

Joakim Bragd, leg läkare, ST-läkare, medicinkliniken, Danderyds sjukhus (joakim.bragd@med.ds.sll.se)

Per Oskarsson, med dr, överläkare, kliniken för akut internmedicin, Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge

Ulf Adamson, professor, medicinkliniken, Danderyds sjukhus

Per-Eric Lins, professor, medicinkliniken, Danderyds sjukhus

Tillbud av allvarlig hypoglykemi – ökande problem vid diabetes typ 1

II Hypoglykemi är den vanligaste komplikationen till insulinbehandling, och det är också det »diabetesrelaterade problem« som patienter med typ 1-diabetes känner störst oro inför [1]. Det kan synas vara paradoxalt att ju mer man eftersträvar att uppnå en strikt glukoskontroll, och därmed bättre prognos för patienten, desto större är risken att patienten drabbas av tillbud av allvarlig hypoglykemi.

Detta illustrerades tydligt i den amerikanska studien DCCT (Diabetes Control and Complications Trial), där risken för allvarliga tillbud påvisades öka trefaldigt i den intensivbehandlade gruppen i ett kurvilineärt samband mellan HbA_{1c} och incidens av allvarlig hypoglykemi [2]. Man fann i samma studie att hälften av alla allvarliga tillbud av hypoglykemi inträffade under natten och att en tredjedel av hypoglykemiattackerna dagtid inte förgicks av några varningssymtom, »unawareness of hypoglycaemia« eller »hypoglykemisk omedvetenhet« (Fakta 1). Vidare analyser av DCCT-studien påvisade att kända riskfaktorer för allvarlig hypoglykemi, såsom tidigare tillbud av allvarlig hypoglykemi, lång diabetesduration, hög insulinindos, »lågt« HbA_{1c} och sjunkande HbA_{1c} tillsammans förklarade endast 8,5 procent av variansen för allvarliga hypoglykemitillbud [3].

Andra studier har till denna lista av riskfaktorer adderat njurinsufficiens [4], bruk av alkohol och icke-selektiva beta-receptorblockerare [5] samt total avsaknad av betacellsfunktion mätt som C-peptid i plasma [6]. Nyligen har man också hos barn och ungdomar med diabetes påvisat förhöjda cirkulerande nivåer av angiotensin converting enzyme hos dem med benägenhet för allvarlig hypoglykemi och därmed fört fram frågan huruvida genetiska faktorer kan ha betydelse i sammanhanget [7]. Värdet av dylika analyser i klinisk praxis vid behandling av typ 1-diabetes har dock ännu inte klarlagts [8].

God glukoskontroll avgör prognosen

Det är idag ett väl etablerat faktum att god glukoskontroll är av avgörande betydelse för prognosen hos patienter med insulinkrävande diabetes [2, 9]. Med hjälp av moderna insulinanaloger [10] och insulinpumpar [11] förväntas ett större antal patienter med typ 1-diabetes kunna uppnå angivna mål för metabol kontroll än vad som till dags dato framgår av vårt svenska Nationella diabetesregistret. I processen att optimera terapin för dessa patienter är det nödvändigt att bevara hög vaksamhet visavi tillbud av allvarlig hypoglykemi. För att minimera denna risk är det dessutom viktigt att dels förbättra identifieringen av individer med stor risk för allvarlig hy-

Sammanfattat



Med lång duration av diabetesjukdomen ökar risken att drabbas av allvarliga tillbud av hypoglykemi.

Lågt HbA_{1c} och hypoglykemisk omedvetenhet är riskfaktorer för allvarliga tillbud av hypoglykemi.

I en 14-årsuppföljning av en grupp typ 1-diabetiker påvisades en prevalensökning på över 50 procent av allvarliga tillbud av hypoglykemi, trots att många patienter testade blodsocker dagligen och trots att många tillämpade flerdosregim.

poglykemi, dels upptäcka och om möjligt motverka uppkomsten av hypoglykemisk omedvetenhet. Det är därtill angeläget att utveckla tillförlitliga biokemiska övervakningsmetoder, som även är användbara nattetid och under sömn, för att upptäcka hotande hypoglykemi [12].

Flerdosregim och självtest används alltmer

Sedan början av 1980-talet har multipel injektionsbehandling/insulinpumpar tillsammans med självtest av blodsocker blivit standard i behandlingen av insulinberoende diabetiker i Sverige. Mot bakgrund av detta fann vi det angeläget att studera hur denna utveckling påverkat förekomsten av hypoglykemier, särskilt allvarliga tillbud. Vi har därför utfört tvärsnittsstudier av alla typ 1-diabetiker som under 1984 respektive 1998 behandlades vid medicinska kliniken diabetesenhet, Danderyds sjukhus (Tabell I).

I en separat analys har vi studerat de 178 patienter som ingick i båda dessa kohorter (Tabell II och Tabell III). Resultatet av denna studie publicerades 2003 [13]. Information angående förekomst av allvarlig hypoglykemi inhämtades vid båda tillfällena via ett frågeformulär som sändes till varje patient där allvarlig hypoglykemi definierades som ett tillbud som krävt assistans av utomstående för att kunna hävas. Svarsfrekvensen var 87 procent år 1984 (n=377) och 76 procent år 1998 (n=641, Tabell I).

Prevalensen av allvarlig hypoglykemi, som var 20 procent 1984, visade sig i praktiken vara oförändrad 1998, under det

II Fakta 1

Hypoglykemisk omedvetenhet »unawareness of hypoglycaemia«

Definition

- Avsaknad av hypoglykemiska symtom vid uppmätt plasma-sockervärde <3 mmol/l.

Riskfaktorer

- Lågt medelblodsocker (HbA_{1c}).
- Lång diabetesduration.
- Återkommande hypoglykemier.

Möjliga orsaker

- CNS-adaptation genom långvarig exponering för lågt blodsocker – antingen genom kronisk påverkan eller via återkommande hypoglykemier.
- Defekt hormonell motregulation.
- Dysfunktion i perifera nervsystemet.

att andelen patienter som var under behandling med flerdosinsulin/pump ökade från 67 till 98 procent och användandet av dagliga självtest av blodsocker ökade från 13 till 49 procent, samtidigt som medel- HbA_{1c} befanns ha sjunkit med 0,5 procent.

Fler fall av allvarlig hypoglykemi

De 178 patienter som deltog i båda undersökningarna (Tabell II och Tabell III) specialstuderades avseende kliniska variabler och förekomst av allvarlig hypoglykemi. Vi kunde då notera att prevalensen av allvarlig hypoglykemi i denna grupp hade ökat från 17 till 27 procent, att förekomsten av nattliga tillbud av hypoglykemi ökat från 76 till 83 procent och att förekomsten av hypoglykemisk omedvetenhet hade ökat från 40 till 54 procent. I denna grupp hade HbA_{1c} sjunkit med 0,2 procent, medan användandet av flerdosinsulin/pump ökat från 71 till 98 procent.

Vid uppföljningen 1998 undersökte vi också förekomsten av specifik »diabetesrelaterad död« bland dem som avlidit under mellanperioden. Vi fann att två patienter avlidit av diabetisk ketoacidosis och fyra av hypoglykemi, varav två var misstänkta fall av suicid. I en multipel logistisk regressionsanalys av kända riskfaktorer för allvarlig hypoglykemi fann vi att hypoglykemisk omedvetenhet och »lågt« HbA_{1c} visade samband med allvarlig hypoglykemi samt att analysen förklarade mindre än 10 procent av variationen.

Våra slutsatser från studien blev att förekomsten av allvarlig hypoglykemi ökar markant med stigande diabetesduration även hos patienter som behandlas med multipel injektionsteknik och att hypoglykemisk omedvetenhet är ett fenomen som har en klar association till tillbud av allvarlig hypoglykemi.

Fåtal riskfaktorer kan identifieras

Merparten av allvarliga tillbud av hypoglykemi leder inte till kontakt med behandlande diabetesteam, då åtgärder för att häva tillståndet ofta inte kräver kontakt med akutsjukhus eller vårdcentral. Mot den bakgrunden är det uppenbart att det är viktigt att patienten själv informerar behandlande diabetesteam när allvarliga tillbud har inträffat för att detta skall beaktas i den fortsatta behandlingen och för att adekvata åtgärder skall kunna vidtas för att förhindra uppkomst av allvarlig

Tabell I. Patientdata från kohorterna 1984 och 1998.

	1984, n=377	1998, n=641
Kön (män), procent	56	51
Ålder, år $\pm$ SD	37,8 $\pm$ 13,1	44,2 $\pm$ 13,7
Duration av diabetes mellitus, år $\pm$ SD	18,6 $\pm$ 11,9	22,4 $\pm$ 13,5
HbA_{1c} , procent $\pm$ SD	7,9 $\pm$ 1,5	7,4 $\pm$ 1,4
Svår hypoglykemi, procent	20	21
Insulin, E/kg/dag $\pm$ SD	0,54 $\pm$ 0,14	0,60 $\pm$ 0,19
Multipel injektionsterapi, procent	67	98
Självtestning av B-glukos dagligen, procent	13	49
Nattliga episoder, procent	71	80
Hypoglykemisk omedvetenhet, procent	38	46

hypoglykemi. Hos patienter där allvarlig hypoglykemi inträffar utan att uppenbara bakomliggande »åtgärdbara« faktorer, såsom överhoppade måltider, kraftig fysisk ansträngning etc, föreligger är risken för återkommande allvarlig hypoglykemi mycket stor om inte förändringar visavi insulinterapi och övrigt förhållningsätt sker [14, 15]. En god patient-läkarrelation och en förtroendefull samverkan mellan patient/anhöriga och diabetesteamet är i detta sammanhang viktigt för att vården och behandlingen skall bli optimal.

Som framgår av ovanstående kan vi idag identifiera endast ett fåtal riskfaktorer för allvarlig hypoglykemi att beakta vid

L Ä K A R E S T Ö D J E R L Ä K A R E

Kollegialt nätverk

Kollegialt nätverk är till för dig som behöver en kollega att tala med om din situation på arbetet eller i privatlivet. Du garanteras sekretess och kan även vara anonym.

NÄTVERKSTELEFON
08-22 58 38

E-POST
kollegialt.natverk@slf.se

INTERNET
www.lakarforbundet.se



Sveriges
läkarförbund

Den medicinska professionens organisation



Tabell II. Patientdata från studiegruppen (n=178). Statistiska beräkningar av ser beräkningar mellan kohort och studiegrupp.

	1984	1998
Kön (män), procent	54	54
Ålder, år ± SD	35,0 ± 9,8	49,0 ± 9,8***
Duration av diabetes mellitus, år ± SD	17,9 ± 10,9	32,3 ± 10,9***
HbA _{1c} , procent ± SD	7,6 ± 1,3	7,4 ± 1,1*
Svår hypoglykemi, procent	17	27*
Insulin, E/kg/dag ± SD	0,57 ± 0,17	0,56 ± 0,14
Multipl injektionsterapi, procent ¹	71	98***
Självtestning av B-glukos dagligen, procent	17	48***
Nattliga episoder, procent	76	83*
Hypoglykemisk omedvetenhet, procent	40	54**

* P<0,05

** P<0,01

*** P<0,001

¹ Inklusive pumpbehandling.

Tabell III. Komplikationer hos studiegruppen (n=178).

	1984, procent	1998, procent	Ökning/år, procent
Nefropati (mikroalbuminuri) (albuminuri)	3,4 6,8	15 13,0	0,8 0,5
Retinopati, (behandlad med laser) (påverkan på synskärpa, visus <0,5 bilateralt)	25,2 2,8	53,3 12,5	2,0 0,7
Blindhet (<0,05 bilateralt)	0	1,7	0,1
Neuropati (perifer) (autonom)	19,6 4,5	52,8 28,2	2,4 1,7
Hypertoni eller behandling med antihypertensiva läkemedel	6,1	28,7	1,6
Makroangiopati	0,6	11,2	0,8

behandling och uppföljning av insulinberoende diabetespatienter. Dessvärre är merparten av riskfaktorer, såsom sjukdomsduration, förekomst av nefropati och tidigare tillbud av allvarlig hypoglykemi, i sig inte modifierbara faktorer. Förekomst av hypoglykemisk omedvetenhet bör alltid penetreras noga med varje patient i samband med kontrollbesök. Fenomenet visar sig ofta vara reversibelt hos patienter med mycket strikt glykemisk kontroll [16], medan det hos patienter med lång sjukdomsduration kan vara uttryck för en autonom nervdysfunktion, som inte förefaller vara reversibel [17, 18].

Hos diabetespatienter med bestående hypoglykemisk omedvetenhet är risken för återkommande allvarliga hypoglykemier mycket stor [19], vilket noggsamt måste beaktas både av behandlande läkare och av patienten själv när man sätter upp glykemiska mål för sjukdomens behandling.

Insulinpump och sensorer för kontinuerlig mätning

Hos insulinberoende diabetiker som helt saknar egen insulinproduktion bestäms de cirkulerande nivåerna av insulin av typ av insulinpreparat samt av dess absorption, metabolism och elimination. Medan den endogena insulinproduktionen vid hypoglykemi hämmas hos en frisk individ påverkas inte upptag och elimination av insulin hos den insulinberoende

diabetikern av hypoglykemin i sig. Genom att undvika behandlingsregimer som medför att stora depåer av insulin etableras i subkutan fettväv finns det bättre förutsättningar att åstadkomma en mer »fysiologisk« cirkulerande insulinnivå, och därmed minskar man risken för iatrogena tillbud av allvarlig hypoglykemi.

Hos patienter med benägenhet för allvarliga hypoglykemiska tillbud kan man, mot denna bakgrund, överväga att pröva insulinpumpsbehandling, som har påvisats kunna reducera förekomsten av allvarlig hypoglykemi hos patienter benägna därför [20]. Denna gynnsamma effekt av pumpbehandling synes vara särskilt stor om en direktverkande insulinanalog såsom insulin lispro eller insulin aspart används [21]. Detta är helt i linje med erfarenheter från multipel injektionsbehandling, där man kunnat påvisa mindre risk för hypoglykemi vid bruk av sådana »direktverkande« analoger [10].

Under senare år har en ny långverkande insulinanalog, insulinglargin, introducerats på den svenska marknaden. Det kan i sammanhanget dock noteras att till dags dato saknas studier med insulinglargin på patienter med dokumenterad hypoglykemisk omedvetenhet och därmed associerad stor risk att drabbas av allvarlig hypoglykemi. En studie med insulin lispro har redovisats på en dylik patientgrupp, i vilken man kunde påvisa en positiv effekt av analoginsulinet, dock inte signifikant, vad gäller förekomsten av allvarliga hypoglykemiska tillbud [22]. Liknande studier med nya långverkande insulinanaloger, som för närvarande introduceras på den svenska marknaden, skulle kunna vara av stort kliniskt värde för att belysa den verkliga nyttan av dessa analoger i behandlingen av insulinberoende diabetespatienter med stor risk för tillbud av allvarlig hypoglykemi.

Möjligheten att använda sensorer för kontinuerlig mätning av glukos för att tidigt upptäcka hotande tillbud av hypoglykemi hos patienter som är benägna att drabbas av dylika tillbud har under senare år ådragit sig stort intresse. I första hand har värdet av att få information om låga blodglukosvärden nattetid varit i fokus, eftersom man vet att nattliga hypoglykemier ofta utvecklas till allvarliga tillbud. Kontinuerlig glukosmätning har kommit att användas i större omfattning bl a för att utvärdera behandling med insulinpump, där en förprogrammerad variabel tillförsel av insulin under natten kan erhållas i syfte att uppnå »nära fysiologiska förhållanden«.

Frågan om metodernas pålitlighet

I pågående arbeten avseende detektion av hotande hypoglykemi har frågan om sensitivitet och specificitet med olika tillgängliga metoder debatterats. Med utgångspunkt från tillgängliga data har man beräknat att man vid ett tröskelvärde på 5,6 mmol/l skulle uppnå en sensitivitet på 75 procent vid kontinuerlig mätning, vilket kan jämföras med uppgifter om att man med fyra dagliga självtest av blodglukos uppnår en sensitivitet på endast 39 procent [23].

Frågan om specificitet när det gäller kontinuerliga mätningar har nyligen kommit i fokus, då man från USA har rapporterat oroväckande hög förekomst av falskt låga glukosvärden i samband med kontinuerliga registreringar hos mycket välkontrollerade unga insulinberoende diabetiker [24]. I en aktuell ledare i Diabetes Care [25] kommenteras en utförlig studie, publicerad i samma nummer av tidskriften, där erfarenheter av två sensorer godkända av amerikanska läkemedelsverket (FDA), vilka idag finns på den amerikanska marknaden – nämligen CGMS marknadsförd av Medtronic och GlucoWatch G2 Biographer marknadsförd av Cygnus – undersöktes på ett stort antal barn och ungdomar med typ 1-diabetes [26]. Slutsatsen av denna undersökning var att båda dessa system för kontinuerlig glukosövervakning visavi de-

tektion av hypoglykemi uppvisade begränsad sensitivitet och specificitet. Det bör i sammanhanget dock påpekas att glädjande nog pågår för närvarande vid ett flertal medicinsk-tekniska företag ett intensivt tekniskt utvecklingsarbete med målsättningen att i framtiden kunna erbjuda diabetespatienter ett pålitligt instrument för detektering av hotande hypoglykemi.

*

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Per-Eric Lins och Ulf Adamson har båda medverkat i kliniska prövningar och som föreläsare i samverkan med Novo Nordisk, Aventis Pharma, Lilly samt GlaxoSmithKline.

Referenser

1. Pramming S, Thorsteinsson B, Bendtsen I, Binder C. Symptomatic hypoglycaemia in 411 type 1 diabetic patients. *Diabet Med* 1991;3:217-22.
2. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977-86.
3. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Epidemiology of severe hypoglycemia in the Diabetes Control and Complications Trial. *Am J Med* 1991;90:450-9.
4. Muhlhauser I, Toth G, Sawicki PT, Berger M. Severe hypoglycemia in type 1 diabetic patients with impaired kidney function. *Diabetes Care* 1991;14:344-6.
5. Ter Braak EW, Appelman AM, Van De Laak MF, Stolk RP, Van Haeften TW, Erkelens DW. Clinical characteristics of type 1 diabetic patients with and without severe hypoglycemia. *Diabetes Care* 2000;23:1467-71.
6. Reichard P, Berglund B, Britz A, Cars I, Nilsson BY, Rosenqvist U. Intensified conventional insulin treatment retards the microvascular complications of insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM) in the Stockholm Diabetes Intervention Study (SDIS) after 5 years. *J Intern Med* 1991;230:101-8.
7. Bolli GB, Di Marchi RD, Park GD, Pramming S, Koivisto VA. Insulin analogues and their potential in the management of diabetes mellitus. *Diabetologia* 1999;42:1151-67.
8. Pickup J, Mattock M, Kerry S. Glycaemic control with continuous subcutaneous insulin infusion compared with intensive insulin injections in patients with type 1 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2002;324:705-8.
9. Bragd J, Adamson U, Lins PE, Wredling R, Oskarsson P. A repeated cross-sectional survey of severe hypoglycaemia in 178 type 1 diabetes mellitus patients performed in 1984 and 1998. *Diabet Med* 2003;20:216-9.
10. Cryer PE. Hypoglycemia: the limiting factor in the glycemic management of type 1 and type 2 diabetes. *Diabetologia* 2002;45:937-48.
11. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Hypoglycemia in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes* 1997;46:271-86.
12. Fanelli C, Pampanelli S, Epifano L, Rambotti AM, Di Vincenzo A, Modarelli F, et al. Long-term recovery from unawareness, deficient counterregulation and lack of cognitive dysfunction during hypoglycaemia following institution of rational intensive insulin therapy in IDDM. *Diabetologia* 1994;37:1265-76.
13. Clarke WL, Gonder-Frederick LA, Richards FE, Cryer PE. Multifactorial origin of hypoglycemic symptom awareness in insulin dependent diabetes mellitus. *Diabetes* 1991;40:680-5.
14. Oskarsson P, Adamson U, Clausen-Sjöbom N, Lins PE. Long-term follow-up of insulin-dependent diabetes mellitus patients with recurrent episodes of severe hypoglycaemia. *Diabetes Res Clin Pract* 1999;44:165-74.
15. Sjöbom NC, Adamson U, Lins PE. The prevalence of impaired glucose counterregulation during an insulin-infusion test in insulin treated diabetic patients prone to severe hypoglycaemia. *Diabetologia* 1989;32:818-25.
16. Bode BW, Stead RD, Davidson PC. Reduction in severe hypoglycemia with long-term continuous subcutaneous insulin infusion in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1996;19:324-7.
17. Colquitt J, Royle P, Waugh N. Are analogues of insulin better than soluble in continuous subcutaneous insulin infusion? Results of a meta-analysis. *Diabet Med* 2003;20:863-6.
18. Pieber T, Eugene-Jolchine I, Derobert E; The European Study Group of HOE 901 in type 1 diabetes. Efficacy and safety of HOE 901 versus NPH insulin in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2000;23:157-62.
19. Ferguson SC, Strachan MW, Janes JM, Frier BM. Severe hypoglycaemia in patients with type 1 diabetes and impaired awareness of hypoglycaemia: a comparative study of insulin lispro and regular human insulin. *Diabetes Metab Res Rev* 2002;4:285-91.
20. Reach G. Which threshold to detect hypoglycemia? [editorial]. *Diabetes Care* 2001;24:803-4.

SUMMARY

A cross-sectional survey of severe hypoglycaemia was performed in type 1 diabetes mellitus patients in 1984 and repeated in 1998 at the diabetes out-patient clinic of a Swedish university hospital. The study revealed that the prevalence of severe hypoglycaemia had increased by more than 50 per cent over 14 years, in spite of more frequent use of multiple insulin injection therapy and daily self monitoring of blood glucose. A multiple logistic regression analysis of risk factors for severe hypoglycaemia explained less than 10 % of the variance, implicating only unawareness of hypoglycaemia and HbA1c. It is concluded that long duration type 1 diabetes mellitus patients are increasingly vulnerable with respect to severe hypoglycaemia and that this should be taken into account when individual treatment goals are being proposed to patients. Novel short-acting and long-acting analogs of insulin as well as insulin pumps may prove useful to minimize the risk of severe hypoglycaemic episodes. It is argued that the ability of currently marketed glucose monitoring systems to sensitively and specifically detect hypoglycaemia is limited.

Joakim Bragd, Per Oskarsson, Ulf Adamson, Per-Eric Lins

Correspondence: Joakim Bragd, Medicinkliniken, Danderyds sjukhus, SE-182 88 Stockholm, Sweden (joakim.bragd@med.ds.sll.se)

Mannen bakom ägglarna

Medicinhistorisk paus

En av sin tids stora kirurger och en av de tidiga experterna på syfilis var Gabriele Falloppio (1523–1562). Han undervisade i anatomi först i Pisa och senare i Padua.

Han formgav den första kondomen, en skida gjord av lin och färtarm. Den användes dock initialt inte som anti-konceptionsmedel, utan för att förhindra spridningen av 1500-talets stora farsot syfilis, eller franska sjukan, »fransosen».



Falloppio ägnade en stor del av sitt liv åt att studera kvinnans reproduktionsorgan.

ILLUSTRATION: TYPOFORM

Falloppio ägnade en stor del av sitt liv åt att studera kvinnans reproduktionsorgan. Han var den förste att beskriva klitoris och han myntade benämningen vagina. Tvärtemot vad man tidigare trott kunde Falloppio konstatera att penis vid samlag inte infördes i livmodern.

Hans beskrivning av ägglarna, tubae uterinae, ledde senare till att dessa fick bära hans namn, »Fallopian tubes».

Gunnar Hjernerstam
provinsialläkare, Storuman



I Läkartidningens elektroniska arkiv
<http://lartidning.se>
är artikeln kompletterad med fullständig referenslista



= artikeln är referentgranskad