

TEŠTINĖS MEDICINOS STUDIJOS

Hipoglikemijos priežastys, diagnostika ir gydymas

Dalia Adukauskienė, Jurgita Blauzdytė¹

Kauno medicinos universitetas Intensyviosios terapijos klinika, ¹Kauno medicinos universitetas

Raktažodžiai: gliukozė, hipoglikemija, insulinas, gliukagonas, insulinoma, cukrinis diabetas.

Santrauka. Hipoglikemijos diagnostika ir gydymas – tai aktuali problema, nes nuo gliukozės, t. y. pagrindinio energijos šaltinio, priklauso centrinės nervų sistemos veikla. Gliukozės homeostazė – tai dinamiškai sinchronizuota sąveika tarp veiksnių, kurie veikia per nervų sistemą ir kraują. Pirminiai gliukoreguliuojantys organai – tai kasa, kepenys, antinksčiai, hipofizė, o gliukozės homeostazėje dalyvauja insulinas, gliukagonas, katecholaminai, gliukokortikoidai ir augimo hormonai. Hipoglikemija gali vystytis dėl bet kurio gliukoreguliacinio organo ligos ir normalios gliukozės homeostazės sutrikimo. Hipoglikemijos klinika labai įvairi. Autonominiai simptomai: prakaitavimas, padidėjęs širdies susitraukimų dažnis, alkio pojūtis, drebulys ir neuroglikopeniniai simptomai: nuovargis, sumišimas, elgesio pokyčiai, koordinacijos sutrikimai, pasunkėjusi kalba, mieguistumas. Nėra nei vieno specifinio požymio, būdingo tik hipoglikemijai, todėl dažnai hipoglikemiją reikia diferencijuoti su neurologiniais, psichiatriniais ir kardiovaskuliniais sutrikimais. Šiame apžvalginiame straipsnyje apibendrinami duomenys apie hipoglikemijos priežastis, kliniką, diagnostiką ir gydymą.

Įvadas

Centrinės nervų sistemos (CNS) pagrindinis energijos šaltinis yra gliukozė, išskyrus ilgalaikį badavimą, kai energijos poreikiams CNS tenkinti gali būti naudojami ketonai (1–4). Hipoglikemijai būdingi neuroglikopeniniai simptomai: nuovargis, elgesio pokyčiai, koordinacijos sutrikimas, mieguistumas, sąmonės sutrikimas, galvos skausmas, atminties sutrikimas, traukuliai, koma – pasireiškia dėl gliukozės kiekio sumažėjimo CNS (1, 2, 4, 5). Gliukozės kiekis kraujyje, sukeliantis šiuos simptomus, kiekvienam žmogui yra labai individualus, todėl nors hipoglikemija – tai būseną, kai gliukozės kiekis kraujyje mažesnis nei 3,33 mmol/l (50 mg/dl), klinikinė reakcija į ją esti skirtinga (1–3, 5–7).

Gliukozės homeostazėje didelės įtakos turi kasa, nes joje esančios β -ląstelės išskiria insuliną, kuris tiesiogiai mažina gliukozės kiekį kraujyje. Gliukozė yra pagrindinis insulino sekrecijos stimulatorius. Didėjant gliukozės kiekiui kraujyje, skatinamas insulino išsiskyrimas (1–4, 8).

Kasoje esančios α -ląstelės išskiria gliukagoną – tai gliukoneogenezę ir glikogenolizę skatinantis hormonas. Jo poveikis – priešingas insulinui, todėl didėja gliukozės kiekis kraujyje. Glikogenolizės būdu

gliukagonas užtikrina trumpalaikį gliukozės poreikį organizmui. Esant ilgalaikiam poreikiui, gliukoneogenezės būdu gliukagonas skatina gliukozės sintezę iš riebalų ir baltymų. Gliukagono atsipalaidavimą skatina cirkuliuojančio insulino padidėjimas, aminorūgščių kraujyje pagausėjimas, gliukozės kiekio kraujyje sumažėjimas, badavimas, fizinis krūvis, simpatinės nervų sistemos stimuliacija (2, 3, 8–10). Taigi normalų gliukozės kiekį sveikame organizme palaiko insulino ir gliukagono santykis (2–4).

Augimo hormoną (somatotropiną), kuris yra svarbus gliukozės homeostazėje, gamina hipofizė. Jis skatina gliukoneogenezę, slopina glikolizę ir didina glikogeno kiekį kepenų, raumenų ląstelėse bei slopina gliukozės sunaudojimą raumenų ir riebalų ląstelėse (2, 3, 7).

Epinefriną išskiria antinksčių šerdinė dalis. Jis didina gliukozės kiekį kraujyje, stimuliuodamas jos gamybą kepenyse (glikogenolizę ir gliukoneogenezę) bei mažindamas gliukozės sunaudojimą. Epinefrinas kasoje ląstelėse stimuliuoja α -adrenoreceptorius ir taip slopina insulino išsiskyrimą, o veikdamas β -adrenoreceptorius, didina gliukagono išsiskyrimą. Skeleto raumenyse epinefrinas veikia β -adrenoreceptorius ir skatina glikolizę, kurios metu susidarę laktatai ir alaninas

naudojami gliukoneogenezės metu, taip pat slopina gliukozės pernašą raumenyse (2, 3).

Gliukozės kiekio kraujyje reguliacijai yra svarbios simpatinė ir parasimpatinė nervų sistemos. Aktyvinant simpatinę nervų sistemą, mažėja glikogeno atsargos kepenyse ir didėja gliukozės gamyba. Stimuliuojant parasimpatinę nervų sistemą, didėja glikogeno atsargos kepenyse ir mažėja gliukozės atsipalaidavimas (2).

Gliukozės homeostazė – tai sudėtinga sąveika tarp veiksmų, kurie veikia per nervų sistemą ir kraują. Pirminiai gliukoreguliuojantys organai: kasa, kepenys, antinksčiai, hipofizė. Sąveikoje dalyvauja insulinas, gliukagonas, katecholaminai, gliukokortikoidai ir augimo hormonai. Hipoglikemija gali vystytis dėl bet kurio gliukoreguliacinio organo ligos ir normalios gliukozės homeostazės sutrikimo (1–3, 8, 10, 11).

Priežastys

Hipoglikemija gali būti 1) reaktyvioji, 2) pankreatinės kilmės, 3) sukelta vaistų ir toksinų.

Reaktyvioji hipoglikemija yra: 1) dėl alimentarinių priežasčių, 2) ankstyvosios cukrinio diabeto fazės, 3) idiopatinė (3–5, 7).

Alimentarinė hipoglikemija gali vystytis pacientams po dalinės ar visiškos gastrektomijos, gastrojejunostomijos, pilioroplastikos, stemplės rezekcijos, vagotomijos. Hipoglikemija būna praėjus 2–4 val. po valgio. Tai susiję su greita skrandžio turinio evakuacija bei padėjusiu insulino išskyrimu (2, 3, 7).

Reaktyvioji hipoglikemija tarp 3 ir 5 val. pavalgis gali būti *sergant II tipo cuktiniu diabetu*. Taip esti dėl nepakankamo pradinio insulino išskyrimo (hiperglikemija), po kurio vėliau būna insulino sekrecijos perteklius, kaip reakcija į pirminę hiperglikemiją. Simptomai neryškūs ir trumpalaikiai, praeina per 15–20 min. Dažnai šeimos anamnezėje cukrinis diabetas (2, 3, 4, 12).

Idiopatinė hipoglikemija dažniausiai nustatoma pacientams, kuriems dėl silpnumo, drebulio, prakaitavimo, nerimo atliekamas 6 val. gliukozės tolerancijos testas esti normalus. Jiems hipoglikemija išsivysto be aiškių priežasčių. Įprastai ji esti tarp 2 ir 4 val. po valgio dėl gliukozės metabolizmo sutrikimo tarp maitinimosi ir alkio fazių (2, 3, 12).

Pankreatinės kilmės hipoglikemija dažniausiai rodo organinį pažeidimą. Jos priežastys gali būti: 1) kasos patologija (insulinoma, dauginė endokrininė I tipo neoplazija) (2, 4, 7); 2) ekstrapankreatinės neoplazmos (kepenų, skrandžio, antinksčių karcinoma, mezenchiminiai navikai, limfoma, mielioma bei navikų metastazės kepenyse) (2, 3, 7); 3) hormonų

trūkumas, atsiradęs dėl hipopituitarizmo bei hipotalaminio nepakankamumo, antinksčių nepakankamumo, hipotiroidizmo, adrenalektomijos (2, 7); 4) kitų organų ir sistemų patologijos (sunkios kepenų ligos, širdies ydos, inkstų funkcijos nepakankamumas, ūminis kvėpavimo funkcijos nepakankamumas) (3, 7); 5) įgimtos metabolizmo anomalijos (glikogeno kaupimo sutrikimai, galaktozemija, gliukoneogenezės sutrikimai, mitochondrinės beta oksidacijos sutrikimai (7, 9); 6) kitos priežastys (3, 4, 7).

Insulinoma sukelia hipoglikemiją dėl insulino hipersekrecijos. Ji dažniausiai diagnozuojama 30–70 metų moterims (17). Jaunesnio amžiaus žmonėms dažniau diagnozuojama **dauginė endokrininė I tipo neoplazija** (3, 14). 80 proc. atvejų insulinoma maža, viena ir nemaligninė, lokalizuota kasoje. 10 proc. pacientų navikas dauginis, susijęs su daugine endokrinine neoplazija. Likę 10 proc. – tai metastatinė maligninė insulinoma (4, 14). 99 proc. atvejų insulinoma lokalizuojasi kasoje. Dažnai tokiems pacientams klaidingai diagnozuojamos psichikos, nervų, širdies ir kraujagyslių sukeltos ligos (2–5, 7, 14).

Ekstrapankreatinės neoplazmos taip pat gali sukelti hipoglikemiją (3, 7). Jų sukeltos hipoglikemijos patogenezė aiškinama įvairiai. Tai siejama su gausiu gliukozės vartojimu, gliukoneogenezės sumažėjimu dėl kacheksijos ir substratų naudojimo, pablogėjusia kepenų funkcija dėl metastazių, navikų išskiriamomis medžiagomis su insulino aktyvumu, arba gliukagono išskyrimo ir aktyvumo slopinimu (2, 3, 7). Dažniausiai hipoglikemiją sukelia mezenchiminiai navikai – fibrosarkomos, mezoteliomos. Tai lėtai augantys, todėl dažnai dideli piktybiniai navikai. Trečdalis mezenchiminių navikų yra retroperitoniniai, trečdalis – intraabdominaliniai ir trečdalis – intratorakaliniai. Hipoglikemiją gali sukelti ir epiteliniai bei endoteliniai navikai – plaučių, krūties, inkstų, kiaušidžių, virškinamojo trakto. Dažniausiai hipoglikemiją sukelia šie epiteliniai navikai: kepenų karcinoma, karcinoidas, adrenokortikalinės neoplazmos (4, 15). Kepenų karcinoma greit progresuoja, o hipoglikemija esti kaip ligos baigties požymis. Adrenokortikalinės neoplazmos dažnai piktybinės ir didelės. Karcinoido lokalizacija įvairi, jis lėtai auga ir gamina daug biologiškai aktyvių medžiagų ir sukelia hipoglikemiją (2, 5, 7).

Hipoglikemiją gali sukelti gliukozės homeostazėje dalyvaujančių **hormonų nepakankamumas**. Nors katecholaminų trūkumas hipoglikemijos nesukelia, ji pasireiškia dėl gliukagono, gliukokortikoidų ar augimo hormono trūkumo. Gliukagono nepakankamumas – reta hipoglikemijos priežastis, dažniau tai susiję su pirminiu ar antriniu antinksčių nepakankamumu, ypač

su pastaruoju (hipopituitarizmas) dėl kartu pasireiškiančio gliukokortikoidų ir augimo hormono nepakankamumo. Jeigu nėra kitų hipofizės hormonų trūkumo, vien augimo hormono trūkumas sukelia hipoglikemiją. Skydliaukės hormonų trūkumas taip pat pasireiškia hipoglikemija (2–4).

Sunkios **kepenų ligos**, kai pažeista 80–85 proc. kepenų, dėl pablogėjusios glikogenolizės bei gliukoneogenezės gali sukelti hipoglikemiją (2–4, 7). Kepenų ligos, sukeliančios hipoglikemiją – tai ūminė kepenų nekrozė, ūminis virusinis ar toksinis hepatitas, cholangitas, biliarinė obstrukcija. Hipoglikemija esti ir nėščiųjų riebalinių kepenų sindromo dalis, ji susijusi su HELLP sindromu bei preeklampsija, todėl visoms nėščiosioms tris paskutinius nėštumo mėnesius būtina tirti gliukozę kraujyje trečiame nėštumo trimestre. Lėtinės kepenų ligos retai sukelia hipoglikemiją. Jei vystosi kepenų nepakankamumas, atsiradus hipoglikemijai, ištinka koma, todėl hepatinė encefalopatija kaip komos priežastis, gali maskuoti hipoglikemiją, kaip tikrąją komos priežastį (2, 4, 16).

Sunkios **inkstų ir širdies ligos** retai yra pagrindinė hipoglikemijos priežastis. Dažniausiai tai siejama su bloga mityba, malabsorbcija (sumažėja glikogeno atsargos), vaistų metabolizmo pakitimais (dėl inkstų funkcijos pakitimų ilgesnis vaistų pašalinimas iš organizmo), kepenų nepakankamumu, hemodializėmis (naudojant mažai gliukozės turintį dializatą), ūminiu kvėpavimo funkcijos nepakankamumu (dėl hipoksemijos slopinama gliukoneogenezė) (3, 4).

Igintos metabolizmo anomalijos gali sukelti hipoglikemiją dėl įvairių genetinių defektų. Glikogeno kaupimo sutrikimai, sukeliančios hipoglikemiją – tai I tipo glikogenozė arba Girkės liga, dėl pakitusios gliukozės ir fosfatazės, susikaupia didelis glikogeno kiekis, III tipo glikogenozė, kai trūksta amilo-1,6-gliukozidazės, VI tipo arba Herso liga, esant fosforilazės trūkumui, bei VIII tipo dėl fosforilazės kinazės trūkumo. Galaktozemijos atveju hipoglikemija vystosi dėl galaktozės-1-fosfato uridililtransferazės genetinio defekto, o esant galaktozemijai – dėl galaktokinazės ir uridindifosfato-gliukozės epimerazės trūkumo. Gliukoneogenezės sutrikimai, mitochondrinės beta oksidacijos sutrikimai (karnitino trūkumas, mažas kepenų karnitin-palmitoiltransferazės aktyvumas) taip pat gali sukelti hipoglikemiją (2, 7).

Įvairios kitos priežastys, susijusios su hipoglikemija – tai sepsis (dažniausiai vyresniems pacientams, dėl gliukageno, epinefrino, augimo hormono, kortizolio sekrecijos bei simpatinės nervų sistemos aktyvacijos), nervinė anoreksija (gliukoneogenezės nepakankamumas dėl riebalų ir baltymų atsargų išnaudojimo),

parenterinė mityba, sunkus sekinantis fizinis krūvis, autoimuninės ligos (antiinsulininių antikūnų sukelta hipoglikemija dažniausiai būna sergant šiomis autoimuninėmis ligomis: Greivso liga, reumatoidiniu artritu, polimiozitu, sisteminė raudonąja vilklige; insulino receptorių antikūnų sukelta hipoglikemija dėl agonistinio jų poveikio insulino receptoriams dažniausiai siejama su sklerodermija, pirmine biliarine ciroze, imunitine trombocitopenine purpura, Hashimoto tiroiditu, sisteminė raudonąja vilklige bei Hodgkino limfoma); artifaktinė hipoglikemija (leukemija, policitemija dėl didesnio gliukozės kiekio sunaudojimo) (2, 3, 7, 15, 16).

Vaistų ir toksinų sukelta hipoglikemija vystosi dėl insulino, *sulfonylurea* preparatų perdozavimo, rečiau dėl salicilatų, paracetamolio, haloperidolio, beta adrenoblokatorių, dizopiramido, pentamidino (1, 4, 5, 15–18), alkoholio, nuodingų grybų, kurie sukelia kepenų nepakankamumą, vartojimo (3–5, 7, 19). Visgi sukelta hipoglikemija beveik visada siejama su vaistų vartojimu. Vaikams iki dvejų metų hipoglikemiją dažniausiai sukelia salicilatai (dėl insulino sekrecijos stimuliavimo), per kitus aštuonerius metus – alkoholis (slopinama gliukoneogenezė), 11–30 metų žmonėms du trečdalius hipoglikemijos komų sukelia *sulfonylurea* ar insulinas (tiesiogiai mažina gliukozės kiekį kraujyje), iš kurių pusę sudaro jaunos savižudės moterys, tarp 30–50 metų žmonių – alkoholis arba kartu su insulinu, vyresnių nei 60 metų – *sulfonylurea* preparatai (4, 15).

Dažniausia hipoglikemijos priežastis – **insulino perdozavimas** sergant cukriniu diabetu (1, 2, 20). Hipoglikemija išsivysto dėl dozavimo klaidų, intensyvaus fizinio krūvio, emocijų, vėlyvo valgymo, alkoholinių gėrimų vartojimo, negausaus angliavandenių kiekio maisto racione, sutrikusios insulino rezorbcijos iš poodžio, kitų kartu su insulinu vartojamų vaistų (beta adrenoblokatorių) bei inkstų ir kepenų ligų. Gliukagonas – pagrindinis hormonas, apsaugantis nuo hipoglikemijos. Esant gliukagono nepakankamumui, gliukozės kiekio normalizavimuisi svarbus epinefrinas. Jo išsiskyrimo sumažėjimas dėl adrenerginės neuropatijos ar β -adrenoblokatorių vartojimo didina hipoglikemijos riziką. Gliukagono nepakankamumas per penkerius ligos metus išsivysto visiems pacientams, sergantiems cukriniu diabetu (1, 2, 3). Kortizolis ir augimo hormonas reaguoja į hipoglikemiją negreitai, per keletą valandų, tačiau svarbūs gliukozės kiekiu reguliacijai kraujyje (3, 12, 17).

Naktinė hipoglikemija sunkiai diagnozuojama kliniškai ir dažniausiai susijusi su ilgai veikiančio insulino naudojimu vieną kartą per dieną (19, 22). Anksti

rytą gliukozės kiekis kraujyje gali būti jau normalus nepaisant naktinės hipoglikemijos, arba net padidėjęs, dėl to toliau didinama insulino dozė ir progresuoja simptomai. Jo gydymas – insulino dozės sumažinimas ir angliavandenių vartojimas vėlai vakare hipoglikemijos prevencijai (3, 19).

Sulfonylurea preparatai – geriamieji hipoglikemizuojantys vaistai. Pirmos kartos: chlorpropamidas, tolbutamidas, acetoheksamidas, tolazamidas; antros kartos: gliburidas ir glipizidas. Pastarųjų hipoglikeminis poveikis stipresnis (2, 3). Visi šie vaistai stimuliuoja kasą išskirti insuliną mažėjant gliukozės sunaudojimui kepenyse. Šie vaistai vartojami lengvam II tipo cukriniam diabetui gydyti (2, 17, 20). *Sulfonylurea* vaistų veikimą sustiprina alkoholis, salicilatai, sulfonamidai, bis-hidroksikumarinas, fenilbutazonas. Dažniausiai hipoglikemiją sukeliantis *sulfonylurea* preparatas chlorpropamidas (3, 12, 23).

Alkoholio sukelta hipoglikemija randasi prastos mitybos pacientams arba tiems, kurie nevalgę vartoja alkoholinius gėrimus. Hipoglikemijos koma ar prekoma ištinka 2–10 val. po alkoholinių gėrimų vartojimo. Hipoglikemiją sukelia alkoholis, metabolizmo metu nuslopina gliukoneogenezę, todėl pacientams, sergantiems lėtiniu alkoholizmu, sumažėjus kepenų glikogeno atsargoms, vystosi hipoglikemijos koma. Diagnozuojant šios kilmės hipoglikemiją, alkoholio kvapo gali ir nebūti. Atlikus laboratorinius kraujo tyrimus, randamas sumažėjęs gliukozės kiekis, padidėjęs alkoholio kiekis, ketonurija be gliukozurijos, nedidelė acidozė (5, 7).

Klinika. Hipoglikemijos klinika labai įvairi. Kai kuriems ligoniams net esant didelio laipsnio hipoglikemijai, simptomų nebūna (5, 13). Kadangi gliukozė yra pagrindinis smegenų energijos šaltinis, tai, atsiradus hipoglikemijai, vyrauja neurologinė ir psichikos disfunkcija, neuroglikopeniniai ir autonominiai simptomai, rodantys gliukozės kiekio kraujyje mažėjimą. Todėl hipoglikemijos sukeltus simptomus galima suskirstyti į autonominius ir neuroglikopeninius simptomus bei kitus, kurie nepriskiriami šioms dviem simptomų grupėms (1, 2, 5, 7, 20, 23, 24).

Autonominiai simptomai: prakaitavimas, alkio pojūtis, padidėjęs širdies susitraukimų dažnis, drebulys, nerimas (1, 2, 5, 7, 20, 25). Autonominiai simptomai pasireiškia dėl autonominės nervų sistemos aktyvacijos (1, 5). Hipoglikemija aktyvina visus tris autonominės nervų sistemos komponentus: antinksčių šerdinę dalį, simpatinius ir parasimpatinius nervus (1, 5). Autonominius simptomus sukelia norepinefrino atsipalaidavimas iš simpatinio adrenerginio pogauglinio neurono, acetilcholino atsipalaidavimas iš cholinero-

ginio simpatinio pogauglinio neurono ir epinefrino atsipalaidavimas iš antinksčių šerdinės dalies (5, 25). Keletą autonominių simptomų, kaip drebulį, tachikardiją, nerimą sukelia adrenerginė sistemos aktyvacija (katecholaminų išsiskyrimas), kitus simptomus, kaip prakaitavimą, alkį, parasteziją, sukelia cholinerginės sistemos aktyvacijos (1, 5, 7, 25).

Neuroglikopeniniai simptomai: galvos svaigimas, silpnumas, dėmesio koncentracijos sutrikimai, elgesio pokyčiai (nuotaikų kaita, irzlumas, agresyvumas, sumišimas, nepastovumas), nuovargis, pažinimo sutrikimas, parastezijos, dvejinimasis akyse, kalbos sutrikimas, mieguistumas, sąmonės aptemimas, koma (1, 2, 5, 7, 20, 24, 25). Neuroglikopeniniai simptomai pasireiškia dėl sumažėjusios gliukozės koncentracijos centrinėje nervų sistemoje (1, 2, 5, 7, 23).

Kiti simptomai: galvos skausmas, pykinimas, vėmimas (5, 7, 20).

Ilgai užsitęsusi sunki hipoglikemija gali sukelti galvos nervų paralyžių, parastezijas, tranzitorinę hemiplegiją, negrįžtamąjį smegenų pažeidimą. Diplopija, traukuliai, decerebrinis paralyžius ir kiti neurologiniai simptomai, nesant neuronų pažeidimo, praeina vartojant gliukozę (1, 7, 24).

Diagnostika. Hipoglikemijos diagnostikai, kaip ir daugeliui ligų, svarbu tiksliai ir išsamiai surinkti anamnezę (cukrinis diabetas šeimoje, anksčiau buvusi hipoglikemija, navikinės ligos) bei tinkamai įvertinti klininius simptomus. Diagnozė nustatoma padarius laboratorinius tyrimus. Dažniausiai kraujyje randamas sumažėjęs gliukozės kiekis (<3,3 mmol/l arba <50 mg/dl), tačiau, esant tranzitorinei hipoglikemijai, kiekis gali būti jau normalus (1, 3, 5, 7, 24, 25). Tuomet informatyvus stuburo smegenų skysčio gliukozės tyrimas, nes gliukozės normalizavimasis vėluoja 4–6 val. palyginus su kraujo gliukozės kiekiu (9).

Gliukozės kiekiai plazmoje nustatyti būtina visiems pacientams, ištiktiems komos, atsiradus traukuliams, jutimų sutrikimams, perdozavus vaistų, esant alkoholio kvapui, pacientams, sergantiems cukriniu diabetu (9).

Įtarus reaktyvią hipoglikemiją, reikia atlikti 6 val. gliukozės tolerancijos testą. Jai būdingas gliukozės kiekio kraujyje sumažėjimas iki 6 val. hipoglikemijos nuo gliukozės pavartojimo, dažniausiai – praėjus kelioms valandoms po valgio (vėlyvas rytas ar popietė). Kritinis laikas – tarp 2 ir 4 val. po valgio. Diagnozė pagrįsta nenormalia reakcija į 6 val. gliukozės tolerancijos testą (2, 3, 16).

Insulinomos diagnozę patvirtina hiperinsulinemija. Atsiradus simptomams, dažniausiai diagnostikai pakanka, kad pacientas nevalgytų 24 val., rečiau – 72

val. Insulino inhibitorių testas taip pat informatyvus. Nustatomas ir imunoreaktyviojo insulino ir gliukozės santykis. Insulino kiekis neatspindi gliukozės kiekio kraujyje (3, 5, 7).

Remiantis laboratorinių tyrimų duomenimis, galima nustatyti priežastį, sukėlusią hipoglikemiją (pav.) (7). Tam atliekami šie tyrimai: insulino kiekio nustatymas kraujyje, C peptido ir proinsulino kiekis kraujyje (3, 7, 10). Esant neuroglikopeniniams simptomams ir nustačius, kad gliukozės kiekis kraujyje mažiau kaip 3,3 mmol/l, turėtų būti nustatomas insulino, C peptido ir proinsulino kiekis kraujyje. Jei hipoglikemija atsirado dėl insulino perdozavimo, sergant cukriniu diabetu, tuomet bus padidėjęs insulino bei sumažėjęs C peptido kiekis kraujyje.

Nustačius sumažėjusį insulino ir C peptido kiekį, reikia nustatyti augimo hormono ir beta hidroksibutirato kiekį kraujyje. Jei pastarojo daugiau kaip 600 $\mu\text{mol/l}$, o augimo hormono mažai, tai hipoglikemiją sukėlė hipopituitarizmas. Jeigu augimo hormono yra daug, tai hipoglikemiją sukėlė kitos endokrinologinės patologijos, toksinai ar įgimtos metabolinės ligos. Nustačius beta hidroksibutirato kiekį kraujyje didesni nei 600 $\mu\text{mol/l}$ ir padidėjusį augimo hormono kiekį kraujyje, tikėtina, kad hipoglikemiją sukėlė kepenų nepakankamumas, inkstų ligos ar badavimas. Esant sumažėjusiam augimo hormono kiekiui, nustatoma, kad hipoglikemiją sukėlė navikas, bet ne insulinomos (5, 7, 10). Jei nustatomas didelis insulino ir C peptido kiekis kraujyje bei sumažėjęs beta hidroksibutirato kiekis kraujyje, nustatomas vaistų kiekis kraujyje. Jei vaistų titras teigiamas, vadinasi, hipoglikemiją sukėlė *sulfonylurea* preparatai ar kiti paciento vartojami vaistai. Jei šių vaistų kraujyje nerandama, ieškoma antikūnų, kuriuos radus nustatoma, kad hipoglikemiją sukėlė antiinsulininiai antikūnai ar insulino receptorių antikūnai. Jei antikūnų kraujyje nerandama, vadinasi, hipoglikemiją sukėlė endogeninis hiperinsulinizmas ar insulinoma (7, 10).

Gydymas. Nustačius priežastį, kuri sukėlė hipoglikemiją, ją reikia šalinti. Pavyzdžiui, chirurginiu būdu insulinoma daugeliu atvejų yra išgydoma. Jei insulinomos šalinimas dėl kokių nors priežasčių atidedamas arba neįmanomas, rekomenduojama dieta, dažnai valgant lėtai pasisavinamų angliavandenių. Gerybiniais navikams gydyti gali būti skiriama diazoksidas su natriuretiniu diuretiku. Diazoksidas tiesiogiai slopina insulino atspalaidavimą iš kasos beta ląstelių ir pasižymi ekstrapankreatiniu hiperglikeminiu veikimu. Diuretikai apsaugo nuo edemų dėl diazoksido sukeltos natrio retencijos. Esant maligninei insulinomai, veiksmingiausias vaistas – streptozocinas (7, 11, 21).

Nustačius hipoglikemiją, svarbu laiku normalizuoti gliukozės kiekį kraujyje. Pagrindinė gydymo priemonė – intraveniniai ar geriamieji gliukozės tirpalai, gliukagonas ir hidrokortizonas (1–3).

Esant nežymiai hipoglikemijai ar perdozavus insulino, pacientai gali gydytis patys, išgerdami angliavandenių sulčių bei valgydami daug angliavandenių turinčio maisto. Pradinė gliukozės dozė turi būti 20 g, kuri kartojama po 15–20 min., jei gliukozės kiekis kraujyje nedidėja ar pradeda ryškėti hipoglikemijos simptomai. 20 g gliukozės, pavyzdžiui, yra dviejose stiklinėse apelsinų ar obuolių sulčių, 1–2 bananuose (1, 3, 6).

Reaktyvioji hipoglikemija koreguojama dieta, kai mažinamas insulino išskyrimas, pacientas turi vartoti mažiau angliavandenių, ypač lėtai pasisavinamų ir daugiau baltymų turinčio maisto (2, 6).

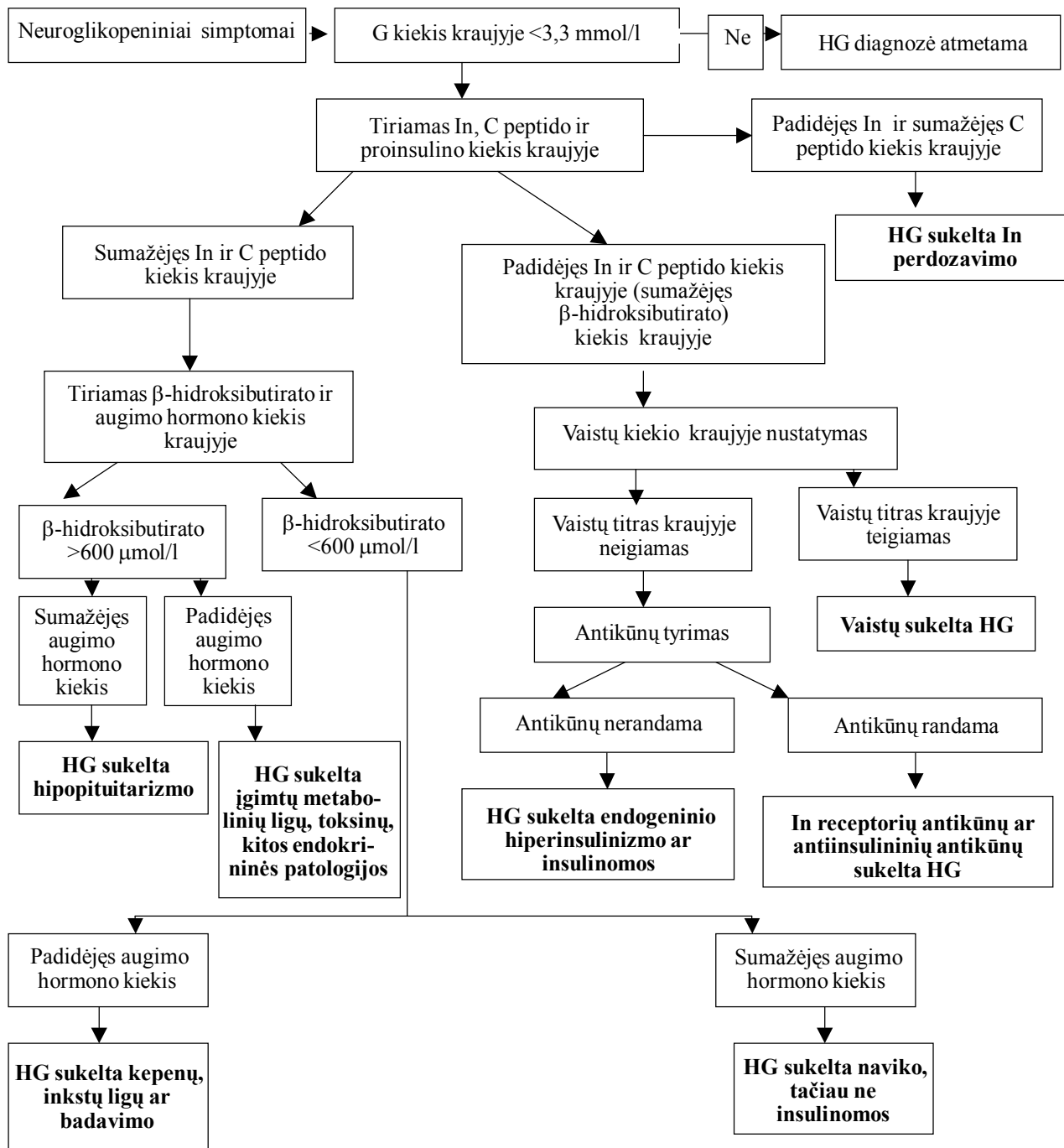
Į veną gliukozė vartojama esant sunkiai hipoglikemijai. Jei yra nežinomos kilmės koma arba koma ištiko sergantįjį diabetu, ligoniui pradžioje būtina skirti gliukozės 50 proc. injekciją 50 ml 50 proc. į veną, paėmus kraujo ištyrimui. Patvirtinus hipoglikemiją, tęsiamos gliukozės tirpalų 5, 10 ar 20 proc. infuzijos į veną. Gliukozės tirpalai lašinami 4–6 val. Jų skyrimo trukmė priklauso nuo hipoglikemijos priežasties. Svarbu per anksti nenutraukti gliukozės infuzijos, nes hipoglikemija vėl gali atsinaujinti (1, 12).

Infuzijų metu gliukozės kiekis kraujyje turi būti 5,55 mmol/l (100 mg/dl) ir didesnis. Gliukozės kiekis tikrinamas kas 2–3 val. Jei po pirmo litro gliukozės infuzijos nepasiseka pasiekti ir palaikyti normalaus gliukozės kiekio kraujyje, į kiekvieną vėliau skiriamą litrą gliukozės siūloma pridėti 100 mg hidrokortizono ir 1 mg gliukagono (21). Ženklas nutraukti gliukozės infuziją – tai nuolatinė hiperglikemija lašinant gliukozės 5 proc. tirpalą (1, 2).

Sulfonylurea grupės vaistų sukelta hipoglikemija yra atspari gydymui intravenine gliukoze, nes ši tik stimuliuoja insulino atspalaidavimą, kuris vėliau mažina gliukozės kiekį. Tokie ligoniai gydomi diazoksidu 300 mg lėta intravenine infuzija per 30 min., kuri kartojama kas 4 val. Gliukozės kiekis padidėja, o hipotenzijos nebūna (1–3).

Nervinės anoreksijos sukelta hipoglikemija, esant gliukoneogenezės nepakankamumui dėl riebalų ir baltymų atsargų sunaudojimo, gydoma dekstrozės 20 proc. tirpalais su hidrokortizonu (2, 6, 21).

Gliukagonas, vartojamas hipoglikemijai gydyti, veiksmingas ne visuomet. Jis didina gliukozės gamybą kepenyse, tik kai normalios glikogeno atsargos. Gliukagonas gali būti skiriamas į raumenis, po oda, į veną 0,5–2,0 mg doze, jo veikimas prasideda po 10–20 min.,



Pav. Hipoglikemijos diferencinės diagnostikos algoritmas

G – gliukozė, In – insulinas, HG – hipoglikemija.

gali būti kartojamas du kartus. Kadangi gliukagono skilimo pusperiodis kraujotakoje labai trumpas, skiriamas intraveniškai, naudotina nuolatinė infuzija. Deja, jis neveiksmingas esant alkoholinei hipoglikemijai, kai glikogeno atsargos išnaudotos. Alkoholio sukelta hipoglikemija efektyviai gydoma intravenine gliukoze. Prieš tai, įtarus alkoholizmą, skiriama tiamino (1, 2, 6). Parenterinį gliukagoną dažniausiai vartoja

pacientai, kurie serga I tipo cukriniu diabetu (1, 2).

Išvados

Hipoglikemija gali būti reaktyvioji, pankreatinės kilmės, tačiau dažniausios priežastys yra vaistų (insulino, *sulfonylurea* preparatų ir kitų) perdozavimas bei toksinų (alkoholio, nuodingųjų grybų) poveikis. Hipoglikemijos diagnostikai svarbu klinikiniai reiškiniai:

neuroglikopeniniai ir neurologiniai simptomai, gliukozės kiekio kraujyje bei stuburo smegenų skystyje sumažėjimas. Nustatyti, kokia priežastis sukėlė hipoglikemiją, padeda insulino, C peptido, proinsulino, augimo hormono, β -hidroksibutirato kiekio nustaty-

mas kraujyje. Pagrindinis hipoglikemijos gydymo principas – laiku ir efektyviai normalizuoti gliukozės koncentraciją kraujyje. Tam skiriami intraveniniai ir geriamieji gliukozės tirpalai, gliukagonas, hidrokor-tizonas.

Causes, diagnosis, and treatment of hypoglycemia

Dalia Adukauskienė, Jurgita Blauzdytė¹

Clinic of Intensive Care, Kaunas University of Medicine,

¹*Kaunas University of Medicine, Lithuania*

Key words: glucose; hypoglycemia; insulin; glucagon; insulinoma; diabetes mellitus.

Summary: Diagnosis and treatment of hypoglycemia is an actual problem because glucose is the principal source of energy for central nervous system except permanent starvation when the ketone bodies are used by the central nervous system for energy. Glucose homeostasis depends on primary gluoregulatory organs – pancreas, liver, adrenal glands, and hypophysis. Insulin, glucagon, catecholamines, cortisol, and growth hormone take part in this interaction. Hypoglycemia can develop if there are disorders of gluoregulatory organs resulting in imbalance of normal glucose homeostasis. Hypoglycemia presents with autonomic symptoms – hunger, palpitations, tremor, sweating – and with neuroglycopenic symptoms – confusion, drowsiness, odd behavior, speech difficulties, incoordination. None of these symptoms is specific just to hypoglycemia. Frequently hypoglycemia has to be differentiated with neurologic, psychiatric, and cardiovascular disorders. In this article the causes, symptoms, diagnosis, and treatment of hypoglycemia are reviewed.

Correspondence to J. Blauzdytė, Kaunas University of Medicine, A. Mickevičiaus 9, 44307 Kaunas, Lithuania
E-mail: blauzdyte@one.lt

Literatūra

1. Cryer PE, Davis SN, Shamon H. Hypoglycemia in diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:1902-12.
2. Cryer PE. Glucose homeostasis and hypoglycemia. In: Larsen PR, Kronenberg, Melmed S, Polonsky KS, editors. *Endocrinology*. 10th ed. Philadelphia: W. B. Saunders; 2002. p. 1585-619.
3. Gerich JG. Hypoglycemia. In: DeGroot JL, Jameson LJ, Burger HG, Loriaux DL, Marshall JC, Odell WD, editors. *Endocrinology*. 4th ed. Philadelphia: W. B. Saunders; 2001. p. 921-41.
4. Karam HJ, Masharani U. Hypoglycemic disorders. In: Greenspan SF, Gardner GD, editors. *Basic & Clinical Endocrinology*. 7th ed. The McGraw-Hill Companies 2004; p. 747-65.
5. McAulay V, Deary IJ, Frier BM. Symptoms of hypoglycaemia in people with diabetes. *Diabet Med* 2001;18:690-705.
6. Cryer PE. The prevention and correction of hypoglycemia. In: Jefferson LS, Cherrington AD, editors. *Handbook of physiology: the endocrine pancreas and regulation of metabolism*. New York: Oxford Univ. Press; 2001. p. 1057-92.
7. Gama R, Teale JD, Marks V. Clinical and laboratory investigation of adult spontaneous hypoglycaemia. *J Clin Pathol* 2003;56:641-6.
8. Banarer S, McGregor VP, Cryer PhE. Intrailelet hyperinsulinemia prevents the glucagon response to hypoglycemia despite an intact autonomic response. *Diabetes* 2002;51(4):958-65.
9. Segel SA, Fanelli CG, Dence CS, Markham J, Videen TO, Paramore DS, Powers WJ, Cryer PE. Blood-to-brain glucose transport, cerebral glucose metabolism, and cerebral blood flow are not increased after hypoglycemia. *Diabetes* 2001;50: 1911-7.
10. DeRosa MR, Cryer PE. Hypoglycemia and the sympatho-adrenal system: neurogenic symptoms are largely the result of sympathetic neural, rather than adrenomedullary, activation. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004;287(1):E32-41.
11. Banarer S, McGregor VP, Cryer PE. Intrailelet hyperinsulinemia prevents the glucagon response to hypoglycemia despite an intact autonomic response. *Diabetes* 2002;51:958-65.
12. Ter Braak EW, Appelman AM, van de Laak ME, Stolk RP, van Haeften TW, Erkelens DW. Clinical characteristics of type 1 diabetic patients with and without severe hypoglycaemia. *diabetes care* 2000;23(10):1467-71.
13. Vignesh JP, Mohan V. Hypoglycaemia unawareness. *J Assoc Physicians India* 2004;52:727-32.
14. Juodelė L, Juozaitytė E, Žindžius A, Pundzius J. Dauginių endokrininių navikų sindromai. Pirmas tipas. (Multiple endocrine neoplasia syndroms. Type 1.) *Medicina (Kaunas)* 2004; 40(5):490-504.
15. Adukauskienė D. Hipoglikemija. (Hypoglycemia.) LITD Konferencijos medžiaga. Kaunas; 2002.
16. Titia M, Hans J, Frits R, Marcus J, Joost BL. Predisposing factors for hypoglycemia in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2006;34(1):96-101.
17. Zammit NN, Frier MB. Hypoglycemia in type 2 diabetes:

- pathophysiology, frequency and effects of different treatment modalities. *Diabetes Care* 2005;28:2948-61.
18. Reingardienė D, Lažauskas R. Apsinuodijimai salicilatais. (Acute salicylate poisoning.) *Medicina (Kaunas)* 2006;42(1): 79-83.
 19. McGowan K, Thomas W, Moran A. Spurious reporting of nocturnal hypoglycemia by CGMS in patients with tightly controlled type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2002;25:1499-503.
 20. Henderson JN, Allen KV, Deary IJ, Frier BM. Hypoglycaemia in insulin-treated type 2 diabetes: frequency, symptoms and impaired awareness. *Diabet Med* 2003;20:1016-21.
 21. McGregor VP, Banarar S, Cryer PE. Elevated endogenous cortisol reduces autonomic neuroendocrine and symptom responses to subsequent hypoglycemia. *Am J Physiol* 2002;282: 770-7.
 22. Ben-Ami H, Nagachandran P, Mendelson A, Edoute Y. Drug-induced hypoglycemic coma in 102 diabetic patients. *Arch Intern Med* 1999;159(3):281-4.
 23. Cryer PE. Hypoglycaemia: the limiting factor in the glycaemic management of type I and type II diabetes. *Diabetologia* 2002; 45:937-48.
 24. Roderick E, Frier BM. Hypoglycaemia and cognitive function. *Diabetes Obesity Metabol* 2005;7:493.
 25. Cryer PE. Symptoms of hypoglycemia, thresholds for their occurrence and hypoglycemia unawareness. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999;28:495.

Straipsnis gautas 2006 03 16, priimtas 2006 05 23
Received 16 March 2006, accepted 23 May 2006

Gydytojų dėmesiui

Pranešimai VVKT faksu apie pastebėtas nepageidaujamas reakcijas į vaistą nemokami.

Nemokamas fakso numeris: 8 800 20131

Pranešimo formą galima rasti internete VVKT puslapyje adresu

<http://www.vvkt.lt/IKTK/default.htm>