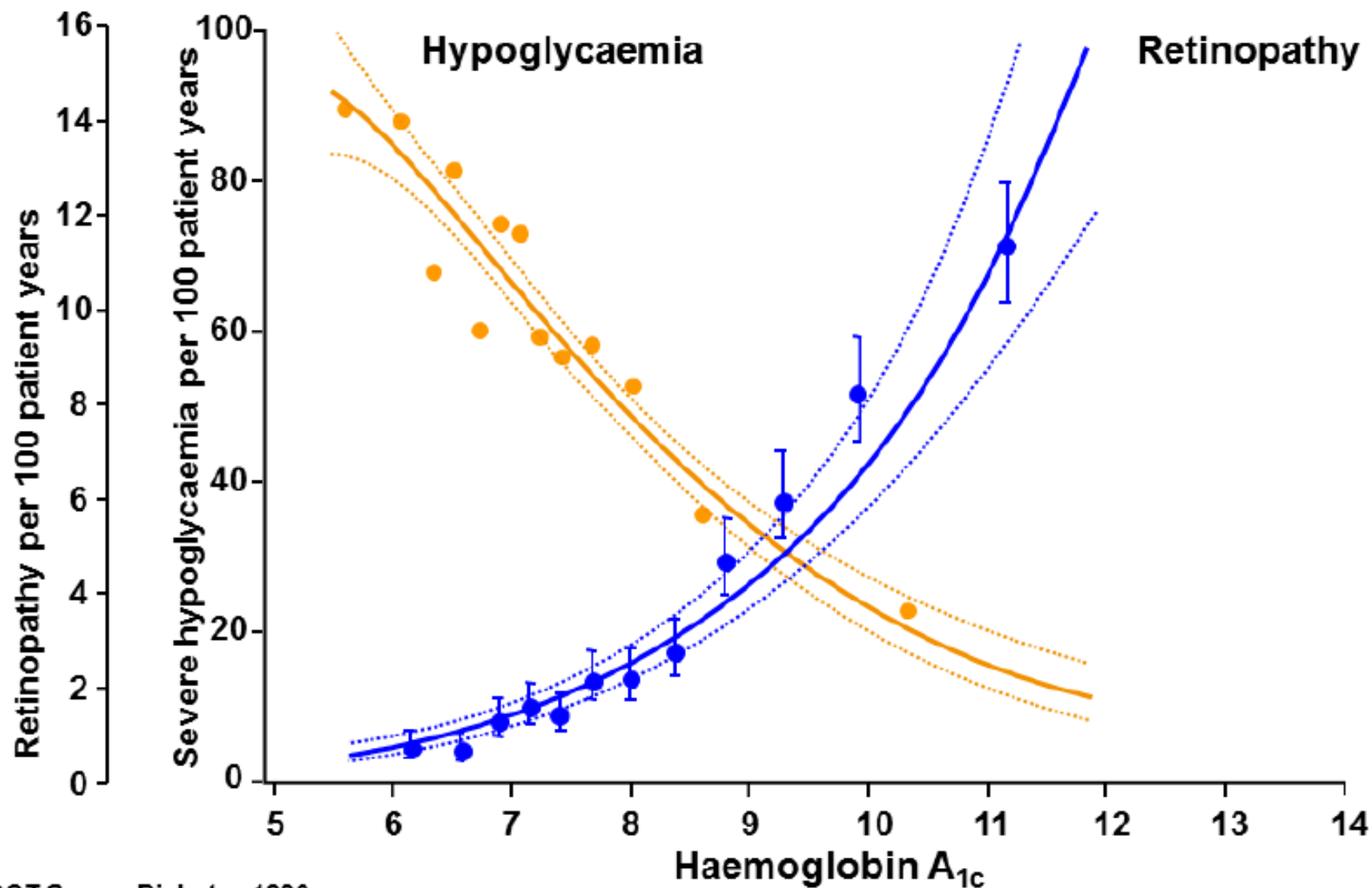




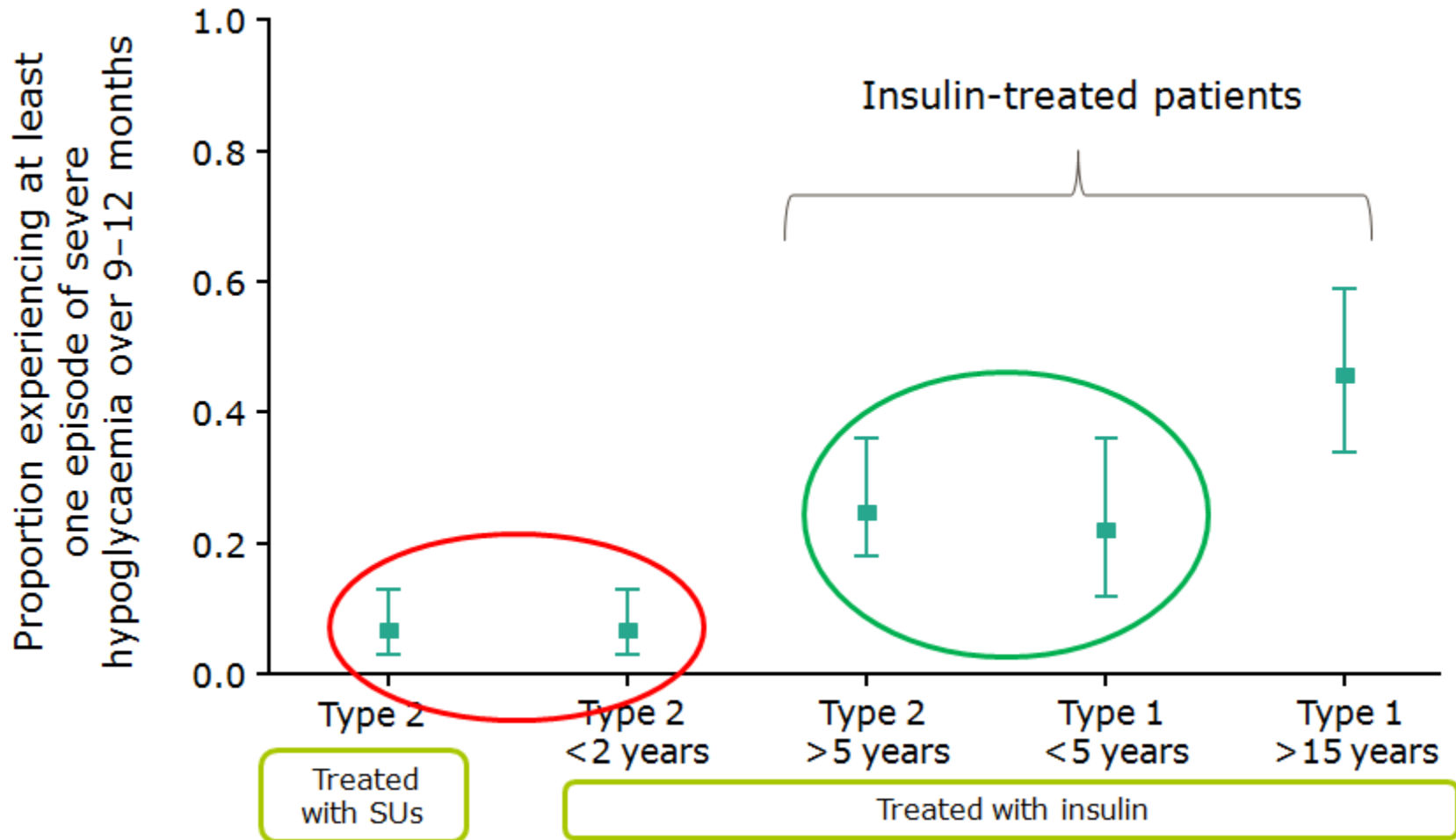
Φυσιολογικός παγκρεατικός ιστός

Ινσουλίνωμα

Intensive Therapy and Risk of Hypoglycemia in the DCCT (T1DM)



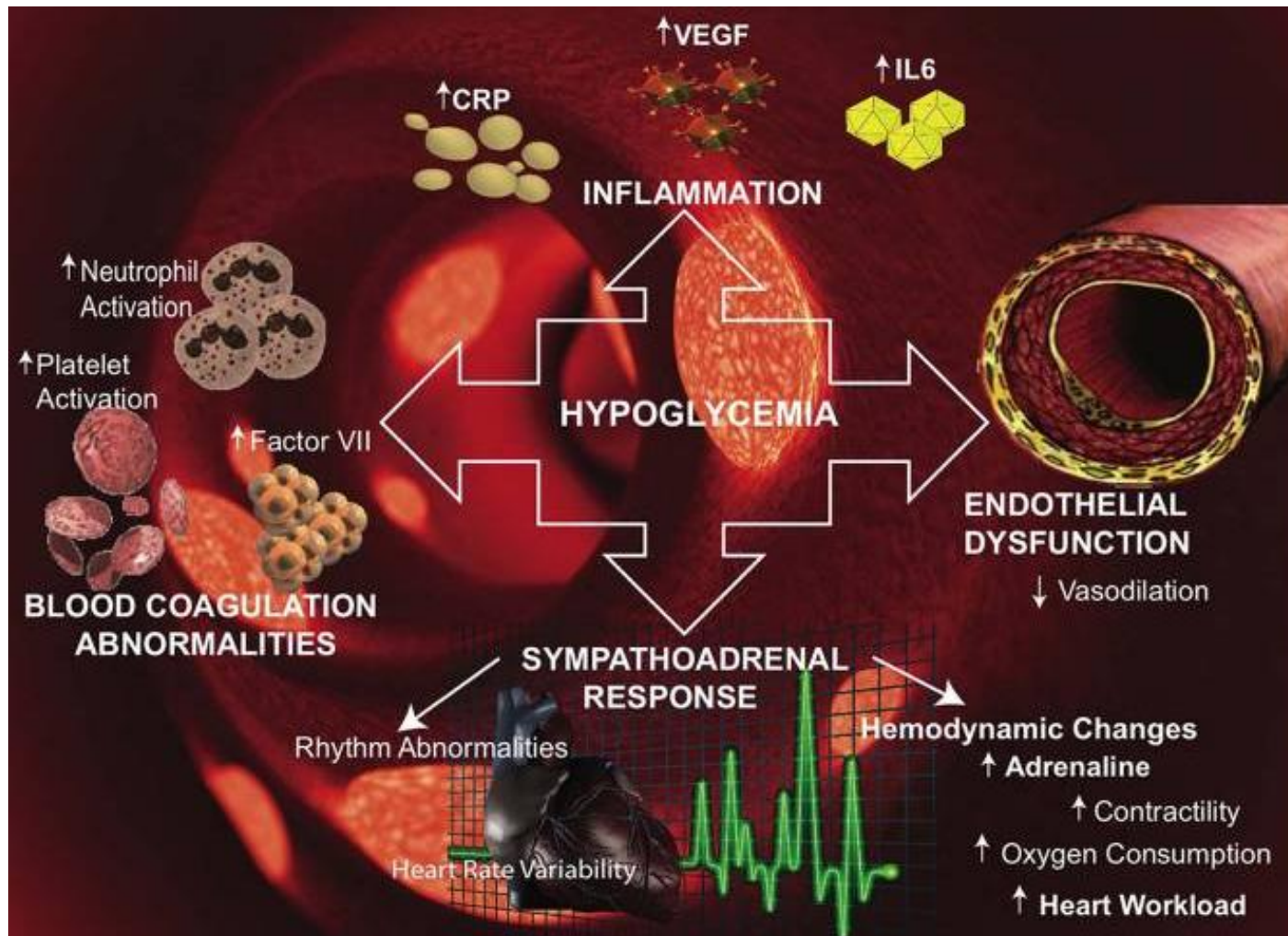
Διάρκεια του διαβήτη και υπογλυκαιμία: ένα πρόβλημα που μεταβάλλεται



Hypoglycemia and Diabetes: A Report of a Workgroup of the American Diabetes Association and The Endocrine Society

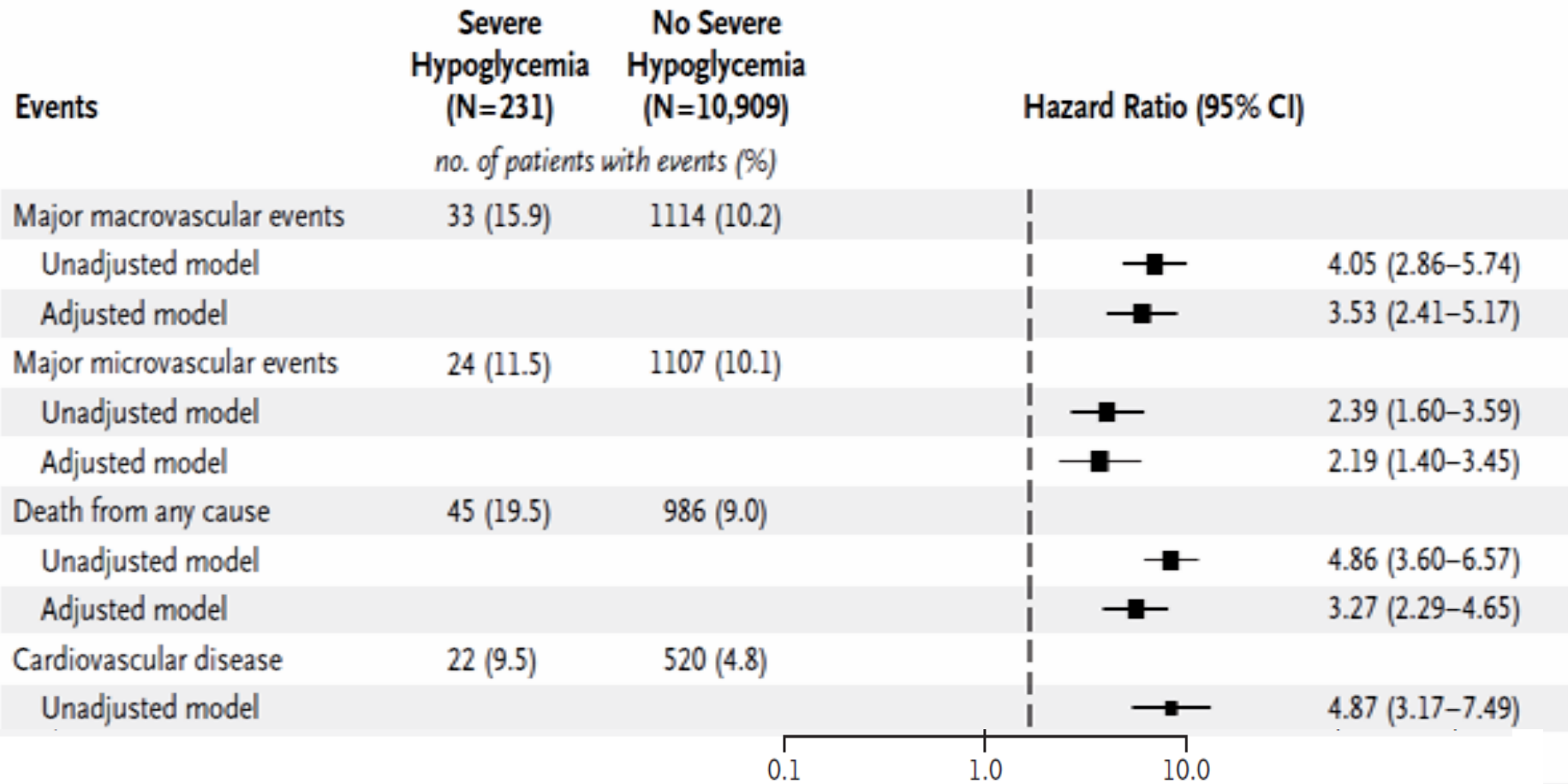
- 115-320 επεισόδια/100 pt.yrs στον τύπο 1
- 35-70 επεισόδια/100 pt.yrs στον τύπο 2
- Η θνητότητα στον τύπο 1 κυμαίνεται από 4-10% λόγω κυρίως κοιλιακών αρρυθμιών
- ACCORD, ADVANCE, VADT: «ένα επεισόδιο σοβαρής υπογλυκαιμίας αυξάνει τον κίνδυνο θνητότητας»
- VADT: «ένα πρόσφατο σοβαρό υπογλυκαιμικό επεισόδιο ήταν ο πιο σημαντικός ανεξάρτητος παράγοντας θανάτου στις επόμενες 90 ημέρες»

Παθοφυσιολογικές επιπτώσεις της υπογλυκαιμίας στο καρδιαγγειακό σύστημα



CRP, C-reactive protein; IL-6, interleukin 6; VEGF, vascular endothelial growth factor

Σοβαρή υπογλυκαιμία και ο κίνδυνος Αγγειακών συμβαμάτων και Θανάτου



Καρδιακή αρρυθμία και νυχτερινή υπογλυκαιμία στο ΣΔ τ1- the 'dead in bed' syndrome



Sinus bradycardia (31 beat

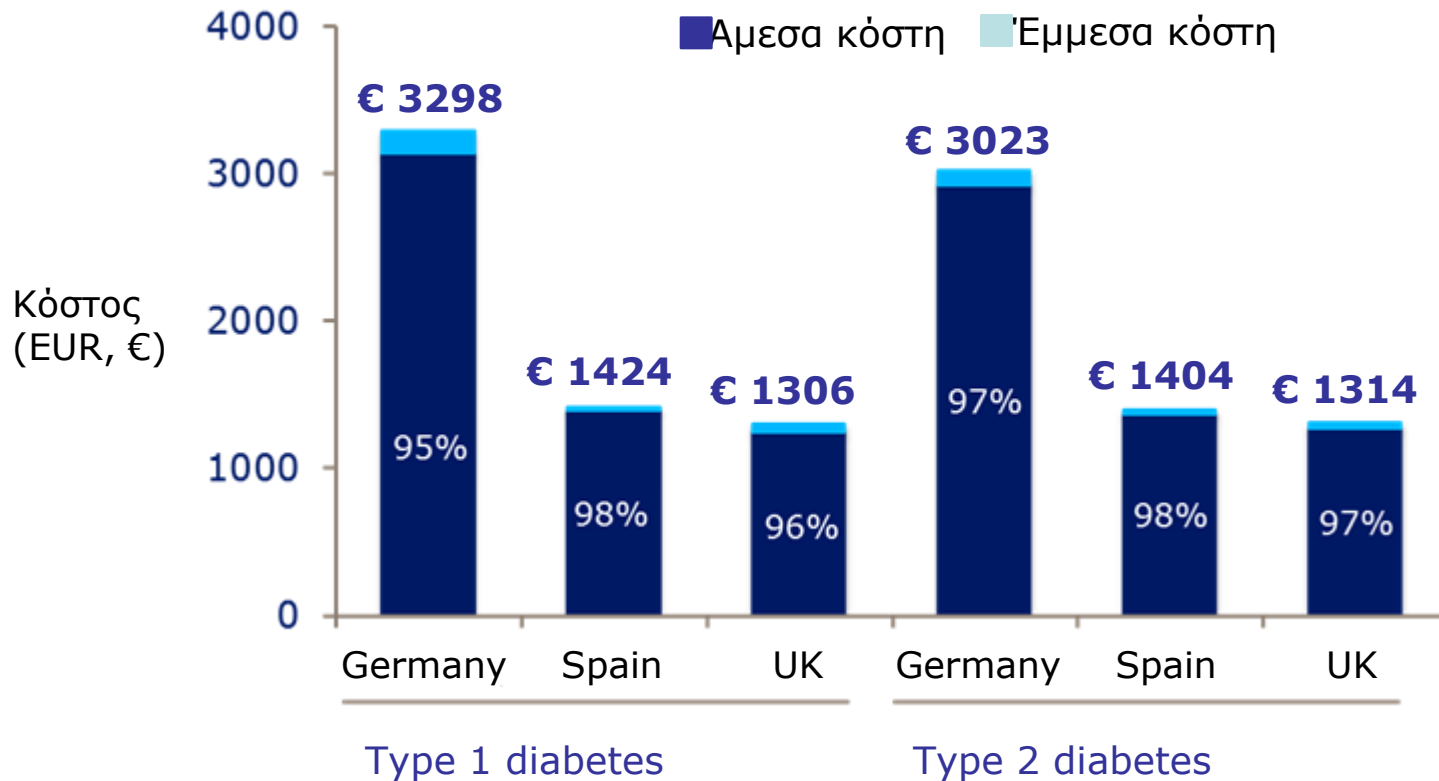


Variable P wave structure



Couplet of multifocal ventricular ectopic beats

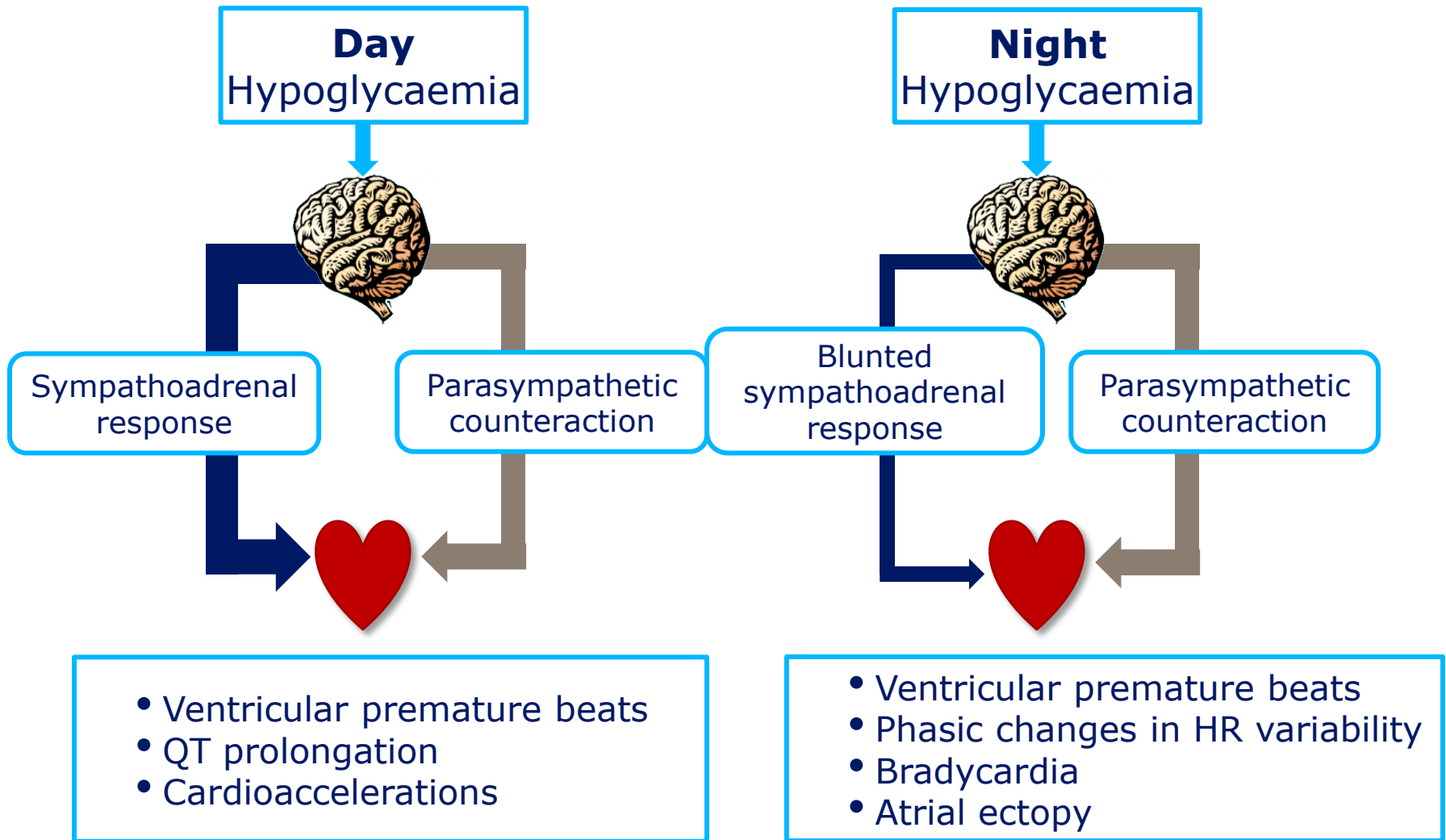
Η υπογλυκαιμία κοστίζει...



Total patient sample, n=639 (type 1 diabetes, n=319; type 2 diabetes, n=320)

Hammer et al. JME 2009;12:281-90

Proposed mechanisms for spontaneous hypoglycaemia-induced arrhythmias



Συμπεράσματα

- Η υπογλυκαιμία σχετίζεται με καρδιακές αρρυθμίες σε ασθενείς με ΣΔ2 και καρδιαγγειακό κίνδυνο
- Αλλαγές στον τόνο του αυτόνομου συστήματος και ανώμαλη επαναπόλωση συμβάλλουν σε αυτό
- Είναι συχνό φαινόμενο στο ΣΔ2 που υποδιαγιγνώσκεται
 - Ακόμα και σε γλυκαιμικό έλεγχο όχι τόσο επιθετικό όσο στις μελέτες
 - Θα πρέπει να ελαχιστοποιείται στους ασθενείς με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΥΠΟΓΛΥΚΑΙΜΙΑΣ



Σε ασθενή που επικοινωνεί

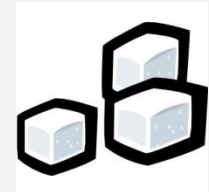
- Λήψη γλυκόζης από το στόμα (χυμός, δισκία) 15-20 g άμεσα και σε 15-20 min
- Λήψη κανονικού γεύματος επειδή η γλυκόζη διαρκεί περίπου 2 h

Σε ασθενή που δεν επικοινωνεί

- Χορήγηση 50 cc γλυκόζης 35% iv
- Γλυκαγόνη 1 mg im σε ΣΔ τύπου I (*δεν αποδίδει σε αλκοολικούς, ηλικιωμένους και άλλους με κενές αποθήκες γλυκογόνου/αργεί περισσότερο από iv γλυκόζη*)
- Θειαμίνη 100 mg iv σε αλκοολικούς (αποφυγή Wernicke εγκεφαλοπάθειας)

Examples of 15 g Simple Carbohydrate

- 15 g of glucose in the form of glucose tablets
- 15 mL (3 teaspoons) or 3 packets of sugar dissolved in water
- 175 mL (3/4 cup) of juice or regular soft drink
- 6 Lifesavers (1=2.5 g of carbohydrate)
- 15 mL (1 tablespoon) of honey



Hypo??

