



UNIwersytet
MEDYCZNY
W ŁÓDZI

Wydział Lekarski

Katarzyna Czyżewska

Nieświadomość hipoglikemii u pacjentów z cukrzycą typu 1

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych

Promotor pracy

Prof. dr hab. n. med. Agnieszka Szadkowska

Łódź 2021

STRESZCZENIE

Cukrzyca typu 1 jest spowodowana nieodwracalnym zniszczeniem komórek beta trzustki, co prowadzi do zaburzeń sekrecji endogennej insuliny. Celem leczenia cukrzycy jest wyrównanie zaburzeń gospodarki węglowodanowej, a tym samym zapobieganie ostrym i przewlekłym powikłaniom choroby. Ważne jest również zapewnienie osobom chorym jak najlepszej jakości życia. Leczenie cukrzycy typu 1 obejmuje: stałą substytucję insuliny, kontrolę wartości glikemii, zdrowy sposób odżywiania z obliczaniem ilości spożytych węglowodanów i kilokalorii, aktywność fizyczną i edukację zdrowotną.

Hipoglikemia jest najczęściej występującym ostrym powikłaniem u pacjentów z cukrzycą typu 1 i pozostaje jedną z najczęstszych pojedynczych przeszkód w uzyskaniu dobrego wyrównania metabolicznego choroby. Objawy podmiotowe i przedmiotowe hipoglikemii są spowodowane początkowo aktywacją autonomicznego układu nerwowego. Następnie dołączają się objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego.

Częstość występowania ciężkiej hipoglikemii wynosi od 0,3 do 2,6 przypadków na pacjenta na rok i dotyczy 13%–46% chorych z cukrzycą typu 1. Liczba epizodów ciężkiej hipoglikemii i liczba pacjentów, u których występuje to powikłanie, wzrastają wraz z czasem trwania choroby.

Zmniejszenie liczby incydentów hipoglikemii wymaga dokładnego poznania czynników ryzyka wystąpienia niedocukrzenia. Czynnikiem, który w znaczący sposób zwiększa ryzyko hipoglikemii, jest nieświadomość hipoglikemii. Według zaleceń PTD od roku 2017 nieświadomość hipoglikemii określana jest jako nieodczuwanie patologicznie niskich (< 70 mg/dl, tj. < 3,9 mmol/l) wartości glikemii. Nieświadomość hipoglikemii (Impaired awareness of hypoglycemia, IAH) wiąże się z osłabieniem hormonalnej odpowiedzi przeciwregulacyjnej na hipoglikemię. W związku z tym IAH powoduje niewłaściwe reakcje behawioralne i fizjologiczne w celu przywrócenia prawidłowego stężenia glukozy we krwi, co powoduje, że pacjenci są częściej i silniej narażeni na skutki hipoglikemii. Ponadto zwiększona niedawna i nawracająca ekspozycja na hipoglikemię prowadzi do dalszego upośledzenia świadomości odczuwania hipoglikemii. Z tego powodu rozpoznanie i ocena IAH ma istotne znaczenie dla odpowiedniego leczenia, zachowania i edukacji.

Celem niniejszej pracy było:

1. Określenie częstości występowania nieświadomości hipoglikemii u pacjentów z cukrzycą typu 1.

2. Ocena czynników wpływających na występowanie nieświadomości hipoglikemii.
3. Porównanie częstości ciężkich hipoglikemii w grupach osób z prawidłowym odczuwaniem objawów hipoglikemii i z jej nieświadomością.
4. Porównanie częstości występowania hipoglikemii stwierdzanej na podstawie ciągłego monitorowania glikemii u chorych z prawidłowym odczuwaniem objawów hipoglikemii i z jej nieświadomością.
5. Ocena wpływu szkolenia i treningu w zakresie poprawy uświadamiania hipoglikemii u pacjentów z cukrzycą typu 1 z nieświadomością hipoglikemii.

Badaniem objęto pacjentów z cukrzycą typu 1 w przedziale wiekowym 18–40 lat będących pod stałą opieką poradni diabetologicznej. Pacjenci leczeni byli metodą funkcjonalnej intensywnej insulinoterapii (wielokrotne wstrzyknięcia insuliny lub ciągły podskórny wlew insuliny przy użyciu osobistej pompy insulinowej). Badanie przeprowadzono u 245 pacjentów spełniających kryteria badania. U wszystkich pacjentów zakwalifikowanych do udziału w projekcie na pierwszej wizycie przeprowadzono wywiad dotyczący danych społeczno-demograficznych oraz wywiad dotyczący występowania ciężkich hipoglikemii w ciągu ostatnich 12 miesięcy (kwestionariusze własne). Ocenę występowania nieświadomości hipoglikemii przeprowadzono metodą pośrednią z użyciem dwóch kwestionariuszy: Clarke’a i Golda. Dane kliniczne pacjentów uzyskano z dokumentacji poradnianej. Odczytanie oraz analizę wyników pomiarów glikemii z pamięci glukometrów wykonano przy pomocy przeznaczonych do tego programów komputerowych. Oceniono również wiedzę pacjentów z zakresu hipoglikemii.

Kolejnym etapem badania było wyłonienie grupy pacjentów ze świadomością hipoglikemii oraz nieświadomych hipoglikemii w celu oceny częstości występowania hipoglikemii przy zastawianiu systemu ciągłego pomiaru glikemii. Zastosowano retrospektywną metodę pomiaru – iPro2 (Medtronic, USA).

Drugą część pracy stanowiło badanie interwencyjne przeprowadzone w grupie pacjentów ze stwierdzoną nieświadomością hipoglikemii. Do grupy interwencyjnej włączono pacjentów z nieświadomością hipoglikemii potwierdzoną wynikiem obu kwestionariuszy. Interwencja obejmowała przeprowadzenie edukacji i treningu w zakresie odczuwania objawów hipoglikemii. W przeprowadzonym szkoleniu szczególną uwagę zwrócono na neuroglikopeniczne objawy hipoglikemii, które utrzymują się nawet przy osłabionych reakcjach wegetatywnych. Podjęto próbę nauczania pacjenta dostrzegania indywidualnych, bardzo

różnorodnych objawów niedocukrzenia. W edukacji podkreślono istotną rolę innych czynników mających wpływ na redukcję występowania nieświadomości hipoglikemii takich jak: zmiana trybu życia pacjenta, odpowiednio prowadzona samokontrola, osiąganie poziomów glikemii powyżej ryzyka biochemicznej hipoglikemii, częste wizyty u lekarza. W tym badaniu nie przewidziano grupy kontrolnej.

Po 12 miesiącach od przeprowadzenia treningu odczuwania hipoglikemii pacjenci ponownie wypełnili test wiedzy o hipoglikemii oraz oba kwestionariusze dotyczące nieświadomości hipoglikemii. Ponownie zebrano od pacjentów informację o liczbie ciężkich hipoglikemii, które wystąpiły w ciągu minionego roku. Z dokumentacji medycznej zebrano również dane na temat wartości HbA1c z 12 miesięcy od rozpoczęcia interwencji. Zebrane dane poddano analizie statystycznej.

W badanej grupie było 139 mężczyzn i 106 kobiet. Wiek pacjentów wahał się od 18 do 37,5 lat. Mediana wieku zachorowania na cukrzycę wyniosła 10,6 roku. Czas trwania cukrzycy typu 1 wynosił od 2,1 do 32,2 roku. Wszyscy pacjenci leczeni byli metodą intensywnej funkcjonalnej insulinoterapii poprzez wielokrotne wstrzyknięcia insuliny lub przy użyciu osobistej pompy insulinowej. Wszyscy badani leczeni przy pomocy pompy otrzymywali analogi szybko działające. Pacjenci stosujący metodę MDI byli leczeni głównie analogami szybko działającymi. Większość z nich używała insuliny ludzkiej NPH jako insuliny bazowej. Średnia wartość HbA1c z roku poprzedzającego rozpoczęcie badania wynosiła w badanej grupie 7,2%, natomiast w momencie rozpoczęcia badania – 7,1%.

Na podstawie przeprowadzonych badań występowanie nieświadomości hipoglikemii odnotowano u 69 pacjentów (28,2%) na podstawie kwestionariusza Golda oraz u 61 pacjentów (24,9%) na podstawie kwestionariusza Clarke'a. U 13,5% chorych rozpoznano IAH wg obu kryteriów, zaś 39,6% pacjentów nie spełniało kryteriów IAH wg żadnego z zastosowanych kryteriów. W badaniu zaobserwowano niezbyt silną dodatnią korelację między wynikami uzyskanymi przy użyciu kwestionariusza Clarke'a i Golda w rozpoznawaniu IAH ($r = 0,37$; $p < 0,0001$). U pacjentów z IAH wg obu kryteriów odnotowano starszy wiek oraz dłuższy czas trwania cukrzycy. Wyższy procent hipoglikemii oraz ciężkich hipoglikemii stwierdzono u pacjentów z IAH zarówno wg kryteriów Clarke'a, jak i Golda. Poza tym IAH wg kryteriów Golda częściej występowała u kobiet. Nie odnotowano różnicy w zakresie czasu trwania choroby między pacjentami z IAH i bez niej wg kryteriów Golda. Przy ocenie IAH wg kryteriów Clarke'a nie stwierdzono różnic pomiędzy płciami, ale pacjenci z IAH byli starsi, a czas trwania u nich

cukrzycy był dłuższy. U pacjentów z IAH wg obu kryteriów odnotowano starszy wiek oraz dłuższy czas trwania choroby w porównaniu do osób bez IAH.

Częstość występowania hipoglikemii stwierdzanej na podstawie retrospektywnego ciągłego monitorowania glikemii nie różniła się istotnie między grupą pacjentów z prawidłowym odczuwaniem objawów hipoglikemii i jej nieświadomością.

Interwencja terapeutyczna w grupie pacjentów z IAH obejmowała przeprowadzenie edukacji i treningu. Trening w zakresie uświadamiania hipoglikemii przeprowadzono u 32 badanych, spośród których 24 doświadczyło przynajmniej jednego epizodu ciężkiej hipoglikemii w ciągu roku poprzedzającego badanie. Wpływ treningu na poprawę odczuwania świadomości hipoglikemii oceniano z wykorzystaniem kwestionariusza Clarke'a i Golda. Po treningu odnotowano istotną poprawę świadomości hipoglikemii u 10 osób wg skali Clarke'a oraz u 9 pacjentów wg skali Golda. Osoby, które odzyskały świadomość hipoglikemii wg kryteriów Clarke'a zgłosiły w ciągu roku po treningu istotnie niższą liczbę ciężkich niedocukrzeń. Równocześnie nie odnotowano istotnej zmiany rocznej średniej HbA1c. Należy podkreślić, że mimo niewielkiej liczby objętych interwencją chorych (32 osoby) w badanej grupie odnotowano istotną statystycznie poprawę świadomości hipoglikemii wg kryteriów Golda i wg Clarke'a oraz redukcję liczby ciężkich hipoglikemii zgłaszanych w ciągu roku obserwacji.

Na podstawie analizy zebranego materiału wyciągnięto następujące wnioski:

1. U co czwartego pacjenta z cukrzycą typu 1 występują zaburzenia odczuwania hipoglikemii.
2. Występowanie nieświadomości hipoglikemii związane jest z dłuższym czasem trwania choroby oraz starszym wiekiem pacjentów.
3. Wśród pacjentów z IAH w porównaniu z pacjentami bez nieświadomości hipoglikemii zaobserwowano wyższą liczbę ciężkich niedocukrzeń oraz wyższy odsetek pacjentów zgłaszających wystąpienie ciężkiej hipoglikemii.
4. Częstość występowania hipoglikemii stwierdzanych na podstawie ciągłego monitorowania glikemii nie różniła się istotnie między grupą pacjentów z prawidłowym odczuwaniem objawów hipoglikemii i jej nieświadomością.

Po przeprowadzeniu treningu odczuwania hipoglikemii u chorych na cukrzycę typu 1 z nieświadomością hipoglikemii odnotowano istotną poprawę świadomości hipoglikemii oraz redukcję liczby ciężkich hipoglikemii.

SUMMARY

Type 1 diabetes is caused by irreversible destruction of pancreatic beta-cells leading to impaired endogenous insulin secretion.

The aim of diabetes treatment is to control metabolic disturbances and thus to prevent acute and chronic complications of the disease. It is also important to provide patients with the best possible quality of life. Treatment of type 1 diabetes includes: continuous insulin replacement, control of blood glucose levels, healthy diet with calculation of carbohydrate and calorie intake, physical activity and health education.

Hypoglycaemia is the most common acute complication in patients with type 1 diabetes and remains one of the most common single obstacles to achieving good metabolic control of the disease. Signs and symptoms of hypoglycaemia are initially caused by activation of the autonomic nervous system. They are followed by symptoms of the central nervous system.

The incidence of severe hypoglycaemia ranges from 0.3 to 2.6 cases per patient per year and affects 13-46% of patients with type 1 diabetes. The number of episodes of severe hypoglycaemia and the number of patients who develop this complication increase with the duration of the disease.

Reducing the number of hypoglycaemic episodes requires a thorough understanding of hypoglycaemia risk factors.

A factor that significantly increases the risk of hypoglycaemia is impaired awareness of hypoglycaemia (IAH). According to Polish Diabetes Society recommendations from 2017, impaired awareness of hypoglycaemia is defined as a failure to feel pathologically low (< 70 mg/dl, i.e. < 3.9 mmol/l) blood glucose values. IAH is associated with an impaired hormonal counterregulatory response to hypoglycaemia. Consequently, IAH results in inappropriate behavioural and physiological reactions in order to restore blood glucose levels, which in turn, makes patients more frequently and severely exposed to effects of hypoglycaemia. Furthermore, increased recent and recurrent exposure to hypoglycaemia leads to further impairment of awareness of hypoglycaemia. Therefore, detection and assessment of IAH is important for appropriate treatment, behaviour and education.

The aims of this study were to:

1. to determine the prevalence of impaired awareness of hypoglycaemia in patients with type 1 diabetes,

2. to evaluate factors influencing the occurrence of impaired awareness of hypoglycaemia,
3. to compare the frequency of severe hypoglycaemia in groups of patients with normal perception of hypoglycaemic symptoms and with impaired awareness of hypoglycaemia,
4. to compare the frequency of hypoglycaemia, detected by continuous glucose monitoring in patients with normal perception of hypoglycaemic symptoms and with impaired awareness of hypoglycaemia,
5. to evaluate the effect of training and coaching in improving hypoglycaemia awareness in type 1 diabetic patients with impaired awareness of hypoglycaemia.

Patients with type 1 diabetes mellitus, aged 18–40 years, being under regular care of the Diabetes Outpatient Clinic were included in the study. The patients were treated with functional intensive insulin therapy (multiple insulin injections or continuous subcutaneous insulin infusion using a personal insulin pump). The study was conducted in 245 patients who met the study criteria. All the patients who had been qualified for the project were on the first visit interviewed on socio-demographic data and their history of severe hypoglycaemia in the last 12 months (the author's own questionnaires). The prevalence of impaired awareness of hypoglycaemia was assessed using the indirect method with the application of Clark and Gold questionnaires. Clinical data of patients who participated in the study were obtained from outpatient clinic records. Glycaemia measurements were uploaded from blood glucose meters and their results were analysed using dedicated computer programmes. Patients' knowledge of hypoglycaemia was also assessed.

The next stage of the study was to select a group of patients with awareness of hypoglycaemia and those unaware of hypoglycaemia in order to assess the incidence of hypoglycaemia and glycaemic variability using a continuous glucose monitoring system. The retrospective measurement method, iPro2 (Medtronic, US) was used.

The second part of the work included an intervention study was conducted in a group of patients diagnosed with impaired awareness of hypoglycaemia. Patients with IAH, confirmed by the results of both questionnaires, were included in the intervention group. The intervention involved providing education and training on how to perceive symptoms of hypoglycaemia. The training focused in particular on neuroglycopenic symptoms of hypoglycaemia, which persist even when vegetative responses are impaired. An attempt was

made to teach the patient to recognise individual, highly variable symptoms of hypoglycaemia. The educational part emphasised the important role of other factors in reducing the incidence of impaired awareness of hypoglycaemia, such as changes in the patient's lifestyle, appropriately managed self-monitoring, achieving blood glucose levels above the risk of biochemical hypoglycaemia, and frequent visits to the clinic. No control group was created in this study.

Twelve months after the training, patients again completed the hypoglycaemia knowledge test and both impaired awareness of hypoglycaemia questionnaires. Information was again collected from the patients on the number of severe hypoglycaemic episodes that had occurred in the past year. Data on HbA1c levels for 12 months after the intervention were also obtained from medical records. The collected data were subject to a statistical analysis.

The study group included 139 men and 106 women. The age of the patients ranged from 18 to 37.5 years. The median age of onset of diabetes was 10.6 years. The duration of type 1 diabetes ranged from 2.1 to 32.2 years. All the patients were treated with intensive functional insulin therapy: multiple insulin injections or with the use of a personal insulin pump. All the subjects treated with the insulin pump received rapid-acting analogues. Multiple daily injections (MDI) patients were mainly treated with rapid-acting analogues. Most of them used Neutral Protamine Hagedorn (NPH) as basal insulin.

The mean HbA1c level, determined in the year before the study, was 7.2% in the study group and 7.1% upon the commencement of the study.

Impaired awareness of hypoglycaemia was noted in 69 (28.2%) patients on the basis of the Gold's questionnaire, and in 61 (24.9%) patients on the basis of the Clarke's questionnaire. 13.5% of patients were diagnosed with IAH according to both the criteria, while 39.6% of the patients did not demonstrate IAH according to either of the two applied criteria. The author of the study noted a slight positive correlation between Clarke and Gold questionnaire scores in the diagnosis of IAH ($r = 0.37$; $p < 0.0001$). Patients with IAH according to both criteria were older and the duration of diabetes was longer. A higher percentage of hypoglycaemia and severe hypoglycaemia was found in patients with IAH according to both Clarke and Gold criteria. Besides, IAH according to Gold's criteria was more often diagnosed in women. There was no difference in terms of disease duration between patients with and without IAH according to Gold's criteria. In contrast, patients with and without IAH according to Clarke's criteria did not differ in gender, but patients with IAH according to Clarke's criteria were older

and had a longer duration of diabetes. Patients with IAH according to both criteria were older and had a longer duration of the disease.

The incidence of hypoglycaemia, detected by retrospective continuous glycaemia monitoring, was not significantly different between the group of patients with normal perception of hypoglycaemia symptoms and impaired awareness of hypoglycaemia. The therapeutic intervention in the IAH patient group included the provision of education and training. Hypoglycaemia awareness training was conducted in 32 subjects, 24 of whom had experienced at least one episode of severe hypoglycaemia during the year preceding the study. The effect of training on improving hypoglycaemia awareness was assessed using the Clarke and Gold questionnaires. According to the Clarke scale, a significant improvement in hypoglycaemia awareness was noted in the study group. Besides, 10 participants appeared to demonstrate restored hypoglycaemia awareness after the training. Also according to Gold's scale, a significant improvement in hypoglycaemia awareness was noted in the study group. In addition, 9 patients (52.9%) demonstrated a restoration of hypoglycaemia awareness after the training. Those who regained hypoglycaemia awareness according to Clarke's criteria, reported a significantly lower number of severe hypoglycaemic events within the year following the training. There was no significant change in the annual mean HbA1c level during the year after the hypoglycaemia awareness training. It should be pointed out that despite the small number of patients (32) included in the intervention, a statistically significant improvement in hypoglycaemia awareness, according to both Gold's and Clarke's criteria in the study group and a reduced number of severe hypoglycaemia cases were reported during the year following the training.

The following conclusions were drawn on the base of an analysis of the collected material:

1. one in four patients with type 1 diabetes has impaired perception of hypoglycaemia,
2. the occurrence of impaired awareness of hypoglycaemia is related to the longer duration of disease and older age of patients.
3. patients with IAH compared to patients without IAH demonstrated a higher incidence of severe episodes of hypoglycaemia; besides, a higher percentage of patients reported the occurrence of severe episodes of hypoglycaemia,
4. the incidence of hypoglycaemia, detected by continuous glucose monitoring, was not significantly different between the group of patients with normal perception of hypoglycaemia and impaired awareness of hypoglycaemia,

5. after conducting the hypoglycaemia training in type 1 diabetes patients with IAH, a significant improvement in hypoglycaemia awareness and a reduced number of severe hypoglycaemia episodes were observed.

