

Hypoglykemie jako komplikace léčby diabetu mellitu – akutní vliv na funkce centrálního nervového systému

Hypoglycemia as a complication of diabetes mellitus treatment – acute effect on central nervous system function

Souhrn

Hypoglykemie je relativně častá komplikace léčby diabetu mellitu inzulinem či některými jeho sekretagogy. Změny kognitivních funkcí při hypoglykemii byly testovány např. testem nahrazování čísel symboly (Digit Symbol Substitution Test; DSST) nebo Working-Memory testem (WMT) za současného zobrazení funkčními metodami – Blood-Oxygen-Level-Dependent funkční MR (BOLD-fMR) nebo PET-CT. Studie ukázaly, že během hypoglykemie může být narušena distribuce průtoku krve mozkem, což vede k méně efektivnímu zapojení určitých oblastí mozku do kognitivních procesů a nižšímu skóre v testech. Nicméně ne vždy došlo k očekávanému poklesu tohoto skóre při hypoglykemii ve srovnání s normoglykemií nebo byl pokles skóre pouze malý. Tento fenomén může být vysvětlen korelátem ze zobrazovacích metod, kdy v zapojených mozkových oblastech došlo ke kompenzatornímu zvýšení průtoku krve a tento nárůst byl větší v hypoglykemii než v normoglykemii. Zda je tato kompenzace dostatečná (a nedojde tedy k horšímu výsledku v testu), nebo nikoliv, je zřejmě individuální a závisí to na dalších faktorech. Oblasti, ve kterých došlo při hypoglykemii ke zmiňovaným změnám průtoku, byly závislé na použitém kognitivním testu. Patří sem např. aktivace striata, frontostriální dráhy a prefrontálního kortexu, které odrážejí funkce pracovní paměti, nebo parietální asociální oblast zodpovědná za komplexnější plánovací procesy. Naopak byla u diabetiků v hypoglykemii pozorována porucha deaktivace těch oblastí mozku, které byly pro danou aktivitu nepodstatné.

Abstract

Hypoglycemia is a relatively common complication of diabetes mellitus treatment with insulin or with some of its secretagogues. Changes in cognitive functions have been tested by e.g. Digit Symbol Substitution Test (DSST) or Working Memory Test (WMT), whilst using functional imaging techniques – Blood-Oxygen-Level-Dependent functional MRI (BOLD-fMRI) or PET-CT. Studies have shown that during hypoglycemia, blood flow distribution through the brain can be disrupted, leading to less efficient engagement of certain brain regions in cognitive processes and lower test scores. However, there was not always the expected decrease in test scores during hypoglycemia compared to normoglycemia, or the decrease in scores was only small. This phenomenon may be explained by a correlation from imaging, where there was a compensatory increase in blood flow in the brain regions involved, and this increase was greater in hypoglycemia than in normoglycemia. Whether or not this compensation is sufficient (and therefore does not result in a worse test result) is probably individualized and depends on other factors. The areas where flow changes occurred during hypoglycemia depended on the cognitive test used. These included activating the striatum, frontostriatal pathway, and prefrontal cortex (those reflect working memory functions), or the parietal association area responsible for more complex planning processes. Conversely, impaired deactivation of brain regions irrelevant to the activity has been observed in diabetics in hypoglycemia.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.

J. Michalec¹, K. Brožová^{2,3},
J. Otáhal⁴, S. Krejčová⁵,
J. Urbanová⁶, A. Večeřová¹,
E. Povolná¹, J. Brož¹

¹ Interní klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

² Oddělení dětské neurologie, Fakultní Thomayerova nemocnice, Praha

³ 3. LF UK Praha

⁴ Ústav patologické fyziologie, 2. LF UK, Praha

⁵ Oddělení klinické psychologie, FN Motol, Praha

⁶ Interní klinika 3. LF UK a FNKV, Praha



prim. MUDr. Klára Brožová
Oddělení dětské neurologie
Fakultní Thomayerova nemocnice
Vídeňská 800
140 59 Praha 4 – Krč
e-mail: klara.brozova@ftn.cz

Přijato k recenzi: 16. 8. 2023

Přijato do tisku: 9. 1. 2024

Klíčová slova

hypoglykemie – kognitivní funkce – diabetes mellitus – BOLD-fMRI – PET-CT

Key words

hypoglycemia – cognitive functions – diabetes mellitus – BOLD-fMRI – PET-CT

Úvod

Sacharidy, a mezi nimi především glukóza, patří k základním energetickým zdrojům většiny živých organismů. Její stálá dostupnost je tak pro metabolismus klíčovým faktorem [1].

Hypoglykemie, tedy pokles koncentrace glukózy v krvi pod dolní hranici normy, je u nediabetiků relativně vzácná, může se objevit např. u jaterního selhání, deficitu kontraregulačních hormonů, malnutrice, inzulinomu, ale i dalších onemocnění [2].

Relativně častá je však hypoglykemie u pacientů s diabetem mellitem, kde se objevuje jako komplikace léčby tohoto onemocnění. A to především tehdy, je-li do léčby zařazen inzulin či jeho sekretagoga. Pak je třeba ji okamžitě zaléčit podáním glukózy či aplikací glukagonu [3–5]. Mezi její rizikové faktory patří neodhadnutí poměru dávky inzulínu a množství sacharidů v jídle, nedojedení plánované dávky jídla při již aplikovaném inzulinu, chyba v aplikaci inzulínu či perorálních antidiabetik a další. Významným rizikovým faktorem hypoglykemie je také fyzická aktivita, při které dochází k navýšení spotřeby glukózy. Bez úprav diety a inzulínoterapie bezprostředně před fyzickou aktivitou dochází k hypoglykemii téměř zákonitě [6]. Snížená dostupnost glukózy pro centrální nervový systém v průběhu hypoglykemie může negativně ovlivnit jeho činnost v rámci kognitivních a rozhodovacích funkcí, případně vést i ke kómatu [7]. Z hlediska dopadů na CNS jsou za klinicky významnou hypoglykemii považovány hodnoty < 3 mmol/l [8].

Článek je věnován současným znalostem o akutních dopadech hypoglykemie, které vznikly jako komplikace léčby diabetu mellitu, na CNS.

Hodnoty glykemie u zdravých osob

Glykemie ve fetálním období

Přibližně od 20. gestačního týdne je koncentrace glukózy v plazmě fetu asi o 0,5 mmol/l nižší než v plazmě matky. Glukóza pokrývá 80 % energetické potřeby fetu, zbylých 20 % je kryto laktátem, aminokyselinami a glycerolem. Za normálních okolností ve fetu neprobíhá glukoneogeneze ani glykogenolýza, ale v případě potřeby (při prodlouženém sníženém přísunu glukózy) je možné ji zahájit [9].

Glykemie u novorozence

Po narození dochází u novorozence k fyziologickému poklesu glykemie – v období 2–4 h po porodu může poklesnout až k 1,4 mmol/l či vzrůst až k 6,2 mmol/l po kojení [10,11]. Nicméně v průběhu 72 h se za normálních okolností hodnota glykemie u novorozence ustálí v mezích 3,5–5,5 mmol/l [11].

Glykemie u dospělých bez poruchy glukózového metabolismu

Tyto hodnoty nalačno se u osob bez alterace glukózového metabolismu udržují i dále v průběhu života a mírně kolísají zejména s ohledem na příjem potravy či fyzickou aktivitu [12]. Např. ve studii kontinuální monitorace glykemie u 153 osob bez poruchy glukózového metabolismu ve věku od 7 do 80 let byla ve skupině do 60 let věku průměrná hodnota koncentrace glukózy v rozpětí 5,4–5,5 mmol/l, u osob nad 60 let pak 5,8 mmol/l. V celé skupině byl čas, kdy byla koncentrace vyšší než 7,8 mmol/l, 2,1 % z celkové doby měření, pod hodnotou 3,9 mmol/l pak 1,1 % [13].

V případě poruch glukózového metabolismu (prediabetes, diabetes mellitus),

kteří jsou v populaci ČR přítomni u více než 30 % osob, dochází ke zvyšování glykemie [14]. Samotný diabetes, heterogenní onemocnění [15,16] zastoupené v 95 % diabetem 1. a 2. typu [17], pak má prevalenci téměř 10 % [18]. Uspokojivé kompenzace, tedy hodnot glykovaného hemoglobinu (HbA_{1c}) ≤ 53 mmol/mol, se v ČR nedaří dosáhnout u více než 60 % pacientů léčených inzulinem [19].

Hypoglykemie u diabetu mellitu – definice

Hypoglykemie je definována jako stav abnormálně nízké hladiny glykemie stavící organismus do potenciálního ohrožení. Za hladinu glykemie, která by měla pacienta upozornit na počínající hypoglykemii nebo její vyšší riziko a vést tak k preventivním krokům, byla určena hodnota < 3,9 mmol/l. Hypoglykemie je považována za klinicky signifikantní, tedy za stav s vysokým rizikem ovlivnění kognitivních funkcí pacienta, je-li hodnota glykemie < 3,0 mmol/l. Z klinického pohledu ještě odlišujeme hypoglykemii těžkou v případech, že si pacient nedokázal pomoci sám a potřeboval zásah další osoby. Podle aktuálního doporučení Americké diabetologické asociace se hypoglykemie klasifikuje jako: hypoglykemie 1. stupně v hodnotách 3–3,8 mmol/l; hypoglykemie 2. stupně v hodnotách < 3,0 mmol/l, pokud ji pacient dokáže zaléčit sám; hypoglykemie 3. stupně, kdy je stav pacienta natolik alterovaný, že ke zvládnutí hypoglykemie je třeba asistence další osoby [8].

Rizikové faktory hypoglykemie

Hypoglykemie je spojená především s léčbou inzulinem, deriváty sulfonylurey a glinidy. Ostatní antidiabetické léky, typicky metformin, jsou-li podávány samostatně či v kombinaci mezi sebou, dle současných znalostí hypoglykemii pravděpodobně ve větší míře nezpůsobují. Jsou-li však podány v kombinaci s lékem z prvních tří uvedených skupin, mohou její riziko zvyšovat [3,7,8].

Dopady hypoglykemie na organismus

Hypoglykemie člověka negativně ovlivňuje v mnoha směrech. Kromě zdraví může zasáhnout i do oblasti ekonomické a sociální (tab. 1). Příkladem může být nezpůsobilost k držení řídičského průkazu při opakovaných těžkých hypoglykemiích či syndromu nerozpoznávání hypoglykemie [20,21].

Tab. 1. Nejdůležitější dopady hypoglykemie na organismus (adaptováno podle [7]).

Akutní dopady

neurologické – akutní zhoršení kognitivních a rozhodovacích funkcí

kardiovaskulární – tachykardie, arytmie, prodloužený interval QT, bradykardie, endoteliální dysfunkce, koagulopatie

Kumulativní dopady

neurologické – chronické zhoršení kognitivních a rozhodovacích funkcí, syndrom zhoršeného rozpoznávání hypoglykemie

psychologické a sociální – obava z hypoglykemie vedoucí k nedodržování léčby, ztráta řídičského průkazu, rodinné dopady, např. omezení přístupu k dětem/vnoučatům

ekonomické – omezení stran zaměstnání, náklady na zdravotní péči

Léčba hypoglykemie

Cílem léčby hypoglykemie je především: 1. co nejrychlejší návrat koncentrace glukózy v krvi nad dolní hranici normy, 2. minimalizace rizika rychlého opakování hypoglykemie, 3. minimalizace rizika následné přílišné hyperglykemie. V dalším kroku je pak třeba zamyslet se nad poučením pacienta nebo nad úpravou léčby s cílem bránit opakování hypoglykemických stavů.

Pacient by měl při příznacích hypoglykemie či jejím průkazu reagovat okamžitým požitím sacharidů, v optimálním případě glukózy, protože její efekt je nejrychlejší. Aktuálně je doporučováno množství 15–20 g v tabletách či roztoku. Poté pacient vyčká 15 min a, pokud příznaky neustoupí nebo glykemie nestoupne nad dolní hranici normy, postup opakuje.

V případech těžké hypoglykemie, kdy pacient potřebuje pomoc třetí osoby, je doporučeno podání glukagonu v injekci s.c. nebo i.m. v dávce 0,5–1 mg či v podobě zápisu k nazální aplikaci v dávce 3 mg. Pro riziko aspirace se perorální podání sacharidů v těchto případech nedoporučuje. Profesionální zásah je veden intravenózním podáním glukózy, obvykle 25 g glukózy, tedy např. 250 ml 10% glukózy [4,5,22,23].

Prevence hypoglykemie

V prevenci má význam důsledná edukace pacientů s diabetem mellitem 1. typu o tom, jak se vyhýbat rizikům hypoglykemie, případně zvolit vyšší cílové hodnoty léčby, které většinou znamenají nižší riziko hypoglykemie, i optimalizace léčby u pacientů s diabetem mellitem 2. typu směrem k lékům s nízkým rizikem hypoglykemie. Významným přínosem je možnost používání kontinuálních monitorů glykemie, které umožňují její častou kontrolu (měří obvykle každých 5 min). Jejich součástí jsou také alarmy, které na snižující se glykemii pacienta upozorní [7,22,24].

Jak se organismus hypoglykemií brání

U zdravého jedince se na tomto mechanismu podílí možnost rychlého snížení sekrece inzulínu a navýšení sekrece tzv. kontraregulačních hormonů, tedy glukagonu, katecholaminů, kortizolu a růstového hormonu. Výsledkem těchto aktivit je zvýšený přísun glukózy do krve z jater a naopak její snížení užitím periferními tkáněmi. Tyto mechanismy jsou zodpovědné za to, že zdravý člověk za běžných okolností hypoglykemií nezažívá [25,26]. Kontraregulační odpověď orga-

nismu je spuštěna z hypotalamu, kde jsou umístěny receptory schopné zaznamenávat pokles glykemie a řídit hormonální mechanismy tak, aby byla udržena v normě [27].

U pacienta s diabetem mellitem je tento obranný mechanismus narušen snížením či úplnou absencí sekrece inzulínu, a zejména u diabetu mellitu 1. typu je často doprovázen i sníženou schopností navýšit produkci glukagonu. Za vznik hypoglykemie u diabetu jsou však primárně zodpovědné hypoglykemizující medikamenty z lékových skupin uvedených výše. Tato léčiva „uměle“ navyšují hladinu inzulínu v těle, takže v určitých případech jsou uvedené kontraregulační postupy nedostatečné a koncentrace glukózy poklesne pod dolní hranici normy. Zároveň dochází ke spuštění kontraregulační odpovědi dříve než u zdravého člověka, a to zejména v nižším věku, a proto je hodnota hypoglykemie pro diabetiky stanovena vyšší než dolní hranice normy pro nediabetiky [28].

Následující text je věnován současným znalostem o akutních změnách v mozku, které probíhající hypoglykemie vyvolává.

Funkční změny v mozku během hypoglykemie

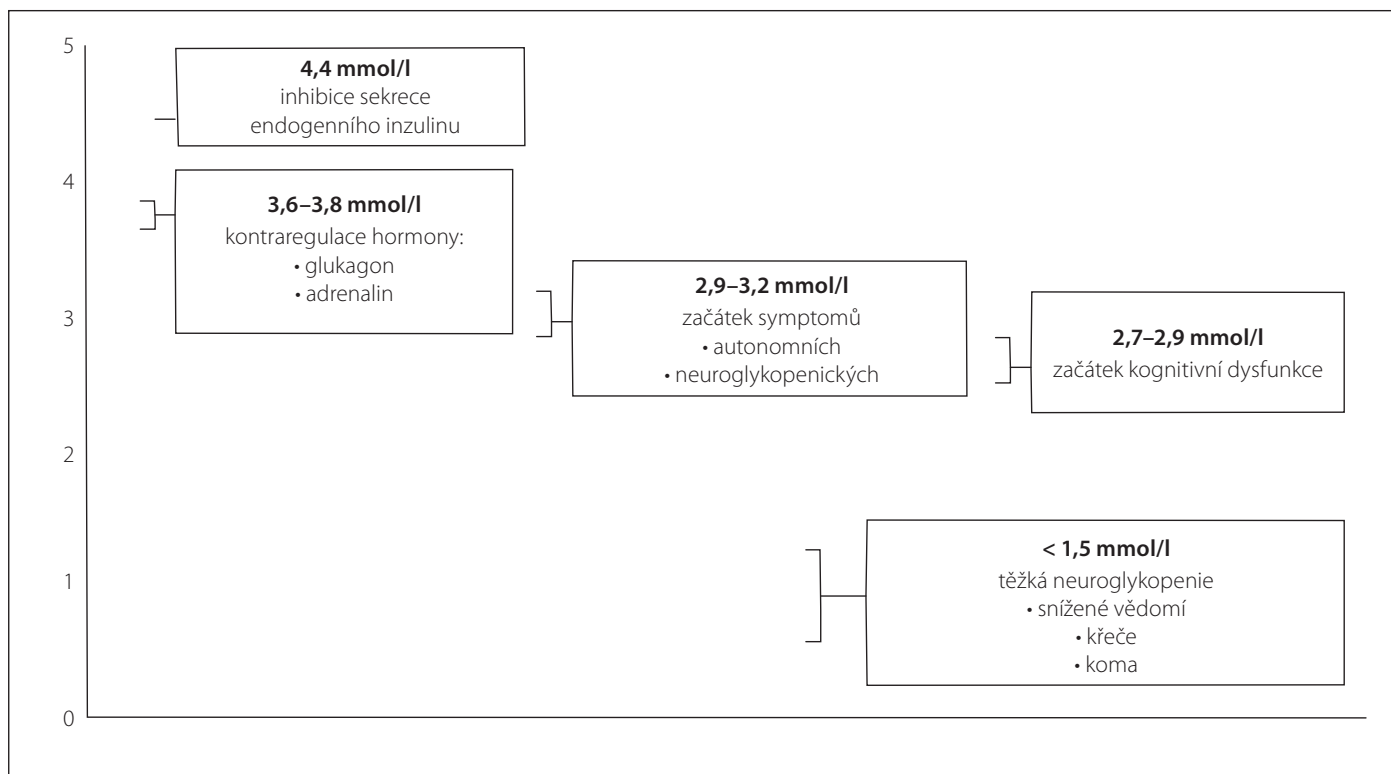
Ve studii z roku 2019 zkoumali Parikh et al. funkční rozdíly v mozku mezi euglykemií a hypoglykemií v klidovém stavu (bez jakékoli stimulace). Porovnávali rozdíly na Blood-Oxygen-Level-Dependent funkční MR (BOLD-fMR) mezi diabetiky 1. typu se zachovalým vnímáním hypoglykemie (T1DM-aware), diabetiky 1. typu s narušeným rozpoznáváním hypoglykemie (T1DM-unaware) a zdravými kontrolami. Středem zájmu byl zejm. gyrus angularis, který je součástí tzv. default-mode network (DMN), což jsou funkčně propojené části mozku, které jsou aktivovány zejména během klidového bdění. Naopak při aktivaci specifických center v mozku aktivita DMN fyziologicky klesá. Výsledkem pozorování byl pokles aktivity gyrus angularis (a dalších částí DMN) u T1DM-aware pacientů v hypoglykémii ve srovnání s euglykemií. U zbylých dvou skupin nebyl pozorován významný rozdíl. Navíc u T1DM-aware pacientů pokles aktivity ve zmíněných oblastech koreloval s mírou objektivních a subjektivních příznaků hypoglykemie, z čehož autoři usuzují, že se může jednat o kompenzační mechanismus. Obraz MR u T1DM-unaware pacientů a zdravých kontrol je velmi podobný, nicméně je nutné zmínit, že periferní regulační mechanismy jsou u těchto dvou skupin velmi odlišné [29].

Podobná studie byla provedena už v roce 2006, kdy autoři srovnávali obrazy mozku pomocí BOLD-fMR u zdravých jedinců v euglykémii a hypoglykémii za pasivní vizuální stimulace, k čemuž sloužila černobílá obrazovka uvnitř MR. Výsledky byly konzistentní, u všech došlo k poklesu aktivity v okcipitální oblasti během hypoglykemie, v průměru o 28 %. Změny však po normalizaci glykemie odezněly a aktivita se vrátila do původního stavu [30]. Tyto studie jsou základním kamenem pro další studie zkoumající kognitivní funkce v hypoglykémii.

Kognitivní změny během hypoglykemie

Podle The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5) můžeme dělit kognitivní funkce do šesti hlavních domén: pozornost, exekutivní funkce (např. pracovní paměť, plánování, rozhodování), učení a paměť, jazyk, percepčně-motorické funkce, sociální kognice [31]. Většina níže zmiňovaných studií využívá k hodnocení kognice během hypoglykemie testy, které jsou primárně určeny k hodnocení pozornosti a exekutivních funkcí, např. Stroopův test [32], Test cesty (Trail Making Test) [33] nebo Test nahrazování čísel symboly (Digit Symbol Substitution Test; DSST) [34]. Všechny tyto testy jsou široce používány, mají však i své limity [35]. Jednak nevíme, nakolik přesné je testování jednotlivých kognitivních procesů těmito testy, obtížné je zejména sjednocení výsledků provedených experimentů, protože kromě hypoglykemie hrají často významnou roli i jiné faktory (věk, pohlaví, délka trvání diabetu a jeho kompenzace apod.) [35]. Následující text stručně popisuje některé skutečnosti, které vyplývají z proběhlých studií.

Přesné stanovení hladiny plazmatické glukózy, kdy dochází k začátku zhoršování kognitivních funkcí, je obtížné. Většina autorů se však shoduje, že tato hranice je někde mezi 3,0–2,7 mmol/l [35], ale objevují se i hodnoty mírně nad 3,0 mmol/l [36] a mírně pod 2,7 mmol/l [37]. Z toho vychází i většina experimentálních studií, v nichž autoři navozují hypoglykémii pomocí hypoglykemického clamp s hladinou glukózy v rozmezí cca 2,9–2,5 mmol/l. Na obr. 1 jsou znázorněny patofyziologické změny, ke kterým postupně dochází s klesající hladinou glykemie [35]. Při hodnotách kolem 3,0 mmol/l se objevují symptomy hypoglykemie, a to jak autonomní (tachykardie, pocení, tremor), tak neuroglykopenické (zmatenost, podrážděnost, ataxie, bolesti hlavy, únava, slabost



Obr. 1. Hierarchie odpovědi na hypoglykémii (adaptováno podle [35]).

Fig. 1. Hierarchy of the response to hypoglycemia (according to [35]).

apod.) [38]. Při dalším poklesu glykémie se objevují kognitivní změny (poruchy pozornosti, paměti, řeči, orientace, exekutivních funkcí a sebekontroly), může dojít i ke kómatu, mohou se objevit křeče [38–40]. Nicméně neplatí to univerzálně. Potvrdili to např. Evans et al., kteří navozovali hypoglykémii (2,65 mmol/l) zdravým subjektům. Zjistili, že při rychlém poklesu glukózy v krvi se kognitivní změny (hodnocené testy Four-choice reaction time, Stroopův test a Color-Word test) objevily téměř okamžitě, přičemž kontraregulační a autonomní symptomy spolu se subjektivním vnímáním hypoglykémie se objevily se zpožděním asi 20 min [41]. Z toho vyplývá, že i u lidí bez porušeného vnímání hypoglykémie může při rychlém poklesu glykémie vzniknout kognitivní deficit ještě před nástupem jakýchkoli jiných příznaků. Nebezpečí ale hrozí zejména diabetikům s narušeným vnímáním hypoglykémie, u nichž při podobných změnách může docházet k rizikovému konání v důsledku narušené kognice.

Topografie změn v mozku při hypoglykémii

Lokalizovat funkční poruchy v mozku jako příčiny změn kognitivních funkcí je obtížné.

Tímto problémem se nicméně zabývalo již několik studií. Ve studii z roku 2018 se Gejl et al. pokusili najít korelaci mezi výsledky kognitivních testů a radiologickým obrazem. Pomocí PET CT se značenou vodou měřili průtok krve různými částmi mozku (regional cerebral blood flow; rCBF) v hypoglykémii (2,9 mmol/l) a euglykémii (5,5 mmol/l) u 26 pacientů s diabetem mellitem 1. typu, kteří vyplňovali DSST. A to jak modifikovaný (mDSST), tak kontrolní (cDSST) – navrženy jsou tak, aby pacienti během mDSST byli nuceni zapojit pracovní paměť, během cDSST nikoliv. Po srovnání euglykemických a hypoglykemických rCBF a následném odečtení obrazů při jednotlivých testech (mDSST – cDSST), které vizualizuje rozdíly průtoků při zapojení pracovní paměti, vyšlo, že k výraznému a uniformnímu zvýšení průtoku krve došlo ve striatu [42]. Striatum a frontostriální dráhy totiž hrají významnou roli v modulaci a flexibilitě pracovní paměti [43,44]. Výsledky kognitivních testů pak ukázaly, že během hypoglykémie došlo v mDSST k relativně malému poklesu skóre oproti euglykémii, prodloužil se však reakční čas [38], což ukázaly již předchozí studie [45,46]. Ze studie vyplynulo, že během hypoglykémie, a to už i při hodnotách lehce pod 3,0 mmol/l, je po-

stižena pracovní paměť uložená v prefrontální kůře, zároveň dojde ke kompenzatornímu zvýšení průtoku krve přes striatum. Ve výsledku tedy mohou být schopnosti srovnatelné s euglykemickým stavem, avšak za cenu prodloužení reakčního času. To může být významné zejména v situacích, kde je potřebné rychlé zpracování informací, vyhodnocení situace a rozhodování, např. řízení vozidla.

Vlivem hypoglykémie na pracovní paměť se zabývali i Bolo et al. [47], kteří pro vizualizaci změn použili BOLD-fMR. Porovnávali výsledky Working-Memory testu (WMT) u pacientů s diabetem mellitem 1. typu a zdravých kontrol během euglykémie a hypoglykémie (2,8 mmol/l). Výsledky testu se v zásadě nelišily mezi skupinami ani při změně glykémie. Obraz BOLD-fMR ukázal aktivaci obdobných oblastí během WMT u obou skupin. Jednalo se zejména o dorzolaterální a mediální prefrontální kortex a přední cingulární kůru, z doplňkových oblastí, které také hrají roli v pracovní paměti, pak např. o parietální lalok či mozeček [48,49]. Tyto oblasti byly o něco více aktivovány během hypoglykémie u diabetiků v porovnání s kontrolou. U zdravých kontrol došlo během hypoglykémie při WMT k poklesu ak-

tivace těchto oblastí. U pacientů s diabetem mellitem 1. typu byl tento pokles mnohem méně výrazný, navíc u nich chyběla deaktivace DMN – oblastí, které jsou fyziologicky aktivní v klidu, ale utlumují se během kognitivních činností [50]. Může to znamenat, že v mozku diabetiků je během hypoglykemie narušena distribuce krevního průtoku, v důsledku čehož dochází k poruchám aktivity a deaktivace jednotlivých částí mozku. Autoři studie z výsledků usuzují, že pro udržení ideální funkce pracovní paměti (a tedy stejného skóre ve WMT), musí být u diabetiků zapojeno více oblastí a ve větším rozsahu.

Metodu BOLD-fMR použili pro podobný experiment i Rosenthal et al. [51], k experimentu byli vybráni zdraví dobrovolníci, hladina hypoglykemie byla nastavena na 2,5 mmol/l a k hodnocení kognice byly použity tři testy (se stoupající komplexností). Finger tapping (FT) – pacient klepe střídavě oběma ukazováký co nejrychleji během 10 s – testuje funkci a koordinaci motoriky [52]: Simple reaction time (SRT) – pacient kliká v momentě, když na obrazovce uvidí stimulus, který je konstantní – testuje pozornost a rychlost motorické odpovědi [49]: Four-choice reaction time (4CRT) – pacient kliká na čtyři různá tlačítka pro čtyři různé stimuly – testuje komplexnější koordinaci pozornosti, vyhodnocování a motorické odpovědi [53]. Při srovnání obrazu během euglykemie a hypoglykemie při vykonávání jednotlivých testů byly výsledky následovné. Při FT testu byla během hypoglykemie snížena aktivita premotorické a suplementární motorické oblasti (integrace a plánování pohybu), zvýšila se aktivita v mozečku. Tyto změny korelují s mírným poklesem skóre ve FT testu během hypoglykemie. Je důležité zmínit, že FT jakožto jednoduchý a spíše motorický test je často dlouho rezistentní vůči hypoglykemii (až do hladin 2,0 mmol/l), přičemž komplexnější funkce (např. 4CRT) jsou často alterovány již při vyšších hladinách glykemie [54]. BOLD-fMR korelát poklesu aktivity premotorických oblastí kůry potvrdily i výsledky jiné studie [55], která zkoumala prostorové schopnosti během hypoglykemie – téměř ve všech testech se prostorová představitelost snížila.

Simple reaction time a 4CRT jsou testy více zaměřené na pravé kognitivní funkce – pozornost a bdělost [53]. U SRT testu nebyly pozorovány významné rozdíly ve výsledcích ani na fMR, což může být dáno nižší náročností testu nebo chybou typu II. Oproti tomu

během 4CRT klesla aktivita v premotorické, zrakové a okcipitotemporální kůře, výrazně se však zvýšila v parietální asociální oblasti, což pravděpodobně zdůrazňuje důležitost komplexního procesu plánování během 4CRT testu. I přes tento kompenzační mechanismus byl výkon v 4CRT testu během hypoglykemie slabší než v euglykemii. Výsledky studie však naznačují, že mozek má určité možnosti pro omezení negativního vlivu hypoglykemie na kognitivní výkon, jejich rozměr je ale značně individuální [51]. Limitací této studie je zvláště nezahrnutí pacientů s diabetem mellitem 1. typu pro porovnání výsledků jak klinických testů, tak zobrazovacích metod.

Diskuze

Hypoglykemie je relativně častá komplikace léčby diabetu mellitu inzulinem či některými jeho sekretagogy. Studie s funkčními zobrazovacími metodami (BOLD-fMR, PET CT) ukázaly, že během hypoglykemie může být narušena distribuce průtoku krve mozkem, což vede k méně efektivnímu zapojení určitých oblastí mozku do kognitivních procesů rezultujícím v nižší skóre v testech. Interpretace těchto dat však není jednoduchá a vzhledem k rozmanitosti studií jsme je pro větší přehlednost diskutovali již výše v textu. V přehledu uvedené studie srovnávají topografii průtoku krve mozkem v euglykemii a hypoglykemii, a spoléhají tak na předpoklad, že zvýšený průtok znamená vyšší aktivitu neuronů – tzv. neurovaskulární coupling. Na tento mechanismus má však vliv mnoho faktorů – hypoglykemie sama přispívá k vazodilataci, navíc u diabetiků chronická hyperglykemie narušuje funkci astrocytů, a tím i regulační mechanismy regionálního průtoku krve mozkem. Z těchto důvodů výsledky výše zmíněných studií nemusí zcela korelovat se skutečnou aktivitou neuronů ve sledované oblasti [56–58]. Logickou vedlejší hypotézou těchto studií bylo, že v hypoglykemii dojde k poklesu skóre v kognitivních testech. Ne vždy však došlo k očekávanému poklesu ve srovnání s normoglykemii nebo byl pokles skóre malý. Tento fenomén může být teoreticky vysvětlen korelátem ze zobrazovacích metod, kdy v zapojených mozkových oblastech došlo ke kompenzačnímu zvýšení průtoku krve a tento nárůst byl větší v hypoglykemii než normoglykemii. Zda je tato kompenzace dostatečná (a nedojde tedy k horšímu výsledku v testu), nebo nikoliv, je zřejmě individuální a závisí to na dalších faktorech.

Další limitací výše uvedených studií je, že vždy pracují s pacientem v experimentálních podmínkách s přesně kontrolovanou hladinou glukózy. V reálném životě diabetika se hypoglykemie ale vyskytuje v mnoha podobách. A to jak s ohledem na dosahované hladiny koncentrace glukózy, které mohou poklesnout i pod 1 mmol/l, tak i s ohledem na trvání hypoglykemie, které může dosáhnout i několika hodin, to obvykle v případech, že hypoglykemie proběhla ve spánku a její příznaky pacienta neprobudily. Hypoglykemie může vést až k bezvědomí a porucha kognitivních funkcí je hlubší a přetrvává delší dobu [7,40,45]. Specifický je v tomto ohledu i syndrom zhoršeného rozpoznávání hypoglykemie, při kterém chybí varovné příznaky a hypoglykemie má obvykle protražovanější charakter i vyšší riziko vzniku bezvědomí, a stejně tak jako u předchozí situace budou dopady hypoglykemie na mozek významnější [59].

V přehledu uvedené studie se navíc hodnotí vždy pouze jedna konkrétní a specifická činnost, kterou pacient v testech provádí, chybí tedy komplexnější pohled na dopad u konkrétního člověka. Je nutno také počítat s interindividuální a intraindividuální variabilitou účastníků – např. jejich věkem, trváním diabetu a jeho kompenzací apod. Do jaké míry je možné získané poznatky aplikovat i v reálných hypoglykemických atakách, je proto těžko předvídatelné. Přesto jsou tyto informace důležitým odrazovým můstkem pro další zkoumání.

Informace, která je z klinického pohledu důležitá, ve studiích ale chybí. Je jí doba trvání negativního vlivu na mozek. Tato informace by pomohla např. přesně stanovit dobu, po kterou po hypoglykemii pacienti nemohou vykonávat komplikovanější výkony. V případě řízení motorových vozidel je tato doba doporučena v trvání 30–45 min, ale z klinické zkušenosti víme, že pacienti často vnímají negativní dopad hypoglykemie na své kognitivní funkce po delší dobu [21,40]. Nicméně je samozřejmě třeba vnímat limitace studií tohoto typu, protože hypoglykemie je pro pacienty i zdravé dobrovolníky nepříjemná a není úplně bezbezpečí.

Závěr

Hypoglykemie je definována jako pokles sérové koncentrace glukózy pod 3,9 mmol/l. Je častou komplikací léčby diabetu mellitu a má mnoho negativních dopadů na zdraví pacienta, zprostředkovaně ale může

zasáhnout i jeho ekonomickou a sociální sféru. S hodnotou glykémie klesající pod 3,9 mmol/l se stran neurologického postižení objevují některé autonomní příznaky, zmatenost, únava, poruchy pozornosti, orientace, zraku, řeči i svalové parézy, v krajním případě až stroke mimic s fokálními neurologickými symptomy vč. hemiparézy (plegie) či afázie. Při výraznějším poklesu může dojít i k bezvědomí a křečím s akutním ohrožením života. Navzdory tomu, že tato fakta jsou již dlouho známá, není mechanismus změn v mozku během hypoglykémie detailně prozkoumán. To, které oblasti mozku jsou nejvíce zasaženy během hypoglykémie a jakou to má souvislost s kognitivními změnami, ukazují výsledky studií s použitím funkčních zobrazovacích metod – zejména fMR a PET CT. Získaná zobrazení jsou ovlivněna současně probíhajícím testem kognitivních funkcí. Z uvedených studií vyplývá několik závěrů. Ukazuje se, že během hypoglykémie může být narušena distribuce průtoku krve mozkiem, což vede k méně efektivnímu zapojení oblastí mozku do daného kognitivního procesu a ve výsledku ke snížení skóre v testech. Oblasti, ve kterých došlo při hypoglykémii ke změnám průtoku, byly v jednotlivých studiích různé, a to v závislosti na použitém kognitivním testu. Patří sem např. aktivace striata, frontostriální dráhy a prefrontálního kortexu odrážející funkce pracovní paměti nebo parietální asociační oblast zodpovědná za komplexnější plánovací procesy. Naopak byla u diabetiků v hypoglykémii pozorována porucha deaktivace těch oblastí mozku, které byly pro danou aktivitu nepodstatné.

Konflikt zájmů

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem článku nemají žádný konflikt zájmů.

Literatura

- Jéquier E. Carbohydrates as a source of energy. *Am J Clin Nutr* 1994; 59(3 Suppl): 682S–685S. doi: 10.1093/ajcn/59.3.682S.
- Škrha J Jr. Hypoglykémie u nediabetiků. *Vnitřní lékařství* 2020; 66(7): 447–448. doi: 10.36290/vnl.2020.126.
- Brož J, Urbanová J. Rámcový pohled na epidemiologii hypoglykémie u diabetu mellitus 1. a 2. typu. *Vnitřní lékařství* 2019; 65(4): 289–294.
- Brož J, Urbanová J, Nunes M et al. Současný pohled na léčbu hypoglykémie. *Vnitřní lékařství* 2019; 65(4): 295–299.
- Brož J, Malinová J, Brunerová L et al. Glukagon v léčbě hypoglykémie – novinky. *Vnitřní lékařství* 2021; 67(2): 103–108.
- Brož J, Campbell MD, Urbanová J et al. Characterization of individualized glycemic excursions during a standardized bout of hypoglycemia-inducing exercise and subsequent hypoglycemia treatment – a pilot study. *Nutrients* 2021; 13(11): 4165. doi: 10.3390/nut13114165.
- Amiel SA. The consequences of hypoglycaemia. *Diabetologia* 2021; 64(5): 963–970. doi: 10.1007/s00125-020-05366-3.
- ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR et al. 6. glycemie targets: standards of care in diabetes – 2023. *Diabetes Care* 2023; 46(Suppl 1): S97–S110. doi: 10.2337/dc23-S006.
- Rao PN, Shashidhar A, Ashok C. In utero fuel homeostasis: lessons for a clinician. *Indian J Endocrinol Metab* 2013; 17(1): 60–68. doi: 10.4103/2230-8210.107851.
- Hoseth E, Joergensen A, Ebbesen F et al. Blood glucose levels in a population of healthy, breast fed, term infants of appropriate size for gestational age. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2000; 83(2): F117–F119. doi: 10.1136/fn.83.2.F117.
- Hawdon JM, Ward-Platt MP, Aynsley-Green A. Patterns of metabolic adaptation for preterm and term infants in the first neonatal week. *Arch Dis Child* 1992; 67(4): 357–365. doi: 10.1136/adc.67.4_spec_no.357.
- Güemes M, Rahman SA, Hussain K. What is a normal blood glucose? *Arch Dis Child* 2016; 101(6): 569–574. doi: 10.1136/archdischild-2015-308336.
- Shah VN, DuBose SN, Li Z et al. Continuous glucose monitoring profiles in healthy nondiabetic participants: a multicenter prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 2019; 104(10): 4356–4364. doi: 10.1210/clinem.2018-02763.
- Brož J, Malinová J, Nunes MA et al. Prevalence of diabetes and prediabetes and its risk factors in adults aged 25–64 in the Czech Republic: a cross-sectional study. *Diabetes Res Clin Pract* 2020; 170: 108470. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108470.
- Urbanová J, Brunerová L, Brož J. Hidden MODY – looking for a needle in a haystack. *Front Endocrinol* 2018; 9: 355. doi: 10.3389/fendo.2018.00355.
- Nunes MA, Kučerová K, Lukáč O et al. Prevalence of diabetes mellitus among Roma populations – a systematic review. *Int J Environ Res Public Health* 2018; 15(11): 2607. doi: 10.3390/ijerph15112607.
- Zheng Y, Ley SH, Hu FB. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nat Rev Endocrinol* 2018; 14(2): 88–98. doi: 10.1038/nrendo.2017.151.
- Kvapil M. Počet diabetiků v České republice. *VVV* 2019; 534.
- Brož J, Janičková Žďárská D, Urbanová J et al. Current level of glycemic control and clinical inertia in subjects using insulin for the treatment of type 1 and type 2 diabetes in the Czech Republic and the Slovak Republic: results of a multinational, multicenter, observational survey (DIANFORM). *Diabetes Ther* 2018; 9(5): 1897–1906. doi: 10.1007/s13300-018-0485-2.
- Brož J, Brabec M, Janičková Žďárská D et al. Fear of driving license withdrawal in patients with insulin-treated diabetes mellitus negatively influences their decision to report severe hypoglycemic events to physicians. *Patient Prefer Adherence* 2015; 9: 1367–1370. doi: 10.2147/PPA.S87393.
- Brož J, Halčíková K, Janičková Žďárská D et al. Zdravotní způsobilost k řízení motorových vozidel u diabetu mellitus: legislativní změny v roce 2018 a souhrn zdravotních aspektů. *Vnitřní lékařství* 2019; 65(4): 321–325.
- Urbanová J, Frier BM, Taniwall A et al. Optimal carbohydrate dose for treatment of nonsevere hypoglycemia in insulin-treated patients with diabetes: a narrative review. *Can J Diabetes* 2022; 6: S1499–S1507. doi: 10.1016/j.cjcd.2022.03.011.
- Urbanová J, Brunerová L, Brož J. Hypoglycemia and antihyperglycemic treatment in the adult MODY patients – a systematic review of literature. *Diab Res Clin Pract* 2019; 158: 107914. doi: 10.1016/j.diabres.2019.107914.
- Urbanová J, Michalec J, Brož J. Špičkové technologie v medicíně – vliv nastavení hodnot alarmů u systémů pro kontinuální monitoraci glykémie na metabolickou kompenzaci u diabetiků 1. typu: systematické review. *Vnitřní lékařství* 2021; 67(6): 346–350.
- Goodwin ML. Blood glucose regulation during prolonged, submaximal, continuous exercise: a guide for clinicians. *J Diabetes Sci Technol* 2010; 4(3): 694–705. doi: 10.1177/193229681000400325.
- Rizza RA, Cryer PE, Gerich JE. Role of glucagon, catecholamines, and growth hormone in human glucose counterregulation. Effects of somatostatin and combined alpha- and beta-adrenergic blockade on plasma glucose recovery and glucose flux rates after insulin-induced hypoglycemia. *J Clin Invest* 1979; 64(1): 62–71. doi: 10.1172/JCI109464.
- Stanley S, Moheet A, Seaquist ER. Central mechanisms of glucose sensing and counterregulation in defense of hypoglycemia. *Endocr Rev* 2019; 40(3): 768–788. doi: 10.1210/er.2018-00226.
- 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; 182(4108): 171–173. doi: 10.1126/science.182.4108.171.
- Parikh L, Seo D, Lacadie C et al. Differential resting state connectivity responses to glycemic state in type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2020; 105(1): 1–13. doi: 10.1210/clinem/dgz004.
- Anderson AW, Heptulla RA, Driesen N et al. Effects of hypoglycemia on human brain activation measured with fMRI. *Magn Reson Imaging* 2006; 24(6): 693–697. doi: 10.1016/j.mri.2006.03.013.
- Kim E, Bahk Y, Oh H et al. Current status of cognitive remediation for psychiatric disorders: a review. *Front Psychiatry* 2018; 9: 461. doi: 10.3389/fpsyg.2018.00461.
- Stroop JR. Studies of interference in serial verbal reactions. *J Experiment Psychol* 1935; 18(6): 643–662. doi: 10.1037/h0054651.
- Fromm-Auch D, Yeudall LT. Normative data for the Halstead-Reitan neuropsychological tests. *J Clin Neuropsychol* 1983; 5(3): 221–238. doi: 10.1080/01688638308401171.
- Wechsler D. WAIS-R manual: Wechsler adult intelligence scale-revised. New York: Psychological Corporation 1981.
- Warren R, Frier B. Hypoglycaemia and cognitive function. *Diabetes Obes Metab* 2005; 7(5): 493–503. doi: 10.1111/j.1463-1326.2004.00421.x.
- Maran A, Crepaldi C, Trupiani S et al. Brain function rescue effect of lactate following hypoglycaemia is not an adaptation process in both normal and type 1 diabetic subjects. *Diabetologia* 2000; 43(6): 733–741. doi: 10.1007/s001250051371.
- Widom B. Glycemic control and neuropsychologic function during hypoglycemia in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1990; 112(12): 904–912. doi: 10.7326/0003-4819-112-12-904.
- Fanelli C, Campanelli S, Epifano L et al. Relative roles of insulin and hypoglycaemia on induction of neuroendocrine responses to, symptoms of, and deterioration of cognitive function in hypoglycaemia in male and female humans. *Diabetologia* 1994; 37(8): 797–807. doi: 10.1007/BF00404337.
- Schwartz N, Clutter W, Shah S et al. Glycemic thresholds for activation of glucose counterregulatory systems are higher than the threshold for symptoms. *J Clin Invest* 1987; 79(3): 777–781. doi: 10.1172/JCI112884.
- 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(1): E67–E74. doi: 10.1152/ajpendo.1991.260.1.E67.
- Evans M, Pernet A, Lomas J et al. Delay in onset of awareness of acute hypoglycemia and of restoration of cognitive performance during recovery. *Diabetes Care* 2000; 23(7): 893–897. doi: 10.2337/diacare.23.7.893.
- Gejl M, Gjedde A, Brock B et al. Effects of hypoglycaemia on working memory and regional cerebral blood flow in type 1 diabetes: a randomised, crossover trial.

Diabetologia 2018; 61(3): 551–561. doi: 10.1007/s00125-017-4502-1.

43. Simon A, Skinner S, Ziegler D. Training working memory: anatomy matters. *J Neurosci* 2016; 36(30): 7805–7806. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1513-16.2016.

44. Landau S, Lal R, O'Neil J et al. Striatal dopamine and working memory. *Cereb Cortex* 2009; 19(2): 445–454. doi: 10.1093/cercor/bhn095.

45. Graveling A, Deary I, Frier B. Acute hypoglycemia impairs executive cognitive function in adults with and without type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2013; 36(10): 3240–3246. doi: 10.2337/dc13-0194.

46. Punthakee Z, Miller M, Launer L et al. Poor cognitive function and risk of severe hypoglycemia in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2012; 35(4): 787–793. doi: 10.2337/dc11-1855.

47. Bolo N, Musen G, Jacobson A et al. Brain activation during working memory is altered in patients with type 1 diabetes during hypoglycemia. *Diabetes* 2011; 60(12): 3256–3264. doi: 10.2337/db11-0506.

48. Jonides J, Schumacher E, Smith E et al. The role of parietal cortex in verbal working memory. *J Neu-*

roski 1998; 18(13): 5026–5034. doi: 10.1523/JNEUROSCI.18-13-05026.1998.

49. Schmahmann J. The cerebellar cognitive affective syndrome. *Brain* 1998; 121(4): 561–579. doi: 10.1093/brain/121.4.561.

50. Ma Z, Zhang N. Brain-wide connectivity architecture. In: *Factors Affecting Neurodevelopment*. USA: Elsevier 2021: 247–257. doi: 10.1016/B978-0-12-817986-4.00022-5.

51. Rosenthal J, Amiel S, Yaguez L et al. The effect of acute hypoglycemia on brain function and activation: a functional magnetic resonance imaging study. *Diabetes* 2001; 50(7): 1618–1626. doi: 10.2337/diabetes.50.7.1618.

52. Ward T, Bernier R, Mukerji C et al. Finger-tapping test. In: Volkmar FR (ed.) *Encyclopedia of autism spectrum disorders*. Springer 2013: 1296. doi: 10.1007/978-1-4419-1698-3_343.

53. Stebbins G. Neuropsychological testing. In: *Textbook of clinical neurology*. USA: Elsevier 2007: 539–557. doi: 10.1016/B978-141603618-0.10027-X.

54. Strachan M, Ewing F, Frier B et al. Effects of acute hypoglycaemia on auditory information processing in

adults with type I diabetes. *Diabetologia* 2003; 46(1): 97–105. doi: 10.1007/s00125-002-0950-2.

55. Wright R, Frier B, Deary I. Effects of acute insulin-induced hypoglycemia on spatial abilities in adults with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32(8): 1503–1506. doi: 10.2337/dc09-0212.

56. Phillips AA, Chan FHN, Zheng MMZ et al. Neurovascular coupling in humans: physiology, methodological advances and clinical implications. *J Cereb Blood Flow Metab* 2016; 36(4): 647–664. doi: 10.1177/0271678X15617954.

57. Kaplan L, Chow BW, Gu C. Neuronal regulation of the blood-brain barrier and neurovascular coupling. *Nat Rev Neurosci* 2020; 21(8): 416–432. doi: 10.1038/s41583-020-0322-2.

58. Nippert AR, Chiang PP, Del Franco AP et al. Astrocyte regulation of cerebral blood flow during hypoglycemia. *J Cereb Blood Flow Metab* 2020; 42(8): 1534–1546. doi: 10.1177/0271678X221089091.

59. Brož J, Piňhová P, Janičková Žďárská D. Syndrom porušeného vnímání hypoglykemie u diabetes mellitus. *Vnitř Lek* 2016; 62(7–8): 547–550.



52. ČESKÝ A SLOVENSKÝ CEREBROVASKULÁRNÍ KONGRES

4. – 6. června 2024
Hotel Galant, Mikulov

www.mhconsulting.cz