

თომაძე გ.¹, რეკორდარე ა.¹, მეგრელაძე ა.¹, აზმაიფარაშვილი გ.¹, გოლეთიანი მ.², დანელია გ.¹

არაინსულინომური გენეზის ჰიპოგლიკემიის იშვიათი შემთხვევა

თსსუ, ქირურგიის ¹2 დეპარტამენტი¹ შპს გადაუდებელი ქირურგიისა და ტრავმატოლოგიის ცენტრი¹

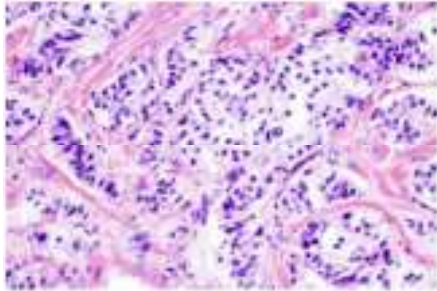
ჰიპოგლიკემია არის სიმპტომთა კომპლექსი, რომელიც გამოიხატება შიმშილის შეგრძნებით, ოფლიანობით, კანკალით, ტაქიკარდიით, თავის ტკივილით, საერთო სისუსტით, გლიკლემიის დაბალი მაჩვენებლით (< 50 მგ%). ჰიპოგლიკემიური მდგომარეობა შესაძლებელია სწრაფად გადავიდეს კომაში. მისი მიზეზი შეიძლება გახდეს: ანტიდიაბეტური წამლების გადაჭარბებული მიღება, ინსულინომა, თირკმლის ან ღვიძლის ზოგიერთი დაავადება, ჰიპოთიროიდიზმი, შიმშილი, ალკოჰოლი, მაღალი ფიზიკური დატვირთვა და სხვ. იგი კლინიკურად ჰგავს იდიოპათურ პოსტპრანდიალურ სინდრომს, მაგრამ მისგან განსხვავდება გლიკემიის დაბალი დონით (5,6,7,14).

ჰიპოგლიკემიის ერთ-ერთ მნიშვნელოვან მიზეზს წარმოადგენს ჰიპერინსულინიზმი, რომლის დროსაც მისი დონე უზმოზე 20 ηU/mL-ზე მაღალია (თუმცა ტიპი 2 შაქრიანი დიაბეტის დროს ინსულინრეზისტენტობის შემთხვევაში მისმა დონემ სისხლში შესაძლებელია 100 ηU/mL-ს გადააჭარბოს).

ჰიპერინსულინური ჰიპოგლიკემია შესაძლებელია გამოწვეული იყოს სხვადასხვა წარმოშობის ინსულინის სიჭარბით. მოზრდილებში მის უზშირს მიზეზად ინსულინის მაპროდუცირებელი სიმსივნე, ინსულინომა, შეიძლება მოგვევლინოს (12,13,14). ჰიპერინსულინიზმზე ეჭვი იბადება მაშინ, როცა 50 მგ% გლიკემიის დროს ინსულინემიის მაჩვენებელი 3 ηU/mL-ზე მაღალია. ჰიპერინსულინიზმის ამ ფორმის მკურნალობა მის სიმწვავესა და გამომწვევ მიზეზზეა დამოკიდებული და შეიძლება გულისხობდეს ქირურგიულ ჩარევას (ინსულინის ჭარბად მაპროდუცირებელი მიზეზის მოკვეთას (5,8,9,10) ან კონსერვატულ მკურნალობას (დიაზოხიდე ან ოცტრეოტიდეს მიწოდება, რაც ამცირებს ინსულინის სეკრეციას). ინსულინომა წარმოადგენს ნეიროენდოკრინული სიმსივნეების იშვიათ ფორმას, რომელიც წარმოიშობა ლანგერჰანსის კუნძულების ბეტა უჯრედებისგან (სურათი №1).

მათი უმრავლესობა კეთილთვისებიანია, რამეთუ იზრდება პანკრეასის ფარგლებში, თუმცა, სხვადასხვა ავტორთა მონაცემებით, 5-30%-ში შესაძლებელია განიცადოს მეტასტაზირება. მისი 99% პანკრეასში მდებარეობს და 2 სმ-ზე ნაკლები ზომისაა.

ჰიპერსინსულინური პანკრეატოგენული ჰიპოგლიკემია შესაძლებელია იყოს არაინსულინომური გენეზის. აღნიშნული უფრო მეტი იშვიათობაა კლინიკურ პრაქტიკაში. ასეთ პაციენტებს უზშირესად აქვთ პოსტპრანდიალური ჰიპოგლიკემია ბეტა უჯრედების ჰიპერტროფიით, რაც განასხვავებთ მას ინსულინომისაგან (1,2,4). სწორედ მსგავსი შემთხვევის პრეზენტაცია არის წარმოადგენილი სტატიის მიზანი.



სურათი №1 ინსულინომა

პაციენტი ქალი, კ.ხ., 51 წლის, მომართა ჩვენს კლინიკას გეგმური ოპერაციული მკურნალობის მიზნით, ინსულინომის დიაგნოზით 2017 წლის 5 მარტს, ჩივილებით ჰიპოგლიკემიის ეპიზოდებზე, რომელიც უფრო ხშირად ვითარდებოდა დილის საათებში და გამოიხატებოდა შიმშილის შეგრძნებაში, ოფლიანობაში, კანკალში, საერთო სისუსტეში. ამ დროს გლიკემიის დონე უზმოზე 37 მგ%-ზე დაბალი იყო ხოლმე.

ორალურმა გლუკოზტოლერანტულმა ტესტმა (19.02.2016 წ.) აჩვენა, რომ გლიკემიის მაჩვენებელი ვენურ პლაზმაში იყო 37 მგ%. გლუკოზის მიღებიდან 1 საათში - 38,2 მგ%, 2 საათის შემდეგ - 42,2 მგ%, 3 საათის შემდეგ - 45,6 მგ%, 4 საათის შემდეგ - 42,2 მგ%.

ინსულინის რაოდენობის შესაფასებლად ჩვენს მიერ გამოკვლეული იქნა სისხლში C-პეპტიდის დონე. C-პეპტიდი მიიღება პროინსულინის ინსულინად და C-პეპტიდად გახლეჩის შედეგად. პროინსულინიდან წარმოქმნილი ინსულინისა და C-პეპტიდის დონე თანაბარია, შესაბამისად, მისი დონე შეესაბამება ინსულინის დონეს სისხლში. C-პეპტიდის დონე განისაზღვრა იმუნოქემილუმინესცენტური მეთოდით აპარატზე „TOSOH AIA-900“.

C პეპტიდი სისხლში (19.02.2016) უზმოზე იყო 0,78 (ნორმაა 1,1–3,3 ნგ/მლ), 1 საათის შემდეგ - 0,68, ხოლო 2 საათის შემდეგ - 0,71.

2016 წლის 8 თებერვალს ინტრავენური დინამიკური კონტრასტირებით ჩატარებულმა მუცლის ღრუს ორგანოების მაგნიტურ-რეზონანსულმა ტომოგრაფიამ გამოავლინა, რომ პანკრეასი ისახებოდა მთელ სიგრძეზე, კონტურები უსწორმასწორო, მკრთალი. განივი ზომები: კუდის - 1,9 სმ, სხეულის - 1,8 სმ, თავის - 3,52 სმ. თავის მიდამოში ვლინდებოდა მკრთალკონტურებიანი, 1,2 სმ-ის სუსტად ჰიპოინტენსიური სიგნალის მქონე უბანი, რომელიც ინტრავენური კონტრასტირებით სუსტად იწყებდა დაკონტრასტირებას არტერიულ ფაზაში და მცირედ მატულობდა

ვენურ ფაზაში. მოგვიანებით ფაზაში გამოსახულება იზოინტენსიური იყო პანკრეასის სიმკვრივის, რაც ნიშნავს, რომ მსუბუქად რჩება დაკონტრასტირებული. სხვა პათოლოგია არ გამოვლენილა. მიღებული იქნა დასკვნა, რომ კონტრასტირების ტიპით მეტად საფიქრებელი იყო ჰიპოვასკულური, კეთილთვისებიანი წარმონაქმნის არსებობა, რის დასაზუსტებლად საჭირო იყო დამატებითი კვლევა და დაკვირვება დინამიკაში.

2017 წლის 6 მარტს ჩატარებულმა კომპიუტერულმა ტომოგრაფიამ, პერორალური და ინტრავენური კონტრასტირებით, პანკრეასის კეროვანი დაზიანების ნიშნები არ გამოავლინა. გამოკვლევით, კუჭუკანა ჯირკვალი ისახებოდა მთელს სიგრძეზე, ზომები შეესაბამებოდა ნორმას. კონტურები მკაფიო, პარენქიმა ერთგვაროვანი. ჩატარებული დინამიკური ინტრავენური კონტრასტირებისას კეროვანი წარმონაქმნის მკაფიო დიფერენცირება არ ხდებოდა.

ამრიგად, კონტრასტირებით ჩატარებულმა კომპიუტერულმა ტომოგრაფიამ გამორიცხა ინსულინომის არსებობა. ყოველივე ზემოაღნიშნულის საფუძველზე დაისვა არაინსულინომური პანკრეატოგენური ჰიპოგლიკემიური სინდრომის დიაგნოზი და შემდგომი მკურნალობისათვის პაციენტი გაიგზავნა ენდოკრინოლოგებთან.

არაინსულინომური პანკრეატოგენული ჰიპოგლიკემიური სინდრომის ეპიდემიოლოგია არ არის სრულყოფილად შესწავლილი. მეიოს კლინიკის მონაცემებით, 1996-2004 წლებში დაფიქსირებულია ინსულინომით გამოწვეული ჰიპოგლიკემიის 118 შემთხვევა და არაინსულინომური გენეზის ჰიპოგლიკემიის 20 შემთხვევა. არაინსულინომური ჰიპოგლიკემიის გამო ნაოპერაციებ პაციენტთა პანკრეასის ჰისტოლოგიურმა შესწავლამ გამოავლინა ბეტა უჯრედების ჰიპერპლაზიით გამოწვეული ჰიპერფუნქცია.

Anlauf M. და თანაავტორთა მიერ (3) 2005 წელს აღწერილია ჰიპერინსულინომური ჰიპოგლიკემიის 15 შემთხვევა, რომელიც არ იყო გამოწვეული ინსულინომით და, რომლის შემთხვევაშიც, აღნიშნებოდა მომატებული ფუნქციის მქონე ბეტა უჯრედების ჰიპერტროფია.

Vanderveen KA და თანაავტორთა მიერ (4) აღწერილია არაინსულინომური ჰიპოგლიკემიის 75 შემთხვევა, როდესაც გაკეთდა პანკრეასის რეზექცია. 25% შემთხვევაში ვერანაირი დადებითი შედეგი ვერ იქნა მიღებული. 90%-ში ჰიპოგლიკემიის გამოვლინება განახლდა, თუმცა, უმრავლეს შემთხვევაში, ნაკლები სიმძაფრით.

Service FJ და თანაავტორებს (1) აღწერილი აქვთ 5 ჰიპერინსულინომური ჰიპოგლიკემიის 5 შემთხვევა, რომლის დროსაც ინსულინომა არ იქნა ნანახი. აღნიშნულ მდგომარეობას მათ უწოდეს დიფუზური ბეტაუჯრედოვანი ჰიპერფუნქციით გამოწვეული პოსტპრანდიული ჰიპოგლიკემიის სინდრომი.

ამრიგად, აუცილებელია გვახსოვდეს, რომ არსებობს ჰიპოგლიკემიის არაინსულინომური ფორმები; მცირე ზომის ინსულინომის საექვო შემთხვევებში საჭიროა დაკვირვება დინამიკაში, განმეორებითი კომპიუტერულ-ტომოგრაფიული კვლევა, რათა თავიდან ავიცილოთ არასაჭირო ქირურგიული ჩარევა.

ლიტერატურა:

1. Service FJ, Natt N, Thompson GB, Grant CS, van Heerden JA, Andrews JC, Lorenz E, Terzic A, Lloyd RV. Noninsulinoma pancreatogenous hypoglycemia: a novel syndrome of hyperinsulinemic hypoglycemia in adults independent of mutations in Kir6.2 and SUR1 genes. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(5):1582.
2. Thompson GB, Service FJ, Andrews JC, Lloyd RV, Natt N, van Heerden JA, Grant CS. Noninsulinoma pancreatogenous hypoglycemia syndrome: an update in 10 surgically treated patients. *Surgery.* 2000;128(6):937.
3. Anlauf M, Wieben D, Perren A, Sipos B, Komminoth P, Raffel A, Kruse ML, Fottner C, Knoefel WT, Mönig H, Heitz PU, Klöppel G. Persistent hyperinsulinemic hypoglycemia in 15 adults with diffuse nesidioblastosis: diagnostic criteria, incidence, and characterization of beta-cell changes. *Am J Surg Pathol.* 2005;29(4):524.
4. Vanderveen KA, Grant CS, Thompson GB, Farley DR, Richards ML, Vella A, Vollrath B, Service FJ. Outcomes and quality of life after partial pancreatectomy for noninsulinoma pancreatogenous hypoglycemia from diffuse islet cell disease. *Surgery.* 2010 Dec;148(6):1237-45;
5. Allen O. Whipple. The surgical therapy of hyperinsulinism. *J Internat Chir., 1938* 3:237-276
6. “Hypoglycemia”. *National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases.* October 2008. Retrieved 28 June 2015
7. Schrier, Robert W. (2007). *The internal medicine casebook real patients, real answers* (3rd ed.). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. p. 119.
8. Burns, WR; Edil, BH (March 2012). “Neuroendocrine pancreatic tumors: guidelines for management and update.”. *Current treatment options in oncology.* 13 (1): 24– 34.
9. MeSH website, tree at: “Pancreatic Neoplasms [C04.588.322.475]”, accessed 16 October 2014
10. Sotoudehmanesh R, Hedayat A, Shirazian N, Shahraeeni S, Ainechi S, Zeinali F, Kolahdoozan S (June 2007). “Endoscopic ultrasonography (EUS) in the localization of insulinoma”. *Endocrine.* 31 (3): 238–41.
11. “Genentech and Axel Ulrich clone the human insulin gene”. Tacomed.com. Retrieved 13 June 2017.

12. Larsen PR, Williams RL (2003). Williams textbook of endocrinology (10th ed.). Philadelphia: WB Saunders.

13. Doppman JL, Chang R, Fraker DL, et al. (Aug 1995). "Localization of insulinomas to regions of the pancreas by intra-arterial stimulation with calcium". *Annals of Internal Medicine*. **123** (4): 269–73.

14. Service FJ. *Insulinoma*. In: UpToDate, Rose, BD (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2005.

Case Report

Tomadze G.¹, Recordare A. ¹, Megreladze A. ¹, Azmaiparashvili G.¹, Goletiani M.² Danelia G.²

RARE CASE OF NONINSULINOMA PANCREATOGENOUS HYPOGLYCEMIA SYNDROME SURGERY DEPARTMENT N2, TBILISI STATE MEDICAL UNIVERSITY, TBILISI, GEORGIA¹ CENTER OF EMERGENCY SURGERY AND TRAUMATOLOGY ²;

The most common cause of persistent hyperinsulinemic hypoglycemia is insulinoma. But there is a unique group of patients with noninsulinoma hypoglycemia, situation very rare. Epidemiologic studies have not been conducted for Non Insulinoma Pancreatogenic Hypoglycemia Syndrome (NIPHS), but the condition appears to be much rare than hypoglycemia caused by insulinoma.

The aim of the study is to present rare case of Noninsulinoma pancreatogenous hypoglycemia syndrome. Patient, 51 years old white female, admitted to our clinic on March 5, 2017 for elective operative treatment for insulinoma with complaints on symptoms of insulinoma as defined by Whipple's triad: 1. hypoglycemia during fasting, 2. serum glucose level < 50 mg/dL at the time of symptom onset, and 3. relief of symptoms after administration of glucose. The patient had frequent episodes of fasting hypoglycemia (<40 mg%), anxiety, dizziness, heart palpitations, hunger, nervousness, shakiness, sweating, tremors.

Oral Glucose Tolerance Test (OGTT) revealed fasting glucose 37, glycemia after 1 h was 38,2, after 2 h – 42,2, after 3 h – 45,6 and after 4 h – 42,2.

C-peptide level, measured by chemiluminescence immunoassay on "TOSOH AIA-900" revealed fasting C-peptide 0,78 (normal value 1,1-3,3 ng/ml), after 1 h – 0,68 and after 2 h – 0,71.

MRI with IV contrasting revealed hypointensive signal locus 1,2 sm in diameter. Patient was under dynamic observation. CT angio, performed after 4 months revealed no pathology in the pancreas. Thus, C-peptide level excluded hyperinsulinism and CT angio excluded insulinoma. The diagnosis of non insulinoma pancreatogenic hypoglycemia was

made and patient was forwarded to endocrinologists for further conservative treatment. Presented case is interesting because of rarity.