

Hypoglykémia pri akcelerovanom hladovaní

MUDr. Monika Rosolanková¹, MUDr. Simona Tárnoková², MUDr. Katarína Brennerová³, doc. MUDr. Juraj Staník, PhD.^{3,4}

¹Novorodenecké oddelenie UNB, Nemocnica L. Déryera v Bratislave

²Oddelenie laboratórnej medicíny Národného ústavu detských chorôb v Bratislave

³Detská klinika Lekárskej fakulty Univerzity Komenského a Národného ústavu detských chorôb v Bratislave

⁴DIABGENE a Laboratórium diabetu a porúch metabolizmu, Ústav experimentálnej endokrinológie Biomedicínskeho centra SAV, Bratislava

Hypoglykémia pri akcelerovanom hladovaní, nazývané tiež idiopatické ketotické hypoglykémia, sú pomerne časté a vo svojej klinickej praxi sa s nimi stretne každý pediater. V dôsledku nedostatočnej produkcie glukózy po niekoľkohodinovom hladovaní vzniká hypoglykémia a aktivuje sa masívna tvorba ketolátok sprevádzaná často aj vracaním a metabolickou acidózou (acetonemické vracanie). Diagnostika spočíva najmä vo vylúčení iných príčin hypoglykémii, ktoré bývajú často klinicky aj prognosticky závažnejšie. Základom liečby je úprava glykémie a podpora zmetabolizovania ketolátok. Kľúčovou je však prevencia vzniku týchto stavov, ktorá môže byť pri vhodnom poučení rodičov veľmi účinná. Prognóza akcelerovaného hladovania je zvyčajne dobrá, stav sa počas puberty upraví. V prehľadovom článku sa budeme venovať najmä klinickým aspektom hypoglykémii pri akcelerovanom hladovaní z pohľadu pediatra.

Kľúčové slová: hypoglykémia, akcelerované hladovanie, ketotické hypoglykémia, škrob

Hypoglycemia in accelerated fasting

Hypoglycemia in accelerated fasting, also called idiopathic ketotic hypoglycemia, is a relatively common diagnosis that every pediatrician encounters during the clinical practice. Due to insufficient glucose production during fasting for more than a few hours, hypoglycemia develops and massive ketone body formation is activated, often accompanied by vomiting and metabolic acidosis. Diagnosis is mainly based on the exclusion of other causes of hypoglycemia, which are often more severe. Treatment includes adjustment of the glycemia and support of metabolism of ketone bodies. However, the prevention of this conditions is crucial, and can be very effective if parents are properly educated. The prognosis of accelerated starvation is usually good, the condition improves during the puberty. In our review, we will focus on the clinical aspects of hypoglycemia in accelerated fasting from the pediatrician's point of view.

Key words: hypoglycemia, accelerated starvation, ketotic hypoglycemia, starch

Pediatr. prax, 2020;21(4):139-141

Úvod

Hypoglykémia sú u detí pomerne častým sprievodným znakom rôznych ochorení. Ide o stav, keď koncentrácia glukózy v krvi (glykémia) klesne pod 2,8 mmol/l (1). Glukóza je primárnym zdrojom energie pre mozog, preto môže mať jej chýbanie závažný vplyv na mozgové funkcie. Závažnosť hypoglykémie závisí aj od prítomnosti náhradného energetického substrátu pre mozog, ktorým sú ketolátky. Čím je ich počas hypoglykémie menej, tým je riziko poškodenia mozgu vyššie. Preto sa hypoglykemické stavy rozdeľujú podľa prítomnosti ketolátok na aketotické, hypoketotické a ketotické (2). Aketotické hypoglykémia spôsobuje nadprodukcia inzulínu či predávkovanie inzulínom počas liečby diabetes mellitus a sú najčastejšie v novorodeneckom období. Koncentrácia ketolátok je pri nich veľmi nízka. Hypoketotické hypoglykémia vznikajú pri poruche syntézy ketolátok, napríklad pri poruchách beta oxidácie mastných kyselín či ketogenézy. Klinicky sa často prejavia koncom prvého roku života, pričom časť týchto

ochorení zachytáva v súčasnosti novorodenecký skrining. Koncentrácia ketolátok nie je pri nich dostatočne zvýšená, aby ochránila mozog pred poškodením. Ketotické hypoglykémia sa manifestujú často po 6. mesiaci života, pričom po 1. roku sú najčastejšiou príčinou hypoglykémii. Charakterizuje ich neporušená tvorba ketolátok, ktorých koncentrácia počas hypoglykémie adekvátne stúpa. Ketotické hypoglykémia zahŕňajú viacero ochorení, ktoré patria medzi dedičné poruchy metabolizmu, ale aj stav nazývaný akcelerované hladovanie, ktorý sa považuje za fyziologický variant spôsobený nižšou aktivitou glukoneogenézy v priebehu detstva.

Cieľom tejto práce je poskytnúť aktuálny prehľad o problematike hypoglykémii pri akcelerovanom hladovaní, ako aj navrhnúť postup pri ich diagnostike praktickými pediatermi.

Definícia

Hypoglykémia pri akcelerovanom hladovaní majú viacero alternatívnych náz-

vov, ako sú idiopatické ketotické hypoglykémia, hyperketotické hypoglykémia či cyklické acetonemické vracanie s hypoglykémiou. Ide o stav, ktorý vzniká pri nedostatočnej tvorbe glukózy v tele počas hladovania, v dôsledku čoho vzniká hypoglykémia a aktivuje sa lipolýza a masívna ketogenéza.

Epidemiológia

Hypoglykémia pri akcelerovanom hladovaní sú u detí pomerne časté, aj keď presnú epidemiológiu nepoznáme (3). Dôvodom môže byť aj skutočnosť, že väčšina týchto stavov býva nerozpoznaná, a to aj napriek tomu, že majú tendenciu sa opakovať. Ochorenie sa vyskytuje najčastejšie u detí vo veku medzi 1. a 10. rokom života (3). Deti mladšie ako 1 rok majú zvyčajne kratší interval medzi jedlami, ako aj kratší interval nočného lačnenia. Naopak, staršie deti a adolescenti majú dostatočnú zásobu pečeneového glykogénu a funkčne vyzrejšiu glukoneogenézu. To spôsobuje, že lačnenie znášajú bez tendencie k vzniku hypoglykémie omnoho dlhší čas. U dosp-

lých je riziko vzniku tohto typu hypoglykémii ešte nižšie, lebo vydržia lačniet bez hypoglykémie viac ako 24 hodín. Dôvodom je väčšia pečeň, väčšia svalová hmota (čo predstavuje väčšiu zásobu substrátov pre glukoneogézu) a ešte efektívnejšia glukoneogéza.

Etiológia

Príčina vzniku hypoglykémii pri akcelerovanom hladovaní nie je jasná (aj z toho vyplýva alternatívny názov idiopatické ketotické hypoglykémie). Častejšie majú tieto stavy astenické deti s menším objemom svalovej hmoty. Úloha genetiky v genéze akcelerovaného hladovania nie je doposiaľ jasná a genetická príčina sa identifikuje takmer výlučne u detí s akcesórnou symptomatológiou (dysmorfne črty, zaostávanie v psychomotorickom vývoji a podobne) (4).

Patogenéza

Za fyziologických okolností je zabezpečený kontinuálny prísun glukózy v tele (5). V období po jedle je to glukóza vstrebaná črevom z potravy, v období medzi jedlami sa glukóza získava najmä z pečeňového glykogénu a v procese glukoneogézy (syntéza glukózy z laktátu, pyruvátu a aminokyselín získavaných zo svaly). S dĺžkou hladovania stúpa dôležitosť glukoneogézy. Ak je kapacita glukoneogézy vyčerpaná, organizmus zabezpečí alternatívny zdroj energie. V prípade myokardu a ďalších orgánov sú to mastné kyseliny, pre centrálny nervový systém sú to ketolátky. Celý proces glukózovej homeostázy reguluje autonómny nervový systém a hormóny. Pri glykémiiach < 4,0 mmol/l sa znižuje vylučovanie inzulínu, aktivuje sa autonómny nervový systém a dochádza k vzostupu hormónov, ktoré pôsobia proti inzulínu (glukagón, katecholamíny, rastový hormón a kortizol) (6). **U zdravých detí vo veku nad 1 rok by nemali vznikáť hypoglykémie ani pri hladovaní dlhšom ako 16 hodín.** Tvorba ketolátok by sa nemala aktivovať skôr ako po cca 10 – 12-hodinovom hladovaní.

Akcelerované hladovanie mávajú často gracilné deti s menšou zásobou pečeňového glykogénu. Glukoneogéza sa u nich preto aktivuje v skoršom intervale po jedle ako u detí s lepšie vyvinutou muskulatúrou, a je navyše menej výkonná. Menej výkonnú glukoneogézu spôsobuje kombinácia menšej pečene, nezrelého enzy-

matickeho systému a menšej svalovej hmoty, ktoré nevedia zabezpečiť dostatok substrátov pre glukoneogézu. Časť detí s týmito stavmi má aj nižšiu koncentráciu alanínu v krvi, ktorý je hlavnou aminokyselinou využívanou v glukoneogéze. Glykémia preto u týchto detí klesá pri hladovaní omnoho rýchlejšie a masívnejšie sa aktivuje lipolýza s tvorbou ketolátok. Akcelerované hladovanie charakterizuje skrátenie všetkých procesov zabezpečujúcich stabilnú glykémii počas lačnenia. Deti s touto poruchou mávajú zvýšenú koncentráciu ketolátok v moči už ráno po zbudení, a ak sa včas nenajedia, môže stav progredovať do hypoglykémie. Riziko hypoglykémie je u nich vysoké pri obmedzenom perorálnom príjme počas akútnych gastritíd a gastroenteritíd (3). Vracanie, ktoré znemožňuje perorálny príjem, vedie k masívnejšej tvorbe ketolátok, ktoré chemickým dráždením blúdivého nervu spôsobujú ďalšie vracanie a prehlbovanie hypoglykémie. Stav sa často opakuje počas rôznych infekcií, a má preto cyklický charakter (cyklické acetonemické vracanie) (7).

Klinický obraz akcelerovaného hladovania

Deti s akcelerovaným hladovaním môžu mať dych a moč s acetónovým zápachom už po fyziologickom hladovaní počas nočného spánku. V moči aj v krvi sa u nich zistia vyššie koncentrácie ketolátok. Hypoglykémie sa môžu objaviť, ak sa spánok detí predĺži alebo ak sa po zbudení včas nezabezpečí energetický príjem. Pravidelne sa hypoglykémie objavujú pri gastroenteritídach a infekciách s obmedzeným perorálnym príjmom a majú sklon k rýchlemu rozvoju metabolickej acidózy. Vysoká koncentrácia ketolátok vyvoláva aj ďalšie príznaky, ako sú vracanie a bolesti brucha.

Príznaky hypoglykémie sú u detí po prvom roku života 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 stresových hormónov a autonómneho nervstva. Nazývajú sa adrenergické príznaky. Patrí k nim najmä hlad, tras rúk, bledosť, potenie, tachykardia. Neuroglykopenické príznaky v dôsledku poškodenia mozgových funkcií sa vyskytujú najmä pri glykémiiach pod 2,8 mmol/l (8). Ide o poruchu koncentrácie, slabosť, bolesti hlavy, poruchy vízu. Aj keď sa hypoglykémie

počas akcelerovaného hladovania považujú za benigne, môžu byť niekedy sprevádzané poruchou vedomia.

Diagnostika

Diagnostika hypoglykémii počas akcelerovaného hladovania spočíva v stanovení hypoglykémie s anamnézou hladovania a vo vylúčení iných stavov spôsobujúcich hypoglykémii. Prvým krokom je verifikácia hypoglykémie (< 2,8 mmol/l) u dieťaťa s podozrením na tento stav. Tento úkon by mal realizovať lekár-pediatier 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. 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). Vyšetrenie je potrebné realizovať v akútnom štádiu. Keď dieťa prichádza len s anamnézou príznakov hypoglykémii v minulosti, náhodné vyšetrenie glykémie má len malý význam. Pri podozrení na akcelerované hladovanie treba vyšetriť ketolátky v moči (testovacím prúžkom), a ak je to možné aj v krvi. Na to sú určené špeciálne bedside glukomery, ktoré okrem glykémie vedia vyšetriť aj koncentráciu 3-OH-butyrátu. Ďalšou možnosťou je vyšetrenie týchto parametrov v (biochemickom) laboratóriu.

Nakoľko hypoglykémie pri akcelerovanom hladovaní sa často manifestujú počas akútnej gastroenteritídy (3), dodiagnostikovanie príčin hypoglykémie sa v takomto prípade realizuje po zvládnutí prenosného infekčného ochorenia.

Diferenciálna diagnostika

Diagnóza hypoglykémii pri akcelerovanom hladovaní spočíva vo vylúčení iných príčin hypoglykémie. Často sú tieto stavy závažnejšie a majú horšiu prognózu. Preto transport symptomatickeho pacienta do nemocnice s podozrením na hypoglykémiiu bez vyšetrenia glykémie a adekvátnej liečby nie je vhodný.

Základnými vyšetreniami na odlišenie iných príčin hypoglykémie sú hodnoty 3-OH-butyrátu a triacylglycerolov v krvi, hormonálny profil a metabolický skrining (2). Kontrolované hladovanie (hladový test) sa v súčasnosti používa len zriedka, a to v nejasných prípadoch (9).

Oddiferencovať by sme mali stavy aketotických hypoglykémii (2), spôsobených zvýšenou koncentráciou inzulínu v krvi, ktorá adekvátne neklesne ani počas hypoglykémie. Ide najmä o kongenitálny hyperinzulinizmus (10, 11), ktorý sa manifestuje zvyčajne u detí do 1. roka, a predávkovanie inzulínom u detí s diabetes mellitus 1. typu. Iné príčiny, ako inzulinómy a intoxikácie liekmi znižujúcimi glykémiu, sú menej časté. Dôležitým diagnostickým znakom aketotických hypoglykémii je nízka koncentrácia ketolátok a triglyceridov v krvi (12).

Hypoketotické hypoglykémie spôsobujú najmä poruchy beta oxidácie mastných kyselín, poruchy metabolizmu karnitínu alebo ketogénezy (2). Tieto ochorenia sa typicky manifestujú v priebehu prvého roka života (keď sa podieľajú aj na syndróme náhleho úmrtia dojčiat) (13), ale môžu sa manifestovať aj v rovnakom období (po 1. roku života) ako akcelerované hladovanie. Koncentrácia ketolátok pri hypoketotickkej hypoglykémii nie je adekvátne zvýšená vzhľadom na prítomnú hypoglykémiu. Na diagnostiku týchto stavov je potrebný cieleň metabolický skrining; časť z týchto ochorení je súčasťou rozšíreného celoplošného novorodeneckého skriningu.

Spomedzi ketotických hypoglykémii (2) je potrebné odlišiť glykogenózy, poruchy glukoneogenézy a organické acidúrie. Zvyčajne sa manifestujú skôr ako akcelerované hladovanie, t. j. v priebehu 1. roku života, a na ich diagnostiku je potrebný cieleň metabolický skrining. Rovnako je potrebné vylúčiť hypoglykémiu z dôvodu poruchy hormonálnej regulácie. Ide najmä o hypopituitarizmus, deficit rastového hormónu a hypokorticismus. Hormonálny profil a stimulačné testy sú základom diagnostiky týchto stavov.

Vzhľadom na cyklický charakter ťažkostí pri akcelerovanom hladovaní (7) je potrebné oddiferencovať aj migrenózne stavy. Pri nich nevzniká hypoglykémia, ale vracanie spôsobujúce u niektorých detí aj ketózu môže mať cyklický charakter (14).

Liečba

Cieľom liečby hypoglykémie pri akcelerovanom hladovaní je dosiahnuť euglykémiu (3,9 – 5,6 mmol/l), pričom voľba terapeutického postupu závisí od závažnosti hypoglykémii. Podáva sa 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 (15). Pri pretrvávajúcej hypoglykémii sa bolus môže zopakovať a následne pokračovať kontinuálnou infúziou glukózy. Ak sa hypoglykémia manifestuje počas akútnej infekcie s vracaním, dehydratáciou a metabolickou acidózou, je potrebné po boluse glukózy pokračovať v rehydratačnej liečbe. Používajú sa na to glukózové roztoky s vhodným zložením elektrolytov (v súčasnosti na úrovni izotonického roztoku). Vzhľadom na riziko kontraregulačnej hyperglykémie, používame roztoky s koncentráciou glukózy 4 – 7 %. Pri schopnosti p. o. príjmu sa po boluse podávajú polysacharidy (pečivo, zemiaky, ryža a podobne).

Prevenčia

Prevenčia hypoglykémie pri akcelerovanom hladovaní je veľmi účinná. Spočíva v správnej edukácii rodičov a v pravidelnom monitorovaní ketózy v rannom moči testovacím prúžkom. Pri pozitívnom náleze je potrebné pred spaním podávať nevarený kukuričný škrob rozpustený v čaji. Vhodná je vyvážená strava s dostatkom bielkovín a dostatok adekvátneho pohybu na podporu tvorby svalovej hmoty. Neodporúča sa preventívne podávanie sladkostí a sladkých jedál, ktoré naopak riziko hypoglykémii zvyšujú reaktívnou hyperinzulinémiou. Počas choroby dieťaťa je vhodné častejšie monitorovanie ketolátok v moči a pri ich vzostupe a neschopnosti adekvátneho p. o. príjmu je vhodné po vyšetrení lekárom stanovenie glykémie a parametrov acidobázickej rovnováhy. Pri hypoglykémii alebo rozvoji metabolickej acidózy je indikovaná infúzna liečba.

Prognóza

Prognóza akcelerovaného hladovania je dobrá, u väčšiny detí sa stavy upravia po 10. roku života a nenechávajú trvalé následky (3). Pri závažných hypoglykémiiach s psychomotorickou retardáciou či inými následkami treba pátrať po iných príčinách hypoglykémii.

Záver

Hypoglykémie pri akcelerovanom hladovaní sú stavom typickým pre detský vek. Je to fyziologický variant s dobrou prognózou. Diagnostika sa určí per exclusivem, preto je nutné vylúčiť iné príčiny hypoglykémii. Aj z tohto dôvodu by diagnostika hypoglykémii mala prebiehať na špecializo-

vaných pracoviskách (napríklad Detská klinika LF UK a NÚDCH v Bratislave), s cieľom zabezpečiť širšiu diferenciálnu diagnostiku hypoglykémie a zvoliť najvhodnejšiu prevenciu a liečbu tohto stavu.

Podporené grantom APVV 17-0296.

Vyhlasenie o bezkonfliktnosti: Autor nie je v konflikte záujmov v súvislosti s informáciami uvedenými v texte.

Literatúra

1. Stanik J, Brennerová K, Rosolanková M, Staniková D, Tichá L, Gašperiková D, Klimeš I. Hypoglykémia u detí starších ako jeden rok. *Pediatrica pre prax*. 2015;16(1):11-13.
2. Ghosh A, Banerjee I, Morris AAM. Recognition, assessment and management of hypoglycaemia in childhood. *Arch Dis Child*. 2016;101(6):575-80.
3. Kaplowitz P, Sekizkardes H. Clinical and laboratory characteristics and follow up of 62 cases of ketotic hypoglycemia: a retrospective study. *Int J Pediatr Endocrinol*. 2019;2019:3.
4. Alhaidan Y, Larsen MJ, Schou AJ, Stenlid MH, Al Balwi MA, Christesen HT, et al. Exome sequencing revealed DNA variants in NCOR1, IGF2BP1, SGLT2 and NEK11 as potential novel causes of ketotic hypoglycemia in children. *Sci Rep*. 2020;10(1):2114.
5. Huidekoper HH, Duran M, Turkenburg M, Ackermans MT, Sauerwein HP, Wijburg FA. Fasting adaptation in idiopathic ketotic hypoglycemia: a mismatch between glucose production and demand. *Eur J Pediatr*. 2008;167(8):859-65.
6. 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(12):6251-6.
7. Thomas M, Jacob JJ, Alexander P. Idiopathic ketotic hypoglycemia presenting as febrile seizures. *Indian J Pediatr*. 2010;77(12):1448-9.
8. Cryer PE. Hypoglycemia, functional brain failure, and brain death. *J Clin Invest*. 2007;117(4):868-70.
9. Sreekantam S, Preece MA, Vijay S, Raiman J, Santra S. How to use a controlled fast to investigate hypoglycaemia. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2017;102(1):28-36.
10. Stanik J, Skopkova M, Brennerová K, Danis D, Rosolankova M, Salingova A, et al. Congenital hyperinsulinism and glycogenosis-like phenotype due to a novel HNF4A mutation. *Diabetes Res Clin Pract*. 2017;126:144-50.
11. Stanik J, Skopkova M, Rosolankova M, Klimes I, Gasperikova D. Actual trends in diagnostics and treatment of congenital hyperinsulinism. *Vnitr Lek*. 2016;62(11 Suppl 4):S103-12.
12. Stanik J, Gašperiková D. Diagnostika a liečba kongenitálneho hyperinzulinizmu. *Pediatrica pre prax*. 2018;19(6):283-284.
13. Ziadeh R, Hoffman EP, Finegold DN, Hoop RC, Brackett JC, Strauss AW, et al. Medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency in Pennsylvania: neonatal screening shows high incidence and unexpected mutation frequencies. *Pediatr Res*. 1995;37(5):675-8.
14. McAbee GN, Morse AM, Cook W, Tang V, Brosigol Y. Neurological Etiologies and Pathophysiology of Cyclic Vomiting Syndrome. *Pediatr Neurol*. 2020;106:4-9.
15. 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 20:180-92.

Doc. MUDr. Juraj Stanik, PhD.
Detská klinika LF UK a NÚDCH
Limbová 1, 833 40 Bratislava
juraj.stanik@nudch.sk