

Etanol a riziko hypoglykemie u pacientů s diabetes mellitus 1. typu: stručný přehled pro klinickou praxi

Martina Tuháčková¹, Jana Urbanová², Ludmila Brunerová², Pavlína Piťhová¹, Milan Kvapil¹, Jan Brož¹

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

²Centrum pro výzkum diabetu, metabolismu a výživy, II. interní klinika 3. LF UK a FN Královské Vinohrady, Praha

Souhrn

Konzumace alkoholických nápojů představuje u pacientů s diabetes mellitus jeden z mnoha rizikových faktorů vzniku hypoglykemie. Etanol zpomaluje jaterní glukoneogenezi, snižuje hladinu růstového hormonu (důležitého kontraregulačního hormonu) a zhoršuje rozpoznávání hypoglykemie. Riziko rozvoje hypoglykemie v souvislosti s konzumací alkoholu lze snížit jeho požíváním společně s jídlem (sacharidy), popřípadě svačinou před spánkem. Některá doporučení uvádějí i úpravu dávek inzulínu.

Klíčová slova: alkohol – etanol – hypoglykemie – jaterní glukoneogeneze

Ethanol and risk of hypoglycemia in patients with type 1 diabetes mellitus: a brief overview for clinical practice

Summary

Alcoholic drinks are one of the risk factors for hypoglycemia. Ethanol inhibits gluconeogenesis, decreases a level of growth hormone and impairs hypoglycemia awareness. The risk of hypoglycemia while drinking alcohol can be reduced by parallel ingestion of food (saccharides). Some recommendations also mention the change of insulin doses.

Key words: alcohol – ethanol – hepatic gluconeogenesis – hypoglycemia

Úvod

Alkohol (nápoje obsahující etanol) ovlivňuje život člověka mnoha způsoby, především jeho euforizující účinek je důvodem, proč je součástí běžného jídelníčku/stravovacích návyků či společenským souputníkem většiny lidí. I přes stálé diskuse o tzv. „zdravé dávce“ etanolu, která se pravděpodobně bude snižovat [1], nelze očekávat, že by z lidského života v blízké době zcela vymizel. U pacientů s diabetem je však ve zvýšené míře spjat s rizikem hypoglykemie. Cílem článku je shrnutí aktuálních poznatků tohoto vlivu u pacientů s DM1T.

Hypoglykemie u diabetes mellitus

Hypoglykemie u diabetika nepředstavuje pouhou laboratorní odchylku, naopak velice významně zhoršuje kvalitu jeho života, akutně jej může ohrozit na zdraví i životě a navíc negativně ovlivňuje schopnost dosáhnout léčebných cílů. Projevuje se rozmanitou klinickou symptomatologií sahající od zcela nenápadných symptomů (pocit hladu, pocení, palpitace) až k nebezpečným poruchám

vědomí (včetně kómatu) [2–4]. U pacientů se zhoršeným rozpoznáváním hypoglykemií však varovné symptomy mohou zcela chybět [5] a hypoglykemie mohou snáze dospět až k úplné ztrátě vědomí. Prevence hypoglykemie je tedy pro život diabetika velmi důležitá.

Etanol a diabetes

Vysoce koncentrovaný etanol v malých dávkách byl před objevením inzulínu paradoxně používán jako jedna z tehdy doporučovaných možností „léčby“ DM1T [6]. V současné době je vnímán dlouhodobý vliv alkoholu na organizmus diabetika jako mnohostranný a mnohoznačný. Zatím co jedna studie uvádí, že denní konzumace již jedné dávky etanolu (tzv. standardního drinku, o obsahu 12 g etanolu) vede ke zhoršení kontroly diabetu ze strany pacienta [7], jiná studie naopak prokázaly u pacientů s DM2T při pravidelné mírné konzumaci etanolu snížení rizika kardiovaskulárních onemocnění, mikrovaskulárních komplikací a celkové mortality [8]. Navíc, s ohledem na incidenci diabetu pak dvě studie dokonce prokázaly snížení

Konzumace etanolu je považována za jeden z rizikových faktorů hypoglykemie (odhadem až pětina těžkých hypoglykemií vzniká ve spojitosti s předchozím požitím většího množství alkoholu) [14]. Toto riziko je zprostředkováno 3 základními cestami:

- interferenci etanolu s jaterním metabolismem glukózy
- snížením odpovědi kontraregulačního růstového hormonu na hypoglykémii
- svými účinky na centrální nervový systém: na jedné straně může zhoršit rozpoznávání hypoglykemie, jejíž příznaky mezi účinky etanolu „zaniknou“, na straně druhé může alkoholová intoxikace u pacienta vyústit v neadekvátní reakci na hypoglykémii [6]

Etanol inhibuje glukoneogenezi v játrech. Glukoneogeneza představuje cestu syntézy glukózy ze zdrojů nesacharidové povahy, především z tříuhlíkových prekurzorů vznikajících odbouráváním svalového glykogenu (např. laktátu, pyruvátu), svalového proteinu (alaninu, glycinu a jiných glukogenních aminokyselin) a ve svalové tkáni při lipolýze (glycerolu). V průběhu lačnění (8–12 hod) se asi 75 % glukózy tvoří jaterní glykogenolýzou, zbylých 25 % pokrývá právě jaterní a renální glukoneogeneze. Podíl glukoneogeneze pak roste při pokračujícím hladovění a vyčerpání zásob glykogenu [15].

Etanol je v jaterním parenchymu metabolizován (oxidován) pomocí enzymů alkoholdehydrogenázy a aldehyddehydrogenázy na acetát, který se spontánně rozpadá za přítomnosti cytochromu P450 E1 (CYP1E1) a nikotinamidadeninindinukleotidu (NAD⁺) na CO₂ a H₂O. Při oxidaci etanolu se současně zvyšuje hladina NADH (tab. 1), který ovšem zároveň inhibuje enzymy klíčové pro glukó-

neogenezi – laktátdehydrogenázu (konvertující laktát na pyruvát) a malátdehydrogenázu (konvertující malát na oxaloacetát) [15]. Snížená dostupnost pyruvátu a oxaloacetátu pak zpomaluje produkci glukózy, což ve svém konečném důsledku může navodit hypoglykémii.

Růstový hormon se v rámci ovlivnění metabolismu glukózy u diabetiků podílí na tzv. fenoménu úsvitu (zvýšení glykemie díky vyšší produkci příslušných hormonů v časně ranních hodinách, které je u zdravých osob vyváženo zvýšenou produkcí inzulínu). Svoji roli v kontraregulační odpovědi organismu na hypoglykémii nesehrává v době jejího nástupu, ale až o 2 a více hodin později, a to zvýšením glukoneogeneze a snížením uti-lizace glukózy, čímž při hypoglykémii umožňuje tělu rychleji obnovit zásoby spotřebované glukózy [16].

Při požití etanolu ve večerních hodinách dochází v období mezi půlnocí a 4. hod ranní k poklesu hladiny růstového hormonu [17] a snížení jeho produkce v odpovědi na hypoglykemii [17–19]. To ve svém důsledku zvyšuje v tomto období riziko hypoglykemie, zvláště pak u diabetiků s výrazně vyjádřeným fenoménem úsvitu a na něj přesně nastavenou dávkou nočního inzulínu, popřípadě bazální dávkou při léčbě inzulínovou pumpou [17].

Etanol jednak zhoršuje rozpoznávání hypoglykemie [20], jednak také narušuje kognitivní funkce jedince [21], což může vést ke zpomalené či jinak neadekvátní reakci diabetika na nastupující hypoglykémii. Všechny výše uvedené vlivy samozřejmě zvyšují riziko těžké hypoglykemie [20]. Z klinické zkušenosti je též známo, že opilost může maskovat hypoglykémii a ztížit tak její odhalení jinou osobou než pacientem.

Většina studií staví riziko vzniku hypoglykemie do období vzdáleného několik hodin od konzumace alkoholu. Studie zaměřené na sledování hodnot glykemie v souvislosti s alkoholem ukázaly na počátek poklesu koncentrace krevní glukózy v rozpětí 8–12 hod od jeho požití [17,21–24]. Některé z nich prokázaly již v tomto období zvýšenou frekvenci

1. krok	$\text{C}_2\text{H}_5\text{OH} + \text{NAD}^+$ etanol	$\xrightleftharpoons[\text{CYPE1}]{\text{alkoholdehydrogenáza}}$	$\text{CH}_3\text{CHO} + \text{NADH} + \text{H}^+$ acetaldehyd
2. krok	$\text{CH}_3\text{CHO} + \text{NADH}^+$ acetaldehyd	$\xrightleftharpoons[\text{CYPE1}]{\text{aldehyddehydrogenáza}}$	$\text{CH}_3\text{COOH} + \text{NADH} + \text{H}^+$ acétát
3. krok	CH_3COOH acétát	$\xrightleftharpoons{\text{spontánné}}$	$\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O}$

farmaka	návykové látky
salicyláty	etanol
sulfonamidy	amfetaminy
betablokátory	kokain
antipsychotika (lithium, haloperidol, chlopromazin)	LSD (diethylamid kyseliny lysergové)
analgetika (indometacin, paracetamol, tramadol)	

venci hypoglykemií [22–24]. Nicméně vlivem různých jiných okolností, nejen výše uvedeného zhoršeného rozpoznávání, se hypoglykemie může objevit prakticky kdykoliv, i dříve.

Těžké hypoglykemie, alkohol, psychofarmaka a další návykové látky

Jako ilustrace reálného vlivu alkoholu na frekvenci těžkých hypoglykemií poslouží výsledky dánské práce Pedersen-Bjergaard et al [14], ve které autoři po dobu 1 roku zkoumali přítomnost alkoholu a dalších návykových látek u pacientů ošetřených na 2 pohotovostech. Ze 141 případu byl alkohol prokázán u 17 %, některá z psychofarmak či drog u 18 %, obojí u 4 % pacientů. Alkohol byl přítomen častěji u pacientů starších 50 let (20 % vs 14 %). I tato čísla ilustrují skutečný vliv alkoholu na vznik těžké hypoglykemie a vybízejí ke zvýšené pozornosti také u pacientů léčených psychofarmaky. Výčet léků a návykových látek spojených se zvýšeným rizikem hypoglykemie, které mohou být užívány také pacienti s diabetem, je uveden v tab. 2.

Praktická doporučení k prevenci hypoglykemie při konzumaci alkoholu

Existují pouze 2 studie, které zkoumaly efektivitu preventivních kroků při případném rozvoji hypoglykemie při konzumaci alkoholu [26,27]. V obou studiích vedlo zařazení sacharidové svačiny navíc k absenci hypoglykemie po požití alkoholu [26,27].

Porovnání příslušných doporučení diabetických společností z různých zemí [5] ukázalo, že většina z nich pouze upozorňuje na nebezpečí hypoglykemie v souvislosti s alkoholem a jako preventivní strategii doporučuje jeho konzumaci společně s jídlem, popřípadě svačinou před usnutím, avšak bez detailnějších pravidel týkajících se např. doporučené dávky či typu sacharidů či jejich rozložení v čase. Jednou ze slabin výše uvedených doporučení je též to, že vedle toho, že vyzývá k abstinenci či minimálnímu požívání alkoholu, pracují s malými dávkami alkoholu a nezhledňují poměrně běžnou realitu zejména mezi mladými pacienty, kterou je požívání vysokých dávek alkoholu při jednorázovém popíjení [28,29]. Existuje však algoritmus, který nabízí modelování vlivu alkoholu na hladinu glykemie [30]. Není sice přesný, ale poskytuje pacientovi snadnější vhled do vztahů mezi dávkami alkoholu, inzulínu a sacharidů.

Ojedinelá jsou doporučení pro případnou úpravu inzulínové terapie. Např. německé a australské diabetologické společnosti (Diabetes Australia, Diabetes Deutschland) doporučují redukcí nočního (resp. bazálního) inzulínu o 20–30 % a snížení velikosti prandiálního bolusu ke snídani následujícího dne taktéž o 20–30 %. Tato opatření vyplývají z logiky věci, ale nejsou podložena žádnými studiemi.

Závěr

Alkohol je pro mnoho lidí (pacienty s DM nevyjímaje) nedílnou součástí života, nicméně u diabetiků 1. typu

je v souvislosti s jeho konzumací prokázáno zvýšené riziko hypoglykemií: s jeho požitím je u nich spojeno až 20 % hypoglykemií. Česká doporučení pro prevenci hypoglykemií ve spojitosti s konzumací alkoholu nicméně neexistují. Zahraniční společnosti doporučují abstinenci či užívání jen mírných dávek alkoholu, a to nejlépe společně s jídlem (sacharidy), případně svačinou před usnutím, výjimečně také zmiňují snížení dávky nočního inzulínu (někdy i prandiálního před snídaní následujícího dne). Podle našeho názoru je zásadní i kontrola glykemií během popíjení.

Článek byl podpořen projektem Ministerstva zdravotnictví koncepčního rozvoje výzkumné organizace 00064203.

Literatura

- Burton R, Sherrin N No level of alcohol consumption improves health. *Lancet* 2018; 392(10152): 987–988. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31571-X>.
- McCoy RG, Van Houten HK, Ziegenfuss JY et al. Increased mortality of patients with diabetes reporting severe hypoglycemia. *Diabetes Care* 2012; 35(9): 1897–1901. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/dc11-2054>.
- Hemmingsen B, Lund SS, Gluud C et al. Intensive glycaemic control for patients with type 2 diabetes: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis of randomised clinical trials. *BMJ* 2011; 343: d6898. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.d6898>.
- Bolek T, Samoř M, Mokřák M et al. Akútne príčiny náhlych úmrtí u pacientov so závažnou hypoglykémiou. *Vnitr Lék* 2016; 62(6): 462–466.
- Brož J, Piňhová P, Janíčková Žďárská D. Syndrom porušeného vnímání hypoglykemie u diabetes mellitus. *Vnitr Lék* 2016; 62(7–8): 544–547.
- Tetzsch R, Norgaard K, Ranjan A. Effects of alcohol on plasma glucose and prevention of alcohol-induced hypoglycemia in type 1 diabetes-A systematic review with GRADE. *Diabetes Metab Res Rev* 2018;34(3). Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/dmrr.2965>.
- Ahmed AT, Karter AJ, Liu J. Alcohol consumption is inversely associated with adherence to diabetes self-care behaviours. *Diabet Med* 2006; 23(7): 795–802. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1464-5491.2006.01878.x>.
- Blomster JI, Zoungas S, Chalmers J et al. The relationship between alcohol consumption and vascular complications and mortality in individuals with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2014; 37(9): 1353–1359. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/dc13-2727>. Erratum in Erratum. The Relationship Between Alcohol Consumption and Vascular Complications and Mortality in Individuals With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2014; 37: 1353–1359. [Diabetes Care 2015].
- Baliunas DO, Taylor BJ, Irving H et al. Alcohol as a risk factor for type 2 diabetes: a systematic review and metaanalysis. *Diabetes Care* 2009; 32(11): 2123–2132. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/dc09-0227>.
- Koppes LL, Dekker JM, Hendriks HF et al. Moderate alcohol consumption lowers the risk of type 2 diabetes: a metaanalysis of prospective observational studies. *Diabetes Care* 2005; 28(3): 719–725.
- Jakobsen ML, Larsen JR, Glümer C et al. Alcohol consumption among patients with diabetes: a survey-based cross-sectional study of Danish adults with diabetes. *Scand J Public Health* 2016; 44(5): 517–524. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1177/1403494816645223>.
- Boffetta P, Garfinkel L. Alcohol drinking and mortality among men enrolled in an american Cancer Society prospective study. *Epidemiology* 1990; 1(5): 342–348.
- Friedman L, Kimball W. Coronary heart disease mortality and alcohol consumption in Framingham. *Am J Epidemiol* 1986; 124(3): 481–489.

14. Pedersen-Bjergaard U, Reubsæet JLE, Nielsen SL et al. Psychoactive drugs, alcohol, and severe hypoglycemia in insulin-treated diabetes: Analysis of 141 cases. *Am J Med* 2005; 118(3): 307–310.
15. Sabitha Kandi, Neelesh Deshpande, Pragna Rao et al. Alcoholism and Its Relation to Hypoglycemia – An Overview. *Asian Journal of Medical Sciences (Asian J Med Sci)* 2014; 2(3): 64–66. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.12691/ajmsm-2-3-3>>.
16. De Feo P, Perriello G, Torlone E et al. Demonstration of a role for growth hormone in glucose counterregulation. *Am J Physiol* 1989; 256(6 Pt 1): E835–E843. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1152/ajpendo.1989.256.6.E835>>.
17. Turner BC, Jenkins E, Kerr D et al. The effect of evening alcohol consumption on next-morning glucose control in Type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24(11): 1888–1893.
18. Kerr D, Cheyne E, Thomas P et al. Influence of acute alcohol ingestion on the hormonal responses to modest hypoglycaemia in patients with Type 1 diabetes. *Diabet Med* 2007; 24(3): 312–316. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1464-5491.2006.02054.x>>.
19. Avogaro A, Beltramello P, Gnudi L et al. Alcohol intake impairs glucose counterregulation during acute insulin-induced hypoglycemia in IDDM patients. Evidence for a critical role of free fatty acids. *Diabetes* 1993; 42(11): 1626–1634.
20. Kerr D, Macdonald IA, Heller SR et al. Alcohol causes hypoglycaemic unawareness in healthy volunteers and patients with Type 1 (insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia* 1990; 33(4): 216–221.
21. Cheyne EH, Sherwin RS, Lunt MJ et al. Influence of alcohol on cognitive performance during mild hypoglycaemia; implications for Type 1 diabetes. *Diabet Med* 2004; 21(3): 230–237.
22. Arky AR, Freinkel N. Alcohol Hypoglycemia. Effects of ethanol on plasma. 3. glucose, ketones, and free fatty acids in „juvenile“ diabetics: a model for „nonketotic diabetic acidosis“? *Arch Intern Med* 1964; 114: 501–507.
23. Lange J, Arends J, Willms B. Alcohol-induced hypoglycemia in type 1 diabetic patients. *Med Klin (Munich)*. 1991; 86(11): 551–554.
24. Richardson T, Weiss M, Thomas P et al. Day After the Night before: influence of evening alcohol on risk of hypoglycemia in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28(7): 1801–1802.
25. Murad MH, Coto-Yglesias F, Wang AT et al. Clinical review: Drug-induced hypoglycemia: a systematic review. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94(3): 741–745. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2008-1416>>.
26. Koivisto AV, Tulokas S, Toivonen M et al. Alcohol With a Meal Has No Adverse Effect on Postprandial Glucose Homeostasis in Diabetic Patients. *Diabetes Care* 1993; 16(12): 1612–1614.
27. Plougmann S, Hejlesen O, Turner B et al. Modelling the effect of alcohol in Type 1 diabetes. *Stud Health Technol Inform* 2002; 90: 66–71.
28. Saunders B. Sometimes you've just got to have fun, haven't you?: The discursive construction of social drinking practices in young adults' accounts of chronic illness. *Commun Med* 2011; 8(1): 77–87.
29. Kanny D, Liu Y, Brewer RD et al. Vital signs: binge drinking prevalence, frequency, and intensity among adults – United States, 2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2012; 61(01): 14–19.
30. Ismail D, Gebert R, Vuillermin PJ et al. Social consumption of alcohol in adolescents with Type 1 diabetes is associated with increased glucose lability, but not hypoglycaemia. *Diabet Med* 2006; 23(8): 830–833. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1464-5491.2006.01868.x>>.

MUDr. Jan Brož

✉ ZORB@seznam.cz

Interní klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

www.fnmotol.cz

Doručeno do redakce 18. 9. 2018

Přijato po recenzi 31. 1. 2019