

KATARZYNA ZATOŃSKA¹, MAREK BOLANOWSKI²

Hipoglikemia jako problem diagnostyczny

Hypoglycemia as a diagnostic problem

¹ Studium Medycyny Społecznej i Zdrowia Publicznego AM we Wrocławiu

² Katedra i Klinika Endokrynologii i Diabetologii AM we Wrocławiu

Streszczenie

Hipoglikemia jest zespołem klinicznym charakteryzującym się objawami zaburzonej homeostazy adrenergicznej i/lub neuroglikopenii. Podział hipoglikemii może być oparty na metabolizmie glukozy, mechanizmie patogenetycznym lub pogrupowany w jednostkach chorobowych. Najczęściej spotykany jest podział na hipoglikemię na czczo i po posiłku, z hiperinsulinemią (polekowa, guzy komórek β wysp trzustki, autoimmunologiczna, ektopowe wydzielanie insuliny); bez hiperinsulinemii (niewydolność wątroby, serca i nerek, posocznica, niedożywienie, niedobory hormonalne: kortyzolu, hormonu wzrostu, glukagonu, epinefryny, nadmierne spożywanie alkoholu, guzy pozatrzustkowe, choroby metaboliczne) oraz reaktywna hipoglikemia (idiopatyczna – czynnościowa, pokarmowa, wywołana leucyną, galaktozą lub fruktozą, wczesny okres cukrzycy). Przedstawiono współczesne możliwości diagnostyczne hipoglikemii (badania laboratoryjne i obrazowe). W dużej jednak części przypadków nie jest możliwe jednoznaczne ustalenie przyczyny hipoglikemii i wówczas zachodzi konieczność wielokrotnego powtarzania badań laboratoryjnych i obrazowych umożliwiających wykrycie pierwotnej przyczyny hipoglikemii, a następnie jej leczenie (*Adv. Clin. Exp. Med.*, 2003, 12, 3, 369–373).

Słowa kluczowe: hipoglikemia, diagnostyka, *insulinoma*.

Abstract

Hypoglycemia is a clinical syndrome with adrenergic homeostasis failure and/or neuroglycopenia. Hypoglycemia's classification may be based on the glucose metabolism, pathogenetic mechanism, or given in certain diseases. The most common classification is fasting and postprandial hypoglycemia, with hyperinsulinaemia (iatrogenic, pancreatic islets β cells tumors, autoimmunological, ectopic insulin secretion); without hyperinsulinaemia (hepatic, cardiac or renal failure, sepsis, undernutrition, hormonal deficiencies: cortisol, growth hormone, glucagon, epinephrine, ethanol overconsumption, extrapancreatic tumors, metabolic diseases) and reactive hypoglycemia (idiopathic – functional, alimentary, following leucine, galactose or fructose, diabetes mellitus onset). Modern diagnostic methods of hypoglycaemia (laboratory and visual) are discussed. In some cases the statement of hypoglycaemia cause is impossible. There is a need for repeated laboratory analyses and visualization in these patients in order to finding and then elimination of the primary source of hypoglycaemia (*Adv. Clin. Exp. Med.*, 2003, 12, 3, 369–373).

Key words: hypoglycemia, diagnostics, *insulinoma*.

Hipoglikemia jest zespołem klinicznym, który charakteryzuje się obecnością następujących objawów: zaburzonej homeostazy adrenergicznej i/lub neuroglikopenii, obniżonego stężenia glukozy w osoczu $< 60 \text{ mg\%}$ na czczo lub $< 50 \text{ mg\%}$ w czasie doustnego testu obciążenia glukozą (DTOG) oraz ich ustąpienia po podaniu glukozy. Objawy te stanowią tzw. triadę Whipple'a, po raz pierwszy opisaną w 1935 r. [1–3].

Stwierdzenie jedynie objawów klinicznych nie upoważnia do rozpoznania hipoglikemii, ponieważ mogą one wynikać z nieswoistego wzrostu napięcia układu adrenergicznego. Izolowane niskie stężenie glukozy we krwi również nie jest równoznaczny z rozpoznaniem hipoglikemii [3]. Dlatego trudno jednoznacznie przyjąć przedstawione wyżej wartości stężenia glukozy, gdyż np. u chorych na cukrzycę (przyzwyczajonych do hi-

perglikemii) objawy hipoglikemii można obserwować przy znacznie wyższych wartościach, zwłaszcza po gwałtownych spadkach glikemii, np. w długotrwałej cukrzycy niewyrównanej. Niekiedy przy stężeniach glukozy poniżej 50 mg% również nie występują charakterystyczne objawy hipoglikemii. Pojawienie się objawów zależy od szybkości obniżania się stężenia glukozy, np. w wyniku gwałtownego uwolnienia insuliny przez guz trzustki. Płęć także ma znaczenie przy występowaniu objawów klinicznych. U zdrowych kobiet po 72-godzinnej głodówce stężenie glukozy jest o 10–15 mg% niższe niż u mężczyzn. Jest to spowodowane zmniejszonym uwalnianiem substratów do glukoneogenezy wynikającym z mniejszej masy mięśni u kobiet [3–4].

Klinicznie objawy hipoglikemii można podzielić na dwie kategorie: adrenergiczne oraz neuroglikopenię. Obie są uwarunkowane obniżonym stężeniem glukozy w ośrodkowym układzie nerwowym (o.u.n.). Mózg nie syntezuje i nie gromadzi glukozy, a inne substraty, które mogą być metabolizowane, np. ketony, mleczany, kwasy tłuszczowe i glicerol, nie przenikają w wystarczającym stopniu przez barierę krew-mózg; mechanizm ich powstawania jest jednak różny.

Objawy adrenergiczne zależą od sympatykomimetycznego pobudzenia wydzielania: epinefryny, norepinefryny, glukagonu, kortyzolu oraz hormonu wzrostu (GH), które podnoszą stężenie glukozy w odpowiedzi na hipoglikemię. Do objawów tych należą: potliwość, kołatania serca, głód, tachykardia, drżenie oraz niepokój. Neuroglikopenia jest spowodowana znacznie obniżonym stężeniem glukozy w samym o.u.n. i charakteryzuje się niezdolnością do koncentracji, splątaniem, niespójnością wypowiedzi, dziwacznym zachowaniem, drgawkami, omdleniem, śpiączką [4–6].

Stężenie glukozy $< 80 \text{ mg\%}$ ($4,6 \pm 0,2 \text{ mmol/l}$) powoduje zahamowanie wydzielania insuliny, stymulację wydzielania glukagonu, epinefryny, kortyzolu i hormonu wzrostu oraz aktywację układu współczulnego. Mechanizmy te działają na drodze bezpośredniej i pośredniej przez zwiększanie ilości substratów dla glukoneogenezy i jej pobudzania oraz zmniejszanie zużycia glukozy w tkankach obwodowych, zwłaszcza mięśniowej i tłuszczowej. Kontrregulacja rozpoczyna się przy stężeniu glukozy we krwi pomiędzy 65 a 75 mg%. W utrzymaniu prawidłowych stężeń glukozy we krwi współdziałają mechanizmy nerwowe i humoralne [7].

W literaturze występuje wiele podziałów hipoglikemii, które mogą być oparte na metabolizmie glukozy, mechanizmie patogenetycznym lub na jednostkach chorobowych. Najczęściej jest spotykany podział na hipoglikemię na czczo i po posiłku [8–12].

1. Hipoglikemia na czczo:

a) z hiperinsulinemią:

- polekowa, spowodowana przez: insulinę, pochodne sulfonilomocznika, pentamidyny, propranolol, rzadziej salicylany i sulfonamidy,
- wywołana przez guzy wywodzące się z komórek β wysp trzustki – gruczolak, rak, przerost wysp – *nesidioblastoma*,
- autoimmunologiczna hipoglikemia: obecne są przeciwciała przeciw insulinie (IAA), receptorowi insulinowemu, komórkom β (ICA),
- ektopowe wydzielanie insuliny;

b) bez hiperinsulinemii:

- ciężkie choroby: niewydolność wątroby, serca i nerek, posocznica, niedożywienie,
- niedobory hormonalne: kortyzolu, hormonu wzrostu, glukagonu, epinefryny,
- spożywanie alkoholu,
- guzy pozatrzustkowe,
- choroby metaboliczne – glikogenozy, niedobór enzymów glukoneogenezy;

2. Reaktywna hipoglikemia:

- a) idiopatyczna – czynnościowa,
- b) pokarmowa (po operacjach chirurgicznych żołądka i jelit),
- c) wywołana leucyną, galaktozą lub fruktozą,
- d) wczesny okres cukrzycy.

Najczęściej epizody hipoglikemii wywołują leki, szczególnie insulina, pochodne sulfonilomocznika oraz alkohol [3, 13].

Znaczny problem stanowi hipoglikemia u osób chorujących na cukrzycę typu 1., leczonych intensywną insulinoterapią. Badania kliniczne, takie jak Badania nad Kontrolą i Powikłaniami Cukrzycy (Diabetes Control and Complication Trial, DCCT) dowiodły, że intensywna terapia cukrzycy wiąże się z trzykrotnie większym ryzykiem wystąpienia incydentów hipoglikemii. U chorych z cukrzycą typu 2. hipoglikemia jest zjawiskiem rzadszym i mającym zwykle mniejsze nasilenie niż w cukrzycy typu 1 [14].

Inną częstą przyczyną jest alkohol. Etanol hamuje glukoneogenezę oraz odpowiedź kortyzolu i GH na hipoglikemię, opóźnia wydzielanie epinefryny, nie ma wpływu na sekrecję glukagonu. Alkohol indukuje hipoglikemię w ciągu 6–24 godz., u osób wyniszczonych lub głodujących przez 48–72 godz. Inne leki powodujące hipoglikemię to: salicylany w dawce 4–6 g/24 godz. (częściej u dzieci), pentamidyna, która toksycznie działa na komórki β , uwalniając insulinę. Na 128 pacjentów leczonych tym lekiem z powodu zapalenia płuc wywołanego *Pneumocystis carinii* 75 miało hipoglikemię. Pozostałe leki to m.in.: chinina, propra-

nolol, enalapryl, indometacyna, propoksyfen, fenyllobutazon, penicylamina, kolchicina, sulfipyrazon, kłofibrat, bezafibrat, chloramfenikol, ketokonazol, etionamid, haloperydol oraz inhibitory MAO [3, 15].

Choroby o bardzo ciężkim przebiegu mogą również doprowadzić do hipoglikemii, np. niewydolność wątroby. Wątroba jest głównym źródłem endogennej glukozy w wyniku glikogenolizy i glukoneogenezy. Hipoglikemia wątrobowa występuje, kiedy destrukcja wątroby jest nagła i masywna, np. w zapaleniu toksycznym wątroby. W chorobach układu krążenia, w stanach niedotlenienia zmniejsza się ilość substratów dla glukoneogenezy. W przebiegu niewydolności nerek również zostaje upośledzona glukoneogeneza. W posocznicy wzrasta utylizacja glukozy i podwyższa się stężenie TNF- α i IL-6, które stymulują glukagon i katecholaminy. U chorych na białaczkę następuje zwiększony obrót glukozy, co również może prowadzić do hipoglikemii (zwiększony metabolizm glukozy przez dużą liczbę leukocytów) [1, 3].

Hipoglikemię można obserwować także w przypadku guzów pozatrzustkowych, głównie dużych guzów mezenchymalnych, takich jak: włóknakiomęsak (*fibrosarcoma*), mięsak z mięśni prążkowanych (*rhabdomyosarcoma*), mięsak gładkokomórkowy (*leiomyosarcoma*), śródbłoniak (*mesothelioma*), nerwiakowłókniak (*neurofibroma*), z których więcej niż 1/3 to guzy pozaotrzewnowe, a 1/3 – brzuszne. Pozostałe są zlokalizowane w klatce piersiowej, rosną wolno, ale w większości są złośliwe. Przyczyną hipoglikemii bywają także guzy nabłonkowe: pierwotny rak wątroby (*hepatoma*), guzy kory nadnercza, rakowiak (umiejscowiony w jelicie, oskrzelach lub trzustce). Hipoglikemia rzadko występuje w przebiegu nerwiaka zarodkowego (*neuroblastoma*), nerwiaka przyzwojowego (*paranganglioma*) oraz guza chromochłonnego (*pheochromocytoma*) [16]. U ponad 25% ze 142 pacjentów z Hong-Kongu z pierwotnym rakiem wątroby wystąpiły incydenty hipoglikemii, a u 10% był to podstawowy objaw choroby [3].

Patogeneza hipoglikemii w guzach pozatrzustkowych jest złożona i wieloczynnikowa. Podstawowe znaczenie ma zwiększony obrót oraz nadprodukcja insulinopodobnego czynnika wzrostu II (IGF-II) szczególnie niekompletnej formy – big IGF-II, który działa bezpośrednio (ma powinowactwo do receptora insulinowego w wątrobie, mięśniach i adipocytach) i pośrednio przez hamowanie glukagonu i GH. Zahamowanie wydzielania GH (blokowanie receptorów dla IGF-I) obniża stężenie IGF-I, białka wiążącego IGF (IGFBP3) i białka labilnego w środowisku kwaśnym (ALP – acid-labile protein), co jest przydatne w diagnostyce incydentów hipoglikemii [16].

Autoimmunologiczna hipoglikemia występuje bardzo rzadko, po raz pierwszy została opisana w 1970 r. przez Hirata jako: insulin autoimmune syndrome (IAS), charakteryzujący się obecnością przeciwciał poliklonalnych przeciw insulinie w klasie IgG. Do tej pory zanotowano 244 przypadki IAS w Japonii, 29 przypadków u osób rasy kaukaskiej z Europy i USA. W 80% występuje wraz z innymi chorobami autoimmunologicznymi (chorobą Graves-Basedowa, reumatoidalnym zapaleniem stawów, toczniem trzewnym, autoimmunologicznym zapaleniem naczyń). U 96% pacjentów z Japonii chorujących na IAS stwierdzono układ zgodności tkankowej DR4. Mogą również pojawić się przeciwciała przeciwko receptorowi insuliny, częściej są związane z toczniem rumieniowatym, zespołem Sjögrena i rogowaceniem ciemnym naskórka (*acanthosis nigricans*). Trzecią grupę przeciwciał stanowią przeciwciała przeciwko komórkom β wysp trzustki [17].

Najczęstszym guzem trzustki powodującym hipoglikemię jest wyspiak wywodzący się z komórek β -*insulinoma*. Jest drugim, po rakowiaku, najczęstszym guzem neuroendokrynnym przewodu pokarmowego i najczęstszym wyspiakiem; wyjątkowo występuje u dzieci i młodzieży. Częstość występowania *insulinoma* ocenia się 1/1mln na rok. Guzy są małe (średnica < 2 cm), najczęściej pojedyncze (80%), zwykle łagodne, w 10% są skojarzone z zespołem MEN-1 [18, 19]. Rozpoznanie *insulinoma* jest bardzo trudne, objawy kliniczne są mało swoiste, w 85% są to różnego rodzaju zaburzenia widzenia, poty, kołatanie serca, osłabienie, w 80% dziwaczne zachowanie, mogą pojawiać się halucynacje, w 53% utraty przytomności lub niepamięć wsteczna, a w 12% mogą wystąpić napady padaczkowe. Pacjent z tego rodzaju dolegliwościami może trafić do psychiatry bądź neurologa zanim zostanie postawione prawidłowe rozpoznanie. Kryteria biochemiczne są ściśle ustalone: glikemia na czczo < 45 mg%, stężenie insuliny > 6 μ j/ml, stężenie peptydu C > 0,2 nmol/l, stężenie proinsuliny > 20 pmol/l. W prawidłowych warunkach proinsulina stanowi mniej niż 25% całości immunoreaktywnej insuliny w surowicy. U ponad 85% pacjentów z *insulinoma* wartość ta przekracza 25%. Wysokie stężenie proinsuliny koreluje z obecnością *insulinoma*. Proporcja insuliny (μ j/ml) do glukozy (mg%) wynosi fizjologicznie < 0,25, zaś proporcja > 0,3 świadczy o hiperinsulinizmie. Aby ustalić rozpoznanie, często przeprowadza się próbę głodową. W czasie próby głodowej hipoglikemia najczęściej występuje w ciągu pierwszych 18 godz. U chorych, u których nie występują objawy należy przedłużyć próbę głodową do 72 godz., zwłaszcza u tych osób, u których trudno wykluczyć hipoglikemię reaktywną. Na

koniec próby należy wykonać oznaczenie ketonurii (insulina ma hamujący wpływ na lipolizę, dlatego jest mało prawdopodobne, żeby u chorego z ketonurią występował hiperinsulinizm) [20]. Po stwierdzeniu biochemicznych i klinicznych objawów *insulinoma* należy guz zlokalizować. Metody nieinwazyjne to przede wszystkim TK i USG, które osiągają czułość około 20–50%. Samo USG ma czułość 7–79%, a TK z kontrastem 79%, mniejszą przy guzach o średnicy < 2 cm. Dwufazowa spiralna TK osiąga czułość 100% przy wielkości guza > 0,8 cm. NMR daje 100% czułości przy dużych guzach, a 30% przy wielkości < 2 cm. Scyntygrafia receptorów somatostatyny (SRS) ma czułość 60% [21].

Do metod inwazyjnych zalicza się angiografię, której czułość wynosi około 72%, endoskopową ultrasonografię (EUS), której czułość osiąga 93% oraz najbardziej swoistą metodę dającą 100% czułości – cyfrową przepływową angiografię w połączeniu z wewnątrztrętniczą stymulacją wapnia (ASVS). Pobierana jest krew na oznaczenie stężenia insuliny z prawej żyły wątrobowej: 0' i po 3' od podania wapnia; kryterium rozpoznania jest dwukrotny wzrost stężenia insuliny [22–25].

Do częstych trudności diagnostycznych dochodzi w przypadku różnicowania *insulinoma* z hipoglikemią reaktywną, która występuje najczęściej około 4 godz. po posiłku. Do hipoglikemii reaktywnej mogą prowadzić różnego rodzaju zaburzenia, takie jak: nietolerancja fruktozy, galaktozemia, rozpoznawane wcześniej w dzieciństwie. U osób dorosłych po zabiegach operacyjnych (przede wszystkim po usunięciu żołądka) objawy hipoglikemii pojawiają się 1,5–3 godz. po spożyciu pokarmu i należy je odróżnić od zespołu podkradania (dumping syndrome), mdłości, pełności, osłabienia, które pojawiają się do 1 godz. po posiłku oraz od najrzadziej spotykanej hipoglikemii czynnościowej [7].

Wielu chorych samodzielnie stawia sobie rozpoznanie hipoglikemii, odnosząc do niej objawy napięcia układu współczulnego, zmęczenie fizyczne i psychiczne, które mogą ustępować po posiłku lub napoju obfitym w glukozę. Trudno również oprzeć się na interpretacji DTOG. U przynajmniej 24% zdrowych osób w ciągu 2. pierwszych godzin testu glikemia spada < 60 mg%, a u 5% < 50 mg%, bez wystąpienia objawów klinicznych [3, 7]. W badaniu 650 osób, które nie miały objawów ani przed DTOG, ani w czasie jego wykonywania u 2,5% stwierdzono

stężenie glukozy < 40 mg%, u 5% < 43 mg%, u 10% < 47 mg% a u 25% < 54 mg% [8].

Patogeneza hipoglikemii reaktywnej nie jest znana. Nie ma dowodów na wzrost wydzielania insuliny. Podawano jedynie zwiększenie czułości na działanie insuliny i receptorów insulinowych. Sugeruje się również możliwość defektu odpowiedzi glukagonu. Jest to najrzadsza postać hipoglikemii [26].

Ze względu na wieloczynnikowe podłoże oraz bardzo mało swoiste objawy hipoglikemia sprawia duże trudności diagnostyczne. W pierwszej kolejności należy wykluczyć leki powodujące hipoglikemię i możliwość kojarzenia ich z alkoholem, następnie kilkakrotnie trzeba oznaczyć na czczo glikemię i insulinę oraz przeprowadzić 24–72-godzinny test głodowy z pobraniem krwi na oznaczenie stężenia glukozy i insuliny co 2–3 godziny i na początku objawów hipoglikemii. W miarę możliwości należy oznaczyć stężenie peptydu C oraz proinsuliny.

Niektórzy autorzy zalecają wykonanie dożylnego testu tolbutaminowego i określenie stężenia przeciwciał przeciwinulinowych przy podejrzeniu hipoglikemii autoimmunologicznej. W przypadku hipoglikemii na czczo bez hiperinsulinemii wskazane jest wykonanie testu glukagonowego (test rezerwy wątrobowej) po podaniu 1 mg glukagonu dożylnie. Pobiera się krew na glukozę i insulinę w 0, 5., 10., 20., 30., 60. i 120. minucie. U osób zdrowych w 5. lub 10. minucie następuje wzrost stężenia insuliny o 25–100 µj/ml. Stężenie glukozy w 15–30 minucie wzrasta o 30–80% wartości na czczo i powraca do wartości wyjściowych w 2–3 godz. później. U osób z uszkodzeniem miększu wątroby, niedoczynnością kory nadnerczy i niedoborami enzymatycznymi (dotyczącymi glikogenolizy) nie występuje zwiększenie stężenia glukozy [3, 8]. Po wykluczeniu innych przyczyn i podejrzeniu hipoglikemii czynnościowej wskazane jest wykonanie 5-godzinnego testu doustnego obciążenia glukozą z jednoczesnym oznaczaniem stężenia glukozy i insuliny, a najlepiej przeprowadzenie tzw. testu śniadaniowego, który zawierałby poszczególne składniki pokarmowe, a nie jedynie węglowodany [26].

W dużej części przypadków nie jest możliwe jednoznaczne ustalenie przyczyny hipoglikemii i wówczas zachodzi konieczność wielokrotnego powtarzania badań laboratoryjnych i obrazowych umożliwiających wykrycie pierwotnej przyczyny hipoglikemii, a następnie jej zniesienie.

Piśmiennictwo

- [1] Service F. J.: Classification of hypoglycemic disorders. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 1999, 28, 501–517.
- [2] Delcore R., Friesen S. R.: Gastrointestinal neuroendocrine tumors. *J. Am. Coll. Surg.* 1994, 178, 187–211.
- [3] Cryer P. E., Polonsky K. S.: Glucose homeostasis and hypoglycemia, In: *Williams Textbook of Endocrinology*. W. B. Saunders 1998, 939–963.
- [4] Loba J., Czupryniak L.: Nieświadomość hipoglikemii – istotny czynnik warunkujący stosowanie intensywnej insulinoterapii. *Diabetol. Pol.* 1995, 2, 225–230.
- [5] Szelachowska M.: Wpływ blokady beta-adrenergicznej na homeostazę glukozy w hipoglikemii poinsulinowej w warunkach fizjologicznych w cukrzycy. *Pol. Tyg. Lek.* 1990, 45, 397–400.
- [6] Kanc K., Janssen M. M. J., Keulen E. T. P., Jacobs M. A. J. M., Popp-Snijders C., Snoek F. J., Heine R. J.: Substitution of night-time continuous subcutaneous insulin infusion therapy for bedtime NPH insulin in a multiple injection regimen improves counterregulatory hormonal responses and warning symptoms of hypoglycaemia in IDDM. *Diabetologia* 1998, 41, 322–329.
- [7] Davis M. R., Shamoon D.: Counterregulatory adaptation to recurrent hypoglycaemia in normal humans. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1991, 73, 995–1001.
- [8] Burch W. M.: Hipoglikemia. W: *Endokrynologia*. Urban & Partner, Wrocław 1996, 65–72.
- [9] Virally M. L., Guillausseau P. J.: Hypoglycemia in adults. *Diabetes Metab.* 1999, 25, 477–490.
- [10] Brun J. F., Fedou C., Mercier J.: Postprandial reactive hypoglycemia. *Diabetes Metab.* 2000, 26, 337–351.
- [11] Redmon J. B., Nuttall F. Q.: Autoimmune hypoglycemia. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 1999, 28, 603–618.
- [12] Lteif A. N., Schwenk W. F.: Hypoglycemia in infants and children. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 1999, 28, 619–620.
- [13] Kasperska-Czyżyk T.: Hipoglikemia w cukrzycy typu 2. *Forum Diabetologiczne* 2001 (1/3), 4–7.
- [14] The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effects of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 1993, 329, 304–309.
- [15] Hirshberg B., Skarulis M. C., Pucino F., Csako G., Brennan R., Gorden P.: Repaglinide-induced factitious hypoglycemia. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001, 86, 475–477.
- [16] Le Roith D.: Tumor-induced hypoglycemia. *N. Engl. J. Med.* 1999, 341, 757–758.
- [17] Redmon J. B., Nuttall F. Q.: Autoimmune hypoglycemia. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 1999, 28, 603–618.
- [18] Norton G. A.: Neuroendocrine tumors of the pancreas and duodenum. *Curr. Probl. Surg.* 1994, 31, 89–156.
- [19] Brandi M. L., Gagel R. F., Angeli A., Bilezikian J. P., Beck-Peccoz P., Bordi C., Conte-Devolx B., Falchetti A., Gheri R. G., Libroia A., Lips C. J. M., Lombardi G., Mannelli M., Pacini F., Ponder B. A. J., Raue F., Skogseid B., Tamburrano G., Thakker R. V., Thompson N. W., Tomassetti P., Tonelli F., Wells S. A., Marx S. J.: Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001, 86, 5658–5671.
- [20] Hirshberg B., Livi A., Bartlett S., Libutti K., Alexander H. R., Doppman J. L., Skarulis M. C., Gorden P.: Forty-eight-hour fast: the diagnostic test for *insulinoma*. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000, 86, 3222–3226.
- [21] Tso A. W. K., Lam K. S. L.: *Insulinoma*. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes* 2000, 7, 83–88.
- [22] Krassowski J., Tołoczko T., Jeske W.: Zespół *insulinoma* – problemy diagnostyczne i terapeutyczne u 50 pacjentów. *Diabetol. Pol.* 1999, 6, 141–147.
- [23] Lamberts S. W. J., Bakker W. H., Reubi J. C., Krenning E. P.: Somatostatin-receptor imaging in the localization of endocrine tumors. *N. Engl. J. Med.* 1990, 323, 1246–1249.
- [24] Angeli E., Vanzulli A., Castrucci M., Venturini M., Sironi S., Zerbi A.: Value of abdominal sonography and MR imaging at 0.5 in preoperative detection of pancreatic *insulinoma*: a comparison with dynamic CT and angiography. *Abdom. Imaging* 1997, 22, 295–303.
- [25] Kuzin N. M., Egorov A. V., Kondrashin S. A., Lotov A. N., Kuznetsov N. S., Majorowa J. B.: Preoperative and intraoperative topographic diagnosis of *insulinomas*. *World J. Surg.* 1998, 22, 593–598.
- [26] Brun J. F., Fedou C., Mercier J.: Postprandial reactive hypoglycemia. *Diabetes & Metabolism* 2000, 26, 337–351.

Adres do korespondencji:

Marek Bolanowski
Katedra i Klinika Endokrynologii i Diabetologii AM
Wybrzeże L. Pasteura 4
50-367 Wrocław
bolan@endo.am.wroc.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 2.04.2002 r.
Po recenzji: 29.07.2002 r.
Zaakceptowano do druku: 11.09.2002 r.

Received: 2.04.2002
Revised: 29.07.2002
Accepted: 11.09.2002