

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ REVIEW

Διαφοροδιαγνωστική προσέγγιση και θεραπευτική αντιμετώπιση του υπογλυκαιμικού συνδρόμου

Το πρόβλημα των υπογλυκαιμικών επεισοδίων είναι συχνό στην καθημερινή κλινική πράξη και πολλά άτομα προσφεύγουν στην πρωτοβάθμια φροντίδα υγείας με την αυτοδιάγνωση της υπογλυκαιμίας, ζητώντας απεγνωσμένα ιατρική βοήθεια. Ωστόσο, στις περισσότερες περιπτώσεις η εν λόγω διάγνωση είναι αυθαίρετη και ως επί το πλείστον εσφαλμένη. Συνεπώς, αρχικά ο κλινικός ιατρός καλείται να επιβεβαιώσει τη διάγνωση της αληθούς υπογλυκαιμίας με τη βοήθεια της κλασικής τριάδας του Whipple. Μετά από την επιβεβαίωσή της οφείλει να προχωρήσει στη διαφοροδιαγνωστική προσέγγιση του υπογλυκαιμικού συνδρόμου. Σκοπός της παρούσας βραχείας ανασκόπησης είναι η διευκόλυνση του κλινικού γιατρού, που συνήθως αντιμετωπίζει δυσκολίες στην εν λόγω προσέγγιση, με την υιοθέτηση του διαφοροδιαγνωστικού αλγόριθμου, ο οποίος παρουσιάζεται κατά τρόπο συνοπτικό και εύληπτο τόσο κατά την ανάπτυξη του κειμένου, όσο και υπό μορφή γραφικής παράστασης. Στο πλαίσιο εφαρμογής του αλγόριθμου, αρχικά αποκλείονται καταστάσεις, νοσήματα και φαρμακευτικοί παράγοντες που μπορεί να συσχετίζονται με την εκδήλωση υπογλυκαιμικών επεισοδίων. Στη συνέχεια γίνεται η διάκριση των δύο κύριων τύπων υπογλυκαιμίας, δηλαδή της νηστείας και της μεταγευματικής, η οποία αποτελεί το κομβικό σημείο για την περαιτέρω διαγνωστική προσπέλαση του συνδρόμου. Αφού επιτευχθεί η συγκεκριμένη διάκριση, ακολούθως περιγράφονται αναλυτικά τα διαγνωστικά βήματα που οδηγούν στην αποκάλυψη των ποικίλων αιτιών των δύο κύριων τύπων της υπογλυκαιμίας και αναλύονται οι υποκείμενοι γνωστοί ή πιθανολογούμενοι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί. Ιδιαίτερη μνεία γίνεται σχετικά με την ψευδοϋπογλυκαιμία, που στερείται συνήθως συμπτωματολογίας και δεν συνιστά σημαντικό κλινικό πρόβλημα. Εκτενής όμως αναφορά γίνεται στην ειδική περίπτωση της ψευδοϋπογλυκαιμίας, που χαρακτηρίζεται από υπογλυκαιμιο-μιμητική συμπτωματολογία και συζητείται ο υποκείμενος ψυχογενής μηχανισμός της. Τέλος, προσδιορίζονται οι γενικές αρχές της εξατομικευμένης θεραπευτικής αντιμετώπισης του υπογλυκαιμικού συνδρόμου, επισημαίνοντας ιδιαίτερα τις καταστάσεις εκείνες στις οποίες είναι κρίσιμη η άμεση και αποτελεσματική θεραπεία.

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η υπογλυκαιμία αναγνωρίστηκε ως κλινική οντότητα μόλις κατά τα πρώτα έτη του 20ού αιώνα, αλλά η σημασία της στην καθημερινή κλινική πράξη συνειδητοποιήθηκε πολύ αργότερα. Και αυτό, επειδή οι γιατροί εξοικειώθηκαν με την κλινική εικόνα των υπογλυκαιμικών επεισοδίων μετά από την εισαγωγή της ινσουλίνης στη θεραπευτική του σακχαρώδους διαβήτη (ΣΔ), στα μέσα της δεκαετίας του 1920.¹

Έκτοτε, η έννοια της υπογλυκαιμίας είναι συνήθως συ-

νυφασμένη με το ΣΔ και τη θεραπευτική του αντιμετώπιση, κυρίως την ινσουλινοθεραπεία. Με την πάροδο όμως του χρόνου και την πρόοδο της Ιατρικής αναγνωρίστηκαν και άλλα αίτια του υπογλυκαιμικού συνδρόμου.

2. ΟΡΙΣΜΟΣ

Ως υπογλυκαιμία ορίζεται το κλινικό σύνδρομο* που χαρακτηρίζεται από χαμηλή τιμή γλυκόζης ορού, συνήθως

* Ο όρος σύνδρομο χρησιμοποιείται με την έννοια ενός συνόλου συμπτωμάτων και σημείων ποικίλης αιτιολογίας.

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2011, 28(2):199-207
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2011, 28(2):199-207

**B. Δημαράκης,
A. Αργυρόπουλος**

*Τμήμα Ενδοκρινολογίας, Μεταβολισμού
και Σακχαρώδους Διαβήτη, Γενικό
Νοσοκομείο Νίκαιας «Άγιος
Παντελεήμων», Πειραιάς*

The diagnosis and treatment of
hypoglycemic syndrome

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρετηρίου

Αληθής
Μεταγευματική
Νηστείας
Υπογλυκαιμία
Ψευδοϋπογλυκαιμία

Υποβλήθηκε 12.5.2010
Εγκρίθηκε 6.7.2010

<55 mg/dL (3 mmol/L), με ταυτόχρονη εκδήλωση ποικίλης σχετικής συμπτωματολογίας, και οφείλεται σε διαταραχή των μηχανισμών ομοιοστασίας της γλυκόζης.²

3. ΕΠΙΠΤΩΣΗ

Η επίπτωση του υπογλυκαιμικού συνδρόμου² στο γενικό πληθυσμό είναι εξαιρετικά δύσκολο να προσδιοριστεί, επειδή συχνά οι ασθενείς αλλά και οι ιατροί αποδίδουν συνήθη ψυχοσωματικά συμπτώματα, όπως η ανησυχία, η ευερεθιστότητα και το αίσθημα παλμών, σε υπογλυκαιμία, χωρίς όμως τεκμηρίωση της διάγνωσής της. Είναι χαρακτηριστικό ότι η υπογλυκαιμία τεκμηριώνεται μόνο σε ένα ποσοστό, της τάξης του 5–10%, των ατόμων που απευθύνονται στην πρωτοβάθμια φροντίδα υγείας με την αυτοδιάγνωση της υπογλυκαιμίας. Με βάση τα παραπάνω, η διάγνωση της υπογλυκαιμίας από τους ίδιους τους ασθενείς ή το περιβάλλον τους συνήθως είναι αυθαίρετη και, ως επί το πλείστον, εσφαλμένη. Ωστόσο, και σε αυτές τις περιπτώσεις ο κλινικός ιατρός είναι υποχρεωμένος να αποκλείσει το ενδεχόμενο της αληθούς υπογλυκαιμίας (true hypoglycemia), η οποία, έστω και δυνητικά, είναι εξαιρετικά επικίνδυνη.

4. ΑΛΗΘΗΣ ΥΠΟΓΛΥΚΑΙΜΙΑ

Ο όρος «αληθής υπογλυκαιμία» υιοθετήθηκε προκειμένου να καταστεί σαφής η διάκρισή της από την ψευδοϋπογλυκαιμία (pseudohypoglycemia), για την οποία γίνεται ιδιαίτερη αναφορά στη συνέχεια. Ως αληθής υπογλυκαιμία ορίζεται η εκδήλωση σχετικής συμπτωματολογίας με ταυτόχρονη ανεύρεση τιμής σακχάρου αίματος (ΣΑ) <55 mg/dL, η οποία θεωρείται συνήθως το βιοχημικό διαχωριστικό όριο (cut-off point) για τη διάγνωση της.

5. ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΟΛΟΓΙΑ

Το σύνδρομο της υπογλυκαιμίας εκδηλώνεται με δύο τύπους συμπτωμάτων:

Αδρενεργικά συμπτώματα, όπως τρόμος, εφίδρωση, άγχος, αίσθημα παλμών και ταχυκαρδία, που οφείλονται στην αντιρροπιστική κινητοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος και στη συμπαρομαρτούσα έκκριση κατεχολαμινών.

Νευρογλυκοπενικά συμπτώματα, όπως κεφαλαλγία, αδυναμία συγκέντρωσης, θάμβος όρασης, σύγχυση, αμνησία και διαταραχές της συμπεριφοράς, που οφείλονται στη μείωση της παροχής γλυκόζης στον εγκέφαλο.

Η απότομη πτώση του ΣΑ σε υπογλυκαιμικά επίπεδα –π.χ. μετά από χορήγηση σχετικά μεγάλης δόσης ινσουλίνης ταχείας δράσης– εκδηλώνεται με συνδυασμό αδρενεργικών κυρίως και, λιγότερο συχνά, νευρογλυκοπενικών συμπτωμάτων. Η βραδεία όμως εγκατάσταση της υπογλυκαιμίας –π.χ. λόγω αναστολής της ηπατικής παραγωγής γλυκόζης ως συνέπεια ινσουλινώματος ή χορήγησης υπερβολικής δόσης ινσουλίνης μακράς δράσης– εκδηλώνεται κυρίως με νευρογλυκοπενική συμπτωματολογία.

6. ΔΙΑΦΟΡΟΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΤΟΥ ΥΠΟΓΛΥΚΑΙΜΙΚΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ

Η διαγνωστική αμηχανία των ιατρών στη διαχείριση του προβλήματος των ατόμων με πιθανή υπογλυκαιμία καταλήγει συχνά σε άνευ λόγου ταλαιπωρία τους, όταν δεν υφίσταται οργανική διαταραχή ή, σπανιότερα, σε επικίνδυνη καθυστέρηση της διάγνωσης των αιτίων της, σε ασθενείς με αληθή υπογλυκαιμία.

Για το λόγο αυτόν παρουσιάζεται με συνοπτικό και εύληπτο τρόπο ο διαφοροδιαγνωστικός αλγόριθμος (εικ. 1) που οδηγεί τον ιατρό, με τη βοήθεια κλινικών και εργαστηριακών βημάτων, στην αποκάλυψη της ενδεχόμενης παθοφυσιολογικής διαταραχής.

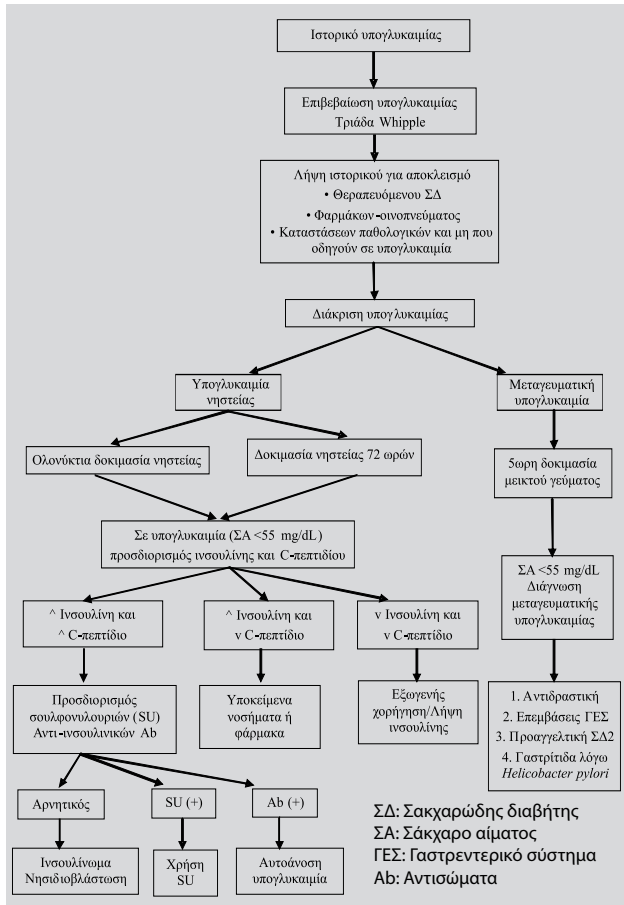
6.1. Τεκμηρίωση της υπογλυκαιμίας

Πρωταρχικός στόχος του διαφοροδιαγνωστικού αλγόριθμου θεωρείται η τεκμηρίωση της πιθανολογούμενης υπογλυκαιμίας με τη βοήθεια της κλασικής τριάδας του Whipple,³ που αποτελεί το «διαγνωστικό στυλοβάτη» και περιλαμβάνει (α) τη συμπτωματολογία της υπογλυκαιμίας, (β) την επιβεβαίωσή της, με τιμή ΣΑ που συνήθως είναι <55 mg/dL και (γ) την ύφεσή της με τη λήψη σακχαρούχου γεύματος.

6.2. Λήψη ενδεδειχμένου ιστορικού

Μετά από την τεκμηρίωση της υπογλυκαιμίας, ο διαφοροδιαγνωστικός αλγόριθμος παραπέμπει στη λήψη πλήρους και ενδεδειχμένου ιστορικού, με τη βοήθεια του οποίου καθορίζονται ορισμένα αίτια ή καταστάσεις που μπορούν να οδηγήσουν σε υπογλυκαιμία, όπως:

- Ο θεραπευόμενος ΣΔ, όπου η αιτία της υπογλυκαιμίας έγκειται κατά κύριο λόγο στο θεραπευτικό σχήμα, με την τροποποίηση του οποίου επιλύεται συνήθως το διαγνωστικό και το θεραπευτικό πρόβλημα
- Η επίπονη ή η παρατεταμένη σωματική δραστηριότητα, καθώς και η μακροχρόνια αστία σε φυσιολογικά άτομα.



Εικόνα 1. Διαφοροδιαγνωστικός αλγόριθμος υπογλυκαιμικού συνδρόμου. Διαμορφώθηκε με τροποποίηση του αντίστοιχου που προτείνεται από τον Cryer PE. Glucose homeostasis and hypoglycemia. In: Kronenberg (ed) *Williams textbook of endocrinology*. 11th ed. Elsevier, Philadelphia, 2008:1534.

Η τελευταία μπορεί να αποτελεί εκδήλωση διατροφικής διαταραχής, όπως στην περίπτωση της νευρογενούς ανορεξίας (anorexia nervosa)

- Η κύηση, κυρίως κατά το τρίτο τρίμηνο, που καθιστά τις γυναίκες ευάλωτες στην εκδήλωση υπογλυκαιμίας, παρά το φυσιολογικό φαινόμενο της ινσουλινοαντίστασης. Ο υποκείμενος παθοφυσιολογικός μηχανισμός δεν έχει διευκρινιστεί πλήρως, αλλά ενοχοποιείται κυρίως η παράλειψη γευμάτων σε συνδυασμό με τις αυξημένες ενεργειακές ανάγκες της εγκύου
- Η χρήση φαρμακευτικών παραγόντων με γνωστή υπογλυκαιμική δράση, όπως η λήψη σουλφοναμιδίων, σαλικυλικών, αλοπεριδόλης, πενταμιδίνης και κινίνης, που συσχετίζεται, σε ορισμένες περιπτώσεις, με την εμφάνιση υπογλυκαιμίας
- Η κατάχρηση οινοπνεύματος, που μπορεί να ευθύνεται για την εκδήλωση υπογλυκαιμίας μέσω αναστολής της

ηπατικής νεογλυκογένεσης και ενδεχομένως λόγω παρεμπόδισης στην έκκριση των αντιρροπιστικών της υπογλυκαιμίας ορμονών, δηλαδή της γλυκαγόνης και των κατεχολαμινών

- Η συνύπαρξη νοσημάτων που ενδεχομένως λειτουργούν ως υπόστρωμα για την εμφάνιση υπογλυκαιμίας, όπως η σοβαρή ηπατική, νεφρική ή καρδιακή ανεπάρκεια, η εκτεταμένη εγκαυματική νόσος, η σηψαιμία και η καρκινική καχεξία. Τα περισσότερα από τα εν λόγω νοσήματα συνήθως έχουν βαριά κλινική εικόνα και επισημαίνονται εύκολα
- Οι κακοήθεις όγκοι με δυνατότητα παραγωγής του ινσουλινοαυξητικού παράγοντα IGF-II (insulin growth factor-II), ο οποίος δρα διεγερτικά στους υποδοχείς της ινσουλίνης. Σε αυτούς περιλαμβάνονται οι σπάνιοι, μεσεγχυματικής προέλευσης, όγκοι, όπως το μεσοθηλίωμα και το οπισθοπεριτοναϊκό σάρκωμα, και οι πλέον συνήθεις, όπως τα λεμφώματα, οι πλασματοκυτταρικές νεοπλασίες, το ορθοσιγμοειδικό και το ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα. Η προκαλούμενη στις περιπτώσεις αυτές υπογλυκαιμία είναι διεθνώς γνωστή ως non-islet cell tumor hypoglycemia (NICTH)⁵
- Οι ενδοκρινικές ανεπάρκειες, κυρίως η πρωτοπαθής και η δευτεροπαθής φλοιοεπινεφριδιακή ανεπάρκεια. Στο πλαίσιο αυτό εντάσσεται και το σπάνιο ενδεχόμενο υπογλυκαιμίας μετά από αμφοτερόπλευρη επινεφριδεκτομή, που αποδίδεται στην έλλειψη της αδρεναλίνης, όταν μάλιστα υπολείπεται η θεραπεία υποκατάστασης με κορτικοειδή. Τέλος, με υπογλυκαιμία έχει συσχετιστεί μερικές φορές και η υπολειπόμενη έκκριση της αυξητικής ορμόνης στο πλαίσιο ανεπάρκειας του προσθίου λοβού της υπόφυσης, που παρατηρείται συνήθως σε παιδιά μετά από επίπονη άσκηση και σπανιότερα σε ενήλικες μετά από κατάχρηση οινοπνεύματος.

6.3. Διάκριση του τύπου της υπογλυκαιμίας

Εφ' όσον αποκλειστούν τα προαναφερθέντα πιθανά αίτια υπογλυκαιμικών επεισοδίων, το επόμενο κομβικό βήμα του αλγόριθμου είναι η διάκριση της υπογλυκαιμίας σε νηστείας ή μεταγευματική, η οποία δεν είναι πάντοτε εύκολη.

Η υπογλυκαιμία νηστείας (fasting hypoglycemia) εκδηλώνεται τουλάχιστον 5 ώρες μετά από τα γεύματα και το χρονικό αυτό όριο θεωρείται καθοριστικό για τη διάγνωση της. Ως εκ τούτου, είναι πιο συχνή κατά τις νυκτερινές και τις πρώτες πρωινές ώρες, κατά τις οποίες ο ασθενής παραμένει συνήθως νηστικός για διάστημα >8 ή 12 ωρών.

Η μεταγευματική υπογλυκαιμία (postprandial hypoglycemia)

μία) εκδηλώνεται ως επί το πλείστον σε χρονικό διάστημα 2–4 ωρών μετά από τα γεύματα, ενώ σπάνια μπορεί να εμφανιστεί έως και 5 ώρες μετά το φαγητό.

Το διαφιλονικούμενο μεταγευματικό όριο των 5 ωρών αποτελεί ενίοτε πρόβλημα για τη διάκριση των δύο τύπων της υπογλυκαιμίας. Στις αμφισβητούμενες περιπτώσεις, συνήθως το πρόβλημα επιλύεται με τη λήψη λεπτομερούς ιστορικού, κατά την οποία επιστρατεύεται η εμπειρία και η διαισθητική ικανότητα του κλινικού ιατρού.

7. ΥΠΟΓΛΥΚΑΙΜΙΑ ΝΗΣΤΕΙΑΣ

Όταν το ιστορικό παραπέμπει τη διαγνωστική σκέψη σε πιθανή υπογλυκαιμία νηστείας, γίνεται προσδιορισμός του ΣΑ μετά από ολονύκτια νηστεία 12 ωρών (screening test). Αν η τιμή του ΣΑ υπερβαίνει 55 mg/dL, διακόπτεται η περαιτέρω διαγνωστική διερεύνηση.

Σε περίπτωση όμως που τα υπογλυκαιμικά επεισόδια εμμένουν και από την αναψηλάφηση του ιστορικού προκύπτουν ισχυρές ενδείξεις περί υπογλυκαιμιών νηστείας, εφαρμόζεται περαιτέρω δοκιμασία παρατεταμένης νηστείας 48 ή 72 ωρών. Αν και στην εν λόγω δοκιμασία η τιμή του ΣΑ δεν μειωθεί σε επίπεδο <55 mg/dL, κατά πάσα πιθανότητα αποκλείεται η υπογλυκαιμία νηστείας. Προκειμένου να αποκλειστεί οριστικά το ενδεχόμενο αυτό, ορισμένοι συγγραφείς προτείνουν, μετά το πέρας της εν λόγω δοκιμασίας και μάλλον καθ' υπερβολή, έντονη σωματική άσκηση για μισή ώρα.⁶

Εφ' όσον σε μία από τις δύο προηγούμενες δοκιμασίες νηστείας (ολονύκτια ή παρατεταμένη) εκδηλωθεί και επιβεβαιωθεί υπογλυκαιμία με τιμή ΣΑ <55 mg/dL, διενεργείται αυτοστιγμεί αιμοληψία για τον προσδιορισμό της ινσουλίνης και του C-πεπτιδίου στον ορό, οπότε προκύπτουν τρεις πιθανές περιπτώσεις, που περιγράφονται αναλυτικά στη συνέχεια.

7.1. Υψηλή τιμή ινσουλίνης και C-πεπτιδίου

Αν η τιμή της ινσουλίνης βρεθεί >3 μU/mL⁷ με τη μέθοδο της ανοσοχημειοφωταύγειας ή >6 μU/mL⁸ με τη χρήση RIA και η τιμή του C-πεπτιδίου >0,6 ng/mL, στη συνέχεια επιτελείται προσδιορισμός των αντι-ινσουλινικών αυτοαντισωμάτων και του επιπέδου σουλφονουλουριών σε δείγμα αίματος ή ούρων, οπότε με βάση τα αποτελέσματα διακρίνονται οι παρακάτω τέσσερις υποπεριπτώσεις:

Αν ο προσδιορισμός των σουλφονουλουριών και των αντι-ινσουλινικών αυτοαντισωμάτων αποβεί αρνητικός, τίθεται κατά κανόνα η διάγνωση του ινσουλινώματος, που αποτελεί σπάνιο λειτουργικό νευροενδοκρινικό όγκο

με επίπτωση 1–4 περιπτώσεις ανά 1.000.000 πληθυσμού κατ' έτος.⁹ Θεραπεία εκλογής του ινσουλινώματος είναι η χειρουργική αφαίρεση με εκπυρήνιση.

Εξαίρεση αποτελεί σε ενήλικες η πολύ σπάνια περίπτωση της νησιδιοβλάστωσης. Η διάγνωση της νησιδιοϋπερπλαστικής αυτής οντότητας τίθεται σχεδόν πάντοτε εκ των υστέρων και εξ αποκλεισμού με βάση τα ιστολογικά ευρήματα της «τυφλής» παγκρεατεκτομής, που επιλέγεται όταν δεν καθίσταται εφικτός ο εντοπισμός του ινσουλινώματος διεγχειρητικά.

Αν το δείγμα αποβεί θετικό για σουλφονουλουρίες, στο αίμα ή στα ούρα, η υπογλυκαιμία αποδίδεται στις σπάνιες περιπτώσεις της εσκεμμένης λήψης ή της λανθασμένης χορήγησης των εν λόγω φαρμακευτικών παραγόντων. Στη συγκεκριμένη περίπτωση, συνήθως αρκεί η διακοπή των σουλφονουλουριών για την αντιμετώπιση του προβλήματος. Εν τούτοις, όταν πρόκειται για σουλφονουλουρίες πρώτης γενιάς με μεγάλο χρόνο ημιζωής και συνεπώς παρατεταμένη δράση, όπως για παράδειγμα η χλωροπροπαμίδη, ενδεχομένως απαιτείται ενδοноσοκομειακή παρακολούθηση για 1–2 24ωρα.

Αν βρεθούν θετικά τα αντι-ινσουλινικά αντισώματα, πρόκειται για υπογλυκαιμία αυτοάνοσης αιτιολογίας (autoimmune hypoglycemia), που εμφανίζεται ως επί το πλείστον σε ασθενείς ιαπωνικής καταγωγής.¹⁰ Αυτή η εξαιρετικά σπάνια κλινική οντότητα, που εκδηλώνεται συνήθως με υπογλυκαιμίες νηστείας, οφείλεται στην ανάπτυξη αντι-ινσουλινικών αυτοαντισωμάτων, τα οποία αρχικά δεσμεύουν ποσό της φυσιολογικά εκλυόμενης μεταγευματικά ινσουλίνης. Αργότερα, όμως, η αποδέσμευσή της προκαλεί τις περισσότερες φορές υπογλυκαιμία νηστείας, χωρίς να αποκλείεται και η όψιμη μεταγευματική. Για την αντιμετώπιση της αυτοάνοσης αυτής διεργασίας, που διαρκεί περίπου ένα έτος, αρκεί η λήψη μικρών και τακτικών γευμάτων πλούσιων σε σύνθετους, ανεπεξέργαστους υδατάνθρακες.

Τέλος, υπάρχει και η περίπτωση, ακόμη πιο σπάνια από την προηγούμενη, με δυσανάλογα υψηλή τιμή ινσουλίνης και C-πεπτιδίου σε σχέση με το χαμηλό επίπεδο ΣΑ. Στην περίπτωση αυτή, στην οποία έχει αποκλειστεί το ενδεχόμενο του ινσουλινώματος και ο έλεγχος για αντι-ινσουλινικά αυτοαντισώματα και σουλφονουλουρίες είναι αρνητικός, η διαγνωστική σκέψη προσανατολίζεται σε μια λίαν δυσέυρετη κλινική οντότητα με μόλις 20 αναφορές έως σήμερα στη διεθνή βιβλιογραφία. Η ταυτοποίησή της επιτυγχάνεται με την ανεύρεση διεγερτικών για τους ινσουλινοϋποδοχείς αυτοαντισωμάτων (insulin receptor antibodies), που έχουν ως αποτέλεσμα την υπερέκκριση ινσουλίνης και την εκδήλωση υπογλυκαιμιών νηστείας. Η

ανεύρεση όμως και ο προσδιορισμός των εν λόγω αντισωμάτων είναι δυσχερές και πραγματοποιείται σε ελάχιστα ερευνητικά κέντρα ανά τον κόσμο. Η κλινική εικόνα της νοσολογικής αυτής οντότητας είναι λίαν θορυβώδης με βαριές και επικίνδυνες υπογλυκαιμίες. Στην περίπτωση αυτή, όπως και στην προηγούμενη, η αυτοάνοση διεργασία συνήθως αυτοπεριορίζεται, σε άλλοτε άλλο όμως χρονικό διάστημα.¹¹ Η αντιμετώπισή της είναι δυσχερές και επιχειρείται με υψηλές δόσεις κορτικοστεροειδών, πλασμαφαίρεση ή αλκυλιούντες παράγοντες, χωρίς όμως πάντοτε ικανοποιητικά αποτελέσματα.

7.2. Χαμηλή τιμή ινσουλίνης και C-πεπτιδίου

Στην περίπτωση αυτή, για την εκδήλωση της υπογλυκαιμίας ευθύνονται κατά πάσα πιθανότητα υποκείμενα νοσήματα ή φαρμακευτικοί παράγοντες που διέλαθαν κατά τη λήψη του ιστορικού. Για την αποκάλυψη του ακριβούς αιτίου απαιτείται ενδελεχής μελέτη του ιστορικού και σχετικός κλινικοεργαστηριακός έλεγχος.

7.3. Υψηλή τιμή ινσουλίνης και χαμηλή τιμή C-πεπτιδίου

Στην περίπτωση αυτή τίθεται η διάγνωση της εσκεμμένης λήψης ή της λανθασμένης χορήγησης ινσουλίνης. Στις σπάνιες περιπτώσεις της εσκεμμένης χρήσης ινσουλίνης, συνήθως λόγω υποκείμενης ψυχοπαθολογίας και σπανιότερα λόγω υποκρυπτόμενης ιδιοτέλειας ή δόλου, η παρέμβασή μας έγκειται στην αποκάλυψη των κινήτρων, η οποία ωστόσο παρουσιάζει σημαντικές δυσκολίες. Ο εντοπισμός ενδεχόμενου λάθους, που είναι και το συνηθέστερο, αποτελεί ευκολότερη υπόθεση.

8. ΜΕΤΑΓΕΥΜΑΤΙΚΗ ΥΠΟΓΛΥΚΑΙΜΙΑ

Ασθενείς με ιστορικό ύποπτο για μεταγευματική υπογλυκαιμία εκδηλώνουν τη σχετική συμπτωματολογία συνήθως σε χρονικό διάστημα 2–4 ωρών μετά τα γεύματα, ενώ σπάνια μπορεί να την εμφανίσουν έως και 5 ώρες μετά το φαγητό. Η διάγνωση της μεταγευματικής υπογλυκαιμίας προϋποθέτει τη λήψη ενδελεχούς ιστορικού και την επιβεβαίωσή της στη συνέχεια, με τη διενέργεια της δοκιμασίας μεικτού γεύματος.

Η κλασική δοκιμασία ανοχής στη γλυκόζη (oral glucose tolerance test, OGTT) δεν χρησιμοποιείται πλέον ως διαγνωστικό εργαλείο για την επιβεβαίωση της μεταγευματικής υπογλυκαιμίας, καθώς σημαντικό ποσοστό των φυσιολογικών ατόμων, που φθάνει το 10%, παρουσιάζει υπογλυκαιμία στο δίωρο με τιμές ΣΑ <50 mg/dL.¹² Για το

λόγο αυτόν, η διενέργεια της OGTT επιφυλάσσεται κυρίως για την τεκμηρίωση της προαγγελτικής υπογλυκαιμίας ΣΔ τύπου 2 (βλέπε παρακάτω).

8.1. Δοκιμασία μεικτού γεύματος

Η δοκιμασία του μεικτού γεύματος διενεργείται ως εξής: Χορηγείται το εν λόγω γεύμα και ακολούθως λαμβάνονται δείγματα αίματος για προσδιορισμό της γλυκόζης ανά ώρα, επί 5 ώρες, έως ότου εκδηλωθεί υπογλυκαιμία. Με την κλινική και την εργαστηριακή επιβεβαίωσή της, η δοκιμασία περαιώνεται και τίθεται η διάγνωση της μεταγευματικής υπογλυκαιμίας.

Το μεικτό γεύμα περιέχει και τα τρία βασικά θρεπτικά συστατικά, δηλαδή εκτός από τους υδατάνθρακες, λίπη και πρωτεΐνες, με την εμπιερχόμενη γλυκόζη να αντιστοιχεί σε ένα τουλάχιστον g/kg σωματικού βάρους.

Για καθαρά πρακτικούς λόγους και προκειμένου να διευκολυνθεί ο ιατρός στην πραγματοποίηση της εν λόγω δοκιμασίας, παρατίθενται δύο προτυποποιημένα μεικτά γεύματα. Το ένα περιλαμβάνει τη χορήγηση 250 mL σακχαρούχου σοκολατούχου γάλακτος και μίας τυρόπιτας και το άλλο τη χορήγηση 250 mL μη ανθρακούχου σακχαρούχου αναψυκτικού και ενός toast (δηλαδή δύο φέτες ψωμί αλειμμένες με βούτυρο και ανάμεσά τους ζαμπόν και τυρί).

8.2. Τύποι μεταγευματικής υπογλυκαιμίας

Με βάση τον υποκείμενο παθοφυσιολογικό μηχανισμό διακρίνονται οι παρακάτω τρεις τύποι μεταγευματικής υπογλυκαιμίας:

8.2.1. Αντιδραστική μεταγευματική υπογλυκαιμία (reactive hypoglycemia). Αυτός ο τύπος υπογλυκαιμίας παρατηρείται σε άτομα χωρίς ιστορικό άλλων νοσημάτων ή επεμβάσεων στο γαστρεντερικό σύστημα, αλλά η επίπτωσή της διαμφισβητείται. Μερικοί συγγραφείς θεωρούν ότι παρατηρείται σχετικά συχνά στην καθημερινή κλινική πράξη, ενώ άλλοι τη χαρακτηρίζουν ως εξαιρετικά σπάνια.¹³ Ανεξάρτητα πάντως από την επίπτωσή της, ο πιθανολογούμενος παθοφυσιολογικός μηχανισμός περιλαμβάνει πλειάδα παραγόντων, όπως η ανεπαρκής αντιρροπιστική έκκριση γλυκαγόνης, η υπερέκκριση GLP-1 και η γενικότερη νευροενδοκρινική δυσλειτουργία που εκδηλώνεται είτε με υπέρ το δέον απελευθέρωση ινσουλίνης είτε με αυξημένη ευαισθησία της στους περιφερικούς ιστούς.

Η τεκμηρίωση της αντιδραστικής μεταγευματικής υπογλυκαιμίας προϋποθέτει τη διενέργεια της δοκιμασίας μεικτού γεύματος και τιμή γλυκόζης <55 mg/dL, κατά προτίμηση σε τριχοειδικό αίμα.

8.2.2. *Μεταγευματική υπογλυκαιμία απότοκος γαστρεντερικών επεμβάσεων (alimentary hypoglycemia)*. Στον τύπο αυτόν κατατάσσονται ασθενείς με ιστορικό προηγηθείσας χειρουργικής επέμβασης στο γαστρεντερικό, όπως γαστρεκτομή, πυλωροπλαστική, γαστρονηστιδοαναστόμωση, βαγοτομή, καθώς και ποικίλες βαριατρικές επεμβάσεις. Στις περιπτώσεις αυτές, που αναφέρονται στη βιβλιογραφία και ως όψιμο (late) σύνδρομο Dumping, ο υποκείμενος παθοφυσιολογικός μηχανισμός είναι η ταχεία γαστρική κένωση και ο επακόλουθος υπερινσουλινισμός, κυρίως λόγω του ανατομικού περιορισμού του γαστρικού διαμερίσματος.

8.2.3. *Μεταγευματική υπογλυκαιμία προαγγελτική σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 (hypoglycemia in impaired glucose tolerance)*. Μάλλον πρόκειται για αμφιλεγόμενη κλινική οντότητα με άγνωστη επίπτωση, που εκδηλώνεται σε άτομα με προδιαβήτη (prediabetes), συνήθως του τύπου της διαταραχής στην ανοχή της γλυκόζης (impaired glucose tolerance), με τον ακόλουθο ενδεχομένως παθοφυσιολογικό μηχανισμό:¹⁴ Πιθανολογείται άμβλυση της πρώιμης μεταγευματικής εκκριντικής αιχμής της ινσουλίνης, με αποτέλεσμα να μην επιτυγχάνεται αναστολή της ηπατικής παραγωγής γλυκόζης (ηπατική διάρροια γλυκόζης). Αρχικά, αυτό προκαλεί παροδική υπεργλυκαιμία, η οποία στη συνέχεια οδηγεί σε όψιμη αντιρροπιστική υπερινσουλιναιμία, δυσανάλογη για τους υδατάνθρακες του γεύματος, με κατάληξη την εκδήλωση μεταγευματικής υπογλυκαιμίας. Η αναγνώριση των προδιαβητικών που εμφανίζουν αυτόν τον τύπο της μεταγευματικής υπογλυκαιμίας επιτυγχάνεται εύκολα, καθώς οι περισσότεροι παρουσιάζουν τα κλινικοεργαστηριακά χαρακτηριστικά του μεταβολικού συνδρόμου ή έχουν βεβαρημένο κληρονομικό ιστορικό ΣΔ τύπου 2. Για την επιβεβαίωση της διάγνωσης διενεργείται η κλασική OGTT, η οποία και αποκαλύπτει την υποκείμενη διαταραχή του μεταβολισμού των υδατανθράκων.

8.2.4. *Μεταγευματική υπογλυκαιμία σε έδαφος γαστρίτιδας με θετικό ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού*.¹⁵ Πρόκειται για σπάνιο τύπο μεταγευματικής υπογλυκαιμίας, που έχει προκύψει ως εύρημα στατιστικών μελετών και δεν έχει μελετηθεί ακόμη.

8.3. Θεραπευτική αντιμετώπιση μεταγευματικής υπογλυκαιμίας

Η θεραπεία της μεταγευματικής υπογλυκαιμίας προσδιορίζεται με βάση τον τύπο της και βέβαια εξατομικεύεται, όπως όλες άλλωστε οι θεραπείες.

Στην περίπτωση τόσο της αντιδραστικής μεταγευματικής υπογλυκαιμίας όσο και της αποτόκου επεμβάσεων στο

γαστρεντερικό σύστημα, η θεραπεία είναι η ίδια. Αυτό δε ερμηνεύεται από το γεγονός ότι ο παθοφυσιολογικός μηχανισμός είναι κοινός και στους δύο τύπους και καταλήγει, ανεξάρτητα από τη φύση του (οργανική ή λειτουργική), σε αντιδραστική υπερινσουλιναιμία. Συγκεκριμένα, συνιστάται η αποφυγή κατανάλωσης απλών ή επεξεργασμένων σακχάρων και η λήψη μικρών και τακτικών γευμάτων που πρέπει να περιέχουν ανεπεξέργαστους πολυσακχαρίτες και φυτικές ίνες. Η συγκεκριμένη διατροφική παρέμβαση έχει συνήθως ικανοποιητικά αποτελέσματα και δεν είναι αναγκαία η φαρμακευτική επικουρική θεραπεία. Ωστόσο, διαχρονικά έχουν προταθεί και ενίοτε χρησιμοποιηθεί οι β-αποκλειστές, οι αναστολείς της α-γλυκοσιδάσης και τα αντιχολινεργικά. Σε ασθενείς με προηγηθείσες επεμβάσεις στο γαστρεντερικό σύστημα ενδεχομένως να καταστεί αναγκαία, σε σπάνιες όμως περιπτώσεις, η διορθωτική επανεπέμβαση.

Η θεραπευτική παρέμβαση στην περίπτωση της προαγγελτικής μεταγευματικής υπογλυκαιμίας ΣΔ τύπου 2 αποσκοπεί στη βελτίωση της διαταραχής του μεταβολισμού της γλυκόζης και στην πρόληψη της εκδήλωσης ΣΔ, μέσω των γνωστών υγιεινοδιαιτητικών παρεμβάσεων (απώλεια σωματικού βάρους με ολιγοθερμιδική δίαιτα και συστηματική φυσική δραστηριότητα). Συζητείται ακόμη η χορήγηση μετφορμίνης, πιογλιταλόνης ή αναστολέων της α-γλυκοσιδάσης.^{16,17}

Τέλος, αν η μεταγευματική υπογλυκαιμία αποδοθεί σε γαστρίτιδα με θετικό ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού, στόχος της θεραπευτικής παρέμβασης είναι η εκρίζωση του μικροβίου και η αντιμετώπιση της γαστρίτιδας με τη χορήγηση αντιεκκριντικής αγωγής του τύπου των αναστολέων της αντλίας πρωτονίων (PPI's).

9. ΨΕΥΔΟΎΠΟΓΛΥΚΑΙΜΙΑ

Με τον όρο «ψευδοϋπογλυκαιμία» συνήθως γίνεται αναφορά καταστάσεων κατά τις οποίες:

Επιβεβαιώνεται η υπογλυκαιμία με τιμή ΣΑ <55 mg/dL, αλλά απουσιάζει η σχετική συμπτωματολογία, λόγω της *in vitro* γλυκόλυσης, των μεταβολών στο ιξώδες του ορού ή της διαταραχής στη μικροκυκλοφορία των ακροδακτύλων των χειρών.¹⁸

Παρά την αναφερόμενη εκδήλωση συμπτωματολογίας, συμβατής με υπογλυκαιμία, απουσιάζει η βιοχημική επιβεβαίωσή της.¹⁹

Αναλυτικότερα, υπό τον όρο ψευδοϋπογλυκαιμία περιλαμβάνονται οι τρεις ακόλουθες περιπτώσεις.

9.1. *In vitro* υπογλυκαιμία (artifactual hypoglycemia)

Στην περίπτωση αυτή, ασθενείς με φυσιολογικό ΣΑ παρουσιάζουν ψευδώς χαμηλή τιμή γλυκόζης στο δείγμα φλεβικού αίματος, λόγω της ταχείας *in vitro* κατανάλωσης της γλυκόζης (γλυκόλυση). Το φαινόμενο αυτό παρουσιάζεται συνήθως σε ασθενείς με λευχαιμοειδή αντίδραση, λευχαιμία, πολυκυτταραιμία ή με κρίση αιμολυτικής αναιμίας στη φάση που ανευρίσκεται υψηλό ποσοστό (>3%) εμπύρηνων ερυθροκυττάρων. Πρόκειται δηλαδή για *in vitro* εκσεσημασμένη γλυκόλυση από τον αυξημένο αριθμό των λευκών ή των ερυθρών αιμοσφαιρίων του φλεβικού δείγματος. Ψευδώς χαμηλή τιμή ΣΑ ενδεχομένως ανευρίσκεται επίσης σε ασθενείς με μακροσφαιριναιμία Waldenström, λόγω εργαστηριακού σφάλματος που οφείλεται στην αύξηση του ιξώδους του ορού.

9.2. Απόκλιση των τιμών του σακχάρου μεταξύ του τριχοειδικού και του φλεβικού αίματος

Στην περίπτωση αυτή, που παρατηρείται σε άτομα με φαινόμενο Raynaud ή σε ασθενείς με την ομώνυμη νόσο, ανευρίσκεται χαμηλή τιμή σακχάρου στο τριχοειδικό αίμα που λαμβάνεται με σκαριφισμό των ακροδακτύλων των χεριών, αλλά φυσιολογική τιμή σακχάρου στον ορό του φλεβικού αίματος. Η διάσταση οφείλεται στη διαταραγμένη μικροκυκλοφορία της περιοχής των ακροδακτύλων που χαρακτηρίζει το φαινόμενο Raynaud.

9.3. Εκδήλωση υπογλυκαιμιο-μιμητικής συμπτωματολογίας, χωρίς εργαστηριακή επιβεβαίωση της υπογλυκαιμίας

Πολλά άτομα εκδηλώνουν συμπτωματολογία προσομοιάζουσα της υπογλυκαιμίας, ενώ παραπονούνται κυρίως για αδρενεργικού τύπου συμπτωματολογία, όπως ταχυκαρδία, τρόμο και εφίδρωση, παρά το γεγονός ότι το ΣΑ διακυμαίνεται εντός φυσιολογικών ορίων.²⁰ Η ως άνω συμπτωματολογία εμφανίζεται συνήθως σε ψυχικά ευάλωτα άτομα, με ποικίλο ψυχοπαθολογικό υπόστρωμα, ενώ εκφράζει το σωματικό ισοδύναμο της δυσχέρειας στη διαχείριση του συνειδητού ή του ασυνείδητου άγχους τους.

Τα άτομα αυτά αποδίδουν την ποικιλία των ψυχοσωματικών τους εκδηλώσεων σε «επεισόδια υπογλυκαιμίας», ερμηνεύοντας κατά τρόπο υποκειμενικό και εσφαλμένο την ευρέως διακινούμενη από τα μέσα μαζικής επικοινωνίας πληροφόρηση περί της υπογλυκαιμίας και των επιπτώσεών της. Επομένως, η υπερδραστηριότητα του αδρενεργικού συστήματος στα συγκεκριμένα άτομα εκφράζει τη σωματοποίηση του άγχους τους και δεν συνιστά αντιρροπιστική απάντηση σε προηγηθείσα αληθή υπογλυκαιμία. Στην ως

άνω ερμηνευτική προσέγγιση για την εκδήλωση υπογλυκαιμιο-μιμητικής συμπτωματολογίας πρέπει να ληφθούν υπόψη και τα εξής αναμφισβήτητα δεδομένα:

- Η μεγάλη επίπτωση του άγχους στις σύγχρονες κοινωνίες
- Η ομοιότητα μεταξύ των συμπτωμάτων του άγχους και της υπογλυκαιμίας
- Το γεγονός ότι ικανό ποσοστό υγιών ατόμων πιθανόν να παρουσιάσει χαμηλές τιμές ΣΑ κατά την κλασική OGTT, η οποία καταχρηστικά διενεργείται για τη διερεύνηση των αναφερόμενων υπογλυκαιμικών επεισοδίων
- Η εμμονή κάποιων ασθενών να αποδώσουν τις ως άνω ψυχοσωματικές εκδηλώσεις σε μια «βιοχημική διαταραχή» που είναι επιστημονικοφανής, πειστική και αποδεκτή από τους ίδιους και το περιβάλλον τους και ως εκ τούτου πλέον διαχειρίσιμη. Για το λόγο αυτόν, το ψυχοκοινωνικό ιστορικό και η ψυχοδυναμικού τύπου προσέγγιση των συγκεκριμένων ασθενών διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο στην ορθή διαγνωστική προσπέλαση και στην αποτελεσματική ψυχοθεραπευτική τους αντιμετώπιση.

10. ΣΥΝΟΨΗ

Συνοψίζοντας, επισημαίνεται ότι η διαφοροδιαγνωστική προσέγγιση των ασθενών με πιθανολογούμενα υπογλυκαιμικά επεισόδια προϋποθέτει κατ' αρχήν τον αποκλεισμό του ενδεχόμενου της ψευδούς υπογλυκαιμίας και την επιβεβαίωσή τους στη συνέχεια με την κλασική τριάδα του Whipple.

Ακολούθως, με τη βοήθεια ενδεδειγμένου ιστορικού αποκλείεται ο θεραπευόμενος ΣΔ, που αποτελεί το συχνότερο αίτιο υπογλυκαιμίας, καθώς και φυσιολογικές καταστάσεις, νοσήματα ή και φάρμακα που ενδεχομένως σχετίζονται με την εκδήλωσή της.

Κομβικό σημείο στην περαιτέρω διαφοροδιαγνωστική προσέγγιση αποτελεί η διάκριση της υπογλυκαιμίας σε νηστείας ή μεταγευματική.

Όσοι έχουν ιστορικό υπογλυκαιμιών νηστείας πρέπει να υποβληθούν αρχικά στην ολονύκτια δοκιμασία, κατά την οποία παραμένουν νηστικοί για τουλάχιστον 12 ώρες. Αν διαπιστωθεί τιμή ΣΑ >55 mg/dL, η διερεύνηση διακόπτεται. Αν όμως από το ιστορικό προκύψουν ισχυρές ενδείξεις υπογλυκαιμίας, τότε ακολουθεί η παρατεταμένη δοκιμασία νηστείας 72 ωρών. Μετά από τη διενέργεια της εν λόγω δοκιμασίας, η διερεύνηση προχωρά ανάλογα με τα προκύπτοντα εργαστηριακά ευρήματα, όπως ήδη πε-

ριγράφηκε λεπτομερώς και απεικονίζεται στον αλγόριθμο (εικ. 1). Ιδιαίτερη προσοχή επιβάλλεται στην περίπτωση των υπογλυκαιμιών νηστείας που δεν μπορούν να αποδοθούν σε κάποιο προφανές αίτιο, ώστε να μη διαλάθει πιθανό ινσουλίνωμα, που αποτελεί εξαιρετικά σπάνιο νευροενδοκρινικό όγκο και απαιτεί χειρουργική αντιμετώπιση.

Στην περίπτωση που πρόκειται για μεταγευματική υπογλυκαιμία, η διερεύνηση προχωρά με την πεντάωρη δοκιμασία μεικτού γεύματος.

Τέλος, τα άτομα με αρνητική δοκιμασία νηστείας 72 ωρών, τα οποία δεν παρουσιάζουν υπογλυκαιμία ούτε και κατά τη δοκιμασία μεικτού γεύματος, είναι μάλλον απίθανο να έχουν αληθή υπογλυκαιμία. Ωστόσο, στην περίπτωση που τα αναφερόμενα υπογλυκαιμικά επεισόδια επιμένουν

και προκύπτουν ισχυρές κλινικές ενδείξεις συνιστάται η επανάληψη της διαφοροδιαγνωστικής διερεύνησης εν ευνόχρω.

Εν κατακλείδι, το σύνδρομο της υπογλυκαιμίας δεν υποκρύπτει τις περισσότερες φορές σοβαρή οργανική διαταραχή, δεν είναι απειλητικό για τη ζωή και συνήθως αντιμετωπίζεται με απλές θεραπευτικές παρεμβάσεις. Εκτός δηλαδή από τη συνήθη περίπτωση υπογλυκαιμίας στο πλαίσιο του θεραπευόμενου ΣΔ, για την οποία συχνά απαιτείται τροποποίηση του θεραπευτικού σχήματος, στην πλειονότητα των υπόλοιπων περιπτώσεων η αλλαγή του τρόπου ζωής και κυρίως των διατροφικών συνηθειών είναι συνήθως αποτελεσματική για την αντιμετώπιση του υπογλυκαιμικού συνδρόμου.

ABSTRACT

The diagnosis and treatment of hypoglycemic syndrome

V. DIMARAKIS, A. ARGYROPOULOS

Department of Endocrinology, Metabolism and Diabetes Mellitus, "Agios Panteleimon" General Hospital of Nikaia, Piraeus, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2011, 28(2):199–207

The issue of hypoglycemia is a common problem in everyday clinical practice and many individuals visit primary health care services with the self-diagnosis of hypoglycemia in need of medical assistance. In most cases this diagnosis is presumptuous and probably mistaken. The clinician initially needs to confirm the diagnosis of true hypoglycemia, based on Whipple's classic triad, after which the differential diagnosis of the hypoglycemic syndrome can be made. The aim of this brief review is to help the clinician overcome the diagnostic difficulties using a proposed algorithm. Various conditions and diseases, and use of drugs related to hypoglycemia must be ruled out. The distinction between the two main types of hypoglycemia, fasting and postprandial, is the key point for further evaluation. After this distinction has been made, the ensuing diagnostic steps to reveal the various causes of each type of hypoglycemia and the underlying pathophysiological mechanisms are described in detail. Special mention is made of pseudo-hypoglycemia, a condition often presenting no clinical symptoms, although sometimes a subtype of this condition can present with intense hypoglycemia-mimicking symptoms of psychogenic origin. Finally the general principles of individualized therapeutic intervention are discussed.

Key words: Fasting, Hypoglycemia, Postprandial, Pseudohypoglycemia, True

Βιβλιογραφία

- MARKS V, ROSE FC. *Hypoglycaemia*. 2nd ed. Blackwell Scientific Publ, London, 1981:1–2
- RAGHAVAN VA, SRINIVASAN VA, SNOW KJ. Hypoglycemia. *eMedicine Specialties*. Available at: <http://emedicine.medscape.com/article/122122-print> (accessed on 09.03.2010)
- WHIPPLE AO. The surgical therapy of hyperinsulinism. *J Intern Chir* 1938, iii:237–276
- ANDERSON N, LOKICH JJ. Mesenchymal tumors associated with hypoglycemia: Case report and review of the literature. *Cancer* 1979, 44:785–790
- De GROOT JW, RIKHOF B, VAN DOORN J, BILO HJ, ALLEMAN MA, HONKOOP AH ET AL. Non-islet cell tumour-induced hypoglycaemia: A review of the literature including two new cases. *Endocr Relat Cancer* 2007, 14:979–993
- CRANDALL JP. Hypoglycemia. In: *The Merck manual online*. Merck Sharp & Dohm Corp, NJ, USA, 2007. Available at <http://www.merck.com/mmpe/print/sec12/ch158/ch158f.html>
- SERVICE FJ. Diagnostic approach to adults with hypoglycemic disorders. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999, 28:519–532
- ΧΑΡΣΟΥΛΗΣ Φ. Υπογλυκαιμία. Στο: *Κλινική Ενδοκρινολογία*. 1η έκδοση. University Studio Press, Θεσσαλονίκη, 1998:445
- SERVICE FJ, McMAHON MM, O'BRIEN PC, BALLARD DJ. Functioning

- insulinoma – incidence, recurrence and long-term survival of patients: A 60-year study. *Mayo Clin Proc* 1991, 66:711–719
10. HIRATA Y, UCHIGATA Y. Insulin autoimmune syndrome in Japan. *Diabetes Res Clin Pract* 1994, 24(Suppl):S153–S157
 11. REDMON JB, NUTTALL FQ. Autoimmune hypoglycemia. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999, 28:603–618
 12. LEV-RAN A, ANDERSON RW. The diagnosis of postprandial hypoglycemia. *Diabetes* 1981, 30:996–999
 13. BRUN JF, FEDOU C, MERCIER J. Postprandial reactive hypoglycemia. *Diabetes Metab* 2000, 26:337–351
 14. MITRAKOU A, KELLEY D, MOKAN M, VENEMANT, PANGBURN T, REILY J ET AL. Role of reduced suppression of glucose production and diminished early insulin release in impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 1992, 326:22–29
 15. AÇBAY O, CELİK AF, KADIOĞLU P, GÖKSEL S, GÜNDOĞDU S. *Helicobacter pylori*-induced gastritis may contribute to occurrence of postprandial symptomatic hypoglycemia. *Dig Dis Sci* 1999, 44:1837–1842
 16. HERMANN LS, WIERNSPERGER N. Impaired glucose tolerance and metformin: Clinical and mechanistic aspects. *Br J Diabetes Vasc Dis* 2002, 2:177–183
 17. CHIASSEON JL, JOSSE RG, GOMIS R, HANEFELD M, KARASIK A, LAAKSO M ET AL. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: The STOP-NIDDM trial. *JAMA* 2003, 290:486–494
 18. GABBAY RA, LENDEL I, RADEHOLF K, GRIFFING GT. Pseudohypoglycemia. eMedicine Specialties. Available at <http://emedicine.medscape.com/article/124795-print> (accessed on: 14.06.2010)
 19. ΠΟΛΙΤΗΣ Ι, ΙΩΑΝΝΙΔΗΣ Δ, ΘΩΜΟΠΟΥΛΟΣ Ε, ΑΡΓΥΡΟΠΟΥΛΟΣ Α. Μεταγευματικό σύνδρομο ενηλίκων. *Κλινικά Χρονικά* 2004, 27:551–565
 20. BERLIN I, GRIMALDI A, LANDAULT C, CESSÉLIN F, PUECH AJ. Suspected postprandial hypoglycemia is associated with beta-adrenergic hypersensitivity and emotional distress. *J Clin Endocrinol Metab* 1994, 79:1428–1433

Corresponding author:

V. Dimarakis, 3 Patriarhou Ioakim street, GR-184 54 Nikaia, Greece
e-mail: bil_dim@otenet.gr