

lek. Lidia Kania

**„Ocena osi podwzgórze – przysadka – nadnercza u pacjentów z cukrzycą typu 1 doświadczających hipoglikemii.”**

**“Assessment of the hypothalamic – pituitary – adrenal axis in patients with type 1 diabetes with hypoglycemia.”**

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych

Promotor: prof. dr hab. n. med. Edward Franek

Promotor pomocniczy: dr n. med. Magdalena Walicka



Zakład Kliniczno – Badawczy Epigenetyki Człowieka Instytutu Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. M. Mossakowskiego PAN

Kierownik: prof. dr hab. n. med. Monika Puzianowska-Kuźnicka

Klinika Chorób Wewnętrznych, Endokrynologii i Diabetologii Centralnego Szpitala Klinicznego MSWiA

Kierownik: prof. dr hab. n. med. Edward Franek

Warszawa 2021

Wykaz publikacji autorki:

1. Walicka M, Puzianowska-Kuźnicka M, Chlebus M, Śliwczyński A, Brzozowska M, Rutkowski D, Kania L, Czech M, Jacyna A, Franek E. Relationship between age and in-hospital mortality during 15,345,025 non-surgical hospitalizations. Arch Med Sci 2021; 17: 40-46; IF 2.807

Autorka uzyskała środki finansowe w ramach projektu NCBR 201213.

## *Podziękowania*

*Pragnę złożyć serdeczne podziękowania Panu prof. dr hab. Edwardowi Frankowi za nieocenioną pomoc w trakcie przygotowywania pracy doktorskiej, niekończącą się cierpliwość i wyrozumiałość oraz motywację do krytycznego spojrzenia na problematykę badawczą. Dziękuję za inspirację do zgłębiania zagadnień naukowych oraz czuwanie nad realizacją niniejszej pracy.*

*Pragnę wyrazić głęboką wdzięczność Pani dr Magdalenie Walickiej, bez której nie powstałaby ta rozprawa doktorska. Dziękuję za trud i czas poświęcony podczas jej realizacji.*

*Chciałabym podziękować mojej rodzinie za nieustanne wsparcie, motywację oraz nigdy niegasnącą wiarę we mnie.*

## SPIS TREŚCI

I. WYKAZ SKRÓTÓW STOSOWANYCH W TEKŚCIE.....	6
II. STRESZCZENIE .....	7
III. ABSTRACT.....	10
IV. INNOWACYJNOŚĆ .....	14
V. WSTĘP.....	15
1. Wprowadzenie.....	15
2. Homeostaza glukozy.....	17
2.1 Węglowodany pokarmowe .....	17
2.2. Synteza glukozy de novo .....	17
2.3. Glikogenoliza.....	20
3. Transport glukozy z krwi do komórek obwodowych.....	20
4. Hormonalna regulacja stężenia glukozy .....	21
5. Fizjologia wydzielania insuliny .....	21
6. Leczenie cukrzycy typu 1 .....	23
6.1. Rodzaje insulin .....	23
6.2. Metody leczenia.....	24
6.3. Monitorowanie glikemii .....	26
6.4. Cele leczenia cukrzycy .....	28
6.4.1. Kryteria wyrównania cukrzycy .....	29
7. Hipoglikemia jako problem kliniczny .....	31
7.1 Definicja hipoglikemii .....	31
7.2 Częstość występowania hipoglikemii.....	33
7.3 Czynniki ryzyka hipoglikemii .....	34
7.4 Powikłania hipoglikemii.....	36
7.5 Niewydolność układu autonomicznego związana z hipoglikemią (hypoglycemia associated autonomic failure, HAAF) i nieświadomość hipoglikemii .....	43
8. Odpowiedź organizmu na hipoglikemię u osób zdrowych .....	44
9. Odpowiedź organizmu na hipoglikemię u chorych z cukrzycą typu 1 .....	44
10. Oś podwzgórzowo – przysadkowo – nadnerczowa .....	47

10.1 Sekrecja kortyzolu – regulacja neuroendokrynną.....	48
10.2 Metabolizm kortyzolu .....	49
10.3 Wpływ glikokortykosteroidów na gospodarkę węglowodanową .....	50
10.4 Niedoczynność kory nadnerczy .....	51
10.5 Cukrzyca typu 1 a oś przysadkowo - nadnerczowa.....	52
10.6 Diagnostyka niedoczynności kory nadnerczy .....	53
VI. CELE PRACY .....	56
VII. MATERIAŁ I METODY .....	58
VIII. WYNIKI.....	63
IX. PODSUMOWANIE .....	82
X. DYSKUSJA .....	83
XI. WNIOSKI.....	92
XII. PIŚMIENNICTWO .....	93
XIII. SPIS TABEL I RYCIN .....	109

## **I. WYKAZ SKRÓTÓW STOSOWANYCH W TEKŚCIE**

ACTH - hormon adrenokortykotropowy, kortykotropina, (ang. adrenocorticotropic hormone)

BMI - wskaźnik masy ciała (ang. body Mass Index)

HbA1c – hemoglobina glikowana

DM – cukrzyca (ang. diabetes mellitus)

IFIT - intensywna czynnościowa insulinoterapia (ang. intensive functional insulin therapy)

MDI – metoda wielokrotnych wstrzyknięć ( ang. multiple daily injection)

OPI - osobista pompa insulinowa

CSII – ciągły podskórny wlew insuliny (ang. continous subcutaneus insulin infusion)

SMBG – samokontrola glikemii (ang. self – monitoring of blood glucose)

CGM - ciągłe monitorowanie glikemii (ang. countinuos glucose monitoring)

FGM - system do odczytu glikemii metodą skanowania sensora (ang. flash glucose monitoring)

PTD - Polskie Towarzystwo Diabetologiczne

HAAF - Niewydolność układu autonomicznego związana z hipoglikemią

Tyś - tysięcy

TIR – czas spędzony w glikemii w zakresie 70 – 180mg/dl, (ang. time in range)

TIT – czas spędzony w glikemii docelowej 70 – 140mg/dl, (ang. time in target range)

## II. STRESZCZENIE

### Wstęp

Cukrzyca typu 1 jest przewlekłą chorobą o podłożu autoimmunologicznym, charakteryzującą się bezwzględnym brakiem insuliny i koniecznością jej podaży od momentu rozpoznania. Utrzymanie ścisłej kontroli glikemii jest niezbędne w celu prewencji przewlekłych powikłań choroby. Bariere w dążeniu do uzyskania właściwej kontroli glikemii stanowi jednak hipoglikemia – najczęstsze ostre powikłanie cukrzycy. Ważną rolę kontregulacyjną w odpowiedzi na hipoglikemię odgrywa kortyzol - hormon o działaniu antagonistycznym do insuliny. Jego niedobór wynikający z zaburzeń funkcjonowania osi podwzgórze – przysadka – nadnercza może objawiać się występowaniem hipoglikemii. Do chwili obecnej brak jest danych dotyczących funkcjonowania osi przysadkowo – nadnerczowej u chorych z cukrzycą typu 1 i nawracającymi epizodami hipoglikemii. Stwierdzenie choćby subklinicznych zaburzeń w zakresie wydzielania kortyzolu u chorych z cukrzycą typu 1 i nawracającymi niedocukrzeniami mogłoby pozwolić na opracowanie profilaktyki epizodów niedocukrzeń poprzez odpowiednią suplementację hormonów kory nadnerczy.

### Cel

Celem pracy była ocena, czy u chorych z cukrzycą typu 1 i nawracającymi hipoglikemiami istnieją zaburzenia w zakresie osi podwzgórze – przysadka - nadnercza. Celami dodatkowymi było: porównanie wyrównania cukrzycy w grupie chorych z epizodycznymi i nawracającymi hipoglikemiami, ocena występowania przeciwciał nie związanych z osią podwzgórze-przysadka-nadnercza charakterystycznych dla niektórych chorób autoimmunologicznych oraz określenie czy wywiad lekarski pozostaje wystarczająco czuły w wykrywaniu hipoglikemii w porównaniu z metodami obiektywnymi takimi jak ciągły pomiar glikemii oraz profile glikemii prowadzone w trakcie hospitalizacji.

### Materiał i metody

Do badania zakwalifikowano 60-ciu chorych z cukrzycą typu 1 obojga płci, leczonych metodą intensywnej czynnościowej insulinoterapii. Chorzy wypełniali kwestionariusz oceniający między innymi częstość występowania hipoglikemii. W warunkach szpitalnych u wszystkich badanych przeprowadzono szczegółową ocenę kliniczną, prowadzono profile glikemii, wykonano oznaczenia: HbA1c, przeciwciał ATG, ATPO, endomysialnych, p/transglutaminazie tkankowej, stężenia kortyzolu i ACTH w godzinach porannych

i wieczornych, dobowego wydalania wolnego kortyzolu z moczem oraz przeprowadzono test stymulacji nadnerczy syntetycznym ACTH. Po zakończonej hospitalizacji prowadzono ciągle monitorowanie glikemii (CGM) przez 5 dni.

60-osobowa grupa badana została podzielona na podgrupy wg kryterium występowania hipoglikemii, w oparciu o trzy różne metody. Pierwszy podział, na podgrupę z nawracającymi i epizodycznymi hipoglikemiami, oparty został o wywiad lekarski. Kolejne dwa podziały, na chorych z nawracającymi i epizodycznymi hipoglikemiami, oparto na obiektywnych metodach oceny występowania hipoglikemii: profilach glikemii prowadzonych w trakcie hospitalizacji oraz wynikach CGM. Dla każdego z podziałów porównano wyniki wyżej wymienionych badań laboratoryjnych pomiędzy podgrupą chorych z epizodycznymi i nawracającymi hipoglikemiami. Wyniki badań oceniających oś podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczową uzyskane w grupie badanej porównano również z wynikami grupy kontrolnej bez cukrzycy (N=30), którą wyłoniono spośród pacjentów hospitalizowanych w Klinice Chorób Wewnętrznych, Endokrynologii i Diabetologii CSK MSWiA. Obliczono czułość i swoistość wywiadu lekarskiego w wykrywaniu hipoglikemii.

### **Analiza statystyczna**

Porównanie zmiennych nominalnych pomiędzy grupami wykonywano za pomocą testu chi-kwadrat lub dokładnego testu Fishera. Porównanie zmiennych ilościowych wykonywano za pomocą testu t-studenta dla pomiarów niezależnych (przy spełnieniu założeń testów parametrycznych) lub testu U Manna - Whitneya (w innych przypadkach). W celu oceny siły efektu, obliczano dla zmiennych nominalnych ryzyko względne, a dla zmiennych ilościowych różnice średnich, w obu przypadkach z 95% poziomem ufności. Wszystkie przeprowadzone testy statystyczne były dwustronne oraz przyjęto dla nich poziom istotności 0,05. Czułość i swoistość testu obliczano używając standardowych wzorów.

### **Wyniki**

U żadnego z badanych chorych z cukrzycą typu 1 nie stwierdzono klinicznych ani biochemicznych zaburzeń w zakresie osi podwzgórze – przysadka - nadnercza. Nie stwierdzono również istotnych statystycznie różnic w zakresie stężeń kortyzolu i ACTH w surowicy pomiędzy chorymi na cukrzycę i grupą kontrolną, a także różnic w zakresie powyższych oznaczeń hormonalnych oraz testów dynamicznych pomiędzy chorymi z nawracającymi i epizodycznymi hipoglikemiami, niezależnie od przyjętego kryterium podziału.



Wyrównanie cukrzycy oceniane w oparciu o HbA1c było podobne w grupie chorych z epizodycznymi i nawracającymi hipoglikemiami ocenianymi na podstawie wywiadu lub ciągłego pomiaru glikemii. Stwierdzono natomiast znamienne wyższy odsetek HbA1c u chorych z nawracającymi hipoglikemiami ocenianymi na podstawie pomiarów szpitalnych (8,2% vs 7,4%;  $p = 0,043$ ).

Częstość występowania przeciwciał swoistych dla niezwiązanych z osią podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczową chorób autoimmunologicznych u chorych na cukrzycę typu 1 z epizodycznymi i nawracającymi niedocukrzeniami nie różniła się w sposób istotny.

Wywiad lekarski jako test diagnostyczny występowania nawracających hipoglikemii, w porównaniu do CGM cechował się swoistością na poziomie 91,7%, ale czułością tylko 66,7%. W porównaniu do profili glikemii prowadzonych w warunkach szpitalnych zarówno swoistość, jak i czułość wywiadu były niskie i wynosiły odpowiednio 52,17% i 59,46%.

## **Wnioski**

1. U chorych z cukrzycą typu 1 i nawracającymi hipoglikemiami nie stwierdza się zaburzeń w zakresie osi podwzgórze – przysadka - nadnercza. Nie stwierdza się również różnicy pomiędzy tymi chorymi a pacjentami z epizodycznymi niedocukrzeniami w zakresie oznaczeń hormonalnych oceniających powyższą oś.
2. Wyrównanie cukrzycy w grupie chorych z epizodycznymi i nawracającymi hipoglikemiami było podobne. Wyższy odsetek HbA1c u chorych z hipoglikemiami nawracającymi w warunkach szpitalnych jest najpewniej związany z zupełnie innymi warunkami funkcjonowania pacjenta w warunkach domowych niż podczas hospitalizacji.
3. Częstość występowania przeciwciał charakterystycznych dla niektórych chorób autoimmunologicznych niezwiązanych z osią podwzgórze – przysadka - nadnercza nie różni się między chorymi z epizodycznymi i nawracającymi hipoglikemiami.
4. Wywiad lekarski nie jest wystarczająco czuły w wykrywaniu hipoglikemii w porównaniu z metodami obiektywnymi, takimi jak ciągły pomiar glikemii oraz profile glikemii prowadzone w trakcie hospitalizacji.

### **III. ABSTRACT**

#### **Introduction**

Type 1 diabetes mellitus is a chronic autoimmune disease characterized by an absolute lack of insulin and the need for its substitution from the moment of diagnosis. Maintaining tight glycemic control is essential to prevent the chronic complications of the disease. However, a barrier to achieving a proper glycemic control and the most common acute complication of diabetes is hypoglycemia. Cortisol, an insulin antagonist, plays an important counterregulatory role in the response to hypoglycemia. Its deficiency resulting from disturbances in the function of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis may be manifested by the occurrence of hypoglycemia. To date, there is a lack of data regarding the function of the pituitary-adrenal axis in patients with type 1 diabetes and recurrent episodes of hypoglycemia. The finding of even subclinical disorders in the secretion of cortisol in patients with type 1 diabetes and recurrent hypoglycemia could allow for the development of prevention strategies for hypoglycemic episodes by appropriate supplementation of the adrenocortical hormones.

#### **Aim of the study**

The aim of the study was to assess whether there are some disorders of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in patients with type 1 diabetes and recurrent hypoglycemia. Additional goals included the comparison of metabolic control between the group of patients with episodic hypoglycemia and patients with recurrent hypoglycemia, evaluation of the presence of antibodies characteristic for some autoimmune diseases not related to the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, and the determination of whether the medical history remains sufficiently sensitive to detect hypoglycemia in comparison with objective methods such as continuous blood glucose monitoring (CGM) and blood glucose profiles during hospitalization.

#### **Materials and methods**

Sixty patients of both sexes with type 1 diabetes being treated with intensive functional insulin therapy were enrolled in the study. All participants were asked to complete a questionnaire assessing multiple variables including, among others, the frequency of hypoglycemia. Within hospital conditions, all patients underwent a detailed clinical assessment, including the collection of blood glucose profiles and lab tests investigating HbA1c, ATG antibodies, ATPO antibodies, endomysial antibodies, anti-tissue transglutaminase antibodies, morning and evening levels of cortisol and ACTH, daily excretion of free cortisol

in the urine and synthetic ACTH adrenal stimulation. Following discharge from the hospitalization, continuous blood glucose monitoring was performed for 5 days.

The 60-subjects study group was divided into subgroups according to the criterion of hypoglycemia using three different methods. The first method of dividing the study group into a subgroup with recurrent hypoglycemia and a subgroup with episodic hypoglycemia was based on medical history (questionnaire). The next two methods of dividing the study group into a subgroup with recurrent hypoglycemia and a subgroup with episodic hypoglycemia were based on objective methods of assessing the occurrence of hypoglycemia: glycemic profile taken during the hospitalizations and CGM results. For each method of division, the results of the above-mentioned laboratory tests were compared between the subgroup of patients with episodic hypoglycemia and subgroup of patients with recurrent hypoglycemia. The results of the studies assessing the hypothalamic-pituitary-adrenal axis obtained in all patients of study group were compared with the results of the control group without diabetes (N = 30), which was selected among patients hospitalized in the Department of Internal Diseases, Endocrinology and Diabetology of the Central Clinical Hospital of the Ministry of the Interior and Administration. The sensitivity and specificity of medical history to identify hypoglycemia were calculated.

### **Statistical analysis**

Comparison of nominal variables between groups was performed using the chi-square test or Fisher's exact test. The comparison of quantitative variables was performed using the student's t-test for independent measurements (for the parametric tests) or the Mann-Whitney U test (in other cases). To assess the strength of the effect, the relative risk was calculated for the nominal variables, and for the quantitative variables, the mean differences, both with 95% confidence interval. All of the performed statistical tests were two-sided and the significance level was set at 0.05. The sensitivity and specificity of the test were calculated using standard formulas.

### **Results**

There were no clinical or biochemical abnormalities of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in any of the studied patients with type 1 diabetes. There were also no statistically significant differences in the concentration of cortisol and ACTH in the serum between diabetic patients and the control group. There were no differences in the concentration of the above-

mentioned hormones or in the results of the dynamic tests between patients with recurrent and episodic hypoglycemia, regardless of the adopted criteria of division.

Control of diabetes estimated using HbA1c was similar in the group of patients with episodic and recurrent hypoglycemia assessed on the basis of history or continuous blood glucose monitoring. However, a significantly higher percentage of HbA1c was found in patients with recurrent hypoglycemia compared to patients with episodic hypoglycemia assessed on the basis on blood glucose profiles performed during hospitalization (8.2% vs 7.4%;  $p = 0.043$ ).

The incidence of antibodies specific for autoimmune diseases unrelated to the hypothalamic-pituitary-adrenal axis did not differ significantly between type 1 diabetic patients with episodic and recurrent hypoglycemia.

Medical history as a diagnostic test for the incidence of recurrent hypoglycemia, compared to CGM was characterized by a specificity of 91.7% and a sensitivity of 66.7%. Compared to the in-hospital glycemic profiles, the specificity of the medical history was 52.17%, and the sensitivity 59.46%.

## **Conclusions**

1. In patients with type 1 diabetes and recurrent hypoglycemia, there are no disturbances in the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. There is also no difference between these patients and those with episodic hypoglycemia in terms of hormonal tests assessing the above-mentioned axis.
2. Control of diabetes in the group of patients with episodic hypoglycemia and patients with recurrent hypoglycemia was similar. The higher percentage of HbA1c in patients with recurrent hypoglycemia in the hospital setting is most likely related to completely different conditions of patient function at home than during hospitalization.
3. The prevalence of antibodies characteristic of some autoimmune diseases not related to the hypothalamic-pituitary-adrenal axis does not differ between patients with episodic and recurrent hypoglycemia.

4. Medical history is insufficiently sensitive in detecting hypoglycemia compared to objective methods, such as continuous blood glucose monitoring and in-hospital glucose profiles.

#### IV. INNOWACYJNOŚĆ

Hipoglikemia stanowi istotny problem w opiece diabetologicznej, szczególnie u chorych z cukrzycą typu 1, przez co pozostaje przedmiotem badań i obserwacji w wielu ośrodkach naukowych na całym świecie. Do chwili obecnej brak jest badań oceniających oś podwzgórze – przysadka - nadnercza u chorych z cukrzycą typu 1 z problemem nawracających hipoglikemii. Stwierdzenie upośledzenia wydzielania hormonów powyższej osi u badanych chorych mogło pozwolić w przyszłości na opracowanie sposobów profilaktyki epizodów hipoglikemii np. poprzez odpowiednią suplementację hormonów kory nadnerczy. Przeprowadzona praca była pierwszą oceniającą powyższe zagadnienie. Jako, że w badanej grupie chorych z cukrzycą typu 1, zarówno z epizodycznymi, jak i nawracającymi epizodami hipoglikemii nie stwierdzono klinicznych ani biochemicznych zaburzeń w zakresie osi podwzgórze – przysadka - nadnercza wydaje się, że hipokortyzolemia jest mało prawdopodobną przyczyną niedocukrzeń u takich chorych. W konsekwencji nie ma potrzeby przeprowadzania rutynowej diagnostyki przesiewowej w tym kierunku jako przyczyny nawracających hipoglikemii u chorych na cukrzycę typu 1 jeśli nie istnieją inne ku temu przesłanki.

Kolejnym ważnym aspektem przeprowadzonego badania jest weryfikacja wywiadu w wykrywaniu hipoglikemii poprzez ocenę jego czułości i swoistości w odniesieniu do metod obiektywnych rozpoznawania hipoglikemii. Wywiad lekarski jest najpowszechniejszym „testem diagnostycznym” występowania hipoglikemii w praktyce klinicznej. Wiadomo jednak, że pacjenci z cukrzycą mogą mieć nieświadomość hipoglikemii lub też mogą zatajać niektóre informacje. Dlatego też wywiad może być nieobiektywny. W literaturze nie ma jednak prac dokładnie oceniających ten problem. Wykazana niska czułość wywiadu lekarskiego w wykrywaniu hipoglikemii w odniesieniu do obiektywnych metod oceny glikemii w sposób jednoznaczny wskazuje na konieczność przeprowadzenia obiektywnych metod takich jak CGM w ocenie występowania niedocukrzeń.

## V. WSTĘP

### 1. Wprowadzenie

Cukrzyca typu 1 jest przewlekłą chorobą metaboliczną, będącą następstwem zniszczenia komórek beta wysp trzustki. Postępujący proces niszczenia komórek trzustkowych jest wynikiem reakcji autoimmunologicznej, warunkowanej predyspozycją genetyczną oraz nakładającymi się na nią czynnikami środowiskowymi i prowadzi nieuchronnie do całkowitej utraty źródła insuliny w organizmie, a tym samym bezwzględnego jej niedoboru. Choroba staje się jawna klinicznie w momencie destrukcji około 80-90% komórek beta. Mimo, że moment ten poprzedzony jest trwającym różnie długo okresem utajenia, nie istnieje żadna skuteczna i wprowadzona do praktyki klinicznej metoda zatrzymania destrukcji autoimmunologicznej i zapobiegania cukrzycy typu 1 [1].

Cukrzyca typu 1 stanowi około 5 - 10% wszystkich przypadków cukrzycy na świecie [2,3]. Może występować w każdym wieku, jednak najczęściej rozwija się u dzieci i młodzieży, a ryzyko zachorowania stopniowo maleje w miarę upływu lat. Wg Międzynarodowej Federacji Diabetologicznej w roku 2019 liczba dzieci i nastolatków (0-19 lat) chorujących na cukrzycę typu 1 na całym świecie przekroczyła już milion [4]. Wzrost zapadalności na cukrzycę typu 1 obserwowany jest od drugiej połowy XX wieku, kiedy to w ramach międzynarodowych programów takich jak DERI (Diabetes Epidemiology Research International Group), DIAMOND (World Health Organization Project – Multinational Project for Childhood Diabetes) lub EURODIAB (EUROpe and DIABetes) powstały wiarygodne rejestry zachorowań [5,6]. Obecnie średni przyrost zachorowań na cukrzycę typu 1 na świecie wynosi 3% rocznie i jest największy w grupie dzieci poniżej 5 roku życia [4]. Zapadalność na cukrzycę typu 1 różni się znacząco w zależności od cech genetycznych populacji oraz położenia geograficznego. Od wielu lat stwierdza się kilkakrotnie większą zapadalność w obszarach północnych, jednak przyczyna tego wyraźnego gradientu geograficznego północ-południe pozostaje nieznaną. Ponad 25% wszystkich zachorowań odnotowuje się w Europie, a do krajów o najwyższym wskaźniku zapadalności należą Sardynia (49,3/100 tys. mieszkańców/rok) oraz Finlandia (41,4/100 tys.). Tymczasem w Chinach czy Wenezueli zapadalność na cukrzycę typu 1 kształtuje się na poziomie 0,1/100tyś [7-9]. Różnice te są najpewniej powodowane czynnikami środowiskowymi, na co wskazują dane dotyczące istotnego wzrostu częstości zachorowań na cukrzycę typu 1 u osób z populacji o niskim wskaźniku zachorowalności, jeśli migrują one do krajów o większej częstości zachorowań.

Dowiedziano tego u dzieci pochodzenia azjatyckiego, które wyemigrowały ze swoimi rodzicami do Wielkiej Brytanii. Wskaźnik zapadalności na cukrzycę typu 1 wśród azjatyckich dzieci jest niski i wynosi 3,1/100 tys./rok. We wspomnianej populacji dzieci, które wyemigrowały do Wielkiej Brytanii jest on znacznie większy (11,7/100 tys./rok) i jest zbliżony do wskaźnika zachorowań innych dzieci mieszkających w tym kraju [10].

Polska przez wiele lat była zaliczana do grupy o bardzo niskim wskaźniku zapadalności na cukrzycę typu 1. W latach dziewięćdziesiątych ubiegłego wieku wynosił on poniżej 5 osób na 100 tys. mieszkańców/rok. Jednak w ciągu ostatnich lat dynamika wzrostu zapadalności w naszym kraju stała się jedną z najwyższych w Europie (w latach 1989-2004 wskaźnik zapadalności na cukrzycę typu 1 wynosił 10,2 na 100 tys. mieszkańców na rok) [11], obecnie szacuje się go na około 20 zachorowań/100 tys./rok [12]. Do chwili obecnej w Polsce nie utworzono ogólnokrajowego rejestru zachorowań na cukrzycę typu 1. Dane z ośrodków z centralnej i wschodniej Polski dotyczące zapadalności na cukrzycę typu 1 u dzieci i młodzieży wskazują na utrzymujący się trend wzrostowy, szczególnie w grupie dzieci 0-4 lat. Zapadalność jest różna w zależności od regionu, przy czym najwyższa występuje w Polsce północnej [12,13].

Wzrost zapadalności na cukrzycę typu 1 może zależeć od wielu czynników, poza wspomnianymi powyżej. Niektóre z nich wymieniono w tabeli 1.

*Tab. 1 Środowiskowe czynniki ryzyka rozwoju cukrzycy typu 1 [9].*

starszy wiek matki w momencie urodzenia dziecka
infekcja wirusowa u matki w czasie ciąży bądź przebyta w okresie postnatalnym infekcja wirusowa (enterowirusy, adenowirusy, różyczka, świnka, EBV i inne)
czynniki indukujące insulinooporność: nadwaga/otyłość, szybkie tempo wzrastania, okres dojrzewania
Stres
wczesne wprowadzenie do diety mleka krowiego (od 1. miesiąca), glutenu, narażenie na związki toksyczne (N-nitrozopochodne)



## **2. Homeostaza glukozy**

Glukoza jest substratem energetycznym niezbędnym dla wszystkich komórek ustroju. Odgrywa szczególną rolę w prawidłowym funkcjonowaniu centralnego układu nerwowego, ponieważ jako jedyny cukier przenika przez barierę krew-mózg i stanowi źródło energii dla komórek tkanki nerwowej.

Stężenie glukozy we krwi utrzymywane jest na względnie stałym poziomie dzięki licznym mechanizmom regulującym jej dostarczenie i zużycie. Glukoza krążąca we krwi pochodzi z trzech źródeł: węglowodanów pokarmowych, glikogenu wątrobowego (oraz w mniejszym stopniu mięśniowego) oraz syntezy *de novo* z prekursorów takich jak mleczan, glicerol i aminokwasy glukogenne [14].

### **2.1. Węglowodany pokarmowe**

W pożywieniu obecne są przede wszystkim węglowodany złożone, które w przewodzie pokarmowym zostają rozłożone do węglowodanów prostych pod wpływem enzymów (amylazy, disacharydaz). Około 80% węglowodanów wchłaniających się z przewodu pokarmowego stanowi glukoza, 10% fruktoza, a pozostałe to np. galaktoza lub pentozy [14]. Za aktywny transport glukozy do komórek jelita cienkiego, a następnie do krwi odpowiadają transportery: sodowo – glukozowy typu 1 i 4 (SGLT-1 i 4) oraz transportery GLUT 2,5, 7 i 12. Z krwią glukoza oraz pozostałe cukry proste przedostają się przez żyłę wrotną do wątroby oraz do tkanek obwodowych [14].

### **2.2. Synteza glukozy *de novo***

Glukoneogeneza jest procesem wytwarzania glukozy ze związków niewęglowodanowych. Zachodzi przede wszystkim w wątrobie (w 90%) oraz w nerkach, gdyż tylko w tych narządach znajdują się niezbędne do tego procesu enzymy. Substratami zużywanymi w glukoneogenezie są aminokwasy glukogenne (głównie alanina, asparagina oraz glutamina), glicerol, mleczan [15].

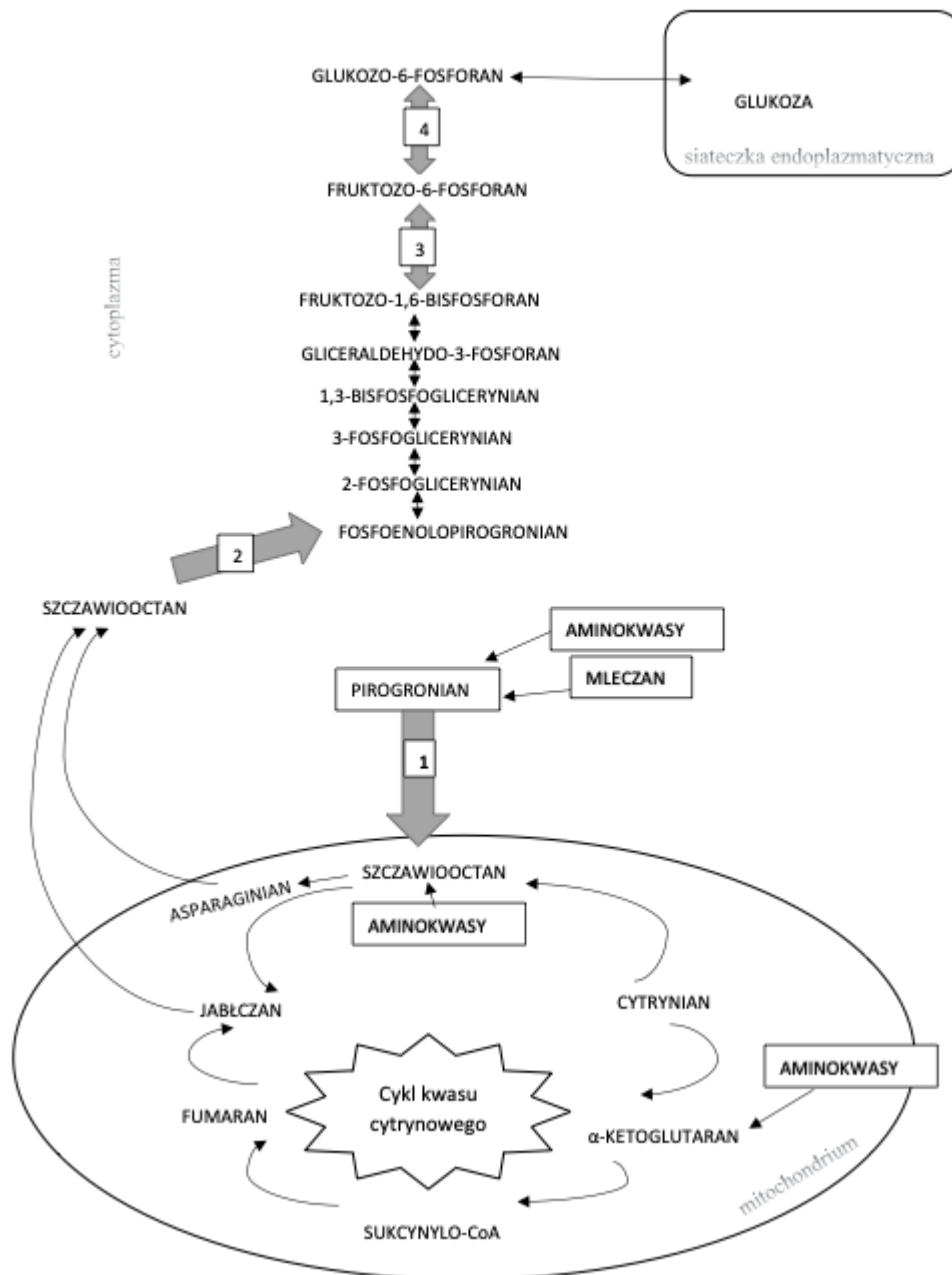
Mleczan stanowi produkt glikolizy beztlenowej w tkankach takich, jak pracujące mięśnie szkieletowe lub eryocyty. Z krwi transportowany jest do wątroby (a także nerek), gdzie w procesie glukoneogenezy przekształca się w glukozę, która trafia do krwi i staje się ponownie dostępna dla komórek jako źródło energii (cykl Corich) [14,15]. Aminokwasy pochodzą

głównie z rozkładu białek w mięśniach i są katabolizowane do metabolitów cyklu kwasu cytrynowego (takich jak  $\alpha$ -ketoglutaran, sukcylo-CoA i fumaran), a następnie ulegają przemianie w szczawiooctan. W cytoplazmie szczawiooctan zostaje odtworzony jako substrat do glukoneogenezy [15].

Glicerol powstaje w wyniku hydrolizy triacylogliceroli w tkance tłuszczowej, skąd transportowany jest do krwi, a następnie do wątroby. W cytoplazmie hepatocytu jest metabolizowany do fosforanu dihydroksyacetonu, a ten przekształcany następnie do fruktozo-1,6-bisfosforanu, będącego substratem glukoneogenezy [14,15].

Końcowy produkt – glukoza - jest produkowana w siateczce endoplazmatycznej komórki wątrobowej, przy udziale enzymu glukozo-6-fosfatazy. Proces glukoneogenezy przedstawiono schematycznie na rycinie 1 [14].

Czynnikami promującymi przebieg reakcji glukoneogenezy są dostępność substratów oraz zmiany aktywności lub stężenia kluczowych enzymów tego procesu (enzymy te oznaczono na ryc 1). Cytozolowa karboksylaza fosfoenolopirogronianowa, przekształcająca szczawiooctan w fosfoenolopirogronian jest enzymem indukowanym, to znaczy, że jej ilość w komórkach zwiększa się, gdy we krwi wzrasta stężenie glukagonu (głód), adrenaliny (wysiłek fizyczny) lub kortyzolu (stres). Podobnie, synteza enzymu fruktozo-1,6-bisfosfatazy jest również indukowana w stanie głodu [14].



Ryc.1 Glukoneogeneza. 1- Karboksylaza pirogronianowa, 2- Karboksykinaza fosfoenolpirogronianowa, 3- Fruktozo-1,6-bisfosfataza, 4-Glukozy-6-fosfataza.

### 2.3. Glikogenoliza

Glikogen stanowi wewnątrzkomórkową rezerwę glukozy. Zbudowany jest z cząsteczek glukozy połączonych w łańcuch prosty wiązaniami  $\alpha$ -1,4-glikozydowymi oraz wiązaniami  $\alpha$ -1,6-glikozydowymi w miejscach rozgałęzieniach. Największe jego zapasy znajdują się w mięśniach szkieletowych (75%) i w wątrobie (25%). W miejscach jego magazynowania zachodzi glikogenoliza, czyli proces rozkładu glikogenu do glukozy lub glukozo-6-fosforanu. Degradacja glikogenu polega na rozrywaniu wiązań w jego cząsteczce przy udziale enzymów: fosforylazy glikogenowej (rozrywa wiązania 1-4) oraz tak zwanego enzymu usuwającego rozgałęzienia (rozrywa wiązania 1-6), wykazującego aktywność enzymatyczną transferazy i glikozydazy. W efekcie działania powyższych enzymów powstaje glukozo-6-fosforan, którego dalszy los zależy od miejsca, w którym zachodzi glikogenoliza. W wątrobie obecna jest glukozo-6-fosfataza przetwarzająca glukozo-6-fosforan do wolnej glukozy, która dostarczana jest następnie do krwi i innych narządów. Brak glukozo-6-fosfatazy w komórkach mięśniowych powoduje, że końcowym produktem glikolizy jest w nich glukozo-6-fosforan, który jest wykorzystywany lokalnie (w mięśniach) w szlaku glikolizy [14].

W momencie obniżenia się stężenia glukozy we krwi, rozkład glikogenu zapewnia wątrobowy „wyrzut” glukozy. Dzieje się tak np. w czasie między posiłkami lub w godzinach nocnych. Glikogenoliza pokrywa 60-80% na zapotrzebowanie organizmu na glukozę w nocy bez spożywania dodatkowych posiłków. Poza stężeniem glukozy (malejące aktywuje, a wysokie hamuje glikogenolizę) proces ten regulują (stymulują) hormony: adrenalina, glukagon oraz trójjodotyronina [16].

### 3. Transport glukozy z krwi do komórek obwodowych

Przejsięcie glukozy do komórki odbywa się przy użyciu białek transportujących, tzw. transporterów GLUT (istnieje 14 rodzajów tego typu transporterów) oraz SGLT (których wykryto 6). W komórkach mięśni szkieletowych, serca oraz tkanki tłuszczowej występuje transporter GLUT-4, którego działanie zależne jest od insuliny (stąd określenie tych tkanek jako insulinozależnych). Transporter GLUT-4 odpowiada za ponad 50% całkowitego wychwytu glukozy przez organizm. Pozostałe transportery GLUT (GLUT-2 w wątrobie, nerce, komórkach beta wysp trzustkowych, GLUT-1 w erytrocytach, GLUT-1 i GLUT-3 obecne w komórkach ośrodkowego układu nerwowego) oraz transportery SGLT nie wykazują zależności od inuliny [14].

#### **4. Hormonalna regulacja stężenia glukozy**

Prawidłowa regulacja stężenia glukozy we krwi zależy w głównej mierze od wydzielania insuliny oraz jej działania na komórki docelowe. Dokomórkowy transport glukozy w zależności od tkanki może przebiegać z udziałem tego hormonu lub bez niego. Typowymi tkankami zależnymi od insuliny są: tkanka wątrobowa, mięśniowa oraz tłuszczowa. Pod wpływem insuliny dochodzi do zwiększenia zużycia glukozy przez te tkanki, odkładania się glikogenu w wątrobie i mięśniach oraz ograniczenia produkcji glukozy w wątrobie. Ponadto insulina pobudza syntezę białek, hamując jednocześnie ich rozpad. W obrębie tkanki tłuszczowej stymuluje syntezę kwasów tłuszczowych i hamuje lipolizę [14,16].

Zmniejszenie stężenia glukozy we krwi powoduje zahamowanie wydzielania insuliny i zwiększenie sekrecji glukagonu przez komórki  $\alpha$  wysp Langerhansa. Pod jego wpływem dochodzi do rozpadu glikogenu wątrobowego, pobudzenia procesu glukoneogenezy i zwiększenia uwalniania glukozy z wątroby.

W homeostazie glukozy biorą udział ponadto inne hormony o działaniu przeciwnym do insuliny takie jak: adrenalina, noradrenalina, kortyzol, hormon wzrostu (tak zwane hormony kontregulacyjne), a także autonomiczny układ nerwowy, adrenergiczny oraz parasympatyczny [16].

#### **5. Fizjologia wydzielania insuliny**

Insulina jest hormonem peptydowym wydzielanym przez komórki  $\beta$  wysp trzustkowych. Jej sekrecja odbywa się w sposób ciągły, na co nakłada się dodatkowe wydzielanie hormonu po posiłkach (tak zwane wydzielanie podstawowe i poposiłkowe). Wydzielanie podstawowe ma charakter pulsacyjny (częste, drobne oscylacje trwające kilkadziesiąt sekund do kilku minut, z przerwami co 5-15 minut). W ten sposób insulina wydzielana jest bezpośrednio do krążenia wrotnego (w ilości 0,5–1,0  $\mu\text{m}/\text{h}$ ) [17]. Głównym zadaniem podstawowej sekrecji jest utrzymanie prawidłowego stężenia glukozy w okresie pomiędzy spożywanymi posiłkami, a także w godzinach nocnych. Wydzielanie poposiłkowe to wielokrotny przyrost stężenia hormonu związany z przyjmowanym posiłkiem, stymulowany substratami pokarmowymi. Poposiłkowa sekrecja insuliny odbywa się w sposób dwufazowy. W fazie wczesnej (do 5-10 minut po spożyciu pokarmu), dochodzi do nagłego, krótkotrwałego wzrostu stężenia insuliny, zależnego od uwalniania hormonu zmagazynowanego w ziarnistościach komórek  $\beta$  wysp trzustkowych. Faza późna polega na stopniowym, przedłużonym wydzielaniu hormonu,

zarówno zmagazynowanego jak i nowo wytworzonego. Rozpoczyna się po około 5-10 minutach od spożycia posiłku i trwa godzinę [17,18].

Najsilniejszym fizjologicznym bodźcem do wydzielania insuliny jest glukoza. Może być ona wydzielana także w odpowiedzi na widok, zapach lub smak pokarmu. Wydzielanie insuliny jest regulowane przez czynniki endo- i egzogenne. Czynniki pobudzające i hamujące wydzielanie insuliny zostały przedstawione w tabeli 2 [17].

*Tabela 2. Czynniki pobudzające i hamujące wydzielanie insuliny [17].*

<b>Czynniki pobudzające</b>	<b>Czynniki hamujące</b>
Glukoza	Somatostatyna
Aminokwasy	Amylina
Hormony przewodu pokarmowego gastryna, sekretyna, cholecystokinina	Aminy katecholowe
Glukagon	Galanina
Wolne kwasy tłuszczowe	Insulina i peptyd -C
Ciała ketonowe	Czynniki pobudzające receptory $\alpha$ -adrenergiczne
Acetylocholina	
$\beta$ -mimetyki	
Teofilina	
Hormon wzrostu	
Inkretyny: glukagonopodobny peptyd -1 (GLP-1), glukozozależny peptyd insulinotropowy (GIP)	

## 6. Leczenie cukrzycy typu 1

Odkrycie w 1921r. przez Bantinga i Besta insuliny było niewątpliwym przełomem w medycynie i stanowiło początek historii leczenia cukrzycy typu 1 [19]. Przed odkryciem insuliny i zastosowaniem jej w leczeniu, cukrzyca typu 1 była chorobą ostrą, która kończyła się zgonem chorego w przeciągu kilku tygodni.

Pierwsze insuliny ekstrahowano z trzustek zwierzęcych. Ich krótki okres półtrwania stanowił czynnik warunkujący konieczność wielokrotnego podawania preparatu w ciągu doby. Stopniowe modyfikacje insuliny, takie jak dodanie substancji wydłużających jej działanie (protamina, cynk), umożliwiły redukcję liczby jej wstrzyknięć do 1-2 na dobę. W latach 80-tych XX wieku udoskonalono metody oczyszczania hormonu oraz wyprodukowano insulinę ludzką. Kolejnym postępowaniem w terapii, który dokonał się w latach 90-tych XX wieku, było wytworzenie metodą rekombinacji DNA zmodyfikowanych cząsteczek insuliny, tzw. analogów [20].

### 6.1. Rodzaje insuliny

Rodzaje insuliny stosowanych w leczeniu cukrzycy typu 1 i ich ogólną charakterystykę przedstawia tabela 3.

Tabela 3. Rodzaje insuliny stosowanych w leczeniu cukrzycy typu 1.

Rodzaj insuliny	Ogólna charakterystyka
<b>Insulina poposiłkowa (prandialna)</b>	<b>Insulina ludzka krótko działająca</b> - podawana rutynowo ok. 30 min przed głównymi posiłkami - czas działania ok. 6-8 godzin, szczyt po ok. 1-3 godzinach
	<b>Analog szybko działający (aspart, glulizyna, lispro)</b> - podawany zwykle tuż przed spożyciem posiłku (możliwe podanie w trakcie posiłku lub po posiłku) - czas działania ok. 3-5 godziny, szczyt po ok. 1-2 godzinach
<b>Insulina bazowa</b>	<b>Insulina ludzka o pośrednim czasie działania (ludzka insulina izofanowa, NPH)</b> - stosowana raz (zwykle wieczorem) lub 2 razy na dobę - czas działania do ok. 18-20 godzin, szczyt między 4 a 12 godziną od podania
	<b>Analog długodziałający (detemir, glargine, degludec)</b> - detemir – czas działania do 24 godzin, ze szczytem między 4 a 14 godziną od podania - glargine – czas działania 24 godziny, insulina bezszczytowa - degludec – czas działania 48-72 godziny, insulina bezszczytowa

Poposiłkowe insuliny analogowe szybciej wchłaniają się z tkanki podskórnej, szybciej osiągają maksymalne stężenie we krwi i mają krótszy czas działania [21]. Dzięki temu zapewniają bardziej fizjologiczny przebieg krzywej stężenia insuliny w surowicy krwi po podaniu podskórnym. Szybsze wchłanianie tych insulin i wyższe stężenia we krwi w porównaniu z krótkodziałającą insuliną ludzką warunkują większą redukcję glikemii poposiłkowej. Dodatkowo, ponieważ siła działania szybko działających analogów insuliny po szczycie stężenia jest mniejsza niż siła insuliny ludzkiej, a czas ich działania krótszy, mniejsze jest także nakładanie się działania insuliny z poszczególnych dawek przedposiłkowych, a tym samym mniejsza liczba epizodów hipoglikemii (szczególnie w trakcie dnia) [22]. Zastosowanie analogów insulin pozwoliło więc na większą elastyczność w zakresie czasu spożywania posiłków, eliminując jednocześnie konieczność przyjmowania przekąsek między głównymi posiłkami.

Analogi insuliny o długim czasie działania pozwalają na lepsze w porównaniu z insuliną NPH odtworzenie podstawowej insulinemii przy jednorazowym podawaniu w ciągu doby. Dzięki bezszczytowemu działaniu (glargine, degludec) zmniejszają ryzyko hipoglikemii nocnych, a także skuteczniej niż insulina NPH redukują poranną hiperglikemię [22].

## **6.2. Metody leczenia**

Razem z pojawianiem się nowych preparatów insulin, nieustannej modyfikacji ulegały również schematy leczenia insuliną. Jeszcze w latach 80tych XX wieku sądzono, iż w rozwoju przewlekłych powikłań cukrzycy biorą udział głównie czynniki niezwiązane ze stopniem wyrównania metabolicznego [23]. Przełom przyniosły dopiero dwa kluczowe badania: Stockholm Diabetes Intervention Study [24] wykazujące hamujący wpływ długotrwałej intensywnej terapii w typie 1 cukrzycy na rozwój powikłań mikronaczyniowych oraz, przede wszystkim, badanie DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) opublikowane w 1993 roku [25], które wykazało, że stosowanie intensywnej insulinoterapii powoduje osiągnięcie lepszego wyrównania metabolicznego cukrzycy i zmniejsza ryzyko rozwoju, jak również progresji późnych powikłań cukrzycowych o typie mikroangiopatii. Publikacja powyższych badań przyczyniła się do tego, że intensywna funkcjonalna insulinoterapia (intensive functional insulin therapy – IFIT) stała się metodą leczenia z wyboru, rekomendowaną dla pacjentów z typem 1 cukrzycy.



## **Intensywna funkcjonalna insulinoterapia (IFIT)**

Intensywna funkcjonalna insulinoterapia (IFIT) jest metodą insulinoterapii odwzorowującą fizjologiczne wydzielanie insuliny. Aby naśladować ten fizjologiczny rytm, podaż egzogennej insuliny musi odpowiadać zapotrzebowaniu podstawowemu oraz związanemu z przyjmowaniem posiłków, a także korygować ewentualne hiperglikemie ujawniające się z innych przyczyn, np. pod wpływem stresu. Dobowa dawka insuliny w tej metodzie leczenia podzielona jest na tzw. „bazę”, podawaną celem zastąpienia podstawowej i niezależnej od posiłków sekrecji insuliny, oraz tzw. „bolusy”, czyli dawki okołoposiłkowe, naśladujące stymulowane węglowodanami wydzielanie insuliny. Funkcjonalność tego sposobu leczenia polega na tym, że w zależności od pory i składu spożywanego posiłku, jak również planowanego wysiłku fizycznego oraz wyjściowej glikemii, chory samodzielnie modyfikuje czas podania i dawkę insuliny. Metoda ta może być realizowana poprzez zastosowanie wielokrotnych, podskórnych wstrzyknięć insuliny przy użyciu wstrzykiwaczy typu pen (multiple daily injection – MDI) lub ciągłego podskórnego wlewu insuliny za pomocą osobistej pompy insulinowej - OPI (CSII, continuous subcutaneous insulin infusion) [1].

### **Metoda wielokrotnych wstrzyknięć (MDI)**

Chorzy leczeni za pomocą wstrzykiwaczy typu pen wymagają podaży dwóch rodzajów insuliny: bazowej (insulina izofanowa bądź długodziałający analog insuliny) oraz doposiłkowej (krótkodziałająca insulina ludzka lub szybko działający analog insuliny). Długodziałający preparat insuliny podawany zazwyczaj raz dziennie o stałej porze dnia, zastępuje jej podstawowe wydzielanie, a insulina doposiłkowa w postaci bolusów zastępuje okołoposiłkowy wzrost stężenia insuliny we krwi. Aktualne zalecenia Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego u chorych na cukrzycę typu 1 rekomendują stosowanie analogów insuliny. Zapewniają one bowiem mniejsze ryzyko hipoglikemii i większy komfort życia chorych [1].

### **Ciągły podskórny wlew insuliny (CSII)**

Ciągły podskórny wlew insuliny za pomocą osobistej pompy insulinowej (OPI) to alternatywa dla wielokrotnych wstrzyknięć insuliny. Ta forma insulinoterapii jest stosowana głównie u dzieci i młodych chorych z cukrzycą typu 1. W leczeniu przy pomocy OPI wykorzystuje się jeden rodzaj insuliny – analog szybko działający. Podaż insuliny odbywa się w postaci wlewu podstawowego podawanego w sposób ciągły (zazwyczaj 0,5-2,0j/godz). Wlew ten może być modyfikowany w zależności od pory dnia lub indywidualnych czynników.

Przed posiłkami podawane są dodatkowe dawki (bolusy) zależne od glikemii, ilości spożywanych węglowodanów oraz zaplanowanej aktywności fizycznej (tak jak ma to miejsce w terapii za pomocą wstrzykiwaczy). Dodatkowo bolusy posiłkowe w metodzie CSII można kształtować pod względem dynamiki i czasu trwania (np. tak zwane bolusy złożone).

### **6.3. Monitorowanie glikemii**

Integralną częścią leczenia cukrzycy typu 1, niezależnie od metody insulinoterapii jest regularna ocena stężenia glukozy we krwi. Uzyskana w ten sposób informacja o aktualnej wartości glikemii jest niezbędna do podejmowania na bieżąco odpowiednich zmian w zachowaniu chorego oraz prowadzonej terapii, aby w możliwie największym stopniu osiągnąć optymalne wyrównanie glikemii.

Monitorowanie glikemii może odbywać się przy użyciu różnych typów urządzeń, takich jak:

- glukometr
- system ciągłego monitorowania glikemii (CGMS, continuous glucose monitoring system), działający samodzielnie bądź sprzężony z osobistą pompą insulinową oraz
- system do odczytu glikemii metodą skanowania sensora (FGM, flash glucose monitoring, zwany inaczej intermittently scanned CGM, isCGM)

U chorych na cukrzycę typu 1 wymagających leczenia metodą intensywnej insulinoterapii samodzielne pomiary stężenia glukozy we krwi włośniczkowej powinny być wykonywane wielokrotnie w ciągu doby (samokontrola glikemii: SMBG, self-monitoring of blood glucose) [1]. Powszechnie do samokontroli glikemii używa się glukometrów, które oceniają aktualne stężenie glukozy we krwi włośniczkowej. Pomiar glikemii za pomocą glukometru wymaga każdorazowo nakłucia palca. W praktyce klinicznej zalecane jest wykonywanie co najmniej 8 pomiarów na dobę. Jest to tak zwany dobowy profil glikemii, obejmujący oznaczenia stężenia glukozy: rano na czczo, przed oraz 60 - 120 minut po każdym głównym posiłku oraz przed snem (zalecenia Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego) [1]. Dodatkowo pomiary wykonywane są okresowo w godzinach nocnych, w przypadku podejrzenia hipoglikemii oraz po jej korekcji, przed oraz w trakcie dłuższej trwającego wysiłku fizycznego czy przed czynnościami takimi jak prowadzenie pojazdu. Częstość i pory

dodatkowych oznaczeń dobierane są indywidualnie, z uwzględnieniem trybu życia chorego, rodzaju stosowanej diety, insuliny czy poziomu aktywności fizycznej. Choć istnieje pozytywna korelacja pomiędzy częstością wykonywanych pomiarów glikemii, a wyrównaniem glikemii [26], jest to metoda uciążliwa dla chorych z cukrzycą. Wielokrotne nakłucia opuszek palców w celu pobrania kropli krwi powodują ból i obniżają jakość życia chorych, co skutkuje redukcją wykonywanych pomiarów z czasem trwania choroby [27]. Dodatkowo pomiar glikemii za pomocą glukometru pokazuje pojedynczą wartość glikemii, nie obrazując jej trendu. W efekcie dostarcza on fragmentarycznej wiedzy o kontroli glikemii. Dlatego też w ostatnich latach coraz częściej wykorzystuje się w samokontroli glikemii nowe rozwiązania technologiczne: systemy podskórnego ciągłego monitorowania glikemii (CGMS) lub systemy monitorowania glikemii metodą skanowania (intermittently scanned CGM, isCGM) [28].

Dostępne obecnie na rynku systemy ciągłego monitorowania glikemii (CGM) można podzielić na: odczytujące glikemię w czasie rzeczywistym (real time CGM, rtCGM) oraz retrospektywne (retrospective CGM, rCGM). Pomiary glikemii dokonywane są przy użyciu sensorów umieszczonych na skórze, połączonych z elektrodą penetrującą do tkanki podskórnej. Elektroda zawiera enzym – oksydazę glukozy, która odpowiada za reakcję utleniania glukozy, warunkując uzyskanie wyniku. Stężenie glukozy w płynie śródtkankowym podskórnej tkanki tłuszczowej odczytywane jest co 10 sekund, a średnie stężenia z tych pomiarów zapisują się w systemie co 1–5 minut (łącznie 288 pomiarów w ciągu doby). Czas działania pojedynczego sensora zależy od modelu urządzenia i wynosi zwykle 7-14 dni. Do prawidłowego odczytu glikemii przy użyciu sensorów niezbędne jest wykonywanie kalibracji (czyli wprowadzenia glikemii zmierzonej na glukometrze) co najmniej dwukrotnie w ciągu doby. Wyniki oznaczeń glikemii mogą pozostawać niewidoczne dla chorych (retrospektywne systemy CGM, rCGM) lub być przez nich odczytywane w czasie rzeczywistym (rtCGM) [29].

Retrospektywne systemy CGM ujawniają wyniki glikemii z danego okresu dopiero po zakończeniu monitorowania i wykonaniu kalibracji urządzenia przy użyciu programu. Systemy te stanowią bardzo użyteczne narzędzie do identyfikacji wzorców reagowania na wyniki prowadzonej samokontroli oraz nierozpoznanych wcześniej przyczyn złej kontroli glikemii. Pozwalają także wykryć nieprawidłowe wartości glikemii (np. hiperglikemie poposiłkowe lub hipoglikemie nocne), które są trudne do wychwycenia podczas tradycyjnych pomiarów za pomocą glukometru. Systemy retrospektywne wykorzystywane są głównie w badaniach

klinicznych lub do monitorowania w warunkach ambulatoryjnych u chorych, którzy nie mogą z przyczyn ekonomicznych wykorzystać osobistego CGM.

Osobiste urządzenia do ciągłego monitorowania glikemii umożliwiające jej odczyt w czasie rzeczywistym (rtCGM) uwidaczniają na bieżąco także trend wahań stężenia glukozy. Pozwala to chorym na bieżąco interweniować, gdy stężenie glukozy we krwi zmienia się dynamicznie, zapobiegając wahaniom glikemii i zmniejszając ekspozycję na hiperglikemie oraz hipoglikemie. Sensory połączone z osobistą pompą insulinową są wyposażone w alarmy ostrzegające o hipo- i hiperglikemiach, co pozwala na dalszą redukcję ich liczby. Osobisty CGM umożliwia także retrospektywną analizę pełnych profili glikemii przez chorych w domu lub przez ich prowadzących lekarzy w sposób zdalny w celu optymalizacji stosowanego leczenia.

System do odczytu glikemii metodą skanowania sensora (isCGM) składa się z 2 elementów: sensora i czytnika. Sensor umieszcza się w tkance podskórnej ramienia (za pomocą odpowiedniego „sertera”) na 14 dni, gdzie mierzy w sposób ciągły glukozę w płynie śródtkankowym. System wykorzystuje technologię zbliżeniową, tak zwaną komunikację bliskiego pola (NFC, near field communication), dzięki czemu odczyt glikemii dokonuje się poprzez skanowanie sensora za pomocą czytnika. Może to być specjalny czytnik przeznaczony do tego systemu albo telefon komórkowy z odpowiednią aplikacją. Po zeskanowaniu na ekranie czytnika pojawia się aktualna wartość glikemii, krzywa glikemii z ostatnich 8 godzin oraz strzałki trendów, które prognozują zmiany wartości glikemii w ciągu najbliższych 20–30 minut. Przy użyciu systemu isCGM nie jest konieczna kalibracja za pomocą glukometru. Dostępny w chwili obecnej w Polsce powyższy system nie generuje natomiast alarmów ostrzegających przed hipo lub hiperglikemią.

#### **6.4. Cele leczenia cukrzycy**

Głównym celem leczenia cukrzycy jest zapobieżenie rozwojowi jej powikłań, a przez to wydłużenie życia chorych. Duże badania, takie jak Diabetes Control and Complications Trial – DCCT czy UK Prospective Diabetes Study – UKPDS dowiodły korzystnego wpływu intensywnego leczenia cukrzycy na redukcję rozwoju powikłań naczyniowych oraz wykazały, że utrzymuje się on pomimo późniejszego pogorszenia kontroli glikemii (tak zwany efekt pamięci metabolicznej albo „legacy effect”) [25,30]. Dlatego też, u chorych z cukrzycą, niezależnie od jej typu, zmierza się do uzyskania tak zwanej „okołonormoglikemii”, czyli

stężeń glukozy we krwi zbliżonych do prawidłowych, już od momentu rozpoznania (poza celami glikemicznymi nieodłączną częścią leczenia jest uzyskiwanie u tych chorych także docelowych wartości ciśnienia tętniczego, lipidogramu oraz masy ciała, co jednak wykracza poza temat prowadzonej pracy). Szczególnie trudne bywa uzyskanie okołonormoglikemii w grupie chorych z pierwszym typem cukrzycy. Niejednokrotnie dążenie do uzyskania okołonormoglikemii stwarza znaczne ryzyko wystąpienia hipoglikemii, która jest najczęstszym powikłaniem insulinoterapii [31]. W badaniu DCCT, które stało się podstawą dążenia do intensyfikacji insulinoterapii wykazano jednocześnie, że chorzy w grupie leczonej intensywnie doświadczyli trzykrotnie częściej epizodów ciężkiej hipoglikemii [32].

We współczesnej diabetologii podkreśla się potrzebę indywidualizacji celów, uwzględniając także utrzymanie przez chorych jak najlepszej jakości życia.

#### **6.4.1. Kryteria wyrównania cukrzycy**

Ocena wyrównania gospodarki węglowodanowej opierała się dotychczas głównie na oznaczeniu hemoglobiny glikowanej (HbA1c), parametru, który odzwierciedla średnie stężenie glukozy we krwi w ciągu 3 miesięcy poprzedzających oznaczenie. Stężenie HbA1c, poza oceną wyrównania metabolicznego pozostaje także powszechnie używanym wskaźnikiem ryzyka rozwoju przewlekłych powikłań cukrzycy (czego dowiodły badania takie jak DCCT czy UKPDS). Parametr ten posiada jednak wiele ograniczeń. Na wynik pomiaru wpływa wiele czynników, fałszywie zaniżając bądź zawyżając jego wartość, np. leki, zaburzenia hematologiczne czy genetycznie uwarunkowane odmiany hemoglobiny. Wykaz czynników wpływających na wynik pomiaru HbA1c przedstawiono w tabeli 4. Ponadto parametr ten nie daje informacji o zmienności glikemii, występowaniu ostrych jej odchyłeń w kierunku hipo- lub hiperglikemii [33]. Wykazano, że stężenie hemoglobiny glikowanej w istotnie większym stopniu koreluje z występowaniem hiperglikemii niż hipoglikemii [34].

Tabela 4. Czynniki wpływające na wynik pomiaru HbA1c [35].

Fałszywie obniżone stężenie HbA1c	Fałszywie zawyżone stężenie HbA1c
<p>Niedokrwistość hemolityczna</p> <p>Niedokrwistość pokrwotoczna</p> <p>Niewydolność nerek</p> <p>Leki:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• erytropoetyna</li> <li>• preparaty żelaza</li> <li>• witamina B12</li> <li>• leki antyretrowirusowe</li> </ul>	<p>Niedokrwistość aplastyczna</p> <p>Niedokrwistość z niedoboru żelaza</p> <p>Stan po splenektomii</p> <p>Malaria</p> <p>Hiperbilirubinemia</p> <p>Hipertriglicerydemia</p> <p>Ciąża</p> <p>Alkoholizm</p> <p>Leki:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• opiaty</li> <li>• salicylany</li> <li>• witamina C</li> </ul>

Zastosowanie systemów do ciągłego monitorowania glikemii pozwoliło na wprowadzenie nowych celów w terapii cukrzycy. Do celów tych zaliczyć można takie parametry, jak zmienność glikemii, czas spędzony w glikemii docelowej (time in range, TIR) oraz szereg innych. Wśród tych parametrów, kluczowym w ocenie wyrównania glikemicznego stał się wskaźnik TIR (time in range), czyli czas spędzony w glikemii 70 -180mg/dl. Kryterium prawidłowego wyrównania cukrzycy niezależnie od jej typu stanowi osiągnięcie co najmniej 70% czasu w ciągu doby w przedziale docelowym (TIR >70%). U chorych z wysokim ryzykiem hipoglikemii oraz u starszych dąży się natomiast, by czas spędzany w przedziale docelowym wynosił co najmniej 50% [1].

W badaniach używa się także wskaźnik TIT (time in target range), czyli czasu spędzonego w zakresie glikemii docelowej: 70 – 140mg/dl w ciągu doby [36]. Istnieje również możliwość określenia czasu spędzanego przez chorego w hipoglikemii, a także w hiperglikemii, ale parametry te nie są w praktyce używane.

## 7. Hipoglikemia jako problem kliniczny

### 7.1 Definicja hipoglikemii

Hipoglikemia jest najczęstszym ostrym powikłaniem cukrzycy. Jest nierozzerwalnie związana z jej leczeniem i towarzyszy chorym na cukrzycę typu 1 od momentu pierwszego zastosowania insuliny [37]. To podanie nieadekwatnej do aktualnej potrzeby dawki insuliny jest bowiem u nich czynnikiem wyzwalającym hipoglikemię.

Kryteria rozpoznania hipoglikemii u chorych z cukrzycą zmieniały się wraz z rozwojem wiedzy oraz wprowadzaniem nowych możliwości terapeutycznych. Wciąż istnieje znaczna niejednorodność w definiowaniu, sposobach pomiaru oraz raportowania tego powikłania. Amerykańskie Towarzystwo Diabetologiczne (American Diabetes Association) objęło definicją hipoglikemii każdy epizod nieprawidłowo niskiego stężenia glukozy we krwi, który może narazić chorego na potencjalnie szkodliwe następstwa [38]. Zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego, hipoglikemię u pacjenta z cukrzycą rozpoznaje się przy obniżeniu stężenia glukozy we krwi  $<70$  mg/dl (3,9 mmol/l), niezależnie od występowania objawów klinicznych [1]. International Hypoglycemia Study Group klasyfikuje hipoglikemię następująco:

- 1) **Alertowe stężenie glukozy** – stężenie glukozy poniżej 70mg/dl (3,9 mmol/l) wymagające spożycia węglowodanów lub dostosowania dawki leków obniżających glikemię celem zapobieżenia dalszemu spadkowi glikemii
- 2) **Klinicznie istotna/poważna hipoglikemia** – stężenie glukozy poniżej 54 mg/dl (3,0 mmol/l)
- 3) **Ciężka hipoglikemia** – przebiegającą z ciężkim upośledzeniem czynności poznawczych. W celu jej przerwania niezbędna jest pomoc osób trzecich. Nie istnieje kryterium biochemiczne ciężkiej hipoglikemii. Informacje na temat stężenia glukozy w osoczu podczas takiego epizodu mogą być niedostępne, jednakże ustąpienie objawów po powrocie stężenia glukozy do normy uważa się za wystarczający dowód, że epizod spowodowany był niskim stężeniem glukozy w osoczu [39,40].

Polskie Towarzystwo Diabetologiczne definiuje ponadto **nawracającą ciężką hipoglikemię** jako występowanie co najmniej dwóch epizodów ciężkiej hipoglikemii w okresie ostatnich 12 miesięcy [1].

### **Hipoglikemia nocna**

Nocne spadki stężenia glukozy we krwi (obok hipoglikemii ciężkich) są najniebezpieczniejszym rodzajem hipoglikemii. Wynika to przede wszystkim z faktu, że podczas snu trudniej jest zareagować na ewentualne niedocukrzenie, a reakcja taka jest zwykle opóźniona. Niezauważone hipoglikemie podczas snu mogą w efekcie trwać dłużej. Wynika to nie tylko ze zmniejszonej świadomości w trakcie snu, ale także osłabionej kontrregulacji hormonalnej będącej odpowiedzią na niedocukrzenie [41]. Dowiedziono bowiem, że zarówno u chorych na cukrzycę typu 1, jak i u osób bez cukrzycy podczas snu nie dochodzi do wzrostu stężenia adrenaliny w czasie hipoglikemii [42,43]. Mechanizm powstawania tych zaburzeń pozostaje jednak nieznany.

Fizjologicznie zapotrzebowanie na insulinę w drugiej połowie nocy ulega zmniejszeniu, co przy podaży egzogennej insuliny sprzyja wystąpieniu hipoglikemii nocnej lub we wczesnych godzinach porannych. Przez wiele lat w leczeniu cukrzycy typu 1 stosowano insulinę izofanową (NPH- Neutral Protamine Hagedorn), której szczyt działania przypada na 1.00-3.00 w nocy, co w połączeniu z powyższą fizjologią stanowiło silny czynnik ryzyka nocnych niedocukrzeń. Zastąpienie insuliny NPH długodziałającymi i ultradługodziałającymi analogami (glargina oraz degludec), które nie wykazują szczytu działania (tzw. insuliny bezszczytowe) zmniejszyło ryzyko występowania nocnych spadków glikemii [44]. Wciąż jednak nie udało się wyeliminować tego groźnego powikłania insulinoterapii.

Hipoglikemia nocna może manifestować się, oprócz opisanych wcześniej, klasycznych objawów niedocukrzenia (choć w tym przypadku słabiej wyrażonych) nocnymi potami lub porannym bólem głowy. Mimo, że najczęściej nocne niedocukrzenia pozostają bezobjawowe [45], mogą prowadzić nawet do zgonu chorego (zespoły nagłej śmierci łóżkowej - „dead in bed” syndrome) [46].

Ciągła edukacja uwzględniająca rozpoznawanie hipoglikemii i sposoby jej zapobiegania, analiza nawyków chorego i próby ich modyfikacji nie są wystarczające, by wyeliminować nocne niedocukrzenia. Systemy CGM pozwalają na skuteczne zmniejszenie liczby incydentów hipoglikemii u osób chorych na cukrzycę typu 1 [47-49]. Szczególne zastosowanie znajdują



tutaj systemy CGM współpracujące z osobistymi pompami insulinowymi. Najnowsze modele osobistych pomp insulinowych mają wbudowany algorytm do wykrywania hipoglikemii, a także do wykrywania trendu spadkowego glikemii. Rozpoznanie jednego z powyższych powoduje czasowe, automatyczne wstrzymanie podaży insuliny przez pompę (funkcja *low glucose insulin suspension* bądź funkcja SmartGuard) [50-52]. System ostrzegający przed hipoglikemią ma kluczowe znaczenie dla osób z nieświadomością hipoglikemii. Jednakże z uwagi na koszty terapii, wykorzystanie tych urządzeń w praktyce klinicznej, szczególnie u dorosłych chorych z cukrzycą typu 1 pozostaje ograniczone.

## 7.2 Częstość występowania hipoglikemii

Jatrogenna hipoglikemia występuje nawet trzykrotnie częściej u chorych z cukrzycą typu 1 niż typu 2, a częstość jej występowania zwiększa się wraz z czasem trwania choroby [25]. Według danych z 2007 roku, opracowanych przez U.K. Hypoglycaemia Study Group, częstość występowania incydentów ciężkiej hipoglikemii u pacjentów z cukrzycą typu 1 wynosiła 110 przypadków na 100 pacjentów w ciągu roku u chorujących krócej niż 5 lat oraz 320 przypadków na 100 pacjentów w ciągu roku wśród chorujących powyżej 15 lat [53]. W badaniu DCCT wykazano trzykrotnie wyższe ryzyko wystąpienia ciężkiej hipoglikemii w grupie pacjentów leczonych intensywnie w porównaniu do grupy pacjentów leczonych standardowo [25]. Częstość występowania hipoglikemii w Polsce u chorych na cukrzycę typu 1 oceniano w warunkach ambulatoryjnych w badaniu z 2014 r. na 7,5 epizodu/pacjenta/rok (w tym 0,33 epizodu/pacjenta/rok ciężkich hipoglikemii) [54]. Obecnie szacuje się, że hipoglikemia u chorych z cukrzycą typu 1, u których dąży się do utrzymania ścisłej kontroli glikemii dotyczy nawet 10% osób i występuje z częstością 2 objawowych epizodów na tydzień i 1 epizodu ciężkiej hipoglikemii na rok [55]. Rzeczywista częstość występowania hipoglikemii, w szczególności lekkich, niewymagających pomocy osób trzecich jest trudna do oszacowania i może być zaniżona (nieodczuwanie hipoglikemii przez chorych, niewystarczające raportowanie). Także ocena rzeczywistej częstości występowania hipoglikemii nocnych jest utrudniona. Samokontrola glikemii w godzinach nocnych jest uciążliwa, gdyż wymaga wybudzenia ze snu (a samo wybudzenie potencjalnie może zaburzać odczyt glikemii). Stąd też jest stosunkowo rzadko wykonywana przez chorych. Dopiero pojawienie się urządzeń do ciągłego monitorowania glikemii (CGM) pozwoliło na ocenę stężenia glukozy we krwi w godzinach nocnych. Badania z ostatnich lat z użyciem CGM

wskazują, że nocne asymptotyczne hipoglikemie mogą być nawet 17-krotnie częstsze niż wykrywane pomiarami glikemii w samokontroli [56].

### **7.3 Czynniki ryzyka hipoglikemii**

Hipoglikemia u chorych z cukrzycą typu 1 jest wynikiem względnego lub bezwzględnego nadmiaru egzogennej insuliny. Może być spowodowana podaniem zbyt dużej dawki insuliny, lub niedostateczną podażą glukozy (pominięty lub zbyt mały posiłek). O takie „przedawkowanie” niezwykle łatwo u chorych na cukrzycę typu 1, gdyż cechują się oni istotnie większą insulinowrażliwością niż chorzy na cukrzycę typu 2. Do ciężkiej hipoglikemii doprowadzić mogą również zaburzenia endogennego wytwarzania glukozy (np. ograniczenie glukoneogenezy wątrobowej po spożyciu alkoholu). Wystąpieniu hipoglikemii sprzyjają sytuacje zwiększonej insulinowrażliwości, występujące po wysiłku fizycznego, przebytej infekcji bądź redukcji masy ciała. Fizjologicznie zwiększona wrażliwość na insulinę w drugiej połowie nocy w powiązaniu z zaburzeniami mechanizmu kontrregulacji w godzinach nocnych stanowi czynnik ryzyka niezwykle groźnych, nocnych hipoglikemii [57].

Ponieważ każdy chory na cukrzycę typu 1 musi codziennie podejmować kilka decyzji dotyczących dawki insuliny, za każdym razem ryzykując jej niedodawkowanie lub przedawkowanie, optymalne byłoby maksymalne zmniejszenie zmienności generowanej przez w/w czynniki, a zatem spożywanie posiłków w podobnych porach, ujednoczenie przynajmniej liczby wymienników węglowodanowych spożywanych w trakcie poszczególnych posiłków, ujednoczenie zarówno czasu rozpoczęcia, czasu trwania, jak i intensywności wysiłków fizycznych. Przy takiej unifikacji trybu życia decyzja o dawce insuliny opierać się może głównie na stężeniu cukru przed posiłkiem. Niestety, unifikacja taka w praktyce jest trudna, a nawet niemożliwa dla większości chorych.

Kolejnym utrudnieniem jest fakt, że ryzyko hipoglikemii zwiększa wiele dodatkowych czynników, w tym związanych z samą chorobą, a także innych. Wymieniono je w tabeli 5 [58].

Tabela 5. Czynniki ryzyka hipoglikemii.

Przebieg cukrzycy
<ul style="list-style-type: none"><li>• długi czas trwania choroby</li><li>• niskie lub bardzo wysokie stężenie hemoglobiny glikowanej (HbA1c)</li><li>• neuropatia autonomiczna</li><li>• przerosty tkanki podskórnej</li><li>• ciężkie hipoglikemie w wywiadach</li><li>• nieświadomość hipoglikemii</li></ul>
Wielochorobowość
<ul style="list-style-type: none"><li>• niewyrównana niedoczynność tarczycy</li><li>• niedoczynność kory nadnerczy</li><li>• przewlekła choroba nerek</li><li>• przewlekłe uszkodzenie wątroby</li><li>• choroby jelit</li><li>• zaburzenia odżywiania</li></ul>
Leki
<ul style="list-style-type: none"><li>• <math>\beta</math>-blokery, inhibitory konwertazy angiotensyny</li><li>• chinolony</li><li>• salicylany</li><li>• insulina, pochodne sulfonilomocznika</li></ul>

Wśród czynników ryzyka występowania hipoglikemii nocnej wymienia się: niższe stężenie HbA1c, nieświadomość hipoglikemii, wcześniejszy epizod hipoglikemii oraz wysiłek fizyczny o średniej lub dużej intensywności w dniu poprzedzającym [74,75]. Niektórzy autorzy podają, że glikemia przed snem poniżej 135mg/dl może także zwiększać ryzyko wystąpienia hipoglikemii w pierwszej połowie nocy [57].

#### **7.4. Powikłania hipoglikemii**

##### **Hipoglikemia a układ krążenia**

Hipoglikemia, szczególnie ciężka, jest istotnym czynnikiem ryzyka sercowo - naczyniowego [61,62]. Nadmierne obniżenie stężenia glukozy we krwi prowadzi do aktywacji układu współczulnego oraz osi podwzgórzowo - przysadkowo-nadnerczowej z następowym wzrostem stężenia katecholamin. W efekcie dochodzi do zmian hemodynamicznych takich jak przyspieszenie czynności serca, wzrost kurczliwości miokardium i zwiększenie pojemności wyrzutowej. Prowadzi to do przejściowego, ale znaczącego zwiększenia obciążenia mięśnia sercowego pracą, co może sprzyjać jego niedokrwieniu, szczególnie u chorych z istniejącą już chorobą niedokrwinną serca [63,64]. W czasie epizodu ostrej hipoglikemii powyższymi zmianami hemodynamicznymi towarzyszy wzrost elastyczności dużych tętnic, co powoduje obniżenie się ciśnienia centralnego (ciśnienia tętniczego w aorcie i tętnicach szyjnych). Zachowana elastyczność ściany tętnicy powoduje, że fala ciśnienia odbita z tętniczek wysokociśnieniowych, generowana podczas każdego skurczu mięśnia sercowego, wraca do serca podczas wczesnego rozkurczu, poprawiając perfuzję tętnic wieńcowych, która zachodzi głównie w okresie rozkurczu. U chorych z cukrzycą typu 1, szczególnie długotrwałą, sztywność ścian tętnic jest większa co sprawia, że są one mniej elastyczne w odpowiedzi na hipoglikemię. Usztywnienie ścian tętnic przyspiesza powrót odbitej fali, skutkując jej wcześniejszym pojawieniem się w okresie późnego skurczu. Opisany efekt patofizjologiczny może zaburzać perfuzję w tętnicach wieńcowych i sprzyjać dodatkowo niedokrwieniu mięśnia sercowego [63].

Aktywacja układu współczulnego oraz równoczesna sekrecja hormonów tzw. kontrregulacyjnych i peptydów silnie zwężających naczynia (takich jak endotelina), występujące w trakcie epizodu ostrej hipoglikemii, wywierają istotny wpływ na reologię krwi, jej krzepliwość i lepkość. W odpowiedzi na hipoglikemię wzrasta stężenie erytrocytów we krwi, co zwiększa jej lepkość [63]. Dochodzi także do wzmożonej aktywacji płytek krwi

i zwiększenia stężenia czynnika VIII oraz czynnika von Hillebranda, co powoduje wzrost aktywności prozakrzepowej. Ponadto mobilizacja i aktywacja neutrofilów oraz zwiększone stężenie parametrów stanu zapalnego i aktywności cytokin pozapalnych, takich jak: interleukina - 6 (IL-6), interleukina – 8 (IL-8), czynnik martwicy nowotworu (TNF –  $\alpha$ , Tumor Necrosis Factor), białko ostrej fazy (CRP, C reactive protein) lub czynnik wzrostu śródbłónka naczyniowego (VEGF, vascular endothelial growth factor) mogą upośledzać funkcję śródbłónka naczyniowego. Powyższe zaburzenia sprzyjają wewnątrznaczyniowemu krzepnięciu i rozwojowi zakrzepicy z następczym niedokrwieniem tkanek [63,65].

Wykazano, że zwiększone stężenia czynników prozapalnych i prokoagulacyjnych utrzymują się jeszcze przez kilka dni po epizodzie hipoglikemii [65]. Nawracające epizody niedocukrzeń mogą prowadzić do przewlekłego procesu zapalnego w ścianie naczynia i dysfunkcji śródbłónka, a w efekcie skutkować przyspieszonym rozwojem miażdżycy, stwierdzanym bardzo często u chorych na cukrzycę [66,67]. Hipoglikemie u chorych z cukrzycą występują okresowo w przebiegu przewlekłej ekspozycji na wysokie stężenia glukozy, a leczenie hipoglikemii często skutkuje hiperglikemią „z odbicia”. Ta duża zmienność stężenia glukozy we krwi może dodatkowo stymulować reakcję zapalną, a występująca po epizodzie niedocukrzenia hiperglikemia „z odbicia” w większym stopniu niż sama hipoglikemia upośledza działanie śródbłónka i działa prokoagulacyjnie [68].

Hipoglikemia powoduje także powstawanie zaburzeń w zapisie elektrokardiogramu (EKG). Zarówno indukowane eksperymentalnie, jak i spontaniczne epizody niedocukrzenia powodują wydłużenie okresu repolaryzacji. Odzwierciedleniem tego w zapisie elektrokardiograficznym jest zmniejszenie amplitudy załamka T oraz wydłużenie długości odstępu QT [63]. Wydłużenie odstępu QT stanowi silny czynnik ryzyka rozwoju groźnych arytmii komorowych (polimorficzny częstoskurcz komorowy torsade de pointes przechodzący w migotanie komór) oraz nagłej śmierci sercowej w ich przebiegu. Powyższe zmiany elektrofizjologiczne są wynikiem hipokalemii, wtórnej do znacznego wyrzutu katecholamin w przebiegu epizodu hipoglikemii. Dodatkowo hipoglikemia per se może bezpośrednio wywierać hamujący wpływ na kanały jonowe w sercu, odpowiedzialne za wypływ potasu w trakcie repolaryzacji [65]. Wydaje się, że u chorych z cukrzycą typu 1 obecność neuropatii autonomicznej nie ma związku z wydłużeniem odstępu QT w przebiegu hipoglikemii, występuje ono bowiem zarówno u osób z neuropatią autonomiczną, jak i u osób bez neuropatii [69].

W trakcie hipoglikemii odnotowywano różne zaburzenia rytmu serca: bradykardię zatokową (mogącą ewoluować do asystolii), migotanie przedsionków oraz tachykardię komorowe [63]. W pracy dotyczącej młodych chorych z cukrzycą typu 1 (w wieku 20-50 lat), gdzie monitorowano w sposób ciągły stężenie glukozy we krwi włośniczkowej (CGM – Continuous Glucose Monitoring) oraz zapis EKG stwierdzono, że najczęstszym zaburzeniem rytmu była bradykardia. Ryzyko jej wystąpienia wzrastało w czasie hipoglikemii nocnej ponad 6-krotnie, podczas gdy w dzień zmian takich nie obserwowano. Hipoglikemie w trakcie dnia częściej powodowały ektopie przedsionkowe. W czasie nocnych hipoglikemii u obserwowano istotne wydłużenie odstępu QT, bradykardię poniżej 40/min i komorowe zaburzenia rytmu. Ponieważ wydłużenie odstępu QT może indukować komorowe zaburzenia rytmu (torsades de pointes), autorzy doniesienia sugerują bezpośredni związek obserwowanych zaburzeń rytmu serca w przebiegu hipoglikemii z zespołem nagłej śmierci łóżkowej („dead in bed” syndrome) [46].

Istnieją w literaturze opisy przypadków dławicy piersiowej związanej z ostrą hipoglikemią oraz ostrych zespołów wieńcowych z typowymi zmianami elektrokardiograficznymi i stężeniami enzymów martwicy mięśnia sercowego występujących po epizodzie ciężkiej hipoglikemii [70]. Zmiany w zapisie elektrokardiograficznym sugerujące ostry zespół wieńcowy z towarzyszącym krótkotrwałym i niewielkim wzrostem stężenia enzymów mięśnia sercowego przy prawidłowym obrazie tętnic wieńcowych w koronarografii, czyli obraz kardiomiopatii stresowej (zespół takotsubo) opisano kilkakrotnie jako wywołanej hipoglikemią. Przyczyną może być nadmiar katecholamin prowadzący do „ogłuszenia” mięśnia sercowego lub skurczu naczyń wieńcowych [71].

Opisano także występowanie obrzęku płuc w przebiegu ciężkiej hipoglikemii u młodych osób z cukrzycą typu 1. Z uwagi na brak współistniejących obciążeń kardiologicznych, autorzy publikacji sugerują neurogenne tło obrzęku płuc, wynikające z nadmiaru katecholamin uwalnianych w trakcie hipoglikemii. Gwałtowny wyrzut amin katecholowych indukowany hipoglikemią może prowadzić do zwężenia naczyń płucnych, agregacji płytek krwi, tworzenia mikrozatorów, a w konsekwencji do gwałtownego wzrostu ciśnienia w krążeniu płucnym i obrzęku płuc [72-74].

Duże badania kliniczne: ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) [75], ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon MR Controlled Evaluation) [76] oraz VADT (Veterans Affairs Diabetes Trial) [77] oceniały wpływ

intensywności leczenia hipoglikemizującego na ryzyko sercowo - naczyniowe. W badaniach tych wzięli udział chorzy z długotrwałą cukrzycą typu 2 i wysokim ryzykiem sercowo – naczyniowym (łącznie prawie 24 000 osób). Przez okres do 5 lat oceniano kontrolę glikemii w grupie leczonej standardowo oraz intensywnie. W żadnym z tych badań nie wykazano pozytywnego wpływu ścisłej kontroli glikemii na ryzyko zdarzeń sercowo – naczyniowych oraz śmiertelność. Co więcej, badanie ACCORD zostało przedwcześnie zakończone z powodu zwiększonej śmiertelności wśród chorych na cukrzycę leczonych intensywnie. Odsetek zgonów z przyczyn sercowo – naczyniowych, a także odsetek zgonów z jakiegokolwiek przyczyny był wyższy w grupie intensywnie leczonej niż w grupie otrzymującej terapię standardową. We wszystkich trzech badaniach epizody ciężkiej hipoglikemii występowały istotnie częściej w grupach chorych otrzymujących intensywną terapię hipoglikemizującą w porównaniu z grupami trzymającymi standardowe leczenie. Badania VADT oraz ADVANCE wykazały, że niedawno przeżyty epizod ciężkiej hipoglikemii stanowił predyktor późniejszej śmierci.

Przeprowadzone aktualne metaanalizy oceniające związek między epizodami ciężkiej hipoglikemii (SHE, severe hypoglycemic events) a ryzykiem śmierci i poważnych, niepożądanych zdarzeń sercowo – naczyniowych (MACE, major adverse cardiac events) u pacjentów z cukrzycą wykazała, że u chorych, którzy doznawali SHE, ryzyko śmiertelności ogólnej było 2,24 razy większe, śmiertelności z przyczyn sercowo – naczyniowych 2,32 razy większe, a ryzyko MACE 1,66 razy większe w porównaniu do chorych bez SHE. Stwierdzono także zwiększone ryzyko kolejnego udaru i śmierci z powodu zaburzeń rytmu serca [78].

Na hipoglikemię jako czynnik ograniczający korzyści płynące ze ścisłej kontroli glikemii z powodu wzrostu ryzyka sercowo – naczyniowego i wzrostu śmiertelności wskazuje także jedno z ostatnich randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych. Wykazano w nim, że poprawa kontroli glikemii wyrażona w redukcji stężenia hemoglobiny glikowanej (HbA1c) wiązała się z istotnym zmniejszeniem ryzyka zdarzeń sercowo – naczyniowych (MACE), jeśli terapia prowadzona była za pomocą leków niezwiększających ryzyka hipoglikemii. Nie wykazano takiego związku w przypadku stosowania leków, których efektem ubocznym jest występowanie hipoglikemii [79].

## Hipoglikemia a ośrodkowy układ nerwowy

Glukoza jest głównym substratem energetycznym dla komórek ośrodkowego układu nerwowego. Transport glukozy odbywa się przy udziale transporterów niezależnych od insuliny. Przekroczenie bariery krew – mózg ułatwiają glukozie transportery GLUT 1, następnie jej transport do neuronów odbywa się za pomocą transporterów GLUT3 [80]. Między stężeniem glukozy w komórkach OUN, a jej stężeniem we krwi występuje zależność liniowa. Fizjologicznie przy stężeniu glukozy we krwi między 3,9-7,1 mmol/l (70-127 mg/dl) jej stężenie w neuronach wynosi odpowiednio 0,8-2,3 mmol/l (14-21 mg/dl). W okresie hipoglikemii zmniejszeniu ulega dokomórkowy transport glukozy przy utrzymującym się jej zużyciu przez komórki nerwowe. Prowadzi to do postępującego spadku stężenia glukozy w obrębie neuronu. Wykazano, że przy stężeniu glukozy we krwi poniżej 2mmol/l (36 mg/dl) jej stężenie w neuronach jest niewykrywalne. Długotrwała ciężka hipoglikemia prowadzi do spadku poziomu ATP i śmierci komórki [81]. Początkowo neurony mogą pozyskiwać energię ze związków ketonowych, takich jak  $\beta$ -hydroksymaślan, acetoctan lub mleczan, oszczędzając ogólnoustrojowe zasoby glukozy. Te alternatywne źródła energii nie są jednak w stanie zastąpić glukozy w dłuższym okresie. Komórki neuronalne mózgu (za wyjątkiem astrocytów zawierających śladowe ilości glikogenu) nie mają zdolności magazynowania związków wysokoenergetycznych, dlatego ich funkcjonowanie zależy wyłącznie od dostarczania i zużywania ekwiwalentnych ilości tlenu i glukozy [80]. Najbardziej wrażliwe na hipoglikemię są neurony (odpowiednio w kolejności): podkłądka hipokampa, jądro ogoniaste, pola CA1 hipokampa, zakręt zębaty oraz powierzchowna warstwa kory mózgowej [81].

Ostry epizod ciężkiej hipoglikemii zawsze przebiega z ciężkim upośledzeniem czynności poznawczych i wymaga pomocy osób trzecich w celu jego przerwania (definicja ciężkiej hipoglikemii). O ile jednak dobrze znany jest wpływ ostrego incydentu niedocukrzenia na funkcje poznawcze, to rola hipoglikemii w rozwoju zaburzeń poznawczych w perspektywie długoterminowej wciąż nie została jednoznacznie określona. Bortolotti i wsp. stwierdzili spowolnienie psychomotoryczne wśród chorych z cukrzycą typu 1, którzy doświadczali hipoglikemii (szczególnie wśród osób z towarzyszącą nieświadomością hipoglikemii) lub przebyli śpiączkę hipoglikemiczną [82]. Nieliczne wieloletnie badania prospektywne u dzieci chorych na cukrzycę typu 1 wskazują na związek pomiędzy występowaniem neuroglikopenii, a zmniejszoną zdolnością koncentracji, zapamiętywania oraz zaburzeniami koordynacji ruchowej [83-84]. Ryzyko rozwoju zaburzeń poznawczych jest zwiększone u chorych



z cukrzycą typu 1 rozpoznaną we wczesnym dzieciństwie i doświadczających ciężkich lub nawracających epizodów hipoglikemii. Przyczyną wydaje się być większa podatność rozwijającego się mózgu na niedocukrzenia [85].

Ciężka hipoglikemia może wpływać na pobudliwość kory mózgowej. W trakcie niedocukrzenia rejestrowano w zapisie elektroencefalograficznym (EEG) zmiany czynności bioelektrycznej mózgu pod postacią wzrostu amplitudy fal przechodzących w linię izolektryczną w przypadku przedłużającej się hipoglikemii (>2 godzin) [81]. Zmiany w EEG indukowane hipoglikemią mogą utrzymywać się przewlekłe w przypadku przebytych ciężkich lub nawracających hipoglikemii. Wykazano, że nieprawidłowości w zapisie EEG, nawet przy braku klinicznych objawów podmiotowych i przedmiotowych ze strony ośrodkowego układu nerwowego, są częstsze u dzieci i dorosłych z cukrzycą typu 1, niż w populacji ogólnej [86]. W większości przypadków zmiany te stwierdzane są u pacjentów z wywiadem neuroglikopenii (87).

Haumont i wsp. stwierdzili nieprawidłowy zapis EEG u 25% dzieci i młodych dorosłych (1-22 lata) z cukrzycą typu 1. W grupie kontrolnej nieprawidłowości w zapisie EEG wykazano u 15%. Większość pacjentów z cukrzycą typu 1 (80%), którzy doświadczyli powyżej 5 epizodów ciężkiej hipoglikemii, prezentowało zmiany w zapisie elektroencefalograficznym. Lekkie niedocukrzenia nie miały wpływu na zapis EEG [88].

### **Hipoglikemia, a jakość życia**

Hipoglikemia jako najczęstsze ostre powikłanie cukrzycy ma istotny wpływ na codzienne życie chorych. Każdemu jej epizodowi mogą towarzyszyć wahania nastroju, w tym drażliwość, bezsilność oraz uczucie przygnębienia [89]. Nawracające niedocukrzenia znacznie obniżają jakość życia i stanowią poważną barierę na drodze do osiągnięcia dobrego wyrównania metabolicznego. Strach przed wystąpieniem hipoglikemii wśród chorych, którzy jej doświadczają, bywa większy niż obawa o wystąpienie późnych powikłań cukrzycy. W konsekwencji chory niejednokrotnie zaniża lub pomija dawkę insuliny przez najbliższe dni po epizodzie hipoglikemii, indukując tym samym hiperglikemie [90].

Ciężka hipoglikemia jest powikłaniem niosącym konsekwencje psychologiczne i społeczne zarówno dla pacjenta, jak i dla jego otoczenia w przestrzeni prywatnej jak i zawodowej. Wśród chorych doświadczających ciężkich niedocukrzeń wykazano gorsze

ogólne samopoczucie psychiczne, większy stres związany z chorobą oraz lęk przed nawrotem niedocukrzenia [91].

Epizody hipoglikemii w miejscu pracy mogą być krępujące, a często niebezpieczne dla chorego, np.: podczas pracy na wysokości lub pod wodą. Zaobserwowano pozytywną korelację między zmniejszoną produktywnością, a zwiększonymi kosztami opieki zdrowotnej związanymi z hipoglikemią u pacjentów z cukrzycą typu 1.

Hipoglikemie występujące w godzinach nocnych, nawet te łagodne także mogą utrudniać codzienne funkcjonowanie chorych na cukrzycę. Nocne niedocukrzenia wpływają zarówno na sam sen (jego jakość i długość) jak i samopoczucie w dniu następnym. Brod i wsp. stwierdzili, że średni czas do ponownego zaśnięcia po nocnym wybudzeniu przez epizod hipoglikemii wynosi około 60 minut, a część chorych nie może zasnąć ponownie, czuwając do godzin porannych. Nocne niedocukrzenia u dorosłych chorych powodują także intencjonalne lub nieumyślne wybudzanie ze snu ich partnerów [90].

Zaburzenia snu a przez to obniżona jakość życia to także problem rodziców dzieci z cukrzycą typu 1 doświadczających nocnych hipoglikemii. Dowiedziono, że rodzice chorych na cukrzycę typu 1 dzieci w wieku przedszkolnym i szkolnym regularnie doświadczają zwiększonego poziomu stresu oraz lęku przed niedocukrzeniem w godzinach nocnych [ 92].

Nawet łagodne nocne niedocukrzenia mogą skutkować porannymi bólami głowy, zaburzeniami koncentracji, zmęczeniem i potrzebą dodatkowego czasu na sen następnego dnia, co w efekcie wpływa na mniejszą wydajność wykonywanej pracy. Nocne hipoglikemie są przyczyną spóźnień do pracy, opuszczenia całego dnia pracy, rezygnacji ze spotkań zawodowych lub nieukończenia zadań w terminie. Wykazano także większy wpływ nocnych epizodów hipoglikemii na obniżenie efektywności pracy następnego dnia, niż w przypadku epizodów występujących w jej trakcie w ciągu dnia [90].

Hipoglikemia ma istotny wpływ na edukację, aktywność sportową i społeczną, utrudnia także podróże. Część chorych wycofuje się z życia codziennego z powodu poczucia braku kontroli nad chorobą, co ma z kolei istotny wpływ na pogorszenie funkcjonowania emocjonalnego oraz społecznego. W populacji chorych z cukrzycą dowiedziono, że występowanie hipoglikemii jest niezależnym czynnikiem ryzyka rozwoju depresji [93].

Cox i wsp. wykazali w warunkach eksperymentalnych, że nawet łagodna hipoglikemia w sposób istotny wpływa na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych [94]. Zaburzenia czynności poznawczych i motorycznych, do których dochodzi w wyniku obniżonego stężenia glukozy we krwi zwiększają ryzyko kolizji drogowych. Wykazano, że chorzy z cukrzycą typu 1 mają zwiększone ryzyko wypadków drogowych niż osoby bez cukrzycy [95].

Zaburzenia równowagi, koordynacji, widzenia oraz świadomości mogą powodować upadki i urazy, w tym złamania i zwichnięcia stawów. Badania dorosłych chorych z cukrzycą typu 1 wykazały, że osoby doświadczające ciężkich hipoglikemii mają 3-krotnie zwiększone ryzyko upadków. Podobnie, 3-krotnie częstsze jest w tej grupie ryzyko złamania kości (niezależnie od płci) [96].

### **Wpływ hipoglikemii na śmiertelność**

Nie ma wątpliwości, że ciężka hipoglikemia stanowi zagrożenie dla życia. Ocenia się, że jest ona przyczyną 4-10% wszystkich przypadków zgonów chorych z cukrzycą typu 1 [97]. Liczne doniesienia potwierdzają zwiększone ryzyko śmierci chorych z cukrzycą typu 1 doświadczających ciężkich hipoglikemii [98]. McCoy i wsp wykazali w pięcioletniej obserwacji 3,4 krotnie wyższą śmiertelność wśród chorych z cukrzycą doświadczających ciężkich hipoglikemii [99].

### **7.5 Niewydolność układu autonomicznego związana z hipoglikemią (hypoglycemia associated autonomic failure, HAAF) i nieświadomość hipoglikemii**

Zjawisko nieświadomości hipoglikemii definiowane jest jako niezdolność do rozpoznania niedocukrzenia w wyniku braku jego odczuwalnych dla chorego objawów. Jest wynikiem obniżenia progu glikemicznego aktywującego układ adrenergiczny poniżej stężenia glikemii powodującej objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego. Klinicznie manifestuje się zatem wystąpieniem objawów neuroglikopenii, bez typowych objawów hipoglikemii, które mają charakter ostrzegawczy i umożliwiają spożycie węglowodanów [100]. U chorych z nieświadomością hipoglikemii dochodzi zatem do zniesienia wczesnych jej symptomów, przez co nie mogą oni zareagować dodatkową podażą węglowodanów i uchronić się przed postępującą hipoglikemią. Czyni ich to szczególnie podatnymi na wystąpienie ciężkiego niedocukrzenia, śpiączki, drgawek a nawet śmierci [101]. Problem ten dotyczy 17 - 40% chorych z cukrzycą typu 1, częściej z długim czasem trwania cukrzycy, historią nawracających niedocukrzeń, intensywnie leczonych oraz w skrajnych grupach wiekowych

[102]. Dowiedziono, iż nieświadomość hipoglikemii zwiększa ryzyko wystąpienia ciężkiej hipoglikemii 6-krotnie [103].

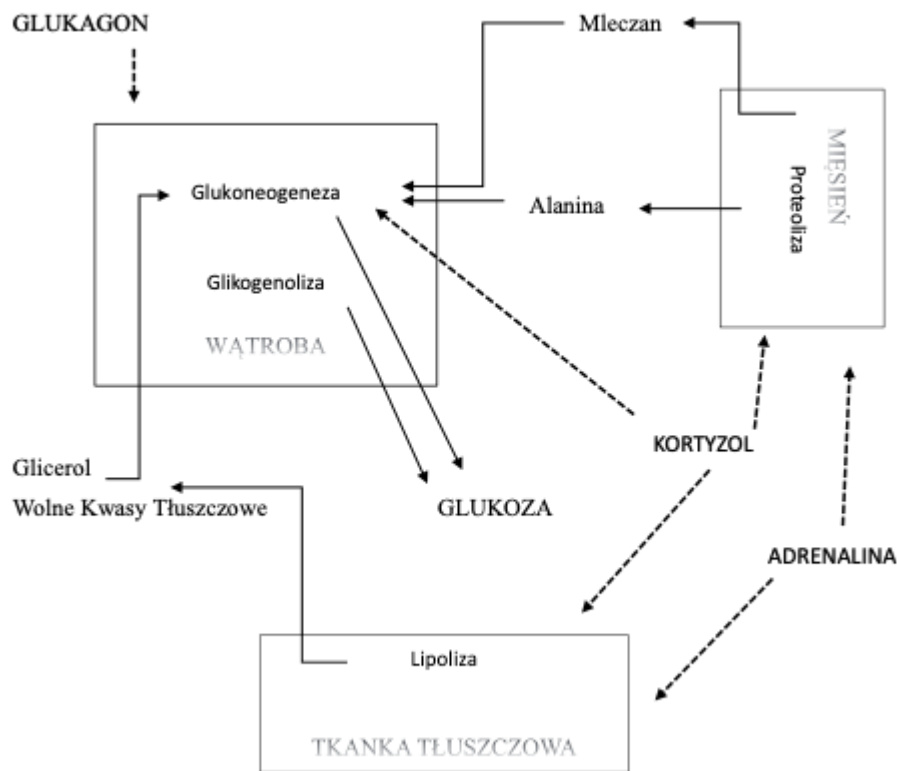
Nieświadomość hipoglikemii oraz upośledzony mechanizm kontrregulacji składają się na związaną z hipoglikemią niewydolność układu autonomicznego (HAAF – hypoglycemia - associated autonomic failure). Zjawisko to opisane zostało w latach 90-tych przez Cryera, który postulował, iż pojedynczy incydent hipoglikemii przyczynia się do osłabienia mechanizmów kontrregulacji glukozy oraz rozwoju nieświadomości hipoglikemii w momencie wystąpienia kolejnego niedocukrzenia. Tworzy się w ten sposób samonapędzające się, błędne koło nawracających hipoglikemii („hipoglikemia rodzi hipoglikemię”) [101]. Wykazano jednak odwracalność tego zjawiska. Dowiedziono, że już krótki okres unikania niedocukrzeń powoduje poprawę w zakresie ich odczuwania [104,105]. Neuropatia autonomiczna, w obrazie której występują zaburzenia reakcji kontrregulacji może prowadzić do rozwoju nieświadomości hipoglikemii [102]. Jednakże zależność między tymi dwoma zjawiskami pozostaje niejasna. Patogeneza niewydolności układu autonomicznego związanego z hipoglikemią oraz rozwoju zespołu nieświadomości hipoglikemii jest niewątpliwie wieloczynnikowa, jednak jej dokładne mechanizmy nie są znane.

## **8. Odpowiedź na hipoglikemię u osób zdrowych**

U osób zdrowych postępujący spadek stężenia glukozy we krwi prowadzi do licznych reakcji, mających na celu przywrócenie właściwego jej stężenia. Odpowiedź hormonalną pozwalającą na uzyskanie prawidłowego stężenia glukozy we krwi w sytuacji hipoglikemii określamy mianem kontrregulacji hormonalnej.

Zasadniczym mechanizmem zabezpieczającym przed hipoglikemią i wyzwalanym już przy glikemii w przedziale 80-85mg/dl (4,4 – 4,7mmol/L), jest zahamowanie uwalniania endogennej insuliny [106]. Efektem jest wzrost produkcji glukozy i zmniejszenie jej zużycia przez insulinozależne tkanki, dzięki czemu dopływ glukozy do mózgu zostaje utrzymany na bezpiecznym poziomie. Postępujący spadek stężenia glukozy we krwi – 65-70mg/dl (3,5 – 3,7mmol/l) stymuluje wydzielanie hormonów kontrregulujących: glukagonu i adrenaliny. Ich uwolnienie wiąże się z pojawieniem się objawów adrenergicznych: niepokoju, drażliwości, uczucia głodu, wzmożonej potliwości, drżenia rąk oraz kołatania serca. Następnie, przy stężeniu glukozy wynoszącym 50-58mg/dl (~ 3mmol/l) dochodzi do wydzielania hormonu wzrostu oraz kortyzolu, które powodują rozkład wątrobowego glikogenu i stymulują

glukoneogenezę w celu podwyższenia glikemii [106-108] (ryc.1). Glukagon i adrenalina powodują wzrost stężenia glukozy we krwi w ciągu kilku minut. Kortyzol oraz hormon wzrostu wpływają na zmniejszenie zużycia glukozy w tkankach, dając efekt działania po kilku godzinach [16]. Dalszy spadek glukozy we krwi – 50-55mg/dl (2,8 – 3,0mmol/l) powoduje pojawienie się objawów ze strony ośrodkowego układu nerwowego (objawy neuroglikopeniczne), takich jak: zaburzenia mowy i widzenia, trudności w kojarzeniu, zaburzenia czucia i koordynacji ruchowej, drgawki, pobudzenie, agresję. Są one wynikiem niedostatecznego zaopatrzenia mózgu w glukozę. Pogłębiająca się neuroglikopenia (<30mg/dl – 1,6mmol/l) może doprowadzić do utraty świadomości i śpiączki [106-108].



Ryc. 2 Wpływ hormonów kontrregulacyjnych na zwiększenie wątrobowej produkcji glukozy w odpowiedzi na hipoglikemię.

## 9. Odpowiedź organizmu na hipoglikemię u chorych z cukrzycą typu 1

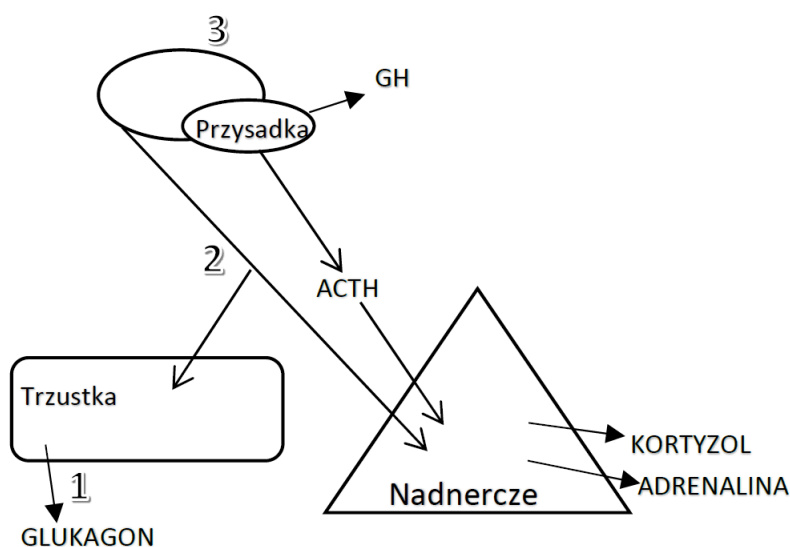
Chorzy na cukrzycę typu 1 otrzymują egzogenną insulinę, która wchłania się biernie z tkanki podskórnej, a jej uwalnianie do krwi nie podlega regulacji zwrotnej [106]. Efektem tego jest brak pierwszego i zarazem zasadniczego etapu obronnej kontrregulacji. Sekrecja

glukagonu w tej grupie chorych pozostaje także nieprawidłowa. Wykazano, że wydzielanie glukagonu u chorych na cukrzycę typu 1 w odpowiedzi na hipoglikemię jest zmniejszone lub nie występuje w ogóle, szczególnie u osób z cukrzycą trwającą powyżej 5 lat [109-110]. Zaburzenia te mogą być związane z wynikającą z procesu autoimmunologicznego utratą wysp trzustkowych oraz adrenergicznych zakończeń nerwowych w obrębie wysp. Istnieją także doniesienia o możliwym wpływie egzogennej insuliny na ośrodki w podwzgórzu (jądro brzuszno – przyśrodkowe – VMH) hamujące wydzielanie glukagonu przez komórki alfa wysp trzustkowych [111]. Brak odpowiedzi kontrregulacyjnej ze strony glukagonu powoduje, że podana egzogenna insulina hamuje wątrobową produkcję glukozy.

Powyższe nieprawidłowości powodują, że hierarchia poszczególnych etapów hormonalnej reakcji kontrregulacyjnej u chorych z cukrzycą typu 1 jest zaburzona (ryc. 2). W tej grupie chorych sekrecja adrenaliny i aktywacja układu autonomicznego stanowi pierwszą linię obrony, co skutkuje pojawieniem się objawów takich jak: uczucie głodu, obfite poty, kołatanie serca, drżenia mięśniowe, błądliwość powłok skórnych, niepokój czy drażliwość.

Po wielu latach trwania choroby, u większości pacjentów dochodzi do dalszych zaburzeń mechanizmów kontrregulacyjnych w postaci osłabienia odpowiedzi adrenergicznej [109-111]. Każdy epizod hipoglikemii, łagodnej, bezobjawowej, nocnej czy dziennej, nawet krótkotrwały przyczynia się do osłabiania mechanizmów kontrregulacji. Chorzy na cukrzycę typu 1 z zaburzoną kontrregulacją w zakresie wydzielania glukagonu i adrenaliny mają 25 – krotnie większe ryzyko występowania hipoglikemii niż osoby z zachowanym adekwatnym wydzielaniem adrenaliny [112,113].

Dodatkowo u pacjentów chorujących na cukrzycę progi glikemiczne wyzwalające odpowiednie reakcje hormonalne i objawy mogą przesuwac się w kierunku wyższych lub niższych wartości glikemii w zależności od aktualnej kontroli glikemii oraz częstości występowania hipoglikemii [107].



Ryc. 3. Główne mechanizmy kontrregulacji w hipoglikemii i miejsca zaburzenia tych mechanizmów u chorych na cukrzycę: (1) zaburzenia sekrecji glukagonu; (2) autonomiczna neuropatia; (3) zaburzenia ośrodkowej aktywacji procesów kontrregulacji.

## 10. Oś podwzgórzowo – przysadkowo – nadnerczowa

Oś podwzgórzowo – przysadkowo – nadnerczowa odgrywa znaczącą rolę w utrzymywaniu homeostazy organizmu, w tym także homeostazy glukozy. Za regulację gospodarki węglowodanowej odpowiadają glikokortykosteroidy. Głównymi glikokortykosteroidami są kortyzol oraz kortykosteron, jednakże u człowieka dominuje wydzielanie kortyzolu i to on odgrywa najważniejszą rolę biologiczną [114, 115].

Sekrecja kortyzolu jest kontrolowana przez oś podwzgórze – przysadka – nadnercza, działającą na zasadzie ujemnego sprzężenia zwrotnego. Podwzgórze pełni rolę sensora i odpowiada na bodźce ze środowiska wewnętrznego i zewnętrznego. Na poziomie podwzgórza dochodzi do aktywacji szlaku prowadzącego do syntezy glikokortykosteroidów. Uwalniane przez jądro przykomorowe podwzgórza kortykoliberyna (CRH, corticotroping releasing hormone) oraz wazopresyna przedostają się przez wrotne naczynia przysadkowe do przedniego płata przysadki i stymulują wydzielanie peptydu proopiomelanokortyny, z którego odcinany jest następnie hormon adrenokortykotropowy (ACTH, adrenocorticotropic hormone). ACTH jest hormonem troficznym dla warstwy pasmowatej i siatkowatej kory nadnerczy i pod jego wpływem zachodzi synteza i wydzielanie kortyzolu. Hormon ten działa

wielotorowo na komórki wydzielnicze kory nadnerczy. Związany ze swoim receptorem w błonie komórkowej, ACTH prowadzi do zmiany konformacji receptora i aktywacji szeregu enzymów. Wynikiem tego jest uruchomienie steroidogenezy, procesu, w którym z cholesterolu powstaje kortyzol. ACTH stymuluje jednocześnie wychwyt lipoprotein przez komórki wytwarzające kortyzol, co zwiększa dostępność cholesterolu dla steroidogenezy. Ponadto hormon ten zwiększa transport cholesterolu do mitochondriów (gdzie dochodzi do jego hydrolizy) oraz stymuluje odszczepianie łańcucha bocznego cholesterolu i przekształcenie go w pregnenolon, czyli pierwszego etapu syntezy kortyzolu, od którego zależy szybkość przebiegu całego szlaku. Zmiany szybkości konwersji cholesterolu do pregnenolonu są ważnym mechanizmem regulacji syntezy hormonów kory nadnerczy. Do wzrostu wydzielania kortyzolu pod wpływem ACTH dochodzi w ciągu kilku minut [116]. Kortyzol hamuje następnie przysadkę oraz podwzgórze na zasadzie sprzężenia zwrotnego, hamując wydzielanie ACTH oraz CRH.

### **10.1 Sekrecja kortyzolu – regulacja neuroendokrynną**

Wydzielanie kortyzolu jest ściśle regulowane przez ACTH, a jego stężenie koreluje z rytmem wydzielania hormonu kortykotropowego. Wyróżnia się trzy podstawowe mechanizmy regulujące sekrecję kortyzolu:

- rytm dobowy (pulsacyjne wydzielanie ACTH i kortyzolu)
- odpowiedź osi podwzgórzowo - przysadkowo – nadnerczowej na stres
- mechanizm ujemnego sprzężenia zwrotnego osi przysadkowo - nadnerczowej

W warunkach fizjologicznych wydzielanie kortyzolu charakteryzuje się rytmem dobowym. Sekrecja hormonu odbywa się pulsacyjnie, wtórnie do pulsacyjnego wydzielania ACTH. Częstość i amplituda pulsów obu tych hormonów są niskie w późnych godzinach wieczornych i obniżają się stopniowo, w efekcie czego najniższe stężenie kortyzolu odnotowuje się w pierwszych godzinach po zaśnięciu. Wraz ze wzrostem częstości i amplitudy pulsów, między trzecią a piątą godziną snu stężenie kortyzolu zaczyna się zwiększać, osiągając szczyt we wczesnych godzinach rannych. W trakcie dnia obserwuje się ponowny spadek stężenia hormonu z pojawiającymi się fizjologicznymi jego wahaniami, niezależnymi od rytmu dobowego. Nieznaczne zwyżki stężenia hormonu mogą występować np. po posiłku lub wysiłku fizycznym.

W sytuacji stresowej (np. hipoglikemia, uraz, zabieg operacyjny) w ciągu kilku minut dochodzi do wzrostu wydzielania CRH, ACTH i kortyzolu. W odpowiedzi tej pośredniczy ośrodkowy układ nerwowy. Przyrost stężenia kortyzolu (zwanego „hormonem stresu”) jest



proporcjonalny do poziomu (siły) stresu i utrzymuje się tak długo jak sytuacja stresowa. Gdy ten stan się przedłuża, przewlekła stymulacja osi przysadkowo – nadnerczowej zaburza rytm dobowy wydzielania kortyzolu.

Wreszcie wydzielanie kortyzolu regulowane jest przez ujemne sprzężenie zwrotne w układzie podwzgórzowo – przysadkowo – nadnerczowym. Zwiększające się stężenie kortyzolu hamuje zwrotnie sekrecję ACTH oraz CRH, do czego dochodzi w dwóch różnych mechanizmach. Wyróżniamy tzw. fazę szybką hamowania zwrotnego, która zależy od szybkości przyrostu kortyzolemii, a nie samego stężenia hormonu. W ciągu kilku minut od nagłego wzrostu kortyzolemii dochodzi do zahamowania uwalniania ACTH przez przysadkę. Zahamowanie to jest przejściowe (trwa poniżej 10 minut), co sugeruje, że odbywa się ono w mechanizmie pozagenowym.

Tzw. opóźnione hamowanie zwrotne zależne jest zarówno od czasu, jak i stopnia hiperkortyzolemii. Utrzymująca się hiperkortyzolemia powoduje stopniowe zmniejszenie sekrecji ACTH oraz CRH. Brak troficznego działania ACTH z kolei powoduje stopniowy zanik komórek warstwy pasmowatej i siatkowatej kory nadnerczy. Również odpowiedź zahamowanej osi przysadkowo - nadnerczowej na reakcję stresową ulega zaburzeniu. Opóźnione hamowanie zwrotne odbywa się w poprzez mechanizmy genomowe [116,117].

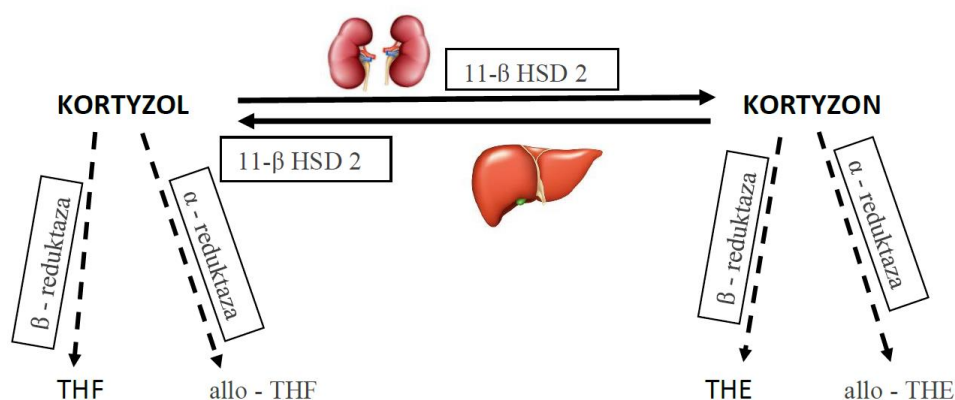
## **10.2 Metabolizm kortyzolu**

Kortyzol transportowany jest we krwi głównie w połączeniu z  $\alpha$ -globuliną (CBG, cortisocteroid binding globulin) zwaną transkortyną (75%) oraz częściowo w połączeniu z albuminą (15%). Kortyzol związany z białkiem jest nieczynny biologicznie i stanowi rezerwuar hormonu. Działanie wywiera kortyzol wolny (niezwiązany z białkiem), czyli zaledwie 10% krążącego we krwi hormonu. Stężenie wolnego kortyzolu we krwi jest zależne od ilości wydzielanego przez przysadkę hormonu adrenokortykotropowego oraz od wątrobowej produkcji transkortyny. W ślinie natomiast kortyzol występuje jedynie w postaci wolnej, ponieważ ślina nie zawiera białek wiążących hormon [116].

Okres biologicznego półtrwania kortyzolu wynosi około 60-90 minut [118]. Kluczowym etapem metabolizmu kortyzolu jest jego przemiana wewnątrzkomórkowa w kortyzon, zachodząca pod wpływem wewnątrzkomórkowych enzymów dehydrogenazy 11 $\beta$ -hydroksysteroidowej (11 $\beta$ -HSD). Enzym 11- $\beta$  HSD typu 1 katalizuje regenerację aktywnych glukokortykoidów wzmacniając w ten sposób działanie komórkowe. Występuje głównie w wątrobie oraz tkance tłuszczowej, a także w mózgu, gonadach czy komórkach zapalnych.

Enzym 11- $\beta$  HSD typu 2, obecny m.in. w cewkach nerkowych, odpowiedzialny jest za przekształcenie kortyzolu w nieczynny kortyzon.

Głównym miejscem inaktywacji hormonu pozostaje jednak wątroba. W komórce wątrobowej kortyzol oraz kortyzon są metabolizowane do tetrahydro pochodnych: tetrahydrokortyzolu (THF) oraz tetrahydrokortyzonu (THE). Około 50% wydzielanego kortyzolu pojawia się w moczu jako THE i THF oraz allo-THF. Kortyzol może być również metabolizowany przez 6 $\beta$ -hydroksylazę (CYP3A4), która w normalnych warunkach jest szlakiem drugorzędny. Powstały 6 $\beta$ -hydroksykortyzol stanowi ok 1% wszystkich metabolitów w moczu [117-119].



Ryc. 4. Metabolizm kortyzolu.

### 10.3 Wpływ glikokortykosteroidów na gospodarkę węglowodanową

Najważniejszą rolę biologiczną wśród działających wielokierunkowo glikokortykosteroidów odgrywa kortyzol. Wywiera on istotny wpływ na metabolizm glukozy jako hormon działający antagonistycznie w stosunku do insuliny. Nasila wątrobową produkcję glukozy bezpośrednio poprzez zwiększenie aktywności kluczowych enzymów szlaku glukoneogenezy i pośrednio poprzez uwrażliwienie wątroby na glukoneogenetyczne działanie glukagonu i amin katecholowych. Ponadto zwiększa dostępność substratów do glukoneogenezy (aminokwasów i glicerolu) powstających w wyniku proteolizy w mięśniach oraz lipolizy w tkance tłuszczowej. Pod wpływem kortyzolu dochodzi także do wzmożonej aktywności syntetazy glikogenu, przez co dochodzi do nasilenia syntezy i magazynowania glikogenu w wątrobie. Dodatkowo kortyzol zmniejsza ekspresję transporterów glukozy,

hamując jej wychwyty przez tkanki obwodowe. Przyczynia się w ten sposób do zmniejszenia zużycia glukozy i osłabienia wrażliwości tkanek na insulinę [120].

W sytuacji niedoboru kortyzolu zwiększa się insulinowrażliwość, a tym samym obwodowe zużycie glukozy oraz dochodzi do zmniejszenia wątrobowej produkcji glukozy, co może sprzyjać występowaniu hipoglikemii. U chorych z cukrzycą typu 1 otrzymujących egzogenną insulinę i narażonych na hipoglikemie w przebiegu takiego leczenia, współistnienie niedoboru kortyzolu może przyczyniać się do częstszego występowania epizodów niedocukrzeń lub ich pogłębiania.

#### **10.4 Niedoczynność kory nadnerczy**

Niedoczynność kory nadnerczy charakteryzuje się niedoborem hormonów nadnerczowych. Jest chorobą rzadką, ale nierozpoznana lub nieleczona prowadzi do przełomu nadnerczowego, który zagraża życiu. Może być wynikiem niewystarczającego wydzielania hormonów przez nadnercza (pierwotna niedoczynność kory nadnerczy) lub niedoboru ACTH (wtórna niedoczynność kory nadnerczy).

Pierwotna niedoczynność kory nadnerczy może być powikłaniem wielu chorób zakaźnych, metabolicznych, nowotworowych lub występować jako składowa wrodzonych zaburzeń. Najczęstszą jej przyczyną (70-90%) jest jednak proces autoimmunologiczny, inicjujący przewlekłe zapalenie kory nadnerczy z następczym jej zanikiem – tzw. choroba Addisona. Częstość występowania tej choroby w populacji ogólnej określa się na 93-140/milion, przy czym kobiety chorują znacznie częściej niż mężczyźni. Choroba Addisona rozpoznawana jest zazwyczaj między 3 a 5 dekadą życia. Co drugi przypadek pierwotnej niedoczynności kory nadnerczy rozpoznawany jest dopiero, gdy dochodzi do rozwoju przełomu nadnerczowego [121].

Wtórna niedoczynność kory nadnerczy jest najczęściej skutkiem zahamowania wydzielania ACTH po leczeniu przeciwzapalnymi dawkami glikokortykosteroidów. Może rozwinąć się także w przebiegu autoimmunizacji, guzów przysadki i okolicy okołoprzysadkowej lub jako rezultat ich operacyjnego leczenia.

Do najczęściej występujących objawów niedoczynności kory nadnerczy należą ogólne osłabienie, zmęczenie, utrata łaknienia i chudnięcie [121,122]. Są to objawy wysoce nieswoiste, które mogą występować również w przebiegu wielu innych chorób. Patognomicznym objawem, który może pojawić się już na wczesnym etapie choroby jest ciemnienie skóry, szczególnie w okolicach ekspozowanych na światło słoneczne (a niekiedy

także błon śluzowych). Towarzyszy temu hiperpigmentacja skóry okolicy stawów łokciowych, bruzd dłoniowych, otoczek brodawek sutkowych oraz blizn. Objawy dotyczące skóry i błon śluzowych występują jedynie w pierwotnej niedoczynności kory nadnerczy i mogą być pomocne w różnicowaniu postaci niedoczynności kory nadnerczy.

Charakter i stopień nasilenia objawów „ogólnych” zależy także od momentu rozpoznania choroby - w początkowych jej stadiach epizody osłabienia, bądź zasłabnięcia (będącego wynikiem hipotensji ortostatycznej) mogą występować jedynie przejściowo, w sytuacjach stresowych lub zwiększonego wysiłku fizycznego (zwiększonego zapotrzebowania na „hormon stresu”). W pełnoobjawowej niedoczynności kory nadnerczy stałemu nasilonemu osłabieniu towarzyszy spadek ciśnienia tętniczego, tendencja do hipoglikemii oraz dolegliwości żołądkowo – jelitowe w postaci nudności i wymiotów, rzadziej luźnych stolców. W przypadku nierozpoznania choroby w tym stadium może dojść do wystąpienia wstrząsu z zaburzeniami świadomości, czyli rozwoju ostrej niewydolności kory nadnerczy, tzw. przełomu nadnerczowego będącego bezpośrednim zagrożeniem życia [122].

Wczesne rozpoznanie jest niezmiernie ważne, gdyż warunkuje właściwą terapię substytucyjną i zapobiega wystąpieniu przełomu nadnerczowemu. Niespecyficzny obraz kliniczny niedoczynności kory nadnerczy skutkuje jednak niejednokrotnie opóźnieniem w jej rozpoznaniu. Na podstawie badań przekrojowych w grupie 216 chorych z niedoczynnością kory nadnerczy (pierwotną oraz wtórną) oceniono, iż 47% chorych miało objawy przez ponad rok, a 20% przez ponad 5 lat przed rozpoznaniem choroby. Właściwa wczesna diagnoza postawiona była jedynie u 15% chorych [123].

### **10.6 Cukrzyca typu 1 a oś przysadkowo – nadnerczowa**

Do zaburzeń w zakresie osi przysadkowo – nadnerczowej u chorych z cukrzycą typu 1 może dochodzić w kilku mechanizmach. Pacjenci z chorobą autoimmunologiczną, taką jak cukrzyca typu 1, mają zwiększone ryzyko rozwoju innych chorób autoimmunologicznych, w tym choroby Addisona. Wykazano, że ryzyko rozwoju pierwotnej niedoczynności kory nadnerczy jest 10 – krotnie większe wśród chorych z cukrzycą typu 1, a choroba rozwija się w młodszym wieku. Choroba Addisona może stanowić także składową autoimmunologicznego zespołu wielogruzołowego typu 2 (APS 2 – autoimmune polyglandular syndrome type 2) współwystępując z cukrzycą typu 1 i/ lub autoimmunologiczną chorobą tarczycy [124]. Poszczególne składowe każdego z zespołów ujawniają się w różnym czasie, a objawy kolejnej choroby autoimmunologicznej poprzedzone są pojawieniem się w surowicy swoistych przeciwciał. Autoimmunologiczna pierwotna niedoczynność kory nadnerczy (choroba

Addisona) występuje u 0,5 – 1,9% chorych z cukrzycą typu 1 [125]. Współistnienie przeciwciał przeciwarczycowych zwiększa ryzyko jej wystąpienia do 4%. Dowiedziono, że współistnienie cukrzycy typu 1 i niedoczynności kory nadnerczy wiąże się z czterokrotnie większym ryzykiem przedwczesnej śmierci w porównaniu z pacjentami chorującymi tylko na cukrzycę typu 1 [126]. Wśród wczesnych oznak rozwoju choroby Addisona (do 2 lat przed rozpoznaniem choroby) ocenianych u chorych z cukrzycą typu 1 zaobserwowano istotnie większe zużycie glukagonu, świadczące o nawracających hipoglikemiach. Także zużycie leków w postaci preparatu tyroksyny bądź tyreostatyku było istotnie większe, co świadczy o tym, że choroby tarczycy jako schorzenia autoimmunologiczne zwiększają ryzyko rozwoju kolejnych chorób o tym samym podłożu.

Ponadto opisywano zmniejszoną odpowiedź kory nadnerczy na niską dawkę ACTH u chorych z różnymi chorobami autoimmunologicznymi, w tym zespołem wielogruzołowym APS -2, ze współistniejącą cukrzycą typu 1 lub bez [127]. W badaniach na zwierzętach ze źle kontrolowaną lub niekontrolowaną cukrzycą obserwowano natomiast zmienioną regulację osi podwzgórze – przysadka – nadnercza i nadmierne wydzielanie glikokortykosteroidów [128]. Zmiany te mogą być częściowo odwracalne dzięki insulinoterapii i ścisłej kontroli glikemii. Wydaje się zatem, iż rozregulowanie tej osi w cukrzycy jest wynikiem złożonych interakcji między zmniejszoną wrażliwością ujemnego sprzężenia zwrotnego na glikokortykosteroidy, hipoinsulinemią, hiperglikemią i/lub hipoleptynemią, które mogą zwiększać jej ośrodkowy napęd [128,129]. Podnoszono także wpływ cytokin prozapalnych takich jak IL-1, IL-6 czy TNF- $\alpha$ , które są również zaangażowane w patogenezę cukrzycy typu 1 oraz innych chorób o podłożu autoimmunologicznym na działanie osi przysadkowo – nadnerczowej (opisywano dotychczas ich pobudzający wpływ na oś -przysadkowo – nadnerczową jak również możliwość bezpośredniego hamującego wpływu na korę nadnerczy) [127]. Regulacja osi przysadkowo – nadnerczowej w cukrzycy typu 1 pozostaje wciąż w dużej mierze niezbadana.

## **10.6 Diagnostyka niedoczynności kory nadnerczy**

### **Ocena stężenia kortyzolu oraz ACTH w surowicy**

Wykorzystywane w codziennej praktyce metody oznaczania stężenia kortyzolu pozwalają na pomiar całkowitego stężenia hormonu (tj. wolnego i związanego z białkami). Oznacza to, że stany wpływające na zmianę stężenia białka, szczególnie transkortyny mają jednocześnie wpływ na stężenie kortyzolu. I tak np. w stanach hiperestrogenizmu (w ciąży lub

w trakcie przyjmowania preparatów estrogenowych) dochodzi do zwiększonej syntezy transkortyny przez wątrobę, co może powodować 2-3 krotny wzrost stężenia całkowitego kortyzolu. Prawidłowe wartości stężenia kortyzolu zależą również od pory dnia. Fizjologicznie są one największe w godzinach wczesnoporannych i bardzo małe około północy, w trakcie snu. W celu oceny rytmu dobowego wydzielania hormonu oznaczenia jego stężenia we krwi wykonuje się zwykle rano i/lub w godzinach późnowieczornych [118].

W diagnostyce niedoczynności kory nadnerczy stężenie całkowitego kortyzolu w surowicy oznacza się w godzinach porannych (7.00 -9.00). Wynik poniżej dolnej granicy przedziału referencyjnego przemawia za takim rozpoznaniem. W praktyce klinicznej za rozpoznaniem niedoczynności kory nadnerczy przemawia stężenie kortyzolu w godzinach porannych niższe niż 3µg/dl (80nmol/l). Natomiast wartość powyżej 15µg/dl (415nmol/l) wskazuje na zachowanie funkcji osi przysadkowo – nadnerczowej. Pojedyncze oznaczenia stężenia kortyzolu w godzinach wieczornych nie mają wartości diagnostycznej, ponieważ także u osób zdrowych kortyzolemia w godzinach wieczornych może być niska [116,118].

Oznaczenia stężenia ACTH wykonuje się w godzinach porannych. Badanie to pozwala na różnicowanie przyczyny niedoczynności kory nadnerczy. Stężenie ACTH powyżej górnej granicy normy wskazuje na niedoczynność pierwotną, a wartości pozostające w granicach normy lub poniżej dolnej granicy normy wskazują na wtórną niedoczynność kory nadnerczy.

### **Oznaczanie wolnego kortyzolu w dobowej zbiórce moczu**

Dobowe wydalanie wolnego kortyzolu z moczem odzwierciedla stężenie wolnego hormonu we krwi w danym przedziale czasu. Jednakże prawidłowo w postaci niezmienionej wydzielane jest mniej niż 1% kortyzolu. Dopiero gdy stężenie kortyzolu całkowitego w osoczu przekroczy zdolność wiązania transkortyny, zwiększa się istotnie frakcja wolna i wydalanie wolnego kortyzolu. Zatem zależność pomiędzy stężeniem całkowitego kortyzolu we krwi a wydalaniem jego wolnej frakcji z moczem nie ma charakteru liniowego [118].

W diagnostyce niedoczynności kory nadnerczy ocena dobowego wydalania kortyzolu może stanowić badanie wspomagające.

### **Test pobudzenia wydzielania kortyzolu syntetyczną kortykotropiną (Synacthen)**

Test pobudzenia za pomocą syntetycznego ACTH ma na celu bezpośrednią ocenę sprawności wydzielania kortyzolu przez korę nadnerczy. Jest doskonałym narzędziem do diagnozowania pierwotnej niedoczynności kory nadnerczy. Jest to dynamiczny test, zwany testem oceny rezerwy nadnerczowej, który polega na podaniu dożylnym 250 µg syntetycznej kortykotropiny. W trakcie testu ocenia się stężenie kortyzolu w surowicy bezpośrednio przed podaniem leku (w czasie 0) oraz po 30 i 60 minutach. Zwiększenie stężenia kortyzolu  $\geq 18,1 \mu\text{g/dl}$  ( $500 \text{nmol/l}$ ) na którymkolwiek etapie testu wyklucza pierwotną niedoczynność kory nadnerczy. Wg różnych źródeł za wynik prawidłowy przyjmuje się zwiększenie stężenia kortyzolu powyżej  $18 \mu\text{g/dl}$  z jednoczesnym jego przyrostem w teście o co najmniej  $9 \mu\text{g/dl}$  ( $250 \text{nmol/l}$ ). Wykazano jednak, że przyrost stężenia kortyzolu w teście w stosunku do wartości wyjściowej jest tym większy im niższe wyjściowe jego stężenie [116-118].

Brak adekwatnego wzrostu wydzielania kortyzolu w teście z syntetycznym ACTH może mieć miejsce także w długo trwającej wtórnej niedoczynności kory nadnerczy, w przebiegu której doszło do zaniku kory nadnerczy. Wówczas te dwie postaci niedoczynności kory nadnerczy różnicuje stężenie ACTH (znacznie powyżej górnej granicy normy w pierwotnej i obniżone lub w normie we wtórnej niedoczynności kory nadnerczy) [116,117].

## VI. CELE PRACY

Mimo rozwoju insulinoterapii oraz nowych technologii w terapii cukrzycy typu 1, jatrogenne hipoglikemia pozostaje najczęstszym powikłaniem jej leczenia. Nawracające niedocukrzenia skutkują występowaniem lęku u pacjentów z cukrzycą i utrzymywaniem przez nich wyższych wartości glikemii celem uniknięcia nawrotu niedocukrzenia. Efektem tego jest złe wyrównanie metaboliczne.

W cukrzycy typu 1 opisywano osłabione wydzielanie hormonów kontrregulacyjnych, w tym kortyzolu w odpowiedzi na hipoglikemię [126]. Zmniejszona odpowiedź osi podwzgórzowo - przysadkowo – nadnerczowej na stres jakim jest hipoglikemia może mieć miejsce szczególnie w godzinach nocnych u chorych z tym typem cukrzycy [130]. Niewielka liczba badań w populacji dzieci chorych na cukrzycę typu 1 wskazuje na występowanie hipokortyzolemii w warunkach podstawowych, z nieadekwatnym przyrostem stężenia kortyzolu w teście stymulacji syntetyczną kortykotropiną [127,131]. Nie dysponujemy natomiast badaniami oceniającymi oś przysadkowo – nadnerczową w populacji dorosłych chorych na cukrzycę typu 1, a dane dotyczące populacji pediatrycznej nie pozwalają na wyciągnięcie jednolitych wniosków. Do chwili obecnej brak jest przede wszystkim danych o działaniu osi przysadkowo – nadnerczowej u chorych z cukrzycą typu 1 i nawracającymi epizodami hipoglikemii. Nie istnieją także wytyczne przeprowadzania przesiewowych badań hormonalnych oceniających oś podwzgórzowo – przysadkowo – nadnerczową u chorych z tym typem cukrzycy. Stwierdzenie choćby subklinicznych zaburzeń w zakresie wydzielania kortyzolu u chorych z cukrzycą typu 1 i nawracającymi niedocukrzeniami mogłoby pozwolić na opracowanie sposobów profilaktyki epizodów hipoglikemii poprzez odpowiednią suplementację hormonów kory nadnerczy.

Celem pracy były:

1. Ocena, czy u chorych z cukrzycą typu 1 i nawracającymi hipoglikemiami, określonymi w sposób subiektywny (na podstawie wywiadu lekarskiego) oraz obiektywny (na podstawie ambulatoryjnego ciągłego pomiaru glikemii oraz na podstawie pomiarów glikemii w trakcie hospitalizacji) można stwierdzić zaburzenia w zakresie osi podwzgórze – przysadka - nadnercza.

2. Porównanie wyrównania cukrzycy u chorych na cukrzycę typu 1 z nawracającymi i epizodycznymi hipoglikemiami określonymi w sposób subiektywny (na podstawie wywiadu



lekarskiego) oraz obiektywny (na podstawie ambulatoryjnego ciągłego pomiaru glikemii oraz na podstawie pomiarów glikemii w trakcie hospitalizacji)

3. Ocena, czy przeciwciała swoiste dla niezwiązanych z osią podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczową chorób autoimmunologicznych występują częściej u chorych z nawracającymi niedocukrzeniami

4. Określenie, czy ocena występowania hipoglikemii na podstawie wywiadu lekarskiego jest wystarczająco czuła i swoista w porównaniu z oceną przeprowadzoną na podstawie obiektywnych danych uzyskanych w trakcie ambulatoryjnego ciągłego pomiaru glikemii oraz w trakcie hospitalizacji.

## VII. MATERIAŁ I METODY

Praca została zaaprobowana przez Komisję do Spraw Nadzoru nad Badaniami na Ludziach i Zwierzętach Centralnego Szpitala Klinicznego MSWiA. Grupa badana została wyłoniona spośród pacjentów pozostających pod opieką Centrum Diabetologicznego Centralnego Szpitala Klinicznego MSWiA. Kryteria włączenia do badania stanowiły

- rozpoznanie cukrzycy typu 1 od co najmniej roku,
- ukończony 18 rok życia
- świadoma zgoda chorego na udział w badaniu.

Kryteria wykluczenia stanowiły:

- rozpoznana niedoczynność lub nadczynność kory nadnerczy
- choroby przysadki mózgowej
- nadczynność lub niewyrównana niedoczynność tarczycy (eutyreoza w trakcie leczenia lewotyroksyną nie była przeciwwskazaniem do uczestnictwa w badaniu)
- przewlekłe infekcje
- choroby układowe tkanki łącznej
- choroby wątroby
- choroba alkoholowa
- wywiad choroby nowotworowej
- depresja oraz stany psychiczne uniemożliwiające współpracę chorego z lekarzem
- ciąża
- stosowanie glikokortykosteroidów lub antykoncepcji hormonalnej

Do badania włączono 60 chorych na cukrzycę typu 1 z czasem trwania powyżej roku, obojga płci. Badana grupa poddana była czterodniowej hospitalizacji w Klinice Chorób Wewnętrznych, Diabetologii i Endokrynologii CSK MSWiA. Badani wypełnili kwestionariusze dotyczące współchorobowości oraz oceniające sposób leczenia, częstość występowania epizodów hipoglikemii i zdolność ich odczuwania (kwestionariusze autorskie-wzór – formularz nr 1). W warunkach szpitalnych przeprowadzono u nich szczegółowe badanie podmiotowe oraz przedmiotowe.

Oceniano stopień wyrównania cukrzycy poprzez:

- prowadzenie dobowych profili glikemii przez wszystkie dni hospitalizacji (pomiar stężenia glukozy z krwi włośniczkowej za pomocą glukometru: na czczo, 2 godziny po głównych posiłkach, o godz. 00:00 oraz 3:30).
- oznaczenie stężenia HbA1c we krwi żyłnej
- oznaczenie lipidogramu (stężenia cholesterolu całkowitego, HDL, LDL oraz triglicerydów we krwi żyłnej)
- pomiar ciśnienia tętniczego sfigmomanometrem ręciovym

Dokonano oceny występowania przewlekłych powikłań cukrzycy:

- neuropatii: oceniano czucie dotyku (na podeszwowej części stopy) za pomocą monofilamentu Semesa-Weinsteina (10g), bólu (na podeszwie) za pomocą jałowej jednorazowej igły, czucie temperatury – wskaźnikiem o dwóch różnych zakończeniach: metalowym i plastikowym (termotip), czucie wibracji – kamertonem (128Hz) przykładanym do palucha głowy V palca stóp oraz kostki bocznej i przyśrodkowej stopy oraz odruchy ścięgniste (kolanowy i skokowy). Neuropatię rozpoznawano przy zniesieniu 2 elementów z 5 bądź osłabieniu 3 elementów z 5 badanych.
- retinopatii: u każdego chorego po rozszerzeniu źrenic, przeprowadzono badanie okulistyczne dna oka (przez lekarza okulistę)
- cukrzycowej choroby nerek: sprawdzano stężenie kreatyniny z oceną eGFR, prowadzono dobową zbiórkę moczu z oceną wydalania albuminy.

Oceniono oś podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczową poprzez:

- pomiary stężenia kortyzolu i ACTH w krwi żyłnej w godzinach porannych (8:00) oraz wieczornych (20:00) przez dwa kolejne dni hospitalizacji
- ocenę wydalania wolnego kortyzolu w dobowej zbiórce moczu
- wykonanie testu pobudzenia wydzielania kortyzolu za pomocą syntetycznego ACTH, który przeprowadzano w trzeciej dobie hospitalizacji, o godzinie 8.00 po przespanej nocy, w pozycji leżącej. Badanym zakładano wkłucie obwodowe służące do kolejnych pobrań krwi. Pierwsze pobranie krwi (kortyzol wyjściowy) miało miejsce po 30-minutowym odpoczynku w łóżku od momentu założenia kaniuli. Oceniano stężenie kortyzolu wyjściowo oraz w 30 i 60 minucie po

dożylnym podaniu 250 mikrogramów syntetycznej kortykotropiny (Synacthen). Obliczono przyrost stężenia kortyzolu po stymulacji ACTH. Za wynik prawidłowy uznano stężenie kortyzolu po podaniu Synacthenu (w 30 lub 60 minucie) powyżej 18ug/dl.

We krwi żyłnej, zbadano obecność swoistych przeciwciał charakterystycznych dla najczęstszych chorób wchodzących w skład autoimmunologicznych zespołów wielogruczołowych (APS):

- przeciwciał antytyreoglobulinowych (ATG) i przeciw peroksydazie tarczycowej (ATPO) (występujących w autoimmunologicznej chorobie tarczycy)
- przeciwciał endomysialnych oraz przeciw transglutaminazie tkankowej (występujących w celiakii)

Wszystkie badania laboratoryjne wykonano w laboratorium Centralnego Szpitala Klinicznego Ministerstwa Spraw Wewnętrznych w Warszawie, które działa w oparciu o standardy Krajowej Izby Diagnostów Laboratoryjnych (KIDL).

W trakcie pobytu w Klinice każdy chory został reedukowany dietetycznie, w zakresie prowadzenia intensywnej, czynnościowej insulinoterapii, a także czynników ryzyka hipoglikemii oraz sposobów jej zapobiegania.

W ostatnim dniu hospitalizacji każdemu badanemu zakładano podskórny sensor z elektrodą (iPro™ 2 Professional CGM Medtronic) w celu ciągłego monitorowania glikemii (CGM – Continuous Glucose Monitoring). Urządzenie dokonywało pomiaru stężenia glukozy w płynie śródtkankowym podskórnej tkanki tłuszczowej w zakresie 40 – 400mg/dl przez 5 dni. Glikemie mierzone były co 10 sekund a średnie stężenia z tych pomiarów zapisywały się w systemie co 1–5 minut (łącznie 288 pomiarów w ciągu doby). Wyniki oznaczeń były niewidoczne dla chorych. Pacjenci dokonywali rutynowych, samodzielnych pomiarów glikemii za pomocą glukometru (co najmniej czterokrotnie w ciągu doby) oraz odnotowywali pomiary w dzienniczku samokontroli. Po pięciu dniach dane z elektrody były odczytywane przy pomocy programu CareLink iPro Medtronic.

60-osobowa grupa badana została podzielona na podgrupy wg kryterium występowania hipoglikemii, w oparciu o trzy różne metody.

Pierwszy podział, na podgrupę z nawracającymi i epizodycznymi hipoglikemiami, oparty został o kwestionariusz. Kryterium nawracających hipoglikemii stanowiły 2 lub więcej epizody hipoglikemii zgłaszane przez chorego w kwestionariuszu w trakcie ostatnich 7 dni

Drugi podział grupy badanej, na chorych z nawracającymi i epizodycznymi hipoglikemiami, oparto o występowanie hipoglikemii w profilach glikemii prowadzonych w trakcie hospitalizacji. Kryterium nawracających hipoglikemii stanowiły co najmniej 2 hipoglikemie odnotowane w dobowym profilu glikemii.

Trzeci podział grupy badanej, na chorych z nawracającymi i epizodycznymi hipoglikemiami, oparto o występowanie hipoglikemii w CGM. Kryterium nawracających hipoglikemii stanowiły co najmniej 2 hipoglikemie zarejestrowane w ciągu 5-dniowego monitorowania glikemii

Dla każdego z podziałów porównano wyniki wyżej wymienionych badań laboratoryjnych pomiędzy podgrupą chorych z epizodycznymi i nawracającymi hipoglikemiami.

Wyniki stężenia kortyzolu oraz hormonu adrenokortykotropowego w godzinach porannych i wieczornych w grupie badanej porównano również z wynikami grupy kontrolnej bez cukrzycy (N=30), którą wyłoniono spośród pacjentów hospitalizowanych w Klinice Chorób Wewnętrznych, Endokrynologii i Diabetologii CSK MSWiA w latach 2015-2018 r., stosując kryteria wykluczenia obowiązujące w grupie badanej.

Oceniono czułość i swoistość wywiadu lekarskiego jako testu diagnostycznego w wykrywaniu hipoglikemii w stosunku do rzeczywistego występowania epizodów hipoglikemii w CGM oraz w profilach glikemii wykonanych w trakcie hospitalizacji.

## Analiza statystyczna

Analizę statystyczną wykonano w pakiecie statystycznym R, w wersji 3.5.1. Zmienne nominalne zostały przedstawione za pomocą miar częstości: liczebności  $n$  i % grupy, a zmienne o ilościowej skali pomiarowej za pomocą miar częstości, miar średnich i miar rozproszenia. Normalność rozkładu zmiennych ilościowych była sprawdzana testem Shapiro-Wilka, na podstawie wizualnej oceny histogramów oraz poziomu skośności i kurtozy danych. Równość wariancji w podgrupach sprawdzana była testem Levena. Porównanie zmiennych nominalnych pomiędzy grupami wykonywano za pomocą testu chi-kwadrat lub dokładnego testu Fishera, gdy wielkość cel nie pozwalała na wykorzystanie testu chi-kwadrat ( $n \leq 5$ ). Z kolei porównanie zmiennych ilościowych wykonywano za pomocą testu t-studenta dla pomiarów niezależnych (przy spełnieniu założeń testów parametrycznych) lub testu U Manna-Whitneya w innych przypadkach. W sytuacji porównań jednej zmiennej w różnych układach pomiaru (kortyzol, ACTH) założenia testów parametrycznych nie były spełniane w pojedynczych podgrupach. W związku z tym dla spójności analizy danego parametru stosowano test t-studenta i powtarzano analizy z wykorzystaniem testu nieparametrycznego U Manna-Whitneya. W żadnych przypadku analiza powtórzona testem U Manna-Whitneya nie prowadziła do innych wniosków, w związku z czym finalna prezentacja wyników została wykonana na podstawie rezultatów testu t-studenta. W celu oceny siły efektu, obliczano dla zmiennych nominalnych ryzyko względne (RR – *risk ratio*), a dla zmiennych ilościowych różnice średnich (MD – *mean difference*), w obu przypadkach z 95% poziomem ufności (CI – *confidence interval*). Wszystkie przeprowadzone testy statystyczne były dwustronne oraz przyjęto dla nich poziom istotności 0,05.

## VIII. WYNIKI

### 1. Podstawowa charakterystyka i porównanie grupy badanej oraz grupy kontrolnej

Badaniem objęto łącznie  $N = 90$  osób, w tym 60 osób z cukrzycą typu 1 oraz 30 osób bez cukrzycy stanowiących grupę kontrolną. W grupie chorych na cukrzycę było 31 kobiet i 29 mężczyzn (odpowiednio 51,7% oraz 48,3%), zaś w grupie osób zdrowych 16 kobiet i 14 mężczyzn (odpowiednio 53,3% oraz 46,7%). Podsumowanie podstawowej charakterystyki obu grup przedstawia tabela 6.

Tabela 6. Statystyki opisowe dla charakterystyki demograficznej grupy badanej i grupy kontrolnej.

	<i>n</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>Me</i>	<i>Q1</i>	<i>Q3</i>	<i>Min.</i>	<i>Maks.</i>
<b>Grupa z cukrzycą</b>								
Wiek, lata	60	34,63	12,32	31,00	26,00	39,00	20,00	66,00
Wzrost, cm	60	173,35	9,65	173,00	165,75	181,00	153,00	194,00
Masa ciała, kg	60	73,21	14,28	73,50	61,75	85,25	46,00	102,00
BMI, kg/m <sup>2</sup>	60	24,30	4,14	24,20	20,79	26,83	16,90	37,17
Czas trwania cukrzycy, lata	60	15,68	10,85	13,00	7,75	22,00	1,50	48,00
Dobowe zapotrzebowanie na insulinę, UI/24h	60	45,02	14,01	45,00	35,00	55,10	16,00	84,00
<b>Grupa kontrolna</b>								
Wiek, lata	30	35,73	10,71	34,00	28,00	41,50	22,00	62,00
Wzrost, cm	30	173,37	9,35	172,00	167,00	180,50	159,00	191,00
Masa ciała, kg	30	73,72	13,64	72,50	64,25	84,63	53,00	95,00
BMI, kg/m <sup>2</sup>	30	24,44	3,26	24,60	21,85	26,15	18,40	31,10

*n* – ilość obserwacji, *M* – średnia arytmetyczna, *SD* – odchylenie standardowe, *Me* – mediana, *Q1* – kwartył pierwszy, *Q3* – kwartył trzeci, *Min.* – minimum, *Maks.* – maksimum.

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pod względem płci, wieku, wzrostu, masy ciała oraz BMI pomiędzy grupą z cukrzycą typu 1 a grupą kontrolną. Nie odnotowano również istotnych statystycznie różnic pomiędzy obiema grupami w zakresie stężeń kortyzolu oraz ACTH, zarówno w godzinach porannych, jak i w wieczornych. Porównanie oraz istotność różnicy przedstawiono w tabeli 7. U żadnego z badanych chorych nie stwierdzono w wywiadzie lekarskim ani w badaniach przedmiotowym cech niedoczynności kory nadnerczy.

Tabela 7. Porównanie pacjentów z cukrzycą typu 1 i osób z grupy kontrolnej.

	Cukrzyca typu 1	Grupa kontrolna	P
N	60	30	
Płeć			
Kobiety, n (%)	31 (51,7)	16 (53,3)	>0,999 <sup>1</sup>
Mężczyźni, n (%)	29 (48,3)	14 (46,7)	
Wiek [lata]	34,63±12,32	35,73±10,71	0,666
Wzrost [cm]	173,35±9,65	173,37±9,35	0,885
Waga [kg]	73,21±14,28	73,72±13,64	0,776
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	24,30±4,14	24,44±3,26	0,927
Kortyzolemia 8:00 [ug/dl]	13,08±3,67	11,76±3,21	0,099
Kortyzolemia pomiar 20:00 [ug/dl]	4,32±2,52	4,11±1,50	0,666
Stężenie ACTH w surowicy 8:00 [pg/ml]	29,62±14,50	34,59±19,27	0,174
Stężenie ACTH w surowicy 20:00 [pg/ml]	10,99±6,34	13,91±19,46	0,292

Porównanie grup za pomocą testu chi-kwadrat<sup>1</sup> dla zmiennych nominalnych oraz za pomocą testu t-studenta dla zmiennych ilościowych. Zmienne ilościowe przedstawiono jako średnia ± SD.

Uzyskane dane stanowiły podłoże do dalszych analiz badanej grupy chorych z cukrzycą typu 1, jednakże podzielonej w oparciu o różne źródła wykrywania hipoglikemii na chorych z nawracającymi lub epizodycznymi hipoglikemiami. Źródła te to wywiad lekarski, 5-dniowe ciągłe monitorowanie glikemii w warunkach ambulatoryjnych (CGM) oraz prowadzona w trakcie hospitalizacji ocena glikemii (profile glikemii).

Podział chorych z cukrzycą typu 1 na podstawie różnych źródeł wykrywania hipoglikemii oraz liczebności poszczególnych grup przedstawia tabela 8.



Tabela 8. Podział chorych z cukrzycą typu 1 na podstawie różnych źródeł wykrywania hipoglikemii.

<b>Badani chorzy z cukrzycą typu 1 (n=60) – podział przeprowadzony na podstawie wywiadu lekarskiego (kwestionariusze)</b>	
Chorzy z nawracającymi hipoglikemiami w wywiadzie (n=33)	Chorzy z epizodycznymi hipoglikemiami w wywiadzie (n=27)
<b>Badani chorzy z cukrzycą typu 1 (n=60) – podział na podstawie ciągłego monitorowania glikemii w warunkach ambulatoryjnych (CGM)</b>	
Chorzy z nawracającymi hipoglikemiami w CGM (n= 48)	Chorzy z epizodycznymi hipoglikemiami w CGM (n=12)
<b>Badani chorzy z cukrzycą typu 1 (n=60) – podział na podstawie prowadzonych dobowych profili glikemii w trakcie hospitalizacji</b>	
Chorzy z nawracającymi hipoglikemiami w trakcie hospitalizacji (n=38)	Chorzy z epizodycznymi hipoglikemiami w trakcie hospitalizacji (n=22)

## 2. Charakterystyka i porównanie chorych na cukrzycę z nawracającymi hipoglikemiami versus epizodycznymi hipoglikemiami, określonymi na podstawie wywiadu lekarskiego (kwestionariusz)

W pierwszej części pracy przeanalizowano grupę chorych na cukrzycę w podziale na osoby z nawracającymi i epizodycznymi hipoglikemiami, ocenionymi na podstawie wywiadu. Grupa chorych podających w wywiadzie nawracające hipoglikemie obejmowała 33 osoby, a grupa chorych podających hipoglikemie epizodyczne obejmowała 27 osób. Podsumowanie podstawowych statystyk opisowych dla zmiennych demograficznych oraz czasu trwania cukrzycy i zapotrzebowania na insulinę w obu grupach przedstawia tabela 9.

Tabela 9. Statystyki opisowe dla charakterystyki pacjentów z cukrzycą typu 1 z nawracającymi i epizodycznymi hipoglikemiami w wywiadzie.

	<i>N</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>Me</i>	<i>Q1</i>	<i>Q3</i>	<i>Min.</i>	<i>Maks</i>
<b>Nawracające hipoglikemie (wywiad)</b>								
Wiek [lata]	33	37,18	13,53	34,00	26,00	44,00	20,00	66,00
Wzrost [cm]	33	172,8 5	9,48	173,0 0	166,0 0	179,0 0	153,0 0	194,0 0
Masa ciała [kg]	33	73,47	13,17	74,00	63,90	83,50	46,00	98,00
BMI, [kg/m <sup>2</sup> ]	33	24,50	3,40	24,52	22,59	26,84	16,90	31,61
Czas trwania cukrzycy, [lata]	33	18,58	9,79	17,00	11,00	25,00	5,00	44,00
Dobowe zapotrzebowanie na insulinę [UI/24h]	33	45,15	11,38	46,00	37,00	55,00	21,00	65,00
<b>Epizodyczne hipoglikemie (wywiad)</b>								
Wiek [lata]	27	31,52	10,03	28,00	25,00	35,50	21,00	62,00
Wzrost [cm]	27	173,9 6	9,99	173,0 0	166,0 0	181,5 0	153,0 0	194,0 0
Masa ciała [kg]	27	72,88	15,77	72,00	58,00	87,50	49,00	102,0 0
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	27	24,06	4,95	23,20	19,71	26,29	18,22	37,17
Czas trwania cukrzycy [lata]	27	12,13	11,20	8,00	4,00	16,00	1,50	48,00
Dobowe zapotrzebowanie na insulinę [UI/24h]	27	44,85	16,92	43,00	33,00	55,50	16,00	84,00

*n* – ilość obserwacji, *M* – średnia arytmetyczna, *SD* – odchylenie standardowe, *Me* – mediana, *Q1* – kwartył pierwszy, *Q3* – kwartył trzeci, *Min.* – minimum, *Maks.* – maksimum.

Porównanie pacjentów z nawracającymi i epizodycznymi hipoglikemiami w wywiadzie, jak pokazano w Tabeli 10, nie wykazało istotnych statystycznie różnic w zakresie podstawowych danych demograficznych (płci, wieku, wzroście, masie ciała oraz BMI). Czas trwania cukrzycy był natomiast istotnie statystycznie dłuższy u pacjentów z hipoglikemiami nawracającymi (17 vs 8 lat,  $p=0,004$ ). Jednocześnie w tej grupie chorych częstsze były hipoglikemie ciężkie (42,4% vs 0%,  $p < 0,001$ ). Nie stwierdzono jednak istotnych różnic pomiędzy obiema grupami w zakresie dobowego zapotrzebowania na insulinę oraz sposobu leczenia (wielokrotne wstrzyknięcia insuliny vs. pompa insulinowa), jak i w zakresie stężenia HbA1c oraz czasu spędzonego w zakresie glikemii docelowej - TIR (Time In Range).

Tabela 10. Porównanie charakterystyki pacjentów z nawracającymi i epizodycznymi hipoglikemiami w wywiadzie.

	<b>Epizodyczne hipoglikemie (wywiad)</b>	<b>Nawracające hipoglikemie (wywiad)</b>	<b>P</b>
<i>N</i>	27	33	
Płeć, <i>n</i> (%)			
Kobieta	16 (59,3)	15 (45,5)	0,421 <sup>1</sup>
Mężczyzna	11 (40,7)	18 (54,5)	
Wiek [lata], mediana ( <i>Q1</i> ; <i>Q3</i> )	28,00 (25,00;35,50)	34,00 (26,00;44,00)	0,096 <sup>3</sup>
Wzrost [cm], średnia± <i>SD</i>	173,96±9,99	172,85±9,48	0,660
Masa ciała [kg], średnia± <i>SD</i>	72,88±15,77	73,47±13,17	0,874
BMI [kg/m <sup>2</sup> ], średnia± <i>SD</i>	24,06±4,95	24,50±3,40	0,691
Czas trwania cukrzycy [lata], mediana ( <i>Q1</i> ; <i>Q3</i> )	8,00 (4,00;16,00)	17,00 (11,00;25,00)	0,004 <sup>3</sup>
Dobowe zapotrzebowanie na insulinę [UI/24h], średnia± <i>SD</i>	44,85±16,92	45,15±11,38	0,936
HbA1c [%], średnia± <i>SD</i>	8,41±1,69	7,82±1,31	0,133
TIR, mediana ( <i>Q1</i> , <i>Q3</i> )	42,00 (27,00;47,00)	37,00 (34,00;45,00)	0,766 <sup>3</sup>
Sposób leczenia, <i>n</i> (%)			
MDI	15 (55,6)	20 (60,6)	0,895 <sup>1</sup>
CSII	12 (44,4)	13 (39,4)	
Ciężka hipoglikemia, <i>n</i> (%)	0 (0,0)	14 (42,4)	<0,001 <sup>2</sup>
Retinopatia, <i>n</i> (%)	4 (14,8)	6 (18,2)	>0,999 <sup>2</sup>
Nefropatia, <i>n</i> (%)	0 (0,0)	1 (3,0)	>0,999 <sup>2</sup>
Neuropatia, <i>n</i> (%)	4 (14,8)	10 (30,3)	0,223 <sup>2</sup>

Porównanie grup za pomocą testu chi-kwadrat<sup>1</sup> lub dokładnego testu Fishera<sup>2</sup> dla zmiennych nominalnych oraz za pomocą testu t-studenta lub testu U Manna-Whitneya<sup>3</sup> dla zmiennych ilościowych.

*MDI* – wielokrotne wstrzyknięcia insuliny (*multiple daily injections*), *CSII* – ciągły podskórny wlew insuliny (*continuous subcutaneous insulin infusion, pompa insulinowa*), *TIR* – czas spędzony w zakresie glikemii docelowej (*time in range*).

Nie stwierdzono również istotnych statystycznie różnic pomiędzy pacjentami z nawracającymi i epizodycznymi hipoglikemiami w wywiadzie w odniesieniu do częstości powikłań mikroangiopatycznych cukrzycy (Tabela 10).

Porównanie poszczególnych parametrów hormonalnych oceniających oś przysadkowo-nadnerczową pomiędzy chorymi z cukrzycą typu 1 z nawracającymi i epizodycznymi hipoglikemiami w wywiadzie przedstawiono w tabeli 11. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie stężeń kortyzolu oraz ACTH w surowicy w godzinach porannych, jak i w godzinach wieczornych, a także w zakresie dobowego wydalania kortyzolu z moczem oraz przyrostu kortyzolemii w teście z syntetyczną adrenokortykotropiną. Jak wspomniano już powyżej, u żadnego z badanych chorych nie stwierdzono w badaniu przedmiotowym cech klinicznych niedoczynności kory nadnerczy.

Tabela 11. Porównanie parametrów oceniających oś przysadkowo-nadnerczową pacjentów z nawracającymi i epizodycznymi hipoglikemiami w wywiadzie.

	<b>Epizodyczne hipoglikemie (wywiad)</b>	<b>Nawracające hipoglikemie (wywiad)</b>	<b>MD (95% CI)</b>	<b>P</b>
<i>N</i>	27	33		
Kortyzolemia, pomiar 8:00, [ug/dl]	12,97±3,44	13,17±3,90	0,20 (-1,72;2,12)	0,835
Kortyzolemia, pomiar 20:00, [ug/dl]	3,92±1,99	4,82±3,02	-0,90 (-2,20;0,40)	0,170
Kortyzolemia w dobowej zbiórce moczu, [ug/24h]	110,45±67,53	117,00±60,60	-6,55 (-40,06;26,97)	0,697
Stężenie ACTH w surowicy, pomiar 8:00, [pg/ml]	29,82±13,97	29,38±15,38	0,44 (-7,15;8,04)	0,907
Stężenie ACTH w surowicy, pomiar 20:00, [pg/ml]	9,62±4,14	12,68±8,05	-3,06 (-6,28;0,17)	0,063
Test z Synacthenem: kortyzol wyjściowo, [ug/dl]	13,14±3,33	4,03±4,21	-0,88 (-2,83;1,06)	0,368
Test z Synacthenem: kortyzol po 30 min., [ug/dl]	22,03±4,01	21,81±4,71	0,22 (-2,03;2,48)	0,844
Test z Synacthenem: kortyzol po 60 min., [ug/dl]	25,68±4,74	25,75±6,02	-0,07 (-2,85;2,71)	0,960

Dane przedstawiono jako średnia ± SD o ile nie zaznaczono inaczej. MD (*mean difference*) – różnica średnich pomiędzy obiema grupami obliczona jako grupa z nawracającymi hipoglikemiami minus grupa z epizodycznymi hipoglikemiami z 95% poziomem ufności (CI – *confidence interval*). Porównanie grup za pomocą testu t-studenta.

### 3. Charakterystyka i porównanie chorych na cukrzycę z nawracającymi hipoglikemiami versus epizodycznymi hipoglikemiami, określonymi na podstawie ciągłego monitorowania glikemii (CGM)

Podsumowanie podstawowych statystyk opisowych dla zmiennych demograficznych oraz czasu trwania cukrzycy i zapotrzebowania na insulinę w obu grupach przedstawia tabela 12.

Tabela 12. Statystyki opisowe dla charakterystyki pacjentów z cukrzycą typu 1 z nawracającymi i epizodycznymi hipoglikemiami w warunkach ambulatoryjnych (CGM).

	<i>N</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>Me</i>	<i>Q1</i>	<i>Q3</i>	<i>Min.</i>	<i>Maks.</i>
<b>Nawracające hipoglikemie (CGM)</b>								
Wiek [lata]	48	35,92	13,10	32,00	25,75	40,75	20,00	66,00
Wzrost [cm]	48	173,17	9,43	173,00	166,75	181,00	153,00	194,00
Masa ciała [kg]	48	74,37	13,31	75,00	63,68	85,25	52,00	102,00
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	48	24,76	3,89	24,59	22,24	26,90	18,87	37,17
Czas trwania cukrzycy [lata]	48	17,04	11,01	14,50	8,75	22,25	2,00	48,00
Dobowe zapotrzebowanie na insulinę [UI/24h]	48	45,06	13,09	45,00	35,00	55,10	21,00	84,00
<b>Epizodyczne hipoglikemie (CGM)</b>								
Wiek [lata]	12	29,50	6,64	27,50	26,00	31,25	21,00	46,00
Wzrost [cm]	12	174,08	10,88	171,00	164,75	182,50	160,00	194,00
Masa ciała [kg]	12	68,56	17,53	62,00	57,75	82,78	46,00	99,00
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	12	22,47	4,75	21,69	18,91	24,07	16,90	31,83
Czas trwania cukrzycy [lata]	12	10,21	8,54	8,50	3,00	13,75	1,50	28,00
Dobowe zapotrzebowanie na insulinę [UU/24h]	12	44,82	17,91	41,90	35,00	50,75	16,00	75,00

*n* – ilość obserwacji, *M* – średnia arytmetyczna, *SD* – odchylenie standardowe, *Me* – mediana, *Q1* – kwartył pierwszy, *Q3* – kwartył trzeci, *Min.* – minimum, *Maks.* – maksimum.

Porównanie pacjentów z nawracającymi i epizodycznymi hipoglikemiami w CGM nie wykazało istotnych statystycznie różnic demograficznych (płeć, wiek, wzrost, masa ciała oraz BMI). Podobnie jak w przypadku chorych podzielonych na podstawie wywiadu lekarskiego, pomiędzy pacjentami z epizodycznymi i nawracającymi hipoglikemiami stwierdzonymi w CGM wykazano różnice czasu trwania cukrzycy i częstości występowania ciężkich hipoglikemii, choć różnice te były na granicy poziomu istotności (odpowiednio  $p = 0,05$  i  $0,052$ ). Nie potwierdzono natomiast istotnych różnic pomiędzy obiema grupami w sposobu leczenia (wielokrotne wstrzyknięcia vs pompa insulinowa), dobowego zapotrzebowaniu na insulinę, jak i odsetka HbA1 oraz czasu spędzonego w zakresie glikemii docelowych (TIR). Nie stwierdzono również różnic dotyczących częstości występowania powikłań mikroangiopatycznych pomiędzy grupami. Porównania grup przedstawia Tabela 13.

W tabeli 14 natomiast przedstawiono porównanie poszczególnych parametrów oceniających oś przysadkowo – nadnerczową pomiędzy grupami. Jak widać w tabeli, nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą chorych z nawracającymi hipoglikemiami oraz chorych doświadczających hipoglikemii epizodycznych w CGM w zakresie stężeń kortyzolu i ACTH w surowicy w godzinach porannych ani wieczornych, dobowego wydalania kortyzolu ani też w zakresie przyrostu kortyzolemii w teście z syntetyczną adrenokortykotropiną. Jak wspomniano powyżej, u żadnego z chorych włączonych do badania nie stwierdzono w badaniu klinicznym cech niewydolności kory nadnerczy.

Tabela 13. Porównanie charakterystyki pacjentów z nawracającymi i epizodycznymi hipoglikemiami w warunkach ambulatoryjnych (CGM).

	<b>Epizodyczne hipoglikemie (CGM)</b>	<b>Nawracające hipoglikemie (CGM)</b>	<b>P</b>
<i>N</i>	12	48	
Płeć, <i>n</i> (%)			
Kobieta	7 (58,3)	24 (50,0)	0,846 <sup>1</sup>
Mężczyzna	5 (41,7)	24 (50,0)	
Wiek [lata], mediana ( <i>Q1</i> ; <i>Q3</i> )	27,50 (26,00;31,25)	32,00 (25,75;40,75)	0,189 <sup>3</sup>
Wzrost [cm], średnia± <i>SD</i>	174,08±10,88	173,17±9,43	0,771
Masa ciała [kg], średnia± <i>SD</i>	68,56±17,53	74,37±13,31	0,210
BMI [kg/m <sup>2</sup> ], średnia± <i>SD</i>	22,47±4,75	24,76±3,89	0,086
Czas trwania cukrzycy [lata], średnia± <i>SD</i>	10,21±8,54	17,04±11,01	0,050
Dobowe zapotrzebowanie na insulinę [UI/24h], średnia± <i>SD</i>	44,82±17,91	45,06±13,09	0,957
HbA1c [%], mediana ( <i>Q1</i> ; <i>Q3</i> )	7,45 (7,23;8,28)	7,95 (6,88;8,73)	0,698 <sup>3</sup>
TIR, mediana ( <i>Q1</i> ; <i>Q3</i> )	32,50 (20,75;43,75)	39,50 (32,25;48,00)	0,112 <sup>3</sup>
Sposób leczenia, <i>n</i> (%)			
Pen	6 (50,0)	29 (60,4)	0,743 <sup>1</sup>
Pompa	6 (50,0)	19 (39,6)	
Ciężka hipoglikemia, <i>n</i> (%)	0 (0,0)	14 (29,2)	0,052 <sup>2</sup>
Retinopatia, <i>n</i> (%)	2 (16,7)	8 (16,7)	>0,999 <sup>2</sup>
Nefropatia, <i>n</i> (%)	0 (0,0)	1 (2,1)	>0,999 <sup>2</sup>
Neuropatia, <i>n</i> (%)	2 (16,7)	12 (25,0)	0,713 <sup>2</sup>

Porównanie grup za pomocą testu chi-kwadrat<sup>1</sup> lub dokładnego testu Fishera<sup>2</sup> dla zmiennych nominalnych oraz za pomocą testu t-studenta lub testu U Manna-Whitneya<sup>3</sup> dla zmiennych ilościowych.

*MDI* – wielokrotne wstrzyknięcia insuliny (*multiple daily injections*), *CSII* – ciągły podskórny wlew insuliny (*continuous subcutaneous insulin infusion, pompa insulinowa*), *TIR* – czas spędzony w zakresie glikemii docelowej (*time in range*).

Tabela 14. Porównanie parametrów oceniających oś przysadkowo-nadnerczową chorych z cukrzycą typu 1 z nawracającymi i epizodycznymi hipoglikemiami w warunkach ambulatoryjnych (CGM).

	<b>Epizodyczne hipoglikemie (CGM)</b>	<b>Nawracające hipoglikemie (CGM)</b>	<b>MD (95% CI)</b>	<b>P</b>
<i>N</i>	12	48		
Kortyzolemia, pomiar 8:00 [ug/dl]	12,96±2,82	13,11±3,88	0,14 (-2,25;2,54)	0,905
Kortyzolemia, pomiar 20:00 [ug/dl]	4,30±1,85	4,33±2,68	0,03 (-1,61;1,68)	0,967
Kortyzolemia w dobowej zbiorce moczu [ug/24h]	118,25±67,89	112,19±63,74	-6,06 (-47,77;35,64)	0,772
Stężenie ACTH w surowicy, pomiar 8:00, [pg/ml]	30,79±18,00	29,33±13,69	-1,46 (-10,89;7,98)	0,759
Stężenie ACTH w surowicy, pomiar 20:00 [pg/ml]	10,73±7,51	11,06±6,10	0,33 (-3,80;4,46)	0,875
Test z Synacthenem: kortyzolemia wyjściowa [ug/dl]	13,09±3,50	13,65±3,83	0,56 (-1,87;2,99)	0,647
Test z Synacthenem: kortyzolemia po 30 min. [ug/dl]	20,98±2,91	22,17±4,58	1,18 (-1,60;3,97)	0,399
Test z Synacthenem: kortyzolemia po 60 min. [ug/dl]	24,42±3,01	26,03±5,72	1,62 (-1,81;5,05)	0,350

Dane przedstawiono jako średnia ± SD o ile nie zaznaczono inaczej. MD (*mean difference*) – różnica średnich pomiędzy obiema grupami obliczona jako grupa z nawracającymi hipoglikemiami minus grupa z epizodycznymi hipoglikemiami z 95% poziomem ufności (CI – *confidence interval*). Porównanie grup za pomocą testu t-studenta.



### 3. Charakterystyka i porównanie chorych z cukrzycą z nawracającymi hipoglikemiami oraz epizodycznymi hipoglikemiami, stwierdzonymi na podstawie oceny glikemii w trakcie hospitalizacji

Podsumowanie podstawowych statystyk opisowych dla zmiennych demograficznych oraz czasu trwania cukrzycy i zapotrzebowania na insulinę w grupach chorych z nawracającymi oraz epizodycznymi hipoglikemiami stwierdzonymi na podstawie oceny glikemii w trakcie hospitalizacji przedstawia tabela 15

Tabela 15. Statystyki opisowe dla charakterystyki pacjentów z nawracającymi i epizodycznymi hipoglikemiami w warunkach szpitalnych (hospitalizacja).

	<i>N</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>Me</i>	<i>Q1</i>	<i>Q3</i>	<i>Min.</i>	<i>Maks</i>
<b>Nawracające hipoglikemie (hospitalizacja)</b>								
Wiek [lata]	38	34,11	10,54	31,50	26,00	38,50	21,00	62,00
Wzrost [cm]	38	173,2 1	9,33	173,0 0	165,2 5	180,5 0	153,0 0	194,0 0
Masa ciała [kg]	38	72,80	14,18	72,50	63,00	85,50	46,00	99,00
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	38	24,26	4,49	24,04	20,20	27,14	16,90	37,17
Czas trwania cukrzycy [lata]	38	15,32	9,82	12,50	9,00	17,75	3,00	48,00
Dobowe zapotrzebowanie na insulinę [UI/24h]	38	47,09	13,00	46,00	38,58	55,50	22,00	84,00
<b>Epizodyczne hipoglikemie (hospitalizacja)</b>								
Wiek [lata]	22	35,55	15,13	28,50	25,25	42,75	20,00	66,00
Wzrost [cm]	22	173,5 9	10,40	172,5 0	167,0 0	184,0 0	153,0 0	189,0 0
Masa ciała [kg]	22	73,90	14,75	74,00	59,50	84,63	52,00	102,0 0
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	22	24,37	3,54	24,51	21,78	26,20	19,61	32,93
Czas trwania cukrzycy [lata]	22	16,30	12,66	15,00	4,50	24,50	1,50	44,00
Dobowe zapotrzebowanie na insulinę [UI/24h]	22	41,43	15,24	37,50	32,00	54,00	16,00	75,00

*n* – ilość obserwacji, *M* – średnia arytmetyczna, *SD* – odchylenie standardowe, *Me* – mediana, *Q1* – kwartył pierwszy, *Q3* – kwartył trzeci, *Min.* – minimum, *Maks.* – maksimum.

Porównanie pacjentów z nawracającymi i epizodycznymi hipoglikemiami w trakcie hospitalizacji, podobnie jak porównanie pacjentów podzielonych według danych uzyskanych w trakcie wywiadu lekarskiego oraz w ciągłym ambulatoryjnym pomiarze glikemii, nie potwierdziło istotnych statystycznie różnic w zakresie charakterystyk demograficznych (płci, wieku, wzroście, masie ciała oraz BMI). W przeciwieństwie do poprzednich podziałów nie stwierdzono także istotnej różnicy w zakresie czasu trwania cukrzycy pomiędzy pacjentami z epizodycznymi i nawracającymi hipoglikemiami. Nie zaobserwowano również istotnych różnic pomiędzy obiema grupami w zakresie częstości ciężkiej hipoglikemii, czasu spędzonego w zakresie docelowym glikemii (TIR), wielkości dobowego zapotrzebowania na insulinę, jak i w sposobie leczenia (MDI vs. CSII). Z kolei odsetek HbA1c, w przeciwieństwie do poprzednich podziałów, różnił się istotnie pomiędzy obiema grupami - mediana wynosiła 7,4% dla grupy z hipoglikemiami epizodycznymi a 8,2% dla grupy z hipoglikemiami nawracającymi,  $p = 0,043$ . W odniesieniu do powikłań cukrzycy nie stwierdzono istotnych różnic w częstości ich występowania pomiędzy grupami pacjentów z nawracającymi i epizodycznymi hipoglikemiami w warunkach szpitalnych. Porównanie obu omawianych grup przedstawia tabela 16.

Porównanie parametrów oceniających oś przysadkowo – nadnerczową w obu ocenianych podgrupach przedstawia tabela 17. Podobnie, jak dla wcześniejszych podziałów pacjentów, nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą chorych z nawracającymi oraz epizodycznymi hipoglikemiami w trakcie hospitalizacji w zakresie stężeń kortyzolu oraz ACTH w surowicy w godzinach porannych i wieczornych, dobowego wydalania kortyzolu z moczem oraz w zakresie przyrostu kortyzolu w teście z syntetyczną adrenokortykotropiną. Po raz kolejny przypomnieć należy, że u żadnego uczestnika badania nie stwierdzono cech klinicznych niedoczynności kory nadnerczy. Zaznaczyć należy także, że niezależnie od zastosowanej metody podziału grupy, wszyscy chorzy z cukrzycą typu 1 uzyskali stężenie kortyzolu po stymulacji syntetyczną ACTH równe lub większe 18ug/dl, a tym samym prawidłową odpowiedź na test.

Tabela 16. Porównanie pacjentów z nawracającymi i epizodycznymi hipoglikemiami w warunkach szpitalnych (hospitalizacja).

	<b>Epizodyczne hipoglikemie (hospitalizacja)</b>	<b>Nawracające hipoglikemie (hospitalizacja)</b>	<b>P</b>
N	22	38	
Płeć, n (%)			
Kobieta	12 (54,5)	19 (50,0)	0,943 <sup>1</sup>
Mężczyzna	10 (45,5)	19 (50,0)	
Wiek [lata], mediana (Q1;Q3)	28,50 (25,25;42,75)	31,50 (26,00;38,50)	0,765 <sup>3</sup>
Wzrost [cm], średnia±SD	173,59±10,40	173,21±9,33	0,885
Masa ciała [kg], średnia±SD	73,90±14,75	72,80±14,18	0,776
BMI [kg/m <sup>2</sup> ], średnia±SD	24,37±3,54	24,26±4,49	0,927
Czas trwania cukrzycy [lata], średnia±SD	15,00 (4,50;24,50)	12,50 (9,00;17,75)	0,914 <sup>3</sup>
Dobowe zapotrzebowanie na insulinę [UI/24h], średniaSD	41,43±15,24	47,09±13,00	0,133
HbA1c [%], mediana (Q1;Q3)	7,40 (6,90;8,10)	8,20 (7,40;9,25)	0,043 <sup>3</sup>
TIT [%], mediana (Q1;Q3)	38,50 (34,00;43,75)	39,00 (29,00;48,00)	0,994 <sup>3</sup>
Sposób leczenia, n (%)			
MDI	13 (59,1)	22 (57,9)	>0,999 <sup>1</sup>
CSII	9 (40,9)	16 (42,1)	
Ciężka hipoglikemia, n (%)	4 (18,2)	10 (26,3)	0,542 <sup>2</sup>
Retinopatia, n (%)	3 (13,6)	7 (18,4)	0,732 <sup>2</sup>
Nefropatia, n (%)	1 (4,5)	0 (0,0)	0,367 <sup>2</sup>
Neuropatia, n (%)	6 (27,3)	8 (21,1)	0,753 <sup>1</sup>

Porównanie grup za pomocą testu chi-kwadrat<sup>1</sup> lub dokładnego testu Fishera<sup>2</sup> dla zmiennych nominalnych oraz za pomocą testu t-studenta lub testu U Manna-Whitneya<sup>3</sup> dla zmiennych ilościowych.

MDI – wielokrotne wstrzyknięcia insuliny (multiple daily injections), CSII – ciągły podskórny wlew insuliny (continuous subcutaneous insulin infusion, pompa insulinowa), TIR – czas spędzony w zakresie glikemii docelowej (time in range).

Tabela 17. Porównanie parametrów oceniających oś przysadkowo-nadnerczową pacjentów z nawracającymi i epizodycznymi hipoglikemiami w warunkach szpitalnych (hospitalizacja).

	<b>Epizodyczne hipoglikemie (hospitalizacja)</b>	<b>Nawracające hipoglikemie (hospitalizacja)</b>	<b>MD (95% CI)</b>	<b>P</b>
N	22	38		
Kortyzolemia, pomiar 8:00 [ug/dl]	12,68±3,46	13,31±3,82	0,62 (-1,35; 2,60)	0,530
Kortyzolemia, pomiar 20:00 u[g/dl]	4,82±3,22	4,03±2,01	-0,79 (-2,14;0,56)	0,247
Kortyzolemia w dobowej zbiórce moczu [ug/24h]	102,05±49,88	119,97±70,77	17,93(-16,39;52,25)	0,300
Stężenie ACTH w surowicy, pomiar 8:00 [pg/ml]	26,75±14,01	31,28±14,69	4,53 (-3,22;12,28)	0,247
Stężenie ACTH w surowicy, pomiar 20:00 [pg/ml]	10,13±3,77	11,50±7,44	1,37 (-2,04;4,78)	0,424
Test z Synacthenem: kortyzolemia wyjściowo [ug/dl]	13,84±3,55	13,37±3,89	-0,47 (-2,49;1,55)	0,645
Test z Synacthenem: kortyzolemia po 30 min. [ug/dl]	22,20±4,51	21,78±4,23	-0,42 (-2,74;1,91)	0,719
Test z Synacthenem: kortyzolemia po 60 min. [ug/dl]	26,17±5,25	25,44±5,39	-0,72 (-3,59;2,14)	0,615

Dane przedstawiono jako średnia ± SD o ile nie zaznaczono inaczej. MD (*mean difference*) – różnica średnich pomiędzy obiema grupami obliczona jako grupa z nawracającymi hipoglikemiami minus grupa z epizodycznymi hipoglikemiami z 95% poziomem ufności (CI – *confidence interval*). Porównanie grup za pomocą testu t-studenta.

#### 4. Występowanie przeciwciał swoistych dla innych chorób autoimmunologicznych w cukrzycy typu 1

U 28,3 % spośród wszystkich badanych z cukrzycą typu 1 stwierdzono występowanie przeciwciał przeciwtarczycowych (ATG lub ATPO), a przeciwciał swoistych dla celiakii jedynie u 3%. W przeprowadzonej analizie nie stwierdzono jednak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami z nawracającymi oraz epizodycznymi hipoglikemiami w wywiadzie, w zakresie odsetka pacjentów, u których występowały istotne miana przeciwciał przeciwtarczycowych, jak i przeciwciał występujące w celiakii. Przeciwciała przeciwtarczycowe (ATG lub ATPO) stwierdzono u 24,2% osób z nawracającymi hipoglikemiami oraz u 33,3% osób z hipoglikemiami epizodycznymi. Żaden z pacjentów z obu grup nie wykazał obecności przeciwciał endomysialnych IgA i IgG, zaś przeciwciała przeciw transglutaminazie stwierdzono tylko u pojedynczych osób z grupy z nawracającymi hipoglikemiami (2 osoby – przeciwciała IgA, 1 osoba – przeciwciała IgG). Porównanie występowania poszczególnych przeciwciał w obu grupach przedstawia tabela 18.

Tabela 18. Porównanie występowania przeciwciał przeciwtarczycowych oraz występujących w celiakii u pacjentów z nawracającymi i epizodycznymi hipoglikemiami w wywiadzie.

	<b>Epizodyczne hipoglikemie (wywiad)</b>	<b>Nawracające hipoglikemie (wywiad)</b>	<b>RR (95% CI)</b>	<b>P</b>
N	27	33		
Dodatnie ATG, <i>n</i> (%)	1 (3,7)	5 (15,2)	4,09 (0,51;32,94)	0,209 <sup>2</sup>
Dodatnie ATPO, <i>n</i> (%)	9 (33,3)	7 (21,2)	0,64 (0,27;1,48)	0,380 <sup>1</sup>
Dodatnie ATG lub ATPO, <i>n</i> (%)	9 (33,3)	8 (24,2)	0,73 (0,33;1,63)	0,625 <sup>1</sup>
Dodatnie przeciwciała endomysialne IgA, <i>n</i> (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-
Dodatnie przeciwciała endomysialne IgG, <i>n</i> (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-
Dodatnie przeciwciała p/transglutaminazie IgA, <i>n</i> (%)	0 (0,0)	2 (6,1)	4,12 (0,21;82,29)	0,497 <sup>2</sup>
Dodatnie przeciwciała p/transglutaminazie IgG, <i>n</i> (%)	0 (0,0)	1 (3,0)	2,47 (0,10;58,31)	>0,999 <sup>2</sup>

RR (risk ratio) – ryzyko względne pomiędzy grupami z 95% poziomem ufności. Porównanie grup za pomocą testu chi-kwadrat<sup>1</sup> lub dokładnego testu Fishera<sup>2</sup>.

Podobnie jak w przypadku przedstawionego wyżej podziału, nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w zakresie odsetka pacjentów z dodatnimi mianami przeciwciał przeciwtruczycowych, jak i przeciwciał występujących w celiakii pomiędzy grupami z nawracającymi oraz epizodycznymi hipoglikemiami w podgrupach pacjentów podzielonych według danych uzyskanych w trakcie CGM i w trakcie hospitalizacji. Porównanie występowania poszczególnych przeciwciał dla podziału wg CGM przedstawia tabela 19, a dla podziału wg profili glikemii w trakcie hospitalizacji tabela 20.

*Tabela 19. Porównanie występowania przeciwciał przeciwtruczycowych oraz występujących w celiakii u chorych z cukrzycą typu 1 z nawracającymi i epizodycznymi hipoglikemiami w warunkach ambulatoryjnych (CGM).*

	<b>Epizodyczne hipoglikemie (CGM)</b>	<b>Nawracające hipoglikemie (CGM)</b>	<b>RR (95% CI)</b>	<b>P</b>
N	12	48		
Dodatnie ATG, <i>n</i> (%)	0 (0,0)	6 (12,5)	3,45 (0,21;57,33)	0,333
Dodatnie ATPO, <i>n</i> (%)	2 (16,7)	14 (29,2)	1,75 (0,46;6,68)	0,486
Dodatnie ATG lub ATPO, <i>n</i> (%)	2 (16,7)	15 (31,3)	1,88 (0,49;7,11)	0,479
Dodatnie przeciwciała endomysialne IgA, <i>n</i> (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-
Dodatnie przeciwciała endomysialne IgG, <i>n</i> (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-
Dodatnie przeciwciała p/transglutaminazie IgA, <i>n</i> (%)	0 (0,0)	2 (4,2)	1,33 (0,07;25,97)	>0,999
Dodatnie przeciwciała p/transglutaminazie IgG, <i>n</i> (%)	0 (0,0)	1 (2,1)	0,80 (0,03;18,42)	>0,999

*RR (risk ratio)* – ryzyko względne pomiędzy grupami z 95% poziomem ufności. Porównanie grup za pomocą dokładnego testu Fishera.

Tabela 20. Porównanie występowania przeciwciał przeciwtrzczykowych oraz występujących w celiakii u pacjentów z nawracającymi i epizodycznymi hipoglikemiami w warunkach szpitalnych (hospitalizacja).

	<b>Epizodyczne hipoglikemie (hospitalizacja)</b>	<b>Nawracające hipoglikemie (hospitalizacja)</b>	<b>RR (95% CI)</b>	<b>P</b>
<i>N</i>	22	38		
Dodatnie ATG, <i>n</i> (%)	2 (9,1)	4 (10,5)	1,16 (0,23;5,82)	>0,999
Dodatnie ATPO, <i>n</i> (%)	9 (40,9)	7 (18,4)	0,45 (0,20;1,04)	0,111 <sup>1</sup>
Dodatnie ATG lub ATPO, <i>n</i> (%)	9 (40,9)	8 (21,1)	0,51 (0,23;1,14)	0,178 <sup>1</sup>
Dodatnie przeciwciała endomysialne IgA, <i>n</i> (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-
Dodatnie przeciwciała endomysialne IgG, <i>n</i> (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-
Dodatnie przeciwciała p/transglutaminazie IgA, <i>n</i> (%)	2 (9,1)	0 (0,0)	0,18 (0,01;2,35)	0,131
Dodatnie przeciwciała p/transglutaminazie IgG, <i>n</i> (%)	1 (4,5)	0 (0,0)	0,20 (0,01;4,63)	0,367

RR (*risk ratio*) – ryzyko względne pomiędzy grupami z 95% poziomem ufności. Porównanie grup za pomocą testu chi-kwadrat<sup>1</sup> lub dokładnego testu Fishera.

## 5. Porównanie czułości i swoistości różnych metod oceny w zakresie rozpoznawania hipoglikemii u pacjentów z cukrzycą typu 1.

Szesnastu na dwudziestu siedmiu pacjentów wskazujących w wywiadzie na obecność epizodycznych hipoglikemii (59,3%) oraz prawie wszyscy badani wskazujący w wywiadzie na nawracające hipoglikemie (32/33; 96,9%) doświadczyło co najmniej 2 epizodów hipoglikemii w trakcie 5-dniowego monitorowania glikemii (CGM). Na podstawie tych danych obliczono, że wywiad jako test diagnostyczny występowania nawracających hipoglikemii cechował się w porównaniu do hipoglikemii stwierdzonych w warunkach ambulatoryjnych (CGM) swoistością na poziomie 91,7%, ale czułością jedynie 66,7% (Tabela 21).

Tabela 21. Czulość i swoistość wywiadu jako testu diagnostycznego w wykrywaniu hipoglikemii w odniesieniu do CGM.

	Hipoglikemie w CGM ( $\geq 2$ epizody)	Hipoglikemie w CGM ( $< 2$ epizody)
Nawracające hipoglikemie (wywiad)	n = 32	n = 1
Epizodyczne hipoglikemie (wywiad)	n = 16	n = 11
Czułość wywiadu	$32/32+16 = 66,67\%$	
Swoistość wywiadu	$11/1+11 = 91,67\%$	

Analogiczna ocena została wykonana dla oceny czułości i swoistości wywiadu lekarskiego w odniesieniu do hipoglikemii stwierdzanych w warunkach szpitalnych (3-dniowy pobyt w szpitalu). W grupie pacjentów wskazujących w wywiadzie na obecność epizodycznych hipoglikemii 55,6% osób (15/27), a w grupie wskazującej na nawracające hipoglikemie 66,7% (2/33) osób doświadczyło co najmniej 2 epizodów hipoglikemii w trakcie hospitalizacji. Wywiad dotyczący występowania nawracających hipoglikemii w porównaniu do hipoglikemii stwierdzonych w warunkach szpitalnych wykazywał zarówno niską swoistość (na poziomie 52,17%), jak i czułość (59,46%). Wyniki te przedstawiono w Tabeli 22.



Tabela 22. Czulość i swoistość wywiadu jako testu diagnostycznego w wykrywaniu hipoglikemii w odniesieniu do profili glikemii wykonanych w trakcie hospitalizacji.

		Hipoglikemie w trakcie hospitalizacji ( $\geq 2$ epizody)	Hipoglikemie w trakcie hospitalizacji ( $< 2$ epizody)
Nawracające (wywiad)	hipoglikemie	n = 22	n = 11
Epizodyczne (wywiad)	hipoglikemie	n = 15	n = 12
Czulość wywiadu		$22/22+15 = 59,46\%$	
Swoistość wywiadu		$12/12+11 = 52,17\%$	

## IX. PODSUMOWANIE

Podsumowując krótko wyniki, w przeprowadzonym badaniu nie stwierdzono zaburzeń w zakresie osi przysadkowo – nadnerczowej u chorych z cukrzycą typu 1 i nawracającymi niedocukrzeniami, niezależnie od metody oceny ich występowania. U żadnej z badanych osób nie stwierdzono cech klinicznych, ani też biochemicznych (hormonalnych) niedoczynności kory nadnerczy. U żadnego z badanych 60 chorych nie rozpoznano zatem tej choroby. W tej sytuacji uważać należy, że niedoczynność kory nadnerczy, czy to kliniczna, czy też subkliniczna, nie występuje często u chorych na cukrzycę typu 1.

Nie wykazano również by przeciwciała swoiste dla chorób autoimmunologicznych, niezwiązanych z osią podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczową występowały częściej u chorych z cukrzycą typu 1 i nawracającymi hipoglikemiami. Natomiast chorzy z nawracającymi hipoglikemiami stwierdzanymi za pomocą wywiadu oraz CGM charakteryzowali się istotnie dłuższym czasem trwania cukrzycy oraz częstszym występowaniem ciężkich hipoglikemii w przeszłości, zaś chorzy, u których częściej występowały hipoglikemie w trakcie hospitalizacji, wykazywali znamienne gorsze wyrównanie cukrzycy mierzone wartościami HbA1c. Powikłania mikroangiopatyczne występowały z podobną częstością, niezależnie od częstości występowania hipoglikemii.

Być może najważniejszym wynikiem badania jest fakt wykazania w rozpoznawaniu hipoglikemii niskiej czułości wywiadu w odniesieniu zarówno do CGM, jak i profili glikemii mierzonych w trakcie hospitalizacji. W porównaniu do profili glikemii prowadzonych w trakcie hospitalizacji wywiad cechował się również niską swoistością.

## X. DYSKUSJA

Przeprowadzone badanie było pierwszym, które oceniało oś podwzgórze – przysadka - nadnercza u chorych z cukrzycą typu 1 i nawracającymi hipoglikemiami, określonymi w sposób zarówno subiektywny (na podstawie wywiadu lekarskiego), jak i obiektywny (na podstawie ambulatoryjnego ciągłego pomiaru glikemii oraz na podstawie pomiarów glikemii w trakcie hospitalizacji). Ocena tej osi jest niezmiernie ważna klinicznie, szczególnie w kontekście nawracających hipoglikemii, jako że kortyzol należy do najsilniejszych znanych hormonów kontrregulacyjnych, tzn. wydzielanych w odpowiedzi na hipoglikemię. Jej dysfunkcja zatem prowadzić mogłaby do zwiększonej częstości i ciężkości hipoglikemii.

Dotychczas oceniano powyższą oś jedynie u ludzi chorych na cukrzycę typu 1 w porównaniu do osób bez cukrzycy, a przez długi czas wiedza dotycząca funkcjonowania osi przysadkowo – nadnerczowej u chorych z cukrzycą typu 1 pochodziła głównie z modeli zwierzęcych. Na przykład Chan i wsp. wykazali, że u szczurów z cukrzycą indukowaną streptozocyną dochodzi do zwiększenia ekspresji genu CRH w jądrze przykomorowym. Skutkuje to wzrostem produkcji CRH, ACTH oraz kortykosteronu. Jednocześnie osłabieniu ulega działanie ujemnego sprzężenia zwrotnego pomiędzy przysadką a podwzgórzem (zwiększone stężenie ACTH powinno skutkować zahamowaniem produkcji CRH, do czego jednak nie dochodzi). Z kolei wrażliwość nadnerczy na ACTH zwiększa się i ulegają one przerostowi [128,129]. Revsin i wsp. na mysim modelu cukrzycy indukowanej streptozocyną również obserwowali zwiększoną wrażliwość nadnerczy na ACTH, jednakże przy prawidłowych stężeniach hormonu przysadkowego [132].

Wyniki nielicznych dotąd badań przeprowadzonych u pacjentów chorujących na cukrzycę typu 1 nie dały jednoznacznych rezultatów – wykazywano zarówno nadmierną stymulację osi podwzgórzowo – przysadkowo - nadnerczowej (tak jak na modelach zwierzęcych) [133,134] jak i jej supresję, w tym stłumienie odpowiedzi osi na hipoglikemię [127,135]. Fichna stwierdził statystycznie wyższe stężenia podstawowe kortyzolu we krwi u chorych z cukrzycą typu 1 oraz większą reaktywność nadnerczy w teście stymulacyjnym z 1ug ACTH. Równocześnie ujawnił słabszą reaktywność przysadki przy jednoczasowej wzmożonej reakcji nadnerczy w teście z CRH, co wskazuje na częściową supresję przysadki przez przewlekłe podwyższone kortyzolemie [134]. Z kolei Simunkowa i wsp. oceniając czynność nadnerczy u chorych z cukrzycą typu 1 w wieku 20-50 lat, dowiedli, że 25% badanych ma subnormalną odpowiedź kortyzolu w teście z niską dawką ACTH (1ug) [135]. Gaete i wsp.

taką nieprawidłową odpowiedź obserwowali nawet u 58% badanych pediatrycznych pacjentów z cukrzycą typu 1 [127]. Jednocześnie w innych badaniach nie stwierdzono różnic w zakresie działania osi przysadkowo – nadnerczowej między osobami z cukrzycą typu 1, a osobami bez cukrzycy [136-1138]. Należy podkreślić, iż żadna z powyższych prac nie dotyczyła chorych z cukrzycą typu 1 i nawracającymi niedocukrzeniami. W naszej pracy, jak już wspomniano, nie zaobserwowaliśmy różnicy w zakresie wyjściowych stężeń kortyzolu oraz ACTH, stężenia kortyzolu w dobowej zbiorce moczu, jak również odpowiedzi kortyzolu w teście z ACTH pomiędzy grupą chorych z cukrzycą typu 1 i nawracającymi vs. epizodycznymi niedocukrzeniami (niezależnie od metody oceny ich występowania). U żadnej z badanych osób nie stwierdzono innych niż hipoglikemie objawów, mogących świadczyć o hipokortyzolemii. U żadnego z badanych nie wykazano obniżonej odpowiedzi kortyzolu w teście z syntetycznym ACTH. Należy jednak zwrócić uwagę, że w pracy wykorzystaliśmy test z ACTH w dawce 250 ug, a nie jak poprzednicy 1 ug, co potencjalnie mogłoby być przyczyną rozbieżności w uzyskanych wynikach.

U pacjentów z podejrzeniem niedoczynności kory nadnerczy pomiar porannego kortyzolu w surowicy i test stymulacji ACTH są pierwszymi krokami diagnostycznymi. Inne testy dynamiczne jak test hipoglikemii poadulinowej i test z metyraponem są drogie, trudne w wykonaniu i mają znaczące skutki uboczne, dlatego są stosowane bardzo rzadko. W teście stymulacji z syntetycznym ACTH oceniamy odpowiedź kortyzolu w surowicy po podaniu tetrakozydu w dawce 250 µg (dawka wysoka lub standardowa) lub 1 µg (dawka niska). Stosowanie testu wykorzystującego wysoką dawkę tetrakozydu nie budzi wątpliwości w przypadku pacjentów z pierwotną niedoczynnością kory nadnerczy (PAI – primary adrenal insufficiency). U chorych z wtórną niedoczynnością kory nadnerczy (SAI – secondary adrenal insufficiency), u których nie doszło do atrofii tkanki nadnerczowej, odpowiedź kortyzolu po podaniu „ponadfizjologicznej” dawki syntetycznego ACTH może być prawidłowa i test ten może dać wynik fałszywie ujemny. Z tego też powodu zastosowanie mniejszej dawki hormonu może się wydawać lepszym rozwiązaniem. Jednak jeden z ostatnio opublikowanych przeglądów systematycznych i metaanaliza wskazują, że testy stymulacji ACTH zarówno w wysokiej, jak i niskiej dawce mają podobną dokładność diagnostyczną. Oba testy mają niską czułość i wysoką specyficzność, tak zatem można za ich pomocą potwierdzić wtórną niewydolność kory nadnerczy, ale nie można jej wykluczyć [139].

Niezależnie od powyższych rozważań wydaje się, że uzyskany na grupie 60 chorych wynik nie potwierdza żadnych zaburzeń osi podwzgórzowo-nadnerczowej u

żadnego z nich, niezależnie od częstości hipoglikemii, wskazuje, że hipokortyzolemia jest mało prawdopodobną przyczyną niedocukrzeń u tych chorych. Nie wydaje się zatem konieczne ani usprawiedliwione przeprowadzanie badań oceniających czynność w/w osi w ramach rutynowej diagnostyki przyczyn nawracających hipoglikemii u chorych na cukrzycę typu 1.

Powszechnie wiadomo, że występowanie jednej choroby o etiologii autoimmunologicznej zwiększa ryzyko wystąpienia innej o tym podłożu. Nie dziwi zatem fakt, że osoby chore na cukrzycę typu 1 mają wysokie ryzyko pojawienia się u nich w ciągu życia innych chorób z autoagresji. W dużym badaniu przeprowadzonym w Finlandii, stwierdzono, że nawet u co piątego pacjenta z cukrzycą typu 1 współwystępuje inna choroba autoimmunologiczna – najczęściej zapalenie tarczycy, celiakia, choroba Addisona i zanikowe zapalenie błony śluzowej żołądka [140]. W naszym badaniu u chorych z cukrzycą typu 1 oceniliśmy występowanie przeciwciał charakterystycznych dla celiakii oraz autoimmunologicznej choroby tarczycy.

Częstość występowania celiakii u pacjentów z cukrzycą typu 1 jest szacowana na 3 do 16% (średnio 8%) [141] w porównaniu do 0,5-1% w populacji ogólnej [142]. Objawy kliniczne celiakii u pacjentów z cukrzycą typu 1 mogą być bardzo subtelne, nietypowe lub mogą w ogóle nie występować [143]. Z tego powodu, jak również biorąc pod uwagę częste współwystępowanie obu schorzeń, badania przesiewowe w kierunku celiakii u chorych z typem 1 cukrzycy są jak najbardziej uzasadnione, tym bardziej że choroba ta jest związana z zaburzeniami wchłaniania i dlatego potencjalnie może stanowić ważny czynnik ryzyka hipoglikemii [144,145]. Niektóre badania nie potwierdzają jednak tej tezy [146]. W naszej grupie 60 pacjentów z cukrzycą typu 1 przeciwciała skierowane przeciwko transglutaminazie tkankowej były obecne tylko u 2 pacjentów (3% badanej populacji). Byli to chorzy z częstymi epizodami hipoglikemii, niemniej nie stwierdziliśmy statystycznie istotnej różnicy w częstości występowania tego rodzaju przeciwciał między grupą z epizodycznymi i nawracającymi epizodami hipoglikemii.

Dane z literatury wskazują, że u prawie 50% pacjentów z cukrzycą typu 1 stwierdza się obecność przeciwciał przeciw-tarczycowych, a około 50% z nich rozwija jawną klinicznie autoimmunologiczną chorobę tarczycy [147] przebiegającą częściej z niedoczynnością niż z nadczynnością gruczołu [148]. Stąd Polskie Towarzystwo Diabetologiczne oraz Polskie Towarzystwo Endokrynologiczne zalecają badania przesiewowe w kierunku zaburzeń funkcji tarczycy u każdego pacjenta z cukrzycą typu 1 [1]. Należy zaznaczyć, że niedoczynność

tarczycy może być czynnikiem wywołującym hipoglikemię [149]. Ponadto w badaniu Simunkowej [135] u chorych z cukrzycą typu 1 i dodatnim mianem przeciwciał przeciw-tarczycowych istotnie częściej obserwowano nieadekwatną odpowiedź kortyzolu w teście z 1 $\mu$ g ACTH. W naszym badaniu obecność przeciwciał przeciwko tyreoglobulinie stwierdzono u 10% chorych z cukrzycą typu 1, a przeciwko peroksydazie tarczycowej u 16%. Jest to nieco mniejsza częstość niż w innych doniesieniach (w tym z ośrodka poznańskiego) [150], jednak częstość występowania zaburzeń autoimmunologicznych może się różnić w zależności od regionu geograficznego. W przeprowadzonym przez nas badaniu nie zaobserwowaliśmy znamiennej statystycznie różnicy w częstości występowania przeciwciał przeciw-tarczycowych między grupą z epizodycznymi i nawracającymi epizodami hipoglikemii, trzeba jednak pamiętać, że z badania byli wykluczeni pacjenci z jawnymi klinicznie zaburzeniami funkcji tarczycy.

W sytuacji niewykazania różnic pomiędzy chorymi z epizodycznymi i nawracającymi hipoglikemiami w zakresie funkcji osi przysadkowo-nadnerczowej oraz w zakresie występowania różnych chorób autoimmunologicznych, największą wartością przeprowadzonego badania dotyczącego dorosłych chorych z cukrzycą typu 1 było wykazanie niskiej czułości wywiadu w rozpoznawaniu hipoglikemii w odniesieniu zarówno do CGM jak i pomiarów glikemii wykonywanych w trakcie pobytu szpitalnego. Aż 26% chorych z cukrzycą typu 1 i nawracającymi hipoglikemiami stwierdzanymi w CGM nie podawało w wywiadzie lekarskim częstego ich występowania. Podobnie, 25% chorych z nawracającymi hipoglikemiami stwierdzonymi w czasie szpitalnych pomiarów glikemii nie podawało tego faktu w wywiadach lekarskich. Dokładna ocena występowania hipoglikemii, szczególnie tych lekkich lub umiarkowanych, niewymagających pomocy osób trzecich jest zatem niezwykle trudna do oszacowania za pomocą wywiadu. A to właśnie hipoglikemie inne niż ciężkie stanowią 88 - 98% wszystkich epizodów hipoglikemii u chorych z cukrzycą i jak wykazano wpływają one na funkcjonowanie, jakość życia związaną ze stanem zdrowia czy wydajność pracy [151]. Problemy ze zgłaszaniem hipoglikemii w gabinecie lekarskim mogą wynikać z występowania zjawiska nieświadomości hipoglikemii, zatajania przez chorych pewnych faktów lub też braku wiedzy chorego dotyczącej hipoglikemii.

Wywiad ciężkich hipoglikemii stanowi w literaturze najważniejszy czynnik ryzyka ponownego wystąpienia niedocukrzenia [152-154]. Jak już wspomniano we wstępie, w sposób łatwy można to wytłumaczyć opisywanym przed laty przez Cryera mechanizmem samonapędzającego się, błędnego koła nawracających hipoglikemii. Już nawet pojedynczy

incydent niedocukrzenia powoduje osłabienie mechanizmów kontrregulacji i przyczynia się do rozwoju nieświadomości hipoglikemii w momencie wystąpienia kolejnego jej epizodu. Nieświadomość hipoglikemii, czyli wystąpienie hipoglikemii przed pojawieniem się autonomicznych objawów ostrzegawczych, wiąże się z brakiem możliwości rozpoznania hipoglikemii przez pacjenta. Problem nieświadomości hipoglikemii wydaje się dość częsty. W jednym z badań stwierdzono, że 23% pacjentów z cukrzycą typu 1 miało „częściową” lub „całkowitą” nieświadomość hipoglikemii [155], w innym badaniu problem ten dotyczył nawet 40% pacjentów [156]. Pedersen – Bjergaard wykazał w swojej pracy, że osoby, u których częściej występowała ciężka hipoglikemia nie przypominają sobie wszystkich epizodów, co skutkuje ogólnym zaniżeniem ich raportowania [157]. Nerozpoznane mogą pozostawać także epizody hipoglikemii nocnych objawiające się porannym bólem głowy, koszmarami nocnymi lub zmęczeniem w trakcie dnia. Być może nocne, nierozpoznane hipoglikemie a być może nieświadomość hipoglikemii są związane z tym, że pacjenci mieszkający samotnie zgłaszają jedynie połowę liczby ciężkich epizodów hipoglikemii w porównaniu do pacjentów mieszkający z partnerem, a życiowi partnerzy zgłaszają więcej epizodów ciężkiej hipoglikemii niż sami pacjenci [158].

Chorzy mogą również celowo zatajać informacje o występowaniu hipoglikemii. Przeprowadzona analiza raportowania epizodów ciężkiej hipoglikemii wykazała, że raporty, które są anonimowe skutkują 2-3-krotnie wyższymi wskaźnikami ciężkiej hipoglikemii w porównaniu do raportów, których autor jest znany [158]. Powodem nieujawniania hipoglikemii w wywiadzie może być poczucie chorego, że hipoglikemia wpływa negatywnie na jego relacje interpersonalne i postrzeganie siebie, tym samym może być to problem, którym nie chce dzielić się z innymi [159]. Wyniki analizy opartej na ankietach internetowych wykazały, że 65% pacjentów z cukrzycą typu 1 rzadko lub nigdy nie poinformowało lekarza ogólnego/specjalisty o incydentach hipoglikemii [151]. Niektórzy pacjenci nie rozmawiają o hipoglikemii ze swoimi lekarzami, myśląc, że jest to „sprawa prywatna” lub „osobista porażka”, inni nie rozumieją znaczenia hipoglikemii. Pacjenci mogą też nie obawiać się utraty prawa jazdy oraz pracy [160]. Należy też zauważyć, że pewna grupa pacjentów może nie mieć właściwej wiedzy dotyczącej objawów oraz progów diagnostycznych hipoglikemii [161].

Niezależnie od przyczyn niepodawania hipoglikemii w wywiadzie lekarskim, jest to bardzo poważny problem kliniczny, jako że powoduje nieświadomość lekarza leczącego co do ich występowania, co skutkuje brakiem jego reakcji i modyfikacji czynników wywołujących epizody niedocukrzeń. Nerozpoznane epizody hipoglikemii nawet tych łagodnych skutkują

omówionymi już we wstępie licznymi konsekwencjami zdrowotnymi, psychologicznymi i społecznymi. Nawracające niedocukrzenia niosą za sobą ryzyko rozwoju nieświadomości hipoglikemii i zwiększają ryzyko wystąpienia groźnych dla życia ciężkich hipoglikemii, które pozostają głównym poważnym skutkiem ubocznym insulinoaterapii zastępczej w cukrzycy typu 1.

Biorąc pod uwagę fakt, że najpowszechniejszym „testem diagnostycznym” występowania hipoglikemii jest w praktyce klinicznej wywiad z pacjentem, którego czułość w wykrywaniu hipoglikemii, jak oceniono w przeprowadzonej analizie (w odniesieniu do hipoglikemii stwierdzonych w CGM lub w trakcie hospitalizacji) jest niska, wydaje się, że konieczna jest zmiana tego stanu rzeczy. Jak wynika z niniejszego badania, wywiad lekarski jest niewystarczający dla rozpoznania nawracających hipoglikemii, a aby móc je rozpoznać u wszystkich chorych, konieczna jest jego obiektywizacja najlepiej za pomocą ciągłego monitorowania glikemii.

Pomiar glikemii przy pomocy glukometru pokazuje, jaka jest wartość glukozy we krwi włosniczkowej w danej chwili. Pomiedzy pomiarami stężenie glukozy ulega wahaniom o których chory, nawet wykonujący wiele pomiarów w ciągu doby, nie wie. Dużo lepszym narzędziem jest zatem CGM, dzięki któremu chory ma stały wgląd w aktualne stężenie glukozy. Wiele badań wskazuje, że stosowanie CGM pozwala na wykrycie większej liczby epizodów hipoglikemii (szczególnie tych bezobjawowych lub nocnych) i co więcej zapobiega ich występowaniu [162,163]. Różne rodzaje systemów do monitorowania stężenia glukozy są coraz częściej wykorzystywane w codziennym życiu. Jednym z bardziej dostępnych jest system FreeStyle Libre. Jest to system monitorowania flash (FGM – Flash Glucose Monitoring), który nie umożliwia ciągłego pomiaru glikemii, pozwala jednak na odczyt aktualnego stężenia glukozy metodą skanowania, a także na ocenę trendu i tempa zmian tego stężenia i wykresu glikemii z ostatnich 8 godzin. Wsteczna, retrospektywna analiza zapisów monitorowania glikemii pozwala na dostosowanie dawki insuliny do posiłków bądź wysiłku fizycznego. Badania pokazują, że pacjenci monitorowani w taki sposób mają mniejszą zmienność stężenia glukozy we krwi, krótszy czas przebywania w hiperglikemii i hipoglikemii i dłuższy czas spędzony w celu terapeutycznym [164]. Problem z powszechnym stosowaniem systemów monitorowania glikemii polega jednak na ich koszcie. Narodowy Fundusz Zdrowia refunduje CGM dla pacjentów poniżej 26. roku życia leczonych osobistą pompą insulinową z nieświadomością hipoglikemii, a system ciągłego monitorowania glikemii metodą



skanowania dla pacjentów od 4. do 18. roku życia. Pozostali pacjenci mogą korzystać z tych systemów jedynie odpłatnie.

Nasze badanie pokazało, że czułość i swoistość wywiadu w rozpoznawaniu hipoglikemii jest również niska w odniesieniu do profili glikemii prowadzonych w trakcie hospitalizacji. Trzeba jednak zdawać sobie sprawę, że warunki panujące w szpitalu odbiegają od domowych, dlatego glikemie obserwowane podczas hospitalizacji mogą znacznie różnić się od tych z życia codziennego. Podczas pobytu w szpitalu dieta jest zazwyczaj inna niż w warunkach domowych (regularność posiłków, mniejsza kaloryczność), a z uwagi na badania diagnostyczne pacjenci mogą być narażeni na pozostawanie na czczo – czynniki te mogą sprzyjać występowaniu hipoglikemii. Z drugiej strony chorzy nie wykonują wysiłku fizycznego, a dawkowanie insuliny jest nadzorowane przez personel medyczny, co powinno liczbę incydentów hipoglikemii zmniejszać. Źle kontrolowana cukrzyca (w tym nawracające hipoglikemie) stanowi niejednokrotnie wskazanie do hospitalizacji w celu ustalenia przyczyny problemu, trudno jednak hospitalizować wszystkich chorych z cukrzycą typu 1 w poszukiwaniu incydentów hipoglikemii, dlatego systemy monitorowania wydają się lepszym rozwiązaniem.

Wyniki naszej pracy pokazały, że w porównaniu do chorych z epizodycznymi hipoglikemiami, pacjenci z nawracającymi hipoglikemiami stwierdzanymi za pomocą wywiadu oraz CGM charakteryzowali się istotnie dłuższym czasem trwania cukrzycy oraz częstszym występowaniem ciężkich hipoglikemii w przeszłości, co pozostaje zgodne z danymi z piśmiennictwa [152-154]. Jak już wspomniano we wstępie, zjawisko to jest często tłumaczone występowaniem neuropatii cukrzycowej. Duże, wieloośrodkowe, randomizowane badanie obserwacyjne HYPOS-1 wskazało na przebyte ciężkie hipoglikemie oraz czas trwania cukrzycy i neuropatię cukrzycową jako czynniki ryzyka ciężkich hipoglikemii [165]. Podobnie w HypoCOMPaSS Study nawracająca ciężka hipoglikemia była związana z wyższym odsetkiem ciężkich hipoglikemii w przeszłości i współistniejącą neuropatią [166]. W naszym badaniu neuropatia była nieco częstsza w grupie chorych z nawracającymi hipoglikemiami w porównaniu do pacjentów z hipoglikemiami epizodycznymi, choć różnica ta nie była istotna statystycznie.

U chorych z neuropatią cukrzycową wrażliwość na obniżające się stężenia glukozy we krwi może być zmniejszona i powodować nieświadomość hipoglikemii oraz przyczyniać się do jej nawrotów. Hoeldtke i wsp. [167] wykazali, że u pacjentów z cukrzycową neuropatią autonomiczną może występować umiarkowany do ciężkiego niedobór wydzielania adrenaliny

przez co chorzy ci mają zmniejszoną lub opóźnioną subiektywną odpowiedź na niskie stężenie glukozy we krwi i są narażeni na ryzyko wystąpienia ciężkiej hipoglikemii oraz jej konsekwencji neurologicznych. Może to być spowodowane niezdolnością centralnych glukoreceptorów do rozpoznania hipoglikemii i aktywacji kontrregulacji. Niektóre badania wskazują, że już subkliniczna neuropatia może zmniejszać świadomość hipoglikemii [168]. Istnieją jednak prace pokazujące, że u osób dorosłych z cukrzycą typu 1 nieświadomość hipoglikemii nie jest związana z dysfunkcją układu autonomicznego ani neuropatią obwodową [169]. Tak zatem zagadnienie to wymaga dalszych badań.

Badane przez nas grupy pacjentów nie różniły się wyrównaniem metabolicznym (ocenianym za pomocą HbA1c lub TIR). Związek niższego odsetka HbA1c z częstszym występowaniem hipoglikemii znany jest dobrze z badania DCCT [24]. Częste epizody hipoglikemii powodują obniżenie średniego stężenia glukozy we krwi a tym samym obniżenie odsetka HbA1c. Z drugiej strony, występujące jako wynik hormonalnej kontrregulacji fizjologiczne zjawisko odbicia, czyli hiperglikemii bezpośrednio po przebytych niedocukrzeniach, bądź hiperglikemia spowodowana spożyciem nadmiernej ilości węglowodanów przez chorego w odpowiedzi na hipoglikemię, powodują, że bardzo często odsetek HbA1c u chorych z hipoglikemiami pozostaje prawidłowy lub nawet wyższy.

Co ciekawe, w badaniu zaobserwowaliśmy, że wyższa wartość HbA1c wiązała się z częstszym występowaniem hipoglikemii w trakcie hospitalizacji. Podobne wyniki uzyskali Akirov i wsp. [170], którzy odnotowali więcej epizodów hipoglikemii, w tym ciężkiej, u hospitalizowanych chorych na cukrzycę z wyższym odsetkiem HbA1c. Może być to wynikiem zmiany warunków funkcjonowania pacjenta związanej z hospitalizacją. W warunkach domowych, poza brakiem chęci do przestrzegania zaleceń dietetycznych, strach przed hipoglikemią może powodować świadome utrzymywanie glikemii w zakresie wyższych wartości. Jak już wspomniano, w szpitalu pacjenci znajdują się pod opieką wykwalifikowanego personelu, co może zwiększać ich poczucie bezpieczeństwa jak również otrzymują posiłki odpowiednio zbilansowane, w regularnych odstępach czasu, co może znacząco obniżyć zapotrzebowanie na insulinę mimo wyeliminowania wysiłku fizycznego.

Przeprowadzone badanie miało, jak wszystkie badania, pewne ograniczenia. Objęło ono tylko 60 chorych, tym samym liczebność porównywanych grup była niewielka. Jednak w sytuacji braku stwierdzenia jakichkolwiek zaburzeń osi przysadkowo-nadnerczowej nie wydaje się, żeby zwiększanie liczebności populacji mogło przynieść klinicznie ważne wyniki,

które mogłyby np. sugerować konieczność oceny tej osi u chorych na cukrzycę typu 1 z nawracającymi hipoglikemiami.

Z drugiej strony, nawet przy takiej liczebności populacji udało się wykazać absolutnie niewystarczającą czułość wywiadu lekarskiego w rozpoznawaniu hipoglikemii. Również w tym wypadku nie wydaje się prawdopodobne, żeby zwiększanie populacji mogło zmienić te wyniki.

Kolejnym ograniczeniem może być brak odczytów glukometrów pacjentów. W badaniu oparliśmy się jedynie na wywiadach i kwestionariuszach wypełnianych przez pacjentów. Kontrola glukometru i analiza pomiarów glikemii w domowej samokontroli mogła stanowić natomiast ważne uzupełnienie rozmowy z chorym, w której mógł on świadome zatajać lub też zapominać o przebytych epizodach hipoglikemii, szczególnie tych łagodnych. Nie mniej jak już wspomniano glukometr nie jest narzędziem idealnym i nie pozwala na ocenę glikemii pomiędzy poszczególnymi pomiarami.

## XI. WNIOSKI:

- W badanej grupie chorych z cukrzycą typu 1, zarówno z epizodycznymi, jak i nawracającymi epizodami hipoglikemii nie stwierdzono klinicznych ani biochemicznych zaburzeń w zakresie osi podwzgórze-przysadka-nadnercza. Wydaje się zatem, że hipokortyzolemia jest mało prawdopodobną przyczyną niedocukrzeń u takich chorych, a przeprowadzanie badań oceniających czynność w/w osi w ramach rutynowej diagnostyki przyczyn nawracających hipoglikemii u chorych na cukrzycę typu 1 nie jest konieczne ani usprawiedliwione.
- Wyrównanie cukrzycy było podobne u chorych z epizodycznymi i nawracającymi hipoglikemiami ocenianymi na podstawie wywiadu i ciągłego pomiaru glikemii. Jednak wyrównanie chorych z nawracającymi hipoglikemiami ocenianymi na podstawie pomiarów szpitalnych było znacznie gorsze. Prawdopodobną przyczyną tego stanu rzeczy mogą być zupełnie odmienne warunki funkcjonowania pacjenta w warunkach domowych niż podczas hospitalizacji bądź świadome utrzymywanie wyższych stężeń glukozy we krwi w warunkach ambulatoryjnych z uwagi na lęk przed hipoglikemią.
- Częstość występowania przeciwciał swoistych dla niezwiązanych z osią podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczową chorób autoimmunologicznych u chorych na cukrzycę typu 1 z epizodycznymi i nawracającymi niedocukrzeniami jest podobna, wydaje się zatem, że choroby te nie wpływają na częstość hipoglikemii u tych chorych.
- Czułość wywiadu lekarskiego dotyczącego występowania hipoglikemii jest niska. Do oceny częstości występowania hipoglikemii u chorego na cukrzycę typu 1 konieczne jest przeprowadzenie obiektywnych badań, takich jak CGM lub ocena glikemii w warunkach szpitalnych.

## XII. PIŚMIENNICTWO:

1. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2021, Diabetologia Praktyczna. 2021; 7:11
2. You WP, Henneberg M: Type 1 diabetes prevalence increasing globally and regionally: the role of natural selection and life expectancy at birth. *BMJ Open Diabetes Research & Care* 2016; 4: e000161
3. Maahs DM, West NA, Lawrence JM. i wsp.: Epidemiology of type 1 diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2010; 39: 481–497
4. IDF diabetes atlas seventh edition 2019 update, [www.diabetesatlas.org/resources/2019-atlas.html](http://www.diabetesatlas.org/resources/2019-atlas.html)
5. Jarosz-Chobot P, Otto Buczkowska E: Epidemiologia cukrzycy typu 1. *Standardy medyczne/pediatrica* 2010; 7: 392-398
6. Otto – Buczkowska E, Jarosz – Chobot P, Polańska J: Epidemiologia cukrzycy typu 1 w populacji rozwojowej na świecie i w Polsce. *Pomorski Magazyn Lekarski* 2003; 130: 19-22.
7. Shojaeian A, Mehri-Ghahfarrokhi A: An overview of the epidemiology of type 1 diabetes mellitus. *Int J Metab Syndr.* 2018; 2: 1-4
8. Craig ME, Jefferies C, Dabelea D et al.: Definition epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatric Diabetes.* 2014 ;15 (Suppl. 20): 4-17
9. Majkowska L, Niemiec A: Czy wzrost częstości zachorowań na cukrzycę typu 1 ma związek z nadmiarem higieny? *Diabetologia Kliniczna.* 2015; 4: 9-12
10. Bodansky H.J, Staines A, Stephenson C et al.: Evidence for an environmental effect in the etiology of insulin dependent diabetes in a transmigratory population. *BMJ* 1992; 304: 1020–1022.
11. Jarosz-Chobot P, Polańska A, Szadkowska A i wsp. Rapid increase in the incidence of type 1 diabetes in polish children from 1989 to 2004, and predictions for 2010 to 2025, *Diabetologia.* 2011; 54: 508-515.

12. Szalecki M, Wysocka-Mincewicz M, Ramotowska A i wsp: Epidemiology of type 1 diabetes in Polish children: A multicentre cohort study. *Diabetes Metab Res Rev.* 2018; 34:e2962
13. Peczyńska J, Peczyńska J, Jamiołkowska M i wsp.: Epidemiologia cukrzycy typu 1 wśród dzieci w wieku 0 – 14 lat w makroregionie podlaskim w latach 2005 – 2012. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab.* 2016; 22:15-20.
14. Franek E, Walicka M: Metabolizm węglowodanów, lipidów i białej oraz jego zmiany w patogenezie cukrzycy. W: „Cukrzycowa choroba oczu” pod red Wylęgała E., Franek E, Warszawa 2018, str 17-25
15. Melkonian EA, Asuka E, Schury MP: Physiology gluconeogenesis. In StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing 2020
16. Karnafel W: Przemiany glukozy u osób zdrowych i patofizjologia kontrregulacji. W: „Hipoglikemia” pod red. Karnafel W., Warszawa 2017, str 7-11
17. Cypryk K, Lewandowski K, Szosland K: Ocena czynności wewnątrzwydzielniczej trzustki. W: „Diagnostyka czynnościowa zaburzeń hormonalnych z elementami diagnostyki różnicowej” pod red. Lewiński A., Zygmunt A. Lublin 2011, str. 129-131
18. Klupa T, Małecki MT: Patogeneza cukrzycy typu 2. W: „Cukrzyca” pod red. Sieradzki J, Gdańsk 2019, str. 173-174
19. Banting FG, Best C.H, Collip JB et al: Pancreatic extracts in the treatment of diabetes mellitus: preliminary report. *Can. Med. Assoc. J.* 1992; 12:141–146.
20. Czupryniak L: Insulina. W: „Ilustrowana historia diabetologii czyli biografia cukrzycy” pod red. Tattersall R, Warszawa 2019, str. 71-112
21. Zonenberg A, Szalachowska M, Kinalska I: Zastosowanie analogów w diabetologii. *Endokrynol. Pol.* 1999, 50: 3237
22. Franek E: Rozpoczynanie insulinoterapii. W: „Praktyczny podręcznik insulinoterapii”, pod red. Franek E.. Warszawa 2017, str. 26-27.
23. Rosenstock J, Raskin P: Diabetes and its complications: blood glucose control vs. genetic susceptibility. *Diabetes Metab. Rev.* 1988; 4: 417–435.

24. Reichard P, Britz A, Carlsson P et al : Metabolic control and complications over 3 years in patients with insulin dependent diabetes (IDDM): the Stockholm Diabetes Intervention Study (SDIS); *J Intern Med.* 1990; 228: 511-517.
25. Nathan DM, Genuth S, Lacchin J et al: 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: 977–986
26. Miller KM, Beck RW, Bergenstal RM et al.: Evidence of a strong association between frequency of self-monitoring of blood glucose and hemoglobin A1c levels in T1D exchange clinic registry participants. *Diabetes Care.* 2013; 36: 2009–2014
27. Tanaka N, Yabe D, Murotani K et al: Mental distress and health-related quality of life among type 1 and type 2 diabetes patients using self-monitoring of blood glucose: A cross-sectional questionnaire study in Japan. *Diabetes Investig.* 2018; 9:1203-1211
28. Wright LA, Hirsch IB: Metrics beyond hemoglobin A1C in diabetes management: time in range, hypoglycemia, and other parameters. *Diabetes Technol Ther.* 2017; 19 (Suppl 2):S16-S26.
29. Bruttomesso D, Laviola L, Avogaro A et al: The use of real time continuous glucose monitoring or flash glucose monitoring in the management of diabetes: A consensus view of italian diabetes experts using the Delphi method. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2019;29: 421-431
30. Testa R, Bonfigli AR, Prattichizzo F et al: The “Metabolic Memory” Theory and the early treatment of hyperglycemia in prevention of diabetic complications. *Nutrients.* 2017; 9: 437.
31. McCall AL: Insulin therapy and hypoglycemia. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2012; 41: 57–87.
32. The Diabetes Control and Complications Research Group: Hypoglycaemia in the DCCT. *Diabetes,* 1997, 46: 271-86
33. Battelino T, Danne T, Bergenstal RM et al: Clinical targets for continuous glucose monitoring data interpretation: Recommendations from international consensus on time in range; *Diabetes Care* 2019;42:1593-1603

34. Rahbar S: The discovery of glycated hemoglobin: a major event in the study of nonenzymatic chemistry in biological systems. *Ann N Y Acad Sci.* 2005; 1043: 9–19,
35. Herman WH, Fajans SS: Hemoglobin A1c for the diagnosis of diabetes: practical considerations. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2010; 120: 37–40.
36. Petersson J, Åkesson K, Sundberg F et al: Translating glycated hemoglobin A1c into time spent in glucose target time: A multicenter study. *Pediatric Diabetes.* 2019; 20:339-344.
37. Cryer PE: Hypoglycemia: still the limiting factor in the glycemic management of diabetes. *Endocr Pract* 2008; 14: 750-756.
38. 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: 1384-1395.
39. International Hypoglycaemia Study Group: Glucose concentrations of less than 3.0mmol/L (54mg/dL) should be reported in clinical trials: A Joint Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes, *Diabetes Care* 2017;40:155–157
40. Abraham MB, Jones TW, Naranjo D et al: ISPAD Clinical practice consensus guidelines 2018: Assessment and management of hypoglycemia in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes.* 2018;19 (Suppl 27):178-192
41. Matyka KA, Crowne EC, Havel PJ et al.: Counterregulation during spontaneous nocturnal hypoglycemia in prepubertal children with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22: 1144-1150
42. Jones TW, Porter P, Sherwin RS et al: Decreased epinephrine responses to hypoglycemia during sleep. *N. Engl. J. Med.* 1998; 338: 1657-1662
43. Banarer S, Cryer PE: Sleep-related hypoglycemia-associated autonomic failure in type 1 diabetes: reduced awakening from sleep during hypoglycemia. *Diabetes* 2003; 52: 1195-1203



44. Agesen RM, Kristensen PL, Beck-Nielsen H et al: Effect of insulin analogues on frequency of non-severe hypoglycaemia in patients with type 1 diabetes prone to severe hypoglycaemia: the HypoAna trial. *Diabetes Metab.* 2016;42:249–255
45. DeVries JH, Wentholt IM, Masurel N et al: Nocturnal hypoglycaemia in type 1 diabetes - consequences and assessment. *Diabetes Metab Res Rev* 2004;20 (Suppl. 2): S43–S46.
46. Gill GV, Woodward A, Casson IF Et al: Cardiac arrhythmia and nocturnal hypoglycaemia in type 1 diabetes - the ‘dead in bed’ syndrome revisited. *Diabetologia.* 2009; 52: 42-45
47. Wojciechowski P, Ryś P, Lipowska A i wsp: Efficacy and safety comparison of continuous glucose monitoring and self-monitoring of blood glucose in type 1 diabetes: systematic review and meta-analysis. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2011; 121: 333–343.
48. Jensen MH, Christensen TF, Tarnow L et al: Professional continuous glucose monitoring in subjects with type 1 diabetes: retrospective hypoglycemia detection. *J. Diabetes Sci. Technol.* 2013; 7: 135–143.
49. Agrawal P, Welsh JB, Kannard B et al: Usage and effectiveness of the low glucose suspend feature of the Medtronic Paradigm Veo insulin pump. *J. Diabetes Sci. Technol.* 2011; 5: 1137–1141.
50. Choudhary P, Shin J, Wang Y et al.: Insulin pump therapy with automated insulin suspension in response to hypoglycemia: reduction in nocturnal hypoglycemia in those at greatest risk. *Diabetes Care* 2011; 34: 2023–2025.
51. Bergenstal RM, Klonoff DC, Garg SK et al: Threshold-based insulin-pump interruption for reduction of hypoglycemia. *N Engl. J. Med.* 2013; 369: 224–232.
52. Petruzelkova L, Pickova K, Sumnik Z et al: Effectiveness of SmartGuard technology in the prevention of nocturnal hypoglycemia after prolonged physical activity. *Diabetes Technol Ther.* 2017;19:299–304
53. UK Hypoglycaemia Study Group: Risk of hypoglycaemia in types 1 and 2 diabetes: effects of treatment modalities and their duration. *Diabetologia* 2007; 50:1140–1147

54. Tłuczykont M, Molsa M, Markowicz A: Częstość objawów hipoglikemii u chorych na cukrzycę w warunkach ambulatoryjnych. *Diabetologia Kliniczna* 2014, tom 3, nr 2, 57–61
55. Sieradzki J: Hipoglikemia polekowa. W: *Interna Szczeklika 2019* pod red. Gajewski P, Kraków 2019; IV:1515.
56. Agesen RM, Kristensen PL, Beck-Nielsen H et al: Effect of insulin analogs on frequency of non-severe hypoglycemia in patients with type 1 diabetes prone to severe hypoglycemia: much higher rates detected by continuous glucose monitoring than by self-monitoring of blood glucose—the HypoAna trial. *Diabetes Technol Ther.* 2018;20:247–256.
57. Matyka KA, Wigg L, Pramming S et al: Cognitive function and mood after profound nocturnal hypoglycaemia in prepubertal children with conventional insulin treatment for diabetes. *Arch Dis Child.* 1999;81: 138-42
58. Vue MH, Setter SM: Zaburzenia stężenia glukozy związane ze stosowaniem leków Część 1: hipoglikemia związana ze stosowaniem leków. *Diabetologia po Dyplomie* 2011; 8: 10-16.
59. Wilson DM, Calhoun PM, Maahs DM et al: Factors associated with nocturnal hypoglycemia in at-risk adolescents and young adults with type 1 diabetes. *Diabetes Technol. Ther.* 2015;17:385–391.
60. Henriksen MM, Andersen HU, Thorsteinsson B et al: Asymptomatic hypoglycaemia in type 1 diabetes: incidence and risk factors. *Diabet. Med.* 2019, 36:62-69
61. Bedenis R, Price AH, Robertson CM et al: Association between severe hypoglycemia, adverse macrovascular events, and inflammation in the Edinburgh Type 2 Diabetes Study. *Diabetes Care* 2014; 37: 3301-3308.
62. Melbin LG, Ryden L, Riddle MC et al: Does hypoglycemia increase the risk of cardiovascular events? A report from the ORIGIN trial. *Eur. Heart J.* 2013; 34: 3137 – 3144.
63. Frier BM, Schernthaner G, Heller SR: Hypoglycemia and cardiovascular risks. *Diabetes Care.* 2011; 34 (Suppl 2): S132-137

64. Desouza C, Salazar H, Cheong B et al: Association of hypoglycemia and cardiac ischemia: a study based on continuous monitoring. *Diabetes Care* 2003; 26: 1485–1489.
65. Hanefeld M, Frier BM and Pistroch F: Hypoglycemia and cardiovascular risk. Is there a major link? *Diabetes Care* 2016; 39 (Suppl. 2): s 205-209
66. Gogitidze Joy N, Hedrington MS, Briscoe VJ, et al: Effects of acute hypoglycemia on inflammatory and pro-atherothrombotic biomarkers in individuals with type 1 diabetes and healthy individuals. *Diabetes Care* 2010; 33: 1529–1535.
67. Giménez M, Gilabert R, Monteagudo J et al: Repeated episodes of hypoglycemia as a potential aggravating factor for preclinical atherosclerosis in subjects with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2011; 34: 198–203
68. Ceriello A, Novials A, Ortega E et al: Hyperglycemia following recovery from hypoglycemia worsens endothelial damage and thrombosis activation in type 1 diabetes in healthy controls. *Nutr Metab Cardiovas Deas* 2014; 24: 116-23.
69. Heller SR: Abnormalities of the electrocardiogram during hypoglycaemia: the cause of the dead in bed syndrome? *Int J Clin Pract Suppl.* 2002; (129): 27–32
70. Graveling AJ, Frier BM: Does hypoglycemia cause cardiovascular events? *Br J Diabetes Vasc Disc* 2010; 10: 5-13
71. Majkowska L: Inobvious complications of hypoglycaemia, *Clin Diabetol* 2017; 6: 147–150.
72. Ortega E, Wagner A, Caixàs A et al: Hypoglycemia and pulmonary edema: a forgotten association. *Diabetes Care.* 2000; 23: 1023–1024
73. Uchida D, Ohigashi S, Hikita S et al: Acute pulmonary edema caused by hypoglycemia due to insulin overdose. *Intern Med.* 2004; 43: 1056–1059
74. Mishriki YY: Hypoglycemia-induced neurogenic-type pulmonary edema: an underrecognized association. *Endocr Pract.* 2004; 10: 429–431
75. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP et al: Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes, *N Engl J Med* 2008; 358: 2545-2559

76. Patel A, MacMahon S, Chalmers J et al: Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2560-2572
77. Duckworth W, Abraira C, Moritz T et al: Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009; 360: 129-139
78. Malik AH, Yandrapalli S, Aronow WS et al: Severe hypoglycemia and risk of subsequent cardiovascular events: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Cardiol Rev.* 2020; 28: 244-249
79. Huang CJ, Wang WT, Sung SH et al: Blood glucose reduction by diabetic drugs with minimal hypoglycemia risk for cardiovascular outcomes: Evidence from meta-regression analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab.* 2018; 20: 2131-2139
80. Jankowska – Kulawy A, Bielarczyk H, Ronowska A i wsp: Zaburzenia metabolizmu energetycznego mózgu w stanach niedoboru tiaminy. *Diagn Lab* 2014; 50: 333-338
81. Suh SW, Hamby AM, Swanson RA: Hypoglycemia, brain energetics, and hypoglycemic neuronal death. *Glia.* 2007; 55:1280-1286
82. Bortolotti S, Zarantonello L, Uliana A et al: Impaired cognitive processing speed in type 1 diabetic patients who had severe/recurrent hypoglycemia. *Journal of Diabetes and its Complications* 2018; 32: 1040 – 1045.
83. Rovet JF, Ehrlich RM: The effect of hypoglycemic seizures on cognitive function in children with diabetes: A 7-year prospective study. *J. Pediatr.* 1999, 134:503-6.
84. Bjorgaas M, Gimse R, Vik T et al.: Cognitive function in type 1 diabetic children with and without episodes of severe hypoglycaemia. *Acta Pediatr.* 1997, 86: 148-153.
85. Asvold BO, Sand T, Hestad K et al: Cognitive function in type 1 diabetic adults with early exposure to severe hypoglycemia: a 16-year follow-up study. *Diabetes Care.* 2010; 33:1945-1947.
86. Tupola S, Saar P, Rajantie J: Abnormal electroencephalogram at diagnosis of insulin-dependent diabetes mellitus may predict severe symptoms of hypoglycaemia in children. *J. Pediatr.* 1998, 133: 792-794.

87. Soltész G, Acsádi G: Association Between diabetes, severe hypoglycaemia and electroencephalographic abnormalities. *Arch. Dis. Child.* 1989, 64: 992-996.
88. Haumont D, Dorchy H, Pelc S: EEG abnormalities in diabetic children. *Clinical Pediatrics* 1979; 18: 750-753.
89. Kalra S, Mukherjee JJ, Venkataraman S et al: Hypoglycemia: The neglected complication. *Indian J Endocrinol Metab.* 2013; 17: 819-834
90. Brod M, Wolden M, Christensen T et al: A nine country study of the burden of non-severe nocturnal hypoglycaemic events on diabetes management and daily function. *Diabetes Obes Metab.* 2013; 15:546-557.
91. Rossi MCh, Nicolucci A, Ozzello A et al: Impact of severe and symptomatic hypoglycemia on quality of life and fear of hypoglycemia in type 1 and 2 diabetes. Results of the Hypos – 1 observational study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2019; 29: 736-743.
92. Barnard K, Thomas S, Royle P et al: Fear of hypoglycaemia in parents of young children with type 1 diabetes: A systematic review. *BMC Pediatrics.* 2010; 10: 50.
93. Shao W, Ahmad R, Khutoryansky N et al: Evidence supporting an association between hypoglycemic events and depression. *Curr Med. Res Opin.* 2013; 29: 1609-1615.
94. Cox DJ, Gonder-Frederick LA, Kovatchev B P et al: Progressive hypoglycemia's impact on driving simulation performance. Occurrence, awareness and correction. *Diabetes Care* 2000; 23: 163-170.
95. Cox DJ, Gonder – Frederick LA, Singh H et al: Predicting and reducing driving mishaps among drivers with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2017; 40:742–750
96. Shah VN, Wu M, Foster F et al: Severe hypoglycemia is associated with high risk for falls in adults with type 1 diabetes. *Archives of Osteoporosis* 2018; 13: 66.
97. Lee MH, Ward GM, MacIsaac MJ et al: Mortality in people with type 1 diabetes, severe hypoglycemia, and impaired awareness of hypoglycemia referred for insulin transplantation. *Transplant Direct.* 2018; 4: e401.

98. Orchard TJ, Nathan DM, Zinman B et al: Association between seven years of intensive treatment of type 1 diabetes and long term mortality. *JAMA*. 2015; 313: 45–53.
99. McCoy RG, Van Houten HK, Ziegenfuss JY et al.: Increased mortality of patients with diabetes reporting severe hypoglycemia. *Diabetes Care* 2012; 35: 1897-1901
100. Martín-Timón I, Del Cañizo-Gómez FJ: Mechanisms of hypoglycemia unawareness and implications in diabetic patients.. *World Journal of Diabetes* 2015; 6; 912-926.
101. Dagogo-Jack S, Philip E, Cryer, MD: Seminal contributions to the understanding of hypoglycemia and glucose counterregulation and the discovery of HAAF (Cryer Syndrome). *Diabetes Care* 2015; 38: 2193-2199.
102. Szadkowska A, Czyżewska K, Pietrzak I i wsp.: Hypoglycemia unawareness in patients with type 1 diabetes. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab* 2018;24: 126-134.
103. Martín-Timón I, Del Cañizo-Gómez FJ: Mechanisms of hypoglycemia unawareness and implications in diabetic patients. *World J Diabetes* 2015; 6: 912-926.
104. Dagogo – Jack S, Rattarasam C, Cryer PE. Reversal of hypoglycemia unawareness, but not defective glucose counterregulation, in IDDM. *Diabetes* 1994; 43:1426-1434.
105. Dagogo – Jack S, Fanelli CG, Cryer PE. Durable reversal of hypoglycemia unawareness in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22: 866-867.
106. Schwartz NS, Clutter WE, Shah SD et al: Glycemic thresholds for activation of glucose counterregulatory systems are higher than the threshold for symptoms. *J Clin Invest*. 1987; 79: 777–781.
107. Mitrakou A, Ryan C, Veneman T et al: Hierarchy of glycemic thresholds for counterregulatory hormone secretion, symptoms, and cerebral dysfunction. *Am J Physiol*. 1991; 260: E67–E74.
108. Sprague JE, Arbeláez AM. Glucose counterregulatory responses to hypoglycemia, *Pediatr Endocrinol Rev*. 2011; 9: 463–475.
109. McCrimmon R: The mechanisms that underline glucose sensing during hypoglycaemia in diabetes. *Diabet. Med*. 2008; 25: 513-522.

110. Gerich JE, Langlois M, Noacco C. et al: Lack of glucagon response to hypoglycemia in diabetes: evidence for an intrinsic pancreatic alpha cell defect. *Science* 1973; 1: 171-173
111. Paranjape SA, Chan O, Zhu W et al.: Influence of insulin in the ventromedial hypothalamus on pancreatic glucagon secretion in vivo. *Diabetes* 2010; 59: 1521-1527
112. White NH, Skor DA, Cryer PE et al: Identification of type I diabetic patients at increased risk for hypoglycemia during intensive therapy., *N Engl J Med.* 1983; 308: 485-491.
113. Bolli GB, De Feo P, De Cosmo SA et al: A reliable and reproducible test for adequate glucose counterregulation in type I diabetes mellitus. *Diabetes.* 1984; 33:732-737.
114. Lightman S: Rhythms within rhythms: The importance of oscillations for glucocorticoid hormones. In Sassone-Corsi P, Christen Y (editors) *Cham A time for metabolism and hormones* [Internet], Springer, 2016
115. Nagalski A, Kiersztan A: Fizjologia oraz molekularny mechanizm działania glikokortykoidów. *Postepy Hig Med Dosw,* 2010; 64: 133-145
116. Kasperlik – Załuska A, Nowak KM: Glikokortykosteroidy. W: „Wielka Interna. Endokrynologia część II” pod redakcją Zgliczyński W. Warszawa 2020, 7-11
117. Carroll TB, Aron DC, Findling JW. Et al.: Glucocorticoids and adrenal androgens in „Greenspan’s basic & clinical endocrinology” ed. by Gardner DG, Shoback D, 2011; 285-292.
118. Lewandowski K, Klencki M, Makarewicz J i wsp: Budowa i badania czynności hormonalnej warstwy korowej gruczołu nadnerczowego. W: „Diagnostyka czynnościowa zaburzeń hormonalnych z elementami diagnostyki różnicowej” pod red. Lewiński A, Zygmunt A. Lublin, 2011; 103-113.
119. Tomlinson JW, Stewart PM: Cortisol metabolism and the role of 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 200;15: 61-78.
120. Musiała N, Hołyńska-Iwan I, Olszewska-Słonina D: Kortyzol – nadzór nad ustrojem w fizjologii i stresie. *Diagn Lab.* 2018; 54: 29-36

121. Papierska L: Niedoczynność kory nadnerczy. W: „Wielka Interna. Endokrynologia część II” pod redakcją Zgliczyński W. Warszawa 2020; 22-32
122. Carroll TB, Aron DC, Findling JW. Et al.: Glucocorticoids and adrenal androgens in „Greenspan’s basic & clinical endocrinology” ed. by Gardner DG, Shoback D, 2011; 303-310.
123. Bleicken B, Hahner S, Venz M et al: Delayed diagnosis of adrenal insufficiency is common: a cross-sectional study in 216 patients. *Am J Med Sci.* 2010; 339: 525–531.
124. Chantzichristos D, Persson A, Eliasson B et al: Incidence, prevalence and seasonal onset variation of Addison’s disease among persons with type 1 diabetes melitus: nationwide, matched cohort studies. *European Journal of Endocrinology* 2018; 178: 113-120.
125. Kakleas K, Soldatou A, Karachaliou F et al: Associated autoimmune diseases in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus (T1DM). *Autoimmun Rev.* 2015; 14: 781-797
126. de Galan BE, Schouwenberg BJ, Tack CJ, et al. Pathophysiology and management of recurrent hypoglycemia and hypoglycemia unawareness in diabetes. *The Netherlands Journal of Medicine* 2006; 64: 269-279.
127. Gaete X, Iñiguez G, Linares J et al: Cortisol hyporesponsiveness to the low dose ACTH test is a frequent finding in a pediatric population with type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes.* 2013; 14: 429–434.
128. Chan O, Chan S, Inouye K et al: Molecular regulation of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in streptozotocin-induced diabetes: effects of insulin treatment. *Endocrinol.* 2001;142: 4872–4879.
129. Chan O, Inouye K, Vranic M et al.: Hyperactivation of the hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis in streptozotocin-diabetes is associated with reduced stress responsiveness and decreased pituitary and adrenal sensitivity. *Endocrinol.* 2002;143: 1761–1768



- 130.Sharma AN, Wigham J, Veldhuis JD: Corticotropic axis drive of overnight cortisol secretion is suppressed in adolescents and young adults with type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes*. 2014; 15: 444-452.
- 131.Simunkova K, Hampl R, Hill M, et al.:Adrenocortical function in young adults with diabetes mellitus type 1. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2010; 122: 35–41.
- 132.Revsin Y, van Wijk D, Saravia FE et al.: Adrenal hypersensitivity precedes chronic hypercorticism in streptozotocin-induced diabetes mice. *Endocrinology*. 200;149:3531-3539.
- 133.Ghizzoni L, Vanelli M, Virdis R et al: Adrenal steroid and adrenocorticotropin responses to human corticotropin-releasing hormone stimulation test in adolescents with type I diabetes mellitus. *Metabolism*. 1993;42:1141-1145.
- 134.Fichna Piotr: Kortyzol w cukrzycy typu 1 u dzieci i młodzieży – zmieniona równowaga hormonalna. *Endokrynologia Pediatria* 2003; 3: 35-40.
- 135.Simunkova K, Hampl R, Hill M et al: Adrenocortical function in young adults with diabetes mellitus type 1. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2010; 122: 35-41.
- 136.Adolfsson P, Nilsson S, Albertsson-Wikland K et al: Hormonal response during physical exercise of different intensities in adolescents with type 1 diabetes and healthy controls. *Pediatr Diabetes*. 2012; 13:587–596.
- 137.Barat P, Brossaud J, Lacoste A, et al: Nocturnal activity of 11beta-hydroxy steroid dehydrogenase type 1 is increased in type 1 diabetic children. *Diabetes Metab*. 2012;39:163–168
- 138.Rubio Perez P, Sanchez Sanchez ML: Plasma cortisol and adrenal response to ACTH stimulation in diabetes mellitus with moderate decompensation. *An Med Interna*. 1995;12: 267–269.
- 139.Ospina NS, Al Nofal A, Bancos et al: ACTH stimulation tests for the diagnosis of adrenal insufficiency: systematic review and meta-analysis, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2016; 101: 427–434

140. Mäkimattila S, Harjutsalo V, Forsblom C et al: Every fifth individual with type 1 diabetes suffers from an additional autoimmune disease: A Finnish Nationwide Study. *Diabetes Care*. 2020; 43:1041-1047
141. Cohn A, Sofia AM, Kupfer SS: Type 1 diabetes and celiac disease: clinical overlap and new insights into disease pathogenesis. *Curr Diab Rep*. 2014; 14:517
142. Gujral N, Freeman HJ, Thomson AB. Celiac disease: prevalence, diagnosis, pathogenesis and treatment. *World J Gastroenterol*. 2012; 18:6036-6059
143. Kaur N, Bhadada SK, Minz RW et al: Interplay between type 1 diabetes mellitus and celiac disease: implications in treatment. *Dig Dis* 2018; 36:399-408
144. Mohn A, Cerruto M, Iafusco D et al: Celiac disease in children and adolescents with type I diabetes: importance of hypoglycemia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2001; 32: 37-40, D.
145. Iafusco, F, Rea F, Prisco F : Hypoglycemia and reduction of the insulin requirement as a sign of celiac disease in children with IDDM. *Diabetes Care*, 1998; 21: 1379-1380
146. Kurien M, Mollazadegan K, Sanders DS et al: A nationwide population-based study on the risk of coma, ketoacidosis and hypoglycemia in patients with celiac disease and type 1 diabetes. *Acta Diabetol*. 2015; 52:1167-74
147. Tomer Y, Menconi F: Type 1 diabetes and autoimmune thyroiditis: the genetic connection. *Thyroid*. 2009; 19: 99–102
148. Nderstigt C, Corssmit EP, de Koning EJ et al: Incidence and prevalence of thyroid dysfunction in type 1 diabetes. *J Diabetes Complications*. 2016; 30: 420-5
149. Kalra S, Unnikrishnan AG, Sahay R: The hypoglycemic side of hypothyroidism. *Indian J Endocrinol Metab*. 2014; 18:1-3
150. Grzelka A, Araszkiwicz A, Uruska A i wsp: Prevalence of anti-thyroid peroxidase in adults with type 1 diabetes participating in Poznań Prospective Study. *Adv Clin Exp Med*. 2015; 24:79-84

151. Östenson CG, Geelhoed-Duijvestijn P, Lahtela J et al: Self-reported non-severe hypoglycaemic events in Europe. *Diabet Med.* 2014;3: 92–101
152. Epidemiology of severe hypoglycemia in the diabetes control and complications trial. The DCCT Research Group. *Am J Med.* 1991;90: 450-459
153. Hypoglycemia in the Diabetes Control and Complications Trial. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *Diabetes.* 1997;46: 271-286
154. Donnelly LA, Morris AD, Frier BM et al: Frequency and predictors of hypoglycemia in type 1 and insulin-treated type 2 diabetes: a population based study. *Diabet Med* 2005; 22:749–755
155. Hepburn DA, Patrick AW, Eadington DW et al: Unawareness of hypoglycaemia in insulin-treated diabetic patients: prevalence and relationship to autonomic neuropathy. *Diabet Med.* 1990; 7: 711-7
156. Czyżewska K, Czerniawska E, Szadkowska A: Prevalence of hypoglycemia unawareness in patients with type 1 diabetes. *Pediatr Diabet.* 2012;13(suppl 17):77).
157. Pedersen - Bjergaard U, Thorsteinsson B: Reporting severe hypoglycemia in type 1 diabetes: facts and pitfalls. *Curr Diab Rep.* 2017; 17:131.
158. Pedersen-Bjergaard U, Pramming S, Thorsteinsson B: Recall of severe hypoglycaemia and self-estimated state of awareness in type 1 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev.* 2003; 19: 232-240.
159. Ritholz MD, Jacobson AM: Living with hypoglycemia. *J Gen Intern Med.* 1998; 13:799-804
160. Kenny C: When hypoglycemia is not obvious: diagnosing and treating under-recognized and undisclosed hypoglycemia. *Prim Care Diabetes.* 2014; 8:3-11
161. Shriram V, Mahadevan S, Anitharani M et al: Knowledge of hypoglycemia and its associated factors among type 2 diabetes mellitus patients in a Tertiary Care Hospital in South India. *Indian J Endocrinol Metab.* 2015;19: 378-382

162. Choudhary P, Ramasamy S, Green L et al. : Real-time continuous glucose monitoring significantly reduces severe hypoglycemia in hypoglycemia-unaware patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2013;36:4160–4162,
163. Hermanns N, Heinemann L, Freckmann G et al: Impact of CGM on the management of hypoglycemia problems: Overview and Secondary Analysis of the HypoDE Study. *J Diabetes Sci Technol*. 2019; 13: 636-644
164. Gomez-Peralta F, Dunn T, Landuyt K, Xu Y, Merino-Torres JF. Flash glucose monitoring reduces glycemic variability and hypoglycemia: real-world data from Spain. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2020; 8:e001052
165. Giorda CB, Ozzello A, Gentile S et al.: Incidence and risk factors for severe and symptomatic hypoglycemia in type 1 diabetes. Results of the HYPOS-1 study. *Acta Diabetol* 2015; 52:845–853.
166. Flatt AJS, Little SA, Speight J et al.: Predictors of recurrent severe hypoglycemia in adults with type 1 diabetes and impaired awareness of hypoglycemia during the HypoCOMPaSS Study. *Diabetes Care*. 2020; 43:44-52
167. Hoeldtke RD, Boden G, Shuman CR et al.: Reduced epinephrine secretion and hypoglycemia unawareness in diabetic autonomic neuropathy. *Ann Intern Med*. 1982; 96:459-62
168. Hoeldtke R.D, Boden G. Epinephrine secretion, hypoglycemia unawareness, and diabetic autonomic neuropathy. *Ann Intern Med*. 1994; 120:512-517.
169. Olsen SE, Bjørgaas MR, Åsvold BO et al.: Impaired awareness of hypoglycemia in adults with type 1 diabetes is not associated with autonomic dysfunction or peripheral neuropathy. *Diabetes Care*. 2016; 39:426-33.
170. Akirov A, Amitai O, Iraqi HM et al.: Predictors of hypoglycemia in hospitalized patients with diabetes mellitus. *Intern Emerg Med*. 2018; 13: 343-350.

### **XIII. SPIS TABEL I RYCIN**

Tabela 1. Środowiskowe czynniki ryzyka rozwoju cukrzycy typu 1

Tabela 2. Czynniki pobudzające i hamujące wydzielanie insuliny

Tabela 3. Rodzaje insulin stosowanych w leczeniu cukrzycy typu 1

Tabela 4. Czynniki wpływające na wynik pomiaru HbA1c

Tabela 5. Czynniki ryzyka hipoglikemii

Tabela 6. Statystyki opisowe dla charakterystyki demograficznej grupy badanej i grupy kontrolnej

Tabela 7. Porównanie pacjentów z cukrzycą typu 1 i osób z grupy kontrolnej

Tabela 8. Podział chorych z cukrzycą typu 1 na podstawie różnych źródeł wykrywania hipoglikemii

Tabela 9. Statystyki opisowe dla charakterystyki pacjentów z cukrzycą typu 1 z nawracającymi i epizodycznymi hipoglikemiami w wywiadzie

Tabela 10. Porównanie charakterystyki pacjentów z nawracającymi i epizodycznymi hipoglikemiami w wywiadzie.

Tabela 11. Porównanie parametrów oceniających oś przysadkowo-nadnerczową pacjentów z nawracającymi i epizodycznymi hipoglikemiami w wywiadzie

Tabela 12. Statystyki opisowe dla charakterystyki pacjentów z cukrzycą typu 1 z nawracającymi i epizodycznymi hipoglikemiami w warunkach ambulatoryjnych (CGM)

Tabela 13. Porównanie charakterystyki pacjentów z nawracającymi i epizodycznymi hipoglikemiami w warunkach ambulatoryjnych (CGM).

Tabela 14. Porównanie parametrów oceniających oś przysadkowo-nadnerczową chorych z cukrzycą typu 1 z nawracającymi i epizodycznymi hipoglikemiami w warunkach ambulatoryjnych (CGM)

Tabela 15. Statystyki opisowe dla charakterystyki pacjentów z nawracającymi i epizodycznymi hipoglikemiami w warunkach szpitalnych (hospitalizacja)

Tabela 16. Porównanie pacjentów z nawracającymi i epizodycznymi hipoglikemiami w warunkach szpitalnych (hospitalizacja).

Tabela 17. Porównanie parametrów oceniających oś przysadkowo-nadnerczową pacjentów z nawracającymi i epizodycznymi hipoglikemiami w warunkach szpitalnych (hospitalizacja)

Tabela 18. Porównanie występowania przeciwciał przeciwarczycowych oraz występujących w celiakii u pacjentów z nawracającymi i epizodycznymi hipoglikemiami w wywiadzie

Tabela 19. Porównanie występowania przeciwciał przeciwarczycowych oraz występujących w celiakii u chorych z cukrzycą typu 1 z nawracającymi i epizodycznymi hipoglikemiami w warunkach ambulatoryjnych (CGM)

Tabela 20. Porównanie występowania przeciwciał przeciwarczycowych oraz występujących w celiakii u pacjentów z nawracającymi i epizodycznymi hipoglikemiami w warunkach szpitalnych (hospitalizacja)

Tabela 21. Czulość i swoistość wywiadu jako testu diagnostycznego w wykrywaniu hipoglikemii w odniesieniu do CGM

Tabela 22. Czulość i swoistość wywiadu jako testu diagnostycznego w wykrywaniu hipoglikemii w odniesieniu do profili glikemii wykonanych w trakcie hospitalizacji

Rycina 1. Glukoneogeneza

Rycina 2. Wpływ hormonów kontrregulacyjnych na zwiększenie wątrobowej produkcji glukozy w odpowiedzi na hipoglikemię

Rycina 3. Główne mechanizmy kontrregulacji w hipoglikemii i miejsca zaburzenia tych mechanizmów u chorych na cukrzycę.

Rycina 4. Metabolizm kortyzolu