

СПОНТАННАЯ ГИПОГЛИКЕМИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Bonapart I.E., Diderich Ph.P.N.M., Elte J.W.F., Rietveld A.P., op de Hoek C.T.

Ключевые слова: гипогликемия, нейрогликопенические симптомы, почечный гликонеогенез, почечный клиренс инсулина, почечное расщепление инсулина.

Спонтанная гипогликемия при почечной недостаточности встречается чаще, чем принято полагать. Патогенез этого состояния комплексный. В понимании лежащего в основе механизма заинтересованы все практические врачи, ведущие пациентов с почечной недостаточностью. В предлагаемой публикации описан случай "спонтанной" гипогликемии у пациента, не имеющего никаких других заболеваний, кроме почечной недостаточности. Рассмотрены различные механизмы, обуславливающие гипогликемию или участвующие в ее развитии.

Key words: hypoglycaemia; neuroglycopenic symptoms; renal gluconeogenesis; renal insulin clearance; renal insulin degradation.

Spontaneous hypoglycaemia in renal failure occurs more frequently than is considered generally. Its pathogenesis is complex. Understanding the underlying mechanisms is of interest to all practitioners attending patients with renal failure. A case report is presented describing a patient with 'spontaneous' hypoglycaemia, without any illness other than renal failure.

The various mechanisms contributing to or causing hypoglycaemia are reviewed.

I.B. Bonapart, Ph. P.N.M. Diderich, J.W.F. Elte, A.P. Rietveld, C.T. op de Hoek*

*Автор, ведущий переписку

Введение

Феномен спонтанной гипогликемии у пациентов с почечной недостаточностью (ПН) оставался нераспознанным до 1970 г. [1]. С этого времени стало ясным, что при ПН спонтанная гипогликемия может иметь место [2,3]. Fisher и соавт. обнаружили, что у 26 из 94 пациентов, госпитализированных в течение 6 мес по поводу гипогликемии, имелась ПН при отсутствии сахарного диабета [3]. Патогенез этого состояния часто является комплексным и может различаться у разных пациентов [3]. В понимании механизмов развития и предотвращении гипогликемии заинтересованы все практические врачи, ведущие пациентов с ПН. Мы приводим данные обследования пациента со спонтанной гипогликемией, обусловленной ПН.

Клинический случай

Мужчина 42 лет, страдавший ПН, которая была вызвана гипертонзией, госпитализирован для обследования с целью выявления спонтанной гипогликемии в апреле 1994 г. В течение 4 лет в среднем 2 раза в месяц он испытывал приступы зевоты, утомления, головокружения, сонливости и тошноты с рвотой. Пациент не употреблял алкоголь. Примерно 1 раз в неделю он голодал на протяжении 24 ч. Медикация включала

каптоприл (12,5 мг 2 раза в день) с 1989 г., альфакальцидол, карбонат кальция, комплекс витамина В, аскорбиновую кислоту и гидроксид алюминия с 1991 г., а также ферросульфат и эритропоэтин с 1993 г. С 1991 г. пациенту дважды в неделю проводили гемодиализ в связи с конечной стадией ПН. При физикальном обследовании не было выявлено никаких видимых нарушений. Масса тела пациента была постоянной и соответствовала его росту (индекс массы тела 21,2 кг/м²).

До этого момента у пациента не подозревали гипогликемию и не измеряли уровень глюкозы. Во время серьезного приступа в апреле 1994 г. у пациента вновь наблюдались зевота, утомление, головокружение, сонливость (нейрогликопенические симптомы) и тошнота с рвотой, на этот раз приведшие к коме. Он был госпитализирован для лечения. У него взяли пробы крови с тем, чтобы выяснить, не может ли гипогликемия быть причиной этого состояния.

Сразу же после внутривенного введения 50% раствора глюкозы пациент вышел из комы, уровень глюкозы в плазме при этом нормализовался. Результаты биохимического анализа крови представлены в [табл. 1](#). Лабораторные исследования в момент поступления показали снижение уровня глюкозы в плазме до 2,7 ммоль/л и увеличение содержания инсулина и С-пептида соответственно до 36 мЕД/л и 1460 пмоль/л. Другие параметры были в норме, в том числе рН сыворотки, показатели печеночного синтеза (антитромбин III, альбумин, частичное тромбопластиновое время - ЧТВ), активность ферментов печени и показатели функции щитовидной железы. Инсулиновые аутоантитела или этанол не обнаруживались.

Дальнейшие исследования, включая картиноформирующие техники (рентгенография грудной клетки и брюшной полости, торакоабдоминальная компьютерная томография - КТ, в том числе контрастная, ультразвуковое исследование сердца и брюшной полости), не выявили отклонений, за исключением небольших кистозных поражений почек.

Суточный профиль глюкозы, голодный тест (96 ч; уровень глюкозы 4,4-7,7 ммоль/л и инсулина 7,3-8,7 мЕД/л), тест на толерантность к глюкозе (пероральное введение 75 г глюкозы с измерением ее уровня в крови сразу после введения и через 30, 60, 90 и 120 мин), тест со стимуляцией глюкагоном (внутривенное введение 1 мг глюкагона с измерением содержания глюкозы и С-пептида непосредственно после введения и через 4 и 6 мин), тест со стимуляцией АКТГ (внутривенное введение 0,25 мг кортикотропина с измерением уровня кортизола сразу после стимуляции, через 30 и 60 мин) были в норме. Соотношение инсулин/глюкоза натошак (уровень глюкозы минус 1,5 разделить на содержание инсулина) варьировало от 1,9 до 2,1.

Поскольку наличие инсулиномы подозревается при значениях этого соотношения более 9, полученный результат не указывал на нее.

В связи с тем что пациент нуждался в гемодиализе, были возможны регулярное наблюдение и проведение соответствующих исследований при последующих приступах. У пациента вновь наблюдались преимущественно нейрогликопенические симптомы, не приводившие, однако, к коме. У пациента брали кровь для исследований, результаты которых представлены в [табл. 1](#). Содержание в плазме глюкозы, инсулина и С-пептида вновь превысило границы нормы.

Уровень остальных анализируемых показателей, включая глюкагон сыворотки, катехоламины, гормон роста и кортизол, был в норме. Результаты указывают на гипогликемию с повышенным уровнем инсулина в циркуляции, не имеющую никакой видимой причины, кроме ПН.

Обсуждение

При ПН гипогликемия может возникнуть спонтанно, без всякой видимой причины ([табл. 2](#))[2,4-7]. Гипогликемия при ПН характеризуется нейрогликопеническими симптомами в большей степени, чем

катехоламинопосредованными проявлениями, независимо от лежащего в ее основе механизма [3].

Нейрогликопенические проявления включают утомление, головокружение, ненормальное поведение, визуальные и фокальные неврологические симптомы [3, 8]. Эти симптомы наиболее часто встречаются у пациентов с **хронической ПН** из-за того, что в ответ на гипогликемию не происходит высвобождения катехоламинов [3, 9]. Установлено, что **прихронической ПН** имеет место уменьшение непосредственного контррегуляторного гормонального ответа. Изменение порогового уровня глюкозы в крови для инициации гормональной секреции (как это наблюдается у пациентов с инсулиномой, когда для активации гормонального ответа требуется более выраженная гипогликемия) может быть причиной этого феномена. Другое объяснение - невозможность продуцировать нормальное количество гормонов в ответ на гипогликемию, что, вероятно, происходит из-за сниженной способности к секреции гормона. Предполагают, что механизм сниженного катехоламинового ответа является мультифакторным [9]. У больных диабетом уменьшенный контррегуляторный ответ, вероятно, в какой-то мере обусловлен автономной невропатией. Однако уменьшенный контррегуляторный ответ наблюдается и в отсутствие признаков автономной невропатии. Появление уменьшенного контррегуляторного ответа может быть ранней манифестацией автономной невропатии [9].

Критерии гипогликемии различны и широко обсуждаются. Мы определяли гипогликемию как комбинацию симптомов, позволяющих подозревать это состояние, с условным пороговым значением 3,3 ммоль/л и непосредственным ответом на терапию.

Пороговым уровнем для контррегуляторной гормональной секреции является более высокое содержание глюкозы, чем для инициации симптомов автономного согревания, для которой в свою очередь требуется более высокий уровень глюкозы, чем тот, который ассоциируется с началом острых нейрогликопенических симптомов и ухудшением церебральной функции [10]. Симптомы со стороны центральной нервной системы (ЦНС) были описаны A.Garber [11] и M.Block [1] при уровне глюкозы в плазме соответственно 3,1 и 2,9 ммоль/л. У нашего пациента кома развилась при содержании глюкозы 2,7 ммоль/л.

Симптомы со стороны ЦНС могут появиться при более высоком уровне глюкозы, чем это принято считать.

Возможным объяснением этого феномена является уменьшение непосредственного контррегуляторного катехоламинового ответа, наблюдающееся при ПН.

Повышение концентрации эпинефрина в ответ на гипогликемию может приводить к увеличению церебрального кровотока у здоровых людей. Теоретически этот механизм может быть нарушен у пациентов с ПН, что и приводит к раннему появлению симптомов со стороны ЦНС при относительно высоких концентрациях глюкозы.

Почки влияют на метаболизм глюкозы несколькими путями. Они играют ведущую роль в гликонеогенезе благодаря присутствию значительного количества фермента глюкозо-6-фосфатазы [5]. Разрушение коркового вещества почек может приводить к резкому снижению продукции глюкозы [3]. Почки являются наиболее важной экстрапеченочной областью разрушения инсулина и стоят на втором месте после печени по инсулинозной активности. При ПН отмечаются выраженное ограничение метаболического уровня клиренса инсулина [12-14] и задержка разрушения инсулина [3, 15].

Нарушения синтеза гликогена печенью и его высвобождения также предположительно являются дополнительными причинами гипогликемии при ПН

[3]. Гемодиализ может привести к **недостаточности** гликонеогенеза посредством удаления таких продуктов, как аланин [2, 3]. Высокая концентрация глюкозы в диализате хорошо известна как причина реактивной гипогликемии [3]. Лактатный ацидоз часто наблюдается при ПН и был описан как причина снижения гликонеогенеза [4, 12].

Во время разных приступов у нашего пациента было выполнено множество исследований с целью выявления возможной причины гипогликемии (см. табл. 1). Диализат не содержал глюкозы, в связи с чем реактивная гипогликемия была исключена. Хотя при ПН пациенты обычно имеют дефицит массы тела, в данном конкретном случае индекс массы тела и уровень альбумина были в норме, что свидетельствовало об отсутствии **хронической** мальнутриции. Инсулинома была исключена на основании отрицательных результатов голодного теста в течение 96 ч, нормального соотношения инсулин/глюкоза и нормальных результатов КТ-сканирования брюшной полости, в том числе контрастного. Против наличия заболевания печени свидетельствовали нормальные результаты определения ее функции, данные ультразвукового исследования и КТ-сканирования.

Результаты исследования функции щитовидной железы исключали гипотиреозидизм, который является редкой причиной гипогликемии. Инсулиновые антитела (очень редкая причина), равно как и этанол (хорошо известная причина гипогликемии), отсутствовали. Не было признаков наличия опухолей, которые могли бы продуцировать инсулиноподобные пептиды [15, 16]. Некоторые дополнительные исследования были проведены для исключения других возможных причин гипогликемии. Так, анализ суточного профиля глюкозы показал нормальные колебания ее уровня. Результаты теста на толерантность к глюкозе не указывали на реактивную гипогликемию или на позднее возникновение гипогликемии (скрытый диабет). Тест со стимуляцией глюкагоном продемонстрировал адекватное повышение уровня глюкозы, что свидетельствует о нормальном гликогенолизе. Результаты теста со стимуляцией АКТГ исключают наличие адренальной недостаточности.

Нейрогликопенические симптомы преобладали. Это подтверждали результаты анализов проб крови, взятых во время приступов гипогликемии, продемонстрировавшие нормальный уровень глюкагона, катехоламинов, гормона роста и кортизола. Острая нехватка калорий, вызываемая регулярным пропуском приемов пищи, может привести к уменьшению депо глюкозы в печени, что в сочетании со сниженным гликонеогенезом в почках способствует развитию гипогликемии. По-видимому, имеется несоответствие между нормальными результатами голодного теста и анамнезом пациента, предшествовавшим гипогликемии. Нет уверенности в том, что голодный тест был выполнен правильно. Повторим: симптомы гипогликемии отмечались после периода голодания. Пациенту было рекомендовано адекватно питаться, после чего отмечалась редукция проявлений гипогликемии. Следовательно, можно заключить, что у данного пациента определенную роль в развитии гипогликемии сыграл недостаток калорий.

Таблица 1. Результаты анализов крови пациента с гипогликемией и ПН

	Референтные значения	Показатели при первом поступлении в состоянии комы	Средние значения при последующих трех приступах(крайние)
Глюкоза, ммоль/л	3,8-5,5	2,7	2,7 (2,6-2,8)

Инсулин, мЕД/л	1-20	36	44 (26-68)
С-пептид, пмоль/л	304-1380	1460	2473 (1409-3710)
pH	7,35-7,42	7,41	7,41 (7,40-7,41)
Глюкагон, нг/л	0-80	Не измеряли	72*(59-92)
Эпинефрин, ммоль/л	0-1	" "	1*(1-1)
Норэпинефрин, ммоль/л	0-3	" "	3*(3-3)
Гормон роста, мЕД/л	0-15	" "	5,7*(0,3-12)
Кортизол, мкмоль/л	0,18-0,72	" "	0,49*(0,46-0,56)
*Пробы брали в момент манифестации симптомов подозреваемой гипогликемии. Через 10 и 15 мин показатели находились в пределах референтных значений			

Кроме того, известно, что при гемодиализе удаляются предшественники гликонеогенеза. Повышенный уровень инсулина поддерживает механизм задержки разрушения инсулина и сниженного клиренса его почками.

Мы пришли к заключению, что в данном случае причиной гипогликемии была ПН. Поскольку наличие инсулиномы исключено, повышенный уровень инсулина свидетельствует в пользу такого вывода. Острый дефицит калорий и гемодиализ, возможно, способствовали появлению гипогликемии.

Таблица 2. Причины спонтанной гипогликемии при ПН и факторы, играющие роль в ее развитии

1. Уменьшенный ренальный гликонеогенез
2. Уменьшенная продукция глюкозы печенью
Ферментный дефект в процессе гликонеогенеза
Дефект гликогенолиза
3. Уменьшенное потребление калорий
Хроническая мальнутриция
Острая потеря калорий
Желудочно-кишечная мальабсорбция
4. Удаление предшественников гликонеогенеза посредством гемодиализа
5. Высокая концентрация глюкозы в диализате: реактивная гипогликемия
6. Сниженное расщепление и клиренс инсулина почками
7. Сниженный непосредственный контррегуляторный гормональный ответ (глюкагон и катехоламины)
8. Медикация
 β -Блокаторы
Ацетилсалициловая кислота
Ингибиторы ангиотензинконвертирующего фермента (АКФ)

Патогенез спонтанной гипогликемии является комплексным и различается у разных пациентов. Гипогликемию необходимо подозревать у каждого пациента с ПН при появлении каких-либо изменений в поведении или в неврологическом статусе. Это особенно важно, если пациент получает лечение β -блокаторами, ацетилсалициловой кислотой и, возможно, ингибиторами АКФ, которые также могут индуцировать гипогликемию [17-19]. У нашего пациента развилась тяжелая гипертензия, и он получал ингибиторы АКФ и высокие дозы антагонистов кальция. Поскольку коррекцией питания удалось достичь снижения частоты и выраженности гипогликемии, ингибиторы АКФ не были отменены. Для предотвращения гипогликемии у пациентов с подозрением на это состояние необходимо обеспечить достаточное поступление калорий и, если гипогликемия все же возникает, по возможности избегать использования указанных выше препаратов.

Литература:

1. Block MB, Rubenstein AH. Spontaneous hypoglycemia in diabetic patients with renal failure. *J Am Med Assoc* 1970;213:1863-6.
2. Rutsky EA, McDaniel HG, Thorpe DL, et al. Spontaneous hypoglycemia in chronic renal failure. *Arch Intern Med* 1978;138:1364-8.
3. Arem RA. Hypoglycemia associated with renal failure. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1989;18:103-21.
4. Toth EL, Lee DW. Spontaneous/uremic hypoglycemia is not a distinct entity: substantiation from a literature review. *Nephron* 1991;58:325-9.
5. Gerich JE. Control of glycemia. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1993;7:551-86.
6. Peitzman SJ, Agarwal BN. Spontaneous hypoglycemia in end-stage renal failure. *Nephron* 1977;19:131-9.
7. Fischer KF, Lees JA, Newman JH. Hypoglycemia in hospitalized patients. Causes and outcomes. *N Engl J Med* 1986;315:1245-50.
8. Shakir MKM, Amin RM. Hypoglycemia. *Crit Care Clin* 1991;7:75-87.
9. Gerich JE, Bolli GB. Counterregulatory failure. In: Frier F, Fisher M, eds. *Hypoglycemia and diabetes - clinical and physiological aspects*. Little, Brown and Co., Boston, MA, 1993;chapter 21:253-67.
10. Mitrakou A, Ryan C, Veneman T, et al. Hierarchy of glycemic thresholds for counterregulatory hormone secretion, symptoms and cerebral dysfunction. *Am J Physiol* 1991;23:E67-E74.
11. Garber AJ, Bier DM, Cryer PE, Pagliara AS. Hypoglycemia in compensated chronic renal insufficiency. *Diabetes* 1974;23:982-6.
12. Chamberlain MJ, Stimmler L. The renal handling of insulin. *J Clin Invest* 1967;46:911-9.
13. Rabkin R, Simon NM, Steiner S, Colwell JA. Effect of renal disease on renal uptake and excretion of insulin in man. *N Engl J Med* 1970;282:182-7.
14. Corvilain J, Brauman H, Delcroix C, et al. Labeled insulin catabolism in chronic renal failure and in the anephric state. *Diabetes* 1971;20:467-75.
15. Marks V, Teale JD. Hypoglycemia in the adult. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1993;7:705-29.
16. Gorden P, Hendricks CM, Kahn CR, Megyesi K, Roth J. Hypoglycemia associated with non-islet-cell tumor and insulin-like growth factors. *N Engl J Med* 1981;305:1452-5.
17. Grajower MM, Walter L, Albin J. Hypoglycemia in chronic hemodialysis patients - association with propranolol use. *Nephron* 1980;26:126-9.
18. Micossi P, Pontiroli AE, Baron SH, et al. Aspirin stimulates insulin and glucagon secretion and increases glucose tolerance in normal and diabetic subjects. *Diabetes* 1978;27:1196-204.
19. Arauz-Pacheco C, Ramirez LC, Rios JM, Raskin P. Hypoglycemia induced by angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients with non-insulin-dependent diabetes receiving sulfonylurea therapy. *Am J Med* 1990;89:811-3.