

Гипогликемический синдром (инсулинома): патогенез, этиология, лабораторная диагностика. Обзор литературы (часть 1)

© М.Ю. Юкина, Н.Ф. Нуралиева, Е.А. Трошина, Н.С. Кузнецов, Н.М. Платонова

ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва, Россия

Гипогликемический синдром — симптомокомплекс, развивающийся вследствие дисбаланса в системе поддержания уровня глюкозы крови с развитием гипогликемии и купирующийся введением глюкозы. Быстрое и значительное падение гликемии может привести к угрожающему жизни состоянию — гипогликемической коме. Хроническая гипогликемия приводит к необратимым изменениям в ЦНС, а вынужденный частый прием пищи с высоким содержанием легкоусвояемых углеводов — к увеличению массы тела вплоть до развития морбидного ожирения. Таким образом, гипогликемический синдром является актуальной проблемой современной медицины. Наиболее частой причиной панкреатогенной гипогликемии у пациентов без сахарного диабета является инсулинома. Причинами гипогликемического синдрома также могут являться: экзогенное введение сахароснижающих препаратов, тяжелая полиорганная и опухолевая патология, последствия бариатрической операции, дефицит контринсулярных гормонов, генетически детерминированные ферментные нарушения и аутоиммунные заболевания. Первоочередными диагностическими задачами, определяющими выбор лечебной тактики, являются подтверждение гипогликемического синдрома и определение его этиологии. С этой целью применяются тест с 3-дневным голоданием и другие пробы. В представленном обзоре обсуждаются основные причины и особенности патогенеза гипогликемического синдрома, критерии дифференциальной диагностики, возможности внедрения новых диагностических тестов и маркеров.

Ключевые слова: гипогликемический синдром, инсулинома, инсулин, глюкоза, гипогликемия.

The hypoglycemic syndrome (insulinoma): pathogenesis, etiology, laboratory diagnosis (review, part 1)

Marina Yu. Yukina, Nurana F. Nuralieva, Ekaterina A. Troshina, Nikolay S. Kuznetsov, Nadezhda M. Platonova

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Hypoglycemic syndrome is a cluster of symptoms developing due to imbalance in the glucose homeostasis system leading to hypoglycemia and that is corrected by glucose administration. A rapid and significant drop of glucose blood level may lead to life-threatening condition, hypoglycemic coma. Chronic hypoglycemia leads to irreversible changes in the central nervous system, while forced frequent meals with high carbohydrate content in order to correct hypoglycemia significantly increases body weight, until morbid obesity develops. Hence, the hypoglycemic syndrome is a topical problem of contemporary medicine. Insulinoma is the most common cause of pancreatogenous hypoglycemia in patients without diabetes mellitus. Exogenous administration of hypoglycemic agents, severe multiple organ and tumor pathologies, sequelae of bariatric surgery, deficiency of contrainsular hormones, genetically determined enzyme disorders and autoimmune diseases may also cause the hypoglycemic syndrome. The primary diagnostic tasks determining the choice of the treatment approach involve confirming the hypoglycemic syndrome and determining its etiology. The test after 3-day-long fasting and other tests are used for this purpose. In this review, we discuss the main causes and features of pathogenesis of the hypoglycemic syndrome, as well as criteria of differential diagnosis and the possibility of introducing new diagnostic tests and markers.

Keywords: hypoglycemic syndrome, insulinoma, insulin, glucose, hypoglycemia.

Гипогликемический синдром — симптомокомплекс, развивающийся вследствие дисбаланса в системе поддержания уровня глюкозы крови с развитием гипогликемии (снижение концентрации глюкозы крови ниже 2,2—2,5 ммоль/л) и купирующийся введением глюкозы.

Хроническая нейрогликопения приводит к необратимым изменениям в ЦНС, проявляющимся эпилептическими приступами, пирамидальными расстройствами, изменениями личности и деменцией. Кроме того, хроническая гипогликемия вынуждает пациентов к частому приему пищи с высоким содержанием легкоусвояемых углеводов, что приводит к увеличению массы тела вплоть до морбидного ожирения.

Нормальная регуляция гликемии

Существует сложная система гормональной регуляции углеводного обмена. Поддержание уровня гликемии в пределах физиологических концентраций обеспечивается секрецией инсулина (един-

ственного гормона в организме человека, снижающего концентрацию глюкозы крови) и контринсулярных гормонов (которые оказывают обратное действие). Синтез инсулина происходит в β -клетках островков Лангерганса поджелудочной железы. Предшественником инсулина является проинсулин, который расщепляется в β -клетках с образованием инсулина и С-пептида, секретирующихся в кровь в эквимолярных количествах. Инсулин имеет короткий период полужизни (около 4 мин) и на 50% связывается в печени. Поэтому для оценки инсулинсекретирующей способности β -клеток часто используется уровень С-пептида, обладающего более длительным периодом полувыведения (30 минут). Концентрация в крови проинсулина в пять раз меньше, чем концентрация инсулина.

В норме в организме функционируют гомеостатические механизмы для предупреждения гипогликемии. Так, в течение 2—4 ч после приема пищи, по мере уменьшения абсорбции глюкозы из ЖКТ происходит подавление синтеза и секреции инсулина

Таблица 1. Клинические проявления гипогликемии

Нейрогенные	Нейрогликопенические
Сердцебиение, тремор, возбуждение, раздражительность, потливость, чувство голода, тошнота, парестезии	Зрительные, речевые, двигательные, чувствительные нарушения, нарушения координации, фокальные или генерализованные судороги, снижение концентрации внимания, поведенческие нарушения, кома

β -клетками до базального уровня. При гликемии менее 3 ммоль/л секреция инсулина почти полностью останавливается. Через несколько часов голодания инсулин в крови не определяется [1]. Дальнейшее снижение уровня гликемии сопровождается стимуляцией симпатической нервной системы и выбросом контринсулярных гормонов (глюкагон, адреналин). При длительной гипогликемии (более 1 ч) возрастает секреция кортизола и гормона роста. В результате активации данных механизмов возникает чувство голода, увеличивается выброс глюкозы вследствие стимуляции гликогенолиза. Через 10–18 ч после приема пищи запасы гликогена в печени значительно истощаются, а через 24 ч — полностью исчерпываются. Также активируется глюконеогенез, уменьшаются гликолиз и периферический захват глюкозы тканями, синтезируются альтернативные источники энергии в процессе липолиза и кетогенеза [2–5]. При неэффективности компенсаторных механизмов уровень гликемии падает ниже 2,5–2,8 ммоль/л, что приводит к глюкозному голоданию головного мозга и развитию симптомов нейрогликопении.

Клинические проявления гипогликемического синдрома неспецифичны и включают в себя нейрогенные и нейрогликопенические симптомы (табл. 1). Нейрогенные (автономные) симптомы возникают вследствие активации вегетативной нервной системы: симпатической (сердцебиение, тремор, возбуждение, раздражительность) и парасимпатической (потливость, чувство голода, парестезии) [6]. Развитие нейрогликопенических симптомов связано с поражением головного мозга, для которого глюкоза является главным источником энергии. При острой гипогликемии неврологические нарушения обычно транзиторны и полностью обратимы. Чувствительность нейронов головного мозга и степень повреждения головного мозга зависят от длительности и выраженности гипогликемии. Так, острая умеренная гипогликемия оказывает влияние на общие когнитивные функции, такие как внимание, время реакции, беглость речи, словесная и зрительная память, арифметическая способность, в то время как выполнение простых заданий (например, нажатие пальцем) не нарушается. Хроническая нейрогликопения и эпизод выраженной гипогликемии могут вызывать устойчивое повреждение нейронов головного мозга, приводя к когнитивным нарушениям, расстройствам настроения, прогрессирующим психическим заболеваниям, изменениям лич-

ности, эпилептическим приступам и даже смерти [3–6].

Гликемический порог, при котором возникают вышеперечисленные симптомы, индивидуален. Так, у здоровых лиц симптомы гипогликемии развиваются при концентрации глюкозы менее 3 ммоль/л [6]. Однако у некоторых здоровых индивидуумов, чаще у женщин и детей, во время голодания симптомы могут проявляться при уровне глюкозы менее 2,5 ммоль/л [3, 4, 7]. При этом благодаря альтернативным источникам энергии, снижение глюкозы плазмы во время голодания происходит без развития симптомов нейрогликопении [3, 6]. У больных с рецидивирующей гипогликемией симпатический ответ возникает при более низком уровне глюкозы и даже может отсутствовать [2, 4, 5]. Кроме того, у таких пациентов увеличивается активность транспорта глюкозы в головной мозг, поэтому симптомы нейрогликопении возникают при более низких концентрациях глюкозы по сравнению со здоровыми лицами [3]. По этим причинам установить определенную концентрацию глюкозы крови, которая определяет гипогликемию, невозможно. Для подтверждения гипогликемии документируется триада Уиппла: симптомы, соответствующие гипогликемии, низкая концентрация глюкозы и устранение симптомов после повышения концентрации глюкозы [6].

Этиология

Гипогликемия имеет много причин, но в большинстве случаев является результатом передозировки инсулина или препаратов сульфонилмочевины у больных СД [3]. У пациентов без СД проводится дифференциальный диагноз между многочисленными заболеваниями и состояниями (табл. 2).

Наиболее частой причиной органического гиперинсулинизма является **инсулинома**. Инсулинома — наиболее частая функционирующая опухоль поджелудочной железы. Выявляемость оценивается в 1–3 случая на 1 млн населения в год. Возрастной пик заболеваемости — пятая декада жизни; несколько чаще болеют женщины. Инсулиномы почти всегда локализируются в поджелудочной железе ($1/3$ в головке, $1/3$ в теле и $1/3$ в хвосте) и, как правило, имеют небольшие размеры (90% меньше 2 см, 50% меньше 1,3 см и 30% меньше 1 см) [9, 10]. Медиана возраста на момент постановки диагноза 50 лет, но в случае МЭН-1 медиана возраста — середина второй декады жизни. Опухоль обычно хорошо васкуляризована,

Таблица 2. Причины гипогликемии у взрослых без СА

Панкреатические	Инсулинома, в том числе в рамках МЭН 1-го типа Панкреатогенная гипогликемия, не обусловленная инсулиномой (незидиобластоз, последствия желудочного шунтирования)
Неостровковоклеточная опухолевая гипогликемия	ИРФ2-секретирующие опухоли (например, мезенхимальные опухоли, гемангио-перцитомы, карциномы печени, желудка, надпочечников) Лимфомы, миеломы и лейкомии Метастатический рак
Аутоиммунная гипогликемия	Аутоиммунный инсулиновый синдром (болезнь Хирата) Антитела к рецептору инсулина
Эндокринные заболевания	Пангипопитуитаризм или парциальный гипопитуитаризм Надпочечниковая недостаточность и резистентность к кортизолу Удаление феохромоцитомы (послеоперационный период)
Органная недостаточность	Тяжелые заболевания печени Терминальная стадия ХБП Застойная сердечная недостаточность Острая дыхательная недостаточность Сепсис
Индucedированная приемом лекарств	Салицилаты (более 4 г/сут) Парацетамол Хинин Галоперидол Дизопирамид β-Блокаторы Пентамидин Цибензолин Индометацин ИРФ1 Литий Другие
Артифициальный гипогликемический синдром	Введение инсулина Прием препаратов сульфонилмочевины, глинидов
Пищевые токсины	Алкоголь Незрелые плоды орехов
Врожденные нарушения метаболизма	Болезни накопления гликогена Наследственное нарушение толерантности к фруктозе Галактоземия Дефицит карнитина Нарушения глюконеогенеза Нарушения митохондриального β-окисления
Редкая генетическая патология	Мутация гена рецептора к инсулину Активирующая мутация гена глюкокиназы Мутация гена монокарбоксилатного переносчика 1

может быть кистозной и редко кальцинированной [11]. Приблизительно 10% инсулином мультицентричны и 5% ассоциированы с МЭН-I. Злокачественные опухоли встречаются с частотой менее 10% [5, 6, 10, 12].

В ткани инсулиномы происходят различные молекулярные нарушения, которые приводят к изменению секреции инсулина и его предшественников. В частности, может значительно увеличиваться секреция проинсулина и, соответственно, его уровень в крови.

Панкреатогенная гипогликемия, не обусловленная инсулиномой, обычно развивается постпрандиально при диффузном незидиобластозе, а также у пациентов с бариатрическими операциями в анамнезе [5].

Термин «незидиобластоз» был предложен в 1938 г. G. Laidlaw (в переводе с греческого «nesidion»

— островки и «blastos» — росток) для обозначения трансформации протокового эпителия поджелудочной железы в β-клетки. С 1975 г. описано менее 100 случаев незидиобластоза у взрослых (преимущественно у мужчин), при этом (в отличие от случаев незидиобластоза у детей) данных за наследуемые мутации не получено [6, 9]. При гистологическом исследовании выявляются диффузные изменения — гипертрофия (иногда в сочетании с гиперплазией) островков с увеличенными и гиперхроматическими ядрами β-клеток [6]. Однако гистологические критерии диагностики гиперплазии островковых клеток остаются спорными. Одни авторы описывают ее тогда, когда эндокринная клеточная масса занимает более 2% общей панкреатической массы у взрослых или более 10% у детей, тогда как другие — при увеличении числа островков и их диаметра (более 250 мкм). Описаны единичные случаи смешанного

незидиобласто́за — сочетание диффузной и фокальной формы. По данным аутопсии, признаки незидиобласто́за выявляются в 36% случаев без предшествующих клинических признаков гипогликемии [9]. Результаты лучевых методов диагностики при незидиобласто́зе отрицательные. В таких случаях подтверждение островковой гиперфункции возможно при положительным тесте с артериальной стимуляцией кальцием [6].

Постпрандиальная гиперинсулинемическая гипогликемия развивается у некоторых больных после бариатрической операции Roux-en-Y по поводу ожирения. Согласно данным T. Kellogg и соавт. [13], через год и более после оперативного лечения у таких пациентов развиваются симптомы, схожие с проявлениями позднего демпинг-синдрома, после приема пищи, богатой углеводами (потливость, слабость). Однако в отличие от демпинг-синдрома, при постпрандиальной гипогликемии также имеют место симптомы нейрогликопении. Уровень глюкозы и инсулина натощак — в пределах нормы, тогда как после приема пищи с высоким содержанием углеводов развивается гиперинсулинемическая гипогликемия. В последующем отмечается спонтанная коррекция уровня глюкозы. Авторы рекомендуют начать лечение таких больных со строгого соблюдения низкоуглеводной диеты (прием пищи с низким содержанием углеводов устраняет постпрандиальную гиперинсулинемию и значительно уменьшает выраженность и в некоторых случаях даже устраняет клинические проявления гипогликемии). Наряду с диетотерапией, эффективен прием ингибитора альфа-глюкозидазы (акарбозы). Если симптомы не контролируются, возможно назначение соматостатина, который используется в лечении демпинг-синдрома. При отсутствии эффекта следует рассмотреть вопрос об оперативном лечении с целью замедления опорожнения желудка.

Развитие постпрандиальной гипогликемии не ранее чем через год после операции может быть связано со значительной потерей массы тела и, следовательно, с уменьшением периферической инсулинорезистентности. Кроме того, может играть роль и нарушение строгих диетических рекомендаций по низкому содержанию углеводов и высокому содержанию белка [13]. Однако при развитии приступов нейрогликопении натощак вскоре после бариатрической операции необходимо исключить предсуществующую инсулиному [6].

Предполагается, что развитие гиперинсулинемической гипогликемии после бариатрической операции связано с увеличением уровня ГПП1 вследствие стимулирующего влияния быстрого поступления питательных веществ в дистальные отделы подвздошной кишки, где располагаются L-клетки, синтезирующие данный пептид. ГПП1 может способствовать гипертрофии панкреатических β -клеток, в

конечном счете приводя к постпрандиальной гипогликемии. G. Service и соавт. [14] описали 6 пациентов с постпрандиальной гиперинсулинемической гипогликемией и симптомами глубокой нейрогликопении, которые возникли после желудочного шунтирования Roux-en-Y и не контролировались изменением образа жизни. Данные инструментальных исследований (трехфазная КТ и трансабдоминальное УЗИ поджелудочной железы, раздельная артериальная стимуляция кальцием с определением инсулина в пробах крови из печеночной вены, интраоперационное УЗИ) позволили заподозрить у 5 пациентов незидиобласто́з и у одного — инсулиному. Всем пациентам была выполнена дистальная резекция поджелудочной железы с положительным эффектом. Патологоанатомическое исследование подтвердило наличие незидиобласто́за у всех пациентов и множественной инсулиномы у одного из них.

В другом исследовании у пациентов с гиперинсулинемической гипогликемией и операцией желудочного шунтирования в анамнезе по данным гистологического исследования выявлено увеличение диаметра ядер β -клеток, которое коррелировало с ИМТ до операции. На основании этих данных можно предположить, что гиперфункция β -клеток, имеющая место до операции, сохраняется в послеоперационном периоде и при уменьшении массы жировой ткани и инсулинорезистентности приводит к развитию гипогликемии [13].

Кроме того, нарушение отрицательной связи между инсулином и грелином в результате снижения уровня грелина после желудочного шунтирования также может способствовать развитию гипогликемии [14]. Развитие гипогликемии может быть обусловлено и нарушением транспорта в тонкой кишке или нарушением секреции глюкорегуляторных гормонов [5].

Неостровковая опухолевая гипогликемия чаще всего обусловлена большими мезенхимальными опухолями, которые секретируют избыточное количество про-ИРФ2. Эта форма ИРФ2 плохо связывается с белками и поэтому легче проникает в ткани. При этом уровень ИРФ2 может быть нормальным, но соотношение про-ИРФ2 к ИРФ2 повышается. Вследствие подавления секреции гормона роста и, следовательно, низкого уровня ИРФ1, соотношение ИРФ2 к ИРФ1 также возрастает. При неостровковой опухолевой гипогликемии секреция эндогенного инсулина подавляется. Также сообщалось о гипогликемии у пациентов с неостровковыми опухолями, обусловленной гиперпродукцией ИРФ1 [6].

Аутоиммунная гипогликемия — редкая патология, обусловленная формированием антител к инсулину (инсулиновый аутоиммунный синдром, болезнь Хирата) или к рецептору инсулина. Большая часть случаев (около 400) описано в Японии, где аутоим-

мунная гипогликемия занимает третье место среди всех причин гипогликемии. Также известно несколько случаев аутоиммунной гипогликемии у представителей европеоидной расы. Аутоиммунная гипогликемия возникает постпрандиально (наиболее часто), а также вследствие физической нагрузки.

Для **инсулинового аутоиммунного синдрома** (ИАС) характерна строгая ассоциация с определенными аллелями гена *HLA-DRB1*. В японской популяции ИАС ассоциирован с аллелем *HLA-DRB1*04:06*. Среди представителей европеоидной расы распространенность аллеля *DRB1*04:06* ниже, однако в данной популяции описано 5 случаев ИАС, ассоциированного с аллелем *HLA-DRB1*04:03* [15]. Заболевание часто развивается у предрасположенных лиц, которые получают препараты, содержащие сульфгидрильные группы (каптоприл, пропилтиоурацил, метимазол, альфа-меркаптопропионилглицин, глутатион, гидралазин, изониазид, липоевая кислота, прокаинамид и пенициллин). Данные препараты действуют в качестве восстановителей и разрывают дисульфидные связи инсулина, что позволяет клеткам иммунной системы вырабатывать антитела к его молекуле. Реже ИАС является следствием продукции связывающих инсулин моноклональных аутоантител при множественной миеломе или доброкачественной моноклональной гаммапатии [2, 16, 17]. При этом инсулин, секретируемый в ответ на поступление глюкозы, связывается с антителами, и через несколько часов после приема пищи происходит диссоциация комплекса инсулин—аутоантитело с развитием гипогликемии. В некоторых случаях постпрандиальная гипогликемия является отсроченной и расценивается как тощаковая [3].

В литературе описан случай развития ИАС на фоне приема метимазола (в сочетании с пропранололом) по поводу болезни Грейвса у пациентки 44 лет, никогда ранее не получавшей экзогенный инсулин или тиреостатики. Спустя 10 дней после начала терапии возникли гипогликемические эпизоды, которые сохранялись на фоне временной отмены препаратов. При обследовании во время спонтанной гипогликемии выявлены высокие уровни инсулина (67,9 мкЕд/мл), С-пептида (>7 нг/мл) и антител к инсулину (> 100,0 Ед/мл (референсное значение: <1,0 Ед/мл). Диагноз ИАС подтвержден при HLA-типировании. Профилактика гипогликемических эпизодов достигалась путем частого дробного высокоуглеводного питания без специфического лечения. Через 3 мес (на фоне продолжающегося приема метимазола) возникла спонтанная ремиссия заболевания.

Также описаны случаи формирования ИАС на фоне приема липоевой кислоты. При лабораторном обследовании выявлены: чрезмерно высокая концентрация инсулина (4065 мкЕд/мл) в сочетании с непропорциональным повышением С-пептида (5,8 нг/мл)

и наличием антител к инсулину. На фоне отмены липоевой кислоты отмечено уменьшение частоты гипогликемических эпизодов, однако большинству пациентов потребовалось назначение преднизолона. В течение 3 мес у всех пациентов развилась полная ремиссия гипогликемических симптомов с нормализацией уровня инсулина. С клинической точки зрения, примечательно, что при одинаковом уровне гликемии у пациентов с ИАС, в отличие от пациентов с инсулиномой, проявления гипогликемии были гораздо более выражены с преобладанием нейрогликопенических симптомов. При лабораторном обследовании обращает на себя внимание, что уровень инсулина у пациентов с инсулиномой был намного ниже (медиана 32,7 мЕд/л), чем при ИАС, тогда как уровни С-пептида были сопоставимы. Авторы подчеркивают, что аутоиммунная форма гипогликемии является не такой редкой патологией, как представлялось ранее, и должна рассматриваться при дифференциальной диагностике гипогликемических синдромов [15].

Формирование аутоантител к рецептору инсулина происходит преимущественно у женщин (чаще у афроамериканцев) и сочетается с другими аутоиммунными заболеваниями, например системной красной волчанкой, первичным билиарным циррозом, склеродермией, целиакией [2, 6, 16, 17]. Также антитела к рецептору инсулина образуются при синдроме инсулинорезистентности типа В — аутоиммунном заболевании, характеризующемся выраженной гиперинсулинемией с гипергликемией на начальной стадии и гипогликемией — на более поздних стадиях [18]. Существует предположение, что в низком титре антитела к рецептору инсулина являются стимулирующими (при взаимодействии с рецепторами вызывают гипогликемию), а в высоком титре — блокирующими (при взаимодействии с рецепторами вызывают гипергликемию) [19]. При обследовании на фоне гипогликемии выявляется высокий уровень инсулина (деградация инсулина нарушается вследствие связывания антител с рецепторами инсулина) и адекватно сниженный уровень С-пептида [6, 19].

Причинами гипогликемии могут быть некоторые эндокринные заболевания, например дефицит гормона роста или надпочечниковая недостаточность (первичная или вторичная). Первичную надпочечниковую недостаточность исключают, ориентируясь на базальные уровни АКГГ и кортизола [2]; при необходимости показано проведение теста с Синактеном [16]. Для исключения надпочечниковой недостаточности можно также определять уровень кортизола после завершения пробы с голоданием [5]. Однако невысокий уровень кортизола в плазме во время эпизода спонтанной гипогликемии не является достоверным критерием надпочечниковой недостаточности, так как у пациентов с рециди-

вирующей гипогликемией гликемический порог, при котором стимулируется секреция кортизола, может быть снижен [6]. Хирургическое или медикаментозное лечение хронической гипогликемии при инсулиноме или другой пакреатогенной гипогликемии приводит к восстановлению контррегуляторного гормонального ответа у большинства пациентов [20].

Развитие гипогликемии после удаления феохромоцитомы является редким осложнением раннего послеоперационного периода. При этом у пациентов, находящихся в отделении интенсивной терапии, клиническая картина в большинстве случаев стертая. О данном феномене сообщалось в 4–15% случаев. Развитие гипогликемии чаще наблюдалось у пациентов с преимущественно метанефриновым типом секреции опухоли, большим размером феохромоцитомы и длительной операцией. Снижение уровня гликемии на фоне резкого уменьшения уровня циркулирующих катехоламинов в крови, вероятнее всего, обусловлено улучшением чувствительности периферических тканей к инсулину и истощением запасов гликогена в печени [21].

Также описаны редкие случаи развития гипогликемии у больных с феохромоцитомой в предоперационном периоде. Этот феномен обусловлен стимуляцией β_2 -адренорецепторов, вызывающей секрецию инсулина [22].

Гипогликемия, вызванная органной недостаточностью, обычно развивается при фульминантном гепатите или на терминальной стадии хронической болезни почек (вследствие нарушения глюконеогенеза в почках) [2].

Снижение уровня глюкозы может происходить на фоне лечения некоторыми лекарственными средствами (например, хинин, пентамидин), при преднамеренном введении инсулина или приеме препаратов-секретогогов (артифициальная гипогликемия).

Развитие гипогликемии может быть обусловлено злоупотреблением алкоголем на фоне голодания (отсутствие субстратов для глюконеогенеза и синтеза кетоновых тел) [2].

Нередко у пациентов с доказанным эндогенным гиперинсулинизмом проводятся длительные и безуспешные поиски инсулинсекретирующей опухоли [23]. В таких случаях необходимо исключать редкую генетическую патологию, ассоциированную с гипогликемическими состояниями: мутация гена рецептора к инсулину, активирующая мутация гена глюкокиназы и монокарбоксилатного переносчика 1 [6].

Аутосомно-доминантная гетерозиготная активирующая мутация глюкокиназы вызывает нарушение глюкозо-стимулированной секреции инсулина. В норме при повышении уровня гликемии происходит активация глюкокиназы, которая ката-

лизирует превращение глюкозы в глюкозо-6-фосфат в β -клетках. Далее происходит увеличение соотношения АТФ/АДФ, что ингибирует рецептор к сульфонилмочевине 1 и в свою очередь приводит к закрытию АТФ-чувствительных калиевых каналов, деполяризации клеточной мембраны и поступлению ионов кальция в клетку через потенциалзависимые каналы. Увеличение концентрации внутриклеточного кальция стимулирует секрецию инсулина. У пациентов с активирующей мутацией глюкокиназы происходит нарушение связи между экстрацеллюлярной концентрацией глюкозы и метаболизмом глюкозы в β -клетках, что приводит к неадекватной секреции инсулина во время гипогликемии. Первые клинические проявления заболевания могут возникать в любом возрасте, гипогликемия (тощаковая) значительно варьирует по степени выраженности, даже у представителей одной семьи [24].

Описаны случаи мутаций в гене рецептора к инсулину, которые вызывают развитие постпрандиальной гипогликемии у взрослых. Один из возможных механизмов развития гипогликемии — избыточная секреция инсулина после приема пищи на фоне инсулинорезистентности [25].

Гипогликемия, возникающая на фоне физической нагрузки, может быть обусловлена мутацией в гене монокарбоксилатного переносчика 1, который обеспечивает межклеточный транспорт лактата. В результате усиливается захват пирувата и пируват-стимулированная секреция инсулина [26].

Очень редкой причиной гиперинсулинемической гипогликемии может быть эктопическая секреция инсулина бронхиальными карциноидами или гастроинтестинальными опухолями [12]. Сообщалось о развитии артифициального незидиобластоза вследствие приема препаратов сульфонилмочевины [6].

Кроме того, стоит обратить внимание на возможность одновременного сосуществования нескольких причин гипогликемии [5]. Так, R. Narla и соавт. [27] описали случай развития тощаковой и постпрандиальной гипогликемии у пациента с терминальной стадией ХБП, перенесшего бариатрическую операцию (желудочное шунтирование), и высоким титром антител к инсулину.

Классификация гипогликемии

Традиционно у лиц без СД различали постабсорбтивную (тощаковую) и постпрандиальную (реактивную) гипогликемию. В настоящее время данная классификация оспаривается. Так, по существовавшим ранее представлениям, при инсулиноме развивается исключительно постабсорбтивная гипогликемия. Однако пациенты с инсулиномой могут также испытывать постпрандиальную гипогликемию [2, 6, 12, 18]. Исследование клиники

Майо продемонстрировало, что симптомы инсулиномы могут развиваться и после приема пищи: 6% пациентов с доказанной инсулиномой имели только постпрандиальные симптомы (преимущественно мужчины) и 21% пациентов имели симптомы как натощак, так и постпрандиально [2]. Предполагается, что развитие гипогликемии исключительно в постпрандиальном периоде у пациентов с инсулиномой может быть обусловлено молекулярными изменениями в биологии опухоли, которые еще не изучены. Отмечено, что распространенность постпрандиальных симптомов при инсулиноме возросла от 2% (в 1987—1992 гг.) до 10% (в 2003—2007 гг.). Это может быть обусловлено изменением экологических факторов, а также особенностей питания [18]. В то же время пациенты, перенесшие желудочное шунтирование, могут испытывать как постпрандиальную, так и постабсорбтивную гипогликемию [6]. Кроме того, некоторые нарушения, например артериальная гипогликемия, не поддаются классификации [6].

Лабораторная диагностика

Диагностика гипогликемического синдрома включает прежде всего документацию триады Уиппла. Исследование желательно проводить во время эпизода спонтанной гипогликемии. Однако зачастую при обращении за медицинской помощью пациенты не предъявляют жалоб, обусловленных гипогликемией, и поэтому исследование уровня глюкозы может быть малоинформативно. В таком случае необходимо зафиксировать развитие гипогликемии в ходе различных провокационных тестов, например во время ночного голодания в течение 8—18 ч. Так, у большинства пациентов с эпизодической спонтанной гипогликемией, по крайней мере во время одного из трех тестов, регистрируется уровень глюкозы менее 2,5 ммоль/л [3]. При этом, согласно данным D. Vezzosi и соавт. [7], у всех лиц без эндогенного гиперинсулинизма уровень гликемии после ночного голодания составляет более 3,3 ммоль/л, но это не позволяет исключить эндогенный гиперинсулинизм, т.к. 12% больных с инсулиномой и незидиобластозом имели уровень гликемии более 3,3 ммоль/л. При уровне гликемии 2,5—3,3 ммоль/л авторы предлагают определять содержание проинсулина в крови. При этом у лиц без ожирения уровень проинсулина более 22 пмоль/л свидетельствует о наличии инсулиномы со 100% специфичностью, и проведение других проб (в частности, с длительным голоданием) для подтверждения диагноза нецелесообразно.

Используется тест с интенсивной физической нагрузкой. Забор крови проводится до и каждые 10 мин в течение 30 мин во время нагрузки, и затем в течение 30 мин после нагрузки. При этом у здоровых лиц уровень глюкозы крови увеличивается или

не изменяется (в редких случаях — незначительно снижается), содержание инсулина снижается до неопределимого уровня. У пациентов с гиперинсулинемической гипогликемией тест может быть прекращен преждевременно в связи с переутомлением; при лабораторном исследовании фиксируются гипогликемия, высокие уровни инсулина, С-пептида и/или проинсулина [3].

Если у пациентов с отрицательными результатами теста с ночным голоданием предполагается постпрандиальная гипогликемия, то в качестве провокационной пробы возможно выполнение ОГТТ с 75 г глюкозы или тест со смешанной пищей [18, 28].

Если не удалось зафиксировать спонтанную гипогликемию или гипогликемию в условиях провокационных тестов, то проводят дальнейшее обследование. Подавляющим большинством авторов рекомендуется тест с длительным голоданием — «золотой стандарт» диагностики гипогликемического синдрома. Во время голодания пациенту разрешается употреблять только неалкогольные и не содержащие кофеин некалорийные напитки; по возможности, отменяют лекарственные препараты [3, 5, 6, 16]. В период бодрствования пациент должен проявлять достаточную двигательную активность, но обязательно под наблюдением медицинского персонала [3, 6, 16]. Периодически проводится определение гликемии при помощи глюкометра и, если глюкоза крови приближается к гипогликемическому уровню, необходимо регулярно проводить активный поиск симптомов нейрогликопении [3]. При гликемии менее 2,5 ммоль/л в сочетании с симптомами нейрогликопении проводится забор венозной крови для определения уровня глюкозы, инсулина, проинсулина и С-пептида. Далее, в зависимости от состояния, пациента кормят пищей, богатой легкоусвояемыми углеводами, или вводят 40—60 мл 40% раствора глюкозы внутривенно с последующим контролем гликемии через 3—10 мин. В случае развития выраженных клинических проявлений на фоне гликемии более 2,5 ммоль/л необходимо выполнить забор крови с последующим немедленным внутривенным введением раствора глюкозы [6].

Методом выбора при обследовании пациентов с гипогликемией является тест с 72-часовым голоданием. Однако в течение многих лет не утихают дискуссии об оптимальной продолжительности проведения теста [3, 5, 16, 29, 30]. Согласно данным некоторых авторов [7, 16], у 100% больных с инсулиномой гипогликемия развивается в течение 48 ч после начала голодания. В. Hirshberg и соавт. [29] при обследовании 127 пациентов с инсулиномой выявили, что у 120 (94,5%) пациентов голодание продолжалось менее 48 ч. Большая продолжительность теста у 7 других пациентов связана с неадекватной оценкой симптомов нейрогликопении медицинским персоналом. Подробный ретроспективный анализ клини-

ческих и лабораторных данных подтвердил развитие у всех больных четких симптомов нейрогликопении ранее 48 ч с момента начала голодания. Однако, согласно данным F. Service и соавт. [30], в 93% случаев тест завершается в течение 48 ч голодания, и в 99% — в течение 72 ч. У некоторых больных с инсулиномой не удается выявить критерии, позволяющие установить диагноз даже в течение 72 ч голодания [6, 7, 30], что диктует необходимость проведения дополнительных исследований.

Некоторыми специалистами допускается проведение исследования в амбулаторных условиях с госпитализацией, если голодание продолжается и приходится на вечерние/ночные часы [5, 6]. Однако большинство авторов настаивают на необходимости госпитализации в стационар [3, 7, 16].

Американское эндокринологическое общество (АЭО) рекомендует проведение 72-часового теста с голоданием. Необходимо выполнять забор крови на глюкозу, инсулин, С-пептид, проинсулин и β -гидроксипутират в начале исследования и затем каждые 6 ч при гликемии более 3,3 ммоль/л, и каждые 1—2 ч при гликемии менее 3,3 ммоль/л. Голодание рекомендовано закончить только после подтверждения гипогликемии на основании лабораторных данных (но не данных глюкометра). В момент прекращения пробы необходимо выполнить забор крови на глюкозу, инсулин, С-пептид, проинсулин, β -гидроксипутират и метаболиты пероральных гипогликемических препаратов [6]. Дополнительно возможно исследование следующих параметров: антитела к инсулину и к рецептору инсулина, ИРФ-1 и ИРФ-2, кортизол, глюкагон, гормон роста [5] (исследование уровня антител возможно и в условиях эугликемии). В завершение проводится тест с глюкагоном [5, 6].

Согласно рекомендациям Французского эндокринологического общества (ФЭО), пациентам с подозрением на гипогликемический синдром показано проведение 72-часового теста с голоданием. Во время исследования рекомендован мониторинг уровня глюкозы капиллярной крови каждые 2 ч и уровня глюкозы венозной крови каждые 6 ч при гликемии более 3,3 ммоль/л, при гликемии менее 3,3 ммоль/л — каждые 2 ч. Исследование уровня инсулина и С-пептида проводится в образцах крови с гликемией менее 2,5 ммоль/л; проинсулина и β -гидроксипутирата — в образцах крови с гликемией 2,5—3,3 ммоль/л; препаратов сульфаниламидов и глинидов — в образцах крови с гликемией менее 3,3 ммоль/л. Голодание рекомендовано закончить только после подтверждения гипогликемии (менее 2,5 ммоль/л) на основании лабораторных данных (но не данных глюкометра). При этом допускается завершение теста при отсутствии симптомов нейрогликопении на фоне гликемии менее 2,2 ммоль/л. Авторы объясняют это тем, что здоровые лица никогда не достигают таких уровней во

время голодания (в исследовании D. Vezzosi и соавт. [7] минимальный уровень гликемии у здоровых лиц во время голодания составил 2,3 ммоль/л), тогда как при хронической спонтанной гипогликемии клинические проявления могут отсутствовать. Исследование уровня антител к инсулину возможно вне эпизода гипогликемии и показано при наличии у пациента других аутоиммунных нарушений, миеломе, значительном повышении инсулина при непропорционально повышенном уровне С-пептида, а также при гиперинсулинемической гипогликемии и отсутствии данных за искусственный прием секретагогов инсулина и инсулиному по результатам визуализирующих методов исследования [16].

Критерии диагностики представлены в табл. 3 и 4. В последние годы критерии пересматриваются. Пожалуй, наибольшей сложности представляет определение гипогликемии при лабораторной диагностике. Так, ряд исследователей [1, 7, 10] диагностируют развитие гипогликемии при уровне глюкозы менее 2,5 ммоль/л, в то время как другие [28, 31] — при уровне глюкозы менее 2,8 ммоль/л. В. Hirshberg и соавт. [29] определяют развитие гипогликемии при уровне глюкозы менее 2,2 ммоль/л. Однако большинство авторов [6, 14, 32, 33] предлагают использовать критерий менее 3 ммоль/л.

Отсутствует единое мнение по поводу уровня глюкозы, который исключает наличие у пациента гипогликемического расстройства. Так, R. Gama и соавт. [3] исключают гипогликемию как причину нейрогликопенических симптомов при уровне глюкозы 3 ммоль/л и более, P. Czugel и соавт. [6, 34] — при уровне глюкозы более 3,9 ммоль/л. Другие авторы [16, 30] исключают гипогликемическое расстройство при гликемии 3,3 ммоль/л и более. В случае сомнительных данных могут проводиться дополнительные тесты [16], например с глюкагоном, смешанной пищей, ОГТТ.

На данный момент отсутствуют единые лабораторные критерии дифференциальной диагностики гипогликемического синдрома. Ряд экспертов [35] используют для этой цели соотношение уровня инсулина и глюкозы. Однако после появления новых высокочувствительных и высокоспецифических методов определения уровня инсулина, проинсулина и С-пептида данное соотношение из-за его низкой диагностической значимости не рекомендуется использовать [6, 7, 16, 33, 35]. Соотношение проинсулин/глюкоза имеет большую чувствительность и специфичность, чем другие соотношения, однако уступает по диагностической значимости проинсулину.

Неоднозначны данные и по диагностическим уровням инсулина, С-пептида и проинсулина. Так, при применении стандартного радиоиммунометрического исследования, которое во многих случаях дает перекрестные реакции с проинсулином, кон-

Таблица 3. Критерии диагностики, согласно Американскому эндокринологическому обществу (адаптировано авторами)

Симптомы	Идиопатическая гипогликемия	Экзогенное введение инсулина	Панкреатогенная гипогликемия ¹	Прием пероральных гипогликемических препаратов	Аутоиммунный инсулиновый синдром	ИРФ-опосредованная гипогликемия ²	Развитие гипогликемии не связано с действием инсулина/ИРФ
Глюкоза, ммоль/л	Нет	Да	да	Да	Да	Да	Да
Инсулин, мкЕд/мл	<3	<3	<3	<3	<3	<3	<3
C-пептид, нмоль/л	<3	>>3	≥3	≥3	>>3	<3	<3
Проинсулин, пмоль/л	<0,2	<0,2	≥0,2	≥0,2	>0,2	<0,2	<0,2
β-Гидроксibuтират, нмоль/л	<5	<5	≥5	≥5	>5	<5	<5
Изменение уровня глюкозы после введения глюкагона, ммоль/л	>2,7	≤2,7	≤2,7	≤2,7	≤2,7	≤2,7	>2,7
Пероральные гипогликемические препараты в крови	<1,4	>1,4	>1,4	>1,4	>1,4	>1,4	<1,4
Антитела к инсулину	Нет	Нет	Нет	Да	Нет	Нет	Нет
Антитела к инсулину	Нет	Отрицательно (положительно)	Отрицательно	Отрицательно	Положительно	Отрицательно	Отрицательно

Примечание. ¹ — инсулинома, неэтиологический, последствие бариатрических операций; ² — при повышении про-ИРФ, свободного ИРФ, соотношения ИРФ₂/ИРФ₁.

центрация инсулина $\geq 5-6$ мкЕд/мл предполагает наличие инсулинпродуцирующей опухоли с чувствительностью 95% и более. Все чаще используются инсулинспецифические методы (иммунорадиометрический и иммунохемилюминесцентный методы), которые не дают перекрестных реакций с проинсулином, что приводит к снижению минимально определяемой концентрации инсулина по сравнению с другими методами [1, 10, 36]. Ввиду получения меньших количественных значений рекомендовано снижение порогового уровня, который определяет неадекватную супрессию инсулина плазмы, до 3 мкЕд/мл, что позволяет увеличить чувствительность теста. Однако необходимо учитывать, что у 2% пациентов с инсулинпродуцирующими опухолями концентрация инсулина в конце голодания составляет менее 3 мкЕд/мл, тогда как приблизительно у 40% здоровых лиц концентрация инсулина может достигать 3 мкЕд/мл и более. Вследствие этого для уменьшения количества ложных результатов необходимо исследование других параметров, например C-пептида и проинсулина [1, 7, 29, 36]. Большинство исследователей [1, 6, 7, 10, 16] подтверждают эндогенный гиперинсулинизм при уровне C-пептида 0,6 нг/мл и более. Данный диагностический уровень был установлен при определении разными методами исследования (как радиоиммунным, так и иммунохемилюминесцентным) [1]. В исследовании J. Guettier и соавт. [36] этот критерий диагностики продемонстрировал 100% чувствительность, но число ложноположительных результатов достигало 90%. Авторы предлагают исследовать уровень проинсулина, который обладает высокой чувствительностью и специфичностью при диагностике эндогенного гиперинсулинизма.

АЭО предполагает наличие эндогенного гиперинсулинизма при уровне проинсулина 5 пмоль/л и более [6]. Однако, по данным J. Guettier и соавт. [36], большую диагностическую значимость имеет критерий 22 пмоль/л и более (в этом исследовании все пациенты имели гликемию менее 2,5 ммоль/л). D. Vezzosi и соавт. [7] предлагают различный диагностический уровень проинсулина в зависимости от гликемии. Так, при гликемии менее 2,5 ммоль/л уровнем проинсулина более 5 пмоль/л является критерием диагностики эндогенного гиперинсулинизма со 100% чувствительностью и 100% специфичностью. При гликемии 2,5–3,3 ммоль/л уровень проинсулина более 22 пмоль/л (по рекомендации ФЭО — в сочетании с уровнем β-гидроксibuтирата менее 2,7 ммоль/л) является критерием диагностики эндогенного гиперинсулинизма, тогда как уровень проинсулина менее 5 пмоль/л (по рекомендации ФЭО — в сочетании с уровнем β-гидроксibuтирата более 2,7 ммоль/л) позволяет исключить инсулиному. При уровне проинсулина 5–22 пмоль/л, согласно

Таблица 4. Критерии диагностики, согласно Французскому эндокринологическому обществу (адаптировано авторами)

Венозная гликемия >3,3 ммоль/л	Симптомы, которые испытывает пациент, не связаны с гипогликемией. При сохраняющемся подозрении на органическую гипогликемию – выполнение дополнительных тестов (с глюкагоном, смешанной пищей, ОГТТ)	
Венозная гликемия >2,5 и <3,3 ммоль/л	Проинсулин >22 ммоль/л и β-гидроксibuтират <2,7 ммоль/л	Инсулинома/незидиобластоз
	Проинсулин <5 ммоль/л и β-гидроксibuтират >2,7 ммоль/л	Идиопатическая гипогликемия
Венозная гликемия ≤2,5 ммоль/л	Инсулин <3 мЕ/л и С-пептид <0,6 нг/мл	Гипогликемия не обусловлена эндогенным гиперинсулинизмом
	Инсулин ≥3 мЕ/л и С-пептид ≥0,6 нг/мл	Инъекции аналогов инсулина, которые не распознаются анализатором
		Идиопатическая гипогликемия
		Инсулинома/незидиобластоз
		Прием препаратов сульфонилмочевины/глинидов
		Аутоиммунная гипогликемия
	Инсулин >>3 мЕ/л и С-пептид <0,6 нг/мл	Инъекции экзогенного инсулина

рекомендациям ФЭО, возможно проведение стимулирующего теста с глюкагоном [16].

Как упоминалось выше, во время пробы с голоданием рекомендовано исследование β-гидроксibuтирата [6, 16]. Эта рекомендация основана на том, что у лиц с отрицательным результатом теста во время голодания развивается кетоз в результате ускоренного кетогенеза в условиях гипоинсулинемии. Так, в исследовании F. Service и соавт. [30] во время голодания у лиц с отрицательным результатом пробы уровень β-гидроксibuтирата прогрессивно увеличивался, тогда как у больных с инсулиномой он практически не изменялся. Авторы предполагают, что при достижении уровня β-гидроксibuтирата более 2,7 ммоль/л проба с голоданием может быть прекращена и расценена как отрицательная. Однако сообщалось, что у некоторых пациентов с инсулиномой уровень β-гидроксibuтирата во время голодания может быть более 2,7 ммоль/л. Поэтому ФЭО рекомендует завершать тест при уровне β-гидроксibuтирата более 2,7 ммоль/л только в случае выраженных клинических проявлений кетоза (тошнота и рвота) [16].

Наличие антител к инсулину не просто интерпретировать, так как они могут быть выявлены у здоровых лиц и даже у больных с инсулиномой. Антитела к инсулину могут вырабатываться в ответ на введение экзогенного инсулина (в настоящее время пациенты получают человеческий инсулин, который обладает низкой антигенностью). Таким образом, антитела к инсулину могут быть индикаторами аутоиммунной гипогликемии, однако, учитывая невысокую распространенность данной патологии, для ее диагностики необходим тщательный анализ клинической картины и данных лабораторно-инструментального обследования [3, 16].

После завершения теста с длительным голоданием (или после ночного голодания) возможно проведение теста с глюкагоном, который позволяет выявить сохранность запасов гликогена в печени [5, 6,

12, 33]. Вводится 1 мг глюкагона внутривенно медленно (в течение 2 мин), затем определяется уровень глюкозы на 10, 20 и 30-й минуте [5, 6]. У пациентов с гиперинсулинизмом или избытком ИРФ уровень глюкозы превышает 1,4 ммоль/л [16]. Проведение пробы возможно и вне зависимости от теста с голоданием: при этом дополнительно исследуются уровни инсулина, С-пептида и проинсулина [16].

При подозрении на гипогликемический синдром у пациентов с постпрандиальной нейрогликопенией возможно проведение теста со смешанной пищей. Пациентам рекомендуют принимать пищу, которая вызывает симптомы нейрогликопении в повседневной жизни. В начале исследования и затем каждые 30 мин в течение 6 ч после приема пищи исследуется уровень глюкозы плазмы капиллярной крови. Тест считается положительным при развитии нейрогликопенией симптомов на фоне гликемии 3 ммоль/л и менее [3]. Также некоторыми авторами [16] предлагается проведение ПГТТ с 75 г глюкозы.

Заключение

На протяжении многих лет длительное голодание является тестом первой линии, и в большинстве случаев единственным, при подозрении на гипогликемический синдром (в то время как другие пробы применяются только в качестве дополнительных методов исследования для уточнения диагноза). Однако до сих пор остаются спорными вопросы оптимальной продолжительности пробы, целесообразности ориентирования на клинические признаки гипогликемии для принятия решения о завершении теста, диагностических уровней инсулина, С-пептида, проинсулина, глюкозы (в том числе в зависимости от метода лабораторного исследования). Кроме того, данная проба требует госпитализации, что увеличивает финансовые затраты на обследование пациентов с подозрением на гипогликемический син-

дром. Таким образом, в настоящее время клиницисты нуждаются в более быстром, точном и простом методе лабораторной диагностики заболевания. В качестве альтернативы тесту с длительным голоданием необходимо разработать алгоритм амбулаторного обследования пациентов с поэтапным проведением различных коротких проб (с ночным голоданием, физической нагрузкой, глюкагоном, смешанной пищей, ПГТТ). Необходимо изучить возможность внедрения новых диагностических маркеров

на фоне проведения теста (например, β -гидроксibuтират или кетонурия), уточнить диагностическую значимость соотношений инсулин/глюкоза, проинсулин/глюкоза и ИРФ2/ИРФ1 для верификации диагноза.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА | REFERENCES

- Vezzosi D, Bennet A, Fauvel J, et al. Insulin levels measured with an insulin-specific assay in patients with fasting hypoglycaemia related to endogenous hyperinsulinism. *Eur J Endocrinol*. 2003;149(5):413-419. doi: 10.1530/eje.0.1490413
- Guerci B, Kuhn J-M, Larger E, Reznik Y. Hypoglycaemia in adults: when should it be raised? How can hypoglycaemia be confirmed in non-diabetic adults? *Ann Endocrinol (Paris)*. 2013;74(3):168-173. doi: 10.1016/j.ando.2013.05.002
- Gama R. Best practice no 173: clinical and laboratory investigation of adult spontaneous hypoglycaemia. *J Clin Pathol*. 2003;56(9):641-646. doi: 10.1136/jcp.56.9.641
- Duning T, Ellger B. Is hypoglycaemia dangerous? *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*. 2009;23(4):473-485. doi: 10.1016/j.bpa.2009.09.002
- Desimone ME, Weinstock RS. Non-diabetic hypoglycemia. In: *Endotext* [Internet]. Eds: De Groot LJ, Chrousos G, Dungan K, et al. South Dartmouth (Ma): Mdtext. Com. Inc. 2000-2016.
- Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB, et al. Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(3):709-728. doi: 10.1210/jc.2008-1410
- Vezzosi D, Bennet A, Fauvel J, Caron P. Insulin, c-peptide and proinsulin for the biochemical diagnosis of hypoglycaemia related to endogenous hyperinsulinism. *Eur J Endocrinol*. 2007;157(1):75-83. doi: 10.1530/eje-07-0109
- Soeters MR, Huidekoper HH, Duran M, et al. Extended metabolic evaluation of suspected symptomatic hypoglycemia: the prolonged fast and beyond. *Metabolism*. 2010;59(11):1543-1550. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2010.01.024>
- Mihai Bm, Lacatusu CM, Arhire LI, et al. Pathological aspects underlying pancreaticogenous hyperinsulinemic hypoglycemia—report of three cases. *Rom J Morphol Embryol*. 2015;56(1):251-256.
- Jensen RT, Cadiot G, Brandi ML, et al. Enets consensus guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms: functional pancreatic endocrine tumor syndromes. *Neuroendocrinology*. 2012;95(2):98-119. <https://doi.org/10.1159/000335591>
- Mcauley G, Delaney H, Colville J, et al. Multimodality preoperative imaging of pancreatic insulinomas. *Clin Radiol*. 2005;60(10):1039-1050. doi: 10.1016/j.crad.2005.06.005
- Iglesias P, Lafuente C, Martín Almendra MA, et al. Insulinoma: a multicenter, retrospective analysis of three decades of experience (1983—2014). *Endocrinología y Nutrición*. 2015;62(7):306-313. doi: 10.1016/j.endoen.2015.08.006
- Kellogg TA, Bantle JP, Leslie DB, et al. Postgastric bypass hyperinsulinemic hypoglycemia syndrome: characterization and response to a modified diet. *Surg Obes Relat Dis*. 2008;4(4):492-499. doi: 10.1016/j.soard.2008.05.005
- Service FJ, Thompson GB, Service FJ, et al. Hyperinsulinemic hypoglycemia with nesidioblastosis after gastric-bypass surgery. *N Engl J Med*. 2005;353(3):249-254. doi: 10.1056/nejmoa043690
- Gullo D, Evans JL, Sortino G, et al. Insulin autoimmune syndrome (hirata disease) in european caucasians taking alpha-lipoic acid. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014;81(2):204-209. doi: 10.1111/cen.12334
- Agin A, Charrie A, Chikh K, et al. Fast test: clinical practice and interpretation. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2013;74(3):174-184. doi: 10.1016/j.ando.2013.05.003
- Masjhur JS. Insulin autoimmune syndrome (hirata's disease): severe hypoglycemic episodes in graves' hyperthyroidism patient treated with methimazole. *Acta Med Indones*. 2005;37(4):214-217.
- Shreenivas AV, Leung V. A rare case of insulinoma presenting with postprandial hypoglycemia. *Am J Case Rep*. 2014;15:488-491. doi: 10.12659/ajcr.891336
- Chon S, Choi MC, Lee YJ, et al. Autoimmune hypoglycemia in a patient with characterization of insulin receptor autoantibodies. *Diabetes Metab J*. 2011;35(1):80-85. doi: 10.4093/dmj.2011.35.1.80
- Fountoulakis S, Malliopoulos D, Papanastasiou L, et al. Reversal of impaired counterregulatory cortisol response following diazoxide treatment in a patient with non insulinoma pancreaticogenous hypoglycemia syndrome: case report and overview of pathogenetic mechanisms. *Hormones (Athens)*. 2015;14(2):305-311. doi: 10.14310/horm.2002.1516
- Chen Y, Hodin RA, Pandolfi C, et al. Hypoglycemia after resection of pheochromocytoma. *Surgery*. 2014;156(6):1404-1408; discussion 1408-1409. doi: 10.1016/j.surg.2014.08.020
- Thonangi RP, Bhardwaj M, Kulshreshtha B. A case report of reactive hypoglycemia in a patient with pheochromocytoma and it's review of literature. *Indian j Endocrinol Metab*. 2014;18(2):234-237. doi: 10.4103/2230-8210.129120
- Challis BG, Harris J, Sleight A, et al. Familial adult onset hyperinsulinism due to an activating glucokinase mutation: implications for pharmacological glucokinase activation. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014;81(6):855-861. doi: 10.1111/cen.12517
- Guemes M, Hussain K. Hyperinsulinemic hypoglycemia. *Pediatr Clin North Am*. 2015;62(4):1017-1036. doi: 10.1016/j.pcl.2015.04.010
- Kuroda Y, Iwahashi H, Mineo I, et al. Hyperinsulinemic hypoglycemia syndrome associated with mutations in the human insulin receptor gene: report of two cases. *Endocr J*. 2015;62(4):353-362. doi: 10.1507/endocrj.ej14-0547
- Otonkoski T, Jiao H, Kaminen-Ahola N, et al. Physical exercise-induced hypoglycemia caused by failed silencing of monocarboxylate transporter 1 in pancreatic beta cells. *Am J Hum Genet*. 2007;81(3):467-474. doi: 10.1086/520960
- Narla RR, Hashimoto T, Kelly K, Heaney A. Hypoglycemia: a tale of three causes. *Journal of Clinical and Translational Endocrinology: Case Reports*. 2016;2:4-6. doi: 10.1016/j.jecr.2016.04.001
- Li C-J, Zhou H-L, Li J, et al. Roles of sulfonylurea receptor 1 and multidrug resistance protein 1 in modulating insulin secretion in

- human insulinoma. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2011;10(1):88-94. doi: 10.1016/s1499-3872(11)60013-1
29. Hirshberg B, Livi A, Bartlett DL, et al. Forty-eight-hour fast: the diagnostic test for insulinoma. *J Clin Endocr Metab.* 2000;85(9):3222-3226. doi: 10.1210/jcem.85.9.6807
 30. Service FJ, O'Brien PC. Increasing serum betahydroxybutyrate concentrations during the 72-hour fast: evidence against hyperinsulinemic hypoglycemia. *J Clin Endocr Metab.* 2005;90(8):4555-4558. doi: 10.1210/jc.2005-0033
 31. Won JGS, Tseng H-S, Yang A-H, et al. Intra-arterial calcium stimulation test for detection of insulinomas: detection rate, responses of pancreatic peptides, and its relationship to differentiation of tumor cells. *Metabolism.* 2003;52(10):1320-1329. doi: 10.1016/s0026-0495(03)00200-2
 32. Nakamura A, Mitsuhashi T, Takano Y, et al. Usefulness of the octreotide test in Japanese patients for predicting the presence/absence of somatostatin receptor 2 expression in insulinomas. *Endocr J.* 2016;63(2):135-142. doi: 10.1507/endocrj.ej15-0371
 33. Ahn CH, Kim L-K, Lee JE, et al. Clinical implications of various criteria for the biochemical diagnosis of insulinoma. *Endocrinology and Metabolism.* 2014;29(4):498. doi: 10.3803/enm.2014.29.4.498
 34. Cryer PE. Hypoglycemia. In: Mmelmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM, editors. *Williams textbook of endocrinology*, edn 13. Elsevier. 2015; 1582-1607.
 35. Nauck MA, Meier JJ. Diagnostic accuracy of an «amended» insulin-glucose ratio for the biochemical diagnosis of insulinomas. *Ann Intern Med.* 2012;157(11):767. doi: 10.7326/0003-4819-157-11-201212040-00004
 36. Guettier JM, Lungu A, Goodling A, et al. The role of proinsulin and insulin in the diagnosis of insulinoma: a critical evaluation of the endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(12):4752-4758. doi: 10.1210/jc.2013-2182

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Юкина Марина Юрьевна, к.м.н., старший научный сотрудник отдела терапевтической эндокринологии [Marina Yu. Yukina, MD, PhD]; тел.: +7(495)668-2073; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8771-8300>; eLibrary SPIN: 4963-8340; e-mail: kuronova@yandex.ru

Нуралиева Нурана Фейзуллаевна, клинический ординатор [Nurana F. Nuralieva]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6876-3336>; eLibrary SPIN: 7373-2602; e-mail: dr.nuralievanf@yandex.ru

Трошина Екатерина Анатольевна, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, заведующая отделом терапевтической эндокринологии [Ekaterina A. Troshina, MD, PhD, Professor]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8520-8702>; eLibrary SPIN: 8821-8990; e-mail: troshina@inbox.ru

Кузнецов Николай Сергеевич, д.м.н., профессор, заведующий отделом хирургии [Nikolay S. Kuznetsov, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9419-7013>; eLibrary SPIN: 8412-1098; e-mail: kuznetsovnikolays@yandex.ru

Платонова Надежда Михайловна, д.м.н., главный научный сотрудник отдела терапевтической эндокринологии [Nadezhda M. Platonova, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6388-1544>; eLibrary SPIN: 4053-3033; e-mail: doc-platonova@inbox.ru

ИНФОРМАЦИЯ

Рукопись получена: 12.01.2017. Одобрена к публикации: 04.05.2017.

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Юкина М.Ю., Нуралиева Н.Ф., Трошина Е.А., Кузнецов Н.С., Платонова Н.М. Гипогликемический синдром (инсулинома): патогенез, этиология, лабораторная диагностика. Обзор литературы (часть 1) // Проблемы эндокринологии. — 2017. — Т. 63. — №4. — С. 245—256.

doi: 10.14341/probl2017634245-256

TO CITE THIS ARTICLE:

Yukina MYu, Nuralieva NF, Troshina EA, Kuznetsov NS, Platonova NM. The hypoglycemic syndrome (insulinoma): pathogenesis, etiology, laboratory diagnosis (review, part 1). *Problems of Endocrinology.* 2017;63(4):245-256

doi: 10.14341/probl2017634245-256