

Hypoglykémia u detí starších ako jeden rok

MUDr. Juraj Staník, PhD.^{1,2}, MUDr. Katarína Brennerová¹, MUDr. Monika Rosolanková³,
MUDr. Daniela Staníková^{1,2}, MUDr. Ľubica Tichá, PhD.¹, Mgr. Daniela Gašperíková, PhD.²,
prof. MUDr. Iwar Klimeš, DrSc.²

¹1. detská klinika LF UK a DFNSP, Bratislava

²DIABGENE a Laboratórium diabetu a porúch metabolizmu, Ústav experimentálnej endokrinológie SAV, Bratislava

³Neonatologická klinika intenzívnej medicíny LF UK a DFNSP, Bratislava

Hypoglykémia sú charakterizované nefyziologicky nízkou koncentráciou glukózy v krvi. V súčasnosti sa za normálnu hodnotu glykémie u detí pokladajú hodnoty od 3,5 do 5,6 mmol/l, kým za hypoglykémiu sa pokladajú hodnoty nižšie ako 2,8 mmol/l. Nakoľko je centrálny nervový systém dieťaťa vo vývine, je omnoho náchylnejší na poškodenie v dôsledku hypoglykémie ako u dospelého človeka. Včasné odhalenie, zistenie etiológie a včasná a účinná liečba hypoglykémií sú veľmi dôležité na zachovanie normálneho vývinu dieťaťa. Tento prehľadový článok sa venuje najmä identifikácii hypoglykémií pediatrom prvého kontaktu, ako aj otázke, kedy dieťa s hypoglykémiami poslať na vyšetrenie k špecialistovi.

Kľúčové slová: hypoglykémia, diagnostika hypoglykémií, hyperinzulinizmus, ketotické hypoglykémie.

Hypoglycemia in children older than one year

Hypoglycemia is characterized by non-physiologically low concentration of blood glucose. Currently, the normal values of blood glucose in children are considered from 3,5 to 5,6 mmol/l, while the hypoglycemia is blood glucose concentration below 2,8 mmol/l. Children's brain is much more susceptible to damage due to hypoglycemia than the adult brain, therefore an early recognition, and effective treatment are very important for maintaining of the normal development of the child. This review is focused on identification of hypoglycemia by primary care pediatricians and the question when a child with hypoglycemia should be referred to a specialist.

Key words: hypoglycemia, diagnostics of hypoglycemia, hyperinsulinism, ketotic hypoglycemia.

Pediatr. prax, 2015, 16(1): 11–13

Úvod

Hypoglykémia u detí je závažný symptóm vyžadujúci promptný diagnostický a terapeutický prístup pre riziko v zmysle trvalého poškodenia centrálného nervového systému a ďalších komplikácií. Cieľom tejto práce je poskytnúť aktuálny prehľad v problematike hypoglykémii, ako aj navrhnúť postup pri ich diagnostike obvodnými lekármi. Cieľom je zvýšiť efektivitu diagnostiky a liečby uvedených stavov. Nakoľko je problematika hypoglykémii veľmi rozsiahla a diagnostiku a liečbu výrazne ovplyvňuje vek, budeme sa v tomto článku venovať len hypoglykémiam u detí starších ako jeden rok. Článok je smerovaný najmä pediatrom primárneho kontaktu, preto zainteresovaným čitateľom odporúčame siahnuť aj po podrobnejších prácach zameraných na hypoglykémiu (1) alebo na hyperinzulinemické hypoglykémie u detí (2).

Definícia hypoglykémii

Hypoglykémia je definovaná ako nefyziologicky nízka koncentrácia glukózy v krvi. Na určenie presnej koncentrácie glukózy, ktorá definuje hypoglykémiu, nie sú ani v súčasnosti jednotné názory (celosvetovo akceptované odporúčania nie sú v súčasnosti k dispozícii). Dôvodom je veľká individuálna variabilita fyziologických hodnôt glykémie, ako aj veľká variabilita hodnôt, pri ktorých vzniká poškodenie funkcií

centrálného nervového systému. Mozog a tkanivá centrálného nervového systému sú najzraniteľnejšie počas hypoglykémii, preto **sa za hypoglykémiu pokladajú hodnoty glukózy v krvi, pri ktorých vzniká porucha mozgových funkcií** (3). Preto je dôležité definovať hranicu hypoglykémie tak, aby hodnoty, ktoré ju presahujú, zaručili zachovanie normálnych mozgových funkcií.

Normálna glykémia a hypoglykémia

Normálne hodnoty glykémie nalačno sa pohybujú od 3,5 do 5,6 mmol/l, pričom hodnoty glykémie, ktoré zvyčajne nevyžadujú žiadnu úpravu zo strany organizmu sa pohybujú od 3,9 do 5,6 mmol/l. Pri hodnotách medzi 3,0 a 3,9 mmol/l sa aktivuje autonómne nervstvo a menia sa koncentrácie regulačných hormónov. Poškodenie mozgových funkcií vzniká pravidelne pri hodnotách glykémie pod 2,8 mmol/l (3). Preto sa v súčasnosti **za hranicu hypoglykémii pokladá hodnota pod 2,8 mmol/l**. Pôvodne sa za hranicu hypoglykémie pokladali hodnoty pod 2,2 mmol/l (4), ktorá sa ale v snahe prevencie trvalého poškodenia mozgu posunula vyššie (5). Glykémie medzi 2,8 a 3,5 mmol/l nie sú už fyziologické, ale za hypoglykémiu sa ešte nepokladajú. **Deti s diabetom** majú zvyčajne vyššie glykémie ako zdravé deti, preto hypoglykémiu u nich charakterizujú hodnoty **pod 3,9 mmol/l** (6).

Epidemiológia

Hypoglykemické stavy sa vyskytujú v pediatrii pomerne často, aj keď u detí starších ako jeden rok sú menej časté ako hyperglykémie. Epidemiológia hypoglykémii ale nie je presne známa, čo súvisí najmä s ťažkosťami v ich definícii.

Patogenéza vzniku hypoglykémii

Za fyziologických okolností je zabezpečená kontinuálna dodávka glukózy pre tkanivá organizmu. V období po jedle je to glukóza vstrebaná črevom, v období medzi jedlami sa glukóza získava najmä z pečenevých glykogénov a v procese glukoneogenézy (syntéza glukózy z laktátu, pyruvátu a aminokyselín). S dĺžkou hladovania stúpa dôležitosť glukoneogenézy. Pri dlhšom hladovaní však ani proces glukoneogenézy nestačí zabezpečiť dostatočné množstvo glukózy, preto sa využíva alternatívny zdroj energie. V prípade myokardu a ďalších orgánov sú to mastné kyseliny a pre centrálny nervový systém sú to ketolátky. Celý proces glukózovej homeostázy reguluje autonómny nervový systém a hormóny (ide najmä o inzulín, glukagón, katecholamíny, rastový hormón a kortizol). Pri glykémii okolo 4,0 mmol/l sa znižuje vylučovanie inzulínu. Pri hodnotách pod 3,9 mmol/l sa aktivuje autonómny nervový systém a dochádza k postupnému vzostupu hormónov pôsobiach proti inzulínu

(tzv. kontraregulačných hormónov), medzi ktoré patria glukagón, katecholamíny, rastový hormón a kortizol (7).

Za fyziologických okolností by **u zdravých detí nemali vznikať hypoglykémie ani pri hladovaní dlhšom ako 16 hodín**. Hypoglykémia vzniká pri poruche jedného z uvedených procesov, či už regulácie glukózovej koncentrácie, glykogenolýzy, glukoneogenézy, alebo syntézy ketolátok (8).

Z uvedeného vyplýva, že **pre poškodenie mozgu sú najrizikovejšie stavy, keď chýba mozgu jeho primárny aj sekundárny zdroj energie (t. j. glukóza aj ketolátky), prípadne ktoré vznikajú príliš rýchlo, aby sa mohli uplatniť regulačné mechanizmy**.

Etiológia hypoglykémii

U detí starších ako 1 rok sa v etiológii hypoglykémii uplatňujú najmä hyperinzulinémia, poruchy tvorby a odbúravania glykogénu, poruchy glukoneogenézy a idiopatické ketotické hypoglykémie. Naopak, v tomto období je zriedkavá manifestácia hypoglykémie v dôsledku chýbania rastového hormónu či kortizolu (spôsobujú hypoglykémie u novorodencov) v dôsledku perinatálnych príčin, ale aj porúch beta-oxidácie mastných kyselín (9).

Hyperinzulinemické hypoglykémie. Koncentrácia inzulínu sa fyziologicky pri poklese glykémie znižuje, pri hyperinzulinemických hypoglykémiiach však k poklesu koncentrácie nedochádza. Dôvodom je zvýšená tvorba, znížené odbúravanie alebo exogénna aplikácia inzulínu. Tieto hypoglykémie bývajú veľmi závažné, pretože inzulín **znižuje tvorbu ketolátok**, ktoré stúpajú až po úprave hyperinzulinémie. Hypoglykémie sa objavujú **najčastejšie nalačno, medzi jedlami, ale môžu byť aj po jedle** (na rozdiel od všetkých ostatných hypoglykémii). **Etiologicky rozoznávame niekoľko ochorení:** 1. Geneticky podmienené hyperinzulinemické hypoglykémie spôsobené mutáciami génov zasahujúcich do syntézy a vylučovania inzulínu v pankrease sa nazývajú **kongenitálny hyperinzulinizmus** (2, 10). Najčastejšie sú to mutácie génov pre draslíkový kanál, ktoré sú najzávažnejšie a vyžadujú diagnostiku a liečbu v špecializovanom centre. 2. Závažné hypoglykémie sú aj pri inzulínóme, ktorý sa u detí vyskytuje takmer výlučne v rámci syndrómu viacnásobných endokrinných tumorov (syndróm MEN1). 3. Mutácie inzulínového receptora spôsobujú kompenzačne vysoké koncentrácie inzulínu, pričom hypoglykémie vznikajú v stave nalačno. 4. Zriedkavo sa hypoglykémie môžu vyskytnúť pred manifestáciou diabetu

z dôvodu endogénnej dysregulácie vylučovania inzulínu. 5. Hypoglykémie z dôvodu exogénnej aplikácie inzulínu sú u detí nad 1 rok najčastejšie. Ide najmä o deti s diabetom liečené inzulínom, najčastejšie v čase, keď aplikovaná dávka inzulínu je vysoká vzhľadom na konzumované sacharidy alebo telesnú aktivitu. Raritne ide o suicidiálne podanie inzulínu alebo podávanie inzulínu zdravej osobe (Münchhausen alebo Münchhausen by proxy). 6. Reaktívne hypoglykémie vznikajú pri zvýšenom vylučovaní inzulínu po jedle najmä u detí po operáciách tenkého čreva a žalúdka.

Glykogenózy sú autozómovo-recesívne dedičné poruchy syntézy alebo odbúravania glykogénu, čo spôsobuje poruchu sekrécie glukózy. **Hypoglykémie vznikajú najmä nalačno alebo pri dlhších intervaloch medzi jedlami a sprevádza ich zvýšená tvorba ketolátok**. S výnimkou glykogenózy 0 (porucha syntézy glykogénu) ich typicky sprevádza zväčšenie pečene (11).

Poruchy glukoneogenézy môžu byť dedičné enzymatické defekty (12), alebo získané poruchy v dôsledku intoxikácie alkoholom, či salicylanmi, alebo pri niektorých infekciách. **Hypoglykémie vznikajú najmä ráno nalačno a sú sprevádzané zvýšenou tvorbou ketolátok**. Hepatomegália, podobne ako pri glykogenózach, sa môže vyskytovať pri niektorých enzymatických defektoch.

Poruchy beta-oxidácie mastných kyselín (z ktorých je najčastejšia porucha metabolizmu mastných kyselín so stredne dlhým reťazcom – MCAD), **poruchy metabolizmu karnitínu alebo ketogénezy spôsobujú poruchu tvorby ketolátok**. Charakteristické sú vznikom hypoglykémii najmä pri dlhšom hladovaní, najmä počas akcentovaného katabolizmu pri rôznych infekciách. Tieto ochorenia sa typicky manifestujú v priebehu prvého roku života (keď sa zúčastňujú aj na syndróme náhleho úmrtia dojčiat) (13), pričom v súčasnosti je na Slovensku snaha identifikovať už asymptomatických nosičov v rámci novorodeneckého skríningu. Pretože je začiatok klinických prejavov v tejto skupine ochorení po prvom roku života zriedkavý, nebudeme sa im podrobnejšie venovať.

Idiopatické ketotické hypoglykémie sa nazývajú aj akcelarované hladovanie. Vznikajú u inak zdravých detí pri hladovaní kratšom ako 12 – 16 hodín (14). Pokladajú sa za fyziologický variant spôsobený nižšou aktivitou glukoneogenézy v priebehu detstva, pričom po desiatom roku života sú zriedkavé. Ide najmä o deti s opakovanými hypoglykémiami počas akútnych gastritíd a gastroenteritíd.

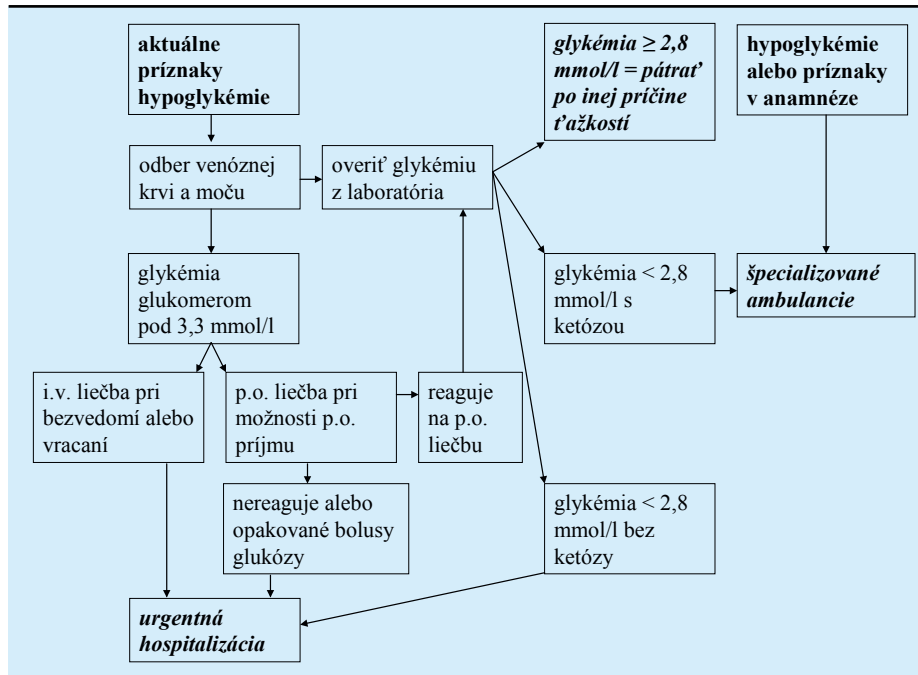
Klinické príznaky hypoglykémie

Príznaky hypoglykémie sú u detí od prvého roku už pomerne špecifické (na rozdiel od novorodencov a dojčiat). Prvé príznaky hypoglykémie sa môžu objaviť už pri glykémii pod 3,9 mmol/l v dôsledku aktivácie kontraregulačných hormónov a autonómneho nervstva. Nazývajú sa **adrenergné príznaky**. Patrí sem najmä hlad, tras rúk, bledosť, potenie, tachykardia. Neuroglykopenické príznaky v dôsledku poškodenia mozgových funkcií sa vyskytujú najmä pri glykémiiach pod 2,8 mmol/l (3). Ide o poruchu koncentrácie, slabosť, bolesti hlavy, poruchy vízu, kŕče a kóma. **Neliečené závažné hypoglykémie môžu spôsobiť trvalé poškodenie mozgových funkcií** (psychomotorická retardácia, sekundárna epilepsia, poruchy kognitívnych funkcií); v niektorých prípadoch až smrť. Pri klinickom vyjadrení príznakov sú ale **veľké interindividuálne rozdiely**, pričom sa uplatňuje aj rýchlosť poklesu glykémie. Napríklad u detí s diabetom sa objavujú príznaky aj pri rýchlom poklese glykémie z vysokých hodnôt pri omnoho vyšších glykémiiach (tzv. pseudohypoglykémia) (6).

Diagnostika hypoglykémii

Diagnostika hypoglykémii je dvojstupňová. **Prvým krokom je verifikácia hypoglykémie** u dieťaťa s podozrením na tento stav. Tento úkon by mal realizovať **lekár-pediater primárneho kontaktu, lekár LSPP alebo urgentného príjmu**, ak k nemu prichádza **dieťa s príznakmi hypoglykémie alebo na glukometri nameranou glykémiiou pod 3,3 mmol/l** (ide o autormi navrhovanú hodnotu, nakoľko glukometre môžu mať až 20-percentnú odchýlku od glykémie meranej v laboratóriu – v tomto prípade od 2,8 mmol/l). Hypoglykémia sa môže vyskytovať len pri určitých stavoch a môže odznieť napríklad po nájedení sa dieťaťa. Naopak, pri niektorých stavoch jej oneskorená liečba môže spôsobiť trvalé následky alebo až ohrozenie života dieťaťa. Preto **transport symptomatického pacienta bez vyšetrenia glykémie a adekvátnej liečby je nevhodný**. Hypoglykémie je nevyhnutné **verifikovať vyšetrením venóznej krvi v laboratóriu**, pričom treba dbať na to, aby bola vzorka doručená čo najskôr (dlhý interval od odberu arteficiálne znižuje glykémiiu). V nemocničných zariadeniach je možné aj vyšetrenie kapilárnej krvi v laboratóriu. Použitie väčšiny prenosných zariadení (napríklad glukomerov) je na verifikáciu hypoglykémie nevhodné. Môže sa však využiť na urýchlenie diagnostiky a liečby (pozri obrázok 1). **Odporúčame aj následné vyšetrenie moču na prítomnosť ketolátok**, ktoré rozdelí hypoglykémie na hypo- alebo aketotické bez prítomnosti

Obrázok 1. Schéma diagnosticko-liečebného postupu pri podozrení na hypoglykémiu u detí



vzostupu ketolátok (najmä pri hyperinzulinemických hypoglykémiami a poruchách tvorby ketolátok) a ketotické s prítomnosťou ketolátok v moči (ostatné príčiny hypoglykémii). Ak však prichádza dieťa len s anamnézou príznakov hypoglykémii v minulosti, náhodné vyšetrenie glykémie má len malý význam.

Deti s hodnotou glykémie pod 2,8 mmol/l (ak nie je zjavná ľahko odstrániteľná príčina ako napríklad intoxikácie) **alebo deti s jasnými príznakmi neuroglykopenie** (aj keď sa nepodarilo verifikovať hypoglykémiu) by mali byť **vyšetrené na špecializovaných pracoviskách**. Vyšetrenia sa realizujú počas hypoglykémie. V určitých prípadoch je nevyhnutné riadené hladovanie na vyvolanie hypoglykémie. Preto sa diagnostika vykonáva prevažne počas hospitalizácie dieťaťa. **Deti so závažnými hypoglykémiami** (kŕče, bezvedomie alebo prolongovaná glykémia pod 2,8 mmol/l nereagujúca na liečbu) **alebo bez prítomnosti ketolátok v moči vyžadujú okamžitú hospitalizáciu**.

Liečba

Cieľom liečby je dosiahnuť euglykémiu (3,9 – 5,6 mmol/l), pričom voľba terapeutického postupu závisí od závažnosti hypoglykémii.

V akútnych prípadoch sa podáva bolus glukózy 0,3 g/kg hmotnosti vo forme roztokov perorálne alebo i. v. (vo forme 10 % glukózy, t. j. 3 ml/kg) podľa stavu pacienta (6). Pri pretrvávajúcom stave sa bolus môže zopakovať a následne pokračovať kontinuálnou infúziou glukózy. Pri schopnosti p. o. príjmu sa po boluse podávajú polysacharidy (pečivo, zemiaky, ryža a podobne). V závažných prípadoch,

keď nie je možné zabezpečiť intravenóznym prístupom alebo bolusom glukózy a následná infúzia do periférnej žily je nedostatočná, sa môže podať **intramuskulárne glukagón** (0,5 mg u detí do 12 rokov a 1 mg u detí nad 12 rokov) (15), ktorý je účinný najmä pri hyperinzulinemických hypoglykémiami (u detí s diabetom 1. typu a poruchou vedomia v dôsledku hypoglykémie je glukagón liekom voľby) (6). Alternatívnym postupom môže byť podanie 40 % roztoku glukózy per rectum v dávke 2 ml/kg (maximálne do 50 ml).

Chronická liečba závisí od etiológie ochorenia. Pri idiopatických ketotických hypoglykémiami, glykogenózach, dedičných poruchách glukoneogenézy a poruchách tvorby ketolátok je to prevencia hladovania, skrátenie intervalov medzi jedlami alebo podávanie špeciálnych sacharidových prípravkov. Pri kongenitálnom hyperinzulinizme sa medikamentózne znižuje produkcia inzulínu; v určitých presne definovaných prípadoch sa používa operačné riešenie (s odstránením časti pankreasu) (15).

Záver

Hypoglykémie predstavujú rôznorodú skupinu ochorení, charakterizovanú poklesom koncentrácie glukózy v krvi pod **2,8 mmol/l** (u detí s diabetom pod **3,9 mmol/l**). V určitých prípadoch môžu spôsobiť trvalé poškodenie centrálného nervového systému alebo až úmrtie. Preto je veľmi dôležitá urýchlená diagnostika a liečba. **Pri príznakoch hypoglykémie** je potrebné hodnotu **verifikovať vyšetrením krvi v laboratóriu a podať neodkladnú liečbu** – glukózu p. o. alebo i. v. podľa stavu pacienta (bolus glukózy v dávke 0,3

g/kg s následným zabezpečením ďalšieho príjmu sacharidov). **Ďalšia diagnostika** by mala prebiehať na **špecializovaných pracoviskách** s cieľom zistiť etiológiu a zvoliť najvhodnejšiu sekundárnu prevenciu a liečbu. Genetická diagnostika hyperinzulinemických hypoglykémii sa realizuje v laboratóriu DIABGENE ÚEE SAV (www.diabgene.sk).

Autori ďakujú pani Alici Mitkovej a Ing. Anne Račinovej za technickú pomoc.

Podporené grantom APVV 0107-12.

Literatúra

1. Fereczová J, Podracká L.; Diferenciálna diagnostika prolongovanej hypoglykémie u novorodencov a detí. *Pediatrica pre Prax*. 2008;3:162/168.
2. Staník J, Rosolanková M, Hučková M, et al. Klinický manažment a DNA diagnostika detí s kongenitálnym hyperinzulinizmom. *Diabetes a obezita*. 2012 Dec;12(24):42–60.
3. Cryer PE. Hypoglycemia, functional brain failure, and brain death. *J Clin Invest*. 2007;117:868–70.
4. Gruppiso PA, Schwartz R. Hypoglycemia in children. *Pediatr Rev*. 1989;11:117–24.
5. De Leon DD, Stanley CA. Determination of insulin for the diagnosis of hyperinsulinemic hypoglycemia. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2013;27:763–9.
6. Ly TT, Maahs DM, Rewers A, Dunger D, Oduwole A, Jones TW. Assessment and management of hypoglycemia in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2014; 15 Suppl 20: 80–92.
7. Jackson L, Williams FL, Burchell A, Coughtrie MW, Hume R. Plasma catecholamines and the counterregulatory responses to hypoglycemia in infants: a critical role for epinephrine and cortisol. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:6251–6.
8. van Veen MR, van Hasselt PM, de Sain-van der Velden MG, Verhoeven N, Hofstede FC, de Koning TJ, Visser G. Metabolic profiles in children during fasting. *Pediatrics*. 2011;127:e1021–7.
9. Prisco F, Iafusco D. Why is the ADA classification of diabetes mellitus not always applied? *Diabetologia*. 2002;45:747.
10. Lang, TF, Hussain K. Pediatric hypoglycemia. *Adv Clin Chem*. 2014;63:211–45.
11. Brown LM, Corrado MM, van der Ende RM, Derks TG, Chen MA, Siegel S, Hoyt K, Correia CE, Lumpkin C, Flanagan TB, Carreras CT, Weinstein DA. Evaluation of glycogen storage disease as a cause of ketotic hypoglycemia in children. *J Inher Metab Dis*. 2014.
12. Garcia-Cazorla A, Rabier D, Touati G, Chadeaux-Vekemans B, Marsac C, de Lonlay P, Saudubray JM. Pyruvate carboxylase deficiency: metabolic characteristics and new neurological aspects. *Ann Neurol*. 2006;59:121–7.
13. Ziadeh R, Hoffman EP, Finegold DN, Hoop RC, Brackett JC, Strauss AW, Naylor EW. Medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency in Pennsylvania: neonatal screening shows high incidence and unexpected mutation frequencies. *Pediatr Res*. 1995;37:675–8.
14. Bodamer OA, Hussein K, Morris AA, Langhans CD, Rating D, Mayatepek E, Leonard JV. Glucose and leucine kinetics in idiopathic ketotic hypoglycaemia. *Arch Dis Child*. 2006;91:483–6.
15. Senniappan S, Shanti B, James C, Hussain K. Hyperinsulinemic hypoglycaemia: genetic mechanisms, diagnosis and management. *J Inher Metab Dis*. 2012;35:589–601.

MUDr. Juraj Staník, PhD.

1. detská klinika LF UK a DFNSP

Limbová 1, 833 40 Bratislava

stanik@dfnsp.sk