

# Kuidas vältida hüpoglükeemiat?

Ingrid Reppo – TÜ Kliinikumi sisekliinik

Hirm hüpoglükeemia tekke ees suhkurtõvehaigetel on üks peamisi tegureid, mis takistab nende ravimisel hea glükeemilise kontrolli saavutamist. Suhkurtõve ravimiteks on Eestis kasutusel 7 ravimirühma: metformiin, DPP-4 inhibiitorid ehk gliptiinid, pioglitason, naatriumi-glükoosi kaastransportija ehk SGLT-2 (ingl *sodium/glucose cotransporter 2*) inhibiitorid, sulfonüüluurea preparaadid, glükagoonitaolise polüpeptiidi (GLP-1) agonistid ja insuliinid (1). Hüpoglükeemiat võivad neist potentsiaalselt põhjustada vaid sulfonüüluurea ja insuliin, kuid ravimite toimemehhanismi ning toime kestust ja hüpoglükeemia riski suurendavaid patsiendipoolseid riskitegureid tundes on ka nende preparaatide puhul edukalt võimalik hüpoglükeemiaid vältida või vähemalt nende esinemissagedust vähendada. Hüpoglükeemia riski adekvaatselt hinnates saab väikese hüpoglükeemiariskiga haiged aidata raviga kiiremini glükeemilisi eesmärkväärtusi saavutada ja suure hüpoglükeemiariskiga patsientide puhul asjakohaselt ettevaatlikumad olla – nii on vähemalt osaliselt võimalik seljatada diabeediravis kogu maailmas probleemiks olev ravi inertsus ehk põhjendamatu viivitamine ravi intensiivistamisega.

## MIS ON HÜPOGLÜKEEMIA?

Artiklis on käsitletud hüpoglükeemiat diabeediravi kontekstis ja sellisel juhul on alati tegemist iatrogenese hüpoglükeemiaga. Diabeedi korral mõistetakse hüpoglükeemia all kõiki väikseid veresuhkruväärtusi, mis võivad patsienti kahjustada. Ühte väärtust, mille alusel defineerida hüpoglükeemia, ei ole, kuna sõltuvalt glükeemilisest kontrollist

võivad hüpoglükeemia sümptomid avalduda väga erineva vere glükoosisalduse juures. Hüpoglükeemia klassifikatsioonis on võetud arvesse nii veresuhkru analüüsi tulemust kui ka hüpoglükeemia sümptomeid – mõlemad on olulised.

Suures plaanis võib hüpoglükeemia jagada kergeks ja raskeks, lähtudes sellest, kas patsient saab selle korrigeerimisega ise hakkama või on selleks vaja teiste inimeste abi.

2013. aastal avaldatud Ameerika diabeediassotsiatsiooni ja endokrinoloogiaseltsi konsensusdokumendis on jagatud hüpoglükeemia viieks alarühmaks:

- 1) raske – hüpoglükeemia korrigeerimiseks on vaja teiste inimeste abi;
- 2) sümptomaatiline – tüüpilised hüpoglükeemia sümptomid ja plasmaglükoos < 3,9 mmol/l;
- 3) asümptomaatiline – hüpoglükeemia sümptomid puuduvad ja plasmaglükoos < 3,9 mmol/l;
- 4) tõenäoline – tüüpilised hüpoglükeemia sümptomid, kuid glükoosisaldust veres ei ole võimalik teada saada;
- 5) pseudohüpoglükeemia – tüüpilised hüpoglükeemia sümptomid ja plasmaglükoos > 3,9 mmol/l (2).

Kuigi ühte hüpoglükeemiat defineerivat glükoosiväärtust ei ole, annab piiri tõmbamine 3,9 mmol/l juurde piisava ajaakna hüpoglükeemia korrigeerimiseks enne, kui tekivad tõsisemad tagajärjed, sest endogeenne insuliini tootmine surutakse maha juba plasmaglükoosi 4,6 mmol/l juures ja seisund, kus patsient ei pruugi oma seisundist enam aru saada ega adekvaatselt käituda, kujuneb 3 mmol/l väiksemate plasma glükoosiväärtuste juures, olles siiski küllaltki individuaalne (3).

## HÜPOGLÜKEEMIA ESINEMISSAGEDUS

Hüpoglükeemia esinemissagedusest on ammendavat ülevaadet väga keeruline saada, kuna hüpoglükeemia definitsioon on uurin-gutes erinev, uuritavate diabeedihaigete populatsioonid varieeruvad suurtes piirides nii patsientide vanuse, diabeedi kestuse, diabeedi tüsistuste ja kaasuvate haiguste esinemise kui ka kasutatavate ravimite, nende kombinatsioonide ning annuste poolest. Lisaks kipuvad patsiendid kergeid hüpoglükeemiaid mitte raporteerima. Raskemaid, teise inimese abi vajanud hüpoglükeemiaid mäletatakse umbes aasta ja nende esinemissagedusest on arusaadavalt parem ülevaade, kuid rasked hüpoglükeemiaid moodustavad vaid väikese, kuigi kõige ohtlikuma osa hüpoglükeemiast (3).

Hüpoglükeemia on 1. tüüpi diabeedi korral oluliselt sagedasem kui 2. tüüpi diabeedi korral, kuid uuringud on näidanud, et ka 2. tüüpi diabeediga haigete puhul on tegemist palju sagedamini esineva probleemiga kui pikka aega arvatud (4). See on seostatav rangemate ravieesmärkide, üha laialdasema insuliinide kasutamise ning samuti sellega, et diabeeti põdev rahvastikurühm vananeb ja haigus on neil pikema kestusega (5). Arvestades 2. tüüpi diabeediga patsientide suurt arvulist ülekaalu, on enamik hüpoglükeemiajuhte, millega töös kokku puutume, seotud 2. tüüpi diabeedi raviga. Ühendkuningriigis korraldatud hiljuti avaldatud retrospektiivne uuring näitab, et hüpoglükeemia tõttu hospitaliseerimised on küll absoluutarvudes pidevalt suurenenud, kuid suhetatuna diabeedihaigete üldarvu suurenemisega on hüpoglükeemia

tõttu hospitaliseerimised alates 2010. aastast vähenenud (6). Ilmselt peegeldab see nii võimalike ravi- valikute mitmekesistumist kui ka ravieesmärkide individualiseerimise fookusesse tõusmist.

## HÜPOGLÜKEEMIA TAGAJÄRJED

Hüpoglükeemia esinemine halvendab oluliselt patsientide elukvaliteeti. Sellega kaasnevad aistingud on ebameeldivad ja patsiendid kardavad neid. Hüpo- glükeemia seavad piiranguid tööelus ja vaba aja veetmisel, patsien- tide kognitiivsed võimed kahjustuvad ning pidevalt hüpoglükeemiaid vältides, korrigeerides ja ülekorrigee- rides tõuseb kehakaal, mis halvendab omakorda hea veresuhkrukontrolli saavutamise võimalusi.

Kui varem kardeti hüpoglüke- miaga seoses enim neuroloogilisi häireid, siis viimasel kümnendil aastal on enam tähelepanu pööratud kardiovaskulaarsetele toimetele. Suurtes juhuslikustatud uurin- gutes, kus võrreldi omavahel range- mate (glükohemoglobiin (HbA1c) 6,4–6,9%) ja vähem rangemate (HbA1c 7,3–8,5%) glükeemiliste eesmärkväärtusteni ravitud diabeedihaigeid, nähti, et agressiivsem ravi võib teatud juhtudel käia käsi- käes sagedasemate hüpoglüke- miate, väikeste ja suurte veresoonte kahjustuse tõttu tekkinud tüsistuste sagenemise (7–10) ning ka suurema suremusega (9).

Hüpoglükeemia tingib sümpato- adrenaalsüsteemi aktiveerumise, millega kaasneb hulk muutusi vere- ringes, vere hüübimissüsteemis ja südame-veresoonkonna elektrö- füsioloogilistes näitajates: südame- löögisagedus suureneb, süstoolne vererõhk tõuseb, diastoolne vere- rõhk langeb, tsentraalne vereõhk langeb, südamelöögimaht suureneb ja müokardi kontraktilsus suureneb (5, 11). Elektrokardiogrammil T-sakk lameneb või toimub T-saki inver- sioon, tekib ST-intervalli depres- sioon ja QT-intervalli pikenedamine (5). Ei ole imeks pandav, et sellised

muutused võivad piiratud kardio- vaskulaarse reserviga patsientidel viia müokardiisheemia, rütmihäirete ja kardiovaskulaarse äkksurmani, kuid hüpoglükeemia esinemine suurendab koronaarhaiguse tekke riski ka suure vaskulaarse riskiga patsientidel, kel seda varem diag- noositud ei ole (12).

Hüpoglükeemiaid võivad põhjus- tada närvisüsteemi ja ka südame- veresoonkonna häireid ja need mõjud võivad viia kukkumiste ja ka liiklusõnnetusteni, mistõttu on hästi korraldatud ja hüpoglükeemia- riski miinimumini viiv diabeediravi ka kõigi teiste ühiskonnaliikmete otsene huvi ning arsti ja patsiendi jagatud vastutus.

## KES ON HÜPOGLÜKEEMIAST ENIM OHUSTATUD?

Iatogeense hüpoglükeemia esine- mise esimeseks eelduseks on potent- siaalselt hüpoglükeemiat põhjustada võiva ravimi kasutamine. Diabeedi- ravimitest on monoteraapia korral hüpoglükeemia teke võimalik vaid sulfonüüluurea ja insuliini kasu- tamisel, kuid ravimeid optimaal- selt annustades ja hüpoglükeemia teisi riskitegureid arvestades on võimalik neid ohutult kasutada. Pealegi võib insuliinravi olla tüsis- tunud 2. tüüpi diabeedi korral ainus võimalik ravimeetod ning siis on eelkõige küsimus patsiendile sobi- vate ravieesmärkide valimises.

Mida pikem on diabeedistaaž, seda tõenäolisemalt on patsiendi raviskeemis sulfonüüluurea ja insu- liin (13). Ühtlasi tähendab see eaka- maid patsiente (13) ja endogeense insuliini produktsiooni progressee- ruvat vähenemist, mis muidu toimiks omamoodi puhvrina – eksogeense insuliini üledoseerimisel endogeense insuliini produktsioon väheneks. 2. tüüpi diabeedihaige insuliin- ravi alguses on hüpoglükeemia- risk võrreldav sulfonüüluureate kasutamise, kuid diabeedistaaži kasvades hüpoglükeemia risk suureneb ning on võrreldav haiguse algstaadiumis olevate 1. tüüpi diabeedihaigetega (14).

Neerufunktsiooni halvenemine tingib diabeediravimite aeglasema elimineerumise, samuti väheneb neerude panus glükoneogeneesi näol. Raskete hüpoglükeemia esinemissagedus suureneb juba mõõduka neerupuudulikkuse korral (eGFR < 60 ml / min / 1,73 m<sup>2</sup>) (15). Raskete hüpoglükeemia esinemise ja vähenenud kognitiivsete võimete vahel on ilmselt seos mõlemasuuna- line. 15 880 üle 65aastase diabeedihaigega uuringus oli dementsete osakaal 16%, üle 75aastaste patsien- tide seas 24% (16). Nende patsientide võime hüpoglükeemiat ära tunda ja sellele adekvaatselt reageerida on vähenenud.

Sageli kipuvad nimetatud tegurid koos esinema ning olema suurimaks probleemiks just eakatel pika diabeedi- distaažiga patsientidel. Hapraid eakaid ravides on potentsiaalselt hüpoglükeemiaid põhjustavaid ravi- meid kasutades mõistlik valida vähem ranged glükeemilised raviees- märgid (HbA1c > 7%, sõltuvalt eeldatavast elulemusest vahemikus 7–8,5%), sest rangest glükeemilisest kontrollist saadavat kasu ei pruugi patsient kunagi kogeda, samas kui hüpoglükeemiatega võib kaasneda oluline elukvaliteedi halvenemine ja eluea lühenemine. Taolist prag- maatilist ravieesmärkide indivi- dualiseerimist on soovitatud ka ravijuhendites (1, 17).

Sulfonüüluureate kasutamisel on soovitatav kasutada ravimite väikseid annuseid (kuni pool maksi- maalsest päevadoosist) ja ravimit manustada kord päevas – hommikul. Tavaliselt jätkub tabletravi koos insuliiniga, kuid lühitoimelise insu- liini või seguinsuliini raviskeemi lisamisel tuleks sulfonüüluurea preparaati ära jätta (1). Ka isutute patsientide puhul peaks sulfonüül- urea kasutamise võimalikkust põhjalikult kaaluma.

## KUIDAS HÜPOGLÜKEEMIA TUNDA JA RAVIDA?

Lisaks analüüsis nähtavale alarmee- rivalt väiksele veresuhkruväärtusele (< 3,9 mmol/l) peaksid patsiendid ja

nende lähedased teadma sagedasemaid hüpo-glükeemia sümptomideid (nälgjatunne, higistamine, südamepekslemine, käteväärin, hommikused peavalud, kõnehäire, ajataju muutused, emotsionaalne labiilsus) ning viise, kuidas hüpo-glükeemiat korrigeerida. Alla 3,9 mmol/l vere-suhkruväärtus ei vaja alati süsivesikutega korrigeerimist. Sõltuvalt olukorrast võib piisata kümnekonna minuti pärast korduvast veresuhkru mõõtmisest ja alles hüpo-glükeemia püsimisel või süvenemisel see korrigeerida.

Hüpo-glükeemia korrigeerimist tuleb alustada kiiresti imenduvate süsivesikutega ning jätkata aeglaselt imenduvate süsivesikutega. 10 g glükoosi suurendab täiskasvanu vere suhkrusisaldust umbes 2 mmol/l võrra. Täiskasvanule võiks anda korruga 15–20 g süsivesikuid. Eelistatud on glükoos nn puhtal kujul, kuna näiteks šokolaadis sisalduv rasv aeglustab glükoosi imendumist. Hästi sobivad hüpo-glükeemia korrigeerimiseks 3–5 glükoositabletti või suhkrutükki, klaas puuviljamahla või 1 pakk (25 g) glükoosigeeli. Teadvusel patsiendi puhul on ka haigla tingimustes eelistatud suukaudne süsivesikute tarbimine. Teadvushäire puhul on veenitöö olemasolu korral esimene valik glükoosi veenisisesi manustamine (10–15 minuti jooksul 75 ml 20% glükoosi või 150 ml 10% glükoosi), kontsentreeritumaid glükoosilahuseid (40%) tuleks ekstravasatsiooni korral tekkiva koekahjustuse ohu tõttu perifeersesse veeni mitte manustada.

Kui glükoosi veenisisesene manustamine ei ole teadvushäirega patsiendile võimalik, siis tuleks insuliinravil täiskasvanud diabeedihäigele manustada glükagooni (1 mg naha alla või lihasesse). Oluline on esimesel võimalusel tarvitada aeglaselt imenduvaid süsivesikuid ning teada, et glükagoon ei pruugi olla

efektiivne hiljuti alkoholi tarvitanud ja maksahaigusega patsientidel.

On oluline, et patsient teaks, milliseid diabeediravimeid ta kasutab, nende annuseid, õiget manustamisaega ja -viisi ning ravimi võimalikke kõrvaltoimeid. Patsientidele tuleks õpetada, kuidas hüpo-glükeemia korral käituda ja milliste ravimite annuseid tuleks hüpo-glükeemiate korral esimeses järjekorras vähendada või milliste ravimite kasutamine lõpetada. Patsiendid peaksid teadma, kuidas toimida vahelejäädud toidukordade ja tavapärasest suurema füüsilise koormuse korral, ning mõistma diabeedipäeviku pidamise olulisust. Diabeedipäevik annab vastuvõtul kiire ülevaate hüpo-glükeemiatest ja nende võimalikest põhjustest, tõmbab arstide tähelepanu probleemile ja kutsub sellele lahendusi otsima – vajaduse korral ravieesmäärke ja raviskeemi korrigeerima.

### KOKKIVÕTE

Selleks et hüpo-glükeemia tekiks, on enamasti vaja, et täidetud oleks korruga mitu eeldust. Kui raviskeemis on hüpo-glükeemiat põhjustada võivad ravimid, aga ravieesmärgid ei ole kuigi ranged või haigus on vähe kestnud, siis enamasti hüpo-glükeemiat ei teki. Kui on ranged eesmärgid, aga patsiendi ravige selliste ravimitega, mis ei saa oma toimemehhanismist tulenevalt põhjustada hüpo-glükeemiaid, siis ei saa hüpo-glükeemia tekkida ka juhul, kui meie eesmärk on saavutada normoglükeemia. Kui need kaks – hüpo-glükeemiat põhjustada võivad ravimid ja ambitsioonikad ravieesmärgid – ühe patsiendi puhul kokku saavad, on risk hüpo-glükeemia kujunemiseks oluliselt suurem. Lisaks suurendavad riski patsiendi vanem iga, neerupuudulikkuse esinemine, diabeedi pikem kestus, dementsus, mitme raske kaasuva haiguse esine-

mine ja varasemad rasked hüpo-glükeemiad. Diabeet ja diabeedi ravi on pidevas muutumises olevad pikaajalised protsessid, kus tuleb varem langetatud raviotsused ikka ja jälle üle vaadata ning vajaduse korral uuele olukorrale kohandada. Nii toimides peaks olema suurem osa hüpo-glükeemiaid välditavad.

### KIRJANDUS

1. Ambos A, Raie E, Kiudma T, et al. 2. tüüpi diabeedi Eesti ravijuhend 2016. Eesti Arst 2016;97:465–73.
2. Seaquist ER, Anderson J, Childs B, 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.
3. Zammitt NN, Frier BM. Hypoglycemia in type 2 diabetes: Pathophysiology, frequency, and effects of different treatment modalities. Diabetes Care 2005;28:2948–61.
4. Donnelly LA, Morris AD, Frier BM, et al. Frequency and predictors of hypoglycaemia in Type 1 and insulin-treated Type 2 diabetes: a population-based study. Diabet Med England 2005;22:749–55.
5. Frier BM. Hypoglycaemia in diabetes mellitus: epidemiology and clinical implications. Nat Rev Endocrinol 2014;10:711–22.
6. Zaccardi F, Davies MJ, Dhalwani NN, et al. Trends in hospital admissions for hypoglycaemia in England: a retrospective, observational study. Lancet Diabetes Endocrinol 2016;4:677–85.
7. Zoungas S, Patel A, Chalmers J, et al. Severe hypoglycemia and risks of vascular events and death. N Engl J Med 2010;363:1410–8.
8. The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. 2008;358:2560–72.
9. Group TA to CCR in DS. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. 2008;358:2545–59.
10. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. NEJM 2009;360:129–39.
11. Connelly KA, Yan AT, Leiter LA, Bhatt DL, Verma S. Cardiovascular implications of hypoglycemia in diabetes mellitus. Circulation 2015;132:2345–50.
12. Leong A, Berkowitz SA, Triant VA, et al. Hypoglycemia in diabetes mellitus as a coronary artery disease risk factor in patients at elevated vascular risk. J Clin Endocrinol Metab 2015;101:201513169.
13. Huang ES, Laiteerapong N, Liu JY, John PM, Moffet HH, Karter AJ. Rates of complications and mortality in older patients with diabetes mellitus: the diabetes and aging study. JAMA Intern Med 2014;174:251–8.
14. Hypoglycaemia UK, Group S. Risk of hypoglycaemia in types 1 and 2 diabetes: effects of treatment modalities and their duration. Diabetologia 2007;50:1140–7.
15. Davis TME, Brown SGA, Jacobs IG, Bulsara M, Bruce DG, Davis WA. Determinants of severe hypoglycemia complicating type 2 diabetes: the fremantle diabetes study. J Clin Endocrinol Metab 2010;95:2240–7.
16. Thorpe CT, Gellad WF, Good CB. Tight glycemic control and use of hypoglycemic medications in older veterans with type 2 diabetes and comorbid dementia. Diabetes Care 2015;38:588–95.
17. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care 2015;38:140–9.