

# HIPOGLICEMIA

ANA FAGULHA

Serviço de Endocrinologia. Hospitais da Universidade de Coimbra. Coimbra.

## RESUMO

Com a optimização do tratamento da Diabetes mellitus a hipoglicemia tornou-se um problema cada vez mais premente. As principais causas de hipoglicemia nestes doentes são o excesso de medicação, a omissão de refeições, o exercício físico não programado, entre outras, como por exemplo, as alterações nos mecanismos hormonais da contrarregulação.

## SUMMARY

### Hypoglycaemia

With near optimal metabolic control, in diabetes mellitus, hypoglycaemia has become a very important problem. Its main causes are excessive insulin or sulfonylurea dosages, omission of meals, unprogrammed physical exercise or disturbances of the neurohormonal counterregulatory mechanisms.

## HIPOGLICEMIA INDUZIDA PELA INSULINA FREQUÊNCIA E MORTALIDADE

A hipoglicemia é uma causa importante de morbilidade e de alguma mortalidade nos diabéticos insulino-dependentes (IDDM) e também nos diabéticos não insulino-dependentes (NIDDM) tratados com insulina e/ou sulfanilureias de longa acção.

A frequência da hipoglicemia não foi ainda estabelecida com precisão. É, no entanto, possível obter de diversos estudos que: Mais de 90% dos doentes com IDDM têm episódios de hipoglicemia reconhecida; A frequência da hipoglicemia não reconhecida — num estudo de 58 doentes com IDDM em tratamento convencional, 29% tinham valores  $< 55$  mg/dl ( $< 3$  mmol/l) durante a noite; A frequência da hipoglicemia sintomática leve a moderada, varia muito — em 172 doentes com IDDM 58% tinham menos de um episódio por mês e 10% tinham mais que 10 episódios/mês; 10% dos doentes com IDDM têm 1 episódio de hipoglicemia grave num dado ano.

A mortalidade é de 3-7% de todas as causas de morte no diabético insulino-dependente.

### Definição

A hipoglicemia é definida do ponto de visto biológico como uma diminuição da glicemia abaixo dos seus valores fisiológicos, ou seja no sangue venoso  $< 45$  mg/dl (2,5 mmol/l). No recém nascido este valor é mais baixo e só se fala em hipoglicemia quando os valores são inferiores a 30 mg/dl (1,7 mmol/l).

Não é possível definir a hipoglicemia com precisão em termos de um valor absoluto de concentração de glicose plasmática abaixo do qual todos os valores são considerados anormais. Os diabéticos podem ter hipoglicemias a níveis de glicemia mais elevados ou mais baixos do que aqueles que produzem sintomas nos não diabéticos. Não é só o nível de glicemia que origina o tipo de reacções de hipoglicemia mas também a rapidez com que a glicose diminui no sangue. Não existe portanto correlação absoluta entre os sinais clínicos e o nível de glicemia.

### Manifestações clínicas

As manifestações clínicas da hipoglicemia incluem sinais e sintomas relacionados com a resposta simpatoadrenal à hipoglicemia aguda: debilidade, palidez, palpitações, ansiedade, tremor, taquicardia e sensação de fome. Estes sintomas adrenérgicos são anunciadores da hipoglicemia e permitem ao doente tomar as devidas precauções no seu tratamento.

Alguns doentes, anos após o início da doença deixam de ter os sinais adrenérgicos anunciadores da hipoglicemia, e as primeiras manifestações clínicas vão ser de neuroglicopenia, resultantes do efeito directo da deficiência de glicose a nível cerebral, que impedem o doente de se defender da hipoglicemia. Estes sintomas incluem: astenia, cefaleias, perturbações visuais (diplopia, *visão turva*), alterações psíquicas (amnésia, confusão mental, desorientação, alucinações e comportamento inadequado), alterações neurológicas (crises convulsivas, alterações motoras e alterações sensitivas) e coma.

A ausência de sinais premonitórios de hipoglicemia em alguns doentes, parece dever-se à deficiente resposta da epinefrina à diminuição da glicemia.

A hipoglicemia nocturna assintomática é frequente ocorrer no diabético insulino-dependente e é devida a uma relativa hiper-insulinização. Os níveis baixos de glicemia ocorrem às 3 a.m. e são sugestivas as queixas de pesadelos e suores nocturnos, as cefaleias, letargia e depressão durante a manhã. O conceito de que a hipoglicemia causa hiperglicemia *rebound* nos doentes com IDDM foi proposto por Somogyi em 1959 — fenómeno de Somogyi. Este fenómeno mantém-se actualmente controverso, havendo alguns estudos que referem que a hipoglicemia nocturna não induz hiperglicemia durante a manhã.

### Factores de risco

Os factores de risco envolvem o excesso relativo ou absoluto de insulina, o defeito da contrarregulação da glicose e a associação destes dois factores (Quadro 1).

QUADRO 1 — Factores de Risco para Hipoglicemia do IDDM

<b>A — Excesso absoluto ou relativo da insulina</b>	
1 Dose excessiva de insulina	* erros nas doses e técnica de administração * problemas no local da injeção * não adaptação da dose (após recuperação de infecções e gravidez)
2 Reduzida ingestão de hidratos de carbono	* omissão de refeições * vômitos
3 Exercício físico	* Imprevisto * não compensado com glicídios
4 Horário não adequado	* refeições e administração de insulina descontrolados
5 Aumento da sensibilidade à insulina	* def. hGH, cortisol ou ambas
6 Atraso na Clearance de insulina	* anticorpos anti-insulina
<b>B — Defeito da contra-regulação</b>	
	* pela própria IDDM (impossibilidade de reconhecer a hipoglicemia) * iatrogénica * antagonistas $\beta$ -adrenérgicos? insulinoterapia intensiva
<b>C — Associação de A e B</b>	

### Defeito da contraregulação

Nos indivíduos normais a hipoglicemia induzida pela insulina leva à estimulação de factores glicorreguladores que incluem hormonas (glucagon, epinefrina, cortisol e hormona de crescimento), neurotransmissores (norepinefrina e acetilcolina) e substratos metabólicos (glicose, ácidos gordos livres e corpos cetónicos). Estes factores, através essencialmente da estimulação da produção hepática de glicose elevam a glicemia para valores normais.

Nos doentes com IDDM as respostas protectoras à hipoglicemia estão alteradas. Nos diabéticos insulino-dependentes e quase invariavelmente 5 anos após o início da doença verifica-se uma diminuição na resposta do glucagon durante a hipoglicemia. Trata-se de um defeito adquirido e selectivo, pois a resposta do glucagon a outros estímulos é normal. Esta deficiência parece ser causada pela falência do sinal de percepção da célula  $\alpha$  que possivelmente desenvolve uma sensibilidade reduzida às variações da glicemia. Esta resposta deficiente do glucagon pode também ocorrer em alguns doentes com diabetes não insulino-dependente (NIDDM) embora a redução da resposta secretora seja menos grave. Assim, os diabéticos ficam dependentes da epinefrina para a recuperação da hipoglicemia.

A contraregulação da glicose torna-se deficiente quando para além da deficiência em glucagon apresentam também uma deficiência da resposta secretória da epinefrina. Este fenómeno ocorre tipicamente numa fase mais tardia da doença. Parece ser específica para o estímulo glicémico e pode ser uma manifestação de neuropatia autonómica. Uma outra hipótese é o recente achado de anticorpos circulantes dirigidos à medula adrenal, o que sugere a possibilidade de um mecanismo autoimune.

Os  $\beta$  bloqueantes não cárdio-selectivos mascaram os sintomas anunciadores habituais da hipoglicemia, constituindo assim um outro factor de risco da hipoglicemia.

A insulinoterapia intensiva nos diabéticos insulino-dependentes parece originar múltiplos defeitos na contraregulação da glicose que podem contribuir para o aumento de risco da hipoglicemia grave nestes doentes. O defeito da contraregulação da glicose observado nestes doentes bem compensados é devido a múltiplas causas, incluindo um atraso na libertação de epinefrina, defeitos persistentes na secreção do glucagon e melhoria de sensibilidade hepática à insulina.

### HIPOGLICEMIA INDUZIDA PELAS SULFANILUREIAS

As sulfanilureias podem provocar hipoglicemia pois actuam através da estimulação da insulino-secreção pancreática.

Na prática, as sulfanilureias que causam hipoglicemia com maior frequência são a clorpropamida e as sulfanilureias mais potentes da 2.<sup>a</sup> geração. A tradução clínica é muito variada, desde alterações do comportamento ao coma profundo. No idoso, as hipoglicemias podem ser graves, prolongadas e recidivantes sobretudo se há insuficiência renal ou hepática associada, podendo originar dano neurológico irreversível e mesmo a morte.

Os factores de risco para a hipoglicemia no diabético tratado com sulfanilureias são referidos no Quadro 2.

QUADRO 2 — Hipoglicemia Induzida pelas Sulfanilureias

<b>Factores de risco:</b>	
* redução na ingestão de hidratos de carbono	
* idade avançada	
* função renal alterada	
* função hepática alterada	
* consumo de álcool	
* interacção com outras drogas: $\beta$ -bloqueantes, inibidores da monoamino-oxidase, bezafibrato, cotrimoxazol, fenilbutazona, clofibrato, cloranfenicol, aspirina, cumarínicos e sulfonamidas.	

Pedido de Separatas:  
Ana Fagulha  
Serviço de Endocrinologia  
Hospital da Universidade de Coimbra  
3000 Coimbra