

Etiološki pristup hipoglikemiji u djece

Romić, Tena Nicole

Master's thesis / Diplomski rad

2016

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:417854>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-04-19**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Tena Nicole Romić

Etiološki pristup hipoglikemiji u djece

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2016.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Zavodu za genetiku i bolesti metabolizama Klinike za pedijatriju Kliničkog bolničkog centra Zagreb pod vodstvom prof.dr.sc. Ive Barića i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2015./ 2016.

Mentor rada: prof.dr.sc. Ivo Barić, dr. med

KRATICE

ACTH- eng. *adrenocorticotropic hormone*

ALT – alanin- aminotransferaza

BWS - Beckwith-Wiedemannov sindrom

CRP – C- reaktivni protein

G-CSF - eng. *granulocyte- colony stimulating factor*

IGF2 - eng. *insulin growth factor 2*

KHI- kongenitalni hiperinzulinizam

LCHAD - eng. *long-chain 3-hydroxyacyl- CoA dehydrogenase*

MAO inhibitori – monoaminooksidaza inhibitori

MCAD - eng. *medium-chain acyl- CoA dehydrogenase*

SCAD - eng. *short-chain acyl- CoA dehydrogenase*

VLCAD - eng. *very long-chain acyl- CoA dehydrogenase*

18F-L-DOPA-PET- 18fluoro-L-DOPA- pozitronska emisijska tomografija

SADRŽAJ

SAŽETAK

SUMMARY

1. UVOD	1
2. SIMPTOMI I ZNAKOVI HIPOGLIKEMIJE	2
3. VAŽNOST ANAMNEZE I FIZIKALNOG PREGLEDA U OTKRIVANJU UZROKA HIPOGLIKEMIJE	4
4. ETIOLOGIJA	6
4.1. Hipoglikemija u novorođenčadi	6
4.2. Kongenitalni hiperinzulinizam	8
4.3. Hipoglikemija uzrokovana manjkom kontrainzularnih hormona	10
4.3.1. Hipoglikemija zbog manjka kortizola i/ili ACTH	10
4.3.2. Manjak hormona rasta	11
4.4. Ketotična hipoglikemija	12
4.5. Poremećaji metabolizma ugljikohidrata	13
4.5.1. Glikogenoza tipa 0	13
4.5.2. Glikogenoza tipa 1	13
4.5.3. Glikogenoza tipa 3	15
4.5.4. Glikogenoza tipa 6 i 9	15
4.5.5. Nasljedna intolerancija fruktoze	16
4.6. Poremećaji oksidacije masnih kiselina, poremećaj prijenosa karnitina i poremećaji karnitinskog ciklusa	17
4.7. Poremećaji glukoneogeneze	19
4.8. Prirođeni sindromi udruženi s hipoglikemijom	20
4.9. Hipoglikemije uzrokovane lijekovima	22
4.10. Postprandijalna hipoglikemija i hipoglikemija izazvana vježbom	23
5. LABORATORIJSKE PRETRAGE	24
6. LIJEČENJE	25
7. ZAKLJUČAK	26
8. ZAHVALE	27
9. LITERATURA	28
10. ŽIVOTOPIS	32

Etiološki pristup hipoglikemiji u djece

Tena Nicole Romić

Hipoglikemija se može javiti u mnogim stečenim i nasljednim bolestima. Obično se definira kao stanje kada koncentracija glukoze u krvi kod nedonoščadi bude manja od 1,10 mmol/L, kod donošenog novorođenčeta do 72. sata manja od 1,67 mmol/L te u djeteta poslije 72. sata života manja od 2,5 mmol/L. Osim trenutne koncentracije glukoze u krvi i drugi faktori kao brzina nastanka, zalihe glikogena i masnog tkiva, dostupnost drugih izvora energije (ketona, laktata), brzina metabolizma, nepovoljni čimbenici (npr. infekcija, stres) utječu na razvoj simptoma, koji nastaju kao posljedica aktivacije autonomnog živčanog sustava i lučenja epinefrina te smanjene cerebralne iskoristivosti glukoze. Zbog mogućih posljedica kao što je oštećenja mozga važno je hipoglikemiju na vrijeme prepoznati i liječiti. Ponekad može biti i asimptomatska stoga bi bilo dobro koncentraciju glukoze u krvi izmjeriti svakom novorođenčetu barem jednom prije prvog obroka, a posebno onoj djeci koja pripadaju u rizičnu skupinu za razvoj hipoglikemije.

Anamnestički podatci te fizikalni pregled od iznimne su važnosti. Uzroci karakteristični za novorođenčad, zatim kongenitalni hiperinzulinizam, manjak kontrainzularnih hormona, ketotična hipoglikemija, poremećaji metabolizma ugljikohidrata, masnih kiselina, prijenosa karnitina te karnitinskog ciklusa i glukoneogeneze, neki prirođeni sindromi i lijekovi samo su neki od uzroka hipoglikemije u djece. Uzorke za laboratorijske pretrage koje otkrivaju uzrok bilo bi, ako je moguće, najbolje uzeti u trenutku hipoglikemije. Liječenje uključuje primjenu 10% glukoze intravenski, a u slučaju nemogućnosti pronalaska vene na usta odnosno prema potrebi i ako postoji mogućnost davanjem glukoze na sondu ili nanošenjem na bukalnu sluznicu.

Ključne riječi : hipoglikemija, simptomi, oštećenje mozga

SUMMARY

Etiological approach to hypoglycemia in children

Tena Nicole Romić

Hypoglycemia can occur in many acquired and inherited diseases. It is usually defined as a condition when the blood glucose concentration in premature infants is less than 1.10 mmol/L, in newborns up to 72 hours is less than 1.67 mmol/L and in children after 72 hours of life is less than 2.5 mmol/L. In addition to the current blood glucose concentrations and other factors such as the speed of appearance, glycogen storage and fat, the availability of other energy sources (ketones, lactate), metabolic rate, adverse factors (eg.infections, stress) influence the development of symptoms, which occur as a result of activation the autonomous nervous system and the secretion of epinephrine and reduced cerebral glucose utilization. Because of possible consequences such as brain damage, it is important to early recognize and treat hypoglycemia. Sometimes it can be asymptomatic and therefore it would be good to measure blood glucose in every newborn at least once before the first meal and especially in the children who belong to the risk group for the development of hypoglycemia. Medical history and physical examination are of crucial importance. Congenital hyperinsulinemia, lack of hormones that have the effect opposite to insulin, ketotic hypoglycemia, disorders of carbohydrate metabolism, fatty acids, transfer of carnitine and carnitine cycle and gluconeogenesis, some congenital syndromes, medications are just some of causes of hypoglycemia in children. If possible, samples for laboratory tests should be taken at the time of hypoglycemia. The treatment involves the application of 10%-glucose intravenously and if intravenous route cannot be accessed, by mouth, if needed and possible by gastric tube or on buccal mucosa.

Keywords: hypoglycemia, symptoms, brain damage

1. UVOD

Hipoglikemiju, kao jedan od simptoma mnogih stečenih i nasljednih bolesti, nužno je na vrijeme prepoznati, etiološki razjasniti te liječiti jer neprepoznata hipoglikemija kao i bolest koja ju uzrokuje mogu životno ugroziti pacijenta. Hipoglikemiju definiramo kao stanje u kojem je koncentracija glukoze u krvi donošenog novorođenčeta do 72. sata života manja od 1,67 mmol/L, u djeteta poslije 72. sata života manja od 2,50 mmol/L, a u nedonoščadi manja od 1,10 mmol/L bez obzira postoje li klinički simptomi ili ne (1).

Klinički simptomi hipoglikemije ne ovise samo o trenutnoj koncentraciji glukoze u krvi djeteta i njegovoj dobi već i o mnogim drugim čimbenicima kao što su brzina nastanka hipoglikemije, zaliha glikogena i masnog tkiva, brzina metabolizma, dostupnost drugih izvora energije poput ketona i laktata te prisutnosti nekih drugih nepovoljnih čimbenika kao što su infekcije te stres. Važnost ranog otkrivanja i liječenja hipoglikemije u djece leži u činjenici da neuroglikopenija, tj. smanjena koncentracija glukoze u mozgu, koja nastaje kao posljedica hipoglikemije dovodi do oštećenja mozga, pri čemu je vjerojatnost oštećenja to veća što je dubina i duljina trajanja hipoglikemije veća (2). S obzirom da hipoglikemija ponekad može biti asimptomatska, a posljedice za zdravlje teške opravdanim se čine razmišljanja kako bi glukozu u krvi valjalo izmjeriti svakom novorođenčetu barem jednom prije prvog obroka, a posebnu pozornost valjalo bi usmjeriti na rizične skupine u koje pripadaju nedonoščad, nedostaščad, novorođenčad s cijanotičnim srčanim greškama i hipoksijom drugih uzroka, djeca majki dijabetičarki, djeca s hepatocelularnom lezijom, pothlađena djeca, novorođenčad s hemolitičnom bolešću zbog fetomaternalne imunizacije te općenito sva teže bolesna djeca kojoj bi glukozu u krvi trebalo mjeriti češće. Nakon novorođenačke dobi te kod pacijenata koji imaju bolest udruženu s hipoglikemijama glukozu u krvi bi valjalo izmjeriti u slučaju pojave bilo kojih simptoma hipoglikemije (2).

2. SIMPTOMI I ZNAKOVI HIPOGLIKEMIJE

Kliničke značajke hipoglikemije tradicionalno se dijele u dvije skupine. Prva skupina uključuje simptome koji se obično vide kao posljedica brzog opadanja koncentracije šećera u krvi i nastaju kao posljedica aktivacije autonomnog živčanog sustava i lučenja epinefrina. Drugu skupinu čine simptomi koji obično nastaju kao posljedica sporijeg opadanja koncentracije glukoze u krvi ili produžene hipoglikemije, a nastaju kao posljedica smanjene cerebralne iskoristivosti glukoze (tablica 1). Za razliku od navedenih simptoma koji se pojavljuju u starije djece, u novorođenčadi i mlađe dojenčadi simptomi i znakovi hipoglikemije često su suptilniji i slabije prepoznatljivi. Uključuju cijanozu, apneju, hipotermiju, hipotoniju, otežano hranjenje, pospanost odnosno otežano buđenje i epileptičke napadaje. Neki od ovih simptoma se lako previđaju jer mogu biti blaže izraženi. U novorođenačkom razdoblju hipoglikemija može biti i asimptomatska. Starija dojenčad s hiperinzulinemijom može pretjerano jesti zbog kronične hipoglikemije, ubrzano rasti pa i postati pretila. Novorođenčad s hiperinzulinemijom često su velika za gestacijsku dob (3).

Tablica 1. Simptomi i znakovi hipoglikemije u dječjoj dobi (preuzeto iz reference 3 uz manje modifikacije)

SIMPTOMI I ZNAKOVI POVEZANI S AKTIVACIJOM AUTONOMNOG ŽIVČANOG SUSTAVA I LUČENJEM EPINEFRINA*
Anksioznost ° Znojenje ° Palpitacija (tahikardija) ° Bljedilo Drhtanje Slabost Glad Mučnina Povraćanje <i>Angina pectoris</i> (s normalnim koronarnim arterijama)
SIMPTOMI I ZNAKOVI POVEZANI S CEREBRALNOM GLUKOPENIJOM
Glavobolja ° Zbunjenost, dezorijentiranost ° Poremećaji vida (smanjena oštrina, diplopija) ° Promjene osobnosti ° Nemogućnost koncentracije ° Disartrijsa Zurenje Parestezije Vrtoglavica Amnezija Ataksija, poremećaji koordinacije Somnolencija, letargija Epileptički napadaji Koma Moždani udar, hemiplegija, afazija Decerebracijski ili dekortikacijski položaj

*neki od ovih simptoma i znakova mogu biti slabije izraženi ako je pacijent primio β -adrenergičke blokatore

° značajke koje pripadaju objema skupinama

3. VAŽNOST ANAMNEZE I FIZIKALNOG PREGLEDA U OTKRIVANJU UZROKA HIPOGLIKEMIJE

Anamnestički podaci od iznimne su važnosti za otkrivanje uzroka hipoglikemije. Roditelje treba pitati o postojanju sličnih slučajeva u obitelji ili bližoj porodici. Opetovana hipoglikemija upućuje na postojanje trajnog uzroka sklonosti hipoglikemiji. Važno je obratiti pažnju dolazi li do hipoglikemije nakon određenog razdoblja gladovanja, kao npr. u glikogenozama, poremećajima ketogeneze (poremećaji beta-oksidacije masnih kiselina, poremećaju prijenosa karnitina, poremećajima karnitinskog ciklusa, dvjema enzimopatijama u kojima se acetil-CoA ne pretvara u ketone) te glukoneogeneze, ili hipoglikemija nastupa ubrzo nakon što dijete pojede obrok, što je karakteristično za fruktozemiju, postprandijalnu i leucinske hipoglikemije. Ukoliko do hipoglikemije dolazi nakon obroka vrlo je važno uočiti koja hrana ju je izazvala. Isto tako valjalo bi obratiti pozornost i na lijekove koje dijete uzima ili ih je slučajno progutalo, a mogu utjecati na koncentraciju glukoze u krvi (2). Jako je vrijedan podatak je li dijete u trenutku hipoglikemije imalo očekivanu ketonemiju i ketonuriju ili nije. Potonje se označava kao hipoketotična hipoglikemija i upućuje na hiperinzulinizam i poremećaje ketogeneze.

Fizikalni pregled također može biti od koristi prilikom traženja uzroka hipoglikemije. Povećana jetra nalazi se kod većine jetrenih glikogenoza - tipova 1, 3, 6 i 9. Zbog sekundarnog hiperkortizolizma lice djece s glikogenozom tipa 1 često je lutkasto (kušingoidno). Kod glikogenoze tipa 0 u kojoj nema normalne sinteze glikogena nema niti hepatomegalije. U sindromu Fanconi Bickel poremećen je transport glukoze iz tkiva, uključujući hepatocyte pa postoji hepatomegalija uz hipoglikemiju. Obilježje toga rijetkog sindroma je i rahitis (2, 4). Beckwith-Wiedemannov sindrom osim makroglosije, makrosomije, defekata abdominalne stijenke, povećanog rizika za tumore i sklonosti hipoglikemiji obilježen je i karakterističnim zarezom na

uškama (5). Prirođeni sindromi kod kojih također treba misliti i na pojavu hipoglikemije, najčešće zbog hiperinzulinizma, su sindrom Kabuki, Perlmanov sindrom, Sotosov sindrom, CDG- sindromi tipa 1A i 1B, Simpson-Golabi-Behmelov sindrom, Usherov sindrom tipa 1C (2).

Smanjeni rast u djeteta s hipoglikemijom pobuđuje sumnju na manjak hormona rasta. U muškog djeteta istu dijagnozu može sugerirati hipogenitalizam. Na insuficijenciju nadbubrežne žlijezde kao uzrok hipoglikemije može se posumnjati na temelju tamne boje kože (zbog zajedničkog pojačanog izlučivanja ACTH i melanotropnog hormona) ili dvosmislenog genitala u djevojčica s kongenitalnom adrenalnom hiperplazijom.

Hipoglikemiji su vrlo skloni bolesnici sa zatajenjem jetre pa zato svaka bolest koja može dovesti do značajnije disfunkcije i zatajenja jetre mora biti razlog da se posebna pažnja obrati na mogućnost hipoglikemije. U skladu s tim se u nekih bolesnika s hipoglikemijom fizikalnim pregledom se mogu naći znakovi različitih bolesti koji uzrokuju zatajenje jetre, kao i različiti znakovi zatajenja jetre bez obzira na uzrok.

4. ETIOLOGIJA

4.1. Hipoglikemija u novorođenčadi

U novorođenačkoj dobi hipoglikemije se javljaju češće nego u bilo kojoj drugoj životnoj dobi. Pri tome se u određenim kategorijama novorođenčadi hipoglikemije u prvim danima života javljaju češće, a uzroci su različiti. Kao posljedica smanjene zalihe energije u obliku glikogena i masnog tkiva te vjerojatno zbog nenormalnog lučenja inzulina, poremećene glukoneogeneze i posljedice smanjenog izlučivanja adrenalina te drugih još nepoznatih mehanizama, novorođenčad male porođajne težine, manje od 2500 g, bilo da je posrijedi donošena hipotrofična novorođenčad bilo hipotrofična ili eutrofična nedonoščad sklonija su razvoju hipoglikemije. U teško bolesne novorođenčadi, kada potrošnja glukoze u perifernim tkivima prelazi mogućnost nadoknade glukoze iz energetske zaliha ili procesom glukoneogeneze, dolazi do razvoja hipoglikemije. U tu skupinu pripadaju nedonoščad u hipoksiji, posebice ona s hiposurfaktozom pluća, s cijanotičnim greškama srca te ona kod kojih se razvije sepsa ili meningitis. U novorođenačkom razdoblju, iatrogeni uzroci, npr. hipotermija, nagli prekid infuzije hipertonične glukoze, stanje nakon izmjene krvi mogu biti uzrok nastanku hipoglikemije. Kod novorođenčadi koja imaju neku rijetku prirođenu i nasljeđenu metaboličku bolest, hipoglikemija se može javiti kao prvi simptom te bolesti. Hipoglikemija, kao posljedica hiperinzulinizma, se javlja kod novorođenčadi s hemolitičkom bolešću zbog fetomaternalne izoimunizacije te u novorođenčadi dijabetičnih majki (6).

Hipoglikemija u **novorođenčadi dijabetičnih majki** kraće će trajati te će biti manje izražena ako je kroz cijelu trudnoću dijabetes majke bio dobro reguliran te ako je majka za vrijeme porođaja bila euglikemična. Uz jače izraženu neonatalnu hiperinzulinemiju dolazi do brzog

smanjenja koncentracije glukoze u krvi, a produkcija glukoze u jetri je također smanjena. Niske koncentracije slobodnih masnih kiselina i glicerola u plazmi su posredni pokazatelji hiperinzulinemije. U posebno rizične novorođenčadi treba glikemiju kontrolirati svaki sat u prvih 6 sati po rođenju te zatim nešto rjeđe u prvim danima života dok se ne uspostavi stabilnost endogene kontrole. Hipoglikemija se laboratorijski može naći u prvim satima po rođenju u čak 40-50% novorođenčadi dijabetičnih majki, ovisno o kriteriju hipoglikemije, ali su najčešće novorođenčad asimptomatska te se koncentracija glukoze u krvi nakon 4-5 sati spontano normalizira. I kod asimptomatske hipoglikemije može se pokušati s enteralnim unosom glukoze ili mlijeka ukoliko novorođenče tolerira hranjenje, a potom ponoviti nalaz. Simptomatska hipoglikemija i dugotrajnija hipoglikemija mogu uzrokovati cerebralno oštećenje te stoga uz nisku koncentraciju glukoze u krvi i/ili simptome hipoglikemije treba započeti intravensko davanje glukoze. Pri tome u bolusu treba dati 2 ml/kg 10% -tne glukoze (200mg/kg) kako bi se euglikemija što prije postigla. Nekoliko minuta nakon primjene glukoze treba provjeriti je li postignuta euglikemija. Ako jest, nastavlja se kontinuirana infuzija glukoze tako da je njezin unos 8 mg/kg/min. Katkad je potreban i veći unos. Preporuča se uspostaviti dva intravenska puta kako ne bi došlo do prekida dotoka glukoze. Trebalo bi izbjegavati veći unos glukoze od potrebnog jer bi to moglo izazvati hiperinzulinemiju i reaktivnu hipoglikemiju. Preporuča se početi hraniti novorođenče već jedan sat po rođenju. Hraniti treba i novorođenče koje je na infuziji i koje ne siše pri čemu se to čini preko sonde uvedene u želudac, te ponekad kontinuirano uz pomoć crpke. Glukagon se više ne rabi u terapiji hipoglikemije. Ukoliko hipoglikemija perzistira i uz brzinu intravenske glukoze od 12 mg/kg/min dolazi u obzir dati hidrokortizon. Adrenalin se uglavnom ne primjenjuje iako ima antiinzulinski učinak i izaziva glikogenolizu (7).

4.2. Kongenitalni hiperinzulinizam

Kongenitalni hiperinzulinizam javlja se u 1 : 25000- 50000 živorođene djece te je u novorođenačkoj i ranoj dojenačkoj dobi najčešći uzrok tvrdokornih hipoglikemija (8). Danas je poznato 9 različitih gena (*ABCC8*, *KCNJ11*, *GLUD1*, *GCK*, *HNF4A*, *HNF1A*, *SLC16A1*, *UCP2* i *HADH*) koji se povezuju s KHI (9). Najčešći i najteži oblik KHI, koji uzrokuje tvrdokorne hipoglikemije već u prvim satima života te bolest obično zahtjeva kirurško liječenje, nastaje kao posljedica recesivne inaktivirajuće mutacije gena *ABCC8* i *KCNJ11* dok autosomno dominantne mutacije navedenih gena uzrokuju nešto blaži oblik KHI koji se može uspješno medikamentozno liječiti. Drugi najčešći uzrok KHI nastaje kao posljedica aktivirajuće mutacije gena *GLUD1*, zbog čega nastaje sindrom hiperinzulinizam- hiperamonijemija. Patohistološki KHI možemo podijeliti u fokalni i difuzni oblik, pri čemu je učestalost fokalnog oblik u odnosu na difuzni veća (60: 40%). Pri tome se mutacije gena *ABCC8* ili gena *KCNJ11* koje su nasljeđene od oca uz somatski gubitak alela nasljeđenog od majke povezuju s fokalnim oblikom, dok difuzni oblik najčešće nastaje kao posljedica recesivne mutacije *ABCC8* te *KCNJ11* gena (8). 18F-L-DOPA-PET nam pomaže u razlikovanju fokalnog od difuznog oblika KHI te se uređajem PET-CT-om mogu odrediti granice fokalne lezije (8).

Za dijagnozu ove bolesti trebalo bi, kod svakog djeteta koje ima sniženu koncentraciju glukoze u krvi, posumnjati na KHI. Perzistentne hipoglikemije, koje se javljaju kod najčešćeg te ujedno i najtežeg oblika KHI, javljaju se već u novorođenačkoj ili ranoj dojenačkoj dobi, obično nakon kraćeg razdoblja gladovanja dok je za sindrom hiperinzulinizam-hiperamonijemija karakteristična pojava hipoglikemije nakon obroka bogatog proteinima (8). Pri tome se povišena koncentracija inzulina i/ili C-peptida u trenutku hipoglikemije smatra glavnim dijagnostičkim kriterijem (8). Budući da je kod sindroma hiperinzulinizam-hiperamonijemija amonijak u krvi povišen, zbog razjašnjavanja etiologije hiperinzulinizma, treba izmjeriti njegovu koncentraciju.

Organske kiseline u urinu i serumske acilkarnitine treba analizirati zbog mogućnosti da je hiperinzulinizam uzrokovan poremećajem razgradnje masnih kiselina kratkih lanaca kao posljedicom manjka odgovarajuće 3- hidroksiacil- CoA dehidrogenaze (8).

Liječenje KHI uključuje primjenu antihipoglikemika, koji ciljano djeluju na β -stanice gušterače na način da suprimiraju pojačano lučenje inzulina, pri čemu je prvi lijek izbora diazoksid. Uzrokuje otvaranje K_{atp} -kanala djelujući na receptor sulfonilureje, tj. podjedinicu SUR1. Često se koristi zajedno s klorotiazidom koji dodatno pojačava njegovo djelovanje. U razdoblju pripreme za kirurški zahvat za stabilizaciju pacijenata, čiji odgovor na antihipoglikemičnu terapiju nije dobar, rabe se sintetski analog somatostatina, oktreotid, te glukagon. Ukoliko se hipoglikemije, unatoč navedenoj terapiji antihipoglikemicima i dalje javljaju, KHI se liječi operativno (8).

4.3. Hipoglikemija uzrokovana manjkom kontrainzularnih hormona

4.3.1. Hipoglikemija zbog manjka kortizola i/ili manjka ACTH

Primarna insuficijencija nadbubrežne žlijezde uzrokuje manjak kortizola i često manjak aldosterona. Kao jedna od značajki adrenalne insuficijencije javlja se hipoglikemija te je često popraćena ketozom zbog toga što tijelo pokušava iskoristiti masne kiseline kao alternativni izvor energije. Klinička slika ovisi o dobi pacijenta, jesu li zahvaćeni kortizol i aldosteron te o etiologiji insuficijencije. Dojenčad može vrlo brzo postati bolesna, katkad je dovoljno samo par dana smanjene volje za hranom i/ili povraćanja prije nego se razvije kritični elektrolitski disbalans. U starije djece s Addisonovom bolešću, početak bolesti je obično postupan te uključuje simptome mišićne slabosti, slabosti, anoreksiju, povraćanje, gubitak na težini te ortostatsku hipotenziju, a hiperpigmentacija je često, ali ne i nužno prisutna. Česte su hipoglikemije i ketoza, kao i hiponatrijemija. Hiperkalemija se obično javi kasnije u tijeku bolesti češće u starije djece nego u dojenčadi (10).

Nedostatak kortikotropina (ACTH) može biti uzrokovan poremećajem na razini hipofize ili hipotalamusa i obično je povezan s manjkom drugih hipofiznih hormona kao što su hormon rasta i tireotropin. Izlučivanje aldosterona u sekundarnoj adrenalnoj insuficienciji je nepromijenjeno zbog toga što je adrenalna žlijezda netaknuta te sustav renin-angiotenzin nije uključen. Stoga su simptomi i klinički znakovi posljedica manjka kortizola. Novorođenčad često imaju hipoglikemije, dok starija djeca mogu imati ortostatsku hipotenziju te slabost, a elektroliti su obično normalni (10).

4.3.2. Manjak hormona rasta

Za manjak hormona rasta upotrebljava se i sinonim hipopituitarizam pri čemu manjak hormona rasta može biti izoliran ili praćen manjkom drugih hormona hipofize (panhipopituitarizam). Najčešće se radi o idiopatskom hipopituitarizmu. Ta su djeca obično pri rođenju normalne težine i visine, a krajem prve godine se počinje uočavati zaostatak u rastu. Kod dječaka se uočava hipogenitalizam. Hipoglikemija se može javiti u oba spola. Djeca kod koje se sumnja na hipopituitarizam brzina rasta je bitno usporena te su obično rastom ispod 3. centile. Prilikom postavljanja dijagnoze bitno je uzeti detaljnu obiteljsku anamnezu s podacima o visini najbližih rođaka, pitati za moguće teškoće prilikom hranjenja, je li bilo poteškoća prilikom poroda, postojanje glavobolje, način prehrane djeteta, kakva je stolice te mokrenje i vidjeti postoje li znakovi respiratornih, gastroenteroloških i urinarnih infekcija (11).

4.4. Ketotična hipoglikemija

Ketotična hipoglikemija najčešći je oblik hipoglikemije u djece poslije novorođenačke dobi pri čemu se prve epizode počinju pojavljivati najčešće u dobi između 18 mjeseci i 7 godina. U pravilu spontano dolazi do nestanka simptoma oko 10. godine. Epizode hipoglikemije, koje nisu prečeste, najčešće se pojavljuju ujutro natašte, nakon dugih gladovanja ili tijekom uobičajenih infekcija dječje dobi. Uzrok ovom obliku hipoglikemije nije do kraja razjašnjen. Posrijedi je nedovoljna fiziološka proturegulacija hipoglikemije izlučivanjem adrenalina koji potiče glikogenolizu i glukoneogenezu iz alanina te stoga prilikom hipoglikemije nema porasta adrenalina u mokraći i plazmi koji je vrlo velik kod zdravih. Dijagnoza se postavlja isključivanjem drugih uzroka hipoglikemije te u slučaju potrebe pokusom gladovanja u te djece se nakon 18-24 sata javlja hipoglikemija s koncentracijom glukoze manjom od 2,2 mmol/L uz ketonuriju. Pokus nije specifičan jer i oko 20% zdrave djece u tom pokusu reagira na isti način. U djece s ketotičnom hipoglikemijom, nakon pokusnog davanja glukagona na kraju razdoblja gladovanja, ne dolazi do porasta koncentracije šećera u krvi kao u zdrave djece. Diferencijalno dijagnostički može se raditi o blažim poremećajima ketolize i razgradnje aminokiselina razgranatog lanca, glikogenozi tipa 0 te manjku kontrainzulinskih hormona.

Liječenje ketotične hipoglikemije, koja u pravilu ima dobru prognozu, zahtijeva izbjegavanje dužih razdoblja gladovanja pri čemu bi večernji obrok trebalo uzeti što kasnije. Taj bi obrok trebao sadržavati ugljikohidrate koji se sporije resorbiraju, a jutarnji obrok bi valjalo uzeti što ranije. Prilikom febrilnih infekcija korisno je uvesti još jedan noćni obrok (1).

4.5. Poremećaji metabolizma ugljikohidrata

4.5.1. Glikogenoza tipa 0

Glikogenoza tipa 0 je autosomno recesivna bolest koja se pojavljuje u ranom djetinjstvu. Uzrokovana je mutacijom gena *GYS2* koji kodiraju jetrenu izoformu glikogen sintetaze. Smanjena aktivnost glikogen sintetaze smanjuje zalihi glikogena u jetri te je stoga pacijent sklon razvoju ketotične hipoglikemije. Tipično je laktat povišen nakon obroka, a nizak ili normalan nakon dužeg razdoblja gladovanja (12). Manjak enzima dokazuje se u jetri. Bolest se liječi redovitim obrocima bogatim proteinima (1).

4.5.2. Glikogenoza tipa 1

Glikogenoza tipa 1 obuhvaća dva genetski različita poremećaja. Oba se nasljeđuju autosomno recesivno. **Glikogenoza tipa 1a** nastaje kao posljedica manjka aktivnosti enzima glukoza-6- fofataze- α (G6P) dok **glikogenozu tipa 1b** uzrokuje poremećaj u proteinskom prijenosniku glukoza-6-fosfata (13). Kod tipa 1a se često ubrzo nakon rođenja pojavljuju prvi simptomi hipoglikemije. Mogu se očitovati u obliku tremora, razdražljivosti, hiperventilacije, cijanoze, apneje, konvulzija i obično se pojavljuju prije obroka. Tremor, letargiju, karakterističan oblik lica kao u lutke te obično izbočen trbuh i tanke ekstremitete možemo naći kod starije djece. Pregledom djeteta, već ubrzo nakon rođenja ili kratko vrijeme nakon toga, možemo palpirati povećanu jetru zbog koje je trbuh izbočen. S vremenom se kod te djece može uočiti i smanjeni rast. Ponekad, iako rijetko, na ekstenzornim stranama lakta ili koljena mogu se uočiti ksantomi. Uz simptome te klinički nalaz koji se vide kod tipa 1a, kod tipa 1b još se javljaju učestale infekcije, neutrofilija te neutrofilna disfunkcija (14). U oba oblika česta je hiperuricemija, nerijetko s

komplikacijama, uzrokovana otežanim izlučivanjem mokraćne kiseline.

Funkcionalni testovi pokazuju odsutnost glikemijskog odgovora nakon injekcije glukagona (1 mg/m^2) i pogoršanje hiperlaktacidemije nakon gladovanja ili 2 sata nakon ugljikohidratima bogatog obroka. Injiciranje galaktoze (1 g/kg) ne ispravlja hipoglikemiju niti uzrokuje hiperglikemiju.

Liječenje se uglavnom sastoji od uzimanja češćih obroka, prema potrebi hranjenjem na nazogastričnu sondu i, također po potrebi, kontinuiranog noćnog hranjenja nazogastričnom sondom, te zbog mogućeg pogoršanja hiperlaktacidemije ograničenog uzimanja fruktoze te galaktoze. Nakon 1. godine života koristi se nekuhani kukuruzni škrob, koji se postupno može početi uvoditi u prehranu u dobi između 9 i 12 mjeseci. On u mnogih pacijenata može zamijeniti noćno kontinuirano hranjenje, a u svih zbog postupnog otpuštanja molekula glukoze omogućuje nešto dulji razmak između obroka i donekle smanjuje opasnost pojave hipoglikemija. Nakon postupnog uvođenja doze se mogu povećati do $1,5\text{--}2,0 \text{ g/kg}$ svakih 6 sata, prema potrebi i češće (15). Zbog neutropenije i/ili poremećaja funkcije neutrofila u tipu 1b primjenjuje se faktor koji stimulira produkciju neutrofila (G-CSF) što poboljšava neutropeniju te smanjuje broj i težinu infekcija (16).

4.5.3. Glikogenoza tipa 3

Glikogenoza tipa 3 nastaje kao posljedica smanjene aktivnosti enzima amilo-1,6-glukozidaze zbog čega se glikogen samo djelomično može razgraditi. Kao posljedice toga javljaju se hipoglikemije u gladovanju, koje nisu toliko jako izražene kao kod glikogenoze tipa 1a zbog toga što se sklonost hipoglikemiji djelomično može kompenzirati pojačanom glukoneogenezom. Fenotipski je bolest slična tipu 1a, no kod tipa 3 nalazimo bubreg normalne veličine. Bolest ima tendenciju poboljšanja, pa simptomi često iščezavaju do puberteta ili adolescencije. U dijelu bolesnika postoje i znakovi slabosti mišića, katkad i srčanog, što može loše utjecati na prognozu bolesti. U nekih bolesnika, osobito onih u kojih je bolest slabije kontrolirana razvije se značajnija fibroza jetre, koja može progredirati u cirozu. Prilikom testa opterećenja galaktozom dolazi do značajnog porasta laktata, dok kod testa glukagonom u gladovanju ne dolazi do porasta glukoze. Dijagnoza se obično potvrđuje mjerenjem enzimске aktivnosti ili analizom gena. Liječenje ove djece je slično kao kod one koja imaju tip 1a, ali manje strogo (1).

4.5.4. Glikogenoza tipa 6 i 9

Glikogenoze tipa 6 i 9 slične su glikogenozi tip 3, ali je sklonost hipoglikemijama blaža. Pacijenti trebaju izbjegavati dulja razdoblja gladovanja. Nalazi testova opterećenja slični su kao u tipu 3, a dijagnoza se postavlja mjerenjem enzimске aktivnosti ili analizom gena (1).

4.5.5. Nasljedna intolerancija fruktoze

Nasljedna intolerancija fruktoze posljedica je nedostatne aktivnosti enzima aldolaze B, kodiranog genom *ALDOB* (17). Pacijenti s nasljednom intolerancijom fruktoze nakon uzimanja hrane s fruktozom razvijaju simptome i znakove hipoglikemije, laktacidozu te gastrointestinalne simptome (bolovi u trbuhu, povraćanje) i kliničke i laboratorijske znakove oštećenja jetre (18).

Ukoliko se fruktoza ne ukloni iz prehrane, dolazi do zaostajanja u rastu, hepatomegalije, disfunkcije proksimalnog tubula te postupnog zatajenja bubrega i jetre. Bolest može završiti i smrtno. Dijagnoza bolesti postavlja se intravenskim testom opterećenja fruktozom, koji bi trebalo provesti barem dva tjedna nakon zadnjeg davanja fruktoze, te test provesti pažljivo u bolničkim uvjetima zbog sprječavanja neželjenih reakcija. Danas se zbog nedostupnosti fruktoze za intravensko davanje najčešće dijagnoza postavlja na temelju analize gena, a rjeđe mjerenjem aktivnosti enzima. Uz strogo izbjegavanje voća, običnog šećera te ostalih izvora fruktoze, simptomi bolesti se obično povuku, a prognoza je odlična (1).

4.6. Poremećaj oksidacije masnih kiselina, poremećaj prijenosa karnitina i poremećaji karnitinskog ciklusa

Karnitin ima važnu ulogu u prijenosu masnih kiselina iz citosola u mitohondrij. Jedan nosač te velik broj enzima sudjeluje u procesu od ulaska masnih kiselina u mitohondrij do stvaranja ketonskih tijela (1).

Mitohondrijska beta-oksidacija masnih kiselina je važan put za proizvodnju energije. Tijekom duljeg razdoblja gladovanja, tijekom razdoblja smanjenog unosa kalorija zbog gastrointestinalnih bolesti te tijekom febrilne bolesti kada je povećana potrošnja energije ovo je važan izvor energije. U tijeku tih stanja organizam se prebacuje s korištenja pretežito ugljikohidrata na masti kao glavni izvor energije. Masne kiseline su važan izvor energije za skeletne mišiće kao i za srce. Klinička slika obično je povezana s tkivima u kojima se u većoj mjeri odvija beta-oksidacija i/ili značajnije ovise o mastima kao izvoru energije. To su ponajprije jetra, skeletni i srčani mišić. Najčešće se bolest očituje kao akutne epizode po život opasne kome te hipoglikemijom uzrokovanom dužim periodom gladovanja zbog nedostatne jetrene ketogeneze. Druge manifestacije su kardiomiopatija te mišićna slabost ili naporom uzrokovana akutna rabdomioliza (19).

Najčešći poremećaj iz ove skupine je nedostatak acil-CoA-dehidrogenaze srednjih lanaca koji nastaje zbog mutacije gena *ACADM* (20). Dojenčad s manjkom MCAD, u stresnim situacijama kao što su primjerice interkurentne infekcije, ne mogu adekvatno odgovoriti na povećanu potrebu za energijom, što može dovesti do po život opasnih metaboličkih kriza, koje se obično očituju letargijom, povraćanjem, hipoketotičnom hipoglikemijom i encefalopatijom što može napredovati do kome i smrti. Liječenje se sastoji se od što hitnijeg suzbijanja metaboličkih kriza glukozom intravenski u dovoljnim količinama da se podmire potrebe za energijom, i izvan kriza,

izbjegavanjem duljeg gladovanja (21).

Tablica 2. Najvažniji poremećaji beta-oksidacije masnih kiselina, poremećaj prijenosa karnitina i poremećaji karnitinskog ciklusa (preuzeto iz reference 3 uz manje modifikacije)

Manjak karnitinskog nosača (primarni nedostatak karnitina)

Manjak karnitin palmitoiltransferaze tipa 1

Manjak karnitin translokaze

Manjak karnitin palmitoiltransferaze tipa 2

Manjak acilkoenzim A dehidrogenaze vrlo dugih lanaca (VLCAD)

Manjak 3-OH- acilkoenzim A dehidrogenaze dugih lanaca (LCHAD)/ manjak trifunkcionalnog proteina

Manjak acil-koenzim A dehidrogenaze srednjih lanaca (MCAD)

Manjak acil-koenzim A dehidrogenaze kratkih lanaca (SCAD)

4.7. Poremećaji glukoneogeneze

Glukoneogeneza je proces obrnut od glikolize u kojem se iz neugljikohidratnih izvora, laktata, piruvata, glicerola te nekih aminokiselina stvara glukoza, a kataliziraju je četiri enzima s jednosmjernim učinkom. To su fosfoenolpiruvat- karboksikinaza, piruvat karboksilaza, glukoza-6-fosfataza čiji manjak uzrokuje glikogenozu tipa 1A koja pripada i u glikogenoze te je opisana u tom poglavlju (vidi 4.5.2) i fruktoza 1,6- difosfataza (1).

Manjak fruktoza 1,6-difosfataze onemogućuje stvaranje glukoze iz laktata, glicerola i alanina zbog čega se oni nakupljaju u tijelu, a preostali izvori glukoze su glikogen te unos glukoze izvana. Hipoglikemija i laktacidoza se često javljaju već u prvim satima ili danima života kao posljedica male zalihe glikogena koje ima novorođenče a očituju se hiperventilacijom, hipotonijom, poremećajima svijesti, konvulzijama i apnejama što može dovesti do smrti djeteta. Unos fruktoze, gladovanje, infekcije ili druge stresne situacije provociraju metaboličke krize. Liječenje se sastoji od dijeta bez fruktoze i saharoze, izbjegavanjem rizičnih faktora te time i metaboličkih kriza. Izbjegavanjem težih kriza prognoza bolesti je dobra (1).

4.8. Prirođeni sindromi udruženi s hipoglikemijom

Neki sindromi udruženi s hipoglikemijom, najčešće zbog hiperinzulinizma, su više ili manje prepoznatljivi već pri rođenju (tablica 3) (2).

Tablica 3. Neki sindromi u kojima se pojavljuje hipoglikemija, najčešće uz hiperinzulinizam

(preuzeto iz reference 2)

Beckwith-Wiedemannov sindrom	hemihipertrofija, makroglosija, visceromegalija, omfalokela, zarez na uški, povišen rizik nastanka embrionalnih tumora
CDG- sindrom tipa 1A i B	hipotonija, ataksija, konvulzije, poremećaj raspodjele masnog tkiva, uvučene bradavice, nenapredovanje na težini, hipoplazija malog mozga, hipotiroidizam, strabizam, gastrointestinalni poremećaji, hepatomegalija, oštećenje jetre, kardiomiopatija
sindrom Kabuki	smanjena porođajna dužina, koštane anomalije, umjerena mentalna retardacija, anomalije dermatoglifa, facijalni dismorfizam
Perlmanov sindrom	polihidramnion, neonatalna makrosomija, hipotonija, facijalna dismorfija, nefromegalija, povišen rizik nastanka Wilmsovog tumora
Simpson-Golabi-Behmelov sindrom	makrosomija, makroglosija, visceromegalija, rascjep nepca, hernije, povišen rizik nastanka embrionalnih tumora
Sotosov sindrom	gigantizam, makrokranija, facijalna dismorfija, često blaža mentalna retardacija, nespretan hod, loša koordinacija pokreta
Usherov sindrom tipa 1C	senzorineuralna gluhoća, retinitis pigmentosa, poremećaj ravnoteže

Beckwith-Wiedemannov sindrom karakteriziran abnormalnim bujanjem organa i tkiva, genetski je poremećaj s kompleksnom molekularnom osnovom. Makroglosija, omfalokela i gigantizam glavna su klinička obilježja ovog sindroma, ali je klinička slika vrlo promjenjiva te ne mora uključivati sve ove tri komponente (22). Uzrokovan je različitim molekularnim mehanizmima koji uključuju genomsko utiskivanje, somatski mozaicizam, upletenost više gena unutar regije veličine 1 Mb na kromosomu 11p15. Dvije neovisno regulirane utisnute domene nalaze se unutar te regije pri čemu je ona bliže telomeri, različito metilirana regija 1 (DMR 1) pod kontrolom ICR1, sadržava IGF2 eksprimiran od oca i H19 eksprimiran od majke. Utisnuta domena bliže centromeri (DMR2, pod kontrolom ICR2) sadržava KCNQ1 (otprije poznat kao KvLQT1) eksprimiran od majke i gen *CDKN1C*, kao i *antisense* transkript KCNQ1OT1 eksprimiran od oca, a čiji se promotor nalazi unutar gena *KCNQ1*. Ukoliko dođe do poremećaja regulacije metilacije to može rezultirati promijenjenom ekspresijom gena te posljedično obilježjima BWS-a (23). U djece s BWS 7,5-10 % je rizik za razvoj nekoliko vrsta tumora, pretežno embrionalnih malignih koji se razlikuju ovisno o genetskim promjenama koje su uključene. Pri tome su kod ove djece Wilmsov tumor i hepatoblastom najčešće viđeni tumori, a rjeđe rabdomiosarkom, adrenokortikalni karcinom te neuroblastom. Prije dobi od 4 godine javlja se većina ovih tumora, a samo rijetko razvijaju se nakon prvog desetljeća života (24). Vjerojatno uzrokovana hiperplazijom stanica Langerhansovih otočića i hiperinzulinemijom, hipoglikemija se javlja u 30-50% djece s BWS. Kod pacijenata s BWS zbrinjavanje obično uključuje suportivne medicinske i kirurške mjere, npr. operaciju omfalokele. Ukoliko postoji sumnja na sindrom Beckwith-Wiedemann treba u prvim tjednima života, a katkad i kasnije redovito provjeravati postoji li hipoglikemija. O tipičnim kliničkim znakovima hipoglikemije, treba savjetovati roditelje, zbog mogućnosti da se ona pojavi nakon otpusta iz bolnice (25).

4.9. Hipoglikemije uzrokovane lijekovima

Prilikom uzimanja anamneze treba obratiti pažnju na to uzima li dijete lijekove koji mogu sniziti koncentraciju glukoze u krvi ili ih je nehotice progutalo. Uzrok nastanka hipoglikemije može biti i egzogeni inzulin, najčešće u okiru zlostavljanja djeteta (tzv. Münchhausenov sindrom "po zastupniku") pri čemu se u krvi prilikom hipoglikemije nađu povišene vrijednosti inzulina bez popratnog povišenja C- peptida (2).

Tablica 4. Lijekovi koji uzrokuju hipoglikemiju (preuzeto iz reference 26)

• Hipoglikemici ▪ inzulin ▪ sulfonilureja ▪ derivati benzojeve kiseline (meglitinidi)	• Ostali ▪ alkohol ▪ salicilati ▪ sulfonamidi ▪ propanolol ▪ pentamidin	
Lijekovi koji vjerojatno uzrokuju hipoglikemiju samo u kombinaciji s inzulinom/sulfonilurejom/derivatima benzojeve kiseline ili u posebnim stanjima (npr. insuficijencija bubrega, sepsa, malnutricija)		
• bigvanidi • tiazolidindioni (pioglitazon, rosiglitazon) • inhibitori enzima konvertaze angiotenzina • danazol • varfarin • ranitidin, cimetidin • doksepin	• azopropazon • oksitettraciklin • bezafibrat • kolhicin • ketokonazol • kloramfenikol • haloperidol • inhibitori MAO • talidomid	• selegilin • flekainid • fluoksetin • klomipramin • indometacin • klorokin • metopiron • magnezijeve soli

4.10. Postprandijalna hipoglikemija i hipoglikemija izazvana vježbom

Napadaji postprandijalne hipoglikemije očituju se tipičnim simptomima 2-4 sata poslije doručka pri čemu koncentracija glukoze nije niža od 3,3 mmol/L, a počinju obično neposredno prije puberteta. Iako su mu osobito sklona vegetativno labilna djeca, uzrok ovog čestog uzroka hipoglikemije koji ima dobru prognozu nije poznat. Davanje drugog zajutarka oblik je liječenja (1).

Hiperinzulinemičnu hipoglikemiju izazvanu anaerobnim vježbanjem uzrokuje mutacija gena *SLC16A1*. Povećana aktivnost membranskoga monokarboksilatnog transportera 1 (MCT1) u β -stanicama gušterače nastaju kao posljedica mutacije promotorske regije toga gena. Aktivnost MCT1 u normalnim uvjetima je vrlo niska te je utjecaj piruvata i laktata na inzulinsku sekreciju minimalan. Kada postoji mutacija događa se suprotno te povišena aktivnost MCT1 u β -stanicama gušterače dovodi do povećanog priljeva piruvata i laktata koji onda stimuliraju mitohondrijski metabolizam stanice. Unutar 30 minuta od anaerobne vježbe javljaju se simptomi hipoglikemije (8).

5. LABORATORIJSKE PRETRAGE

Rezultati laboratorijskih pretraga koji se rade kod djece s hipoglikemijom najinformativniji su ukoliko se uzorak uzme u trenutku kada dijete ima hipoglikemiju. U protivnom, rezultati mogu biti nepouzdana. Primjerice, kada nema hipoglikemije, mjerenje inzulina ili omjera slobodnih masnih kiselina prema ketonima od male je koristi, ali vrlo korisna ako ona postoji. Korisno je u bolnicama imati pripremljenu listu pretraga (tablica 5) koje treba napraviti u trenutku hipoglikemije kao i odgovarajući pribor. U obzir dolazi i dopunska specifična obrada kao i ostaviti uzorak urina i plazme za eventualna naknadna ispitivanja. Opterećenje fruktozom, leucinom ili uljem, gladovanje te ostale provokacijske testove radi se samo nakon bezuspješnog ispitivanja u "bazalnim uvjetima" zbog toga što mogu biti rizični, a i neugodni za pacijenta (2).

Tablica 5. Laboratorijske pretrage u hipoglikemiji (preuzeto iz reference 2)

- acidobazni status
- slobodne masne kiseline, ketonska tijela, ukupni i slobodni karnitin i profil acil-karnitina u plazmi ili punoj krvi (potonje uzeti na filter papir kao za Guthriejev test)
- aminokiseline u plazmi (kvantitativna analiza)
- organske kiseline u urinu (prvi uzorak nakon hipoglikemije)
- CRP, elektroliti (K, Na, Cl), ALT, trigliceridi, kreatin kinaza, laktat, urat
- kortizol, hormon rasta, inzulin (drži se da inzulin viši od 3 mU/L upućuje na hiperinzulinizam)
- razmotriti potrebu za toksikološkim analizama

Radi mogućih dodatnih analiza dobro je u ledu pohraniti uzorke urina i odvojene plazme.

6. LIJEČENJE

Hipoglikemiju, osobito simptomatsku, treba suzbiti što prije radi normalizacije cerebralnih funkcija ili sprečavanje njihovog remećenja. Ako je posrijedi etiološki nejasna hipoglikemija, treba, ako dijete nema simptoma, nakon uzimanja uzorka krvi za mjerenje koncentracije glukoze, uzeti uzorke krvi kako bi se razjasnio uzrok hipoglikemije (vidi ranije). Nakon toga treba dati brzu intravensku injekciju 20%-tne glukoze u dozi od 1 do 2 mL/kg tjelesne mase (ili dvostruko više 10% glukoze), pa nastaviti trajnu intravensku infuziju 10% glukoze brzinom od 4 do 5 mL/kg na sat, po potrebi i brže. Ako postoje ili se očekuju teškoće s nalaženjem venskog puta, može se, prije nastavka ili početka traženja venskog puta, ovisno o stanju djeteta, dati brzo na usta (po potrebi na sondu) 20%-tna glukoza ili drugi oblik koncentriranih ugljikohidrata, a zatim nastaviti s traženjem vene. Na raspolaganju stoje i gelovi s koncentriranom glukozom za nanošenje na bukalnu sluznicu. Glukagon u dozi od 0,3mg/kg u novorođenčeta ili 0,1 mg/kg u ostale djece (u obje skupine najviše ukupno 1 mg) parenteralno može biti koristan u nekim stanjima, npr. pri hiperinzulinizmu, ali njegovo davanje u stanjima u kojima ne koristi može biti štetni gubitak vremena.

Učinkovitost terapije treba vrednovati klinički i laboratorijski. Uvijek nekoliko minuta nakon intravenske korekcije hipoglikemije treba provjeriti kolika je glikemija i prema potrebi ponoviti bolus glukoze. Provjera je osobito nužna pri drugim načinima pokušaja korekcije hipoglikemije. Sve dok se koncentracija glukoze u krvi ne stabilizira na razini višoj od 4 mmol/L potrebno je praćenje. Adrenergički znakovi brzo nestaju, ali ne i simptomi središnjeg živčanog sustava, posebice ako je dijete prvotno imalo nesvjesticu ili konvulziju. Svako dijete koje je imalo hipoglikemiju, a koja nije posljedica inzulinske terapije, potrebno je hospitalizirati radi daljnjih dijagnostičkih pretraga i pažljivog nadzora (27).

Dugoročno liječenje i sprječavanje hipoglikemije ovise o uzroku njezinog nastanka.

7. ZAKLJUČAK

Hipoglikemiju u djece treba što prije prepoznati, liječiti je i otkriti joj uzrok jer neprepoznata i neliječena hipoglikemija može uzrokovati teške zdravstvene posljedice, koje se pravovremenim reagiranjem i postavljanjem dijagnoze mogu umanjiti ili izbjeći.

8. ZAHVALE

Zahvaljujem svom mentoru prof.dr.sc. Ivi Bariću na savjetima i pomoći prilikom pisanja ovog diplomskog rada.

Najveće hvala ide mojoj obitelji, bratu i mojim roditeljima, što su uvijek bili uz mene i pružali mi potporu i podršku tijekom cijelog mog školovanja, a posebno tijekom studiranja. Hvala vam!

Veliko hvala i mome didi i baki, koji nažalost više nisu tu, ali su uvijek u sjećanju.

Hvala i mojim kolegama na podršci prilikom pisanja ovog diplomskog rada.

9. LITERATURA

- (1) Barić I. Nasljedne metaboličke bolesti. U: Mardešić D. i suradnici. Pedijatrija. Školska knjiga, Zagreb, 2003. Str. 129-92
- (2) Barić I. Hipoglikemija u djece- dijagnostički i terapijski pristup. U: Tješić- Drinković D., Vuković J., Barišić N.,ur., Poslijediplomski tečaj stalnog medicinskog usavršavana I. kategorije "Pedijatrija danas 2015: Novosti i perspektive". Medicinska naklada, Zagreb, 2015. str. 61-66
- (3) Mark A. Sperling. Hypoglycemia U : Robert M. Kliegman; MD, Richard E.Behrman,;MD, Hal B.Jenson;MD, Bonita F.Stanton;MD (Ur.) Nelson textbook of pediatrics 18th edition, international edition. SAUNDERS ELSEVIER, Philadelphia, 2007. str. 655-669
- (4) Bhattacharya K. Investigation and management of the hepatic glycogen storage diseases. Transl Pediatr. 2015 Jul; 4(3): 240-8
- (5) Aguiar C, Correia-Costa L, Eden P, Guedes-Vaz L. Cystic fibrosis and beckwith-wiedemann syndrome: a case report. J Clin Med Res. 2015 Mar, 7(3): 186-8
- (6) Mardešić D. Novorođenče. U: Mardešić D. i suradnici. Pedijatrija. Školska knjiga, Zagreb, 2003. str. 303-394
- (7) Juretić E. Novorođenče dijabetične majke. U: Đelmiš J, Ivanišević M, Metelko Ž i suradnici. Dijabetes u žena. Medicinska naklada, Zagreb, 2009. str. 380-389

- (8) Martinac I, Bogović M, Batinica S, Sarnavka V, Huljev Frković S, Matić T, Jakić- Razumović J, Rubin O, Luetić T, Kušec V, Petković Ramadža D, Begović D, Benjak V, Dasović- Buljević A, Antabak A, Čavar S, Kukin D, Sršen- Medančić S, Barić I. Kongenitalni hiperinzulinizam- novosti o nastanku, dijagnosticiranju i liječenju bolesti. Liječ Vjesn. 2012; 134: 286-92
- (9) Rahman SA, Nessa A, Hussain K. Molecular mechanisms of congenital hyperinsulinism. J Mol Endocrinol. 2015 Apr;54(2):R 119-29
- (10) Perrin C. White. Disorders of the adrenal glands- chapter 576- Adrenocortical insufficiency. U: Robert M. Kliegman; MD, Richard E. Behrman; MD, Hal B. Jenson; MD, Bonita F. Stanton; MD (Ur.). Nelson textbook of pediatrics 18th edition, international edition, SAUNDERS ELSEVIER, Philadelphia, 2007. str. 2355-2360
- (11) Dumić M. Bolesti endokrinog sustava. U: Mardešić D. i suradnici. Pedijatrija. Školska knjiga, Zagreb, 2003. str. 579-633
- (12) Soggia AP, Correa - Giannella ML, Fortes MA, Luna AM, Pereira MA. A novel mutation in the glycogen synthase 2 gene in a child with glycogen storage disease type 0. BMC Med Genet. 2010 Jan 5;11 :3
- (13) Wang DQ, Fiske LM, Carreras CT, Weinstein DA. Natural history of hepatocellular adenoma formation in glycogen storage disease type I. J Pediatr. 2011 Sep; 159(3): 442-6
- (14) Ozen H. Glycogen storage diseases: new perspectives. World J Gastroenterol. 2007 May 14;13(18): 2541-53

- (15) Froissart R, Piraud M, Boudjemline AM, Vianey- Saban C, Petit F, Hubert- Buron A, Eberschweiler PT, Gajdos V, Labrune P. Glucose-6- phosphatase deficiency. Orphanet J Rare Dis. 2011 May 20;6:27
- (16) Chou JY, Jun HS, Mansfield BC. Neutropenia in type Ib glycogen storage disease. Curr Opin Hematol. 2010 Jan; 17(1): 36-42
- (17) Bijarnia -Mahay S, Movva S, Gupta N, Sharma D, Puri RD, Kotecha U, Saxena R, Kabra M, Mohan N, Verma IC. Molecular Diagnosis of Hereditary Fructose Intolerance: Founder Mutation in a Community from India. JIMD Rep. 2015;19:85-93
- (18) Ferri L, Caciotti A, Cavicchi C, Rigoldi M, Parini R, Caserta M, Chibbaro G, Gasperini S, Procopio E, Donati MA, Guerrini R, Morrone A. Integration of PCR-Sequencing Analysis with Multiplex Ligation-Dependent Probe Amplification for Diagnosis of Hereditary Fructose Intolerance. JIMD Rep. 2012; 6:31-7
- (19) Charles A. Stanley and Michael J. Bennett. Disorders of mitochondrial fatty acid β -oxidation. U : Robert M. Kliegman; MD, Richard E.Behrman,;MD, Hal B.Jenson;MD, Bonita F.Stanton;MD (Ur.) Nelson textbook of pediatrics 18th edition, international edition. SAUNDERS ELSEVIER, Philadelphia, 2007 str. 567-572
- (20) Grünert SC, Wehrle A, Villavicencio-Lorini P, Lausch E, Vetter B, Schwab KO, Tucci S, Spiekerkoetter U. Medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency associated with a novel splice mutation in the ACADM gene missed by newborn screening. BMC Med Genet. 2015 Jul 30; 16:56

- (21) Kennedy S, Potter BK, Wilson K, Fisher L, Geraghty M, Milburn J, Chakraborty P. The first three years of screening for medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency (MCADD) by newborn screening ontario. BMC Pediatr. 2010 Nov 17;10:82
- (22) Laje P, Palladino AA, Bhatti TR, States LJ, Stanley CA, Adzick NS. Pancreatic surgery in infants with Beckwith-Wiedemann syndrome and hyperinsulinism. J Pediatr Surg. 2013 Dec; 48(12): 2511-6
- (23) Vlahović M. (prevoditelj) . Obrasci nasljeđivanja. U (hrvatskog izdanja): Bulić-Jakuš F., Barišić I. Emeryjeve osnove medicinske genetike/ Peter D. Turnpenny, Sian Ellard. 14. izdanje, Medicinska naklada, Zagreb, 2011. str. 109-127
- (24) Abrahao-Machado LF, de Macedo FC, Dalence C, Stambo G, Abrahao-Machado EF, Abrahao-Machado EC, Bahrami A, Nascimento AG. Mesenchymal Hamartoma of the Liver in an Infant With Beckwith-Wiedemann Syndrome: A Rare Condition Mimicking Hepatoblastoma. ACG Case Rep J. 2015 Jul 9;2(4): 258-60
- (25) Weksberg R, Shuman C, Beckwith JB. Beckwith-Wiedemann syndrome. Eur J Hum Genet. 2010 Jan; 18(1): 8-14
- (26) Božikov V., Čabrijan T. Hipoglikemija. U: Vrhovac B. i suradnici. Interna medicina. Naklada Ljevak, Zagreb, listopad 2008. str. 1264-1267
- (27) Škrabić V. Hitna stanja u endokrinologiji. Meštrović J. i suradnici. Hitna stanja u pedijatriji. Medicinska naklada, Zagreb, 2011. str. 534-546

10. ŽIVOTOPIS

Zovem se Tena Nicole Romić. Rođena sam 11.1.1992. u Rotenburgu a.d. Fulda u Njemačkoj. Osnovnu školu sam završila u Novskoj, a opću gimnaziju u Kutini. Medicinski fakultet u Zagrebu sam upisala 2010. godine. Bila sam član Organizacijskog odbora *14th Zagreb International Medical Summit* koji je održan u studenom 2014. godine. U akademskoj godini 2014./2015. bila sam aktivna članica Studentske sekcije za pedijatriju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu. Kao gostujući student bila sam na 10. Kongresu interventnih radiologa Hrvatske s međunarodnim sudjelovanjem.