

Przypadek nawracającej hipoglikemii: kiedy myśleć w sposób nieschematyczny

Yogeswari Venugopal, MBBS, Shireene Vethakkan, MBBS, Sargunan Sockalingam, MBBS, Raja Jasmin, MBBS, Karen Choong, MD

Clinical Diabetes 2013;31(3):130-133

Opis przypadku

Siedemdziesięcioletnia kobieta, z pochodzenia Chinka, z autoimmunologicznym zapaleniem tarczycy typu Hashimoto oraz mieszaną chorobą tkanki łącznej (mixed connective tissue disease, MCTD) została skierowana na oddział diabetologiczny z powodu często nawracających epizodów hipoglikemii. Przed kilkoma tygodniami lekarz rodzinny rozpoznał u niej cukrzycę i włączył do jej leczenia metforminę z powodu objawów poliurii, polidypsji i przygodnej glikemii wynoszącej 468 mg/dl.

Początkowo uważano, że hiperglikemia jest wtórna do włączonych z powodu MCTD glikokortykosteroidów, których dawkę następnie stopniowo zwiększano. Po tygodniu od włączenia metforminy pacjentka zaobserwowała nasilające się epizody szybkiej niemiarowej czynności serca, zawrotów głowy i potów, które ustępowały po posiłku. Z tego powodu sama zdecydowała o odstawieniu metforminy.

Glikemia na czczo w pomiarach krwi kapilarnej z palca wynosiła u chorej 44-55 mg/dl. Hipoglikemia występowała mimo ciągłego spożywania zaplanowanych wcześniej posiłków. Co więcej, epizody hipoglikemii zaczęły występować częściej po zakończeniu przyjmowania doustnych preparatów hydrochlorochiny (przyjmowanej z powodu hiperpigmentacji skóry) oraz steroidów i nie ustępowały do czasu znalezienia pomocy medycznej.

W trakcie szpitalnej diagnostyki hipoglikemii wartości licznych pomiarów stężeń glukozy we krwi kapilarnej wahały się w granicach 32-65 mg/dl, a wyniki pomiarów w 2 godziny po posiłku wynosiły 47-61 mg/dl. Pomiarzy te były potwierdzone w badaniach laboratoryjnych wykonywanych w osoczu krwi. Wartość hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}) pacjentki wynosiła 5,7%. Z powodu częstych i przetrwałych epizodów

hipoglikemii chorea pozostawała na stałych wlewach z dekstrozy, doradzono jej także spożywanie częstych posiłków.

Ze względu na przewlekłe stosowanie steroidów w wywiadzie u chorej wykonano test stymulacji z ACTH w celu oceny rezerwy nadnerczowej, uzyskując wynik wskazujący na niedoczynność nadnerczy. Włączono suplementacyjne dawki hydrokortyzonu, 10 mg rano i 5 mg wieczorem. Mimo suplementacji glikokortykosteroidów, częstych posiłków i ciągłego wlewu 10% dekstrozy u chorej nadal utrzymywała się hipoglikemia.

Chora nigdy nie otrzymywała insuliny. W trakcie obserwacji w warunkach szpitalnych nie znaleziono także dowodów na podawanie insuliny egzogennej ani leków mogących wywoływać hipoglikemię. Wyniki badań przesiewowych krwi na obecność pochodnych sulfonilomocznika, biguanidów, analogów insuliny i przeciwciał przeciwinsulinowych były ujemne. Badania obrazowe jamy brzusznej i trzustki nie wykazały nieprawidłowości.

Wyniki 72-godzinnej próby głodowej wskazywały na hiperinsulinemię (tabela). Ze względu na hiperinsulinemię występowanie zaburzeń autoimmunologicznych, azjatyckie pochodzenie, a także ujemny wywiad dotyczący wcześniejszego stosowania insuliny przeprowadzono badania przesiewowe w kierunku przeciwciał insulinowych, żadnego jednak nie znaleziono. Następnie wykonano badania na obecność przeciwciał przeciw receptorowi insulinowemu, potwierdzając ich obecność.

U chorej rozpoznano zespół insulinooporności typu B, powrócono do prednizolonu w dawce 20 mg/24 h oraz włączono terapię immunosupresyjną (azatiopryna 25 mg/24 h), co spowodowało redukcję epizodów hipoglikemii. Obecnie w trakcie leczenia doustnymi preparatami prednizolonu i azatiopryny w dawce 100 mg na dobę u chorej objawy ustąpiły.

Pytania

1. Jakie są przyczyny utrzymującej się hipoglikemii i kiedy należy uruchomić nieschematyczne myślenie w celu ustalenia prawidłowego rozpoznania?
2. Jakie objawy występują zwykle u chorych z insulinoopornością typu B?

Yogeswari Venugopal, MBBS, jest endokrynologiem, Shireene Vethakkan, MBBS, jest starszym wykładowcą, a Karen Choong, MD, jest adiunktem w Department of Endocrinology, Diabetes, and Metabolism; Sargunan Sockalingam, MBBS, jest adiunktem, a Raja Jasmin, MBBS, jest wykładowcą medycyną w Department of Rheumatology, University of Malaya w Kuala Lumpur w Malezji.

TABELA. Wyniki badań surowicy pacjentki po 72-godzinnej próbie głodowej*

Parametry surowicy	Wartości prawidłowe	Wyniki pacjentki
Glukoza (mg/dl)	70-110	19,8
Insulina (μ J./ml)	3,0-25,0	118,5
Peptyd C (ng/ml)	0,9-4,0	1,8
Proinsulina (μ J./ml)	Na czczo <0,7	2,1
Adiponektyna (μ g/ml)	8,3-13,9	56
Przeciwciała przeciw receptorowi insulinowemu	–	Obecne
Przeciwciała przeciwinulinowe	–	Nieobecne
Analogi insuliny	–	Nieobecne

*Wyniki wykazały hiperinsulinemię i zwiększone stężenie peptydu C, a także adiponektyny przy stężeniu glukozy w zakresie hipoglikemii. W surowicy pacjentki występowały przeciwciała przeciw receptorowi insulinowemu. Nie było dowodów na obecność analogów insuliny ani przeciwciał przeciwinulinowych w krążeniu.

3. Co leży u podstaw patofizjologicznych insulinooporności typu B?
4. Jakie istnieją opcje lecznicze dla tego zespołu?

Komentarz

Zespoły autoimmunologiczne są rzadkimi przyczynami hipoglikemii. Interpretacja standardowych testów stosowanych w diagnostyce hipoglikemii może być myląca w przypadku tych pacjentów. Insulinooporność typu B należy podejrzewać w przypadku współistnienia schorzeń reumatologicznych lub jakichkolwiek chorób autoimmunologicznych, takich jak twardzina układowa, toczeń rumieniowaty układowy, zapalenie tarczycy typu Hashimoto lub autoimmunologiczna trombocytopenia.¹ W przypadku insulinooporności typu B występują poliklonalne immunoglobuliny G – przeciwciała skierowane przeciw receptorowi dla insuliny, czego skutkiem jest hiperglikemia, hipoglikemia lub oba te stany.

W serii przypadków opisujących ogólne cechy i przebieg naturalny insulinooporności typu B 24 chorych obserwowanych w National Institutes of Health przez 28 lat,² wykazano, że najczęstszą chorobą reumatologiczną związaną z insulinoopornością typu B jest toczeń. U większości chorych występowały także cechy odpowiadające rogowaceni ciemnemu z zajęciem skóry wokół oczu i ust, hiperandrogenizm i powiększenie jajników.

Najczęstszy wczesny objaw kliniczny insulinooporności typu B stanowi oporna i przetrwała hiperglikemia wymagająca stosowania dużych dawek insuliny. U chorych mogą także występować objawy aktywnych chorób autoimmunologicznych, które pojawiają się jednocześnie lub poprzedzają pojawienie się insulinooporności typu B.² U chorych może występować hipoglikemia na czczo (z towarzyszącą hiperglikemią po posiłku lub bez) lub hipoglikemia występująca w przebiegu choroby nawet po okresie hiperglikemii i cukrzyicy.^{1,3,4} Izolowana hipoglikemia, tak jak w opisanym przypadku, należy do znacznie rzadszych przypadków.² Z tego względu przebieg kliniczny insulinooporności typu B, z epizodami hiper- i hipoglikemii, sprawia, że leczenie tych pacjentów staje się szczególnym wyzwaniem.

Pozostaje niejasne, czy pojedynczy epizod udokumentowanej hiperglikemii może być związany z rozpoznaną

insulinoopornością typu B. W naszej opinii jest to mało prawdopodobne, ponieważ większość przypadków hiperglikemii w insulinooporności typu B jest opornych na leczenie i faza hiperglikemii trwa znacznie dłużej.

Obecność przeciwciał przeciw receptorowi dla insuliny stanowi wskaźnik diagnostyczny zespołu insulinooporności typu B. Wydaje się, że stężenia tych przeciwciał wzrastają proporcjonalnie do ciężkości insulinooporności.^{3,4} Przeciwciała przeciw receptorowi dla insuliny mogą wystąpić na skutek utraty tolerancji immunologicznej lub być skutkiem odpowiedzi immunologicznej na egzogeny antygen i produkcję przeciwciał w mechanizmie mimikry antygenowej.⁴

Chociaż patogenezą insulinooporności typu B pozostaje w dużej mierze niesprecyzowana, uważa się, że obecność przeciwciał przeciw receptorowi insulinowemu prowadzi do insulinooporności przez zaburzenie wiązania insuliny z receptorem.³ W zależności od stężenia przeciwciał insuliny może powstać obraz kliniczny opornej na leczenie hiperglikemii lub hipoglikemii, lub też wahania między tymi dwoma stanami. Postuluje się, że przy dużych stężeniach przeciwciała przeciw receptorowi dla insuliny zaczynają działać antagonistycznie w stosunku do receptora insulinowego i w sposób przestrzenny hamują wiązanie insuliny. Skutkiem tego jest hamowanie fizjologicznego transportu glukozy, zmniejszenie klirensu insuliny i duże stężenia insuliny w osoczu nieefektywne lub niewystarczająco efektywne w utrzymywaniu prawidłowych stężeń glukozy, czego skutkiem jest hiperglikemia.

W przypadku małych stężeń przeciwciał występujących spontanicznie lub z powodu działań medycznych, takich jak wymiana osocza lub stosowanie leków immunosupresyjnych, może dojść do rozwoju hipoglikemii na skutek aktywacji receptora insulinowego przez przeciwciała⁵ (np. przeciwciała te działają jako agonści receptora insulinowego). Badania *in vitro* próbek surowicy pobranych od pacjentów z insulinoopornością typu B wykazały, że przetrwała hipoglikemia jest wynikiem zwiększonego wiązania insuliny do receptora.⁶

Niektóre obserwacje laboratoryjne związane z zespołem insulinooporności typu B pozostają ze sobą w zgodzie. Hiperinsulinemia jest zjawiskiem zgodnym z tym rozpoznaniem.⁷ Prawdopodobny mechanizm hiperinsulinemii obejmuje nasilenie wydzielania insuliny w celu skompenso-

wania obwodowej insulinooporności, a w wielu przypadkach zmniejszenie klirensu insuliny.⁸ Nawet w przypadkach, gdy u chorych na insulinooporność typu B występuje hipoglikemia, zwykle obserwuje się hiperinsulinemię, która jest nieproporcjonalna do stopnia hipoglikemii. W przypadku rodzinnych form mutacji receptora insulinowego prowadzących do przewlekłej hipoglikemii, wykazano, że hiperinsulinemia obserwowana w warunkach hipoglikemii jest bardziej wynikiem upośledzenia metabolizmu insuliny niż nadmiernego jej wydzielania.⁸

Innym wskazaniem laboratoryjnym, które może pomóc w ustaleniu rozpoznania, jest stosunek stężenia insuliny do stężenia peptydu C. W warunkach hipoglikemii w insulinooporności typu B występuje typowy wzrost tego stosunku o około 0,2-0,5.⁸ U opisanej chorej wykazano podwyższony stosunek insuliny do peptydu C wynoszący 1,3 (obliczenia wykonano w porównaniu molowym, stężenie insuliny 823 pmol/l, stężenie peptydu C 615 pmol/l). Mimo że dokładna przyczyna nie jest znana, prawdopodobnym wytłumaczeniem tej obserwacji może być połączenie insulinooporności i upośledzonej degradacji insuliny oraz zmniejszenie klirensu insuliny. Co więcej, nie można wykluczyć także komponentu związanego z nasilonym wydzielaniem insuliny.

Pojawiły się także doniesienia o paradoksalnym zwiększeniu stężenia adiponektyny w insulinooporności typu B. Adiponektyna jest białkiem wytwarzanym w tkance tłuszczowej, a jej stężenie w przebiegu insulinooporności jest zwykle małe. Zwiększenie stężenia adiponektyny w przypadku insulinooporności typu B wydaje się wynikiem bezpośredniego wpływu na adipocyty, utraty funkcji receptorów insulinowych lub utraty aktywności insuliny w tkance tłuszczowej.⁹ Stężenia adiponektyny okazały się całkiem przydatne w rozpoznawaniu dysfunkcji receptora insulinowego u pacjentów z insulinoopornością typu B. Stężenie wynoszące 7 mg/l posiada 97% dodatnią wartość predykcyjną, a wartość 5 mg/l – 97% ujemną wartość predykcyjną.¹⁰

Inne wyniki laboratoryjne związane z insulinoopornością typu B obejmują zwiększone stężenie białek regulowanych przez insulinę, białek wiążących hormony płciowe, białka wiążącego insulinopodobny czynnik wzrostu I oraz zmniejszone stężenie triglicerydów.² W odróżnieniu do innych typów insulinooporności, w których występuje hipertriglicerydemia, stężenie triglicerydów u chorych z insulinoopornością typu B jest niezwykle małe.

Leczenie insulinooporności typu B koncentruje się na zmniejszeniu stężenia krążących przeciwciał. W celu próby odwrócenia hipoglikemii zwykle stosowane są duże dawki glikokortykosteroidów.¹⁰⁻¹² Obecne strategie terapeutyczne obejmują różne środki immunosupresyjne, dożylnie wlewy immunoglobulin lub wymianę osocza; optymalny schemat lub połączenie różnych schematów terapeutycznych nie zostały jednak ustalone. Często stosowane jest połączenie steroidów i leków immunomodulujących. Jedno z takich połączeń obejmuje duże dawki steroidów i azatioprynę,¹³ schemat, który był skuteczny u tej pacjentki. W niedawnym doniesieniu jednoczesne stosowanie rytuksymabu, cyklofosfamidu i pulsów z glikokortykosteroidów zaowocowało uzyskaniem remisji choroby.¹⁴

Wskazówki kliniczne

- U chorych z hipoglikemią występującą z hiperinsulinemią, szczególnie przy współistnieniu choroby autoimmunologicznej lub reumatologicznej, należy rozważyć rozpoznanie zespołu insulinooporności typu B.
- W tym zespole obecne są przeciwciała przeciw receptorowi dla insuliny. U chorych mogą występować epizody hiperglikemii lub hipoglikemii, lub też wahania między tymi stanami w zależności od stężenia przeciwciał.
- Chociaż jest to rzadkie schorzenie, wiedza na temat wystąpienia insulinooporności typu B jest kluczowa dla wdrożenia prawidłowego postępowania, ponieważ leczenie zazwyczaj obejmuje złożoną immunosupresję, której celem są patogeniczne przeciwciała oraz zapobieganie niepotrzebnym procedurom inwazyjnym.

Copyright 2013 American Diabetes Association. From *Clinical Diabetes*, Vol. 31, No. 3, 2013, p. 130. A case of persistent hypoglycemia: when to think outside the box. Reprinted with permission from The American Diabetes Association.

Piśmiennictwo

1. Kahn CR, Flier JS, Bar RS, Archer JA, Gorden P, Martin MM, Roth J: The syndromes of insulin resistance and acanthosis nigricans: insulin-receptor disorders in man. *N Engl J Med* 294:739–745, 1976
2. Arioglu E, Andewelt A, Diabo C, Bell M, Taylor SI, Gorden P: Clinical course of the syndrome of autoantibodies to the insulin receptor (type B insulin resistance): a 28-year perspective. *Medicine (Baltimore)* 81:87–100, 2002
3. Mantzoros CS, Flier JS: Insulin resistance: the clinical spectrum. In *Advances in Endocrinology and Metabolism*. Vol. 6. Mazzaferri E, Ed. St. Louis, Mo., Mosby Year Book, 1995, p. 193–232
4. Taylor SI, Grunberger G, Marcus-Samuels B, Underhill LH, Dons RF, Ryan J, Roddam RF, Rupe CE, Gorden P: Hypoglycemia associated with antibodies to the insulin receptor. *N Engl J Med* 307:1422–1426, 1982
5. Lupsa BC, Chong AY, Cochran EK, Soos MA, Semple RK, Gorden P: Autoimmune forms of hypoglycemia. *Medicine (Baltimore)* 88:141–153, 2009
6. Di Paolo S, Giorgino R: Insulin resistance and hypoglycemia in a patient with systemic lupus erythematosus: description of antiinsulin receptor antibodies that enhance insulin binding and inhibit insulin action. *J Clin Endocrinol Metab* 73:650–657, 1991
7. Moller DE, Flier JS: Insulin resistance: mechanisms, syndromes, and implications. *N Engl J Med* 325:938–948, 1991
8. Hojlund K, Hansen T, Lajer M, Henriksen JE, Levin K, Lindholm J, Pedersen O, Beck-Nielsen H: A novel syndrome of autosomal-dominant hyperinsulinemic hypoglycemia linked to a mutation in the human insulin receptor gene. *Diabetes* 53:1592–1598, 2004
9. Semple RK, Halberg NH, Burling K, Soos MA, Schraw T, Luan J, Cochran EK, Dunger DB, Wareham NJ, Scherer PE, Gorden P, O'Rahilly S: Paradoxical elevation of high-molecular weight adiponectin in acquired extreme insulin resistance due to insulin receptor antibodies. *Diabetes* 56:1712–1717, 2007
10. Semple RK, Cochran EK, Soos MA, Burling KA, Savage DB, Gorden P, O'Rahilly S: Plasma adiponectin as a marker of insulin receptor dysfunction: clinical utility in severe insulin resistance. *Diabetes Care* 31:977–979, 2008
11. Sato N, Ohsawa I, Takagi M, Gohda T, Horikoshi S, Shirato I, Yamaguchi Y, Tomino Y: Type B insulin resistance syndrome with systemic lupus erythematosus. *Clin Nephrol* 73:157–162, 2010
12. Nagayama Y, Morita H, Komukai D, Watanabe S, Yoshimura A: Type B insulin resistance syndrome induced by increased activity of systemic lupus erythematosus in a hemodialysis patient. *Clin Nephrol* 69:130–134, 2008
13. Chon S, Choi MC, Lee YJ, Hwang YC, Jeong IK, Oh S, Ahn KJ, Chung HY, Woo JT, Kim SW, Kim JW, Kim YS: Autoimmune hypoglycemia in a patient with characterization of insulin receptor autoantibodies. *Diabetes Metab J* 35:80–85, 2011
14. Malek R, Chong AY, Lupsa BC, Lungu AO, Cochran EK, Soos MA, Semple RK, Balow JE, Gorden P: Treatment of type B insulin resistance: a novel approach to reduce insulin receptor autoantibodies. *J Clin Endocrinol Metab* 95:3641–3647, 2010