

MEDICAMENTELE CU EFECT HIPOGLICEMIANȚ SECUNDAR

Ina POGONEA, Tatiana CHIRIAC,
Carolina CATCOV, Maria MIHALACHI-ANGHEL,
Liviu MEREACRE
IP USMF Nicolae Testemițanu

[https://doi.org/10.52556/2587-3873.2024.5\(102\).15](https://doi.org/10.52556/2587-3873.2024.5(102).15)

Rezumat

A fost studiată problema hipoglicemiei induse de medicamentele non-diabetice, care este tot mai des raportată. Efectul secundar hipoglicemic al medicamentelor este explicat prin diferite mecanisme și se manifestă individual în funcție de vârstă, gen, comorbidități. Un rol aparte revine administrării asociate a medicamentelor și interacțiunii dintre ele. Au fost selectate și analizate datele din literatura de specialitate (rapoarte de caz și baze de date medicale), cu scopul de a identifica medicamentele cu potențial hipoglicemiant, mecanismele de acțiune, factorii de risc asociați, inclusiv strategiile de prevenire și gestionare a hipoglicemiei induse medicamentos. Studiul raportează o varietate de medicamente non-antidiabetice, a căror administrare este asociată cu riscul dezvoltării hipoglicemiei, inclusiv beta-blocantele, fluorochinolonele, inhibitorii enzimei de conversie (IEC) ș.a. Au fost detalizate mecanismele prin care acestea pot afecta nivelurile de glucoză, importanța monitorizării atente a pacienților, precum și ajustării tratamentului. Hipoglicemia indusă de medicamente reprezintă o problemă clinică semnificativă, care necesită o abordare multidisciplinară în vederea prevenirii și gestionării acesteia. Educația pacientului și o comunicare eficientă între medic și pacient sunt esențiale pentru minimizarea riscurilor și îmbunătățirea siguranței tratamentului.

Cuvinte-cheie: hipoglicemie medicamentoasă, interacțiuni medicamentoase, beta-blocante, fluorochinolone.

Summary

Drugs with secondary hypoglycemic effect

The problem of hypoglycemia induced by non-diabetic drugs, which is increasingly reported, has been studied. The hypoglycemic side effect of drugs is explained by different mechanisms and manifests individually depending on age, gender, comorbidities. A special role belongs to the associated administration of drugs and the interaction between them. Data from the specialized literature (case reports and medical databases) were selected and analyzed, with the aim of identifying drugs with hypoglycemic potential, mechanisms of action, associated risk factors, including strategies of prevention and management of drug-induced hypoglycemia. The study reports a variety of non-diabetic drugs, the administration of which is associated with the risk of developing hypoglycemia, including beta-blockers, fluoroquinolones, converting enzyme inhibitors (ACE), and others. The mechanisms by which they may affect glucose levels have been detailed, as well as the importance of careful patient monitoring and treatment adjustment. Drug-induced hypoglycemia is a significant clinical problem that requires a multidisciplinary approach to its prevention and management. Patient education and effective doctor-patient

communication are essential to minimize risks and improve treatment safety.

Keywords: drug-induced hypoglycemia, drug interactions, beta-blockers, fluoroquinolones

Резюме

Препараты с вторичным гипогликемическим действием

Была изучена проблема гипогликемии, вызванная не диабетическими препаратами, которая встречается всё чаще. Гипогликемический побочный эффект лекарств объясняется различными механизмами и проявляется индивидуально в зависимости от возраста, пола, сопутствующих заболеваний. Особое внимание уделяется комбинированному применению лекарств и их взаимодействию. Были выбраны и проанализированы данные из специализированной литературы (клинические случаи и медицинские базы данных) с целью выявления лекарств с потенциальным гипогликемическим действием, их механизмов действия, связанных факторов риска, включая стратегии предотвращения и контроля медикаментозной гипогликемии. Исследование сообщает о разнообразии недиабетических лекарств, использование которых связано с риском развития гипогликемии, включая бета-блокаторы, фторхинолоны, ингибиторы АПФ и другие. Были подробно описаны механизмы, по которым они могут влиять на уровни глюкозы, а также важность внимательного курирования пациентов и корректировка их лечения. Лекарственная гипогликемия представляет собой выраженную клиническую проблему, требующая мультидисциплинарного подхода к её предотвращению и управлению. Образование пациентов и эффективное взаимодействие между врачом и пациентом необходимы для минимизации рисков и улучшения безопасности лечения.

Ключевые слова: лекарственная гипогликемия, лекарственное взаимодействие, бета-блокаторы, фторхинолоны

Introducere

Potrivit datelor statistice ale Agenției Naționale pentru Sănătate Publică (ANSP), una din cinci persoane nu și-a măsurat niciodată nivelul de glucoză în sânge [1], iar medicii se confruntă tot mai des cu apariția hipoglicemiei la pacienți. Problema este mai frecventă în cazul pacienților cu afecțiuni multimorbide, inclusiv a pacienților în vârstă care

administrează simultan mai multe medicamente (polipragmazie) [21, 22, 43].

Subestimarea efectelor hipoglicemizante ale medicamentelor și interacțiunea lor cu antidiabeticele reprezintă o problemă serioasă în gestionarea diabetului și a altor afecțiuni care implică reglarea glicemiei, inclusiv poate crește riscul de complicații pe termen lung [23].

Hipoglicemia indusă de medicamente poate fi cauzată atât de mecanisme farmacocinetice, cât și de mecanisme farmacodinamice. Multe medicamente folosite în practica clinică influențează metabolismul glucozei, perturbând echilibrul dintre principalii hormoni care reglează metabolismul glucidic [12]. Modificările în homeostazia glucozei includ diverse procese, cum ar fi o creștere directă a secreției de insulină, stimularea indirectă a secreției de insulină prin reducerea degradării incretinelor, efecte citotoxice asupra celulelor pancreatice care pot duce la eliberarea crescută a insulinei, reducerea gluconeogenezei, accelerarea catabolismului glucozei și inhibarea eliberării de glucagon din celulele pancreatice. Multe dintre medicamentele analizate în acest articol afectează homeostazia glucozei prin intermediul unei combinații de aceste mecanisme [17]. Această problemă necesită o înțelegere detaliată a mecanismelor de acțiune ale medicamentelor asupra metabolismului glucozei. Este important să se ia în considerare și să se anticipeze interacțiunile dintre diferite medicamente inclusiv cu antidiabeticele, având în vedere posibilele efecte cumulative și riscul de reacții adverse. În plus, este necesar să se aspire la utilizarea unui regim de farmacoterapie optim, care să asigure atât eficacitatea, cât și siguranța tratamentului [22].

Asociația Americană de Diabet (ADA) a stabilit un prag pentru hipoglicemie (valori mai mici de 3,9 mmol/l), însă simptomele pot apărea și la concentrații mai mari la pacienții cu diabet slab controlat sau la niveluri mai scăzute la pacienții în vârstă, fapt ce contribuie la complexitatea și severitatea altor afecțiuni concomitente, precum maladiile sistemului cardiovascular [3, 15] și ale sistemului nervos central (tulburările cognitive, demența ș.a.) [41].

Printre cauzele care contribuie la apariția hipoglicemiei se numără și hipoglicemia secundară cauzată de administrarea unor medicamente ce nu sunt destinate controlului glicemiei [40].

Factorii de risc menționați pot cauza hipoglicemie și la persoanele fără diabet, însă riscul este mult mai mare la pacienții cu diabet, mai ales cei care urmează tratament cu insulină sau antidiabetice orale [49].

Utilizarea medicamentelor care pot provoca hipoglicemie în afara scopului lor inițial este periculoasă

și creează episoade de hipoglicemie neprevizibile atât pentru medici, cât și pentru pacienți. Deși există dovezi limitate privind legătura cauzală, o revizuire sistematică a identificat 164 de medicamente diferite asociate cu hipoglicemia, inclusiv fluorochinolonele, pentamidina, beta-blocantele ș.a. [35]. Propranololul, salicilații și alcoolul reprezintă 19% din lista totală de medicamente care provoacă hipoglicemie, iar pentamidina, ritodrina, disopiramida și chinina au fost responsabile pentru 7% din episoadele de hipoglicemie severă [39].

Rata de incidență a hipoglicemiei în rândul pacienților spitalizați în SUA variază între 3,5% și 10,5% în cazul pacienților fără diabet și poate ajunge până la 23% în rândul pacienților cu diabet [44]. Factorul de risc cel mai întâlnit pentru hipoglicemie la pacienții spitalizați este administrarea medicamentelor hipoglicemizante, precum terapia cu insulină [45], dar și derivații sulfonilureei sau meglitinidele [27]. Cu toate acestea, există și alte medicamente, în afara celor utilizate pentru tratamentul diabetului, care pot provoca hipoglicemie.

Datele literaturii indică o deficiență în cercetările științifice și studiile privind dezvoltarea hipoglicemiei ca efect secundar atunci când se utilizează medicamente non-hipoglicemizante [46]. Inhibitorii enzimei de conversie și beta-blocantele sunt asociate cu hipoglicemie la pacienții cu diabet zaharat, însă există studii contradictorii în ceea ce privește acest aspect. Cercetarea suplimentară este necesară pentru a clarifica aceste asocieri și pentru a evalua riscul real al hipoglicemiei la pacienții cu diabet zaharat [33]. De asemenea, interacțiunile medicament-medicament trebuie luate în considerare, mai ales în cazul polipragmaziei [22].

Datorită importanței clinice a acestui efect secundar, recunoașterea medicamentelor individuale care nu sunt destinate controlului glicemiei, dar care pot induce sau agrava hipoglicemia au o relevanță clinică majoră.

Scopul cercetării

Studierea și identificarea medicamentelor non-diabetice care provoacă hipoglicemie ca efect secundar, elucidarea mecanismelor prin care apare hipoglicemia și sistematizarea principalelor grupe medicamentoase implicate.

Materiale și metode

Au fost colectate și analizate articole în limbile română și engleză, din bazele de date *PubMed Central*, *Scopus*, *Cochrane Library*, *Medline*, *HINARI*, *Google Scholar*, *Web of Science*. Cuvintele-cheie au fost „efecte secundare”, „hipoglicemie”, „medicamente non-diabetice”. Au fost analizate studiile de cercetare,

studiile de caz, care scoteau în evidență drept efect advers hipoglicemia provocată de medicamente non-antidiabetice în număr total de 268. Au fost evaluate mecanismele de producere a hipoglicemiei, precum și a fost propusă o sistematizare a principalelor medicamente hipoglicemizante.

Rezultate

Hipoglicemia poate să apară atât în cazul pacienților cu diabet zaharat care administrează preparate antidiabetice, cât și sub influența diferitor factori precum: alcoolul, foamea, exercițiile fizice intense etc. Având în vedere că hipoglicemia poate fi indusă și de alte medicamente, nu neapărat antidiabetice, este necesară elucidarea mecanismelor fiziopatologice prin care un medicament non-antidiabetic poate provoca hipoglicemie [13]. Printre medicamentele hipoglicemizante se numără *beta-blocantele*, care pot avea efecte metabolice negative, cum ar fi mascarea simptomelor hipoglicemiei, rezistența la insulină și dislipidemia. În cazul persoanelor non-diabetice, *beta-blocantele* nu afectează în mod obișnuit glicemia. Cu toate acestea, la pacienții diabetici care administrează insulină sau hipoglicemizante orale (biguanidele, sulfonilureicele ș.a.), *beta-blocantele* pot crește nivelul glicemiei, pot antagoniza acțiunea insulinei și pot masca simptomele hipoglicemiei [18, 30, 32]. Alte grupe de medicamente ce micșorează glicemia sunt *anti-inflamatoarele nesteroidiene* (AINS), frecvent utilizate pentru tratarea patologiilor inflamatorii și sindroamelor dureroase. Au fost raportate cazuri de hipoglicemie la administrarea salicilaților, cum ar fi acidul acetilsalicilic, atribuind acest efect afectării gluconeogenezei și creșterii utilizării glucozei [36]. De asemenea, ibuprofenul a fost asociat cu hipoglicemie accidentală la pacienții diabetici care administrează sulfonilureice, deși mecanismul exact rămâne necunoscut [33, 35, 36]. Indometacina a demonstrat inducerea hipoglicemiei prin creșterea secreției de insulină și reducerea clearance-ului acesteia, precum și prin creșterea utilizării glucozei periferice și reducerea gluconeogenezei hepatice. Fenamafii au fost, de asemenea, identificați ca fiind responsabili pentru creșterea riscului de hipoglicemie prin inhibarea canalelor de potasiu din celulele *Beta* pancreatice, efect manifestat mai accentuat la pacienții care administrează sulfonilureice [33, 35, 36, 38].

Fluorochinolonele, precum ciprofloxacina, gatifloxacina, levofloxacina și moxifloxacina, sunt asociate cu inducerea disglucemiilor, în principal hipoglicemii, cu rate variabile în funcție de moleculă [19]. Gatifloxacina și levofloxacina sunt cele mai frecvente cauze ale hipoglicemiei, urmate de ciprofloxacina. Cercetările au sugerat că aceste medicamente pot provoca hipogli-

cemie prin mecanisme indirecte, cum ar fi blocarea canalelor de potasiu sensibile la ATP din celulele pancreatice, ceea ce duce la creșterea eliberării de insulină în mod dozo-dependent [5, 16, 30]. De asemenea, au fost raportate cazuri de hipoglicemie cauzată de *co-trimoxazol* (*biseptol*), în special la pacienții cu insuficiență renală. Ambele componente ale co-trimoxazolului, sulfametoxazolul și trimetoprimul, pot interfera cu metabolismul altor medicamente administrate concomitent. Trimetoprimul inhibă selectiv CYP2C8, în timp ce sulfametoxazolul inhibă CYP2C9, ceea ce poate crește riscul de hipoglicemie prin afectarea metabolismului hepatic al repaglinidei [37].

Inhibitori ai enzimei de conversie (IEC). Hipoglicemia a fost observată pentru prima dată la administrarea captoprilului [7]. Posibile mecanisme includ creșterea bradikininei, care induce vasodilatare și crește consumul de glucoză, inhibarea sintezei glucozei în ficat și reducerea activității simpatice [7, 30]. Studiul lui Morris și colaboratorii [34] a arătat că utilizarea IEC la diabetici crește riscul de hipoglicemie de 3-4 ori. Riscul este și mai mare când IEC sunt administrate cu glimepirida [7, 30]. Sunt descrise cazuri când utilizarea *sartanilor* (losartanul, valsartanul etc.) împreună cu insulină poate crește riscul de hipoglicemie [30]. Pacienții cu diabet zaharat care folosesc aceste medicamente trebuie să monitorizeze frecvent glicemia pentru a asigura eficiența ambelor tratamente [30].

Medicamente cu Aloe Vera. Utilizarea regulată a *Aloe vera* în funcție de doză și forma de livrare poate scădea nivelul glicemiei la unii pacienți, ceea ce poate duce la o reducere a dozei necesare de insulină sau a oricăror altor medicamente pentru diabetici. Monitorizarea frecventă a glicemiei este necesară pentru a ajusta corespunzător tratamentul [2,10].

Un alt medicament, *pentamidina*, este utilizat pentru tratamentul infecțiilor oportuniste în contextul imunosupresiei, precum pneumocistoza [14], dar nu mai este considerat de elecție din cauza efectului hipoglicemiant. Mecanismul hipoglicemiei este creșterea secreției de insulină printr-un răspuns citolitic. Tratamentul poate include administrarea de glucoză intravenos sau diazoxid oral pentru a contracara secreția excesivă de insulină [14, 26, 47, 48].

Tetracicline. Doxiciclina, un antibiotic din generația a doua a tetraciclinelor, utilizat frecvent, cauzează numeroase reacții adverse, printre care se numără și hipoglicemia, deși aceasta apare rar, iar mecanismul nu este pe deplin elucidat. Cu toate acestea, una din teorii este îmbunătățirea sensibilității insulinei, dar și inhibiția degradării insulinei în ficat. Un alt mecanism ar fi inhibiția glicogenolizei, fapt care ar duce, de asemenea, la hipoglicemie [29].

Macrolide. Claritromicina este un antibiotic din clasa macrolidelor utilizat frecvent. Odată administrat, aproximativ 40-70% din acest preparat circulă sub formă conjugată cu proteinele sangvine. Aceste proteine pot disocia insulina *detemir* (insulina cu termen lung de acțiune) de la situsurile de legare cu proteinele transportatoare. Prin urmare, fracția liberă a insulinei va crește, iar efectul farmacologic al insulinei va surveni mai rapid, cauzând o hipoglicemie. Claritromicina este și un inhibitor al CYP3A4, iar repaglinida este metabolizată de CYP3A4. Chiar și dozele mici de claritromicină pot crește concentrația plasmatică a repaglinidei. Această concentrație plasmatică crescută poate duce la hipoglicemie severă, din care cauză administrarea lor concomitentă trebuie evitată. La fel, claritromicina inhibă și Proteina C în peretele intestinal, ceea ce duce la creșterea concentrației sulfonilureelor în plasmă cu inducerea unei hipoglicemii severe. Au fost raportate cazuri de hipoglicemie ocazională după administrarea macrolidelor (claritromicina) împreună cu biguanidele (metformina) sau cu tiazolidindionele (pioglitazona), ceea ce nu interzice utilizarea lor concomitentă, doar că impune o monitorizare mai strictă a glucozei în sânge [28].

Preparatele antimicotice, îndeosebi inhibitorii 1,3- β -D glucan sintetazei (micafungina) au fost raportate ca preparate inductoare ale hipoglicemiei, mai ales la pacienții cu diabet zaharat tip 1, mecanismul rămânând necunoscut. Totuși, se consideră că hipoglicemia apărută la administrarea micafunginei se explică prin inhibarea transportorului 1 de sodiu-glucoză în mucoasa intestinală. Astfel, la pacienții cu diabet zaharat tip 1, care administrează insulina și, după anumite recomandări, li se asociază și micafungina, trebuie micșorată doza de insulină [35, 39, 44, 46, 47].

Ca preparate care induc hipoglicemie au fost raportate **antidepresivele**, îndeosebi, inhibitorii recaptării serotoninei, precum sertralina și fluoxetina, care pot induce hipoglicemia atât la persoanele diabetice, cât și nondiabetice, deși la acestea din urmă hipoglicemia apare mai rar [35, 39, 44]. Mecanismul hipoglicemiei se explică prin creșterea sensibilității receptorilor la insulină, în același timp, medicamentele intră în competiție cu preparatele sulfonilureice în metabolismul mediat de citocromul P₄₅₀. În vederea evitării apariției hipoglicemiei se impune o ajustare a dozelor de insulină, precum și a medicamentelor antidiabetice orale, cum ar fi metformina, glibenclamida etc. În cazul apariției hipoglicemiei ca urmare a administrării antidepresivelor la persoanele nondiabetice se recomandă de întrerupt administrarea medicamentului [6, 25, 26, 35, 39].

Discuții

Rezultatele prezentate sugerează o gamă largă de medicamente, nu doar cele specifice tratamentului diabetului, care pot induce hipoglicemie, fiecare cu mecanisme și efecte variate.

În ciuda beneficiilor clinice, utilizarea *beta-blocantelor* este adesea evitată de către medici din cauza efectelor metabolice negative percepute [18]. La pacienții diabetici, mascarea simptomelor hipoglicemiei de către *beta-blocante* poate complica gestionarea glicemiei, făcând necesară monitorizarea frecventă a nivelului de glucoză din sânge și o alimentație constantă pentru a preveni episoadele hipoglicemice [30]. De asemenea, se recomandă utilizarea *beta-blocantelor cardioselective*, deoarece acestea au un impact mai redus asupra simptomelor hipoglicemiei comparativ cu cele cardioneselective, reducând astfel riscul de complicații la pacienții diabetici [30]. Administrarea *antiinflamatoarelor nesteroidiene* poate prezenta un risc crescut de hipoglicemie, mai ales la pacienții diabetici care utilizează sulfonilureice. Mecanismul hipoglicemiei indus de acești agenți nu este pe deplin elucidat, dar poate include inhibarea gluconeogenezei și creșterea utilizării glucozei la nivel periferic. La administrarea indometacinei și fenamafilor riscul de hipoglicemie este mai mare, de aceea utilizarea acestora la pacienții diabetici ar trebui monitorizată îndeaproape. Ajustarea dozelor de medicamente antidiabetice poate fi necesară pentru a preveni episoadele de hipoglicemie severă [35, 36, 38].

Fluorochinolonele sunt recunoscute pentru potențialul lor de a induce hipoglicemie, însă mecanismele exacte nu sunt pe deplin înțelese. Blocarea canalelor de potasiu sensibile la ATP din celulele pancreatice, sugerată ca mecanism principal, nu explică în totalitate variabilitatea răspunsului individual la aceste medicamente. Această variabilitate subliniază necesitatea de a monitoriza îndeaproape pacienții care primesc fluorochinolone, în special cei cu factori de risc pentru hipoglicemie. În cazul *co-trimoxazolului*, riscul de hipoglicemie este mai mare la pacienții cu insuficiență renală. Acest lucru evidențiază importanța ajustării dozelor și a unei monitorizări riguroase a glicemiei la pacienții vulnerabili. Inhibarea izoenzimelor CYP2C8 și CYP2C9 de către componentele *co-trimoxazolului* sugerează necesitatea unei prudențe sporite atunci când acest medicament este utilizat concomitent cu hipoglicemiantele orale. Studiile suplimentare sunt necesare pentru a clarifica în ce măsură fiecare componentă contribuie la riscul de hipoglicemie, dar datele actuale sugerează o asociere semnificativă cu sulfametoxazolul.

Tabelul 1

Medicamentele din diverse grupe ce pot induce hipoglicemie

Grupa farmacologică	Medicamentele	Mecanismele posibile ale hipoglicemiei	Utilizarea clinică a medicamentelor
Inhibitorii enzimei de conversie [7, 20, 33, 34]	Enalapril Lizinopril Ramipril Captopril Fosinopril	Cresc indirect sensibilitatea pentru insulină prin creșterea kininelor circulante, ceea ce duce la o vasodilatare în mușchii scheletici și creșterea utilizării glucozei; scade gluconeogeneza în ficat.	Hipertensiune arterială, insuficiență cardiacă etc.
Beta-adrenoblocan-tele [8, 18, 32]	Neselective: Propranolol Nadolol Sotalol Timolol Cardioselective: Bisoprolol Atenolol Acebutolol Nebivolol Metoprolol Esmolol Betaxolol	Beta-blocantele neselective, acționând pe beta 2-receptorii din ficat, inhibă glicogenoliza și gluconeogeneza, teoretic crescând riscul evenimentelor hipoglicemice. În plus, feții născuți de la mame ce urmau tratament cu β -blocante prezintă risc crescut de hipoglicemie.	Angină pectorală, hipertensiune, sindromul coronarian acut, infarct acut de miocard, insuficiență cardiacă.
Fluorochinolonele [5, 16, 42]	Ciprofloxacina Levofloxacina Moxifloxacina Norfloxacina Ofloxacina	Cauza este neclară, dar există ipoteza că fluorochinolonele blochează canalele de potasiu sensibile la adenosină trifosfat din celulele <i>Beta</i> - pancreatice, ceea ce, la rândul său, duce la o creștere a eliberării insulinei.	Infecții ale tractului urinar, bronșite bacteriene, gonoree, pneumonii comunitare, pielonefrite, infecții cutanate, tuberculoză etc.
Derivații acidului salicilic [30, 36]	Acid acetilsalicilic Salicilamida, Metilsalicilat	Crește secreția de insulină. Acest mecanism pare să fie mediat de inhibarea sintezei prostaglandinelor.	Profilaxia trombozelor, tuberculoza (acid aminosalicilic) etc.
Antiinflamatoarele nesteroidiene [38]	Indometacina Ibuprofen Acidul flufenamic	Crește secreția de insulină sau reduce clearance-ul acesteia, crește utilizarea glucozei la periferie și reduce gluconeogeneza în ficat.	Afecțiuni inflamatorii (artrite, poliartrita reumatoidă, inflamații posttraumatice, otite etc.), în stările febrile și durerile de intensitate ușoară până la moderată.
Inhibitor al 1,3- β -D glucan sintetazei [31]	Micafungina	Scade semnificativ nivelurile de glucoză din sânge prin inhibarea expresiei transportorului de sodiu-glucoză 1 (SGLT1) în mucoasa intestinală.	Infecții cu fungi
Aloe vera [2]	Aloe vera	Crește nivelul insulinei plasmatic.	Afecțiuni cronice ale tractului gastrointestinal (pentru profilaxia acutizării ulcerului gastric și duodenal).
Macrolide [28]	Claritromicină	Disociază insulina de pe albumine (doar la utilizarea concomitentă cu insulina <i>detemir</i> , ce se leagă de proteinele plasmatic în proporție de 98%).	Pneumonii comunitare, ulcer gastric, difterie, faringită, endocardite bacteriene etc.
Tetracicline, generația 2 [29]	Doxiciclină	Probabil, poate crește sensibilitatea la insulină, posedă hepatotoxicitate directă, inhibă degradarea insulinei în ficat, precum și inhibarea glicogenolizei.	Infecții bacteriene gram negative, gram pozitive și atipice.
Sulfanilamide [11, 37]	Trimetoprim-sulfametoxazol (cotrimoxazol)	Mecanismul posibil este asemănarea structurală dintre sulfametoxazol și sulfoniluree. Se presupune că sulfametoxazolul crește secreția de insulină și peptidă C.	Tratarea infecțiilor tractului urinar, sinuzita necomplicată și bronșita cronică, pneumonia cu <i>Pneumocystis carinii</i> (PCP).

Utilizarea *inhibitorilor enzimei de conversie* (IEC), în special a captoprilului, în tratamentul pacienților diabetici este asociată cu un risc crescut de hipoglicemie, care poate fi atribuit unor mecanisme complexe, cum ar fi creșterea nivelului de bradikinină și inhibarea sintezei hepatice a glucozei [7, 30]. Acest lucru sugerează că monitorizarea glicemiei este esențială în cazul pacienților care utilizează IEC, mai ales în combinație cu medicamente antidiabetice precum glimepirida [7, 30]. De asemenea, *sartanii* au fost implicați în creșterea riscului de hipoglicemie atunci când sunt administrați împreună cu insulina, subliniind necesitatea monitorizării atente a glicemiei [30]. *Aloe Vera*, deși considerată un supliment natural, poate avea efecte semnificative asupra glicemiei. Atât *sartanii*, cât și *Aloe Vera* au efecte variabile asupra glicemiei. *Sartanii* pot interacționa cu insulinoaterapia, în timp ce *Aloe Vera* poate reduce necesarul de insulină, impunând monitorizarea atentă a glicemiei [2, 30]. Similar, utilizarea *pentamidinei*, deși mai puțin frecventă din cauza potențialului său hipoglicemiant, evidențiază importanța monitorizării și ajustării tratamentului în funcție de răspunsul glicemic al pacientului. Asemenea *pentamidinei* și *tetraciclina* demonstrează variabilitate în inducerea hipoglicemiei, cu mecanisme care includ creșterea secreției de insulină și inhibarea glicogenolizei. În mod similar, *macrolidele* și *preparatele antimicotice*, cum ar fi *micafungina*, pot influența glicemia prin mecanisme variate, inclusiv inhibarea transportorilor de sodiu-glucoză și interacțiuni cu alte medicamente [29, 35, 39]. *Claritromicina*, un antibiotic macrolid, poate provoca hipoglicemie prin interacțiuni cu alte medicamente antidiabetice, iar *micafungina* poate induce hipoglicemie în contextul diabetului zaharat tip 1 [28, 35, 39, 44, 46, 47]. Menționăm că hipoglicemia cauzată de *preparatele antimicotice*, *pentamidină* și *tetraciclina* este mai rar întâlnită, dar importantă de recunoscut. *Antidepresivele*, în special inhibitorii recaptării serotoninei, au fost raportate ca inducând hipoglicemie prin mecanisme care includ creșterea sensibilității receptorilor la insulină și competiția cu preparatele sulfonilureice. Aceasta subliniază necesitatea de a ajusta tratamentele antidiabetice pentru a preveni hipoglicemia, mai ales în cazul persoanelor nondiabetice care pot experimenta efecte adverse [6, 25, 26, 35, 39].

În baza celor expuse mai sus, au fost determinate următoarele grupe medicamentoase și medicamente concrete cu efect hipoglicemiant, altele decât cele antidiabetice (vezi tab.1).

Concluzii

1. Sunt raportate multiple cazuri în care medicamente non-antidiabetice utilizate în mod obișnuit cauzează sau contribuie la hipoglicemia indusă de

medicamente, chiar și la persoanele fără diabet. Cel mai frecvent implicați în aceste stări sunt următorii agenți farmacologici: beta-blocantele, fluorochinolonele, inhibitorii enzimei de conversie, salicilații.

2. Deși hipoglicemia indusă medicamentos are o evoluție preponderent ușoară, totuși ar putea pune în pericol viața și duce la spitalizări crescute, costuri excesive și rate semnificative de mortalitate, în special la pacienții cu diabet zaharat.

3. Cunoașterea și înțelegerea mecanismelor responsabile pentru scăderea nivelurilor serice ale glucozei va permite evaluarea interacțiunilor medicamentoase și a efectelor adverse și, în cele din urmă, implementarea unor terapii mai individualizate, raționale și sigure pentru pacienți.

Declarație de conflict de interese:

Autorii nu au niciun conflict de interese.

Bibliografie

1. „Conștientizează riscul, asumă-ți responsabilitatea” – genericul Zilei mondiale a diabetului.” ANSP. ©2023 [citat 15.05.2024]. Disponibil la: <https://ansp.md/constientizeaza-riscul-asuma-ti-responsabilitatea-genericul-zilei-mondiale-a-diabetului/>.
2. AKIRA, Y., HEGAZY, S. et. al. Possible Hypoglycemic Effect of Aloe Vera L. High Molecular Weight Fractions on Type 2 Diabetic Patients. In: *Saudi Pharmaceutical Journal*. 2009, nr. 17, pp. 209–15.
3. AMIEL, S. et al. Hypoglycaemia, Cardiovascular Disease, and Mortality in Diabetes: Epidemiology, Pathogenesis, and Management. In: *The Lancet. Diabetes & Endocrinology*. 2019, nr. 7(5), pp. 385–96.
4. AMIEL, S. A., SHERWIN, R. S., SIMONSON, D. et. al. Effect of Intensive Insulin Therapy on Glycemic Thresholds for Counterregulatory Hormone Release. In: *Diabetes*. 1988, nr. 37(7), pp. 901–7.
5. ASPINALL, S. L., CHESTER, B. G., RONG, J. et. al. Severe Dysglycemia with the Fluoroquinolones: A Class Effect? In: *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2009, nr. 49(3), pp. 402–8.
6. BACINSCHI, N., BACINSCHI, A., BACINSCHI-GHEORGHITA, S. Antidiabeticele orale: noi abordări în diabetul zaharat tip 2. În: *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*. Chișinău. 2018, nr. 4(78), pp. 61–68. ISSN 1729-8687.
7. BERNE, C. Metabolic effects of ACE inhibitors. In: *J Intern Med Suppl*. 1991; nr. 735, pp. 119-25. PMID: 2043220.
8. CARNOVALE, C. et al. Beta-Blocker-Associated Hypoglycaemia: New Insights from a Real-World Pharmacovigilance Study. In: *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2021, nr. 87(8), pp. 3320–31.
9. CHIANU, M. Efectul Diabetogen al Medicamentelor. În: *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*. Chișinău. 2019, nr. 81, pp. 54–58.
10. CHOUDHARY, M., KOCHLAR, A., SANGHA, J. Hypoglycemic and hypolipidemic effect of Aloe vera L. in non-insulin dependent diabetics. In: *J Food Sci Technol*. 2014, nr. Jan;51(1), pp. 90-6. PMID: 24426052.

11. CHUNJIANG, W., FANG, W., LI, Z., SUN, L. Clinical Features, Risk Factors, Diagnosis, and Treatment of Trimethoprim-Sulphamethoxazole-Induced Hypoglycemia. In: *Front. Endocrinol.* 2023, nr. Feb., vol. 14
12. CHURCH, T. J., STUART, T. H. Treatment Approach to Patients with Severe Insulin Resistance. In: *Clinical Diabetes: A Publication of the American Diabetes Association.* 2016, nr. 34(2), pp. 97–104.
13. CIESLAK, J., ADEERA, L., BEAULIEU, M. Management of Patients with Diabetes in the Intensive Care Unit. In: *Critical Care Nephrology (third edition) Elsevier.* 2019, pp. 1293–1296.e2.
14. *Clinical Decision Support Solutions.* [citat 06.03.2024]. Disponibil: <http://www.micromedex.com/products/hcs>.
15. Effects of Intensive Glucose Lowering in Type 2 Diabetes. In: *The New England Journal of Medicine.* 2008, nr. 358(24), pp. 2545–59.
16. EL GHANDOUR, S., SAMI, T. A. Dysglycemia Associated with Quinolones. In: *Primary Care Diabetes.* 2015, nr. 9(3), pp. 168–71.
17. CONRAD, E., KRAMER, C. K., ZINMAN, B., RETNAKARAN, R. Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonist and Basal Insulin Combination Treatment for the Management of Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. In: *Lancet.* 2014, nr. 384(9961), pp. 2228–34.
18. FONSECA, V. A. Effects of β -Blockers on Glucose and Lipid Metabolism. In: *Current Medical Research and Opinion.* 2010, nr. 26(3), pp. 615–29.
19. FROTHINGHAM, R. Glucose Homeostasis Abnormalities Associated with Use of Gatifloxacin. In: *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America.* 2005, nr. 41(9), pp. 1269–76.
20. GHADA, E., TECHATHAVEEWAT, P. Simple Reason for Hypoglycemia: ACE Inhibitor-Induced Severe Recurrent Hypoglycemia in a Nondiabetic Patient. In: *Cureus.* 2019, nr. 11(8).
21. GHICAVÎI, V., BACINSCHI, N., CHIRIAC, T. Farmacoterapia inofensivă și calitativă deficientă. În: *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină.* Chișinău. 2022, nr. 2(93-S).
22. GHICAVÎI, V., CHIRIAC, T., CARACAȘ, A. Farmacologia clinică – bază reală a farmacoterapiei eficiente și inofensive. În: *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină.* Chișinău. 2021, nr. 4(91).
23. GHICAVÎI, V., CHIRIAC, T., STRATU, E. Când medicamentele obișnuite devin periculoase sau sunt ineficiente? În: *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină.* Chișinău. 2022, nr. 1(92).
24. GHICAVÎI, V., POGONEA, I., STRATU, E., CHIRIAC, T. Tratament medicamentos pervertit și/sau ineficient [Perverted and/or Inefficient Drug Treatment]. În: *Arta Medica.* Chișinău. 2022, nr. 83(2), pp. 47–57.
25. GHICAVÎI, V., STRATU, E., GHICAVÎI, V., POGONEA, I. Medicamentele – baza farmacoterapiei raționale. *Tipografia Centrală.* Chișinău. 2013. P.XX
26. Health Policy Tracking Service, A Service of Thomson Reuters/West. In: *Healthcare Information. Issue Brief (Health Policy Tracking Service),* 2011, nr. January, pp. 1–47.
27. HENDERSON, J. N., ALLEN, K. V., DEARY, I. J., FRIER, B. M. Hypoglycaemia in Insulin-treated Type 2 Diabetes: Frequency, Symptoms and Impaired Awareness. In: *Diabetic Medicine: A Journal of the British Diabetic Association.* 2003, nr. 20(12), pp. 1016–21.
28. JOÃO, S., CATARINA, I., MAFALDA, M., LUÍS, L., DOLORES, P., HÉLDER, S., JOÃO, J. de Castro. Hypoglycaemia Due to Drug Interaction with Clarithromycin. In: *Endocrine Abstracts.* 2015, nr. 37, EP488. DOI: 10.1530/endoabs.37.EP488
29. IJETE, E., MOUSTAFA, H., EBO, D. et. al. Uncommon Side Effect of a Common Drug: Doxycycline Induced Hypoglycaemia. In: *Endocrine Abstracts.* Nr. May 2022, nr. 81P, P347. <https://doi.org/10.1530/endoabs.81.p347>.
30. MAYS, H. V., STEPHEN, M. S. Drug-Induced Glucose Alterations Part 1: Drug-Induced Hypoglycemia. In: *Diabetes Spectrum.* 2011, nr. 24, pp. 171–77.
31. MORKOS, M., NENSEY, N., ANILA, K. B. Micafungin-Induced Hypoglycemia in a Patient With Type 1 Diabetes: A Case Report and Review of Literature. In: *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2019, nr. 104(4), pp. 981–84.
32. MILLS, G. A., HORN, J. R. B-Blockers and Glucose Control. In: *Drug Intelligence & Clinical Pharmacy.* 1985, nr. 19(4), pp. 246–51.
33. MOORE, N., KREFT-JAIS, C., HARAMBURU, F. et. al. Reports of Hypoglycaemia Associated with the Use of ACE Inhibitors and Other Drugs: A Case/Non-case Study in the French Pharmacovigilance System Database. In: *British Journal of Clinical Pharmacology.* 1997, nr. 44(5), pp. 513–18.
34. MORRIS, A. D., BOYLE, D. I., MCMAHON, A. D. et. al. ACE Inhibitor Use Is Associated with Hospitalization for Severe Hypoglycemia in Patients with Diabetes. DARTS/MEMO Collaboration. Diabetes Audit and Research in Tayside, Scotland. Medicines Monitoring Unit. In: *Diabetes Care.* 1997, nr. 20(9), pp. 1363–67.
35. MURAD, H. M., et. al. Drug-Induced Hypoglycemia: A Systematic Review. In: *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2009, nr. 94(3), pp. 741–45.
36. RASCHKE, R., ARNOLD-CAPELL, P. A., RICHESON, R., CURRY S. C. Refractory Hypoglycemia Secondary to Topical Salicylate Intoxication. In: *Archives of Internal Medicine.* 1991, nr. 151(3), pp. 591–93.
37. ROUSTIT, M., BLONDEL, E., VILLIER, C. et.al. Symptomatic Hypoglycemia Associated with Trimethoprim/Sulfamethoxazole and Repaglinide in a Diabetic Patient. In: *The Annals of Pharmacotherapy.* 2010, nr. 44(4), pp. 764–67.
38. SADEQ, O. JARBAWI, M. The effect of indomethacin on glucose serum. The effect of indomethacin on glucose serum. In: *Impact: International Journal of Research in Applied.* 2017, nr. 5, pp. 1–8.
39. SELTZER, H. S. Drug-Induced Hypoglycemia. A Review of 1418 Cases. In: *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America.* 1989, nr. 18(1), pp. 163–83.
40. SHARIFF, A., SATHVIKBELAGODU, S., HANARAMI, B., et al. Frequency and Predisposing Factors for Drug-Induced Hypoglycemia in Patients with Type-2 Diabetes Mellitus. In: *Journal of Research in Pharmacy Practice.* 2019, nr. 8(2), pp. 64.
41. SHEEN, Y. J., WAYNE, H. H. S. Association between Hypoglycemia and Dementia in Patients with Type 2 Diabetes. In: *Diabetes Research and Clinical Practice.* 2016, nr. 116(June), pp. 279–87.
42. SHEREEN, D., ALSHAER, L. Recurrent Ciprofloxacin Induced Hypoglycemia in a Non-Diabetic Patient: A

- Case Report. In: *World Journal Pharmacology*. 2023, nr. 12(2), pp. 12–17.
43. SYCHEV, D. A., OTDELENOV, V. A., KRASNOVA, N. M., ILYINA, E. S. Polypragmasy: A Clinical Pharmacologist's View. In: *Terapevticheskii Arkhiv*. 2016, nr. 88(12), pp. 94–102.
44. VANDENBERGHE, F., et al. Impact of Drugs on Hypoglycaemia in Hospitalised Patients. In: *European Journal of Hospital Pharmacy. Science and Practice*. 2019, nr. 26(4), pp. 199–204.
45. VARGHESE, P., GLEASON, V., SOROKIN, R. et. al. Hypoglycemia in Hospitalized Patients Treated with Antihyperglycemic Agents. In: *Journal of Hospital Medicine: An Official Publication of the Society of Hospital Medicine*. 2007, nr. 2(4), pp. 234–40.
46. WEXLER, D. J., MEIGS, J. B., CAGLIERO, E., NATHAN, D. M. GRANT, R. W. Prevalence of Hyper- and Hypoglycemia among Inpatients with Diabetes. In: *Diabetes Care*. 2007, nr. 30(2), pp. 367–69.
47. WHITE, J. R., CAMPBELL, R. K. Dangerous and Common Drug Interactions in Patients with Diabetes Mellitus. In: *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. 2000, nr. 29(4), pp. 789–802.
48. ZAGARIA, M.A.E. Avoiding Drug-Induced Hypoglycemia in the Older Adult. In: *US Pharm*. 2019, nr. 44(10), pp. 4-8.
49. ZAMMITT, N. N., FRIER, B. M. Hypoglycemia in Type 2 Diabetes. In: *Diabetes Care*. 2005, nr. 28(12), pp. 2948–61.

Ina Pogonea, conferențiar universitar,
Catedra farmacologie și farmacologie clinică,
IP USMF Nicolae Testemițanu
tel: 069185387,
e-mail: ina.pogonea@usmf.md