

HIPERINSULINEMIJA I KETOTSKE HIPOGLIKEMIJE KAO NAJČEŠĆI OBLICI HIPOGLIKEMIJSKIH STANJA U DECE

AUTORI

Marković-Jovanović Snežana 1, Jovanović Aleksandar 2, Odalović Dragica 1, Mitić Jadranka 1, Nikčević Vanja 3, Perić Vladan 2

1 Klinika za Pedijatriju, Medicinski fakultet Priština, Kosovska Mitrovica

2 Interna klinika, Medicinski fakultet Priština, Kosovska Mitrovica

3 Infektivna klinika, Kliničko-Bolnički Centar Priština, Gračanica

SAŽETAK

Hipoglikemija se definiše kao niska vrednost glukoze u plazmi koja je dovoljna da dovede do neuroloških oštećenja. U novorođenakom uzrastu, incidenca se kreće 0.4-11.4%. Etiološki, niske vrednosti glukoze u plazmi, mogu nastati kao posledica hormonalnih, metaboličkih poremećaja; visokih doza insulina, trovanja lekovima, oboljenja jetre ili sistemskih poremećaja. Najčešći uzrok trajnih i produbljenih hipoglikemijskih stanja u neonatalnom uzrastu je kongenitalni hiperinsulinizam, nastao kao posledica hiperplazije i/ili adenoma ćelija pankreasa. U uzrastu između druge i pete godine života, kao najčešći oblik hipoglikemijskih stanja navodi se ketotska hipoglikemija sa ograničenom količinom supstrata. Dijagnostički kriterijumi obuhvataju biohemijsku povrdu niskih vrednosti glukoze u serumu i/ili visoke vrednosti insulina, hormonsko ispitivanje (epinefrin, kortizol, hormon rasta, glukagon), kao i metabolički skrining procesa glukoneogeneze, glikogenolize, poremećaj lipolize i oksidacije masnih kiselina. Terapija je usmerena na primenu supstrata i lekova za brzo postizanje normoglikemije (voćni sokovi, parenteralno glukoza, dextroza, glukagon, kortikosteroidna terapija; u stanjima hiperinsulinemije diazoksid i somatostatin.

Gljučne reči: hipoglikemija, hiperinsulinemija, ketotska hipoglikemija, konvulzije

UVOD

Hipoglikemija se definiše kao niska vrednost glukoze u plazmi koja je dovoljna da dovede do neuroloških oštećenja [1]. U tom smislu, hipoglikemijom se smatraju vrednosti glukoze u serumu < 2.75 mmol/l (50 mg/dL) sa neuroglikopeničnim simptomima, ili vrednostima glikemije < 2.22 mmol/l (40 mg/dL) u odsustvu simptoma. U neonatalnom uzrastu nije dogovoren apsolutni minimum normalnih vrednosti glikemije, već je predložen nivo 30-45 mg/dL (1.66 -2.50 mmol/l). Koristeći vrednosti < 30 mg/dL kao minimalne u novorođenčadi, procenjuje se da je incidenca hipoglikemija od 0.4% do 11.4% [2].

Sintezom i razgradnjom ugljenih hidrata, dobija se energija potrebna za većinu metaboličkih procesa u organizmu. Glukoza je glavni energetske supstrat kod ljudi. Njeno kontinuirano stvaranje iz unete hrane ili procesom glukoneogeneze ili glikolizom, omogućen je optimalan nivo glikemije u krvi.

Homeostaza glukoze kod odojčadi i dece proizilazi iz gastrointestinalne apsorpcije i deponovanja glikogena, kao i sinteze glukoze iz metaboličkih intermedijatora, masti i aminokiselina, pod kontrolom hormona i egzogenih faktora kao što su stres ili medikamenti [3].

Iz: Gardner G.D, Shoback D., Greenspans basic & clinical Endocrinology [4]

Hipoglikemijskim efektima insulina suprotstavlja se dejstvo kontraregulatornih hormona: glukagona, hormona rasta, kortizola i epinefrina; mehanizmom da aktiviraju glikogenolitičke enzime, a indukuju enzime glukoneogeneze, inhibiranjem preuzimanja glukoze od strane mišića ili procesom mobilizacije aminokiselina iz mišića za glukoneogenezu.

• KONGENITALNI HIPERINSULINIZAM

Hiperinsulinemijska hipoglikemija kod novorođenčadi predstavlja najčešći uzrok hiperinsulinizma u ranom detinjstvu. Prvi put je ovo stanje opisano 1938 god, kada je Laidlow terminom nesidoblastoza opisao fenomen umnožavanja ćelija pankreasa.

Naša prethodna studija [5] pokazala je da, kod dece, indeks telesne mase, antropometrijske mere, glikemija i nivo insulina u značajnoj meri ($p = 0.36$, $p < 0.05$) korelišu sa porodjajnom težinom. Porodjajna težina obrnuto je proporcionalna sa nivoom glukoze u krvi a direktno proporcionalna nivou insulina, što ukazuje na hiperinsulinizam kao etiološki činičnik; ovi nalazi ukazuju da je hiperinsulinizam u dece u značajnoj meri hereditarno i kongenitalno uslovljen.

Kongenitalni hiperinsulinizam je sadašnji naziv koji obuhvata termine "idiopatska hipoglikemija detinjstva", nesidoblastoza, perzistentna hiperinsulinemijska hipoglikemija odojčadi (PHHO) [6].

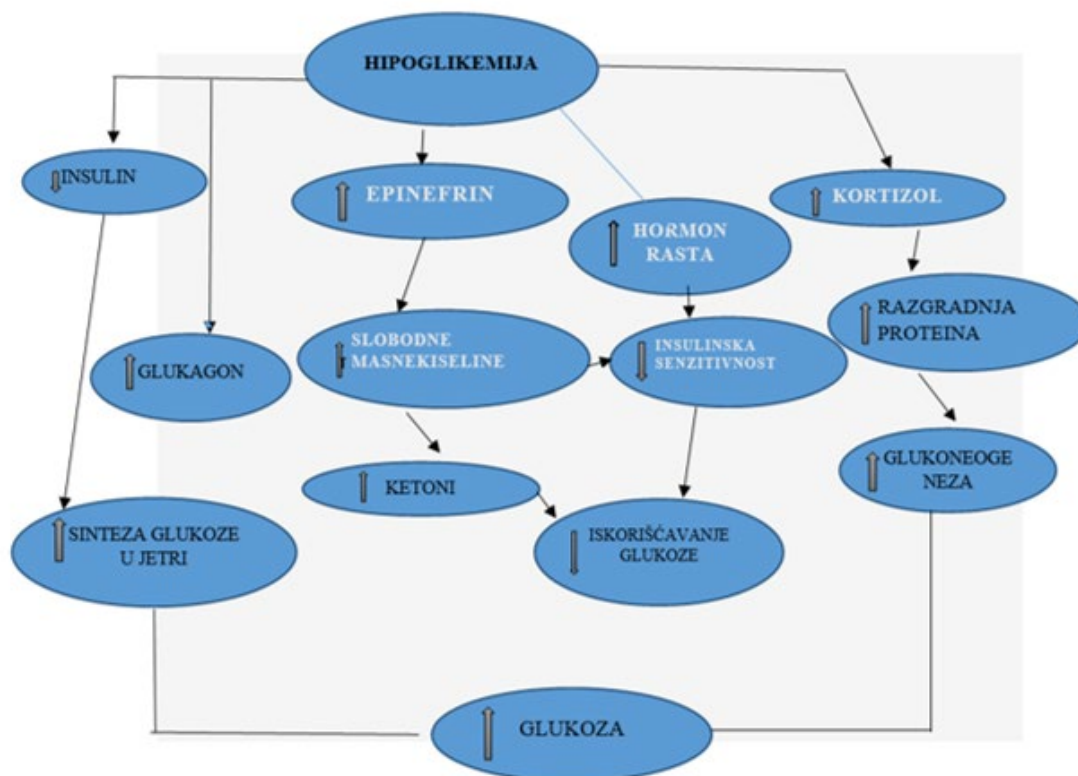
KORESPONDENT

SNEŽANA MARKOVIĆ-JOVANOVIĆ

Medicinski fakultet Priština,
Kosovska Mitrovica, Srbija

✉ snezana1969@yahoo.com

Grafikon 1: Hormonalno-metabolički mehanizam održavanja euglikemijskog stanja



Iz: Gardner G.D, Shoback D., Greenspans basic & clinical Endocrinology[4]

Učestalost ovog poremećaja je 1/50000 novorođene dece, ali u područjima sa prisutnim konsangvinitetom incidenca je znatno veća - 1/2500.

Kongenitalni hiperinsulinizam je primarni defect pankreasnih β -ćelija koji dovodi do neadekvatne sekrecije insulina [7]. Povišene vrednosti insulina u serumu inhibišu glikogenolizu i glukoneogenezu, a stimulišu preuzimanje glukoze od strane mišića i adipocita.

Prema klasičnoj klasifikaciji, uzroci hiperinsulinemijske hipoglikemije kod odojčadi i dece obuhvataju nesidioblastozu (nesidion, grčka reč za ostrvce), hiperplaziju β -ćelija i adenom β -ćelija. Na osnovu etiopatogeneze, klasifikacija kongenitalnog hiperinsulinizma učinjena je na:

1. Kanalopatije

Afektirana je subjedinica KATP kanala koja se nalazi u plazma membrani β -ćelije. Procesom mogu biti zahvaćeni sulfonilurea receptor (SUR1) kodirana ABCC8 genomom kao i kalijumovi kanali (Kir6.2) određeni KCNJ11 genomom. Kada je zatvoren, KATPdepolarizuje plazma membranu i dovodi do insulinske sekrecije.

U ovoj grupi, opisuju se dva histopatološka entiteta: fokalni i difuzni oblik hiperinsulinizma (HI): fokalni HI je sporadični, dok je difuzni oblik određen autosomno-recesivnim oblikom nasleđivanja [8, 9].

Recesivni oblici HI su posledica homozigotnih mutacija SUR-1 gena (ABCC8) ili blisko i funkcionalno povezanog Kir 6.2 gena (KCNJ11) koji se nalazi na hromozomu 11p15.1. Oba gena nose genetski kod za KATP kanale uključene u glikozom posredovano oslobađanje insulina iz β -ćelija [10].

Nekontrolisano oslobađanje insulina posledica je poremećaja intracelularnih biohemijskih procesa unutar pankreasnih β -ćelija (koje stvaraju abnormalne signale za sekreciju insulina) ili poremećaja transporta katjona kroz ćelijsku membranu. Jasno definisani genetski poremećaji povezani su sa kontrolom sulfonil uree receptora (SUR-1) ili kalijumskih kanala (Kir6 ili KATP) membrane β -ćelija i otkrivaju se kod 30-50% bolesnika. Većina mutacija prenosi se autosomno-recesivnim putem, ali su opisani i dominantni putevi nasleđivanja. U formama sa genetskom modifikacijama otkriveno je 9 genetskih promena koje su u korelaciji sa kongenitalnim hiperinsulinizmom. Ova abnormalnost nastaje tokom embrionalnog razvoja u pojedinačnoj pankreasnoj ćeliji, rezultira proliferativnom monoklonskom lezijom. Kod ove dece utvrđena je visoka stopa porodičnog konsangviniteta [11].

Jedan od mogućih činilaca nastanka kongenitalnog hiperinsulinizma jeste defekt gena za hepatocitni nuklearni faktor 4, (NHF4A). NHF4A može da pomogne ekspresiju Kir6, koji u interakciji sa peroksizmalnim proliferativnim aktivirajućim receptorom-alfa (PPAR-alfa). Ovaj oblik HI se nasleđuje autosomno dominantno je diazoksid reaktivan. Kod bliskih rođaka može se manifestovati neki oblik MODY 1 oblik dijabetesa [12].

2. Enzimopatije

Enzimski poremećaji uključuju poremećaje glukokinaze kodirane GCK genomom, glutamat dehidrogenaze ili GDH određene GLUD1 genom (HI/HA sindrom) [13], L-3-hidroksi acil-CoA dehidrogenaze (SCHAD) kodirane HADH genom .

Glavni uzrok hipoglikemije u hiperinsulinizmu je povećana potrošnja glikemije u perifernim tkivima. Pored toga, hiperinsulinemija inhibiše razgradnju triglicerida i oksidaciju masnih kiselina što smanjuje stvaranje i dostupnost ketona. Na taj način se moždane ćelije kao i sve ostale ćelije u organizmu lišavaju alternativnih izvora energije. Stoga je hiperinsulinemijska hipoglikemija obično praćena teškim poremećajima funkcije nervnog sistema sa konvulzijama koje se često ponavljaju u relativno kratkom razmaku nakon obroka [14].

KLINIČKA SLIKA

Simptomi hipoglikemije zavise od uzrasta deteta i njegove reakcije na niske vrednosti glukoze u plazmi, krećući se od asimptomatskih stanja koja se dijagnostikuju rutinskom laboratorijskom obradom do nalazom niskih vrednosti glukoze u životno ugrožavajućoj komi ili epileptičkom statusu.

Tokom neonatalnog perioda, hipoglikemijska stanja se prepoznaju apatijom, apneom, hipotermijom, hipotonijom miškulature, tremorom prstiju. Teške hipoglikemije se manifestuju konvulzivnim napadama kod više od polovine pacijenata. Prva grupa simptoma nastaje zbog aktivacije autonomnog nervnog sistema i oslobađanja epinefrina: anksioznost, znojenje, tahikardija, bledilo, drhtavica, slabost, mučnina. Druga grupa simptoma nastaje kao posledica smanjenog iskorišćavanja glukoze u mozgu (cerebralna glikopenija) i obično je udružena sa sporim padom glukoze u krvi: simptomi su glavobolja, konfuzija, nemogućnost koncentrisanja, ataksija, letargija, somnolencija, vrtoglavice...

Dijagnostički kriterijumi hiperinsulinizma uključuju:

- Glikemija našte i/ili glikemija nakon obroka < 2.5 - 3 mmol/l
 - Neadekvatno visoke vrednosti insulina i C-peptida. Koncentracija insulina u plazmi veća od 10µJ/ml, udružena sa koncentracijom glikoze u krvi jednakoj ili nižoj od 2.22mmol/l. Stanje hiperinsulinizma karakteriše indeks između koncentracije glukoze (mg%) i insulina (µJ/ml) u krvi manji od 4, odnosno koncentracija insulina u plazmi veća od 10 µJ/ml, udružena sa koncentracijom glukoze u krvi jednakoj ili nižoj od 2.22mmol/l, (40mg%), jasno ukazuje na hiperinsulinemijsko stanje [15].
 - Povećanje nivoa glukoze više od 1.7 mmol/L (30 mg/dL) za 30 - 40 minuta nakon IM ili IV primene 1 mg glukagona. Insulin pospešuje deponovanje glikogena i sprečava njegovo korišćenje. Kada se primenom glukagona poveća nivo glukoze u krvi, to ukazuje na hepatičku razgradnju glikogenskih skladišta, uprkos tome što su ta skladišta prethodno trebala da budu iscrpljena usled hipoglikemije. Ovo se dešava zbog toga što zajedno sa hipoglikemijom postoji i hiperinsulinemija, a insulin sprečava iskorišćavanje glikogenskih skladišta.
 - Niske vrednosti ketonskih tela u plazmi i urinu kao i nizak nivo slobodnih masnih kiselina u plazmi u stanjima hipoglikemije (insulin inhibiše lipolizu) [16].
- Najspeficifniji dijagnostički kriterijum hiperinsulinemije jeste stopa infuzije glukoze potrebna za održavanje nivoa glikemije iznad 3mmol/l. Primena infuzije glukoze veće od 10mg/kg za održavanje glikemije iznad 2.6-3mmol/l ukazuje na insulinom izazvanu hipoglikemiju. Ovaj prag infuzije se smanjuje s godinama: 7mg/kg/min u 5-oj godini života i 4mg/kg/min kod odraslih. Zaista, većina hormona (kortizol, hormone rasta,

glukoagon, adrenalin..) deluju na stimulaciju hepatičke glikogenolize i glukoneogeneze. Tako, ako hipoglikemija perzistira i prilikom primene 10mg/kg/min insulina, mogući mehanizam nastanka nižih vrednosti glikemije jeste povišen insulin u krvi. Arvin Sood i sar. u radu objavljenim 2003 god. [17], navode da u stanju hipoglikemije, postoje i drugi biohemijski poremećaji u obliku hipokalcemije, hipomagnezijemije i hiponatremije. U našoj studiji, na grupi od 60-oro gojazne dece, nalazimo niske vrednosti magnezijuma, a hiperglikemiju kod 36% ispitanvane dece [18].

Elektroencefalogramski zapis (EEG), kod dece koja su pretrpela hipoglikemijska stanja pokazuju karakteristične promene. Najveća oštećenja neurona su u površnom cerebralnom korteksu, nukleusu kaudatusu, zupčastom girusu kao i na nivou hipokampusa. Kliničke posledice se opisuju od diskretnih kognitivnih poremećaja do mikrocefalije, mentalne retardacije i produbljenih epileptičnih napada [19].

Genetska ispitivanja -omogućavaju diferencijaciju fokalne ili difuzne forme nesidioblastoze.

Dijagnoza difuzne forme bolesti je definitivna ukoliko se nađu dve mutacije u ABCC8 ili KCNJ11 genu, ili mutacija nekog drugog gena usklonu hiperinsulinizma.

Fokalni oblik bolesti je verovatan ukoliko se utvrdi mutacija ABCC8 ili KCNJ11 gena. Genetska ispitivanja u tom slučaju nisu dovoljna ako nedostaje sekundarna mutacija. Ukoliko je pacijent nosilac mutacije na KATP kanalu, neophodna je potvrda pozitronskom emisijom tomografijom (PET skenom), radi utvrđivanja forme bolesti.

Antenatalna dijagnoza se preporučuje u porodicama sa čestim izolovanim hiperinsulinizmom, kada je mutacija identifikovana kod probanda. Testiranje se bazira na molekularnoj analizi biotiranih horionskih čupica ili aspiriranoj amnijskoj tečnosti [20].

8F-fluoro-L-DOPA (PET) dijagnostika

Pozitronska emisijna tomografija (PET) omogućava preciznu dijagnozu fokalnih lezija (u 75% pacijenata) i daje 100% pouzdanost lokacije promena. Ova metoda je sigurnija ukoliko se primenjuje sa CT-angiografijom [21].

Genetska ispitivanja kao i PET-sken dijagnoza su esencijalni u razlučivanju terapijskih pristupa kod pacijenta od kojih ne postoji dobar terapijski odgovor na primenu diazoksida.

TERAPIJA

Glukagon je terapijski izbor u hitnom tretmanu ozbiljnih hipoglikemijskih stanja, ali nije lek izbora za dugotrajnu upotrebu. Primenjuje se intramuskularno, intravenski. ili supkutano, kao i preko centralnog venskog katetera za kontinuiranu glukoznu infuziju. Kontinuiranani i.v. glukagon (1 do 2 mg) može biti dodat u terapiji, kada i pored maksimalne brzine infuzije glukoze postoji nestabilna vrednost glikemije u serumu [22].

Diazoksid je antihipertenziv i antidiuretik iz grupe benzotiazidina. Mehanizam njegovog dejstva je da otvara KATP kanale čime inhibira sekreciju insulina. Početna doza je je 5-15mg/24časa (kod novorođenadi) ili 3-8mg/kg/24časa [23]. Neželjeni efekat ovog leka je hipertrihoza koja se javlja kod manjeg broja korisnika. U vrlo malom procentu, a pre svega kod novorođenčadi može da se razije plućna hipertenzija i/ili srčana insuficijencija, kao posledica primene diazoksida [24].

Analozi somatostatina: Oktreotid se preporučuje kod pacijenata sa neadekvatnim terapijskim odgovorom na primenu diazoksida. Preporučene doze leka su 15-50 µg/kg/pro dosis Tahifilaksa može da ograniči upotrebu ovog leka; najčešće se javlja 24-48 sati od početka njegove primene. Ostali neželjeni efekti njegove primene su povraćanje, dijareja, abdominalna distenzija. Simptomi najčešće spontano prestaju [25].

Hirurško lečenje se preporučuje u slučaju fokalnih oblika bolesti kada su medikamenti nedovoljni za održavanje stanja normoglikemije. Polovina pacijenata sa fokalnim oblikom bolesti može se izlečiti hirurškom resekcijom obolelog dela pankreasa [26].

Difuzni oblik hiperinsulinizma zahteva skoro potpuno pankreatektomiju, ostavljajući samo mali trougao pankreasnog tkiva koje se proteže od duodenuma do zajedničkog žučnog kanala. Kod više od polovine operisanih pacijenata i pored operacije perzistira uporna hipoglikemija, a kod 20 % operisanih pacijenata nastaje insulin zavisni dijabetes. Posle operacije, neophodna je doživotna supstitucija enzima egzokrinog pankreasa.

KETOTSKE HIPOGLIKEMIJE (sa ograničenom količinom supstrata)

Etiologija ketotskih hipoglikemija može biti defekt na bilo kom nivou katabolizma proteina, oksidativne deaminacije amino kiselina, transaminacije, ili poremećaj na nivou sinteze alanina. Retko, urođeni poremećaj metabolizma masnih kiselina prezentuje se kao ketotska hipoglikemija [27].

Danas se smatra da u osnovi "ketotske hipoglikemije" ne postoji nikakva specifična abnormalnost u metabolizmu glikoze, nego ona predstavlja jedan kraj normalne distribucije tolerancije na gladovanje u opštoj populaciji dece [28]. Stresom indukovana sekrecija kortizola i kateholamina dovodi do povećanog oslobađanja slobodnih masnih kiselina iz tkivnih depoa (pre svega iz visceralnog masnog tkiva) i njihovo iskorišćavanje za dobijanje energije u hepatocitima [29] pri čemu nastaju ketonska tela.

Tabela 1. Uzroci hipoglikemije sa ketozom

Bolest deponovanja glikogena (GSD Tip I, III, VI, and IX)	Poremećaji glukoneogeneze (deficit fruktozo 1,6-bifosfat)
Fanconi-Bickel sindrom (GSD XI)	
Adrenalna insuficijencija	Hipopituitarizam
Deficit acetoacetyl CoA tiolaze	
Deficit sukcinil-CoA:3-oksoacid CoA-transferaze	Deficit glikogen sintetaze (GSD 0)
Galaktozemija	Ketonurija bočno granatih amino-kiselina

Preuzeto iz Indian Journal of Emergency Pediatrics Leena Priyambada et al. [30] (Idiopathic) Ketotic hypoglycemia in children

Hipoglikemija udružena sa endokrinim deficitom obično je uzrokovana adrenalnom insuficijencijom sa ili bez udruženog deficita hormona rasta. Hipoglikemija u ovom poremećaju može biti izazvana smanjenjem enzima glukoneogeneze, povećanom potrošnjom glukoze zbog odsustva antagonističkih efekata hormona rasta na

insulinsku aktivnost, ili sniženom nivou supstrata endogene glukoneogeneze kao što su alanini laktat.

Ketonurija bočno granatih amino kiselina (bolest sa mirisom urina na javorov sirup) se karakteriše epizodama hipoglikemije koje nastaju kao posledica visokih vrednosti leucina, a smanjene produkcijom alanina kao supstrata za glukoneogenezu.

Bolest skladištenja glikogena je nasledni metabolički poremećaj koji uzrokuje jedan ili više enzima (glukoza-6-fosfataza, heptična fosforilaza-B kinaza...) uključenih u proces sinteze glikogena. Do sada je opisano 12 oblika glikogena, sa strukturnim poremećajem sintetisanog glikogena [31].

Ketotska hipoglikemija zbog ograničenog supstrata je najčešći oblik hipoglikemije u uzrastu malog deteta, koja se odlikuje relativnom nesposobnošću održavanja normoglikemije tokom produženog gladovanja. Obično se ispoljava u periodu između 18 meseci i 5 godina starosti deteta. Iako može postojati od rođenja, poremećaj se najčešće manifestuje u vreme kada je dete izloženo stresu (infekcije, intenzivna fizička aktivnost...) ili periodu restrikcije unosa kalorija. Spontana remisija se dešava u uzrastu 8-9 godine deteta i može da se objasni povećanjem mišićne mase, čiji je rezultat porast snabdevanja endogenim substratom i relativno smanjenjem potrebom za glukozom.

Ova deca su uglavnom, niske visine, smanjene mišićne mase; najveći broj je rođen sa malom porođajnom težinom a u neonatalnom uzrastu su imali neki oblik hipoglikemijskih stanja [32]. U klasičnim opisima bolesti dobijaju se podaci da dete ima loš apetit ili u potpunosti izostavi večernji obrok, teško se budi narednog jutra, da bi već u prepodnevnom satima ispoljilo poremećaj svesti i/ili konvulzije. Kod te dece, obično je za nastanak hipoglikemije, dovoljno da gladauju 12-18 sati, a kod zdravog deteta, obično je potrebno izostavljanje obroka 36 sati [14]. Nivo ketona u krvi je, u najvećem broju slučajeva samo umereno povišen, ali u slučaju izraženog dejstva kontraregulatornih hormona u intenzivnom stresnom stanju, može nastati i prava ketoacidoza. Ketoacidoza kod dece i adolescenata može biti povezana sa ketoacidozom [33].

Preporučena ishrana ove dece su peciva od raži, celog crna žitarica i pirinča, krompir, sve vrste povrća i voća, jogurt sa 3.2% masti, posna mesa (pileće, teleće, ćureće) što je ishrana koja se preporučuje i deci obolele od tipa I šećerne bolesti [34].

DIJAGNOZA

Klinička dijagnoza se zasniva na tri kriterijuma:

1. Serumska hipoglikemija
2. Prisustvo ketonskih tela u krvi i urinu
3. Vrednosti alanina u plazmi

Nivo alanina u plazmi je značajno smanjen kod dece sa ketotskom hipoglikemijom. Alanin je jedina aminokiselina koja je značajno snižena kod ove dece. Parenteralnom primenom alanina dolazi do brzog porasta koncentracije glukoze bez promena u nivoima laktata i piruvata. Ovo ukazuje da postoji defict u procesu glukoneogeneze [35].

Za vreme potvrđene hipoglikemije postoje udružene ketonurija i ketonemija; koncentracija insulina u plazmi očekivano je niska, 5-10 µU/ml ili manje, pa se time isključuje hiperinsulinemija. Ketogena provokativna di-

Tabela 2. Terapijski pristup u hipoglikemijskim stanjima

Đus (narandža/jabuka)	10-20 mL/kg po/ng
Dextroza	
Bolus	
novorođenče:	D ₁₀ W 5-10 mL/kg iv/io
Detete:	D ₂₅ W 2-4 mL/kg iv/io
Glukoza	6-8mg/kg/min iv 8-15mg/kgmin cvk; uvk
Glukagon	
Novorođenče:	0.3 mg/kg iv/im/sc
Odojčće/Predškolsko/Školsko dete:	1 mg iv/im/sc
Diazoksid	
Novorođenče:	3-5 mg/kg po/iv (za 30 min.)
Detete:	1-3 mg/kg po/iv (za 30 min.)
Adolescent:	300 mg po/iv (za30 min.)
Oktreotid	
15-50 µg/kg/pro dosis/na 6 h; sc	
Hidrokortizon	
2.5 mg/kg iv (maximum 100 mg)	
Pronizon	
1-2mg/kg/24h	
Legenda	
<i>Iv</i> =intravenski	<i>im</i> =intramuskularno
<i>Po</i> =peroralno	<i>Cvk</i> =centralni venski kateter
<i>Sc</i> =subkutano	<i>Uvk</i> =umbilikalni venski kateter
<i>Io</i> =intraosnalno	<i>Ng</i> =nazogastrične sonde

jeta, ranije korišćena kao dijagnostički test, nije neophodna za postavljanje dijagnoze, jer i samo gladovanje provocira epizode hipoglikemije sa ketonurijom i ketonemijom unutar 12-18 sati kod osjetljivih osoba.

Dijagnoza ovog oblika hipoglikemija se bazira na kliničkoj slici, kao i isključivanju ostalih metaboličkih i hormonalnih uzroka niskih vrednosti glikemije sa ketozom. Test tolerencije glukoze, nivo insulina, C-peptida, alanina, vrednost kortizola kao i somatotropnog hormona su neophodni za isključivanje drugih uzroka hipoglikemije.

TERAPIJA

Terapija ketotske hipoglikemije se započinje pravilnim načinom ishrane. U odojačkom uzrastu, neophodni su češći podoji/ mlečni obroci. U detinjstvu, poslednji obrok sa dovoljno ugljenih hidrata daje se neposredno pre odlaska na spavanje deteta. U toku infekcije deteta neophodan je pregled urina na ketonska tela, čije prisustvo prethodni nastanku hipoglikemijskih stanja.

U stanjima hipoglikemije sa razvijenom kliničkom simptomatologijom, primenjuje se parenteralno dekstroza u dozi od 0.2g/kg (2ml/kg 10% rastvora dekstroze) u toku jednog minuta. Nivo glukoze u serumu treba

proveriti 15 minuta od početka terapije. Ako hipoglikemija perzistira, terapiju nastaviti sa 5ml/kg, 25% rastvora dextrose[36].

Tabela 2: Terapijski pristup u hipoglikemijskim stanjima

ZAKLJUČAK

ipoglikemije su stanja iz domena urgentne medicine, sa polimorfnom kliničkom slikom i velikom stopom učestalosti u uzrastu novorođenog deteta i odojčadi. Kada se posumnja na hipoglikemiju, terapijski ciljevi su uspostavljanje euglikemijskog stanja, dijagnostička evaluacija i sprečavanje ponovnih hipoglikemijskih epizoda koje mogu dovesti do ozbiljnih neuroloških sekvela u vidu mentalne retardacije ili rekurentnih epileptičnih napada.

LITERATURA

1. Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB, Heller SR, Montori VM, Seaquist ER, et al. Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:709-28
2. Hoe FM. Hypoglycemia in infants and children. *Adv Pediatr* 2008;55:367-384.
3. Robert A. Felter, Ron D. Waldrop: Hypoglycemia in Infants and Children, <https://www.ahcmedia.com/articles/18827-hypoglycemia-in-infants-and-children>
4. Gardner G.D, Shoback D., Greenspan's basic & clinical Endocrinology; Hypoglycemic Disorders, 19 Chapner, p. 748-770

5. Markovic-Jovanovic S, Stolic R, Jovanovic A: The Reliability of Body Mass Index in Diagnosis of Obesity and Metabolic Risk in Children. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2015;28(5-6):515-23. doi: 10.1515/jpem-2014-0389
6. Aynsley -Green A., Soltesz G., Hypoglycaemia in infancy and childhood. In: Chambers T., Aynsley Green D., eds. *Current Reviews in Pediatrics.* London Churchill- Living stone, 1985; 29
7. Dunne MJ, Cosgrove KE, Shepherd RM, Aynsley-Green A, Lindley KJ: Hyperinsulinism in infancy from basic science to clinical disease. *Physiol Rev.* 2004, 84: 239-275.
8. Otonkoski T, Kaminen N, Ustinov J, Lapatto R, Meissner T, Mayatepek E, Kere J, Sipilä I: Physical exercise-induced hyperinsulinemic hypoglycemia is an autosomal-dominant trait characterized by abnormal pyruvate-induced insulin release. *Diabetes.* 2003, 52: 199-204.
9. Højlund K, Hansen T, Lajer M, Henriksen JE, Levin K, Lindholm J, Pedersen O, Beck-Nielsen H: A novel syndrome of autosomal-dominant hyperinsulinemic hypoglycemia linked to a mutation in the human insulin receptor gene. *Diabetes.* 2004, 53: 1592-1598.
10. Pinney Se., Macmullen C., et al. Clinical Characteristics and biochemical Mechanisms of congenital hyperinsulinism associated with dominant KATP Channel mutations. *J Clin Invest.* 2008 Aug;118(8):2877-86.
11. Congenital Hyperinsulinism; Robert S Gillespie, Stephan Kemp. <http://emedicine.medscape.com/article/923538-overview#a0156>
12. Wolfsdorf JI. Hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy. *J Pediatr* 132:1, 1998
13. Clayton PT, Eaton S, Aynsley-Green A, Edginton M, Hussain K, Krywawych S, Datta V, Malingre HE, Berger R, van den Berg IE: Hyperinsulinism in short-chain L-3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency reveals the importance of beta-oxidation in insulin secretion. *J Clin Invest.* 2001, 108: 457-465
14. Zdravković S. Dragan: Klinička pedijatrijska endokrinologija XIV poglavlje: metabolizam ugljenih hidrata I hipoglikemija, str. 481-514, 2000 god
15. Cryer PE. Glucosae homeostasis. In: Wilson JD, Fostrer DW, eds. *Williams Textbook of Endocrinology*, Philadelphia: saunders, 1992:1223
16. Halamek LP, Stevenson DK. Neonatal hypoglycemia, Part II: Pathophysiology and therapy. *Clin Pediatr* 1998;37:11-16.
17. Arvind Sood, Neelam Grover, Roshan Sharma; Biochemical abnormalities in neonatal seizures; *The Indian Journal of Pediatrics*, volume 70, 2003, 221-224,
18. Marković-Jovanović Snežana, Perić M., Odalović D., Jovanović A. Vrednosti magnezijuma, cinka i hroma u gojazne dece I njihova povezanost sa distribucijom potkožnog masnog tkiva I sekrecijom insulin, *Praxis medica*, 2012; 40 (1-2) 11-16)
19. Gold AE, Deary IJ, Frier, BM. Recurrent severe hypoglycemia and cognitive function in type 1 diabetes. *Diabetic Med* 1993;10: 503-508.
20. Jean-Baptiste Arnoux, Virginie Verkarre, et.al Congenital hyperinsulinism: current trends in diagnosis and therapy. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 2011, 6:63
21. Hardy O, Hernandez-Pampaloni M, Saffer JR, Scheuermann JS, Ernst LM, Freifelder R, Zhuang H, MacMullen C, Becker S, Adzick NS, Divgi C, Alavi A, Stanley CA: Accuracy of [¹⁸F]Fluorodopa Positron Emission Tomography for Diagnosis and Localizing Focal Congenital Hyperinsulinism. *J Clin Endo Metab.* 2008 92 (12): 4706-4711
22. Huypens P, Ling Z, Pipeleers D, Schuit F. Glucagon receptors on human islet cells contribute to glucose competence on insulin release. *Diabetologia.* 2000;44:1012-1019.
23. Panten U, Burgfeld J, Goerke F, Rennie M, Schwanstecher M, Wallasch A, Zütkler BJ, Lenzen S. Control of insulin secretion by sulfonylureas, meglitinide and diazoxide in relation to their binding to the sulfonylurea receptor in pancreatic islets. *Biochem Pharmacol.* 1989;38(8):1217-1229.
24. Yildizdas D, Erdem S, Küçükosmanoglu O, Yilmaz M, Yüksel B: Pulmonary hypertension, heart failure and neutropenia due to diazoxide therapy. *Adv Ther.* 2008, 25 (5): 515-519.
25. de Lonlay-Debeney P, Poggi-Travert F, Fournet JC, Sempoux C, Vici CD, Brunelle F, Touati G, Rahier J, Junien C, Nihoul-Fékété C, Robert JJ, Saudubray JM: Clinical features of 52 neonates with hyperinsulinism. *N Engl J Med.* 1999, 556-568
26. Touati G, Poggi-Travert F, Ogier de Baulny H, Rahier J, Brunelle F, Nihoul-Fekete C, Czernichow P, Saudubray JM: Long-term treatment of persistent hyperinsulinaemic hypoglycaemia of infancy with diazoxide: a retrospective review of 77 cases and analysis of efficacy-predicting criteria. *Eur J Pediatr.* 1998, 157: 628-633.
27. Santosh Yadav1 , Prashant Nigwekar., *International Journal of Medical Research & Health Sciences.*, Volume 2 Issue 4, 2013
28. Senior BSadeghi-Nejad A., hypoglycaemia; A pathiphysiologic approach. *Acta Paeditr. Scand* 352 (Suppl):1, 1989
29. Jovanovic A, Markovic-Jovanovic S, Peric V, Stolic R: Distinctive Characteristics and Specific Management of Diabetic Ketoacidosis in Patients with Acute Myocardial Infarction, Stroke and Renal Failure. In Escher A, Li A: *Type 1 Diabetes.* In *Te-chOpen.* Ch12:313-326
30. Leena Priyambada et al. *Indian Journal of Emergency Pediatrics.* (Idiopathic) Ketotic hypoglycemia in children, October-December 2009; Vol. 1 No. 2
31. Behraman Richard, Kliegman Robert, Jenson Hal., *Udžbenik Pedijatrije, Poremećaj metabolizma ugljenih hidrata*, 2008, 505-517

32. Kochar IS, Hussain K. From hyperinsulinaemic hypoglycaemia to ketotic hypoglycaemia: the range of glucose abnormalities in patients born with intrauterine growth retardation. *Eur J Pediatr* 2007;166(10):1003-7.
33. Jovanovic A, Stolic R, Markovic-Jovanovic S, Rasic D, Peric V. Stroke and diabetic ketoacidosis - some diagnostic and therapeutic considerations. *Vascular Health and Risk Management*, 2014;10. p201-204
34. Snežana Marković-Jovanović. Type I Diabetes, edit by Alan eshler and Alice Li in *Nutritional Management in Type I Diabetes Mellitus*, 2013, 469-489).
35. Stanley C.A. (2006) in Miriam Ciljakova, Milos Jesenak, Miroslava Brndiarova and Peter Banovcin *Management Approach to Hypoglycemia; Diabetes - Damages and Treatments*, 2011; 2007-23
36. Langdon D. et al. in Sperling M., *Pediatric Endocrinology*, Chapter 11, Hypoglycemia in the infant and child, 442 -450.

ENGLISH

HIPERINSULINEMIA AND KETOTIC HYPOGLYCEMIA AS THE MOST COMMON FORMS OF HYPOGLYCEMIC STATES IN CHILDHOOD

Marković-Jovanović Snežana 1, Jovanović Aleksandar 2, Odalović Dragica 1, Mitić Jadranka 1, Nikčević Vanja 3, Perić Vladan 2
 1 Medical faculty Pristina, Kosovska Mitrovica
 2 Health Center Pristina, Gracanica

SUMMARY

Hypoglycemia is defined as plasma glucose level sufficiently low to result in neurological damage. In the new-born age, the incidence of hypoglycemia ranges from 0.4-11.4%. Etiologically, low levels of plasma glucose can result from the hormonal or metabolic disorders; high doses of insulin, drug poisoning, liver disease or systemic disorders. The most common cause of severe and permanent hypoglycemia in the neonatal age group is congenital hyperinsulinism - the result of pancreatic cells hyperplasia and/or adenoma. Between two and five years of age, the most common form of hypoglycemic state is ketotic hypoglycemia of childhood, caused by limited amount of substrate. Diagnostic criteria include biochemical confirmation of low of glucose and/or high insulin levels, blood hormone testing (epinephrine, cortisol, growth hormone, glucagon levels), as well as metabolic screening for gluconeogenesis, glycolysis, and lipolysis disorders and disarrangements of fatty acid oxidation. Therapy is directed towards the substrate supplementation and the application of medications and fuels aiming at rapid attainment of normoglycemia (fruit juices, parenterally applied glucose and dextrose, glucagone, corticosteroid therapy); diazoxide and somatostatin therapy is indicated for patients with hyperinsulinemia.

Key words: hypoglycemia, hiperinsulinemia, ketotic hypoglycemia, convulsions