Dijete sa životno ugrožavajućom hipoglikemijom

Dupček, Maja

Master's thesis / Diplomski rad

2018

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://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:161306

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**

Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Maja Dupček

Dijete sa životno ugrožavajućom hipoglikemijom

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2018.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za pedijatriju Kliničkog bolničkog centra Zagreb, na Zavodu za genetiku i bolesti metabolizma, pod vodstvom doc. dr. sc. Marija Ćuka i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2017./2018.

SADRŽAJ

POPIS KRATICA

SAŽETAK

SUMMARY

1. UVOD 1

2. HOMEOSTAZA GLUKOZE 2

3. DEFINICIJA HIPOGLIKEMIJE 3

4. KLINIČKA SLIKA 4

4.1. Predškolsko i školsko dijete 4

4.2. Dojenčad i novorođenčad 4

5. DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA 6

5.1. Kongenitalni hiperinzulinizam 6

5.1.1. Disfunkcija kalijevih kanala β-stanica gušterače 8

5.1.2. Hiperinzulinizam-hiperamonijemija sindrom 9

5.1.3. Nedostatak 3-hidroksiacil-CoA-dehidrogenaze masnih kiselina kratkih lanaca 10

5.1.4. Vježbom inducirana hiperinzulinemična hipoglikemija 11

5.2. Nekongenitalni hiperinzulinizam 12

5.2.1. Novorođenče dijabetične majke 12

5.2.2. Prolazna hiperinzulinemična hipoglikemija novorođenčadi 12

5.2.3. Beckwith-Wiedemannov sindrom 12

5.2.4. Hiperinzulinizam izazvan lijekovima 13

5.2.5. Inzulinom 14

5.3. Hipoglikemije s urednim vrijednostima inzulina 15

5.3.1. Nasljedne metaboličke bolesti 15

5.3.1.1. Glikogenoze 15

5.3.1.2. Galaktozemija 17

5.3.1.3. Nasljedna nepodnošljivost fruktoze 17

5.3.2. Nedostatak hormona rasta i insuficijencija nadbubrežne žlijezde 18

5.3.3. Ketotička hipoglikemija 18

6. DIJAGNOZA 20

7. LIJEČENJE 22

7.1. Simptomatsko liječenje prolaznih hipoglikemija 22

7.2. Liječenje trajnih hipoglikemija farmakoterapijom 23

7.3. Kirurško liječenje trajnih hipoglikemija 26

8. ZAKLJUČAK 27

9. ZAHVALE 28

10. POPIS LITERATURE 29

11. ŽIVOTOPIS 34

POPIS KRATICA

ACTH - *adrenocorticotrophic hormone* – adenokortikotropni hormon

ATP – *adenozin triphosphate* – adenozin trifosfat

BWS – *Beckwith-Wiedemann syndrome* – Beckwith-Wiedemannov sindrom

CT – *computed tomography* – kompjuterizirana tomografija

F-DOPA-PET – *Fluorodopa positron emission tomography*

GDH – *glutamate dehydrogenase* – glutamat dehidrogenaza

HIHA – *hyperinsulinism-hyperammoniemia syndrome* – hiperinzulinizam-hiperamonijemija sindrom

IDM – *infant of diabetic mother* – novorođenče dijabetične majke

IGFBP1 – insulin growth factor binding protein 1 – protein vezanja inzulinskog faktora rasta 1

JIL – jedinica intenzivnog liječenja

KHI – kongenitalni hiperinzulinizam

KIR6.2 – ATP-sensitive inward rectifier potassium chanel 11

MEN 1 – *multiple endocrine neoplasia type 1* – multipla endokrina neoplazija tip 1

MRI – *magnetic resonance imaging* – magnetska rezonanca

SCHAD – *short-chain 3-hydroxyacyl-CoA-dehydrogenase* – 3-hidroksiacil-CoA-dehidrogenaza kratkih lanaca

SUR1 – *sulfonylurea receptor 1* – receptor sulfonilureje 1

TSH – *thyroid-stimulating hormone* – tiroidni stimulirajući hormone

SAŽETAK

Dijete sa životno ugrožavajućom hipoglikemijom

Maja Dupček

Hipoglikemija (od starogrčkog ὑπογλυκαιμία, hypo-, glykys, -haima) označava nisku razinu šećera u krvi. Čest je klinički problem u novorođenčadi, manje učestao u dojenčadi i rijedak u starije djece. Mogu ju uzrokovati razna stanja. Najčešći uzrok jake hipoglikemije u djetinjstvu je kongenitalni hiperinzulinizam. Simptomi hipoglikemije ovise o životnoj dobi djeteta, o brzini kojom se ona razvija, o uzroku odnosno popratnim simptomima bolesti koja je uzrok hipoglikemije i individualnoj osjetljivosti na hipoglikemiju. Novorođenčad i dojenčad s asimptomatskom ili simptomatskom hipoglikemijom mogu imati neurokognitivne poremećaje u vrijeme hipoglikemije ili nakon. Anamneza, status i neki klinički i biološki testovi mogu dovesti do dijagnoze u većine pacijenata koji se prezentiraju s hipoglikemijom. Sposobnost ispravnog razvrstavanja diferencijalnih dijagnoza hipoglikemije ovisi o dobivanju uzorka krvi u vrijeme hipoglikemije. Ovaj uzorak koristi se za mjerenje raznih metaboličkih prekursora i hormona uključenih u regulaciju glukoze, uključujući glukozu, inzulin, hormon rasta, kortizol, laktat, piruvat, beta-hidroksibutirat, slobodne masne kiseline, karnitin i C-peptid. Kratkoročno liječenje hipoglikemije sastoji se od intravenskog bolusa glukoze 10% 2,5 mL/ kg. Nakon primjene bolusa, IV infuziju glukoze treba nastaviti. To bi se trebalo prilagoditi za održavanje razine glukoze u plazmi na više od 3 mmol / L.

Ključne riječi: hipoglikemija, glukoza, dijagnoza, liječenje

SUMMARY

Life-threatening hypoglycemia in children

Maja Dupček

Hypoglycemia (from ancient Greek ὑπογλυκαιμία, hypo-, glykys, -haima) means low blood sugar. It is a common clinical problem in neonates, less common in infants, and rare in older children. It can be caused by various conditions. The most common cause of severe hypoglycemia in childhood is congenital hyperinsulinism. Symptoms of hypoglycemia depend on the age of the child, the rate at which it develops, the cause or the accompanying symptoms of the disease that causes the hypoglycemia and the individual susceptibility to hypoglycemia. Infants and children with asymptomatic or symptomatic hypoglycemia have been shown to have neurocognitive defects at the time of hypoglycemia. The clinical history, examination and some simple clinical and biological tests may allow diagnosing the vast majority of patients presenting with hypoglycaemia. The ability to properly sort through the differential diagnosis of hypoglycemia depends on obtaining a blood sample at the time of hypoglycemia. This sample is used to measure the various metabolic precursors and hormones involved in glucose regulation, including glucose, insulin, growth hormone, cortisol, lactate, pyruvate, beta-hydroxybutyrate, free fatty acid, carnitine and C-peptide. Short-term treatment of hypoglycemia consists of an intravenous bolus of glucose 10% 2.5 mL/kg. After the bolus is administered, an IV infusion should be continued. This should be adjusted to maintain the plasma glucose level at more than 3 mmol/L.

Key words: hypoglycemia, glucosis, diagnosis, treatment

1. UVOD

Odrasli su sposobni održavati skoro uredne vrijednosti glukoze u krvi tjednima pri gladovanju, pretili čak i mjesecima. Zdrava novorođenčad i djeca ne uspijevaju u tome. Nakon kratkog gladovanja kod njih se uočava jaka hipoglikemija (1). Vrijednost glukoze u krvi pada još brže i teže ju je kontrolirati pri određenim patološkim stanjima. Četiri široke kategorije stanja koja doprinose razvoju hipoglikemije su: gubitak kontrole homeostaze, neprimjeren unos hrane, intoksikacija supstancama koje induciraju niske vrijednosti glukoze u krvi te urođeni poremećaji iskorištavanja, proizvodnje i oslobađanja glukoze (2). Ovaj rad će se baviti najčešćim bolestima koje dovode do hipoglikemije u pedijatrijskih pacijenata. Naglasit će se važnost brzine pri uzimanju uzoraka krvi i urina za laboratorijsku analizu te ukazati na značajnost monitoringa simptomatske i rizične asimptomatske novorođenčadi. Najbitnije od svega je pravovremena primjena infuzije glukoze. Kada pacijent postane stabilan, potrebno je razmotriti široku diferencijalnu dijagnozu hipoglikemije u djece pri čemu pomažu određeni laboratorijski nalazi i, u nekim slučajevima, radiološke metode i genetsko testiranje.

2. HOMEOSTAZA GLUKOZE

U organizmu postoji set mehanizama koji su ključni za održavanje homeostaze glukoze koja je prikladna za preživljavanje te rast i razvoj. Kad svi sustavi ispravno funkcioniraju, postoji ravnoteža između zaliha i iskorištavanja glukoze – euglikemija. Nekoliko organskih sustava imaju posebnu ulogu u održavanju homeostaze glukoze. Jetra, najvažnija od svih, pohranjivanjem glikogena može ukloniti suvišak glukoze iz krvi, pohraniti je i vratiti u krv kad se koncentracija glukoze u krvi počne previše smanjivati. U jetri se, u vrijeme gladovanja, također događa proces proizvodnje glukoze iz supstrata koji po sastavu nisu ugljikohidrati – glukoneogeneza. Mišići također skladište glukozu, no ne mogu je oslobađati u krv kada je to potrebno. Masno tkivo opskrbljuje organizam energijom u obliku masnih kiselina te, nakon β-oksidacije, ketonskim tijelima tijekom gladovanja (2).

Postoji nekoliko hormona koji djeluju kao važni nadzorni sustavi povratne sprege za održavanje normalne koncentracije glukoze u krvi. Pri visokim koncentracijama glukoze u krvi, β-stanice gušterače luče hormon inzulin. Inzulin potiče brzi unos, pohranu i iskorištavanje glukoze osobito u mišićima, masnom tkivu i jetri te tako smanjuje koncentraciju glukoze u krvi. Kako je glukoza osnovni energetski supstrat mozga, većina je moždanih stanica propusna za glukozu i mogu je iskorištavati bez posredovanja inzulina. Obrnuto, smanjenje koncentracije glukoze potiče α-stanice gušterače na lučenje glukagona koji, pri gladovanju ili za vrijeme mišićnog rada, povećava koncentraciju glukoze prema normalnoj razini. Pri stanju teške hipoglikemije smanjena razina glukoze u krvi izravno djeluje na hipotalamus, što podražuje simpatički sustav te dolazi do povećanog lučenja adrenalina iz srži nadbubrežne žlijezde. Adrenalin uzrokuje daljnje otpuštanje glukoze iz jetre. Naposljetku, kao odgovor na dugotrajnu hipoglikemiju, dolazi do povećanog lučenja kortizola i hormona rasta koji smanjuju iskorištavanje glukoze u stanicama, a potiču veće iskorištavanje masti (3) .

3. DEFINICIJA HIPOGLIKEMIJE

Hipoglikemija je stanje u kojem je koncentracija glukoze u krvi djeteta poslije 72 sata života manja od 2,50 mmol/L (45 mg/dL), u donesenog novorođenčeta do 72 sata života manja od 1,67 mmol/L (30 mg/dL), a u nedonošenog manja od 1,10 mmol/L (20 mg/dL), bez obzira na to postoje li uz to klinički simptomi ili ne (4). Kako se američke i europske mjerne jedinice razlikuju, postoji jednostavan način preračunavanja iz jedne u drugu: pri pretvaranju mg/dL u mmol/L, broj se dijeli s 18, a pri pretvaranju mmol/L u mg/dl, broj se množi s 18 (5).

Tijekom prijelaza u postnatalni život, vrijednost glukoze u krvi u zdrave donesene novorođenčadi pada u prva dva sata nakon poroda. Najčešće doseže vrijednosti do 2,22 mmol/L (40 mg/dL). Važno je razlikovati ovaj fiziološki prijelazni odgovor na promijenjene životne uvjete novorođenčeta od stanja koja su patološka te uzrokuju bilo prijelaznu, bilo trajnu hipoglikemiju koja, ako se ne liječi, može dovesti do teških nepromjenjivih neuroloških i razvojnih posljedica (6).

Trajna hipoglikemija je definirana kao niska koncentracija glukoze u krvi više od prvih 48 sati života ili potreba za parenteralnim infuzijama glukoze, da bi vrijednosti glukoze u krvi bile uredne, više od prvih 48 sati života. Nadomjestak glukoze bi trebao biti započet što prije dok se čekaju rezultati laboratorijskih nalaza. Iako će većina simptomatskih pacijenata imati vrijednosti glukoze u krvi manje od 1,4 mmol/L (25 mg/dL), postoji velika varijabilnost u kliničkoj slici hipoglikemije u djece. Neka novorođenčad postaju simptomatska pri istim, ili čak višim, vrijednostima glukoze u krvi nego monitorirana asimptomatska dojenčad. Prema tome, ne postoji precizna brojčana vrijednost glukoze u krvi kojom možemo predvidjeti kada, ili hoće li se u novorođenčeta pojaviti simptomi hipoglikemije (7).

4. KLINIČKA SLIKA

Simptomi hipoglikemije ovise o životnoj dobi djeteta, o brzini kojom se ona razvija, o uzroku odnosno popratnim simptomima bolesti koja je uzrok hipoglikemije i individualnoj osjetljivosti na hipoglikemiju. Hipoglikemija, koja nastupi naglo, očitovat će se burnijim simptomima od one koja se polagano razvija tijekom nekoliko sati (4). Simptomi hipoglikemije mogu varirati te biti nejasni osjećaj slabosti u predškolskog djeteta ili poteškoće pri hranjenju kod dojenčeta, ili se pak mogu prezentirati kao razorni *grand mal*.

4.1. Predškolsko i školsko dijete

Dugotrajna ili jaka hipoglikemija uzrokuje i adrenergične i neuroglikopenične simptome, koji se, kao takvi, najčešće očituju samo kod starije djece. Adrenergični simptomi su znojenje, tahikardija, slabost i drhtanje ili tresavica. Neuroglikopenični simptomi su konvulzije, koma, napadi cijanoze, apneja, bradikardija ili respiratorni distres te hipotermija. (8).

4.2. Dojenčad i novorođenčad

U dojenčeta hipoglikemija se očituje najčešće napadom generaliziranog toničkog grča uz apneju, ali može načiniti sliku bilo kojeg drugog oblika cerebralnog napada; ako takvi napadi recidiviraju, sliku katkad nije lako razlikovati od epilepsije.

Kod novorođenčadi izostaju adrenergični simptomi te je, zastrašujuće koliko i zvuči, hipoglikemija kod njih često zapravo asimptomatska. Neuroglikopenični simptomi su nespecifični i obuhvaćaju širok raspon lokalnih ili generaliziranih manifestacija koje su uobičajene kod bolesne novorođenčadi. To su obično drhtanje, cijanoza, konvulzije, apneja, tahipneja, slab ili visokofrekventni plač, mlohavost ili letargija, loše hranjenje…Važno je isključiti druga životno ugrožavajuća stanja za novorođenče sa sličnim simptomima,

npr. neonatalnu sepsu, hiponatremiju, neonatalnu encefalopatiju zbog perinatalne asfiksije, novorođenčad koja pati od apstinencijskog sindroma uslijed ustezanja opijata (8). Ako se hipoglikemija ne prepozna na vrijeme, postoji mogućnost od trajnog oštećenja živčanih stanica, osobito u prvih šest mjeseci života, koja se poslije mogu očitovati zaostajanjem u psihomotornom razvoju, recidivnim epileptičkim napadajima neovisnim o koncentraciji glukoze u krvi i drugim neurološkim ispadima (4).

Novorođenačka hipoglikemija se najčešće javlja u djece s nedostatnom glukoneogenezom i/ili ketogenezom koje se mogu očitovati pri pretjeranoj sekreciji inzulina, manjkom sekrecije kortizola, ACTH ili hormona rasta, nasljednim metaboličkim bolestima… Postoje određene skupine novorođenčadi koja imaju povećani rizik od razvoja hipoglikemije. Kod njih je najvažnije prevenirati pojavu simptoma. To su: nedonošče, simptomatsko novorođenče, hipertrofično i hipotrofično novorođenče, prenošeno novorođenče, novorođenče dijabetične majke, novorođenče s opterećenom perinatalnom anamnezom (perinatalna asfiksija, majčina (pre)eklampsija, mekonijski aspiracijski sindrom, fetalna eritroblastoza, policitemija), novorođenče koje se premješta u JIL, novorođenče majki liječenih beta agonistima ili oralnim hipoglikemicima, obiteljska anamneza pozitivna na hipoglikemiju, sumnja na neki kongenitalni sindrom (npr. Beckwith-Wiedemann) (9). Hipotrofična novorođenčad i makrosomna novorođenčad dijabetičnih majki su dvije najčešće skupine novorođenčadi povećanog rizika od hipoglikemije u neonatalnom razdoblju (10). Zbog neprepoznavanja novorođenčadi s povećanim rizikom od razvoja hipoglikemije te odgođene dijagnostičke obrade i liječenja može brzo doći do ozbiljnih neuroloških posljedica stoga ona apsolutno zahtijevaju detaljniju obradu što je ranije moguće (11).

Novorođenčad rođena u terminu koja se hrani majčinim mlijekom ima manju koncentraciju glukoze u krvi, ali više koncentracije ketonskih tijela od novorođenčadi koja se hrani adaptiranim tvorničkim pripravkom pa oni bolje toleriraju niže vrijednosti glukoze u krvi upravo zbog kompenzacije povišenim vrijednostima ketonskih tijela (9).

5. DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA

5.1. Kongenitalni hiperinzulinizam

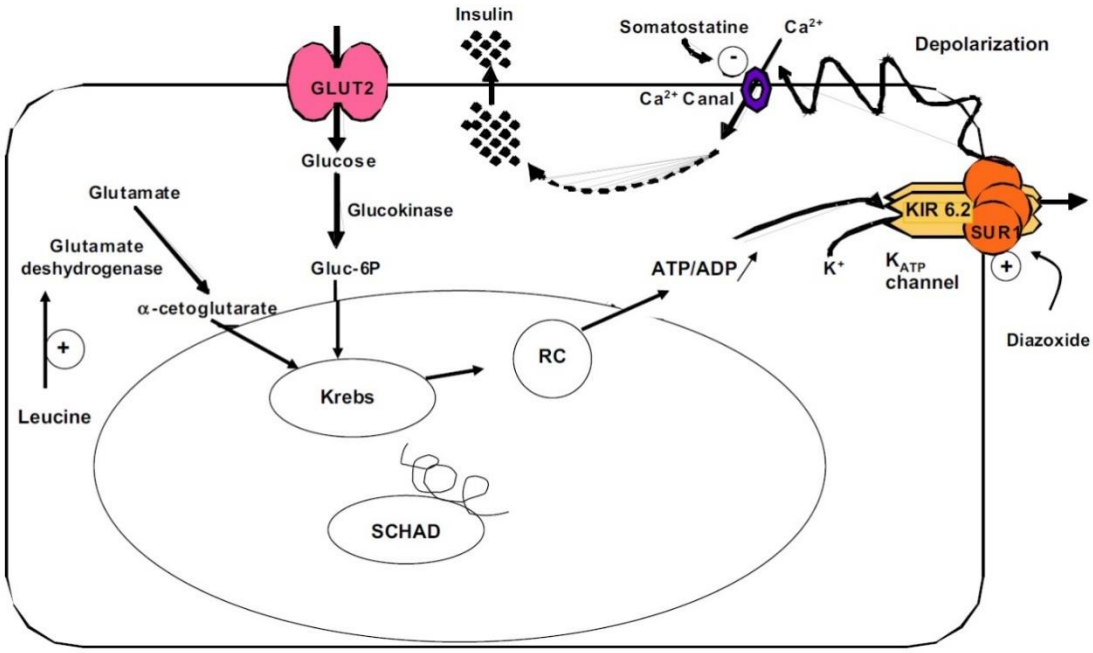
Kongenitalni hiperinzulinizam (KHI) biokemijski je karakteriziran disregulacijom sekrecije inzulina iz β-stanica gušterače (12). Najčešći je uzrok tvrdokornih i trajnih hipoglikemija u novorođenčadi i mlade dojenčadi. Stanje se prezentira hiperinzulinizmom, hipoketonemijom, visokim vrijednostima C-peptida te sniženom vrijednosti slobodnih masnih kiselina u krvi. Postoje dva poremećaja odgovorna za etiopatogenezu KHI-a: kanalopatije i metabolopatije.

Kanalopatije se odnose na defekt ATP-osjetljivih kalijevih kanala β-stanica gušterače koji dovodi do prekomjerne sekrecije inzulina. Najčešći genetski uzrok jest autosomno recesivno naslijeđena mutacija *ABCC8* i *KCNJ11* gena koji se nalaze na kromosomu 11p15.1 i koja dovodi do oblika bolesti u kojem je gušterača difuzno zahvaćena.

Metabolopatije uzrokuju KHI, bilo mijenjanjem koncentracije unutarstaničnih signalnih molekula (npr. omjer ATP/ADP) ili nakupljanjem intermedijarnih metabolita i tako potiču sekreciju inzulina (10).

Incidencija KHI-a se kreće od 1:40 000 – 1:50 000 u općoj populaciji do 1:2 500 u nekim izoliranim manjim zajednicama s višom stopom konsangviniteta (12).

Mutacije jednog od ovih devet gena uzrokuje KHI: *ABCC8, KCNJ11*, *GLUD1*, *GCK*, *HADH*, *SLC16A1*, *HNF4A*, *HNF1A*, *UCP2* mijenjajući funkciju β-stanica gušterače te su odgovorne za otprilike 50% poznatih slučajeva KHI-a (10,12). Histološki postoje dva oblika bolesti. Oblik u kojem je gušterača difuzno zahvaćena može se naslijediti i autosomno recesivno i autosomno dominantno, dok se fokalni oblici bolesti najčešće nasljeđuju sporadično (12). Razumijevanje genetske podloge KHI-a bitno je, kako zbog određene terapije pacijenata, tako i zbog mogućnosti genetskog savjetovanja jer, s obzirom da su vrijednosti i glukoze i ketonskih tijela u krvi snižene, dolazi do iscrpljivanja osnovnih energetskih supstrata mozga i postoji veliki rizik za trajno neurološko oštećenje.



Slika 1. Shematski prikaz regulacije sekrecije inzulina iz β-stanica gušterače. Prema: Valayannopoulos (2007) (13).

GLUT2 transporter glukoze, *Gluc-6P* glukoza-6-fosfat, *Krebs* Krebsov ciklus, *RC* oksidativna fosforilacija, *SCHAD* 3-hidroksiacil-CoA dehidrogenaza masnih kiselina kratkih lanaca

5.1.1. Disfunkcija kalijevih kanala β-stanica gušterače

Poremećaji u funkciji K^+_{ATP}-kanala, koji reguliraju sekreciju inzulina iz β-stanica gušterače su najčešći uzroci trajnog KHI-a te čine otprilike 90% istih. Defekti dvaju gena, *ABCC8* (koji kodira SUR1 podjedinicu K^+_{ATP}-kanala) i *KCNJ11* (koji kodira Kir6.2 podjedinicu K^+_{ATP}-kanala) mogu uzrokovati povećanu sekreciju inzulina jer su takvi K^+_{ATP}-kanali ili nefunkcionalni ili disfunkcionalni (14). U oba slučaja, kanali se ne mogu otvoriti te je membrana stanice depolarizirana i u odsustvu povišenog unutarstaničnog ATP/ADP omjera nakon metaboliziranja glukoze u β-stanicama gušterače. Sve ovo rezultira otvaranjem voltažnih kalcijevih kanala β-stanica gušterače, porastom koncentracije unutarstaničnog kalcija te, posljedično, sekrecijom inzulina i to bez stimulacije glukoze ili bilo kojeg drugog metaboličnog agensa (11).

Klinička slika se može prezentirati od životno ugrožavajućeg stanja do nejasnih simptoma pomoću kojih je i teško postaviti dijagnozu. Bolest se također može prezentirati u različitim periodima života (15). Pacijenti s autosomno recesivnim oblikom KHI-a, s patološkim oblicima bilo *ABCC8* ili *KCNJ11*, su povećane tjelesne težine za svoju gestacijsku dob i najčešće se prezentiraju s jakom hipoglikemijom i burnom kliničkom slikom u prvih 48 sati života. Rijetko reagiraju na farmakoterapiju te je mnogima potrebna kirurška resekcija gušterače. Pacijenti s autosomno dominantnim oblikom KHI-a su najčešće uredne tjelesne mase za svoju gestacijsku dob i bolest se obično prezentira kasnije (u rasponu od 2 dana do 30 godina) blažom kliničkom slikom te dobro odgovara na farmakoterapiju diazoksidom (11).

Brza genetska analiza mutacija *ABCC8* i *KCNJ11* može pomoći pri dijagnozi difuznog, kojeg najčešće uzrokuje autosomno recesivna mutacija gena, ili fokalnog oblika KHI-a, koji se nasljeđuje po autosomnom dominantnom uzorku i koji se manifestira samo kada se patogena varijanta gena nalazi na očevom alelu, a prethodno je došlo do gubitka majčinog alela (gubitak heterozigotnosti) (12). Također, djeca s autosomno dominantnim KHI-om često imaju znatnije hipoglikemije nego njihovi genetski pogođeni roditelji, no nije sigurno radi li se u ovom slučaju o anticipaciji ili ne (3). Prenatalna dijagnoza KHI-a bazirana na genetskoj analizi članova obitelji s mutacijama *ABCC8* i *KCNJ11* je danas moguća te omogućava neposrednu terapijsku potporu u vrijeme rođenja (11).

Pri razlučivanju difuznog od fokalnog oblika kongenitalnog hiperinzulinizma u znatnoj mjeri pomaže i F-DOPA-PET, no o samoj pretrazi bit će više govora u odlomku 6. Dijagnoza.

5.1.2. Hiperinzulinizam-hiperamonijemija sindrom

Drugi najčešći oblik KHI-a je hiperinzulinizam-hiperamonijemija sindrom (HIHA). Uzrokuje ga aktivirajuća *missense* mutacija gena GLUD1 koji kodira mitohondrijski enzim GDH. GDH katalizira oksidativnu deaminaciju glutamata do α-ketoglutarata, što dovodi do povećanog ATP/ADP omjera i posljedično do zatvaranja K^+_{ATP}-kanala i depolarizacije membrane β-stanica gušterače. Kalcijevi voltažni kanali se otvaraju, dolazi do porasta unutarstaničnog kalcija i, naposljetku, do sekrecije inzulina (10,12). Važno je napomenuti da je pojačana sekrecija inzulina zapravo neovisna o razini glukoze u krvi, nego je potaknuta pojačanom osjetljivošću na ingestiju proteina (leucina) što dovodi do hipoglikemije induciranoj proteinima. Pojačana aktivnost GDH također dovodi do povećane amoniageneze u bubrezima. Oko 70% HIHA mutacija su *de novo,* dok se oko 30% nasljeđuju autosomno dominantno (16). Dakle, nalazi hiperinzulinizma s povišenim vrijednostima amonijaka i hipoglikemijom nakon proteinskog obroka govore u prilog HIHA-i. Hiperinzulinizam nije toliko izražen kao pri mutaciji koja uzrokuje disfunckiju K^+_{ATP}-kanala β-stanica gušterače i simptomi hipoglikemije su blaži te se prezentiraju u kasnijoj dobi, rijetko prije dojenačkog razdoblja (14). Zanimljivo, unatoč visokim vrijednostima amonijaka, ovi pacijenti su najčešće bez tipičnih simptoma koje bismo očekivali pri hiperamonijemiji (glavobolja, encefalopatija). Terapija hiperamonijemije dijetom s ograničenim unosom proteina, kalijevim benzoatom i N-karbamilglutamatom nije se pokazala učinkovitom pri snižavanju visokih vrijednosti amonijaka u krvi (16). Kako je hiperamonijemija najčešće asimptomatska, naglasak se stavlja na itekako simptomatsku hipoglikemiju koja, u ovom slučaju, uspješno odgovara na terapiju diazoksidom.

5.1.3. Nedostatak 3-hidroksiacil-CoA-dehidrogenaze masnih kiselina kratkih lanaca

β-oksidacija masnih kiselina u mitohondrijima predstavlja osnovni fiziološki odgovor organizma u trenutcima kada organizmu zatreba dodatna energija (gladovanje, infekcije, teži napori, ...) (12). Pri mutaciji gena *HADH,* koji kodira 3-hidroksiacil-CoA-dehidrogenaze masnih kiselina kratkih lanaca, dolazi do gubitka njene funkcije (*loss-of-function mutation*). Bolest se nasljeđuje autosomno recesivno i moguća je prenatalna dijagnoza. Tek je nekoliko slučaja zabilježeno u svijetu. Patofiziologija ove metaboličke bolesti razlikuje se od ostalih nasljednih poremećaja β-oksidacije masnih kiselina jer ovdje zapravo dolazi do hiperinzulinizma i posljedično tome, do hipoglikemije. U zdravom organizmu, SCHAD direktno inhibira aktivnost GDH-e te tako smanjuje proizvodnju ATP-a u β-stanicama gušterače. U nedostatku SCHAD-a ova regulacijska funkcija je uklonjena i aktivnost GDH-a je povećana (slično kao u HIHA sindromu) (17). Bolest se obično javlja između 3. i 24. mjeseca života, nerijetko u razdoblju izostavljanja noćnog obroka. Prvi nespecifični simptomi hipoglikemije (mučnina, povraćanje, poremećaj svijesti,...) javljaju se obično više od 12 sati nakon posljednjeg obroka. Ako se hitno ne osigura unos šećera, stanje se brzo pogorša i dolazi do krize koja se očituje komom, zatajenjem disanja i rada srca. Od laboratorijskih osobitosti treba istaknuti neketotičku hipoglikemiju, koja se često nalazi samo u opisanim krizama ili nakon duljeg gladovanja (7). Povišene vrijednosti 3-hidroksiglutarata u urinu i hidroksi-acil-karnitina u krvi mogu biti dijagnostički korisni markeri za nedostatak SCHAD, no ako su im vrijednosti uredne to nužno ne isključuje dijagnozu (11,12). Terapija se sastoji od sprječavanja hipoglikemija diazoksidom te, već pri pojavi prvih simptoma, hitne nadoknade glukoze. Osnova dugoročnog zbrinjavanja je izbjegavanje gladovanja češćim obrocima, konzumiranjem hrane bogate polisaharidima prije spavanja (kukuruzni škrob) i posebna pažnja u vrijeme interkurentnih bolesti i drugih stresnih situacija (4).

5.1.4. Vježbom inducirana hiperinzulinemična hipoglikemija

SLC16A1 gen kodira za membranske transportere (MCT) laktata i piruvata. Istraživanja na miševima i štakorima pokazala su da, zbog niske ekspresije MCT-a, piruvat i laktat fiziološki nemaju dovoljno jak učinak na β-stanice gušterače da ih potaknu na sekreciju inzulina kao što to ima glukoza. Međutim, pri autosomno dominantnoj mutaciji *SLC16A1* gena koji dovodi do pojačane ekspresije MCT1 transportera dolazi do pojačane sekrecije inzulina potaknute piruvatom ili laktatom (12). Bolesna djeca postaju hipoglikemična 30-45 minuta nakon intenzivnog anaerobnog vježbanja. U svijetu su zabilježene svega dvije obitelji s ovom bolesti i to samo u starije djece i odraslih (10).

5.2. Nekongenitalni hiperinzulinizam

5.2.1. Novorođenče dijabetične majke

Novorođenačke komplikacije koje ostaju i danas učestalije u djece dijabetičnih majki su hipoglikemija, perinatalna asfiksija i infekcija, žutica, makrosomija i druge. Hipoglikemija je najčešći poremećaj metabolizma IDM-a i ima ju do 50% IDM-a u prvim satima i danima života, ali samo manji broj su simptomatske. Majčina hiperglikemija uzrokovana manjkom inzulina dovodi do fetalne hiperglikemije koja uzrokuje hipertrofiju i hiperplaziju β-stanica gušterače te hiperinzulinizma fetusa. Za razliku od glukoze, glukagon i inzulin ne prelaze posteljicu. Pri rođenju, novorođenčad više ne posjeduje stalnu opskrbu glukozom iz majčine cirkulacije te pada u hipoglikemiju koja u pravilu nastaje od 30 minuta do 2 sata života i spontano se oporavlja. Hiperinzulinemični fetus ne može dobro upravljati svojim inzulinskim receptorima pa je dvostruko ugrožen: hiperinzulinemijom i pojačanom osjetljivošću tkiva na djelovanje inzulina. Svoj novorođenčadi za koju se iz anamneze zna da im majke boluju od dijabetesa potrebno je izmjeriti razinu glukoze u krvi (18,19).

5.2.2. Prolazna hiperinzulinemična hipoglikemija novorođenčadi

Prolazna hiperinzulinemična hipoglikemija novorođenčadi, koja nije povezana s dijabetesom majke, može biti povezana s perinatalnim stresom ili asfiksijom ili se može pojaviti bez nekih posebnih precipitirajućih faktora. Takvi pojedinci obično dobro reagiraju na terapiju diazoksidom (20), no potrebno je napraviti daljnju obradu.

5.2.3. Beckwith-Wiedemannov sindrom

Beckwith-Wiedemannov sindrom je rijetki genetički poremećaj rasta s hiperinzulinemičnom hipoglikemijom. Oko 85% slučajeva nasljeđuje se sporadično, dok 10-15% slučajeva pokazuje autosomno dominantan uzorak nasljeđivanja (21). Klinička slika pokazuje karakterističnu postnatalnu makrosomiju i

ta su djeca viša od svojih vršnjaka. Rast se usporava oko 8.godine i odrasli s BWS-om nisu neobično visoki. U nekih može doći do abnormalnog rasta samo jedne strane tijela. Ovo neobično stanje, hemihiperplazija, najčešće postaje manje izražena s godinama. Većina djece imaju defekt trbušnog zida (omfalokela, umbilikalna hernija). Također dolazi i do makroglosije, koja može uzrokovati probleme s disanjem, gutanjem i govorenjem, i do abnormalno velikih abdominalnih organa – visceromegalije. Djeca s BWS-om zahtijevaju daljnju obradu jer imaju povećani rizik za razvoj Wilmsovog tumora i hepatoblastoma. Tumori se razviju u oko 10% oboljelih i skoro se uvijek pojavljuju u djetinjstvu. Većina djece i odraslih s BWS-om nemaju ozbiljnih medicinskih problema te je njihov životni vijek najčešće normalan. Hipoglikemija se pojavljuje unutar nekoliko dana ili mjeseci života i dobro odgovara na terapiju diazoksidom (13,22).

5.2.4. Hiperinzulinizam izazvan lijekovima

Jatrogena hipoglikemija je najčešća akutna komplikacija u liječenju dijabetesa tipa I, posebno kada se nastoji provoditi što striktnija kontrola bolesti. Hipoglikemija se javlja kao rezultat nerazmjera između količine inzulina u krvi u odnosu prema koncentraciji glukoze i tjelesnoj aktivnosti. Primarnu ulogu u sprječavanju i oporavku od hipoglikemije ima glukagon. Adrenalin nije nužan, ali može kompenzirati nedostatak glukagona. Kortizol i hormon rasta djeluju sporo i ne mogu kompenzirati manjak glukagona i adrenalina. Već 4-5 godina nakon razvoja dijabetesa tip I bolesnici počinju slabije lučiti glukagon. Hipoglikemija se može javiti u bilo koje vrijeme, no najčešća je u vrijeme tjelesnog napora, 10 do 20 sati nakon teškog tjelesnog napora (zbog ispražnjenih zaliha glikogena u jetri) i u drugoj polovici noći. Kod djece ju je teško predvidjeti pa tako i prevenirati zbog njihovih nepredvidljivih aktivnosti i neustaljenog obrasca hranjenja (23). Preporučuje se mjeriti koncentraciju glukoze u krvi prije svakog obroka i barem jedanput noću između 3 i 5 sati. To je posebno važno kada se uoče simptomi koji upućuju na hipoglikemiju, kao i kada je dijete u interkurentnom infektu. Da bi spriječili hipoglikemijska stanja, dijabetično dijete bi trebalo uz tri glavna obroka dobiti još dva do tri manja obroka (oko 10, 17 i 21 sat), s

time da se obroci nastoje uzimati svaki dan u približno isto vrijeme. Prije napornijeg rada ili tjelovježbe preporučuje se uzimanje dopunskog obroka (obično 10-15 g ugljikohidrata) (4).Dakako, izuzetno je bitno educirati roditelje o primjeni inzulina. Za razliku od svih stanja povišene razine inzulina u krvi uzrokovanih endogeno gdje je C-peptid povišen, u egzogenom hiperinzulinizmu C-peptid je snižen (24).

5.2.5. Inzulinom

Inzulinomi su funkcionalni neuroendokrini tumori gušterače rijetko zabilježeni u pedijatrijskoj populaciji. Najčešće su solitarni i sporadični; no pojavljuju se i u sklopu autosomno dominantnog MEN1 sindroma (25). Maligne stanice u MEN1 sindromu su češće benigne, nego u sporadičnom, gdje su češće maligne (26). Za razliku od inzulinoma u odraslih, u djece su makrosomija i smanjena mogućnost koncentracije te praćenja nastave u školi glavna obilježja kliničke slike. Pri gladovanju, tj. između obroka, kada razina glukoze u krvi padne, vrlo brzo dolazi do smanjene kognitivne funkcije (27). Inzulinomi su rijetko veći od 2 cm u promjeru i uspješno se liječe kirurški.

5.3. Hipoglikemije s urednim vrijednostima inzulina

5.3.1. Nasljedne metaboličke bolesti

Nasljedne metaboličke bolesti pripadaju skupini monogenski nasljednih bolesti. Procjenjuje se da sve skupa zahvaćaju najmanje 1% sve novorođenčadi, no s obzirom da se nasljeđuju po Mendelovim pravilima ili maternalnim nasljeđivanjem, rizik od ponavljanja u porodici je visok. Zato je pravodobna i točna dijagnoza važna ne samo za bolesno dijete, već i za čitavu obitelj, a katkad i širu rodbinu.

Postoji nekoliko osobitosti anamneze nasljednih metaboličkih bolesti: konsangvinitet roditelja, slični bolesnici u obitelji, nejasan poliletalitet u porodici, uredna trudnoća i porođaj s pojavom prvih simptoma nakon početka hranjenja, krize vezane uz periode gladovanja, unosa nove hrane, primjene lijekova, pojačanih napora, infekcije, cijepljenja, kirurške zahvate ili druge stresne situacije i progresivan tijek bolesti.

Pri zbrinjavanju vitalno ugroženog djeteta u kojeg se sumnja na nasljednu metaboličku bolest, primarni cilj je zaustaviti daljnji unos potencijalno štetnih tvari, sprječavanje katabolizma, opskrba dovoljnom količinom energije, tekućine i elektrolita te, ako je moguće, pokretanje zaustavljenih ili usporednih enzimskih reakcija (4).

5.3.1.1. Glikogenoze

Glikogenoze su bolesti koje nastaju zbog nasljednih enzimskih poremećaja u razgradnji i sintezi glikogena. Nasljeđuju se autosomno recesivno, osim tipa 9 koja se nasljeđuje X-vezano (1). Postoji nekoliko tipova glikogenoza, ali samo u nekih dolazi do razvoja hipoglikemije.

Glikogenoza tipa 1A (hepatorenalna glikogenoza, von Gierkeova bolest) uzrokovana je manjkom glukoza-6-fosfataze, koji onemogućuje pretvaranje glukoza-6-fosfata u glukozu. Zbog toga nema stvaranja glukoze ni glikogenolizom niti glukoneogenezom. Dolazi do nagomilavanja nerazgrađenog glikogena u jetri, zbog čega je ona i povećana, katkad već pri rođenju. Bubrezi su također povećani, dok je slezena normalne

veličine. Zbog velike jetre izbočen je čitav trbuh; obrazi su bucmasti, udovi tanki, a rast zaostao. Iako su bolesnici zbog svega toga vrlo prepoznatljivi, najčešće ih otkrivaju hipoglikemične krize. Prvi put se često jave noću ili ranim jutarnjim satima kada dojenče prvi put preskoči noćni obrok jer je glukagon najbitniji izvor glukoze tijekom ranog gladovanja (11). Pacijenti mogu i ne moraju razviti neurološke simptome hipoglikemije jer se njihov mozak prilagođava na druge izvore energije, npr. ketonska tijela. Zbog njihovih visokih vrijednosti često razviju metaboličku acidozu (24). Bolest dovodi do brojnih komplikacija. Od dvadesete godine često nastaju adenomi jetre. Dolazi do hiperlipidemije koja se može prezentirati ksantomima na koži, djeca su sklonija pankreatitisu, a razvoj ateroskleroze je ubrzan. Sekundarna hiperuricemija pogoduje stvaranju mokraćnih kamenaca i gihta. Zbog glomerulonefritisa s kroničnim bubrežnim zatajenjem može se razviti hipertenzija. Osim kliničke slike i laboratorijskih pretraga, put do točne dijagnoze također čini test oralnog opterećenja glukozom. Tijekom testa glukoza u krvi naraste, a početna povišena koncentracija laktata pada. Za potvrdu dijagnoze praktičnija je analiza gena nego mjerenje aktivnosti enzima u bioptatu jetre. Dugoročno liječenje osniva se na dijetetskom režimu pri kojem se pacijenti moraju redovito hraniti adaptiranim mlijekom bez saharoze, s malo laktoze i obogaćenim maltodekstrinom. U djece u koje ovakvo hranjenje ne zadovoljava, može se preko noći uvesti trajno hranjenje kroz sondu. Prije planiranih operacija dijete treba dan-dva biti na infuzijama glukoze da se normalizira adhezivnost trombocita koja je u ovoj bolesti također smanjena (4).

Glikogenoza tipa 1B razlikuje se od tipa 1A samo po dodatnom postojanju neutropenije te su mjere liječenja jednake kao u tipu 1A uz dodatnu prevenciju infekcija, pravodobnoj primjeni antibiotika i trajnoj ili intermitentnoj primjeni rekombinantnog faktora koji stimulira sazrijevanje granulocita.

Glikogenoza tipa 3 uzrokovana je manjkom enzima amilo-1,6-glukozidaze. Klinička slika je vrlo slična glikogenozi tipa 1A, samo što su bubrezi normalne veličine i bolest ima tendenciju poboljšanju te najčešće i završi do puberteta. Miopatije i kardipatije se mogu pojaviti te dovode do povišene razine kreatinin kinaze (24).

Glikogenoze tipa 6 i 9 uzrokovane su manjkom jetrene fosforilaze odnosno fosforilizaza-β-kinaze. Klinički su slične tipu 3, ali s manjom sklonosti hipoglikemijama (1).

Glikogenoza tipa 0 nastaje zbog manjka glikogen-sintetaze te, za razliku od drugih glikogenaza, nema povećanja jetre niti nagomilavanja glikogena. Hipoglikemija se pojavljuje u vrijeme gladovanja jer nema sintetiziranog glikogena koji bi mogao nadoknaditi manjak glukoze. Laktati su povišeni (24).

5.3.1.2. Galaktozemija

Klasična galaktozemija nastaje zbog recesivno nasljeđenog nedostatka galaktoza-1-uridil-transferaze. Pacijenti se prezentiraju s postprandijalnom hipoglikemijom zbog nakupljanja galaktoza-1-fosfata. Ostale manifestacije uključuju povraćanje, hepatomegaliju, hiperbilirubinemiju, kataraktu, neurološke deficite, zastoj u rastu i razvoju te, kod djevojaka, disfunkciju jajnika. Ova novorođenčad je izuzetno sklona sepsi uzrokovanoj *E.coli*. Dijagnoza se utvrđuje mjerenjem enzimske aktivnosti u eritrocitima (4). Dugotrajna terapija se sastoji od izbjegavanja bilo koje hrane (mlijeko!) koja sadrži laktozu, tj.galaktozu (24).

5.3.1.3. Nasljedna nepodnošljivost fruktoze

Nasljedna nepodnošljivost fruktoze uzrokovana je nedostatkom fruktoza-1,6-bisfosfataze što onemogućava pretvaranje fruktoze u glukozu i laktat. Stanje postaje klinički prepoznatljivo tek nakon prvih obroka koji sadržavaju fruktozu (voćni sokovi, kašice). Prezentira se bljedilom, povraćanjem, drhtavicom. Konačna dijagnoza se postavlja genskom analizom. Uz strogo izbjegavanje voća u prehrani, prognoza bolesti je odlična (4).

5.3.2. Nedostatak hormona rasta i insuficijencija nadbubrežne žlijezde

Simptomatska hipoglikemija se u odraslih rijetko prezentira zbog nedostatka hormona rasta i/ili kortizola, no u novorođenačkoj i dojenačkoj dobi može doći do jake hipoglikemije, pogotovo ako nedostaju oba hormona (11). Kortizol i hormon rasta su bitni hormoni koji djeluju pozitivno na regulaciju glukoze u krvi. Hormon rasta dovodi do inzulinske rezistencije i povećane lipolize tijekom produljenog vremena gladovanja. Niska razina hormona rasta tijekom hipoglikemije može ukazivati na ovo stanje.

Nedovoljna proizvodnja kortizola (zbog primarne ili sekundarne insuficijencije kore nadbubrežne žlijezde) može dovesti do smanjene glukoneogeneze i uzrokovati hipoglikemiju. Dodatno se može prezentirati i hipotenzijom, gubitkom na težini i umorom. Ovi simptomi se najčešće pojavljuju u mlađe djece te tijekom infekcija ili bilo kojeg drugog stresa. Oboljela djeca nemaju adekvatan odgovor kortizola na hipoglikemiju i na test ACTH-om. Ako se radi o sekundarnoj insuficijenciji nadbubrežne žlijezde, stanje zahtijeva daljnju obradu mozga radiološkim metodama te razinu hormona hipofize. Važno je napomenuti da se panhipopituitarizam također može očitovati slično kao i hiperinzulinizam induciran stresom (24).

5.3.3. Ketotička hipoglikemija

Idiopatska ketotička hipoglikemija je najčešći uzrok hipoglikemije u djece u dobi od 1 do 5 godina. Simptomi i znakovi se obično previde jer često imitiraju znakove drugih učestalih bolesti, npr. psihijatrijske bolesti, migrenu, probavne... Dojenčad s urednim rastom i psihomotornim razvojem, normalnim klničkim statusom koji se prezentira s prvom epizodom simptomatske hipoglikemije pri gladovanju, a laboratorijski nalazi pokazuju sniženu koncentraciju inzulina i alanina, visoku razinu ketonskih tijela, uredan nalaz hormona rasta i kortizola te kojima se stanje brzo poboljša nakon infuzije glukoze, ne trebaju dodatnu metaboličku i endokrinološku obradu. Nasljedne metaboličke bolesti se najčešće manifestiraju puno ranije u dojenačkoj ili novorođenačkoj dobi. Mehanizam nastanka nije jasan. Vjerojatno se djeca samo po intenzitetu i brzini proturegulacije hipoglikemije razlikuju od zdrave djece.

Do nestanka simptoma, što se obično događa oko 10.godine, savjetuje se izbjegavanje dugih razdoblja gladovanja te doručkovanje što prije nakon buđenja (4,28).

Tablica 1. Diferencijalna dijagnoza hipoglikemija u djece

KONGENITALNI HIPERINZULINIZAM	NEKONGENITALNI HIPERINZULINIZAM	HIPOGLIKEMIJA S UREDNIM VRIJEDNOSTIMA INZULINA
Disfunkcija kalijevih kanala β-stanica gušterače	Novorođenče dijabetične majke	Nasljedne metaboličke bolesti - Glikogenoze - Galaktozemija - Nasljedna nepodnošljivost fruktoze
Hiperinzulinizam-hiperamonijemija sindrom	Prolazna hiperinzulinemična hipoglikemija	Nedostatak hormona rasta i insuficijencija nadbubrežne žlijezde
Nedostatak 3-hidroksiacil-CoA-dehidrogenaze masnih kiselina kratkih lanaca	Beckwith-Wiedemann sindrom	Ketotička hipoglikemija
Vježbom inducirana hiperinzulinemična hipoglikemija	Hiperinzulinizam izazvan lijekovima	
	Inzulinom	

6. DIJAGNOZA

Počevši od anamneze, važno je postaviti ciljana pitanja koja nas navode k ispravnoj etiologiji hipoglikemije. Detaljna pitanja o trudnoći (gestacijski dijabetes/dijeta/inzulin), porođaj (asfiksija), gestacijska dob i porođajna težina (hipotrofična ili makrosomna novorođenčad) su osnova za početak razjašnjena etiologije. Konsangvinitet, dijabetes u obiteljskoj anamnezi, novorođenačke konvulzije u braće ili sestara mogu indicirati da se radi o nasljednom obliku hipoglikemije (10). Novorođenčad je više sklona nasljednim metaboličkim bolestima, dok se ketotička hipoglikemija javlja nešto kasnije, nakon dojenačke dobi. Nedostatak hormona može se pojaviti u bilo kojoj dobi. Nadalje, određena hrana može biti okidač za prvu hipoglikemijsku krizu tako da roditelje treba detaljno ispitati o prehrani djeteta kao i o prijašnjim infekcijama, traumama ili bilo kakvom obliku stresa u djeteta (24).

Detaljan klinički pregled također ne treba zanemariti. Dismorfija (omfalokela, hemihipertrofija, makroglosija), znakovi panhipopituitarizma (rascjep usne/nepca, nizak rast) i insuficijencije nadbubrežne žlijezde (hiperpigmentacija, gubitak na težini) te poremećaji glikogeneze (hepatosplenomegalija) moraju se isključiti (10).

Iako detaljna anamneza i klinički pregled sužavaju diferencijalnu dijagnozu, temelj dijagnoze leži u analizi uzoraka krvi i urina pacijenata. Uz bolesnički krevet određujemo vrijednost glukoze glukometrom kojim se registrira hipoglikemija, a za potvrdu dijagnoze potrebna je vrijednost glukoze iz venske krvi iz koje se rade i sljedeće pretrage za što točniju interpretaciju nalaza: inzulin, C-peptid, ketonska tijela, slobodne masne kiseline, laktat, amonijak, profil acil-karnitina u plazmi, ukupni i slobodni karnitin, kortizol, ACTH, hormon rasta, TSH, fT4, IGFBP1. Također treba uzeti uzorke urina te utvrditi vrijednosti ketonskih tijela i organskih kiselina. Za što točniju dijagnozu, uzorke treba uzeti u vrijeme hipoglikemije („*critical sample*“). Ako to nije moguće, trebalo bi izazvati hipoglikemiju pokusom gladovanja u bolničkim uvjetima pod nadzorom pedijatra endokrinologa kako bi dobili *critical sample* (24).

Ako se hipoglikemija dokaže trajnom, uz povišene vrijednosti inzulina, treba učiniti dodatnu slikovnu obradu. Kirurška intervencija je često potrebna kako bi uspjeli kontrolirati samu bolest, no jedino su fokalne lezije izlječive. Kako funkcionalni testovi ne mogu razlikovati fokalni od difuznog oblika kongenitalnog hiperinzulinizma, a radiološke metode (CT, MRI, transabdominalni ili intraoperativni ultrazvuk) teško detektiraju male fokalne adenome, najboljom pretragom se pokazao ^{18}F-DOPA-PET.

7. LIJEČENJE

7.1. Simptomatsko liječenje prolaznih hipoglikemija

Svaki akutni napad hipoglikemije zahtijeva hitne terapijske mjere te njegovo što brže prekidanje radi normalizacije cerebralnih funkcija. Bilo bi optimalno kad bi liječenje nastupilo što brže moguće, ali i nakon uzimanja uzoraka krvi i urina za laboratorijsku obradu. Liječenje zahtijeva svaki simptomatski pacijent starosti < 48 sati života kojemu su vrijednosti glukoze u krvi GUK < 2,8 mmol/L i svaki simptomatski pacijent starosti > 48 sati života kojemu je GUK< 3,3 mmol/L. Kako se rizičnim skupinama novorođenčadi (vidi odlomak 4.2. Dojenčad i novorođenčad) radi probir, liječenje također zahtijevaju asimptomatski pacijenti starosti < 4 sata života koji imaju GUK< 1,4 mmol/L, 4-24 h života s vrijednostima GUK< 1,9 mmol/L, 24-48 h s GUK< 2,8 mmol/L te novorođenčad starija od 48 sati života i GUK < 3,3 mmol/L (29). Pacijentima treba dati brzu intravensku injekciju 25%-tne glukoze u dozi od 1 do 2 mL/kg tjelesne težine, na što treba nadovezati trajnu intravensku infuziju 10%-tne glukoze brzinom 4 do 5 mL/kg na sat, po potrebi i brže.U teškim hipoglikemijama treba uvesti infuziju kroz centralni venski put da bi im se mogla dostaviti dovoljna količina glukoze u volumenu koji neće preopteretiti pacijenta tekućinom. Kod takvih pacijenata klinički status i volumen se trebaju pažljivo pratiti jer se, zbog preopterećenja volumenom, mogu razviti plućni edem i srčano zatajenje (7). Periferni venski put ne predstavlja problem samo zbog opterećenja volumenom, nego i zbog hiperosmolarnosti infuzije glukoze. Ako stanje pacijenta zahtijeva kontinuiranu intravensku infuziju glukoze koncentracije veće od 12,5% ona treba biti primijenjena centralnim, a ne perifernim venskim putem (30). Ako bude teškoća s nalaženjem prikladne vene, korisno je dati 0,03 mg/kg glukagona (najviše 1 mg) intramuskularno. Njegov učinak podizanja razine glukoze u krvi traje oko 2 do 3 sata (osim u novorođenčadi s glikogenozama) (4,31). Glukagon se također može primijeniti intravenski, polagano, u vremenu od 1 minute (7). Ako je hipoglikemija trajala kratko, dijete se nakon opisanih mjera obično brzo vraća k svijesti, no to također ovisi o uzroku hipoglikemije (4). Zapravo je dobro odgoditi dodatnu farmakoterapiju (do 14 dana života)

ako se radi o prolaznoj hipoglikemiji jer se one obično korigiraju samo infuzijama glukoze te se dijete ne izlaže nepotrebnim lijekovima. Osim novorođenčadi koja ima stalne epizode hipoglikemije ili njihovo stanje zahtijeva infuzije visoke koncentracije glukoze (>25%), većina novorođenčadi bi trebalo primati samo infuzije glukoze 7 do 10 dana prije razmatranja ostalih terapijskih opcija. Međutim, novorođenčadi koja proživljava duboke hipoglikemije unatoč stalnim infuzijama glukoze korisno je dati dodatnu kratkoročnu terapiju glukagonom ili kortikosteroidima. Tijekom tog vremena treba detaljno razmotriti diferencijalnu dijagnozu koja dovodi do trajne hipoglikemije (30).

Za otpust iz bolnice, bitno je da je bolesna novorođenčad sposobna održavati normalne vrijednosti glukoze u krvi tijekom dana. Kod novorođenčadi s povećanim rizikom od razvoja hipoglikemije, kriterij za otpust je glukoza u krvi > 2,8 mmol/L unutar prvih 48 sati života mjerenja preprandijalno kroz tri ciklusa hranjena-posta te GUK> 3,3 mmol/L u onih starijih od 48 sati života (7).

7.2. Liječenje trajnih hipoglikemija farmakoterapijom

Nakon što je trajna hipoglikemija utvrđena, indicirana je daljnja obrada pacijenta da bi se otkrio konačan uzrok. Većina slučajeva trajne hipoglikemije u novorođenčadi rođene u terminu u laboratorijskim nalazima pokazivat će obilježja hiperinzulinizma, koja često mogu biti uzrokovana perinatalnim stresom i najčešće se normaliziraju unutar nekoliko tjedana života. Ipak, neki slučajevi mogu potrajati te zahtijevaju određenu farmakoterapiju. U novorođenčadi sa sumnjom na kongenitalni poremećaj glukoze, ili ako je on potvrđen, cilj je održati vrijednosti glukoze u krvi iznad 3,9 mmol/L (7).

Diazoksid, agonist K^+_{ATP}-kanala, je temeljna terapija u liječenju trajne hiperinzulinemične hipoglikemije (10). Veže se za podjedinicu K^+_{ATP}-kanala te sprječava njihovo zatvaranje što dovodi do hiperpolarizacije membrane i posljedično inhibicije sekrecije inzulina (11). Pacijenti s genetskim poremećajem SUR1 i Kir6.2 podjedinica K^+_{ATP}-kanala u kongenitalnom hiperinzulinizmu često ne daju adekvatan odgovor na terapiju diazoksidom. Iako je diazoksid lijek prve linije, pacijenti s hipoglikemijom u novorođenačkoj

dobi slabije reagiraju na njega od dojenčadi. Efektivna terapijska doza varira, ali obično se daje oralno 10 do 15 mg/kg/dan u 2 do 3 podijeljene doze (30). Doza se može titrirati prema laboratorijskim rezultatima, no ne bi trebala prelaziti 20 mg/kg/dan (11). Pri terapiji diazoksidom kod pacijenata sa smanjenom jetrenom funkcijom ili hipoalbuminemijom, potrebno je koristiti niže doze od 3 mg/kg/dan jer se radi o lijeku koji se veže za proteine plazme u visokom postotku (>90%) (10). Diazoksid počinje djelovati u roku od 1 sat nakon primjene te, pri urednoj funkciji bubrega, njegov učinak traje 8 sati. Kada je djelotvoran, hipoglikemija se normalizira u roku od 2 do 4 dana, međutim zbog različitih kinetičkih parametara, daje se terapijski prozor od 5 do 8 dana nakon kojeg se procjenjuje je li učinak diazoksida djelotvoran ili nije (30). Najčešća nuspojava je hipertrihioza. Iako je klinički manje bitna, često zabrinjava roditelje. Potpuno je reverzibilna i povlači se nakon završetka terapije diazoksidom (10). Sljedeća česta, ali i klinički značajna nuspojava je retencija tekućine te, da bi se to spriječilo, uz diazoksid se uvijek daju tiazidni diuretici (11). Diazoksid je kontraindiciran u djece s koarktacijom aorte ili AV-spojem koji su razvili kompenzacijsku hipertenziju. Također, treba biti posebno oprezan pri ordiniranju terapije diazoksidom kod novorođenčadi s kongestivnim srčanim zatajenjem i zatajenjem bubrega (32). Ako se učinak diazoksida pokaže nedjelotvornim, vjerojatno se radi o disfunkciji receptora K^+_{ATP}-kanala β-stanica gušterače te treba promisliti o uvođenju oktreotida u terapiju jer on djeluje distalnije u putu sekrecije inzulina.

Analog somatostatina, oktreotid, aktivira somatostatin-receptor-5, otvara K^+_{ATP}-kanale i direktno inhibira otvaranje voltažnih kalcijevih kanala što onemogućava sekreciju inzulina iz β-stanica gušterače. Primjenjuje se u dozama od 5-25 μg/kg/dan subkutano svakih 6-8 sati (10). Ako pacijenti ne postanu euglikemični nakon intermitentnih doza, oktreotid se može primijeniti i u kontinuiranoj intravenskoj infuziji. Nakon dugotrajne primjene somatostatinskog analoga, također dolazi i do inhibicije sekrecije hormona rasta što pokazuje smanjenje njegove koncentracije u krvi 2 sata nakon primjene oktreotida. Međutim, porast koncentracije se ponovno vidi nakon 4 sata. Većina nuspojava oktreotida nisu značajne i ne zahtijevaju intervencije (30). Nekoliko nedavnih studija predlaže jednomjesečnu intramuskularnu

injekciju dugo djelujućeg analoga somatostatina lanreotida kao jednostavnu, ekonomičnu i djelotvornu zamjenu za oktreotid (koji se primjenjuje 3 puta dnevno) (10).

Nifedipin, blokator kalcijevih kanala, inhibira sekreciju inzulina iz β-stanica gušterače. Ovaj terapijski pristup se raspravlja u nedavnoj literaturi u pacijenata kojima su se prethodne terapijske mjere pokazale nedjelotvornima. Uspješno liječenje nifedipinom ostvaruje se dozama od 0,5 do 0,8 mg/kg/dan oralno, svakih 8 sati. Dugoročna sigurnost terapije nifedipidom još nije potvrđena te može biti potencijalno opasna zbog iznenadne srčane smrti uzrokovane blokiranjem kalcijevih kanala. Stanje pacijenta svakako treba pomno pratiti (23).

Većina pacijenata s trajnom hipoglikemijom, pogotovo oni s HIHA i SCHAD sindromima te autosomno dominantne varijacije *ABCC8* ili *KCNJ11* gena, dobro odgovaraju na navedenu farmakoterapiju. Pojedinci s ozbiljnijim kongenitalnim hiperinzulinizmom često trebaju agresivnije liječenje koje uključuje kombinaciju navedenih lijekova zajedno s posebnom dijetom s visokim dozama ugljikohidrata da bi se održala euglikemija. Ako se liječenje provodi odgovorno i sigurno, kontrola vrijednosti glukoze u krvi s vremenom postaje jednostavnija. Nakon nekoliko mjeseci ili godina većina pacijenata liječeni farmakoterapijom postignu kliničku remisiju bolesti (5).

Glukokortikoidi se primjenjuju u pacijanata koji iziskuju više od 12 mg/kg/min infuzije glukoze. Daje se hidrokortizon u dozi od 2 do 6 mg/kg/dan podijeljen u 2 do 3 doze, oralno ili intravenski. Međutim, zbog njihovih mogućih nuspojava, primjenjuju se kratkoročno (1 do 2 dana), osim ako se radi o pacijentu s insuficijencijom nadbubrežne žlijezde. U tom slučaju, doživotna terapija glukokortikoidima je neophodna (7).

7.3. Kirurško liječenje trajnih hipoglikemija

Prije bilo kakve kirurške intervencije, radiološkim metodama treba se utvrditi radi li se o fokalnom ili difuznom poremećaju gušterače (5). Laparoskopska ekscizija je metoda izlječenja u fokalnim oblicima. Ovaj pristup ima nekoliko prednosti u odnosu na otvoreni kirurški zahvat: može se izvesti već u ranoj postnatalnoj dobi, nakon prvog postoperativnog dana pacijent može nastaviti s oralnim hranjenjem te su komplikacije (npr. postoperativno krvarenje) zbilja minimalne. Subtotalna pankreatektomija je potrebna pacijentima s difuznim oblikom trajne hiperinzulinemične hipoglikemije te u većine dovodi do post-operativnog dijabetesa i nedostatka enzima gušterače. Smanjena fekalna elastaza govori u prilog smanjene egzokrine funkcije gušterače. U većine pacijenata se vidi značajna malapsorpcija masti, sa simptomima steatoreje i slabog napredovanja u dobivanju težine koje dobro odgovara na dodatak enzima gušterače. Katkad može doći do povratka hipoglikemije unutar 24 do 48 sati nakon operacije, što govori da će održavanje euglikemije vrlo vjerojatno biti otežano te da će dodatna operacija biti potrebna (1).

8. ZAKLJUČAK

Hipoglikemija je poremećaj sa širokom paletom etiologije te je multidisciplinarni pristup idealan za odgovarajuću skrb pedijatrijskih pacijenata. Prolazna niska koncentracija glukoze uobičajena je u zdrave novorođenčadi rođene u terminu. Prenatalno su imali stalan izvor glukoze transplacentarno od majke što se naglo mijenja nakon rođenja kada ovaj najvažniji izvor energije dobivaju intermitentno hranjenjem. Treba razlikovati ovaj fiziološki prijelazni odgovor od poremećaja koji rezultiraju prolaznom ili trajnom hipoglikemijom. Cilj zbrinjavanja hipoglikemije jest ispraviti razinu glukoze u krvi u simptomatskih pacijenata, prevenirati simptomatsku hipoglikemiju u novorođenčadi s povećanim rizikom i otkriti novorođenčad s ozbiljnim metaboličkim poremećajem te izbjegavati terapiju farmakoterapijom ako nije potrebna u novorođenčadi s prolaznom hipoglikemijom koja se sama povuče. Dugoročni cilj je, pravodobnim zbrinjavanjem infuzijama glukoze pri hipoglikemijskim krizama, spriječiti ireverzibilne neurološke posljedice te, detaljnom dijagnostičkom obradom u mirnim stanjima, otkriti točan uzrok hipoglikemije. Za razliku od odrasle populacije koji dugo mogu kompenzirati nisku razinu glukoze u krvi, hipoglikemije u djece uistinu mogu biti životno ugrožavajuće (7).

9. ZAHVALE

Najljepše se zahvaljujem svom mentoru, doc. dr. sc. Mariju Ćuku na njegovom strpljenju, podršci i stručnosti koju mi je pružio prilikom pisanja ovog rada.

Zahvaljujem se bratu Ivanu i teti Lidiji te svojim prijateljima jer su mi uvijek davali bezgraničnu podršku i razumijevanje tijekom šest godina studija.

Na kraju želim izreći jedno posebno hvala svojim roditeljima, bez čije požrtvovnosti, podrške i ljubavi ne bih bila ovdje gdje sam danas.

10. POPIS LITERATURE

1. Sunehag A, Haymond MW. Approach to hypoglycemia in infants and children [Internet]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/approach-to-hypoglycemia-in-infants-and-children?search=approach-to- hypoglycemia-in- infants-and-children&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1

2. Sondheimer N. Hypoglycemia. In: Comprehensive Pediatric Hospital Medicine [Internet]. Elsevier; 2007. p. 840–7. Available from: http://www.crossref.org/deleted_DOI.html

3. Guyton AC, Hall JE. Medicinska fiziologija. trinaesto. Andreis I, Kukolja Taradi S, Taradi M, editors. Medicinska naklada, Zagreb; 2017.

4. Mardešić D. Pedijatrija. osmo. Mardešić D, Barić I, editors. Zagreb: Školska knjiga, d.d.; 2016.

5. Understanding diabetes [Internet]. Available from: http://www.ucdenver.edu/academics/colleges/medicalschool/centers/BarbaraDavis/Documents/book-understandingdiabetes/ud29.pdf

6. Rozance PJ. Pathogenesis, screening, and diagnosis of neonatal hypoglycemia [Internet]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-screening-and-diagnosis-of-neonatal-hypoglycemia?search=pathogenesis-screening- and-diagnosis- of-neonatal-hypoglycemia&source=search_result&selectedTitle=1~55&usage_type=default&display_rank=1

7. Rozance PJ. Management and outcome of neonatal hypoglycemia [Internet]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/management-and-outcome-of-neonatal-

hypoglycemia?search=management-and- outcome-of- neonatal-hypoglycemia&source=search_result&selectedTitle=1~55&usage_type=default&display_rank=1

8. Hipoglikemija [Internet]. © Placebo d.o.o. SPLIT. 2014. Available from: http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/pedijatrija/metabolicki-elektrolitski-i-toksicki-poremecaji-u-novorodjencadi/hipoglikemija

9. Postnatal Glucose Homeostasis in Late-Preterm and Term Infants. Pediatrics [Internet]. 2011 Mar 1;127(3):575–9. Available from: http://pediatrics.aappublications.org/cgi/doi/10.1542/peds.2010-3851

10. Vora S, Chandran S, Rajadurai VS, Hussain K. Hyperinsulinemic hypoglycemia in infancy: Current concepts in diagnosis and management. Indian Pediatr. 2015;52(12).

11. Adam MP. Gene Reviews. Adam M, Holly A, Pagon R, editors. Seattle (WA): University of Washington, Seattle: GeneReviews® [Internet]; 2013.

12. James C, Kapoor RR, Ismail D, Hussain K. The genetic basis of congenital hyperinsulinism. J Med Genet. 2009;46(5):289–99.

13. Valayannopoulos V, Romano S, Mention K, Vassault A, Rabier D, Polak M, et al. What's new in metabolic and genetic hypoglycaemias: Diagnosis and management. Eur J Pediatr. 2008;167(3):257–65.

14. Kapoor U, Kapoor S. Approach to hypoglycemia in infants and children. Perinatology. 2006;8(4):194–200.

15. M.R. A, S. A, M. K, A. A, Alaei MR, Akbaroghli S, et al. A case series: Congenital hyperinsulinism. Int J Endocrinol Metab [Internet]. 2016;14(4). Available from: https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85004093051&doi=10.5812%2Fijem.37311&partnerID=40&md5=1f41220ab2be0ee3c7fb3e166775e22d%0Ahttp://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L613683978%0Ahttp://dx.doi.org/10.5812/ij

16. Hussain J, Schlachterman A, Kamel A, Gupte A. Hyperinsulinism Hyperammonemia Syndrome , a Rare Clinical Constellation. 2016;0–1.

17. Martins E, Cardoso ML, Rodrigues E, Barbot C, Ramos A, Bennett MJ, et al. Short-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency: The clinical relevance of an early diagnosis and report of four new cases. J Inherit Metab Dis. 2011;34(3):835–42.

18. Polak Babić J. Novorođenče dijabetične majke. In: Djelmiš J, Ivanišević M, editors. Dijabetes u trudnoći. Zagreb: Medias d.o.o Zagreb; 2002. p. 199.-203.

19. Hay WW. Care of the infant of the diabetic mother. Curr Diab Rep. 2012;12(1):4–15.

20. Glaser, B (Hadassah-Hebrew University Medical Center, Jerusalem I. Familial Hyperinsulinism. NCBI Bookshelf A Serv Natl Libr Med Natl Institutes Heal. 2003;

21. WebMD Medical Reference from the National Organization for Rare Disorders. Beckwith Wiedemann Syndrome.

22. Conditions G. Genetics Home Reference Beckwith-Wiedemann syndrome.

23. Ryan C, Gurtunca N, Becker D. Hypoglycemia: A complication of diabetes therapy in children. Pediatr Clin North Am. 2005;52(6):1705–33.

24. Gandhi K. Approach to hypoglycemia in infants and children. Transl Pediatr [Internet]. 2017 Oct;6(4):408–20. Available from: http://tp.amegroups.com/article/view/17134/17495

25. Miron I, Diaconescu S, Aprodu G, Ioniuc I, Diaconescu MR, Miron L. Diagnostic Difficulties in a Pediatric Insulinoma. Medicine (Baltimore). 2016 Mar;95(11):e3045.

26. Multiple endocrine neoplasia type 1 [Internet]. Available from: https://en.wikipedia.org/wiki/Multiple_endocrine_neoplasia_type_1

27. Gozzi Graf T, Brändle M, Clerici T, L'Allemand D. Insulinoma: only in adults?—case reports and literature review. Eur J Pediatr [Internet]. 2014 May 21;173(5):567–74. Available from: http://link.springer.com/10.1007/s00431-013-2005-8

28. Matthieu J-M, Boulat O. [Ketotic hypoglycemia in children]. Rev Med Suisse Romande [Internet]. 2002 Dec;122(12):640–4. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12611192

29. Thornton PS, Stanley CA, De Leon DD, Harris D, Haymond MW, Hussain K, et al. Recommendations from the Pediatric Endocrine Society for Evaluation and Management of Persistent Hypoglycemia in Neonates, Infants, and Children. J Pediatr [Internet]. 2015 Aug;167(2):238–45. Available from: http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022347615003583

30. Sweet CB, Grayson S, Polak M. Management Strategies for Neonatal Hypoglycemia. J Pediatr Pharmacol Ther [Internet]. 2013 Sep;18(3):199–208. Available from: http://www.jppt.org/doi/abs/10.5863/1551-6776-18.3.199

31. Lantzy, Alan (West Penn Hospital P. Neonatal Hypoglycemia [Internet]. 2015. Available from: https://www.msdmanuals.com/professional/pediatrics/metabolic,-electrolyte,-and-toxic-disorders-in-neonates/neonatal-hypoglycemia

32. Buksh M, Anderson-Hawke K, Lamb H. DIAZOXIDE [Internet]. Available from: http://www.adhb.govt.nz/newborn/drugprotocols/DiazoxidePharmacology.htm

11. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 25. kolovoza 1993. godine u Požegi. Završila sam Osnovnu školu Julije Kempfa u Požegi. Zatim sam pohađala Prirodoslovno – matematičku gimnaziju u Požegi, koju završavam s odličnim uspjehom te u srpnju 2012. godine upisujem Medicinski fakultet u Zagrebu. Tijekom studija bila sam članica Međunarodne udruge studenata medicine Hrvatske – CroMSIC te Y – Peer (youth peer) mRAK kampanje o prevenciji i ranom otkrivanju raka. Također sam bila aktivna članica Studentske sekcije za kardiologiju i igračica odbojkaškog tima Medicinskog fakulteta u Zagrebu. Aktivno se služim engleskim i njemačkim jezikom.