

Elina Peltola, Päivi Hannula ja Pia Jaatinen

Diabetesta sairastamattoman aikuisen hypoglykemian syyt ja selvittely

Hypoglykemiaa pidetään merkittävänä, kun luotettavalla menetelmällä varmistetun laskimoveren plasman pienen glukoosipitoisuuden (alle 3,0 mmol/l) yhteydessä todetaan hypoglykemiaan sopivia oireita tai löydöksiä, jotka korjaantuvat glukoosipitoisuuden suurentuessa. Merkittävä hypoglykemia on harvinaista henkilöillä, joilla ei ole diabetesta, ja se liittyy useimmiten akuuttiin tai pitkäaikaiseen sairauteen, alkoholin käyttöön tai lääkitykseen. Ellei hypoglykemian syy ole ilmeinen, edetään jatkoselvittelyihin mahdollisen endogeenisen hyperinsulinismin tai harvinaisen perinnöllisen hypoglykemiaa aiheuttavan tilan toteamiseksi. Endogeenisen hyperinsulinismin syitä ovat insuliinia erittävä haimakasvain (insuliinooma), lihavuusleikkauksen jälkitila, muu haimaperäinen hypoglykemia ja autoimmuunihypoglykemia. Endogeenisen hyperinsulinismin diagnosointi perustuu pitkään paastokokeeseen glukoosi-, insuliini- ja C-peptidimittauksineen, tarvittaessa insuliini- ja insuliinireseptorivasta-aineiden määrittämiseen sekä haiman kuvantamiseen.

Hypoglykemialla tarkoitetaan pientä veren glukoosipitoisuutta (laskimonäytteessä plasman glukoosipitoisuus alle 3,0 mmol/l). Hypoglykemiaa pidetään merkittävänä, kun potilaalla on hypoglykemiaan sopivia oireita tai löydöksiä, oireiden aikana plasman glukoosipitoisuus on pieni ja oireet korjaantuvat glukoosipitoisuuden suurentuessa (niin sanottu Whipplen kolmikko) (1). Oireetomalta henkilöltä mitattu satunnainen hieman viitealueen alittava glukoosipitoisuus ei vaadi jatkotutkimuksia. Merkittävä hypoglykemia on harvinaista ilman lääkehoitoista diabetesta. Sen arvioitu yleisyys brittiläisessä aineistossa oli 36 tapausta 10 000 sairaalakäyntiä kohden, kun hypoglykemian rajana pidettiin arvoa 3,0 mmol/l (2).

Diabetesta sairastamattoman aikuisen hypoglykemia liittyy yleisimmin vaikeisiin pitkäaikaissairauksiin, akuutteihin kriittisiin sairauksiin, alkoholin käyttöön, lääkkeiden (väärin) käyttöön tai näiden yhteisvaikutuksiin (**TAULUKKO 1**) (1–4). Tyypillisesti potilaalla tunnustetaan yhtäaikaisesti monta mahdollista hypoglykemian aiheuttajaa (2). Aiemmin terveiden

henkilöiden hypoglykemian taustasyynä korostuu endogeeninen hyperinsulinismi, jonka aiheuttajana voi olla insuliinia erittävä haimakasvain eli insuliinooma, muu haimaperäinen hypoglykemia tai autoimmuunietiologia (1).

Glukoositasapainon säätely

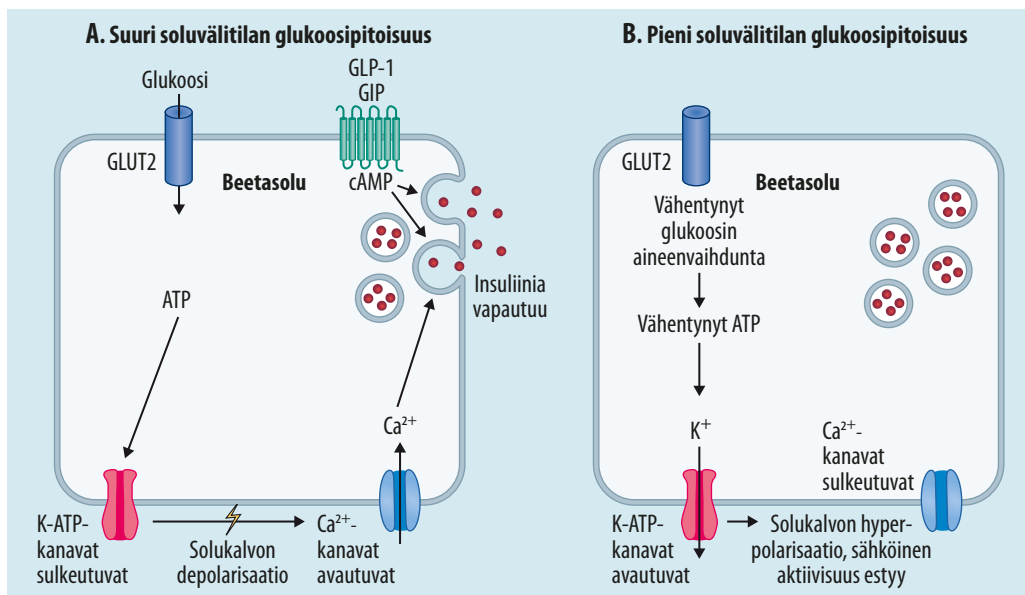
Haimasaarekkeiden (Langerhansin saarekkeiden) beetasolut ovat neuroendokriinisia soluja, jotka ovat erikoistuneet insuliinin valmistamiseen, varastoitumiseen ja erittämiseen. Insuliinin esiaste preproinsuliini muokkautuu beetasolun karkeassa solulimakalvostossa ja siihen liittyvisä ribosomeissa proinsuliiniksi, joka pakkautuu eritysrakkuloihin. Lähellä solukalvoa proinsuliini jakautuu insuliini- ja C-peptidimolekyyliksi (5).

Normaalisti plasman glukoosipitoisuus vaihtelee hyvin vähän, sillä beetasolujen insuliinin erityks säätyy tarkasti soluvälitilan glukoosipitoisuuden mukaan (**KUVA**) (5). Glukoosipitoisuuden suurentuessa aterian jälkeen verenkiertoon vapautuu insuliinia, joka edistää maksassa glukoosin varastoitumista glykogenipolysakkari-



TAULUKKO 1. Aikuisen hypoglykemian syyt (1).

| Sairas tai lääkitty potilas | |
|---|--|
| Lääkkeet | Ks. TAULUKKO 2 |
| Alkoholi | Estää glukoosin uudismuodostusta maksassa ja pitkään jatkuessaan altistaa hypoglykemialle, erityisesti huonon ravitsemustilan (glykogeenivarastojen vähyys) tai akuuttien sairauksien yhteydessä |
| Vaikeat sairaudet | Maksan, munuaisten tai sydämen vajaatoiminta, sepsis, vaikea aliravitsemus |
| Hypokortisolismi | Sisäsyntyinen tai glukokortikoidien aiheuttama |
| Muut kuin saarekesolukavaimet | Hodgkinin tauti, myelooma, isot mesenkymaaliset tai epiteliaaliset kasvaimet, maksa- tai lisämunuaisetäpesäkkeet |
| Lihavuusleikkauksen jälkitila | Voimakas inkretiini- ja insuliinivaste aterian jälkeen, haiman beetasolujen hypertrofia tai proliferaatio |
| Aiemmin terve potilas | |
| Endogeeninen hyperinsulinismi | Insulinooma tai proinsulinooma Insulinoomaan liittymätön haimaperäinen hypoglykemia Autoimmuunihypoglykemia (insuliinivaste-aine- tai tyypin B insuliiniresistenssioireyhtymä) |
| Harvinaiset geenivirheet tai synnynäiset aineenvaihdunnan häiriöt | Rasituksen laukaisema hyperinsulineeminen hypoglykemia Perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi Muut hypoglykemiaa aiheuttavat perinnölliset aineenvaihduntasairaudet |



KUVA. Insuliinierityksen säätely. A. Glukoosipitoisuuden suurentuessa aterian jälkeen aineenvaihdunta ohjautuu aerobiselle glykolyysireitille, mikä johtaa solunsisäisen adenosiinitrifosfaatin (ATP) pitoisuuden suurenemiseen ja sen seurauksena ATP-herkkien kaliumkanavien sulkeutumiseen, solukalvon depolarisaatioon, kalsiumin sisäänvirtaukseen ja insuliinin vapautumiseen solusta eksosytoosilla (38). Peptideitä, joilla on inkretiinivaikutus, kuten glukagoninkaltaista peptidiä 1 (GLP-1) ja mahan inhibitorista polypeptidiä (glukoosiriippuvainen insulintrooppinen polypeptidi, GIP), erittyy suolistosta ruokailun yhteydessä. Ne lisäävät beetasolujen insuliinieritystä sitoutumalla G-proteiinivälitteisiin reseptoreihinsa, mikä johtaa solunsisäisen syklistä adenosiinimonofosfaatin (cAMP) synteesiin. B. Veren glukoosipitoisuuden pienentyessä ATP-pitoisuus pienenee, ATP-herkät kaliumkanavat avautuvat ja kalsiumkanavat pysyvät kiinni. Plasman glukoosipitoisuuden pienentyessä arvoon 4,5 mmol/l beetasolujen insuliinieritys alkaa vähentyä selvästi, ja kun glukoosipitoisuus yhä pienenee arvoon 3,0 mmol/l tai pienemmäksi, insuliinieritys estyy käytännössä täysin (1,7).

GLUT2 = glukoosikuljettajaproteiini 2

deiksi sekä estää tehokkaasti glukoosin uudismuodostuksen ja glykokeenin hajoamisen (6). Insuliini lisää glukoosin käyttöä myös lihaksissa ja edistää glukoosin varastoitumista rasvakudoksessa triglyserideinä (6).

Glukoosipitoisuuden pienentyessä insuliinineritys alkaa vähentyä ja vastavaikuttajahormonien, erityisesti glukagonin ja adrenaliinin, erityis lisääntyy (1,7). Saarekkeiden alfasoluista erittyvä glukagoni lisää maksassa glykokeenin hajoamista ja glukoosin uudismuodostusta (6). Adrenaliinia erittyy lisämunuaisytimestä sympaattisen hermoston aktivoitumisen myötä. Glukagonin kaltaisten maksavaikutusten lisäksi adrenaliini vähentää glukoosin kulutusta lihaksissa ja lisää lipolyysiä rasvakudoksessa, jolloin verenkiertoon vapautuu lähtöaineita glukoosin uudismuodostusta varten. Hypoglykemian pitkittyessä myös kortisolin ja kasvuhormonin erityis lisääntyy, mutta niiden vaikutukset tulevat esiin vasta useiden tuntien viiveellä (1,6). Kun glukoosia ei ole saatavilla, vapaat rasvahapot tuottavat suuren osan elimistön energiantarpeesta ja rasvahappojen beetaoksidaation myötä ketoaineiden (asetoasettaati, beetahydroksibutyraatti ja asetoni) pitoisuudet suurenevat (6). Paastotilassa etenkin sydän, lihakset ja aivot voivat käyttää ketoaineita energianlähteenään.

Hypoglykemian oireet

Hypoglykemiaoireet johtuvat toisaalta autonomisen hermoston aktivoitumisesta (autonomiset oireet, kuten sydämentykytys, vapina, levottomuus, ärtyisyys, hikoilu ja nälän tunne) ja toisaalta keskushermoston glukoosivajeesta (neuroglykopeeniset oireet, kuten sekavuus, uneliaisuus, näköhäiriöt, päänsärky, huimaus, kouristukset, tajuttomuus- tai muistinmenetyiskohtaukset) (8). Autonomisia oireita voi esiintyä plasman glukoosipitoisuuden pienennyttyä alle arvon 3,8 mmol/l, kun taas neuroglykopeeniset oireet ilmaantuvat tyypillisesti vasta plasman glukoosipitoisuuden ollessa 3,0 mmol/l tai pienempi. Toistuvat hypoglykemiat voivat kuitenkin vaimentaa hypoglykemian laukaisemia autonomisia vasteita siten, että oireita aiheuttava glukoosipitoisuus pienenee (1).

Lääkkeisiin, alkoholin käyttöön ja sairauksiin liittyvä hypoglykemia

Diabeteslääkkeet ovat yleisin hypoglykemian aiheuttaja (1). Suurin hypoglykemiariski liittyy insuliiniin ja muihin antihyperglykeemisiin lääkkeisiin (erityisesti sulfonyyliureoihin ja glinideihin), joiden käyttö on suljettava pois diabetesta sairastamattomienkin hypoglykemian taustalta. Muiden lääkeaineiden osalta näyttö yhteydestä hypoglykemiaan on pääosin niukkaa (1,9). Näistä yleisimmin hypoglykemiaan on yhdistetty fluorokinolonit, pentamidiini, malarialääkkeet ja indometasiini (**TAULUKKO 2**) (9). Lääkkeisiin liittyvä hypoglykemia on yleisempää iäkkäillä ja munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavilla (2,9,10).

Alkoholin hypoglykemialle altistava vaikutus välittyy pääosin glukoosin uudismuodostuksen estymisen kautta. Altistavia tekijöitä ovat päiviä kestävä alkoholin käyttö yhdistyneenä huonoon ravitsemustilaan sekä muut samanaikaiset hypoglykemialle altistavat sairaudet ja lääkitykset (11). Alkoholin käyttöön liittyvän hypoglykemian yhteydessä plasman insuliini- ja C-peptidipitoisuudet ovat yleensä pienet ja beetahydroksibutyraatin pitoisuus suurentunut.

Vaikeaan aliravitsemustilaan ja vaikeisiin akuutteihin sairauksiin voi liittyä hypoglykemiaa. Aliravitsemus altistaa hypoglykemialle glukoosin uudismuodostuksen lähtöaineiden puutteen ja glykokeenivajeen vuoksi. Elimistön stressitila ja akuutit sairaudet aiheuttavat usein hyperglykemiaa, mutta esimerkiksi maksakirroosia sairastavilla maksan huonontunut glukoosiainenvaihdunta ja glykokeenivarastojen vähyys voivat johtaa paradoksaalisesti hypoglykemiaan vaikean akuutin sairauden ja bakteerimian yhteydessä (12).

Kriittisesti sairaiden spontaani hypoglykemia voi aiheutua muun muassa kiihtyneestä glukoosin kulutuksesta, tulehduksellisten sytokiinin vaikutuksesta tai tilanteeseen nähden riittämättömästä kortisolin erityksestä (13). Munuaisten vajaatoiminta altistaa hypoglykemialle muun muassa vähentyneen munuaisperäisen glukoosin uudismuodostuksen ja insuliinin puhdistuman myötä (14). Myös ai-

TAULUKKO 2. Muita kuin diabeteksen hoitoon tarkoitettuja hypoglykemiaa aiheuttavia lääkkeitä (1,9–11,39).

| Lääkeryhmä tai -aine | Tarkennus tai ehdotettu mekanismi hypoglykemian taustalla |
|--|--|
| Mikrobilääkkeet | |
| Fluorokinolonit | Lisäävät insuliinineritystä, mahdollisesti estämällä haiman beetasolujen ATP-herkkiä kaliumkanavia |
| Sulfonamidit | Muistuttavat rakenteellisesti sulfonyyliureoita ja lisäävät insuliinin vapautumista beetasoluista |
| Beetasalpaajat (epäselektiiviset kuten propranoloni, timololi; kardioselektiiviset kuten bisoprololi, metoprololi) | Estävät glukosin muodostusta maksassa ja glukagonin vapautumista haimassa sekä vaimentavat hypoglykemian laukaisemia sympaattisia vasteita Suurin riski liittyy epäselektiivisiin ja pitkävaikutteisiin beetasalpaajiin |
| Hydroksiklorokiini | Useita mahdollisia mekanismeja, voi lisätä insuliinineritystä ja tehostaa insuliinin vaikutusta kohdesoluissa |
| Malariaalääkkeet (kiniini, artemisiinijohdokset, klorokiini) | Suurin hypoglykemiariski liittyy kiniiniin, joka voi lisätä insuliinineritystä samalla kun loinen lisää glukosin kulutusta |
| Pentamidiini ja pentakarinaatti | Haittavaikutuksia, myös hypoglykemiaa, esiintyy harvoin inhalaatiohoidossa |
| Psykenlääkkeet (SSRI-lääkkeet, trisykliset masennuslääkkeet, venlafaksiini, psykoosilääkkeet) | SSRI-lääkkeet, trisykliset masennuslääkkeet ja venlafaksiini voivat parantaa insuliinierkkyyttä Fluoksetiini, sertraliini ja trisykliset masennuslääkkeet voivat aiheuttaa hypoglykemiaa hoitoannoksilla, sitalopraami ja venlafaksiini yliannoksina Haloperidoli, risperidoni ja ketiapiini voivat lisätä insuliinineritystä ja aiheuttaa hypoglykemiaa hoitoannoksilla |
| Rytmihäiriölääkkeet kuten ryhmän 1A disopyramidi | Voivat lisätä beetasolujen insuliinineritystä |
| Tramadoli | Voi lisätä insuliinin vapautumista ja parantaa maksan insuliinierkkyyttä |
| Tulehduskivulälääkkeet (salisylaatit, indometasiini) | Voivat lisätä insuliinineritystä, parantaa insuliinierkkyyttä ja aiheuttaa hypoglykemiaa etenkin yliannoksina |
| Muita lääkkeitä, joiden yhteydessä on kuvattu hypoglykemiaa (tapausselostuksia) | ACE:n estäjät (mm. ramipriili, kaptopriili) Parasetamoli (yliannoksina) Somatostatiinanalogit |

ACE = angiotensiinikonvertaasi, ATP = adenosinotri-fosfaatti; SSRI = serotoniinin takaisinoton estäjä

voverenkiertohäiriöihin ja vaikeaan sydämen vajaatoimintaan voi liittyä hypoglykemiaa (3).

Insuliinin vastavaikuttajahormonien, erityisesti kortisolin puute voi johtaa hypoglykemiaan. Primaarinen tai sekundaarinen lisämunuaiskuoren vajaatoiminta aiheuttaa hypokortisolismia, joka voidaan todeta plasman kortisolipitoisuuden aamumittauksella tai tarvittaessa kortikotropiini (ACTH) -kokeella.

Yleinen sekundaarisen hypokortisolismisyy on pitkäkestoinen tai suuriannoksinen glukokortikoidien käyttö, mikä voi johtaa oman kortisolituotannon pitkäaikaiseen estymiseen (glukokortikoidilama). Akuutin infektion tai stressitilan yhteydessä ilmaantuva voimakas väsymys, matala verenpaine, pahoinvointi ja tajunnan heikkeneminen herättävät epäilyn hypokortisolismista. Akuutisti sairaan potilaan

hypokortisolismiepäilyssä otetaan näyte kortisolimääritystä varten kellonajasta riippumatta ja aloitetaan hydrokortisonikorvaushoito odottamatta määrityksen tuloksia.

Muut kuin saarekesolukasvaimet voivat myös aiheuttaa hypoglykemiaa erilaisin mekanismein. Tyypillisimmin kyse on insuliininkaltaisen kasvutekijän 2 esiasteen ("big" IGF-2) ylituotannosta, jota on kuvattu esimerkiksi laajoissa mesenkymaalisissa ja maksakasvaimissa. Paastohypoglykemian lisäksi oireina on usein painon vähenemistä ja paikallista kipua sekä löydöksiä hypoinsulineeminen hypoglykemia ja palpoituva massa kasvainalueella (15). Laajat maksan tai lisämunuaisien alueen kasvaimet voivat aiheuttaa hypoglykemiaa myös haittamalla näiden elinten normaalia toimintaa.

TAULUKKO 3. Endogeenisen hyperinsulinismin syitä (1,2,3,24,26,30–32,40).

| | Potilasryhmä | Oireet | Laboratoriodiagnostiikka |
|--|--|--|--|
| Insulinooma | 40–70-vuotiaat, yleisempi naisilla, MEN 1 -oireyhtymää sairastavilla usein jo alle 40-vuotiaana | Paastohypoglykemia neuroglykopenisiin oirein, joskus myös aterianjälkeistä hypoglykemiaa | Paastokokeen tulos yleensä positiivinen |
| Proinsulinooma | Kuten insulinoomassa | Kuten insulinoomassa | Paastokokeessa pienet insuliini- ja C-peptidipitoisuudet mutta suurentunut proinsuliinipitoisuus |
| Lihavuusleikkauksen jälkeinen hypoglykemia | Vähintään 6 kk aiemmin tehty mahalaukun ohitus- tai kavennusleikkaus | Aterianjälkeinen hypoglykemia neuroglykopenisiin oirein, yleensä 1–3 t aterian jälkeen; verenglukoosin paastoarvo normaali | Sekaruokarastustesti yleensä positiivinen, paastokoe negatiivinen |
| Insulinoomaan liittyvän haimaperäisen hypoglykemia | Yleisempi miehillä | Aterianjälkeinen hypoglykemia neuroglykopenisiin oirein, harvoin paastohypoglykemiaa | Sekaruokarastustesti voi olla positiivinen, paastokoe yleensä negatiivinen |
| Insuliinivasta-aine- oireyhtymä | 30–70-vuotiaat, yleisempi naisilla ja aasialaisväestössä, liittyy usein muihin autoimmuunisairauksiin tai myeloomaan, laukaisevana tekijänä esim. sulfhydryyliryhmän sisältävät lääkkeet | Hypoglykemiaa paastossa tai myöhään aterian jälkeen, monilla myös aterianjälkeistä hyperglykemiaa | Insuliinivasta-ainemääritykset positiiviset |
| Tyypin B insuliiniresistenssi- oireyhtymä | 40–60-vuotiaat, yleisempi naisilla ja afroamerikkalaisilla, usein myös muu autoimmuunisairaus | Yleensä vaikea insuliiniresistenssi ja hyperglykemia, osalla myös aterianjälkeistä tai paastohypoglykemiaa | Insuliinireseptorivasta-ainemääritykset positiiviset |
| Fyysiseen rasitukseen liittyvä hypoglykemia | Hyvin harvinainen, kuvattu ensimmäisen kerran Suomessa | Voimakkaaseen fyysiseen rasitukseen liittyvä hypoglykemia | Geenimuutos MCT1:tä (monocarboxylate transporter 1) koodaavassa geenissä <i>SLC16A1</i> |

Endogeeninen hyperinsulinismi

Endogeenisessa hyperinsulinismissä hypoglykemia aiheutuu verenglukoosipitoisuuteen nähden liiallisesta haiman insuliininerityksestä. Hyperinsulineemisen hypoglykemian voivat aiheuttaa insulinooma tai proinsulinooma, mahalaukun ohitus- tai kavennusleikkauksen jälkitila, muu kuin insulinoomaan liittyvä haimaperäinen hypoglykemia, autoimmuunietologia tai geneettiset syyt. Endogeenisen hyperinsulinismin aiheuttajien tyypillisiä klinisiä piirteitä ja laboratoriodiagnostiikkaa on kuvattu **TAULUKOSSA 3**.

Insulinooma on insuliinia tuottava neuroendokriininen kasvain, joka on lähtöisin haiman beetasoluista. Sen ilmaantuvuudeksi on arvioitu 1–4 tapausta miljoonaa henkilöä kohden vuodessa, ja se on yleisin aikuisten endogeenisen hyperinsulinismin syy (16–18). Vuosina 1980–2010 Suomessa diagnosoitiin

79 insulinoomaa, joista valtaosa oli satunnaisesti ilmeneviä, etäpesäkkeettömiä kasvaimia (19). Yhdeksällä potilaalla todettiin insulinooman etäpesäkkeitä, ja kahden etäpesäkkeetöntä insulinoomaa sairastavan potilaan insulinooma liittyi perinnölliseen MEN 1 -oireyhtymään (tyypin 1 multippeli endokriininen neoplasia).

Etäpesäkkeetön insulinooma paranee useimmiten leikkauksella. Leikattujen insulinoomapotilaiden pitkäaikaisennuste ja myöhempi elämänlaatu ovat erinomaiset, joskin pitkän ajan seurannassa heillä saattaa olla muuta väestöä suurempi eteisvärinän, suolitukosten sekä mahdollisesti rinta- ja munuaissyövän riski (20,21). Etäpesäkkeeseen insulinoomaan ei ole parantavaa hoitoa, ja keskimääräinen elinajan odote taudin toteamisen jälkeen on alle 3,5 vuotta (20,22). Oireiden lievittämiseen ja etäpesäkkeisen taudin etenemisen hidastamiseen voidaan käyttää haimaan ja etäpesäkkeisiin kohdistuvan palliatiivisen kirurgian lisäksi muun

muassa lääkehoitoa (esimerkiksi diatsoksidi, somatostatiinianalogit, sunitinibi ja everolimuusi), kemoterapiaa sekä kohdennettua peptidireseptoriradionuklidihoidoa.

Insulinooman lisäksi on raportoitu tapauselostuksia proinsuliinia tuottavista haiman neuroendokriinisista kasvaimista, proinsuliinoomista (23). Taudinkuvaan kuuluvat oireiset hypoglykemia-kohtaukset, joiden aikana plasman insuliini- ja C-peptidipitoisuudet ovat normaalit tai pienet mutta proinsuliinipitoisuus suurentunut.

Insulinoomaan liittymätön haimaperäinen hypoglykemia (noninsulinoma pancreatogenous hypoglycaemia syndrome, NIPHS) on insulinoomaa harvinaisempi endogeenisen hyperinsulinismin syy (18). Histopatologisesti todetaan nesidioblastoosiksi kutsuttua diffuusia beetasoluhypertrofiaa ja haimasaarekkeiden proliferaatiota tai haimatiehyiden epiteelisolujen uudelleen erilaistumista beetasoluiksi. Lieväoireisissa tapauksissa oireet voivat lievittyä nopeasti imeytyvien hiilihydraattien vähentämisellä ja hiilihydraattien tasaisella jakamisella päivän aterioille, mutta vaikeammissa tapauksissa myös lääkehoitoa ja haimaresektiota on käytetty (24).

Lihavuusleikkauksen jälkitila voi myöhäskomplikaationa johtaa hyperinsulineemiseen hypoglykemiaan. Vaikeaa, sairaalahoitoon johtavaa hypoglykemiaa on kuitenkin todettu vain alle prosentilla lihavuusleikatuista (25). Sen syntymekanismia ei tunneta tarkasti, mutta syyksi on epäilty muun muassa lisääntyntä inkretiinihormonien, kuten glukagoninkaltaisen peptidin 1 (GLP-1), eritystä suolistosta, mikä ilmenee voimakkaana inkretiini- ja insuliinivasteena aterian jälkeen (26–28). Tila muistuttaa histologisesti NIPHS:ää, mutta sitä pidetään erillisenä kliinisenä kokonaisuutenaan, joka ilmenee mahalaukun ohitusleikkauksen tai muiden mahalaukun tyhjenemisen säätelyä häiritsevien leikkausten jälkeen (26).

Lihavuusleikkauksen jälkeisen hypoglykemian ensisijainen hoitomuoto ovat ruokavalio-
muutokset, joihin kuuluvat muun muassa nopeasti imeytyvien hiilihydraattien välttäminen, hiilihydraattien rajoitus, ateriakokojen pienentäminen sekä kuitujen ja proteiinin saannin li-

Ydinasiat

- ▶ Merkittävä hypoglykemia (laskimoveren plasman glukoosipitoisuus alle 3 mmol/l) on harvinaista diabetesta sairastamattomilla.
- ▶ Hypoglykemian mahdollisuus tulee muistaa epäselviä, kohtauksellisia oireita selvitettäessä.
- ▶ Oireisiin liittyvä pieni pikaglukooosiarvo ihopistonäytteestä tulee varmentaa ottamalla laskimoverinäyte glukoosi-, insuliini- ja C-peptidimäärityksiä varten ennen hypoglykemian korjaamista.
- ▶ Vakavat pitkäaikaiset tai akuutit sairaudet, alkoholi ja lääkkeet ovat yleisimmät hypoglykemian aiheuttajat.
- ▶ Endogeenisen hyperinsulinismin syynä voivat olla insulinooma, muu haimaperäinen hypoglykemia, lihavuusleikkauksen jälkitila ja insuliini- tai insuliinireseptorivasta-aineet.

sääminen (27). Jos ruokavalio-
muutokset eivät yksinään riitä, kokeillaan lääkehoitoa akarboosilla, kalsiumkanavan salpaajalla, diatsoksidilla, somatostatiinianalogilla tai GLP-1-analogilla, ja vaikeimmissa tapauksissa harkitaan ohitusleikkauksen purkua (27).

Lihavuusleikkauksen jälkeinen hypoglykemia tulee erottaa yleisestä, pian mahalaukun ohitusleikkauksen jälkeen ilmenevästä dumping-oireyhtymästä, jossa hyperosmolaaristen ravintoaineiden nopea saapuminen ohutsuo-
leen aiheuttaa tunnin kuluessa syömisestä ruu-
ansulatuskanavaan paikantuvia ja vasomotorisia oireita, kuten vatsakipua, pahoinvointia, hikoilua, heikotusta ja sydämentykytystä, joilla ei ole yhteyttä hypoglykemiaan (29).

Autoimmuunihypoglykemia voi aiheutua vasta-aineista endogeenista insuliinia tai insuliinireseptoreita kohtaan. Insuliinivasta-
aineoireyhtymää on raportoitu lähinnä japanilaisilla, ja se on liittynyt tiettyihin HLA-tyyppeihin. Laukaisevana tekijänä on usein ollut sulfydryyliryhmän sisältävä lääkeaine, kuten metimatsoli, karbimatsoli, propyyliourasiili tai pe-

TAULUKKO 4. Perusselvitykset, kun potilaan oireiden epäillään johtuvan hypoglykemiasta.

| | | |
|-----------------------------|---|---|
| Anamneesi | Oireet: Neuroglykopeniset oireet (mm. sekavuus, väsymys, näköhäiriöt, tajunnan heikkeneminen) Autonomiset oireet (mm. sydämentykytys, vapina, hikoilu, levottomuus) Oireita provosoivat tekijät (esim. paasto, ateriointi, liikunta) Tiheä syömistarve Painon muutokset Muut mahdolliset oireet | |
| | Muut sairaudet | |
| | Aiemmat leikkaukset (etenkin ruuansulatuskanavan alueelle kohdistuneet) | |
| | Lääkitys | |
| | Alkoholinkäyttö | |
| | Status | Pituus, paino, painoindeksi |
| | | Yleistila (yleissairauden merkkejä, viitteitä syövästä?) |
| | | Ihon kunto ja pigmentaatio (viitteitä hormonipuutoksista, esim. Addisonin tauti?) |
| Laboratorio- tutkimukset | Perusverenkuva, lasko, plasman ALAT-, kreatiniini- ja TSH-pitoisuudet sekä seerumin kortisolipitoisuus klo 8 | |
| | Plasman glukoosin paastoarvo ja veren HbA _{1c} -pitoisuus | |
| | Oireenaikainen plasman glukoosipitoisuus laskimonäytteestä sekä samanaikaiset insuliini- ja C-peptidimääritykset | |

ALAT = alaniiniaminotransferaasi, HbA_{1c} = glykosyloitunut hemoglobiini, TSH = tyreotropiini

nisillamiini. Autoimmuunihypoglykemiaa voi esiintyä myös muiden autoimmuunitautien, hematologisten sairauksien (kuten myelooman) tai infektioiden (esimerkiksi C-hepatiitti) yhteydessä (18,30). Vasta-aineiden sitoutuminen arterian yhteydessä erittyviin insuliinimolekyyleihin johtaa ensin hyperglykemiaan, jota seuraa hypoglykemia vasta-aineiden irrotessa insuliinista (30). Hoito perustuu hiilihydraattien vähentämiseen ja laukaisevien tekijöiden, kuten sulfhydryyliryhmän sisältävien lääkeaineiden välttämiseen, mutta pieni osa potilaista tarvitsee lisäksi immunosuppressiivista hoitoa (30).

Tyypin B insuliiniresistenssioireyhtymässä insuliinireseptoreihin sitoutuvat vasta-aineet aiheuttavat yleensä vaikean insuliiniresistenssin ja arterianjalkeista hyperglykemiaa, mutta osalla potilaista vasta-aineet toimivat reseptoriagonisteina, jolloin esiintyy paastohypoglykemiaa. Yli puolella potilaista esiintyy suuren insuliinipitoisuuden takia ihon tummumista taivealueilla (acanthosis nigricans), ja oireyhtymä esiintyy usein yhdessä muiden autoimmuunisairauksien, yleisimmin systeemisen lupus erythematosuksen (SLE) kanssa. Hoitona käytetään muun muassa pienempiä, tiheitä aterioita, insuliinihoitoa ja immuunivastetta muuntavia lääkkeitä (31).

Harvinaiset perinnölliset hypoglykemiaa aiheuttavat tilat

Haiman beetasolujen toimintaan vaikuttavat geenimutaatiot voivat aiheuttaa hypoglykemiaa. Näistä yleisimmän aikuisiällä todetaan rasituksen laukaisema hyperinsulineeminen hypoglykemia (exercise-induced hyperinsulinism, EIHI). Sen syynä on autosomissa vallitsevasti periytyvä geenimuutos, joka johtaa beetasolujen liialliseen insuliinineritykseen voimakkaan rasituksen yhteydessä (15,32). Hypoglykemiaa voi esiintyä myös osana muita perinnöllisiä aineenvaihduntasairauksia, joiden taudinkuvaan kuuluu muitakin oireita tai löydöksiä, kuten sellittämätön metabolinen asidoosi, lihasoireet ja maksan suurentuminen (15,33). Monet hypoglykemiaa aiheuttavista perinnöllisistä sairauksista ilmenevät jo lapsuusiässä.

Hypoglykemian diagnostiikka

Hypoglykemian aiheuttamiksi epäiltyjen oireiden perusselvittelyt esitetään **TAULUKOSSA 4**. Ne paljastavat useimmissa tapauksissa hypoglykemian syyn ja ohjaavat jatkotoimia hypoglykemian välttämiseksi. Jos potilaalla on hypoglykemiaa altistava sairaus, diagnosointiin riittää

TAULUKKO 5. Endogeenisen hyperinsulineemisen hypoglykemian toteaminen kansainvälisten suositusten mukaan (1,41).

| Pitoisuus plasmassa | Endocrine Society | European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) |
|--|---|---|
| Glukoosi | < 3,0 mmol/l tai < 2,5 mmol/l ellei aiempaa näyttöä Whipplen kolmikön täyttymisestä | ≤ 2,2 mmol/l |
| Insuliini | ≥ 3,0 mU/l | ≥ 6,0 mU/l tai ≥ 3,0 mU/l, menetelmän mukaan |
| C-peptidi | | ≥ 0,2 nmol/l |
| Proinsuliini | | ≥ 5,0 pmol/l |
| Beetahydroksibutyraatti | | ≤ 2,7 mmol/l |
| Glukoosipitoisuuden suureneminen glukagonin (1,0 mg laskimoon) antamisen jälkeen | | > 1,4 mmol/l |

Endogeenisen hyperinsulineemisen hypoglykemian diagnoosi edellyttää oireisen hypoglykemian aikaisia suurentuneita seerumin insuliini- ja C-peptidipitoisuuksia. Samoja raja-arvoja käytetään tulkittaessa spontaanin hypoglykemian, 72 tunnin paastokokeen ja sekaruokarastuskokeen aikaisia määrittämiä. Hypoglykemian aikainen pienentynyt plasman beetahydroksibutyraattipitoisuus sekä merkittävä glukoosipitoisuuden suureneminen glukagonikokeessa tukevat hyperinsulinismin diagnoosia, mutta niiden tutkiminen ei ole välttämätöntä.

yleensä hypoglykemian toiminnallisen, ei-hyperinsulineemisen mekanismin varmistaminen hypoglykemian aikaisten pienten insuliini- ja C-peptidiarvojen perusteella. Jos taas hypoglykemian syy ei perusselvittelyiden myötä ole ilmeinen, edetään erikoissairaanhoidossa jatkotutkimuksiin endogeenisen hyperinsulinismin ja muiden harvinaisempien syiden selvittämiseksi.

Endogeenisen hyperinsulinismin diagnoosi perustuu hyperinsulineemisen hypoglykemian biokemialliseen varmistamiseen (**TAULUKKO 5**). Jos potilaalla todetaan spontaanisti pieni pika-glukoosiarvo ihopistonäytteestä, tulisi häneltä ottaa laskimoverinäyte plasman glukoosi- sekä seerumin insuliini- ja C-peptidipitoisuuksia varten jo ennen hypoglykemian korjaamista. Tarvittaessa hypoglykemian provosointiin käytetään pitkää paastokoetta osasto-olosuhteissa.

Lyhyen glukoosisensorointijakson käyttö on yleistynyt hypoglykemiaongelman alkukartoituksessa, ja se voi auttaa päättämään määrittysten marssijärjestystä. Kudosnesteeseen pieniä glukoosipitoisuuksia ei kuitenkaan pidetä diagnostisina. Standardoitu, kaikkia energiaravintoaineita sisältävää ateria (sekaruokarastuskoe) on sensorointia tarkempi paljastamaan etenkin lihavuusleikkauksen jälkitilaan liittyvän vaikean aterianjälkeisen hypoglykemian (34). Sen sijaan oraalista glukoosirasituskoetta ei tule käyttää aterianjälkeistä hypoglykemiaa epäiltäessä,

sillä se tuottaa paljon vääriä positiivisia tuloksia ja aiheuttaa dumping-oireita lihavuusleikatuille (1,27). Hyperinsulineemisen hypoglykemian toteamisen yhteydessä otetusta varastonäytteestä määritetään tarvittaessa seerumin insuliini- ja insuliinireseptorivasta-ainepitoisuudet autoimmuunietiologian poissulkemiseksi sekä antihyperglykeemisten lääkeaineiden pitoisuudet plasmassa.

Kun autoimmuunimekanismi ja lääkkeiden aiheuttama hypoglykemia on suljettu pois, edetään kuvantamiseen mahdollisen insulinooman paikallistamiseksi. Ensisijaisesti käytetään tietokonetomografiaa ja magneettikuvausta näiden hyvän saatavuuden vuoksi, mutta tarvittaessa hyödynnetään kaikutähystystä (endoskooppinen ultraäänitutkimus) tai toiminnallista kuvantamista, kuten ¹⁸F-DOPA-PET-TT:tä tai ⁶⁸Ga-DOTA-PET-TT:tä. Uudempaa, GLP-1-reseptoreihin kohdentuvaa eksendiini-PET-TT:tä voitaneen myös käyttää tulevaisuudessa muun muassa insulinooman ja muun haimaperäisen hypoglykemian erotusdiagnoosissa sekä MEN 1 -potilaiden insulinoomien paikantamisessa toimimattomien haimakasvainien joukosta (35,36). Lihavuusleikkauksen jälkitilaan tai NIPHS:ään liittyvää diffuusia beetasoluhyperplasiaa ei kuitenkaan voida GLP-1-kuvantamisella luotettavasti erottaa normaalista haimakudoksesta (35,36). NIPHS-epäilyissä on suositeltu selektiivistä haimavaltimoiden

angiografiaa yhdessä kalsiumstimulaation ja maksalaskimoiden insuliinipitoisuusmittauksien kanssa diffuusin beetasoluhyperplasian osoittamiseen ja paikantamiseen (37).

Jos hypoglykemian syy on edellä kuvattujen selvittelyjen jälkeen edelleen epäselvä, kohdennetaan erikoissairaanhoidon tutkimuksia tarvittaessa muiden kuin saarekesolukasvainten diagnosointiin sekä perinnöllisten, hypoglykemialle altistavien aineenvaihduntasairauksien selvittelyyn.

Lopuksi

Diabetesta sairastamattomien merkittävät hypoglykemiat ovat harvinaisia, ja niiden taustalla on usein monta samanaikaista hypoglykemialle

altistavaa tekijää, kuten maksan tai munuaisten vajaatoiminta, akuutti infektio, alkoholin käyttö ja lääkkeet. Perusselvittelyt paljastavat useimmiten hypoglykemian todennäköisen syyn ja ohjaavat hoidollisia jatkotoimia hypoglykemian välttämiseksi.

Aiemmin terveiden hypoglykemian taustasyynä korostuu endogeeninen hyperinsulinismi, jonka diagnosointi edellyttää tutkimuksia erikoissairaanhoidossa. Hypoglykemian mahdollisuuden tunnistaminen ja oireenaikaisen plasman glukoosipitoisuuden mittaaminen epäselvistä kohtausoireista kärsiviltä potilailta ovat lähtökohta hypoglykemian selvittelylle ja avainasemassa endogeenisen hyperinsulinismin diagnostisen viiveen lyhentämisessä. ■

ELINA PELTOLA, LT, sisätauteihin erikoistuva lääkäri
Tays, sisätautien vastuualue
Tampereen yliopisto, lääketieteen ja terveysteknologian tiedekunta

PÄIVI HANNULA, LT, sisätautien ja endokrinologian erikoislääkäri, apulaisylilääkäri
Tays, sisätautien vastuualue

PIA JAATINEN, LT, dosentti, sisätautien ja endokrinologian erikoislääkäri
Tampereen yliopisto, lääketieteen ja terveysteknologian tiedekunta
Etelä-Pohjanmaan hyvinvointialue
Tays, sisätautien vastuualue

VASTUUTOIMITTAJA
Niina Matikainen

SIDONNAISUUDET
Elina Peltola: Ei sidonnaisuuksia
Päivi Hannula: Ei sidonnaisuuksia
Pia Jaatinen: Ei sidonnaisuuksia

KIRJALLISUUTTA

1. Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB, ym. Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:709–28.
2. Nirantharakumar K, Marshall T, Hodson J, ym. Hypoglycemia in non-diabetic inpatients: clinical or criminal? *PLoS One*, julkaistu verkossa 2.7.2012. DOI:10.1371/journal.pone.0040384.
3. Sako A, Yasunaga H, Matsui H, ym. Hospitalization with hypoglycemia in patients without diabetes mellitus: a retrospective study using a national inpatient database in Japan, 2008–2012. *Medicine* 2017. DOI:10.1097/MD.00000000000007271.
4. Hämäläinen P, Metso S. Hypoglykemian syyt ja selvittely, kun potilaalla ei ole diabetesta. *Suom Lääkäril* 2014;42:2693–8.
5. Guettier JM, Gorden P. Insulin secretion and insulin-producing tumors. *Expert Rev Endocrinol Metab* 2010;5:217–27.
6. Virkamäki A, Niskanen L. Glukoosiaineenvaihdunnan fysiologia. Kirjassa: Välimäki M, Sane T, Dunkel L, toim. *Endokrinologia*. Jyväskylä: Gummerus Kirjapaino Oy 2009, s. 714–7.
7. Cryer E. Hypoglycemia, functional brain failure and brain death. *J Clin Invest* 2007;117:868–70.
8. Ojala J, Bäcklund T, Matikainen N. Insulinoma tajuttomuuden syynä. *Duodecim* 2018;134:2202–6.
9. Murad MH, Coto-Yglesias F, Wang AT, ym. Drug-induced hypoglycemia: a systematic review. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:741–5.
10. Ben Salem C, Fathallah N, Hmouda H, ym. Drug-induced hypoglycaemia: an update. *Drug Saf* 2011;34:21–45.
11. Kalaria T, Ko YL, Issuree KKJ. Literature review: drug and alcohol-induced hypoglycaemia. *J Lab Precis Med* 2021;6:21.
12. Saiman Y, Mahmud N. Hypoglycemia is an early, independent predictor of bacteraemia and in-hospital death in patients with cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, julkaistu verkossa 1.12.2021. DOI:10.1097/MEG.0000000000002218.
13. Wang J, Zhu CK, Yu JQ, ym. Hypoglycemia and mortality in sepsis patients: a systematic review and meta-analysis. *Heart Lung* 2021;50:933–40.
14. Moen MF, Zhan M, Hsu VD, ym. Frequency of hypoglycemia and its significance in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:1121–7.
15. Douillard C, Jannin A, Vantyghe MC. Rare causes of hypoglycemia in adults. *Ann Endocrinol* 2020;81:110–7.
16. Kurakawa KI, Okada A, Manaka K, ym. Clinical characteristics and incidences of benign and malignant insulinoma using a national inpatient database in Japan. *J Clin Endocrinol Metab* 2021;106:3477–86.
17. Mehrabi A, Fischer L, Hafezi M, ym. A systematic review of localization, surgical treatment options, and outcome of insulinoma. *Pancreas* 2014;43:675–86.
18. Yamada Y, Kitayama K, Oyachi M, ym. Nationwide survey of endogenous hyperinsulinemic hypoglycemia in Japan (2017–2018): congenital hyperinsulinism, insulinoma, non-insulinoma pancreatogenous hypoglycemia syndrome and insulin autoimmune syndrome (Hirata's disease). *J Diabetes Investig* 2020;11:554–63.
19. Peltola E, Hannula P, Huhtala H, ym. Characteristics and outcomes of 79 patients with an insulinoma: a nationwide retrospective study in Finland. *Int J Endocrinol* 2018;2018:1–10.
20. Peltola E, Hannula P, Huhtala H, ym. Long-term morbidity and mortality in patients diagnosed with an insulinoma. *Eur J Endocrinol* 2021;185:577–86.
21. Peltola E, Hannula P, Huhtala H, ym. Long-term health-related quality of life in persons diagnosed with an insulinoma in Finland 1980–2010. *Clin Endocrinol* 2021;94:250–7.
22. Veltrovi A, Cosaro E, Spada F, ym. Clinico-pathological features, treatments and survival of malignant insulinomas: a multicenter study. *Eur J Endocrinol* 2020;182:439–46.
23. Murtha TD, Lupsa BC, Majumdar S, ym. A systematic review of proinsulin-secreting pancreatic neuroendocrine tumors. *J Gastrointest Surg* 2017;21:1335–41.
24. Jabri AL, Bayard C. Nesidioblastosis associated with hyperinsulinemic hypoglycemia in adults: review of the literature. *Eur J Intern Med* 2004;15:407–10.
25. Marsk R, Jonas E, Rasmussen F, ym. Nationwide cohort study of post-gastric bypass hypoglycaemia including 5,040 patients undergoing surgery for obesity in 1986–2006 in Sweden. *Diabetologia* 2010;53:2307–11.
26. Salehi M, Vella A, McLaughlin T, ym. Hypoglycemia after gastric bypass surgery: current concepts and controversies. *J Clin Endocrinol Metab* 2018;103:2815–26.
27. Rosengård-Bärlund M, Pekkarinen T. Lihavuusleikkaukseen liittyvä hypoglykemia. *Duodecim* 2019;135:1535–40.
28. Addison P, Carsky K, Patti ME, ym. Hypoglycemia and dysautonomia after bariatric surgery: a systematic review and perspective. *Obes Surg* 2022;32:1681–8.
29. Scarpellini E, Arts J, Karamanolis G, ym. International consensus on the diagnosis and management of dumping syndrome. *Nat Rev Endocrinol* 2020;16:448–66.
30. Patel M, Shah R, Ramteke-Jadhav S, ym. Management of insulin autoimmune hypoglycaemia: single-centre experience from Western India with systematic review of world literature. *Clin Endocrinol* 2020;92:409–20.
31. Martins LM, Fernandes VO, Carvalho MMD de, ym. Type B insulin resistance syndrome: a systematic review. *Arch Endocrinol Metab* 2020;64:337–48.
32. Otonkoski T, Jiao H, Kaminen-Ahola N, ym. Physical exercise-induced hypoglycemia caused by failed silencing of monocarboxylate transporter 1 in pancreatic β cells. *Am J Hum Genet* 2007;81:467–74.
33. Nevalinen PI, Keskinen P. Milloin epäillä perinnöllistä aineenvaihduntasairautta aikuisella? *Suom Lääkäril* 2014;69:219–26.
34. Honka H, Chuang J, D'Alessio D, ym. Utility of continuous glucose monitoring vs meal study in detecting hypoglycemia after gastric bypass. *J Clin Endocrinol Metab*, julkaistu verkossa 19.4.2022. DOI:10.1210/clinem/dgab913.
35. Kalff V, Iravani A, Akhurst T, ym. Utility of 68Ga-DOTA-Exendin-4 positron emission tomography-computed tomography imaging in distinguishing between insulinoma and nesidioblastosis in patients with confirmed endogenous hyperinsulinaemic hypoglycaemia. *Intern Med J* 2021;51:1657–64.
36. Christ E, Antwi K, Fani M, ym. Innovative imaging of insulinoma: the end of sampling? A review. *Endocr Relat Cancer* 2020;27:79–92.
37. Thompson SM, Vella A, Thompson GB, ym. Selective arterial calcium stimulation with hepatic venous sampling differentiates insulinoma from nesidioblastosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:4189–97.
38. Kauppinen-Mäkelin R, Otonkoski T. Hypoglykemia. Kirjassa: Välimäki M, Sane T, Dunkel L, toim. *Endokrinologia*. Jyväskylä: Gummerus Kirjapaino Oy 2009, s. 785–98.
39. Ludlam WH, Anthony L. Safety review: dose optimization of somatostatin analogs in patients with acromegaly and neuroendocrine tumors. *Adv Ther* 2011;28:825–41.
40. Placzkowski KA, Vella A, Thompson GB, ym. Secular trends in the presentation and management of functioning insulinoma at the Mayo Clinic, 1987–2007. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:1069–73.
41. Öberg K, Couvelard A, Delle Fave G, ym. ENETS consensus guidelines for the standards of care in neuroendocrine tumors: biochemical markers. *Neuroendocrinol* 2017;105:201–11.