



# Hypoglycaemia in endocrine, diabetic, and internal diseases

**Dominika Rokicka<sup>1</sup>, Bogdan Marek<sup>2</sup>, Dariusz Kajdaniuk<sup>2</sup>, Marta Wróbel<sup>1</sup>, Aleksandra Szymborska-Kajane<sup>1</sup>, Monika Ogrodowczyk-Bobik<sup>3</sup>, Agata Urbanek<sup>3</sup>, Szymon Janyga<sup>3</sup>, Halina Borgiel-Marek<sup>4</sup>, Krzysztof Strojek<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Department of Internal Diseases, Diabetology, and Cardiometabolic Diseases, School of Medicine with the Division of Dentistry in Zabrze, Medical University of Silesia in Katowice, Zabrze, Poland

<sup>2</sup>Department of Pathophysiology and Endocrinology, School of Medicine with the Division of Dentistry in Zabrze, Medical University of Silesia, Katowice, Zabrze, Poland

<sup>3</sup>Department of Endocrinology and Diabetology, Provincial Specialist Hospital no. 3, Rybnik, Poland

<sup>4</sup>Department of Craniomaxillofacial and Oral Surgery, Medical University of Silesia in Katowice, Katowice, Poland

## Abstract

Hypoglycaemia is a decrease in blood glucose concentration below the physiological level. It occurs in healthy people and in people with various diseases with inadequate secretion of insulin by  $\beta$  cells, or deficiency of counterregulatory hormones secreted at the moment of hypoglycaemia. Hypoglycaemia is also associated with diabetes therapy, regardless of whether behavioural therapy, oral hypoglycaemic agents, or insulin are used. Distinguishing the causes of hypoglycaemia is the basis for taking appropriate therapeutic actions that protect patients against subsequent episodes of lowering blood glucose and complications caused by hypoglycaemia. (*Endokrynol Pol* 2019; 70 (3): 277–287)

**Key words:** hypoglycaemia; endocrine; diabetes

## Glucose metabolism

The main sources of energy in the human organism are carbohydrates and fats. They cover the energy requirements to a similar extent; however, carbohydrates are indispensable in the longer term due to their special metabolic characteristics [1, 2]. The correct carbohydrate metabolism depends on their availability (mainly glucose) in tissues. The human body has mechanisms that guarantee the maintenance of a proper blood glucose level. Homeostasis dysfunction, including abnormal hormonal function or inadequate delivery of carbohydrates, may result in hypoglycaemia or hyperglycaemia.

## The effect of hormones on carbohydrate metabolism

Each stage of glucose metabolism depends on the hormones that regulate its concentration in the blood. Meanwhile, serum glucose fluctuations are responsible for the precise, controlled, pulsed stimulation or inhibition of insulin secretion by the  $\beta$ -cell [2].

Under conditions of physiological blood glucose concentration, insulin secretion remains at a stable,

low level. Insulin secretion pulse takes place every 9–14 minutes [3]. In the case of a sudden increase of glucose in serum (e.g. after a meal),  $\beta$  cells produce and secrete insulin in large amounts, adequate for the current requirements of the body. This is a two-stage process. In the first stage, rapid secretion of insulin previously accumulated in the secretory granules takes place, the maximum insulin concentration is reached after about 3–5 minutes, and it decreases within 10 minutes [3]. When a high glucose level in blood is maintained insulin is secreted in the second stage, where it is both released from the endocrine granules and *de novo* synthesised. The secretion peak is reached after 2–3 hours. There is also a cephalic phase of insulin secretion in response to the sight, smell, and taste of food. This is mediated through the parasympathetic cholinergic innervation [4]. Insulin secretion is additionally stimulated by intestinal incretin hormones activated in the intestine upon food stimulus. These hormones include: gastric inhibitory peptide (GIP), glucagon-like peptide 1 (GLP-1), cholecystokinin, gastrin, and secretin [2]. Insulin inhibits hepatic glucose production (gluconeogenesis), inhibits glucagon production by pancreatic  $\alpha$  cells, and stimulates glucose transport to



Dr n. med. Marta Wróbel, Department of Internal Diseases, Diabetology, and Cardiometabolic Diseases, School of Medicine with the Division of Dentistry in Zabrze, Medical University of Silesia in Katowice, M. Curie-Skłodowskiej 9, 41-800 Zabrze, Poland, e-mail: wrubella@op.pl

myocytes and adipocytes by inducing GLUT-4 translocation from the membrane of specialised secretory vacuoles into the plasma membrane. In the situation of excessive stimulation of  $\beta$  cells or their hypertrophy caused, for example, by long-lasting hyperglycaemia, hyperinsulinism occurs, which significantly increases the risk of hypoglycaemia.

A decrease in blood glucose activates counterregulatory mechanisms. In healthy people, the first reaction of the body limiting further glucose lowering is the reduction of insulin secretion by  $\beta$  cells. This stage begins when the plasma glucose level remains within the physiological range of approximately 80 mg/dL (4.4 mmol/L) [5]. When the glucose level decreases to 68 mg/dL (3.8 mmol/L) glucagon is secreted from the secretory granules of  $\alpha$  cells [3, 5, 6]. The function of both  $\beta$  cells and  $\alpha$  cells is regulated through internal, paracrine, and neuronal mechanisms [7]. Besides the low glucose concentration, glucagon secretion is also influenced by the neuronostatin produced from the somatostatin preprohormone in the  $\alpha$  cells. Neuronostatin has the opposite effect on the  $\alpha$  cell than somatostatin, which reduces the secretion of glucagon [6, 8, 9].

In addition to insulin and glucagon, adrenal, thyroid, pituitary, and intestinal hormones as well as the nervous system are also responsible for stable glucose concentration in blood serum. In a healthy person, a decrease of glucose to about 68 mg/dL (3.8 mmol/L) results in the secretion of catecholamines from the adrenal medulla (adrenaline, noradrenaline) and noradrenaline in the peripheral sympathetic autonomic nervous system. Adrenaline and noradrenaline, by activation of  $\beta$ -adrenergic receptors in hepatocytes, first stimulate glycogenolysis (within 60 minutes) and then gluconeogenesis [10]. It seems that adrenaline also affects the lipolysis process, which provides delivery of substrates (glycerol and free fatty acids [FFA]) to the gluconeogenesis process [11]. Additionally, it inhibits insulin-dependent uptake of glucose by muscles and adipose tissue [2]. Adrenaline reduces insulin secretion while increasing the release of glucagon from the pancreatic islets [12]. It plays an important role, especially in glucagon deficiency situation [5, 12].

Other counterregulatory factors are activated along with the further decrease in glucose concentration. The secretion of growth hormone occurs at a blood glucose value of about 66 mg/dL (3.7 mmol/L) and cortisol at 58 mg/dL (3.2 mmol/L). The effect of growth hormone and cortisol in the case of decrease of blood glucose in serum is delayed. They do not play a direct role in the "treatment" of hypoglycaemia, but they affect metabolic processes in longer periods (hours). They stimulate lipolysis in adipose tissue, i.e. ketogenesis, to deliver the substrates (FFA, amino acids) to gluconeogenesis

processes in the liver. Growth hormone inhibits glucose transport into cells and glycolysis processes [2, 5, 12].

Stable blood glucose concentration ensures the delivery of the proper amount of carbohydrates to the brain cells. Glucose-sensitive neurons that were identified in the peripheral nervous system and brain (mainly in the hypothalamus and hindbrain) process information about local and peripheral glucose concentration, and then coordinate the appropriate neuroendocrine, autonomic response to hypoglycaemia in adrenal medulla, the anterior pituitary, and pancreas [12, 13].

Counterregulatory response to hypoglycaemia depends on the presence of comorbidities including diabetes, diseases of thyroid, adrenal glands, and pituitary. However, a disturbed counterregulatory reaction to hypoglycaemia was also observed in healthy subjects. Lower concentrations of glucagon, adrenaline, and growth hormone in response to hypoglycaemia were observed in healthy women compared to men and in older people [14, 15]. The time of the day may also affect the intensity of the counterregulatory response. This is due to the fact that the secretion of growth hormone and cortisol shows a circadian rhythm. The most noticeable increase in cortisol and adrenaline during hypoglycaemia is during the early night hours [16].

## Hypoglycemias

Hypoglycemias is defined as a reduction in blood glucose concentration below the physiological range. In healthy people glycaemic values below 54 mg/dL (3 mmol/L) are considered as hypoglycaemia. However, in the literature data, plasma glucose concentration values lower than 45 or 55 mg/dL (2.5–3.1 mmol/L) defining hypoglycaemia can be also found [17]. The Polish Diabetes Association, following international recommendations, defines hypoglycaemia in diabetic patients as a reduction in blood glucose below 70 mg/dL (3.9 mmol/L), regardless of the occurrence of clinical symptoms that may appear in some diabetic patients, especially with type 1 diabetes, at lower blood glucose only. The value below 54 mg/dL (3 mmol/L) should be considered as clinically significant hypoglycaemia [17, 18]. Hypoglycaemia may be accompanied by signs or symptoms, although in some patients, despite very low values of blood glucose, they may not be present. This situation is determined as hypoglycaemia unawareness. Usually it is an important complication of frequent episodes of hypoglycaemia [18].

Symptoms of hypoglycaemia can be divided into those related to the hormone release: glucagon, adrenaline (autonomic); and those related to insufficient supply of glucose to the brain (neuroglycopenic) [19] (Tab. I).

**Table I. Symptoms of hypoglycaemia**

Autonomic	Neuroglycopenic
Shaking hands	Difficulties in speaking, paraesthesia, movement impairment
Feeling hungry	Concentration disorders, cognitive impairment Irrational, unadjusted behaviour
Excessive sweating	Lack of cooperation and aggression, mood swings Vision impairment and double vision
Weakness	Frequent yawning and numbness around the mouth
Anxiety	Headache and dizziness, fatigue, irritability, or apathy and lethargy
Blurred vision	Confusion, disturbances of consciousness leading to coma (pre-coma, coma, and even death)
Pallor	Focal neurological symptoms, including transient hemiparesis
Nausea	Focal or generalised convulsions
Tachycardia	Persistent neurological defects in the case of prolonged hypoglycaemia (glycaemia < 27 mg/dl for over 6 hours)
Palpitations	
Chills	
Increase of systolic pressure	

## Management of hypoglycaemia

Treatment of hypoglycaemia includes symptomatic treatment and treatment aimed to eliminate its cause. In the case of conscious patients 15–20 g of glucose should be administered orally depending on the severity of hypoglycaemia. Blood glucose measurement is performed after 15–20 minutes. After this time, an increase in glucose concentration of 30–40 mg/dL should be expected [1]. In an unconscious patient or patient with consciousness disorders and swallowing difficulty, a rapid intravenous injection of 20% glucose solution (0.2 g/kg body weight) is performed followed by continuous infusion of 10% glucose at the rate needed to maintain normoglycaemia. If there is no access to the peripheral or central vein, an intramuscular or subcutaneous injection of 1 mg of glucagon should be performed and, despite the occurrence of nausea or vomiting as its side effects, simple carbohydrates should be administered orally upon regaining consciousness [18]. For some diseases that lead to hypoglycaemia it is necessary to maintain a continuous infusion of intravenous glucose until the cause is removed. The causative treatment depends on the type of disease that causes hypoglycaemia.

## Reactive hypoglycaemia

Reactive hypoglycaemia may occur both in healthy subjects and in the initial period of type 2 diabetes, even before the diagnosis of the disease. Delayed insulin secretion, which is an early symptom of a  $\beta$ -cell defect,

may cause hyperinsulinaemia after the end of postprandial hyperglycaemia and thus induce hypoglycaemia. A characteristic feature of reactive hypoglycaemia is its close connection with a meal — usually appearing 2–3 hours after its consumption. Oral glucose tolerance test with 75 g of glucose, with glycaemic measurements every 0.5 hours for 240 minutes, is helpful in differential diagnosis. The characteristic feature of reactive hypoglycaemia in the test is normal (< 140 mg/dL) or abnormal (< 200 mg/dL) glucose values in the 120<sup>th</sup> minute and its decrease to < 70 mg/dL in the subsequent measurements [19]. A higher incidence of reactive hypoglycaemia is observed in people who have been advised to notably reduce consumed calories in order to reduce body weight. In the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS), single cases of neuroglycopenia have even been observed in patients treated with diet alone [20]. Patients who experience reactive hypoglycaemia should be advised to start frequent consumption of small meals (5–6/day) with the elimination of simple carbohydrates [19].

## Hypoglycaemia in the treatment of diabetes

The decrease of serum glucose concentration may occur frequently in diabetic patients and is associated with the iatrogenic effect of the hypoglycaemic treatment. It has been observed that hypoglycaemia occurs both during the use of behavioural treatment only (a healthy diet, regular physical exercise), as well as during oral antidiabetic treatment with insulin [17, 20]. The most frequent hypoglycaemia is observed in the group of patients who use insulin-stimulating drugs and insulin therapy (Tab. II).

Low blood sugar deteriorates the metabolic control of diabetes. Because of the serious consequences of hypoglycaemia, the patient should be well educated on its prevention and on the correct behaviour when it occurs. Modification of insulin doses should always be based on the current glucose level, planned meals, and physical effort [22]. Patients should be informed about the possibility of reducing the dose of oral hypoglycaemic agents in the case of gastrointestinal disorders, fasting, or reduced food supply [23].

Aiming at the achievement of better glycaemic control and intensification of diabetes treatment is associated with a greater risk of hypoglycaemia [9]. In addition, a disturbance of counter-regulatory mechanisms occurs in patients with long-term diabetes, particularly type 1 or advanced type 2 diabetes. In some patients the syndrome of hypoglycaemia-associated autonomic failure (HAAF), insufficiency of the autonomic nervous system associated with hypoglycaemia

**Table II. Causes of hypoglycaemia in patients with diabetes [21]**

Causes of hypoglycaemia in patients with diabetes	
Dietary mistakes	Missing the meal after a bolus of insulin or taking the recommended oral dose of a hypoglycaemic drug
	Wrong assessment of the consumed amount of carbohydrate exchange units (CU) and protein–fat exchange units (PFU)
Errors in insulin therapy	Overdose of insulin in a bolus in regard to the meal
	Overlap of insulin boluses due to too frequent prandial boluses or corrective boluses
	Overdose of NPH insulin/long-acting analogue overnight
Physical effort	
Consumption of alcohol or other drugs	Lack of patient's control over the symptoms of hypoglycaemia
	Inhibition of glucose release from the liver due to the detoxification of alcohol
Change in insulin requirements due to disease states	Impaired renal and liver function
	Chronic diseases of the gastrointestinal tract (e.g. celiac disease, gastroparesis — stomach emptying disorder being a complication of diabetes)
	Acute gastrointestinal diseases (e.g. food poisoning) that hinders the absorption of consumed food
Change of insulin requirements due to hormonal changes	Hormonal disorders, e.g. of thyroid, adrenal glands
	Hormonal fluctuations depending on the menstrual cycle
	Pregnancy, menopause
Psychogenic eating disorders	Bulimia
	Anorexia

occurs. Physiological hypoglycaemia defence mechanisms, such as: decrease in insulin concentration and increase of glucagon and adrenaline, are disturbed in the majority of these patients. Impairment of the adrenergic system response occurs, which is manifested by abnormal counter-regulation and lack of perception of hypoglycaemia. First of all, due to exogenous insulin therapy, patients with diabetes treated with insulin do not experience a natural decrease of insulin concentration in response to hypoglycaemia. Secondly, the expected increase of glucagon secretion in response to hypoglycaemia may be significantly reduced, although glucagon secretion in response to stimuli other than hypoglycaemia remains normal [24, 25]. This is related to the loss of paracrine interaction between  $\alpha$  and  $\beta$  cells in the pancreatic islet. Finally, the release of adrenaline in response to a current glucose concentration is lowered and the glycaemic threshold

for its secretion is shifted. Thus, there is a situation of lack of adrenergic hypoglycaemic symptoms until the blood glucose level drops to the lowered threshold that triggers the secretion of adrenaline. This change does not seem to be related to structural abnormalities of the adrenal medulla because patients with adrenaline deficiency in hypoglycaemia have a normal adrenergic response during exercise, standing, or in response to a meal [26]. The change in the response of adrenaline to hypoglycaemia is most likely to be the result of previous hypoglycaemia episodes. Decreased adrenaline secretion is additionally dependent on the presence of autonomic neuropathy [12]. The reduced reaction of the sympathetic nervous system and consequently the lack of neurological warning symptoms determines the occurrence of hypoglycaemia unawareness. Both phenomena: disturbed counter-regulation and lack of perception of hypoglycaemia, are caused by iatrogenic recurrent hypoglycaemia episodes, and they also lead to recurrent hypoglycaemia episodes in the mechanism of a vicious circle [27].

## Hypoglycaemia in endocrinopathies

Endocrinopathies that cause hypoglycaemia are often underestimated or ignored by doctors diagnosing patients with decreases in serum glucose. Disorders in production of hormones responsible for the regulation of carbohydrate metabolism can be divided into two groups. The first group is associated with excessive insulin secretion by  $\beta$  cells, and the second with deficiency in counterregulatory hormones that are synthesised at the time of hypoglycaemia occurrence.

### Insulinoma

Insulinoma is the most commonly recognised neuro-endocrine hormonally active pancreatic tumour. It is extremely rarely located outside the pancreas (e.g. in the wall of the duodenum). It derives from  $\beta$  cells of the pancreatic islets. The most often it is a single tumour of a small size (diameter: below 2 cm). About 10% occur in multiple form, generally as a component of multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN 1) [28]. In more than 90% of patients it is benign. Tumour cells autonomously secrete excessive amounts of insulin and C-peptide, with no negative feedback from glucose concentration. The proinsulin is secreted much more rarely into the bloodstream. It results in hyperinsulinism and related recurrent hypoglycaemia. Symptoms of hypoglycaemia are seen most often on an empty stomach or after physical exercise. They can also occur shortly after eating or many hours after a meal.

Diagnosis of insulinoma is facilitated by the occurrence of the classic Whipple triad: clinical symptoms



of hypoglycaemia occur during fasting; they are accompanied by biochemical confirmation of hypoglycaemia; symptoms disappear after consumption of simple carbohydrates. In adults, the gold standard for insulinoma diagnosis is a 72-hour fasting test conducted in a hospital setting, during which the patient can only drink water. During the test, blood glucose is measured serially. When a patient develops symptoms of hypoglycaemia, blood should be drawn for insulin, C-peptide, and proinsulin assessment. Classically, insulinomas are diagnosed when clinical symptoms of hypoglycaemia occur during fasting test, accompanied by a decrease in plasma glucose  $\leq 40$  mg/dL (2.2 mmol/L), inadequately high insulin concentration  $\geq 6$  mU/L ( $\geq 36$  pmol/L), C peptide concentration  $> 0.6$  ng/mL, or proinsulin concentration  $\geq 2.5$  ng/mL (5 pmol/L) [28]. It should be noted that the criteria for diagnosing insulinoma are constantly changing and differ in individual diagnostic proposals or consensus reviews. The Endocrine Society (USA) proposed the following diagnostic criteria: signs and symptoms of hypoglycaemia, with plasma glucose below 55 mg/dL (3 mmol/L), insulin over 3.0  $\mu$ U/mL (18 pmol/L), peptide C above 0.6 ng/mL (0.2 nmol/L), or proinsulin above 5.0 pmol/L. In doubtful cases, the plasma  $\beta$ -hydroxybutyrate concentration below 2.7 mmol/L and an increase in plasma glucose above 25 mg/dL (1.4 mmol/L) after intravenous administration of glucagon indicates insulin-dependent hypoglycaemia. The use of the limit value of insulin concentration of 3  $\mu$ U/mL is supported by the results of a study that showed that if a greater value was used, 9% of patients with insulinoma would be omitted [29]. In practice, this means that the normal, referential insulin levels observed during hypoglycaemia indicate insulinoma (insulin concentration norm 2.6–24.9  $\mu$ U/mL). Such recommendations are consistent with the analysis of the body's physiological response during hypoglycaemia. Normally, with a significant decrease in blood glucose, insulin secretion is reduced by  $\beta$  cells below the values considered as the reference (insulin concentration is then very low or undetectable). In order to be able to recognise insulinoma, the influence of sulfonylurea, iatrogenic hypoglycaemia after insulin injection, evaluation of anti-insulin antibodies should be performed (normally they should not be present). The simultaneous determination of insulin and C-peptide concentrations is used for this purpose. In the case of iatrogenic insulin administration for the deliberate induction of hypoglycaemia, a high concentration of insulin at a low concentration of c-peptide is observed. Differentiation of iatrogenic administration of a sulphonylurea requires determination of the metabolite of the drug in the blood or urine.

**Table III. Diagnostic imaging of insulinoma using positron emission tomography/computed tomography (PET/CT)**

Radiotracer
$^{68}\text{Ga}$ -somatostatin analogue
$^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC
$^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE
$^{18}\text{F}$ -DOPA
$^{11}\text{C}$ -5-hydroxytryptophan
$^{18}\text{F}$ FDG (in fast-growing, aggressive tumours)

Diagnostic imaging of insulinoma starts with trans-abdominal ultrasonography, the sensitivity of which is unfortunately low for small tumours (ultrasound detects about 30% of primary lesions). Endoscopic (EUS) and intraoperative ultrasonography (IOUS) is significantly more sensitive (94–100%) [30, 31]. Imaging diagnostics also includes computed tomography (CT) with a contrast medium, magnetic resonance imaging (MRI). Not all insulinomas express somatostatin receptors (according to the literature, the frequency of expression of individual SSTR types in insulinoma varies from 39 to 69%). In the case of a negative result of other imaging examinations, positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) can be used (Tab. III) [30, 32, 33].

If PET technique is not available, the test using  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -labeled somatostatin analogues (SPECT/CT) is applicable. Due to the very high GLP-1 receptor expression, estimated at nearly 100%, in the case of a benign insulin tumour, scintigraphy with the use of labelled GLP-1 analogues may play an important role in the diagnosis [34, 35].

If no tumour is seen, selective arteriography or selective arterial calcium gluconate stimulation (ASVS) should be considered. The tumour can also be localised during surgery through intraoperative ultrasound or intraoperative radioisotope, radio-guided surgery (RGS) [28, 29]. Surgery is a method of choice in such cases [29] (Tab. IV).

To prepare patients for surgery or to gain biochemical control in the case of inoperable metastatic tumour, the following actions are recommended:

**Table IV. Surgical treatment of insulinoma [29]**

Insulinoma treatment with surgical methods
Laparoscopic tumour excision
Radical surgery with excision of tumour and possible metastases
EUS-guided ethanol ablation of the tumour
CT-guided radiofrequency ablation (RFA) of the tumour

EUS — endoscopic ultrasonography; CT — computed tomography

- eating frequent small meals;
- an intravenous infusion of glucose;
- diazoxide 50–300 mg orally, up to a maximum of 600 mg/day;
- hydrochlorothiazide 25 mg/day — prevents oedema, prevents hyperkalaemia, and enhances the hyperglycaemic effect of diazoxide;
- verapamil and phenytoin;
- corticosteroids — insulinoma resistant to treatment of hypoglycaemia;
- somatostatin analogues (octreotide and lanreotide) — in malignant insulinoma with confirmed expression of somatostatin receptors on tumour cells [29];
- radioisotope therapy with labelled somatostatin analogues (PRRT — peptide receptor radionuclide therapy) — malignant insulinoma [36];
- everolimus and sunitinib — treatment of malignant insulinoma [37, 38].

### *Nesidioblastosis*

When conducting localisation diagnostics in search of the cause of hypoglycaemia with hyperinsulinism, it should be remembered that in about 0.5–7% it is nesidioblastosis [39]. The term nesidioblastosis refers to the disseminated multifocal proliferation of islet cells originating from the epithelium of the pancreatic ducts [40]. The cause of nesidioblastosis in adults is still unclear. In some patients diagnosed with nesidioblastosis, a bariatric surgery was performed earlier, which suggests a possible reactive process based on GLP-1-induced proliferation of pancreatic islets. It is likely that the defect of  $\beta$  cells leading to their hyperplasia is revealed (especially in patients after Roux-en-Y gastric bypass bariatric surgery) [39].

Symptoms of hypoglycaemia in nesidioblastosis may occur after a prolonged period of fasting or during the postprandial period. Both clinical symptoms and laboratory tests can be the same in insulinoma as in nesidioblastosis. Treatment starts with diazoxide or octreotide. In the absence of effect, a partial and ultimately complete pancreatectomy is performed.

### *Congenital hyperinsulinism of infancy*

Congenital hyperinsulinism of infancy (CHI) is a heterogeneous group of disorders of insulin secretion by pancreatic  $\beta$  cells. In 50–80% of cases it is associated with mutations in single genes. In 20–50% of patients, the mutation of the gene responsible for the disease cannot be determined.  $\beta$  cells producing excessive amounts of insulin can be disseminated in the entire pancreas, when a diagnosis of diffuse form is made or located in one place — a focal form of the disorder. Hypoglycaemias with simultaneous hyperinsulinaemias usually appear immediately after birth, sometimes in older

children. In the youngest group, the diagnostic difficulties are posed by the symptoms of hypoglycaemia, which are non-specific and initially confused with other diseases, e.g. neurological or pulmonary diseases. Treatment starts with the use of diazoxide. In the absence of a positive reaction to the drug, a partial pancreatectomy is performed, and in the case of a diffuse CHI, octreotide and intensive nutritional treatment are included in the treatment, and only in the absence of improvement is complete pancreatectomy is performed [41].

One of the causes of congenital hyperinsulinism of infancy is hyperinsulinism–hyperammonaemia syndrome, in which a mutation in the mitochondrial gene of glutamate dehydrogenase (GDH) occurs. This enzyme is allosterically stimulated by leucine (a component of almost all protein foods) but inhibited by guanosine-5'-triphosphate (GTP). Physiologically, with the growth of GTP and adenosine-5'-triphosphate (ATP) within the  $\beta$ -cell resulting from glucose metabolism, ATP is not recovered from amino acids. In case of a mutation in the glutamate dehydrogenase gene, the enzyme becomes insensitive to the inhibitory effect of GTP. This leads to excessive production of ATP in the presence of leucine and glutamate and excessive secretion of insulin by the  $\beta$ -cell. A characteristic feature of this syndrome is the occurrence of fasting hypoglycaemia or hypoglycaemia after a meal with high protein content and high concentration of ammonia in the blood. To definitively confirm the hyperinsulinism-hyperammonaemia syndrome, an oral leucine tolerance test should be performed, consisting of consumption of 0.15 g leucine/kg of body weight after four-hour fasting and glucose and insulin levels determination at 0, 30, 60, 90, and 120 minutes. Patients with this syndrome will develop leucine-induced hypoglycaemia. Diazoxide is the treatment of choice for hyperinsulinism-hyperammonaemia syndrome [42, 43].

Among the genetically conditioned syndromes in which hyperinsulinaemic hypoglycaemia is a symptom is Beckwith-Wiedemann syndrome. It is a rare group of congenital disorders characterised by pre- and post-natal macrosomia, macroglossia, irregularities in the construction of the earlobes, abdominal wall defects, and an increased predisposition to embryonic cancers [44].

Hyperinsulinaemic hyperglycaemia may also be associated with insulin autoimmune syndrome (IAS), also known as Hirata disease, which is characterised by the presence of anti-endogenous insulin antibodies in patients without prior exposure to exogenous insulin. Other autoimmune diseases are often present. Almost half of the patients with IAS at the onset of the disease use drugs containing sulfhydryls in their structure: thiamazole or glutathione, interferon  $\alpha$ ,

captopril, diltiazem, isoniazid, imipenem, and often  $\alpha$ -lipoic acid (used to treat diabetic polyneuropathy). The exact mechanism of hypoglycaemia is not fully understood. It is believed that after meal, when physiologically insulin is secreted by  $\beta$  cells, anti-insulin antibodies circulating in the serum bind with endogenous insulin to form complexes while inhibiting its tissue effect. The occurring hyperglycaemia explains the higher values of glycated haemoglobin observed in patients with IAS. Then, due to the spontaneous process of dissociation of the insulin-antibody complex, there is a sudden increase in the serum insulin concentration, disproportionate to the current serum glucose level, and the occurrence of hypoglycaemic symptoms. Drugs containing sulfhydryl groups are likely to interact with the disulphide bond in the insulin molecule, increasing the immunogenicity of the insulin molecule, which induces the formation of anti-insulin antibodies. A characteristic feature of IAS is the presence of high levels of insulin in the blood (over 600 pmol/L [100 mIU/L]), unusual in other diseases with hyperinsulinaemic hypoglycaemia. In 80% of patients, autoimmune hypoglycaemic syndrome regresses spontaneously about 3–6 months after the time of diagnosis. The first primary method of IAS treatment is a proper diet: small, frequent meals, with the restriction of simple carbohydrates intake. Glucocorticoids are used in therapy, e.g. prednisone 30–60 mg/day. All potential drugs that may affect the production of anti-insulin antibodies should be discontinued. An additional therapeutic option is acarbose, decreasing carbohydrate absorption in the gastrointestinal tract, diazoxide, octreotide, and partial pancreatectomy, limiting the secretion of insulin or plasmapheresis (to reduce the concentration of antibodies) [45, 46].

### **Hypothyroidism**

Hypoglycaemia is a frequent symptom of many endocrine disorders in which the production of hormones acting against insulin is partially or completely impaired.

The most frequent disease in the population of patients reporting to endocrine clinics is hypothyroidism. In the course of hypothyroidism there are various biochemical changes in the body and changes in the nervous system that may contribute to the occurrence of hypoglycaemia. Hypothyroidism is associated with low growth hormone (GH) level and low cortisol response to insulin-induced hypoglycaemia. In hypothyroidism gluconeogenesis is reduced and glycogenolysis in skeletal muscles is impaired, which leads to a delayed increase in glucose level when hypoglycaemia occurs. In addition, other metabolic effects associated with thyroid

hormone deficiency such as impaired glucagon secretion, impaired effect of glucagon action on hepatocytes, and slower insulin clearance predispose to hypoglycaemia. In hypothyroidism, slower bowel peristalsis, slower emptying of the stomach, and slower venous flow within the portal system lead to reduced absorption of glucose in the gastrointestinal tract.

Knowledge of processes occurring in hypothyroidism has clinical implications, especially in patients treated for diabetes. People with diabetes who, despite using constant doses of drugs, eating the same meals, and having the same physical activity, develop hypoglycaemia should be diagnosed for hypothyroidism. Symptoms of hypoglycaemia may be nonspecific in them, and due to the weakening of counter-regulatory mechanisms, the return to normoglycaemia is slower.

Due to the high impact of thyroid hormone deficiency on the carbohydrate metabolism, treatment of patients with diabetes and hypothyroidism should be thought through and adapted to the needs of the body. Doses of hypoglycaemic agents, especially sulphonylurea and insulin, should be appropriately lowered and the dosage modified depending on the thyroid hormone level (higher doses of hypoglycaemic agents with a decrease in the concentration of TSH). Such regulation of drug doses should also be taken into account in the treatment of Graves' disease. After introduction of thyrostatics, when the body's response to treatment is fast, doses of hypoglycaemic agents should be quickly lowered [47].

### **Adrenal insufficiency**

Another endocrine disorder where hypoglycaemia occurs is adrenal insufficiency. It may be isolated primary adrenal insufficiency — Addison's disease, a component of autoimmune polyendocrine syndrome (APS), genetically conditioned diseases, or may have secondary background (secondary to pituitary, hypothalamus diseases, or chronic corticotherapy). The problems that appear in patients with adrenal insufficiency depend to a large extent on its cause, the age of the patient, and comorbidities. They do not always have the same severity, even within the same disease entity. Hypoglycaemia is one of the symptoms of adrenal insufficiency, but, like other symptoms, it may occur more or less frequently, and it may be more or less severe. Hypoglycaemia in adrenal insufficiency results from deficiency of cortisol, one of the counterregulatory hormones, which stimulates mainly gluconeogenesis, supplying the process with amino acids from protein breakdown, free fatty acids from lipolysis, and by reducing glucose utilisation by many cells, restores and maintains normal glucose serum concentration [48].

Physiologically, stress associated with hypoglycaemia induces secretion of ACTH and GH, and this in turn leads to the production of cortisol. It is postulated that counterregulatory mechanisms also include the release of CRH and vasopressin from the hypothalamus [49], as well as adrenergic stimulation. Recently, the clinical utility of the growth hormone-releasing peptide 2 (GHRP-2) has been demonstrated as a peptide that stimulates not only GH but also the secretion of ACTH. The mechanism by which GHRP-2 induces ACTH secretion is poorly defined. All this indicates that the counterregulatory response during hypoglycaemia is a very complex process, although not all of its elements have been fully understood [49].

The diagnostics of adrenal insufficiency includes the assessment of serum cortisol and ACTH [50, 51]. The causative treatment of hypoglycaemia due to adrenal insufficiency includes the supply of hydrocortisone. In the case of adrenal crisis and severe problems including prolonged hypoglycaemia exacerbating disturbance of consciousness, treatment starts with an intravenous injection of 100 mg of hydrocortisone. From the beginning, large volumes of fluids, mainly 0.9% NaCl and 10% glucose, are injected [51].

### ***Hypopituitarism and/or hypothalamic insufficiency***

Hypopituitarism and/or hypothalamic insufficiency is a relatively rare cause of hypoglycaemia. However, all diseases that lead to damage to both the hypothalamus and the pituitary gland can lead to hypoglycaemia, which may be severe [12, 52]. Acute pituitary failure in the course of Sheehan's syndrome may in fact be manifested by severe hypoglycaemia. As a result of the functional disorder of the hypothalamic-pituitary axis, an isolated deficiency of one hormone or multi-hormonal deficiencies may occur. A prerequisite for hypoglycaemia is the insufficiency of hormones that affect the carbohydrate metabolism. These include somatoliberin (growth hormone releasing hormone, GHRH) or growth hormone, corticoliberin (corticotropin-releasing hormone, CRH) or corticotropin (ACTH), vasopressin, which is the second after corticoliberin hypothalamic factor releasing ACTH from pituitary, thyroliberin (TRH), or thyrotropin (TSH). Disturbances in the functioning of the corticotropic and thyrotropic axis result in deficiencies of thyroxine and cortisol. The metabolic effects associated with the disorder of carbohydrate metabolism will therefore be the same as in the case of primary hypothyroidism and adrenal insufficiency. Lack of ACTH, and thus lack of cortisol, increases insulin sensitivity and reduces hepatic glucose production, which is responsible for the constant supply of glucose to cells in the interprandial period

and at night [53]. There have also been reports of severe hypoglycaemia in adults even with isolated growth hormone deficiency [26, 52]. It turns out that the lack of growth hormone in addition to impaired hepatic gluconeogenesis results in elevated fasting insulin levels [53].

### **Hypoglycaemia in cancer**

Some types of cancer cells produce insulin-like growth factor-II (IGF-II). IGF-II belongs to hormones with a homologous structure similar to proinsulin. Increasing free IGF II concentration causes hypoglycaemia through the activation of IGF I receptors or insulin receptors. Although IGF II has low affinity to insulin receptors (at least 100-fold lower than insulin), its high concentration may activate a high enough number of receptors to cause a biological action similar to insulin [54]. In addition, cytokines produced by tumour cells: interleukins 6 and 1 (IL-6, IL-1), and tumour necrosis factor (TNF) can cause hypoglycaemia and weight loss. Studies have shown that IL-1 may be responsible for increasing insulin concentrations [55]. In patients with advanced cancer, cancer-related cachexia and reduced glycogen resources may be an additional cause of hypoglycaemia. It has also been proven that tumour cells have altered glucose metabolism. It seems that even with limited access to oxygen, they have the ability to increase glucose uptake [55].

### **Hypoglycaemia in gastrointestinal system disease and kidney dysfunction**

The risk of hypoglycaemia is higher in patients with chronic kidney disease than in patients without kidney disorders, regardless of the coexistence of diabetes. The cause is impaired renal gluconeogenesis, which, under physiological conditions, can account for about 30% of total human gluconeogenesis [56]. Additionally, a reduction of insulin clearance by 30–40% and related hormone retention are observed. In patients with terminal renal insufficiency, the renal clearance of insulin is even more impaired. In patients with chronic renal insufficiency anorectic malnutrition also often occurs, which leads to a decrease of resources of glycogen that is physiologically stored mainly in muscles [57, 58]. Hypoglycaemia is also observed in intensive care units in patients in critical condition with acute renal failure [58].

Hypoglycaemia may occur in patients with impaired hepatic function. It is a typical example of hypoglycaemia with low insulin levels. About 70–90% of gluconeogenesis (hepatic glucose production) takes place in the liver [2, 56]. Glucose is stored in the liver in the form of



glycogen (gluconeogenesis) and is obtained from the glycogen in the glycogenolysis process. The supply of glycogen in the liver is sufficient to cover the basic requirements of the body for about 10–18 hours [2]. All the severe diseases (e.g. sepsis), drugs, and toxins that damage liver cells may cause low blood glucose values associated with impaired hepatic gluconeogenesis and glycogenolysis. The risk of hypoglycaemia is even higher in elderly persons, especially with low body weight, and in patients with anorexia nervosa with liver failure [59].

Decreases of glucose level may occur in gastrointestinal system diseases that cause malabsorption. Celiac disease is one of them. In response to gluten the cellular processes taking part in the inflammatory reaction in the small intestine are involved, which leads to the disappearance of the intestinal villi. The disease is often asymptomatic or poorly symptomatic; therefore, in many cases it is diagnosed many years after onset. The classic form of celiac disease is dominated by gastrointestinal symptoms. However, parenteral symptoms often dominate: dermatitis herpetiformis, anaemia, nervous system symptoms - depression, epilepsy, migraine, peripheral polyneuropathy, and muscle weakness, as well as tetany or puberty disorders in children. Causal treatment of celiac disease includes the use of a gluten-free diet [60].

The other diseases with malabsorption that may lead to hypoglycaemia include gastroparesis (stomach emptying disorder, a complication of diabetes) and acute gastrointestinal system diseases (e.g. food poisoning). Surgery of the gastrointestinal tract including bariatric procedures (the most common being Roux-en-Y type) predisposes to hypoglycaemia [39]. Fast, rapid stomach emptying after partial gastrectomy or gastric bypass causes over-stimulation of the vagus nerve and over-production of gastrointestinal  $\beta$  cell-stimulating hormones to secrete insulin, which leads to hyperinsulinism and subsequent hypoglycaemia [61]. Additionally, decreases of plasma glucose concentration are observed in patients with psychogenic eating disorders such as bulimia and anorexia.

### Rare genetically-conditioned causes of hypoglycaemia

In glycogen storage diseases (GSD, glycogenoses) hypoglycaemia is one of the basic symptoms. Genetically conditioned diseases are associated with mutations in genes encoding various enzymes, directly or indirectly regulating glycogen synthesis and degradation. In most cases the excessive accumulation of glycogen in the liver and/or muscles contributes to damage of these organs, liver failure, intolerance of effort, and myopathy, and

sometimes also to cardiomyopathy, disorders in the central nervous system, and progressive dementia. The inability to release glucose from glycogen supplies results in hypoglycaemia, an increase in lactate and triglyceride concentrations in blood. Treatment of glycogen storage diseases is based primarily on symptomatic treatment, appropriate diet, and avoiding excessive physical exertion. Diet should be based on frequent consumption of small meals, in some cases also at night. Uncooked maize starch is used as a source of slowly released glucose. The consumption of fructose and galactose is significantly reduced because they stimulate glycogen synthesis in the liver and glycolysis that leads to an increase of the lactate concentration in the blood. In severe liver failure, transplantation of this organ is possible. Enzyme replacement therapy is available only for type II glycogenosis [62].

### Conclusion

Hypoglycaemia is an interdisciplinary problem. Determining the cause is often difficult and requires a series of biochemical tests and imaging. The basis for the correct diagnosis is firstly to exclude the effect of hypoglycaemic agents, and, for persons who do not use these drugs, to perform a prolonged 240-minute, 75-gram oral glucose tolerance test for the diagnosis of reactive hypoglycaemia. Additionally, biochemical tests should be performed: Aspartate transaminase (AST), alanine transaminase (ALT), creatinine (excluding renal or hepatic failure), and studies assessing the efficiency of the endocrine glands: pituitary, thyroid, and adrenal glands. The next step is to determine whether hypoglycaemia is accompanied by high levels of insulin, C-peptide, or proinsulin with the use of a 72-hour fasting test. Diagnosis of hyperinsulinemic hypoglycaemia is the basis for extending diagnostics by imaging examinations. The accurate diagnosis guarantees that appropriate therapeutic actions are taken to remove the disease causing hypoglycaemia.

### References

- Laidler P, Kuciel R, Wróbel M. Prawidłowy metabolizm ustroju człowieka i jego zaburzenia w cukrzycy. In: Sieradzki J. ed. Cukrzyca. Tom I. Via Medica, Gdańsk 2015.: 9–30.
- Konturek S. Fizjologia człowieka. Podręcznik dla studentów medycyny. Elsevier Urban and Partner, Wrocław 2013.
- Sprague JE, Arbeláez AM. Glucose counterregulatory responses to hypoglycemia. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2011; 9(1): 463–73; quiz 474, indexed in Pubmed: [22783644](#).
- Konturek SJ, Konturek JW. Cephalic phase of pancreatic secretion. *Appetite.* 2000; 34(2): 197–205, doi: [10.1006/appe.1999.0281](#), indexed in Pubmed: [10744910](#).
- Cryer PE. Glucose counterregulation: prevention and correction of hypoglycemia in humans. *Am J Physiol.* ; 1993: 149–155.
- Yosten GLC. Alpha cell dysfunction in type 1 diabetes. *Peptides.* 2018; 100: 54–60, doi: [10.1016/j.peptides.2017.12.001](#), indexed in Pubmed: [29412832](#).
- Cooperberg BA, Cryer PE. Insulin reciprocally regulates glucagon secretion in humans. *Diabetes.* 2010; 59(11): 2936–2940, doi: [10.2337/db10-0728](#), indexed in Pubmed: [20811038](#).

8. Cryer P. The prevention and correction of hypoglycemia. In: Jefferson LS, Goodman HM. ed. Handbook of physiology. Section 7. The endocrine system. Vol. II. The endocrine pancreas and regulation of metabolism. American Physiological Society, Bethesda 2001: 1057–1092.
9. Matschinsky FM. Banting Lecture 1995. A lesson in metabolic regulation inspired by the glucokinase glucose sensor paradigm. *Diabetes*. 1996; 45(2): 223–241, indexed in Pubmed: [8549869](#).
10. Exton JH. Mechanisms of hormonal regulation of hepatic glucose metabolism. *Diabetes Metab Rev*. 1987; 3(1): 163–183, indexed in Pubmed: [3032541](#).
11. Dufour S, Lebon V, Shulman GI, et al. Regulation of net hepatic glycogenolysis and gluconeogenesis by epinephrine in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2009; 297(1): E231–E235, doi: [10.1152/ajpendo.00222.2009](#), indexed in Pubmed: [19458062](#).
12. Tesfaye N, Seaquist ER. Neuroendocrine responses to hypoglycemia. *Ann N Y Acad Sci*. 2010; 1212: 12–28, doi: [10.1111/j.1749-6632.2010.05820.x](#), indexed in Pubmed: [21039590](#).
13. Watts AG, Donovan CM. Sweet talk in the brain: glucosensing, neural networks, and hypoglycemic counterregulation. *Front Neuroendocrinol*. 2010; 31(1): 32–43, doi: [10.1016/j.yfrne.2009.10.006](#), indexed in Pubmed: [19836412](#).
14. Meneilly GS, Cheung E, Tuokko H. Altered responses to hypoglycemia of healthy elderly people. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994; 78(6): 1341–1348, doi: [10.1210/jcem.78.6.8200936](#), indexed in Pubmed: [8200936](#).
15. Fanelli C, Pampanelli S, Epifano L, et al. Relative roles of insulin and hypoglycaemia on induction of neuroendocrine responses to, symptoms of, and deterioration of cognitive function in hypoglycaemia in male and female humans. *Diabetologia*. 1994; 37(8): 797–807, indexed in Pubmed: [7988782](#).
16. Merl V, Kern W, Peters A, et al. Differences between nighttime and daytime hypoglycemia counterregulation in healthy humans. *Metabolism*. 2004; 53(7): 894–898, indexed in Pubmed: [15254883](#).
17. International Hypoglycaemia Study Group. Glucose Concentrations of Less Than 3.0 mmol/L (54 mg/dL) Should Be Reported in Clinical Trials: A Joint Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2017; 40(1): 155–157, doi: [10.2337/dc16-2215](#), indexed in Pubmed: [27872155](#).
18. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2018. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. *Diabetologia Kliniczna*. 2018; 2(supl. A): A30.
19. Strojek K. *Diabetologia. Praktyczny poradnik*. Termedia Wydawnictwo Medyczne, Poznań 2014: 47–49.
20. Stratton IM. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*. 2000; 321(7258): 405–412, doi: [10.1136/bmj.321.7258.405](#), indexed in Pubmed: [10938048](#).
21. Klupa T, Szewczyk A. Leczenie osobistą pompą insulinową. Podręcznik dla pielęgniarek i położnych. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2015: 86–89.
22. Rokicka D. Zasady leczenia insulinią. Rola nowych insulin w leczeniu chorych na cukrzycę. *Diabetologia*. Wybrane zagadnienia. 2017: 16–22.
23. Pilemann-Lyberg S, Thorsteinsson B, Snorgaard O. Severe hypoglycaemia during treatment with sulphonylureas in patients with type 2 diabetes in the Capital Region of Denmark. *Diabetes Res Clin Pract*. 2015; 110(2): 202–207, doi: [10.1016/j.diabres.2015.09.006](#), indexed in Pubmed: [26515912](#).
24. Bolli G, de Feo P, Compagnucci P, et al. Abnormal glucose counterregulation in insulin-dependent diabetes mellitus. Interaction of anti-insulin antibodies and impaired glucagon and epinephrine secretion. *Diabetes*. 1983; 32(2): 134–141, indexed in Pubmed: [6337896](#).
25. Gerich JE, Langlois M, Noacco C, et al. Lack of glucagon response to hypoglycemia in diabetes: evidence for an intrinsic pancreatic alpha cell defect. *Science*. 1973; 182(4108): 171–173, indexed in Pubmed: [4581053](#).
26. Hirsch BR, Shamoon H. Defective epinephrine and growth hormone responses in type I diabetes are stimulus specific. *Diabetes*. 1987; 36(1): 20–26, indexed in Pubmed: [3792663](#).
27. Dagogo-Jack S, Cryer PE. Seminal contributions to the understanding of hypoglycemia and glucose counterregulation and the discovery of HAAF (Cryer syndrome). *Diabetes Care*. 2015; 38(12): 2193–2199, doi: [10.2337/dc15-0533](#), indexed in Pubmed: [26604275](#).
28. Marek B, Kajdaniuk D, Kos-Kudła B, et al. Insulinoma — diagnostyka i leczenie. *Endokrynol Pol*. 2007; 58(1): 58–62.
29. Kos-Kudła B, Blicharz-Dorniak J, Strzelczyk J, et al. Consensus Conference, Polish Network of Neuroendocrine Tumours. Diagnostic and therapeutic guidelines for gastro-entero-pancreatic neuroendocrine neoplasms (recommended by the Polish Network of Neuroendocrine Tumours). *Endokrynol Pol*. 2013; 64(6): 418–443, doi: [10.5603/EP.2013.0028](#), indexed in Pubmed: [24431116](#).
30. Kos-Kudła B, Rosiek V, Borowska M. Pancreatic neuroendocrine neoplasms — management guidelines (recommended by the Polish Network of Neuroendocrine Tumours). *Endokrynol Pol*. 2017; 68(2): 169–197, doi: [10.5603/EP.2017.2017](#), indexed in Pubmed: [28540973](#).
31. Ethun CG, Postlewait LM, Baptiste GG, et al. Small bowel neuroendocrine tumors: A critical analysis of diagnostic work-up and operative approach. *J Surg Oncol*. 2016; 114(6): 671–676, doi: [10.1002/jso.24390](#), indexed in Pubmed: [27511436](#).
32. Ramage JK, Ahmed A, Ardill J, et al. UK and Ireland Neuroendocrine Tumour Society. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours (NETs). *Gut*. 2012; 61(1): 6–32, doi: [10.1136/gutjnl-2011-300831](#), indexed in Pubmed: [22052063](#).
33. Gabriel M, Decristoforo C, Kendler D, et al. 68Ga-DOTA-Tyr3-octreotide PET in neuroendocrine tumors: comparison with somatostatin receptor scintigraphy and CT. *J Nucl Med*. 2007; 48(4): 508–518, indexed in Pubmed: [17401086](#).
34. Bongetti E, Lee MH, Pattison DA, et al. Diagnostic challenges in a patient with an occult insulinoma: Ga-DOTA-exendin-4 PET/CT and Ga-DOTATATE PET/CT. *Clin Case Rep*. 2018; 6(4): 719–722, doi: [10.1002/ccr3.1448](#), indexed in Pubmed: [29636947](#).
35. Parihar AS, Vadi SK, Kumar R, et al. 68Ga DOTA-Exendin PET/CT for Detection of Insulinoma in a Patient With Persistent Hyperinsulinemic Hypoglycemia. *Clin Nucl Med*. 2018; 43(8): e285–e286, doi: [10.1097/RLU.0000000000002155](#), indexed in Pubmed: [29877881](#).
36. Imhof A, Brunner P, Marincek N, et al. Response, survival, and long-term toxicity after therapy with the radiolabeled somatostatin analogue [90Y-DOTA]-TOC in metastasized neuroendocrine cancers. *J Clin Oncol*. 2011; 29(17): 2416–2423, doi: [10.1200/JCO.2010.33.7873](#), indexed in Pubmed: [21555692](#).
37. Yanagiya S, Cho KY, Nakamura A, et al. The Effect of Everolimus on Refractory Hypoglycemia in a Patient with Inoperable Metastatic Insulinoma Evaluated by Continuous Glucose Monitoring. *Intern Med*. 2018; 57(17): 2527–2531, doi: [10.2169/internalmedicine.0126-17](#), indexed in Pubmed: [29877259](#).
38. Chen J, Wang C, Han J, et al. Therapeutic effect of sunitinib malate and its influence on blood glucose concentrations in a patient with metastatic insulinoma. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2013; 13(6): 737–743, doi: [10.1586/era.13.45](#), indexed in Pubmed: [23573816](#).
39. Valli V, Blandamura S, Pastorelli D, et al. Nesidioblastosis coexisting with non-functioning islet cell tumour in an adult. *Endokrynol Pol*. 2015; 66(4): 356–360, doi: [10.5603/EP.2015.0045](#), indexed in Pubmed: [26323473](#).
40. Ziora K, Oświęcimska J, Dyduch A. Wybrane aspekty patogenetyczne i kliniczne przetrwałej hipoglikemii hiperinsulinemicznej u dzieci. *Endokrynologia Pediatria*. 2006; 5(2): 65–74.
41. Buraczewska M, Szymanska E, Brandt A, et al. Congenital hyperinsulinism in Polish patients—how can we optimize clinical management? *Endokrynol Pol*. 2015; 66(4): 322–328, doi: [10.5603/EP.2015.0041](#), indexed in Pubmed: [26323469](#).
42. Palladino AA, Stanley CA. The hyperinsulinism/hyperammonemia syndrome. *Rev Endocr Metab Disord*. 2010; 11(3): 171–178, doi: [10.1007/s11154-010-9146-0](#), indexed in Pubmed: [20936362](#).
43. Corrêa-Giannella ML, Freire DS, Cavaleiro AM, et al. Hyperinsulinism/hyperammonemia (HI/HA) syndrome due to a mutation in the glutamate dehydrogenase gene. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2012; 56(8): 485–489, indexed in Pubmed: [23295286](#).
44. Cammarata-Scalisi F, Avendaño A, Stock F, et al. Beckwith-Wiedemann syndrome: clinical and etiopathogenic aspects of a model genomic imprinting entity. *Arch Argent Pediatr*. 2018; 116(5): 368–373, doi: [10.5546/aap.2018.eng.368](#), indexed in Pubmed: [30204990](#).
45. Wong SL, Priestman A, Holmes DT. Recurrent hypoglycemia from insulin autoimmune syndrome. *J Gen Intern Med*. 2014; 29(1): 250–254, doi: [10.1007/s11606-013-2588-9](#), indexed in Pubmed: [23979685](#).
46. Bortolotti D, Mothe-Satney I, Ferrari P, et al. Spontaneous hypoglycaemia in the presence of both anti-insulin antibody and anti-insulin receptor antibody. *Diabetes Metab*. 2006; 32(6): 598–603, doi: [10.1016/S1262-3636\(07\)70314-2](#), indexed in Pubmed: [17296513](#).
47. Kalra S, Unnikrishnan AG, Sahay R. The hypoglycemic side of hypothyroidism. *Indian J Endocrinol Metab*. 2014; 18(1): 1–3, doi: [10.4103/2230-8210.126517](#), indexed in Pubmed: [24701422](#).
48. Kim SeY. Endocrine and metabolic emergencies in children: hypocalcemia, hypoglycemia, adrenal insufficiency, and metabolic acidosis including diabetic ketoacidosis. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2015; 20(4): 179–186, doi: [10.6065/apem.2015.20.4.179](#), indexed in Pubmed: [26817004](#).
49. Lewandowski KC, Malicka K, Dąbrowska K, et al. Addison's disease concomitant with corticotropin deficiency and pituitary CRH resistance — a case report. *Endokrynol Pol*. 2017; 68(4): 468–471, doi: [10.5603/EP.2017.0052](#), indexed in Pubmed: [28819949](#).
50. Bancos I, Hahner S, Tomlinson J, et al. Diagnosis and management of adrenal insufficiency. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015; 3(3): 216–226, doi: [10.1016/S2213-8587\(14\)70142-1](#), indexed in Pubmed: [25098712](#).
51. Zgliczyński W. *Wielka Interna*. Endokrynologia. Medical Tribune Polska, Warszawa 2011: 462–471.
52. Takai M, Kaneto H, Kamei S, et al. A case of hypothalamic hypopituitarism accompanied by recurrent severe hypoglycemia. *Springerplus*. 2015; 4: 173, doi: [10.1186/s40064-015-0934-6](#), indexed in Pubmed: [25918682](#).

53. Jameson JL, DeGroot LJ. *Endocrinology: adult & pediatric*. Wyd. 7. Elsevier, Amsterdam 2016.
54. Fukuda I, Asai A, Nagamine T, et al. Levels of glucose-regulatory hormones in patients with non-islet cell tumor hypoglycemia: including a review of the literature. *Endocr J*. 2017; 64(7): 719–726, doi: [10.1507/endocrj.EJ17-0072](https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ17-0072), indexed in Pubmed: [28529277](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28529277/).
55. Wu JC, Daughaday WH, Lee SD, et al. Radioimmunoassay of serum IGF-I and IGF-II in patients with chronic liver diseases and hepatocellular carcinoma with or without hypoglycemia. *J Lab Clin Med*. 1988; 112(5): 589–594, indexed in Pubmed: [2460570](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2460570/).
56. Malenda A, Nowis DA. Znaczenie metabolizmu glukozy w diagnostyce oraz terapii nowotworów układów krwiotwórczego i chłonnego. *Hematologia*. 2013; 4(3): 227–238.
57. Moen MF, Zhan M, Hsu VD, et al. Frequency of hypoglycemia and its significance in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009; 4: 1121–1127, indexed in Pubmed: [19423569](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19423569/).
58. Horst ES, Johnson C, Lebowitz HE. Carbohydrate metabolism in uremia. *Ann Intern Med*. 1968; 68: 63–76.
59. Fiaccadori E, Sabatino A, Morabito S, et al. Hyper/hypoglycemia and acute kidney injury in critically ill patients. *Clin Nutr*. 2016; 35(2): 317–321, doi: [10.1016/j.clnu.2015.04.006](https://doi.org/10.1016/j.clnu.2015.04.006), indexed in Pubmed: [25912231](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25912231/).
60. Anno T, Kaneto H, Shigemoto R, et al. Hypoinsulinemic hypoglycemia triggered by liver injury in elderly subjects with low body weight: case reports. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*. 2018; 2018, doi: [10.1530/EDM-17-0155](https://doi.org/10.1530/EDM-17-0155), indexed in Pubmed: [29497536](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29497536/).
61. Szajewska H, Horvath A, Kłęk S. *Interna Szczeklika. Medycyna Praktyczna*, Kraków 2018: 1010–1016.
62. Greenspan F, Gardenr D. *Endokrynologia ogólna i kliniczna*. Czelej, Lublin 2004: 767–769.
63. Bejtka M, Malińska D. Glikogenozy — choroby genetyczne związane z zaburzeniami metabolizmu glikogenu. *Postępy Biochemii*. 2011; 57(2): 148–157.



# Hipoglikemia w schorzeniach endokrynologicznych, diabetologicznych i internistycznych

Dominika Rokicka<sup>1</sup>, Bogdan Marek<sup>2</sup>, Dariusz Kajdaniuk<sup>2</sup>, Marta Wróbel<sup>1</sup>, Aleksandra Szymborska-Kajaneck<sup>1</sup>, Monika Ogrodowczyk-Bobik<sup>3</sup>, Agata Urbanek<sup>3</sup>, Szymon Janyga<sup>3</sup>, Halina Borgiel-Marek<sup>4</sup>, Krzysztof Strojek<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Oddział Kliniczny Chorób Wewnętrznych, Diabetologii i Schorzeń Kardiometabolicznych Śląskie Centrum Chorób Serca w Zabrzu, Wydział Lekarski z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym w Zabrzu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

<sup>2</sup>Katedra Patofizjologii i Endokrynologii, Wydział Lekarski z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym w Zabrzu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

<sup>3</sup>Oddział Endokrynologii i Diabetologii Wojewódzki Szpital Specjalistyczny nr 3 w Rybniku

<sup>4</sup>Katedra i Klinika Chirurgii Czaszko-Szczękowo-Twarzowej i Chirurgii Stomatologicznej Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

Artykuł jest tłumaczeniem pracy: Dominika Rokicka, Bogdan Marek, Dariusz Kajdaniuk, Marta Wróbel, Aleksandra Szymborska-Kajaneck, Monika Ogrodowczyk-Bobik, Agata Urbanek, Szymon Janyga, Halina Borgiel-Marek, Krzysztof Strojek. *Hypoglycaemia in endocrine, diabetic, and internal diseases*. *Endokrynol Pol* 2019; 70 (3): 277–287.

Należy cytować wersję pierwotną.

Piśmiennictwo dostępne w wersji pierwotnej na stronach 285–287.

## Streszczenie

Hipoglikemia to zmniejszenie stężenia glukozy we krwi poniżej wartości fizjologicznej. Może wystąpić zarówno u osób zdrowych, jak i towarzyszyć różnym schorzeniom, w których dochodzi do nieadekwatnej sekrecji insuliny przez komórki  $\beta$  bądź niedoboru hormonów kontrregulacyjnych wydzielanych w chwili wystąpienia hipoglikemii. Hipoglikemia towarzyszy także terapii cukrzycy, niezależnie od tego, czy stosowane jest leczenie behawioralne, leki doustne hipoglikemizujące czy insulina. Różnicowanie przyczyn hipoglikemii stanowi podstawę do podjęcia odpowiednich działań terapeutycznych, które zabezpieczają chorego przed kolejnymi epizodami obniżenia stężenia glukozy we krwi oraz przed powikłaniami, jakie niesie ze sobą hipoglikemia. (*Endokrynol Pol* 2019; 70 (3): 288–297)

**Słowa kluczowe:** hipoglikemia; schorzenia endokrynne; cukrzyca

## Metabolizm glukozy

Głównym źródłem energii w organizmie człowieka są węglowodany i tłuszcze. Pokrywają one w podobnym stopniu zapotrzebowanie na energię, jednak węglowodany ze względu na szczególne cechy metaboliczne są w dłuższym okresie czasu niezastąpione [1, 2]. Prawidłowy metabolizm węglowodanów, głównie glukozy, zależy od ich dostępności dla tkanek. Organizm człowieka dysponuje mechanizmami gwarantującymi utrzymanie odpowiedniego stężenia glukozy we krwi. Zaburzenie homeostazy organizmu, w tym nieprawidłowa funkcja hormonalna lub nieodpowiedni dowóz węglowodanów, może skutkować zarówno hipoglikemią, jak i hiperglikemią.

## Działanie hormonów na gospodarkę węglowodanową

Każdy etap metabolizmu glukozy jest zależny od hormonów regulujących jej stężenie we krwi, jednocześnie wahania stężenia glukozy w surowicy krwi odpowiadają za precyzyjne, kontrolowane, pulsacyjne stymulowanie lub hamowanie wydzielania insuliny przez komórki  $\beta$  [2].

W warunkach fizjologicznego stężenia glukozy we krwi wydzielanie insuliny utrzymuje się na stabilnym, niskim poziomie. Sekrecja insuliny odbywa się pulsacyjnie co 9–14 minut [3]. W sytuacji nagłego wzrostu stężenia glukozy w surowicy krwi (np. po posiłku) komórki  $\beta$  produkują i wydzielają insulinę w dużych ilo-



Dr n. med. Marta Wróbel, Department of Internal Diseases, Diabetology, and Cardiometabolic Diseases, School of Medicine with the Division of Dentistry in Zabrze, Medical University of Silesia in Katowice, M. Curie-Skłodowskiej 9, 41-800 Zabrze, Poland, e-mail: wrubella@op.pl



ściach, adekwatnych do aktualnego zapotrzebowania organizmu. Proces ten odbywa się w dwóch etapach. Pierwszy to szybka sekrecja insuliny zgromadzonej wcześniej w ziarnistościach wydzielniczych — maksymalne stężenie insuliny pojawia się po około 3–5 minutach, zmniejsza się zaś w ciągu 10 minut [3]. W sytuacji utrzymywania się wysokiego stężenia glukozy we krwi insulina wydzielana jest w drugim etapie — jest zarówno uwalniana z ziarnistości wewnątrzwydzielniczych, jak i syntetyzowana *de novo*, przy czym szczyt wydzielania występuje po 2–3 godzinach. Istnieje również faza głowowa sekrecji insuliny w odpowiedzi na widok, zapach i smak pokarmu. Odbywa się ona poprzez cholinergiczne unerwienie przywspółczulne [4]. Sekrecja insuliny jest dodatkowo pobudzana przez działanie inkretynowych hormonów jelitowych uaktywnionych w jelitach pod wpływem bodźca pokarmowego. Do hormonów tych należą: żołądkowy peptyd hamujący (GIP, *gastric inhibitory peptide*), glukagonopodobny peptyd -1 (GLP-1, *glucagon-like peptide 1*), cholecystokina, gastryna oraz sekretyna [2]. Insulina wpływa na zahamowanie wątrobowej produkcji glukozy (glukoneogeneza), zahamowanie produkcji glukagonu przez komórki  $\alpha$  trzustki i stymuluje transport glukozy do miocytów i adipocytów poprzez indukcję translokacji GLUT-4 z błony wyspecjalizowanych wakuoli wydzielniczych do błony komórkowej. W sytuacji nadmiernej stymulacji komórek  $\beta$  lub ich hipertrofii wywołanej na przykład przez długotrwałą hiperglikemię dochodzi do hiperinsulinizmu, co znacznie zwiększa ryzyko hipoglikemii.

Zmniejszenie stężenia glukozy w surowicy krwi uaktywnia mechanizmy kontrregulacyjne. U osób zdrowych pierwszą reakcją organizmu ograniczającą dalsze obniżanie stężenia glukozy jest zmniejszenie wydzielania insuliny przez komórki  $\beta$ . Ten etap rozpoczyna się jeszcze w czasie, gdy stężenie glukozy w osoczu pozostaje w zakresie fizjologicznym około 80 mg/dl (4,4 mmol/l) [5]. Gdy stężenie glukozy obniża się do wartości około 68 mg/dl (3,8 mmol/l), dochodzi do wydzielania glukagonu z ziarnistości wydzielniczych komórek  $\alpha$  [3, 5, 6]. Regulacja reakcji, zarówno komórek  $\beta$ , jak i komórek  $\alpha$ , odbywa się dzięki wewnętrznym, parakrynnym i neuronalnym mechanizmom [7]. Na sekrecję glukagonu poza niskim stężeniem glukozy może mieć też wpływ produkowana w komórkach neuronostatyna, pochodząca z preprohormonu somatostatyny. Neuronostatyna wykazuje przeciwny efekt na komórkę  $\alpha$  niż sama somatostatyna, która zmniejsza sekrecję glukagonu [6, 8, 9].

Za stabilne stężenie glukozy w surowicy krwi poza insuliną i glukagonem odpowiadają także hormony nadnerczy, tarczycy, przysadki, hormony jelitowe oraz układ nerwowy. U osoby zdrowej zmniejszenie glike-

mii do około 68 mg/dl (3,8 mmol/l) skutkuje wydzielaniem katecholamin z rdzenia nadnerczy (adrenaliny, noradrenaliny) oraz noradrenaliny w obwodowym współczulnym autonomicznym układzie nerwowym. Adrenalina i noradrenalina — poprzez aktywację receptorów  $\beta_2$ -adrenergicznych w hepatocytach — pobudzają w pierwszej kolejności proces glikogenolizy (w ciągu 60 min), a następnie glukoneogenezy [10]. Wydaje się, że adrenalina reguluje również proces lipolizy, co gwarantuje dowóz substratów [glicerolu i wolnych kwasów tłuszczowych (FFA, *free fatty acids*)] potrzebnych w procesie glukoneogenezy [11]. Dodatkowo hamuje ona insulinozależny wychwyty glukozy przez mięśnie i tkankę tłuszczową [2]. Adrenalina zmniejsza wydzielanie insuliny, jednocześnie zwiększając uwalnianie glukagonu z wysp trzustkowych [12]. Odgrywa więc istotną rolę w sytuacji, gdy występuje niedobór glukagonu [5, 12].

Wraz z dalszym zmniejszaniem się stężenia glukozy aktywowane są inne czynniki kontrregulacyjne. Wydzielanie hormonu wzrostu (GH, *growth hormone*) występuje przy wartości glikemii około 66 mg/dl (3,7 mmol/l), a kortyzolu — przy 58 mg/dl (3,2 mmol/l). Działanie tych dwóch hormonów w przypadku obniżenia stężenia glukozy w surowicy krwi jest opóźnione. Nie odgrywają one bezpośredniej roli w „leczeniu” hipoglikemii, natomiast wpływają na procesy metaboliczne w dłuższych okresach czasu (godziny). Stymulują lipolizę w tkance tłuszczowej, ketogenezę, dzięki czemu dostarczone są substraty (FFA, aminokwasy) do procesu glukoneogenezy w wątrobie. Hormon wzrostu hamuje transport glukozy do komórek oraz procesy glikolizy [2, 5, 12].

Stabilne stężenie glukozy we krwi gwarantuje dowóz odpowiedniej ilości węglowodanów do komórek mózgowych. Zidentyfikowane w obwodowym układzie nerwowym i mózgu (głównie w podwzgórze i tyłomózgowiu) neurony wrażliwe na glukozę przetwarzają informacje o lokalnym i obwodowym stężeniu glukozy, a następnie koordynują odpowiednią neuroendokrynną, autonomiczną odpowiedź na hipoglikemię w rdzeniu nadnerczy, przednim płacie przysadki i trzustce [12, 13].

Odpowiedź kontrregulacyjna na hipoglikemię jest zależna od obecności chorób towarzyszących, między innymi cukrzycy, chorób tarczycy, nadnerczy, przysadki. Obserwowano jednak zaburzoną reakcję kontrregulacyjną na hipoglikemię także u osób zdrowych. Niższe stężenia glukagonu, adrenaliny i hormonu wzrostu w odpowiedzi na hipoglikemię zanotowano u zdrowych kobiet w porównaniu z grupą mężczyzn oraz u osób w starszym wieku [14, 15]. Pora dnia również może wpływać na intensywność odpowiedzi kontrregulacyjnej. Wynika to z faktu, że wydzielanie

hormonu wzrostu i kortyzolu wykazuje rytm dobowy. Najbardziej zauważalny jest wzrost stężenia kortyzolu i adrenaliny podczas hipoglikemii we wczesnych godzinach nocnych [16].

## Hipoglikemia

Hipoglikemię definiuje się jako obniżenie stężenia glukozy we krwi poniżej fizjologicznego zakresu. U osób zdrowych za hipoglikemię uznaje się wartość glikemii mniejszą od 54 mg/dl (3 mmol/l). W danych literaturowych pojawiają się jednak także wartości stężenia glukozy w osoczu określające hipoglikemię mniejsze niż 45 lub 55 mg/dl (2,5–3,1 mmol/l) [17]. U chorych na cukrzycę Polskie Towarzystwo Diabetologiczne, w ślad za zaleceniami międzynarodowymi, definiuje obecnie hipoglikemię jako obniżenie stężenia glukozy we krwi poniżej 70 mg/dl (3,9 mmol/l), niezależnie od występowania objawów klinicznych, które u części osób chorujących na cukrzycę, zwłaszcza na cukrzycę typu 1, mogą pojawiać się dopiero przy niższych wartościach glikemii. Za klinicznie istotną hipoglikemię należy uznać wartość mniejszą od 54 mg/dl (3 mmol/l) [17, 18]. Hipoglikemii mogą towarzyszyć objawy podmiotowe lub przedmiotowe, chociaż u niektórych pacjentów pomimo bardzo niskich wartości stężenia glukozy we krwi objawy mogą nie występować. Taką sytuację określa się mianem nieświadomości hipoglikemii. Zwykle jest ona istotnym powikłaniem występowania częstych epizodów hipoglikemii [18].

Objawy hipoglikemii można podzielić na związane z uwalnianiem hormonów: glukagonu, adrenaliny (autonomiczne), oraz niedostatecznym dostarczaniem glukozy do mózgu (neuroglikopeniczne) [19] (Tab. I).

## Postępowanie w hipoglikemii

Leczenie hipoglikemii obejmuje leczenie objawowe oraz terapię mającą na celu usunięcie jej przyczyny. W przypadku chorych przytomnych w zależności od nasilenia hipoglikemii należy podać doustnie 15–20 g glukozy. Pomiar glikemii wykonuje się po 15–20 minutach. Po tym czasie należy spodziewać się wzrostu stężenia glukozy o 30–40 mg/dl [1]. U chorego nieprzytomnego lub chorego z zaburzeniami świadomości z trudnościami w polykaniu wykonuje się szybkożylną iniekcję 20-procentowego roztworu glukozy (0,2 g/kg mc.), a następnie ciągły wlew dożylny 10-procentowego roztworu glukozy z taką szybkością, aby utrzymać normoglikemię. Przy braku dostępu do żyły obwodowej lub centralnej należy wykonać domięśniową lub podskórną iniekcję glukagonu w dawce 1 mg, a po uzyskaniu przytomności przez chorego, pomimo występowania nudności lub wymiotów będących obja-

Tabela I. Objawy hipoglikemii

Autonomiczne	Neuroglikopeniczne
Drżenie rąk	Trudności w mówieniu, parestezje, zaburzenia ruchowe
Uczucie głodu	
Nadmierna potliwość	Zaburzenia koncentracji, upośledzenie zdolności poznawczych
Oslabienie	Nieracjonalne, niedostosowane do sytuacji zachowanie
Niepokój	Brak współpracy i agresja, zmiana nastroju
Zaburzenia widzenia	Zaburzenia widzenia i podwójne widzenie
Bladość	Częste ziewanie i drętwienie wokół ust
Nudności	Bóle i zawroty głowy, zmęczenie, rozdrażnienie lub apatia i letarg
Tachykardia	
Kołatanie serca	Splątanie, zaburzenia świadomości prowadzące do śpiączki (stan przedśpiączkowy, śpiączka, a nawet śmierć)
Dreszcze	
Wzrost wartości ciśnienia skurczowego	Ogniskowe objawy neurologiczne, w tym przejściowy niedowład połowiczny
	Ogniskowe lub uogólnione drgawki
	Trwałe defekty neurologiczne w przypadku przedłużającej się hipoglikemii (glikemia < 27 mg/dl powyżej 6 godzin)

wami ubocznymi jego działania, należy podać doustnie węglowodany proste [18]. W przypadku niektórych schorzeń prowadzących do hipoglikemii do czasu usunięcia przyczyny konieczne jest utrzymanie ciągłego wlewu dożylnego glukozy. Leczenie przyczynowe zależy od rodzaju schorzenia wywołującego hipoglikemię.

## Hipoglikemia reaktywna

Zarówno u osób zdrowych, jak i w początkowym okresie cukrzycy typu 2, nawet przed rozpoznaniem choroby może dochodzić do hipoglikemii reaktywnej. Opóźniony wyrzut insuliny, będący wczesnym objawem defektu komórki  $\beta$ , może wywoływać hiperinsulinemię po ustąpieniu poposiłkowej hiperglikemii i tym samym indukować niedocukrzenie. Charakterystyczną cechą hipoglikemii reaktywnej jest jej ścisły związek z posiłkiem — następuje zazwyczaj 2–3 godziny po jego spożyciu. Pomocne w różnicowaniu jest wykonanie doustnego testu obciążenia 75 gramami glukozy z oznaczeniem glikemii, co 0,5 godziny do 240. minuty. Cechą charakterystyczną hipoglikemii reaktywnej w tym teście są prawidłowe (< 140 mg/dl) lub nieprawidłowe (< 200 mg/dl) wartości stężenia glukozy w 120. minucie i jej zmniejszenie poniżej 70 mg/dl w późniejszych oznaczeniach [19]. Większą częstość występowania hipoglikemii reaktywnej obserwuje się u osób, którym zalecono spożywanie posiłków o znacznie mniejszej wartości energetycznej w celu redukcji masy ciała. W badaniu *United Kingdom Prospective Diabetes Study*

(UKPDS) obserwowano nawet pojedyncze przypadki neuroglikopenii u pacjentów leczonych wyłącznie z zastosowaniem diety [20]. Chorym, którzy doświadczają hipoglikemii reaktywnej, należy zalecać częste spożywanie małych posiłków (5–6/dobę) z wyeliminowaniem węglowodanów prostych [19].

## Hipoglikemia w leczeniu cukrzycy

Obniżenie stężenia glukozy w surowicy krwi może często występować u chorych na cukrzycę i wiąże się z jatrogennym działaniem stosowanego leczenia hipoglikemizującego. Obserwowano, że hipoglikemia może wystąpić zarówno w czasie stosowania jedynie leczenia behawioralnego (zdrowy sposób żywienia, regularny wysiłek fizyczny), jak i terapii lekami doustnymi czy też insuliną [17, 20]. Najczęściej jednak stwierdza się ją w grupie chorych stosujących leki stymulujące wyrzut insuliny oraz w trakcie insulinoterapii (Tab. II).

Niedocukrzenia pogarszają wyrównanie metaboliczne cukrzycy. Z uwagi na groźne następstwa hipoglikemii chory powinien być dobrze wyedukowany w zakresie zapobiegania jej, a także postępowania w chwili jej wystąpienia. Modyfikacja dawek insuliny powinna być wykonywana zawsze na podstawie aktualnego stężenia glukozy, planowanego posiłku oraz wysiłku fizycznego [22]. Należy poinformować pacjenta o możliwości redukcji dawki doustnych leków hipoglikemizujących w przypadku zaburzeń pracy przewodu pokarmowego, pozostawiania na czczo lub zmniejszonej podaży produktów pokarmowych [23].

Dążenie do uzyskania lepszej kontroli glikemii i intensyfikacja leczenia cukrzycy wiążą się z większym ryzykiem hipoglikemii [9]. Dodatkowo u chorych z wieloletnią cukrzycą, szczególnie typu 1 lub zaawansowaną cukrzycą typu 2, dochodzi do zaburzeń mechanizmów kontrregulacyjnych. U niektórych chorych pojawia się zjawisko HAAF (*hypoglycemia-associated autonomic failure syndrome*) — niedomoga układu autonomicznego związana z hipoglikemią. Fizjologiczne mechanizmy obronne obserwowane w czasie hipoglikemii, takie jak zmniejszenie stężenia insuliny, zwiększenie wydzielania glukagonu i adrenaliny, są zaburzone u większości tych chorych. Dochodzi do upośledzenia odpowiedzi układu adrenergicznego objawiającego się nieprawidłową kontrregulacją oraz brakiem postrzegania hipoglikemii. Po pierwsze z powodu egzogennej insulinoterapii u pacjentów z cukrzycą leczonych insuliną nie dochodzi do naturalnego spadku stężenia insuliny w odpowiedzi na hipoglikemię. Po drugie, spodziewane zwiększenie wydzielania glukagonu w odpowiedzi na hipoglikemię może być znacznie osłabione, mimo że wydzielanie glukagonu w odpowiedzi na bodźce inne niż hipoglikemia pozostaje prawidłowe [24, 25]. Wiąże się to

Tabela II. Przyczyny hipoglikemii u chorych na cukrzycę [21]

Przyczyny hipoglikemii u chorych na cukrzycę	
Błędy dietetyczne	Opuszczenie posiłku po podaniu bolusa insuliny lub zażyciu zaleczonej dawki doustnego leku hipoglikemizującego Zła ocena ilości spożytych wymienników węglowodanowych (WW) lub białkowo-tłuszczowych (WBT)
Błędy w insulinoterapii	Zbyt duża dawka insuliny podana w bolusie w stosunku do spożytego posiłku Nakładanie się insuliny z bolusów, z uwagi na zbyt częste bolusy doposiłkowe lub korekcyjne Zbyt duża dawka insuliny NPH/analogu długodziałającego na noc
Wysiłek fizyczny	
Spożycie alkoholu lub innych środków odurzających	Brak kontroli chorego nad objawami niedocukrzenia Hamowanie uwalniania glukozy z wątroby, z uwagi na detoksykację alkoholu
Zmiana zapotrzebowania na insulinę wynikająca ze stanów chorobowych	Zaburzenia czynności nerek, wątroby Przewlekłe choroby przewodu pokarmowego (np. celiakia, gastropareza — zaburzenie opróżniania żołądka, będące powikłaniem cukrzycy) Ostre choroby przewodu pokarmowego (np. zatrucie pokarmowe), utrudniające wchłanianie przyjętego pokarmu
Zmiana zapotrzebowania na insulinę wynikająca ze zmian hormonalnych	Zaburzenia hormonalne, np. tarczycy, nadnerczy Wahania hormonalne zależne od cyklu miesięcznego Cięża, menopauza
Psychogenne zaburzenia odżywiania	Bulimia Anoreksja

z utratą parakrynej interakcji pomiędzy komórkami  $\alpha$  i  $\beta$  w wyspce trzustkowej. Wreszcie, wydzielanie adrenaliny w reakcji na aktualne stężenie glukozy jest osłabione i próg glikemiczny dla jej sekrecji ulega przesunięciu. Dochodzi zatem do sytuacji, w której nie występują objawy adrenergiczne hipoglikemii, dopóki stężenie glukozy we krwi nie spadnie do obniżonego progu, który wywołuje sekrecję adrenaliny. Wydaje się, że ta zmiana nie wiąże się z nieprawidłowościami strukturalnymi rdzenia nadnerczy, ponieważ u pacjentów z wadliwym wydzielaniem adrenaliny w reakcji na hipoglikemię reakcja adrenergiczna podczas wysiłku, stania lub w odpowiedzi na posiłek jest prawidłowa [26]. Zmiana w odpowiedzi adrenaliny na hipoglikemię jest najprawdopodobniej wynikiem przebytych hipoglikemii. Zmniejszone wydzielanie adrenaliny dodatkowo jest uwarunkowane obecnością neuropatii autonomicznej [12]. Osłabiona reakcja układu współ-



czulnego, a co się z tym wiąże brak neurologicznych objawów ostrzegawczych, warunkują występowanie nieświadomionej hipoglikemii. Oba zjawiska: zaburzona kontregulacja oraz brak odczuwania hipoglikemii są wywoływane przez jatrogenne nawracające hipoglikemie i same prowadzą do nawracających hipoglikemii w mechanizmie błędnego koła [27].

## Hipoglikemia w endokrynopatiach

Endokrynopatie będące przyczyną hipoglikemii są często niedoceniane, pomijane przez lekarzy diagnozujących chorych ze spadkami stężenia glukozy w surowicy krwi. Zaburzenia produkcji hormonów odpowiadających za regulację gospodarki węglowodanowej można podzielić na dwie grupy: pierwsza — związana z nadmiernym wydzielaniem insuliny przez komórki  $\beta$ , druga — związana z niedoborem hormonów kontrregulacyjnych, które syntetyzowane są w chwili wystąpienia hipoglikemii.

### *Insulinoma*

Insulinoma to najczęściej rozpoznawany, neuroendokrynnny, hormonalnie czynny guz trzustki. Niezwykle rzadko lokalizuje się poza trzustką (np. w ścianie dwunastnicy). Wywodzi się z komórek  $\beta$  wysp trzustkowych. Najczęściej jest to guz pojedynczy, niewielkich rozmiarów (< 2 cm średnicy). U około 10% chorych występuje w postaci mnogiej — na ogół jako składowa zespołu mnogiej gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej (MEN 1, *multiple endocrine neoplasia type 1*) [28]. U ponad 90% chorych ma charakter łagodny. Komórki guza wydzielają autonomicznie w nadmiarze insulinę i peptyd C, bez ujemnego sprzężenia zwrotnego ze stężeniem glukozy. Zdecydowanie rzadziej do krwioobiegu zostaje wydzielona proinsulina. Skutkiem jest hiperinsulinizm i związana z tym nawracająca hipoglikemia. Objawy hipoglikemii najczęściej pojawiają na czczo lub po wysiłku fizycznym. Mogą jednak wystąpić także w krótkim czasie po spożyciu pokarmu lub wiele godzin po posiłku.

Rozpoznanie insulinoma ułatwia wystąpienie klasycznej triady Whipple'a: objawy kliniczne hipoglikemii występują w trakcie głodzenia, towarzyszy im potwierdzenie biochemiczne hipoglikemii, objawy ustępują po spożyciu węglowodanów prostych. U osób dorosłych metodą referencyjną diagnostyki insulinoma jest 72-godzinny test głodowy przeprowadzony w warunkach szpitalnych, w czasie którego chory może przyjmować doustnie jedynie wodę. W trakcie testu wykonuje się seryjnie pomiary stężenia glukozy we krwi. Gdy u pacjenta wystąpią objawy hipoglikemii, należy pobrać krew w celu oznaczenia stężenia insuliny, peptydu C i proinsuliny. Klasycznie insulinoma

rozpoznaje się wówczas, gdy w czasie próby głodowej wystąpią objawy kliniczne hipoglikemii, którym towarzyszy zmniejszenie stężenia glukozy w osoczu do wartości 40 mg/dl (2,2 mmol/l) lub mniejszej, nieadekwatnie duże stężenie insuliny wynoszące 6 mU/l ( $\geq 36$  pmol/l) lub więcej, stężenie peptydu C przekraczające 0,6 ng/ml lub stężenie proinsuliny wynoszące 2,5 ng/ml (5 pmol/l) lub więcej [28]. Należy zaznaczyć, że kryteria rozpoznania guza insulinowego ulegają ciągłym zmianom i różnią się w poszczególnych propozycjach diagnostycznych czy przeglądach konsensusowych. *Endocrine Society* (Stany Zjednoczone) zaproponowało następujące kryteria diagnostyczne: objawy podmiotowe i/lub przedmiotowe hipoglikemii, przy stężeniu glukozy w osoczu poniżej 55 mg/dl (3 mmol/l), insuliny powyżej 3,0  $\mu$ U/ml (18 pmol/l), peptydu C powyżej 0,6 ng/ml (0,2 nmol/l) lub proinsuliny powyżej 5,0 pmol/l. W przypadkach wątpliwych obecność stężenia  $\beta$ -hydroksymaślanu w osoczu poniżej 2,7 mmol/l oraz zwiększenie glikemii w osoczu powyżej 25 mg/dl (1,4 mmol/l) po dożylnym podaniu glukagonu wskazuje na hipoglikemię warunkowaną insuliną. Za stosowaniem wartości granicznej stężenia insuliny 3  $\mu$ U/ml przemawiają wyniki badania, w którym wykazano, że w przypadku zastosowania wartości większej pominięto by 9% pacjentów z guzem insulinowym [29]. Oznacza to w praktyce, że prawidłowe, referencyjne wartości stężenia insuliny występujące w trakcie hipoglikemii wskazują na insulinoma (norma stężenia insuliny 2,6–24,9  $\mu$ U/ml). Takie rekomendacje są zgodne z analizą fizjologicznej reakcji organizmu w chwili hipoglikemii. Prawidłowo przy znacznym spadku stężenia glukozy we krwi zmniejsza się wydzielanie insuliny przez komórki  $\beta$  poniżej wartości uznanych za referencyjne (stężenie insuliny jest wtedy bardzo małe albo niewykrywalne). Aby móc rozpoznać insulinoma, należy wykluczyć wpływ pochodnych sulfonilomocznika, jatrogenną hipoglikemię po iniekcji insuliny oraz ocenić przeciwciała przeciw insulinie (prawidłowo nie powinny być obecne). Do tego celu służy równoczesne oznaczenie stężenia insuliny i peptydu C. W sytuacji jatrogennego podawania insuliny w celu umyślnego wywołania hipoglikemii obserwuje się wysokie stężenie insuliny przy niskim stężeniu peptydu C. Różnicowanie jatrogennego podania sulfonilomocznika wymaga oznaczenia metabolitu leku we krwi lub w moczu. Diagnostykę obrazową insulinoma rozpoczyna się od ultrasonografii przezbrzuszej, której czułość niestety jest niska dla guzów małych (USG wykrywa około 30% zmian pierwotnych). Znacznie większą czułością charakteryzują się ultrasonografia endoskopowa (EUS, *endoscopic ultrasonography*) (94–100%) lub śródoperacyjna [30, 31]. Diagnostyka obrazowa obejmuje również tomografię komputerową (CT, *computed tomography*)



**Tabela III. Diagnostyka obrazowa insulinoma przy użyciu PET/CT**

Radioznacznik
<sup>68</sup> Ga-analog somatostatyny
<sup>68</sup> Ga-DOTATOC
<sup>68</sup> Ga-DOTATATE
<sup>18</sup> F-DOPA
<sup>11</sup> C-5-hydroxytryptophan
<sup>18</sup> FDG (w guzach szybko rosnących, o agresywnym przebiegu)

z podaniem środka cieniującego, rezonans magnetyczny (MRI, *magnetic resonance imaging*). Tylko część guzów typu insulinoma wykazuje ekspresję receptorów dla somatostatyny (zgodnie z danymi z piśmiennictwa częstość ekspresji poszczególnych typów SSTR w insulinoma waha się od 39–69%). W przypadku negatywnego wyniku innych badań obrazowych można zastosować pozytonową tomografię emisyjną połączoną z tomografią komputerową (PET/CT, *positron emission tomography/computed tomography*) (Tab. III) [30, 32, 33].

Przy braku dostępności techniki PET znajduje zastosowanie badanie z użyciem znakowanych <sup>99m</sup>Tc analogów somatostatyny (SPECT/CT, *single-photon emission-computed tomography*). Ze względu na bardzo wysoką, ocenianą na poziomie blisko 100%, ekspresję receptorów dla GLP-1 w przypadku łagodnego guza insulinowego, w diagnostyce dużą rolę może odegrać scyntygrafia z zastosowaniem znakowanych analogów GLP-1 [34, 35].

W razie niewidocznienia guza należy rozważyć selektywną arteriografię lub selektywną tętniczą stymulację glukonianem wapnia (ASVS, *arterial stimulation with venous sampling*). Guz można zlokalizować również w czasie zabiegu operacyjnego dzięki USG śródoperacyjnej lub sondzie radioizotopowej śródoperacyjnej [28, 29]. Metodą leczenia z wyboru w przypadku tego guza jest leczenie operacyjne [29] (Tab. IV).

Aby przygotować chorych do zabiegu operacyjnego lub uzyskać kontrolę biochemiczną w przypadku nieoperacyjnego guza przerzutowego, zaleca się:

- spożywanie często, niewielkich posiłków;
- zastosowanie dożylnego wlewu glukozy;
- doustne podanie diazoksydu w dawce 50–300 mg, maksymalnie do 600 mg/dobę;
- podanie hydrochlorotiazydu w dawce 25 mg/dobę — przeciwdziała obrzękom, zapobiega hiperkaliemii i nasila hiperglikemiczne działanie diazoksydu;
- podanie werapamilu i fenytoiny;
- podanie kortykosteroidów — insulinoma oporny na leczenie hipoglikemii;
- zastosowanie analogów somatostatyny (oktreotydu i lanreotydu) — w insulinoma złośliwym,

**Tabela IV. Leczenie insulinoma metodami zabiegowymi [29]**

Metoda zabiegowa
Laparoskopowe wycięcie guza
Zabieg operacyjny radykalny z wycięciem guza i ewentualnych przerzutów
Ablacja guza pod kontrolą EUS z podaniem etanolu
Ablacja guza z zastosowaniem RFA pod kontrolą CT

EUS (*endoscopic ultrasonography*) — ultrasonografia endoskopowa; RFA (*radiofrequency ablation*) — radioablacja prądem o częstotliwości fal radiowych; CT (*computed tomography*) — tomografia komputerowa

- z potwierdzoną ekspresją receptorów somatostatynowych na komórkach guza [29];
- zastosowanie terapii radioizotopowej znakowanymi analogami somatostatyny (PRRT, *peptide receptor radionuclide therapy*) — w insulinoma złośliwym [36];
- zastosowanie terapii ewerolimusem i sunitynibem — w insulinoma złośliwym [37, 38].

### Nesidioblastoza

Prowadząc diagnostykę lokalizacyjną w poszukiwaniu przyczyny hipoglikemii z hiperinsulinizmem, należy pamiętać, że w około 0,5–7% jest nią nesidioblastoza (*nesidioblastosis*) [39]. Termin „nesidioblastoza” odnosi się do rozsianej, wielogniskowej proliferacji komórek wyspowych, wywodzących się z nabłonka przewodów trzustkowych [40]. Przyczyna występowania nesidioblastozy u dorosłych jest nadal niejasna. U części chorych z rozpoznaną nesidioblastozą wcześniej wykonano operację bariatryczną, co sugeruje możliwy odczynowy proces polegający na indukowanej przez GLP-1 proliferacji wysp trzustkowych. Prawdopodobnie dochodzi do ujawnienia defektu komórek  $\beta$  prowadzącego do ich hiperplazji (szczególnie u chorych po operacji bariatrycznej typu Roux-en-Y) [39].

Objawy hipoglikemii w nesidioblastozie mogą występować zarówno po dłuższym okresie głodzenia, jak i w okresie poposiłkowym. Zarówno objawy kliniczne, jak i wyniki badań laboratoryjnych mogą być takie same w insulinoma i w nesidioblastozie. Leczenie rozpoczyna się od terapii diazoksydem lub oktreotydem. W przypadku braku efektu wykonuje się częściową, a w ostateczności całkowitą pankreatektomię.

### Wrodzony hiperinsulinizm

Wrodzony hiperinsulinizm (CHI, congenital hyperinsulinism of infancy) jest heterogenną grupą zaburzeń sekrecji insuliny przez komórki  $\beta$  trzustki. W 50–80% przypadków wiąże się z mutacjami w pojedynczych genach. U 20–50% pacjentów nie udaje się ustalić mutacji genu odpowiadającego za to schorzenie. Komórki  $\beta$  produkujące w nadmiarze insulinę mogą być rozsiane w całej trzustce, wówczas rozpoznaje się postać roz-

sianą. W przypadku ich lokalizacji w jednym miejscu rozpoznaje się postać ogniskową. Hipoglikemie z jednoczesną hiperinsulinemią pojawiają się zwykle zaraz po urodzeniu, czasami u dzieci starszych. W grupie najmłodszej trudności diagnostyczne stwarzają same objawy hipoglikemii, które są niecharakterystyczne i początkowo mylone z innymi schorzeniami, np. neurologicznymi, pulmonologicznymi. Leczenie rozpoczyna się od stosowania diazoksydu. Przy braku pozytywnej reakcji na lek wykonuje się częściową pankreatektomię, a w przypadku stwierdzenia rozlanej formy wrodzonego hiperinsulinizmu do terapii włącza się oktreotyd, intensywne leczenie żywieniowe, a dopiero przy braku poprawy wykonuje się pankreatektomię całkowitą [41].

Jedną z przyczyn wrodzonego hiperinsulinizmu jest zespół hipoglikemia–hiperamonemia, w którym występuje mutacja w genie enzymu mitochondrialnej dehydrogenazy glutaminowej (GDH, glutamate dehydrogenase). Enzym ten jest allosterycznie pobudzany przez leucynę (składnik prawie wszystkich pokarmów białkowych), ale hamowany przez guanozyno-5'-trifosforan (GTP). Fizjologicznie przy wzroście stężenia GTP i adenozy-5'-trifosforanu (ATP) wewnątrz komórki  $\beta$  wynikającym z metabolizmu glukozy nie dochodzi do pozyskiwania ATP z aminokwasów. W przypadku mutacji genu dehydrogenazy glutaminowej, enzym staje się niewrażliwy na hamujący wpływ GTP. Dochodzi wówczas do nadmiernej produkcji ATP w obecności leucyny i glutamianu i nadmiernej sekrecji insuliny przez komórkę  $\beta$ . Cechą charakterystyczną tego zespołu jest występowanie hipoglikemii na czczo lub po spożyciu posiłku z dużą zawartością białka oraz wysokie stężenie amoniaku we krwi. Aby ostatecznie potwierdzić zespół hipoglikemia–hiperamonemia, należy wykonać doustny test tolerancji leucyny, polegający na spożyciu leucyny w ilości 0,15 g/kg mc. po 4-godzinnym okresie głodzenia i oznaczyć stężenie glukozy oraz insuliny w 0., 30., 60., 90. i 120. minucie. U pacjentów z tym zespołem rozwinięciem się hipoglikemia indukowaną leucyną. Lekiem z wyboru w terapii zespołu hipoglikemia–hiperamonemia jest diazoksyd [42, 43].

Spośród genetycznie uwarunkowanych zespołów, w których objawem jest hipoglikemia hiperinsulinemiczna, jest zespół Beckwitha-Wiedemanna. Jest to rzadki zespół wad wrodzonych, charakteryzujący się przed- i pourodzeniową makrosomią, makroglosią, nieprawidłowościami w budowie małżowin usznych, wadami powłok brzucha oraz zwiększoną predyspozycją do nowotworów embrionalnych [44].

Hipoglikemia hiperinsulinemiczna może wiązać się także z zespołem autoimmunologicznym (IAS, insulin autoimmune syndrome), zwanym inaczej cho-

robą Hirata, który charakteryzuje się występowaniem przeciwciał przeciw endogennej insuliny u chorych bez wcześniejszej ekspozycji na insulinę egzogenną. Wywiad w kierunku innych chorób z autoagresji często jest dodatni. Prawie połowa chorych z IAS w chwili wystąpienia choroby stosuje leki zawierające w swojej budowie grupy sulfhydrylowe: tiamazol lub glutation, interferon  $\alpha$ , kaptopril, diltiazem, izoniazyd, imipenem oraz popularny kwas  $\alpha$ -liponowy (stosowany w leczeniu polineuropatii cukrzycowej). Dokładny mechanizm wystąpienia hipoglikemii nie jest do końca wyjaśniony. Uważa się, że po spożyciu posiłku, kiedy dochodzi do fizjologicznego wydzielania insuliny przez komórki  $\beta$ , przeciwciała przeciwinulinowe krążące w surowicy łączą się z endogenną insuliną, tworząc kompleksy, hamując jednocześnie jej efekt tkankowy. Występująca hiperglikemia tłumaczy fakt wyższych wartości hemoglobiny glikowanej obserwowanej u chorych z IAS. Następnie w związku ze spontanicznym procesem dysocjacji kompleksu insulina–przeciwciała dochodzi do nagłego wzrostu stężenia insuliny w surowicy, niewspółmiernego do aktualnego stężenia glukozy w surowicy i wystąpienia objawów hipoglikemii. Leki zawierające grupy sulfhydrylowe najpewniej wchodzi w interakcję z wiązaniem dwusiarczkowym w molekułę insuliny, zwiększając immunogenność cząsteczki insuliny, co indukuje tworzenie przeciwciał przeciw insuliny. Cechą charakterystyczną dla IAS jest obecność wysokiego stężenia insuliny we krwi [ $> 600$  pmol/l (100 mIU/l)], raczej niespotykanego w innych schorzeniach z hipoglikemią hiperinsulinemiczną. U 80% chorych IAS ustępuje samoistnie po około 3–6 miesiącach od chwili rozpoznania. Pierwszym podstawowym sposobem leczenia IAS jest włączenie odpowiedniej diety, małych, częstych posiłków z ograniczeniem węglowodanów prostych. Lekiem stosowanym w terapii są glikokortykosteroidy, na przykład prednizon w dawce 30–60 mg/dobę. Wszystkie potencjalne leki mogące wpływać na produkcję przeciwciał przeciw insuliny powinny być odstawione. Dodatkową opcją terapeutyczną jest akarboza, zmniejszająca absorpcję węglowodanów w przewodzie pokarmowym, diazoksyd, oktreotyd oraz częściowa pankreatektomia, ograniczająca wydzielanie insuliny lub plazmafereza (w celu redukcji miana przeciwciał) [45, 46].

### *Niedoczynność tarczycy*

Hipoglikemia jest częstym objawem wielu schorzeń endokrynologicznych, w których produkcja hormonów działających przeciwstawnie do insuliny jest częściowo lub całkowicie upośledzona.

Najczęstszym schorzeniem w populacji chorych zgłaszających się do poradni endokrynologicznych jest niedoczynność tarczycy. W przebiegu niedoczynności

tarczycy dochodzi do różnych biochemicznych zmian w organizmie oraz zmian w obrębie układu nerwowego, które mogą przyczyniać się do wystąpienia hipoglikemii. Niedoczynność tarczycy jest powiązana z niskim stężeniem hormonu wzrostu (GH) i niską odpowiedzią kortyzolu na hipoglikemię indukowaną insuliną. W niedoczynności tarczycy dochodzi do zmniejszenia glukoneogenezy oraz upośledzenia glikogenolizy w mięśniach szkieletowych, co prowadzi do opóźnionego zwiększenia stężenia glukozy w chwili wystąpienia hipoglikemii. Dodatkowo, inne efekty metaboliczne związane z niedoborem hormonów tarczycy, takie jak zaburzone wydzielanie glukagonu, zaburzony efekt jego działania na hepatocyty oraz wolniejszy klirens insuliny, predysponują do hipoglikemii. W niedoczynności tarczycy występująca zwolniona perystaltyka jelit, wolniejsze opróżnianie żołądka oraz zwolniony przepływ żylny w obrębie układu wrotnego doprowadzają do zmniejszonego wchłaniania glukozy w przewodzie pokarmowym.

Znajomość procesów zachodzących w niedoczynności tarczycy ma implikacje kliniczne szczególnie u chorych leczonych z powodu cukrzycy. Osoby z cukrzycą, u których mimo stosowania stałych dawek leków, spożywania tych samych posiłków oraz tej samej aktywności fizycznej pojawia się hipoglikemia, powinny być diagnozowane w kierunku niedoczynności tarczycy. Objawy hipoglikemii mogą u nich być niespecyficzne, a w związku z osłabieniem mechanizmów kontrregulacyjnych powrót do normoglikemii może być wolniejszy.

W związku z dużym wpływem niedoboru hormonów tarczycy na gospodarkę węglowodanową leczenie chorych z cukrzycą i niedoczynnością tarczycy powinno być przemyślane i dostosowane do potrzeb organizmu. Dawki leków hipoglikemizujących, szczególnie pochodnych sulfonylomocznika i insuliny, powinny być odpowiednio mniejsze, a dawkowanie modyfikowane w zależności od wyrównywania hormonów tarczycy [przy zmniejszaniu się stężenia tyreotropiny (TSH) większe dawki leków hipoglikemizujących]. Taka regulacja dawek leków powinna również być brana pod uwagę w przypadku leczenia choroby Gravesa-Base-dowa. Po włączeniu tyreostatyków, gdy odpowiedź organizmu na leczenie jest szybka, dawki leków hipoglikemizujących powinny być szybko obniżane [47].

### ***Niedoczynność kory nadnerczy***

Kolejnym zaburzeniem endokrynologicznym, w którym pojawia się hipoglikemia, jest niedoczynność kory nadnerczy. Może to być izolowana pierwotna niedoczynność kory nadnerczy — choroba Addisona, składowa autoimmunologicznych zespołów niedoczynności wielogruzołowej (APS, autoimmune polyendocrine

syndrome), schorzeń genetycznie uwarunkowanych lub może mieć podłoże wtórne (do schorzeń przysadki, podwzgórza, przewlekłej kortykoterapii). Dolegliwości pojawiające się u chorych z niedoczynnością kory nadnerczy zależą w dużej mierze od jej przyczyny, wieku chorego, schorzeń towarzyszących. Nie zawsze są one tak samo nasilone, nawet w tej samej jednostce chorobowej. Hipoglikemia jest jednym z objawów niedoczynności kory nadnerczy, ale tak jak pozostałe objawy może występować częściej lub rzadziej, może mieć większe lub mniejsze nasilenie. Hipoglikemia w niedoczynności kory nadnerczy wynika z niedoboru kortyzolu, jednego z hormonów kontrregulacyjnych, który stymulując przede wszystkim glukoneogenezę, dostarczając do tego procesu substratów aminokwasowych z rozpadu białek, wolnych kwasów tłuszczowych z lipolizy oraz zmniejszając wykorzystanie glukozy przez wiele komórek, przywraca i utrzymuje prawidłowe stężenie glukozy w surowicy [48].

Fizjologicznie stres związany z hipoglikemią indukuje sekrecję kortykotropiny (ACTH) i GH, a to z kolei prowadzi do produkcji kortyzolu. Postuluje się, że mechanizmy kontrregulacyjne obejmują także uwalnianie CRH i wazopresyny z podwzgórza [49], a także stymulację adrenergiczną. Niedawno dowiedziono klinicznej użyteczności peptydu uwalniającego hormon wzrostu 2 (GHRP-2, *growth hormone-releasing peptide 2*) jako peptydu stymulującego nie tylko GH, ale także wydzielanie ACTH. Mechanizm, w którym GHRP-2 indukuje wydzielanie ACTH, jest słabo zdefiniowany. Wszystko to wskazuje, że odpowiedź kontrregulacyjna podczas hipoglikemii jest procesem bardzo złożonym, przy czym nie wszystkie jego elementy zostały w pełni poznane [49].

Diagnostyka niedoczynności kory nadnerczy obejmuje ocenę stężenia kortyzolu i ACTH w surowicy [50, 51]. Leczenie przyczynowe hipoglikemii występującej w związku z niedoczynnością kory nadnerczy obejmuje podaż hydrokortyzonu. W przypadku rozwiniętego przełomu nadnerczowego, ciężkich dolegliwości, w tym przedłużającej się hipoglikemii nasilającej zaburzenia świadomości, leczenie rozpoczyna się od dożylniej iniekcji 100 mg hydrokortyzonu. Od początku przetacza się dożylnie duże ilości płynów, głównie 0,9-procentowy roztwór NaCl oraz 10-procentowy roztwór glukozy [51].

### ***Niedoczynność przysadki i/lub podwzgórza***

Niedoczynność przysadki i/lub podwzgórza jest stosunkowo rzadką przyczyną hipoglikemii, jakkolwiek wszelkie schorzenia prowadzące do uszkodzenia zarówno podwzgórza oraz przysadki mogą prowadzić do wystąpienia hipoglikemii, nawet ciężkiej [12, 52]. Ostra niewydolność przysadki w przebiegu zespołu



Sheehana może manifestować się właśnie ciężką hipoglikemią. W wyniku zaburzenia funkcjonowania osi podwzgórze–przysadka może dochodzić do izolowanego niedoboru jednego hormonu lub niedoborów wielohormonalnych. Aby doszło do wystąpienia hipoglikemii, niedobór musi dotyczyć tych hormonów, które mają wpływ na gospodarkę węglowodanową. Są to somatoliberyna (GHRH, *growth hormone releasing hormone*) lub hormon wzrostu, kortykoliberyna (CRH) lub kortykotropina (ACTH), wazopresyna będąca drugim po kortykoliberynie podwzgórzowym czynnikiem uwalniającym ACTH z przysadki, tyreoliberyna (TRH) lub tyreotropina (TSH). Zaburzenia w funkcjonowaniu osi kortykotropowej i tyreotropowej skutkują niedoborami tyroksyny i kortyzolu. Efekty metaboliczne związane z zaburzeniem gospodarki węglowodanowej będą zatem takie same jak przy pierwotnej niedoczynności tarczycy i nadnerczy. Brak ACTH, a tym samym brak kortyzolu, zwiększa wrażliwość na insulinę i zmniejsza wątrobową produkcję glukozy, odpowiadającą za stałą dostawę glukozy dla komórek w okresie międzyposiłkowym i w nocy [53]. Opisano również przypadki ciężkiej hipoglikemii u dorosłych nawet przy izolowanym niedoborze GH [26, 52]. Okazuje się, że brak GH obok zaburzonej glukoneogenezy wątrobowej skutkuje podwyższonym stężeniem insuliny na czczo [53].

## Hipoglikemia w chorobach nowotworowych

Niektóre typy komórek nowotworowych produkują insulinopodobny czynnik wzrostu 2 (IGF-2, *insulin-like growth factor 2*). Należy on do hormonów o strukturze homologicznej zbliżonej do proinsuliny. Zwiększenie stężenia wolnego IGF-2 powoduje hipoglikemię poprzez aktywację receptorów dla IGF-1 lub receptorów insulinowych. Chociaż IGF-2 ma małe powinowactwo do receptorów insulinowych (co najmniej 100-krotnie mniejsze niż insulina), to przy dużym stężeniu może aktywować dostateczną ich liczbę, aby spowodować biologiczne działanie podobne do działania insuliny [54]. Dodatkowo cytokiny produkowane przez komórki guza: interleukiny 6 i 1 (IL-6, IL-1) i czynnik martwicy nowotworu (TNF, *tumour necrosis factor*) mogą powodować hipoglikemię i wpływać na utratę masy ciała. Badania wykazały że IL-1 może być odpowiedzialna za podniesienie stężenia insuliny [55]. U chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym dodatkową przyczyną hipoglikemii może być wyniszczenie nowotworowe i mniejsze zasoby glikogenu. Udowodniono też, że komórki guza mogą wykazywać zmieniony metabolizm glukozy. Wydaje się, że nawet przy ograniczonym dostępie do tlenu mają zdolność do zwiększonego wychwytu glukozy [55].

## Hipoglikemia w chorobach układu pokarmowego i nerek

U pacjentów z przewlekłą chorobą nerek niezależnie od współistnienia cukrzycy ryzyko wystąpienia hipoglikemii jest większe niż u chorych z prawidłową funkcją nerek. Przyczyną jest upośledzona nerkowa glukoneogeneza, która w warunkach fizjologicznych może stanowić u człowieka około 30% całkowitej glukoneogenezy [56]. Dodatkowo obserwuje się zmniejszenie klirensu insuliny o 30–40% i związaną z tym retencję tego hormonu. U chorych z terminalną niewydolnością nerek klirens nerkowy insuliny jest jeszcze bardziej upośledzony. U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek często występuje również anorektyczne niedożywienie, prowadzące do obniżenia zasobów glikogenu, który fizjologicznie magazynowany jest przede wszystkim w mięśniach [57, 58]. Hipoglikemię często obserwuje się u chorych z ostrą niewydolnością nerek hospitalizowanych na oddziałach intensywnej opieki medycznej, znajdujących się w stanie krytycznym [58].

Hipoglikemia może występować też u chorych z upośledzoną funkcją wątroby — przykład hipoglikemii z niskim stężeniem insuliny. W wątrobie zachodzi około 70–90% glukoneogenezy (wątrobowa produkcja glukozy) [2, 56]. Glukoza jest magazynowana w postaci glikogenu w procesie glikogenogenezy, a pozyskiwana z rozpadu glikogenu w procesie glikogenolizy. Wątrobowy zapas glikogenu wystarcza na zaspokojenie podstawowych potrzeb organizmu przez około 10–18 godzin [2]. Wszelkie ciężkie schorzenia (np. sepsa), leki, toksyny, które uszkadzają komórki wątrobowe, mogą być przyczyną niskiej wartości glikemii związanej z zaburzoną glukoneogenezą i glikogenolizą wątrobową. U osób starszych, zwłaszcza z niską masą ciała, u chorych z jadłowstrętem psychicznym i towarzyszącą niewydolnością wątroby ryzyko wystąpienia hipoglikemii jest jeszcze większe [59].

W chorobach układu pokarmowego będących przyczyną zaburzeń wchłaniania również mogą pojawiać się spadki stężenia glukozy we krwi. Jedną z nich jest celiakia. W jelitach w odpowiedzi na gluten dochodzi do uaktywnienia procesów komórkowych biorących udział w reakcji zapalnej i prowadzących do zaniku kosmków. Choroba często przebiega bezobjawowo lub skąpoobjawowo, dlatego rozpoznanie w wielu przypadkach sprecyzowane jest wiele lat po jej rozpoczęciu. W klasycznej postaci celiakii dominują objawy ze strony przewodu pokarmowego. Często dominują jednak objawy pozajelitowe: opryszczkowe zapalenie skóry, niedokrwistość, objawy ze strony układu nerwowego — depresja, padaczka, migrena, polineuropatia obwodowa, osłabienie mięśniowe, a także niedokrwistość, tężyłka, czy zaburzenie dojrzewania płciowego



u dzieci. Leczenie przyczynowe celiakii obejmuje stosowanie diety bezglutenowej [60].

Wśród innych chorób, w których zaburzenia wchłaniania mogą prowadzić do hipoglikemii, można wymienić gastroparę (zaburzenie opróżniania żołądka będące powikłaniem cukrzycy), ostre choroby układu pokarmowego (np. zatrucie pokarmowe), zabiegi operacyjne, w tym zabiegi bariatryczne (najczęściej typu Roux-en-Y), które szczególnie predysponują do wystąpienia hipoglikemii [39]. Szybkie, gwałtowne opróżnianie żołądka po częściowej gastrektomii lub ominięcie przez pokarm żołądka wywołuje nadmierne pobudzenie nerwu błędnego i nadprodukcję żołądkowo-jelitowych hormonów pobudzających komórki  $\beta$  do wydzielania insuliny, co prowadzi do hiperinsulinizmu i następnej hipoglikemii [61]. Dodatkowo spadki stężenia glukozy w osoczu obserwuje się u chorych z psychogennymi zaburzeniami odżywiania, takimi jak bulimia czy anoreksja.

### **Rzadkie genetycznie uwarunkowane przyczyny hipoglikemii**

Do schorzeń, w których jednym z podstawowych objawów jest hipoglikemia, należą choroby spichrzeniowe glikogenu (glikogenozy) (GSD, *glycogen storage diseases*). Te uwarunkowane genetycznie schorzenia wiążą się z mutacjami w genach różnych enzymów, bezpośrednio lub pośrednio regulujących proces syntezy i degradacji glikogenu. W większości przypadków w związku z nadmiernym gromadzeniem glikogenu w wątrobie i/lub mięśniach dochodzi do uszkodzenia tych narządów, niewydolności wątroby, nietolerancji wysiłku, miopatii, niekiedy także kardiomiopatii, zaburzeń w ośrodkowym układzie nerwowym, postępującej demencji. Brak możliwości uwolnienia glukozy z zapasów glikogenu skutkuje hipoglikemią, wzrostem stężenia mleczanu i triglicerydów we krwi. Leczenie glikogenoz opiera się przede wszystkim na

leczeniu objawowym, stosowaniu odpowiedniej diety, unikaniu nadmiernego wysiłku fizycznego. Dieta powinna uwzględniać częste spożywanie małych porcji posiłków, niejednokrotnie także w nocy. Stosuje się niegotowaną skrobię kukurydzianą jako źródło powoli uwalnianej glukozy, znacznie ogranicza się spożycie fruktozy i galaktozy, ponieważ stymulują one syntezę glikogenu w wątrobie oraz glikolizę prowadzącą do wzrostu stężenia mleczanów we krwi.

W ciężkiej niewydolności wątroby możliwa jest transplantacja tego narządu. Enzymatyczna terapia zastępcza dostępna jest jedynie w przypadku glikogenozy typu II [62].

### **Podsumowanie**

Hipoglikemia jest problemem interdyscyplinarnym. Ustalenie przyczyny jest często trudne i wymaga wykonania wielu badań biochemicznych i obrazowych. Podstawą prawidłowego rozpoznania jest przede wszystkim wykluczenie wpływu leków hipoglikemizujących, a u osób niestosujących tych leków — wykonanie przedłużonego do 240. minuty doustnego testu obciążenia 75 gramami glukozy w celu rozpoznania hipoglikemii reaktywnej. Spośród badań dodatkowych należy wykonać badania biochemiczne: aminotransferaza asparaginowa (AST), aminotransferaza alaninowa (ALT), kreatynina (wykluczenie niewydolności nerek lub wątroby) oraz badania oceniające wydolność gruczołów wydzielania wewnętrznego: przysadki, tarczycy i nadnerczy. Kolejnym etapem jest ustalenie w trakcie 72-godzinnej próby głodowej, czy hipoglikemii towarzyszy wysokie stężenie insuliny, petydu C lub proinsuliny. Stwierdzenie hipoglikemii hiperinsulinemicznej jest podstawą do poszerzenia diagnostyki o badania obrazowe. Trafne rozpoznanie gwarantuje podjęcie odpowiednich działań terapeutycznych mających na celu usunięcie schorzenia będącego przyczyną hipoglikemii.