

هیپوگلیسمی (بخش اول)

دکتر باقر لاریجانی، دکتر فرزانه زاهدی

مقدمه

هیپوگلیسمی را مطرح می‌سازد و مقادیر کمتر از ۵۰ mg/dl نشانگر هیپوگلیسمی می‌باشد.^۱ پایین‌ترین حد غلظت گلوکز خون که به اختلال در کارکرد مغز منجر نمی‌شود نه تنها به سن فرد وابسته است، بلکه در طی روز با توجه به وعده‌های غذا و مدت گرسنگی متفاوت می‌باشد.

تشخیص قطعی هیپوگلیسمی براساس تریاد ویپل (Whipple's triad) صورت می‌گیرد که عبارتند از: نشانه‌ها و علائم افت قند خون، غلظت پایین گلوکز پلاسما، و بهبود علائم بیمار پس از بالا بردن قند خون.^{۲،۳}

ساز و کارهای تنظیم قند خون

در وضعیت بعد از غذا خوردن (postprandial) فرایندهای ذخیره گلوکز تحریک می‌شوند و در مرحله بعد از جذب (postabsorptive state) گلوکز بصورت درونزاد آزاد می‌شوند و در اختیار

حیات مغز نیازمند تأمین مداوم گلوکز می‌باشد. چرا که گلوکز سوخت اصلی مورد مصرف دستگاه عصبی مرکزی و بخصوص مغز است و مغز گلوکز را تولید یا ذخیره نمی‌کند. هیپوگلیسمی نه تنها توانایی ایجاد اختلال حاد در دستگاه عصبی مرکزی را دارد، بلکه می‌تواند ضایعه دایمی در مغز ایجاد کند یا به مرگ فرد منتهی گردد. به همین سبب پیشگیری یا اصلاح سریع افت قند خون برای حیات بسیار ضروری است. شیوع دیابت در جامعه ما نسبتاً بالاست^۱ و از آنجایی که عمده‌ترین قربانیان هیپوگلیسمی این بیماران هستند، آشنایی پزشکان با این اختلال اهمیت ویژه‌ای دارد.

با وجود تغییرات وسیع قند خون پس از صرف غذا یا پس از ورزش، غلظت گلوکز پلاسما به طور طبیعی در محدوده‌ای بین ۷۰ تا ۱۵۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر* پایدار می‌ماند.^۲ در صورت ناشتا بودن شبانه (overnight fasting) اگر غلظت گلوکز در پلاسمای وریدی بیش از ۷۰ mg/dl باشد طبیعی است، بین ۵۰ تا ۷۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر احتمال

* در برخی منابع، غلظت خون با واحد میلی‌مول بر لیتر بیان شده که با ۱۸ برابر کردن آن مقادیر تقریبی بر حسب mg/dl بدست می‌آید.

بر آن اکسیداسیون اسیدهای چرب آزاد (FFA) آزاد شده از سلول‌های چربی طی لیپولیز، انرژی لازم را برای گلوکونئوزنز فراهم می‌کند و با تولید اجسام کتون، استواستات و بتا‌هیدروکسی بوتیرات، منبع سوخت دیگری را برای دستگاه عصبی مرکزی طی دوره طولانی ناشتا بودن فراهم می‌کند.^۲

بر اساس مطالعه‌هایی که با استفاده از NMR (Nuclear Magnetic Resonance) صورت گرفته است، گلیکوژنولیز ۳۵٪، ۱۹٪ و ۳٪ تولید گلوکز را به ترتیب بعد از ۲۲، ۴۶ و ۶۴ ساعت ناشتا به عهده دارد و گلوکونئوزنز به ترتیب ۶۴٪، ۸۲٪ و ۹۶٪ تولید گلوکز را^۵ در برقراری قند خون در حد طبیعی، عوامل مختلفی دخالت دارند (شکل ۱).^۴ مهمترین تغییرات هورمونی طی مرحله بعد از جذب عبارتند از: کاهش ترشح انسولین و افزایش گلوکاگون.^{۳،۵} افزایش کورتیزول و هورمون رشد (GH) هم وجود دارد ولی اهمیت آنها کمتر است.^۳ به نظر نمی‌رسد کاتکولامین‌ها در وضعیت بعد از جذب بر تنظیم گلوکز تأثیر بگذارند.^۵

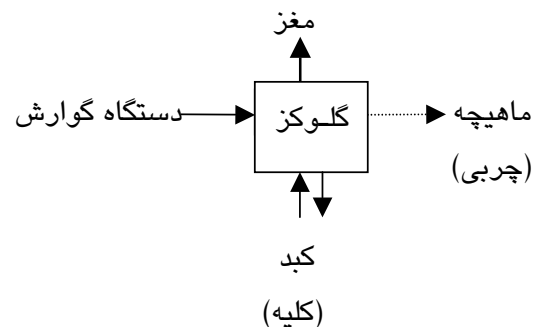
انسولین هورمون اصلی تنظیم کننده قند خون است که برای حفظ نرموگلیسمی از سه طریق عمل می‌کند: کاهش تولید کبدی گلوکز با کاستن از گلیکوژنولیز و گلوکونئوزنز، افزایش دریافت گلوکز توسط ماهیچه‌های اسکلتی و بافت چربی، کاهش انتقال پیش‌سازهای گلوکونئوزنیک (آلانین و گلیسرول) به کبد از طریق عمل آنتی‌پروتئولیتیک و آنتی‌لیپولیتیک خود.^۶ انسولین همچنین با مهار مستقیم تولید گلوکاگون در سلول‌های آلفای پانکراس، ترشح گلوکاگون را مهار می‌کند.^۶

هورمون‌های تنظیم کننده متقابل (counterregulatory hormones) - که نقش

بافت‌های بدن بخصوص دستگاه عصبی مرکزی (CNS) قرار می‌گیرد.^{۳،۵} از آنجا که ذخیره گلیکوژن کبد محدود است (۱۰۰-۸۰ gr) و پس از چند ساعت ناشتا بودن به اتمام می‌رسد^۸ از این پس تولید گلوکز کبدی از طریق گلوکونئوزنز ادامه می‌یابد.^۲

هورمون‌ها

تولید گلوکز	مصرف گلوکز	هورمون‌ها
(↓)	(↑): تنظیم کننده	انسولین
(↑)		گلوکاگون
(↑)		اپی نفرین
(↑)		کورتیزول
(↑)		هورمون رشد
?		سایر موارد
		هدایت‌کننده‌های عصبی
(↑)	(↓)	نوراپی نفرین
(↓)		استیل کولین
?		نوروپپتیدها
		مواد پیش ساز
(↓)		گلوکز
(↑)	(↓)	اسیدچرب غیراسترئوفیه (NEFA)
(↑)		لاکتات، استواستات، گلیسرول



شکل ۱- عوامل مؤثر در تولید و مصرف گلوکز و در تعدیل طبیعی قند خون

مواد پیش‌ساز (substrates) توسط ماهیچه و دیگر بافت‌های ساختمانی تأمین کننده آمینواسیدها (عمدتاً آلانین)، عناصر سلولی خون (منبع لاکتات) و بافت چربی (منبع گلیسرول) فراهم می‌شوند.^۲ علاوه

تولید گلوکز کبدی را از طریق یک سازوکار (مکانیسم) کولینرژیک موسکارینی مهار می‌کند. اما به نظر نمی‌رسد این دستگاه نقشی در تنظیم متقابل قند خون داشته باشد.^۴ پاسخ‌های دستگاه عصبی خودمختار به هیپوگلیسمی در جدول (۱) آورده شده است.^۲

اثر هیپرگلیسمیک هورمون رشد تا چندین ساعت ظاهر نمی‌شود.^۲ هورمون رشد اثر انسولین بر مصرف بافتی گلوکز در سلولهای ماهیچه‌ای را معکوس می‌کند و به طور مستقیم لیپولیز را فعال می‌کند.^۳ هورمون آدرنوکورتوتروپین (ACTH) در ارتباط با تحریک دستگاه عصبی سمپاتیک، توسط هیپوفیز، ترشح و باعث بالا رفتن کورتیزول سرم در هیپوگلیسمی می‌شود.^۲ کورتیزول معمولاً ۲-۳ ساعت بعد اثر خود را در افزایش قند خون نشان می‌دهد.^۲ کورتیزول لیپولیز را تسهیل و کاتابولیسم پروتئین‌ها و تبدیل آمینواسیدها به گلوکز در کبد را فعال می‌کند.^۲ این دو هورمون (کورتیزول و هورمون رشد)، با محدود کردن مصرف گلوکز و افزایش تولید کبدی گلوکز، در جبران هیپوگلیسمی تدریجی مؤثرند، اما در اصلاح هیپوگلیسمی طولانی شده یا پیشگیری از هیپوگلیسمی بعد از ناشتایی شبانه نقش حیاتی ندارند.^{۹،۴}

گلوکز، اسیدهای چرب غیراستریفیه (NEFA)، گلیسرول، آمینواسیدها و لاکتات نیز در تنظیم قند خون مداخله می‌کنند.^۴ گلوکز عاملی است که سوخت‌وساز (متابولیسم) کبدی را به سمت ذخیره گلیکوژن تغییر جهت می‌دهد.^۲ افزایش اسیدهای چرب غیراستریفیه باعث کاهش مصرف گلوکز در بافتها می‌شود.^۴

اساسی را در جبران هیپوگلیسمی به عهده دارند- شامل گلوکاگون، اپی‌نفرین، هورمون رشد و کورتیزول می‌باشند.^۴ زمانی که سطح گلوکز رو به کاهش می‌گذارد، ترشح انسولین مهار می‌شود و ترشح گلوکاگون تحریک می‌گردد.^{۷،۵} گلوکاگون فقط روی کبد اثر می‌کند و با تحریک گلیکوژنولیز و گلوکونئوژنز از آمینواسیدها، گلیسرول و پیرووات، تولید گلوکز را افزایش می‌دهد.^۶ در حالت طبیعی سازوکارهای آدرنرژیک نقش حساسی در تنظیم متقابل قند خون ندارند، اما در مواردی که ترشح گلوکاگون مختل می‌شود، برای تعدیل قند خون در موارد هیپوگلیسمی، ضروری می‌باشند.^{۷،۲} اپی‌نفرین و نوراپی‌نفرین از مدولای غده فوق‌کلیه و دستگاه عصبی سمپاتیک ترشح می‌شوند.^۸ اپی‌نفرین از طریق گیرنده‌های بتا-آدرنرژیک عمل می‌کند و اثرهایی مشابه گلوکاگون بر روی کبد دارد. همچنین انتقال پیش‌سازهای گلوکونئوژنیک از محیط را افزایش می‌دهد، مصرف گلوکز در بافتها را مهار می‌کند و از طریق گیرنده‌های آلفا، ترشح انسولین را متوقف می‌سازد.^۶ علاوه بر آن اپی‌نفرین نشانه‌های آگاه‌کننده هیپوگلیسمی مانند تعریق و اضطراب را ایجاد می‌کند.^۶ از هدایت‌کننده‌های عصبی سمپاتیک، نوراپی‌نفرین - با سازوکاری مشابه اپی‌نفرین - فعالیت افزایش‌دهنده قند خون را موجب می‌شود.^۲ علاوه بر نوراپی‌نفرین، از هدایت‌کننده‌های عصبی کولینرژیک، ترشح استیل کولین طی هیپوگلیسمی افزایش می‌یابد.^۴ استیل کولین باعث ایجاد احساس گرسنگی و نیاز به غذا می‌شود.^۲ علاوه بر آن، تارهای عصبی پس‌سیناپسی دستگاه عصبی سمپاتیک که غدد عرق را عصب می‌دهند، استیل کولین ترشح می‌کنند.^۲ فعال شدن دستگاه‌های عصبی پاراسمپاتیک به طور مستقیم

- کاهش واضح سطح انسولین، در غلظت گلوکز پلاسمایی زیر ۸۰ mg/dl.
- افزایش ترشح گلوکاگون و اپی‌نفرین، در غلظت گلوکز خون پایین‌تر از ۷۰-۶۵ mg/dl.
- افزایش هورمون‌های رشد و کورتیزول، در غلظت گلوکز پلاسمایی کمتر از ۴۰ mg/dl.
- وقوع نشانه‌های اولیه هیپوگلیسمی مانند تعریق، اضطراب، تپش قلب، گرسنگی و ترمور، در غلظت پلاسمایی گلوکز زیر ۶۰ mg/dl.
- اختلال عملکرد شناختی فرد، در گلوکز خون تقریباً ۵۵-۵۰ mg/dl.

جدول ۱- پاسخ دستگاه عصبی خودمختار به هیپوگلیسمی

<p>اثرهای آلفا - آدرنژیک: مهار ترشح درون‌زاد انسولین افزایش جریان خون مغز (انقباض عروق محیطی)</p> <p>اثرهای بتا - آدرنژیک: گلیکوژنولیز کبد و ماهیچه تحریک ترشح گلوکاگون لیپولیز در جهت افزایش اسیدهای چرب آزاد اختلال دریافت گلوکز توسط بافت ماهیچه افزایش در جریان خون مغزی (افزایش برون ده قلب)</p> <p>تخلیه کاتکولامین‌های فوق کلیه: تشدید اثرهای آلفا - و بتا - آدرنژیک (موارد بالا)</p> <p>اثرهای کولینرژیک افزایش سطح پلی‌پپتید پانکراس افزایش تحرک معده ایجاد گرسنگی افزایش تعریق</p>
--

مردان پیر نسبت به اختلالات شناختی طی هیپوگلیسمی مستعدتر از جوانترها هستند و کمتر علائم آگاه‌کننده افت قند خون را دارند.^{۱۱،۶} همچنین افراد پیر نشانه‌های نوروگلیکوپنیک را ممکن است

به طور کلی هیپوگلیسمی توسط حسگرهای (sensors) دستگاه عصبی مرکزی تشخیص داده می‌شود و پاسخ مناسب به آن داده می‌شود.^۶ به عنوان مثال در موش‌های آزمایشگاهی، پاسخ هورمون‌های تنظیم‌کننده متقابل به هیپوگلیسمی می‌تواند با انفوزیون محلول گلوکز به داخل هسته قدامی-داخلی (ventromedial) هیپوتالاموس مهار شود.^{۱۰،۶}

آستانه گلیسمی

نظام‌های (سیستم‌های) تنظیم متقابل قند خون در سطح گلوکزی حدود ۶۵ تا ۷۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر فعال می‌شوند.^۲ اما بسیاری از مطالعه‌های فیزیولوژی حاکی از آن بوده‌اند که آستانه گلیسمی در برخی افراد پایین‌تر یا بالاتر از حد طبیعی است. آستانه بالاتر گلیسمی به این معناست که غلظت پایین‌تری از گلوکز پلازما برای ایجاد پاسخ‌های فیزیولوژی به هیپوگلیسمی لازم می‌باشد.^۲ این اختلال در افرادی که هیپوگلیسمی مکرر داشته‌اند (مثلاً بیماران دچار انسولینوما یا بیماران دیابتی با کنترل شدید قند خون) دیده می‌شود و با فراتنظیمی (up-regulation) حامل‌های گلوکز در مغز همراه است.^۲ از سوی دیگر فروتنظیمی (down-regulation) دستگاه حمل گلوکز در سد خونی - مغزی باعث بروز نشانه‌های هیپوگلیسمی در سطح بالاتری از گلوکز پلازما - نسبت به افراد سالم - خواهد شد.^۲

در افراد سالم، آستانه‌های زیر برای پاسخ به هیپوگلیسمی مشخص شده‌اند:^{۶،۲*}

* این آستانه‌ها با اندازه‌گیری گلوکز در خون وریدی آرتریولی‌ها (arterialized venous) انجام شده که غلظت گلوکز

تقریباً ۲ mg/dl (۰/۲ mMol/L) بیشتر از غلظت گلوکز در وریدهای سطحی است.

رفتن (faintness)، سرگیجه، اشکال در صحبت کردن، تاری دید، و بندرت اختلال عصبی موضعی (مانند دوبینی و همی پارزی) می باشد.^۲ هیپوترمی اغلب وجود دارد^{۱۳،۲} و هیپوترمی ممکن است ایجاد شود.^۲ هیپوگلیسمی سازوکار (مکانیسم) لرزیدن را مهار می نماید. بنابراین، در محیط سرد به افت سریع درجه حرارت بدن منجر می شود.^{۱۳} نشانه های نوروگلیکوپنیک فقط در غلظت های پایین قند خون ایجاد می شود، اما نشانه های آدرنرژیک ممکن است با یک افت ناگهانی در غلظت معمول گلوکز - که توسط گلوکورسپتورهای هیپوتالاموس احساس می شود - ایجاد گردند.^{۱۴}

یک سؤال مهم این است که آیا نشانه های نوروگلیکوپنیک می تواند در غیاب مقادیر پایین گلوکز پلاسما رخ دهد؟ مطالعه های دقیق در انسانها با استفاده از پتانسیل برانگیخته شنوایی یا بینایی (auditory or visual evoked potentials)، به عنوان یک معیار کارکرد قشر مغز، نشان داده است که گلوکز پلاسمايي حدود ۷۲-۷۰ mg/dl می تواند تغییرات غیرطبیعی ایجاد کند.^۸ افت گلوکز فقط در حد ۱۰ mg/dl (۰/۵ mmol/L) باعث تأخیر پتانسیل برانگیخته و به طور همزمان، ترشح هورمونهای تنظیم کننده متقابل می گردد. بنابراین، نشانه های نوروگلیکوپنی می تواند در حضور سطحی از گلوکز خون که به عنوان هیپوگلیسمی در نظر گرفته نمی شود، روی دهد.^۸ به طور کلی نشانه ها و علائم هیپوگلیسمی غیراختصاصی هستند و در بین افراد مختلف و حتی در زمانهای متفاوت در یک فرد، می توانند متغیر باشند.^۴ هیپوگلیسمی ممکن است با اختلالات همراه با تشنج، حمله گذرای ایسکمی (TIA) یا اختلالات شخصیتی اشتباه گرفته شود.^۲ تعدادی از بیماران دچار حمله های مکرر

به علت اختلال خونرسانی مغز، در غلظت بالاتری از قند خون نشان دهند.^۳

به طور معمول اغما در غلظت پلاسمايي گلوکز حدود ۳۰ mg/dl رخ می دهد.^۶ افت قند خون به زیر ۲۰ mg/dl می تواند ایجاد تشنج نماید و در صورت تداوم به مرگ منتهی گردد.^{۱۲،۶} مطالعه در میمونها نشان داده است که مقادیر پلاسمايي گلوکز کمتر از ۲۰ mg/dl به مدت ۵-۶ ساعت، می تواند به تخریب دایم نورولوژیک منجر شود.^۲

علائم و نشانه ها

خودنمایی های بالینی هیپوگلیسمی به طور معمول به دو دسته تقسیم می شوند: نوروژنیک (neurogenic) (اتونومیک یا آدرنرژیک) و نوروگلیکوپنیک (neuroglycopenic) نشانه ها و علائم نوروژنیک شامل: تعریق، گرسنگی، پاراستزی (علائم کولینرژیک که استیل کولین میانجیگر آنها است)، ترمور، تپش قلب، اضطراب، افزایش ضربان قلب و افزایش فشار خون سیستولیک (نشانه های آدرنرژیک که کاتکولامین ها میانجیگر آنها است) می باشند.^۲ علاوه بر آن این بیماران کاهش فشار خون دیاستولی دارند، حجم پلاسما به طور محسوسی کم می شود و برون ده قلب تا ۵۰٪ افزایش می یابد^{۱۳} نشانه های آدرنرژیک نقش هشدار دهنده برای فرد دارند و حتی در غیاب غدد آدرنال ایجاد می شوند.^۲

خودنمایی های نوروگلیکوپنیک نتیجه محرومیت مغز از گلوکز هستند و از اختلال خفیف ذهنی تا تشنج، اغما و حتی مرگ متغیر می باشند.^۲ طیف علائم شامل احساس گرما (با وجود سردی و رطوبت پوست) یا ضعف (weakness)؛ اختلال تفکر یا منگی، احساس خستگی، خواب آلودگی، از حال

هیپوگلیسمی به اشتباه با تشخیص صرع یا بیماری روانی تحت درمان قرار می‌گیرند.^{۱۳} تغییرات غیرطبیعی در الکتروکاردیوگرام (ECG) نیز همراه با هیپوگلیسمی گزارش شده است. اختلال هدایتی بصورت وقفهٔ دهلیزی - بطنی (AV-block) و اشکال در هدایت داخل بطنی^{۱۵} و نیز تغییرات ایسکمی^{۱۶} از جمله موارد ذکر شده می‌باشد. این تغییرات با درمان هیپوگلیسمی از بین می‌روند.^{۱۶،۱۵}

هیپوگلیسمی بعد از غذا یا واکنشی (reactive) ممکن است بدون حضور بیماری نیز وجود داشته باشد^۸ و معمولاً در بزرگسالان با اختلال زمینه‌ای جدی همراه نیست.^۲

جدول ۲- دسته‌بندی بالینی هیپوگلیسمی

هیپوگلیسمی بعد از جذب (ناشتا)	
الف) داروها	
•	بخصوص انسولین، سولفونیل اوره، الکل
•	پنتامیدین، کینین
•	سالیسیلات‌ها، سولفونامیدها (بندرت)
•	سایر موارد؟
ب) بیماریهای بحرانی	
•	بیماریهای کبدی
•	بیماری قلبی
•	عفونت خونی (sepsis)
•	لاغری مفرط (inanition)
ج) کمبودهای هورمونی	
•	کورتیزول، هورمون رشد یا هر دو
•	گلوکاگون و اپی‌نفرین
د) تومورهای غیر از سلول بتا	
ه) هیپرانسولینسم درون‌زاد	
•	اختلال سلول بتای پانکراس
•	- تومور (انسولینوما)
•	- غیر تومور
•	محرکهای ترشح سلول بتا (مثل سولفونیل اوره)
•	هیپوگلیسمی خودایمن (اتوایمون)
•	- پادتن انسولین
•	- پادتن گیرندهٔ انسولین
•	- پادتن سلول بتا؟
•	ترشح نابجای انسولین
و) هیپوگلیسمی دوران شیرخوارگی و کودکی	
۲. هیپوگلیسمی بعد از غذا (واکنشی)	
الف) نقص مادرزادی آنزیم‌های متابولیسم کربوهیدرات	
•	عدم تحمل ارثی فروکتوز
•	کالاکتوزمی
ب) هیپوگلیسمی تغذیه‌ای	
ج) هیپوگلیسمی بعد از جذب ایدیوپاتیک (functional)	

علل هیپوگلیسمی

هیپوگلیسمی می‌تواند از خروج بیش از حد گلوکز از جریان خون (مثلاً مصرف بافتی و از دست رفتن گلوکز از بدن) یا نقص در ورود گلوکز به خون (نقص تولید درون‌زاد گلوکز) یا هر دو ناشی شود.^۲ وضعیت‌هایی که در آنها مصرف گلوکز افزایش می‌یابد شامل ورزش، آبستنی و عفونت خون (sepsis) می‌باشد.^۲ از دست رفتن گلوکز از کلیه‌ها می‌تواند در غلظت‌های فیزیولوژیک گلوکز (مانند گلیکوزوری کلیوی، آبستنی) رخ دهد.^۲ به علت ظرفیت کبد طبیعی در افزایش چندین برابر تولید گلوکز، هیپوگلیسمی بالینی بندرت در موارد بالا رخ می‌دهد.^۲ به عللی که شناخته نشده‌اند، زنان طبیعی ممکن است افت گلوکز در حد ۳۰ mg/dl (۱/۷mMol/L) را با وجود افت انسولین به کمتر از ۶μU/ml نشان دهند که اغلب علایم بالینی ندارند.^۳ از نظر بالینی هیپوگلیسمی را به دو دسته تقسیم می‌کنند: ۱) بعد از جذب (postabsorptive hypoglycemia) و ۲) بعد از غذا (postprandial hypoglycemia) تقسیم می‌کنند.^{۲،۴}

(جدول ۲). هیپوگلیسمی بعد از جذب یا ناشتا معمولاً وجود بیماری را مطرح می‌کند و نیازمند بررسی‌های تشخیصی و درمانی است، در مقابل

بیشترین حمله‌های هیپوگلیسمی بعد از جذب ناشی از داروهاست که عمدتاً انسولین، سولفونیل اوره و الکل مسؤوول آن می‌باشند.^۲ بیشتر پذیرش‌های بیمارستانی که به علت هیپوگلیسمی

بیماران تحت درمان متداول (conventional) و یک چهارم بیماران تحت درمان دقیق (intensive) از یک حمله شدید هیپوگلیسمی در سال که بصورت هیپوگلیسمی ناتوان کننده گذرا و اغلب همراه با اغما یا تشنج است، رنج می‌برند.^۲ افزایش بروز حمله‌های هیپوگلیسمی در طی آبستنی در بیماران IDDM گزارش شده است.^{۲۰،۹۰}

انتشار حملات

هیپوگلیسمی بخصوص در هنگام شب شایع است و اغلب بدون علامت می‌باشد.^۲ تخمین زده شده است که اگر سطح قند خون هنگام خواب در بیماران دیابتی کمتر از 108 mg/dl باشد احتمال هیپوگلیسمی شبانه ۸۰٪ خواهد بود.^۲ شایعترین زمان افت قند خون در هنگام روز، بین ساعات ۹-۱۲ صبح و بویژه قبل از ناهار می‌باشد.^{۱۳}

تنظیم قند خون در بیماران دیابتی

بیماران دیابتی بصورت پیش‌رونده، پاسخ هورمونهای تنظیم متقابل به هیپوگلیسمی را از دست می‌دهند.^{۷،۵،۴} در بیماران IDDM که بیماری آنها کاملاً تثبیت شده است، یک الگوی معمول تنظیم متقابل گلوکز وجود دارد؛ با این ویژگیها که: در زمان افت قند خون، سطح انسولین سرم کاهش نمی‌یابد (با توجه به برونزاد بودن انسولین)، گلوکاگون پلازما بالا نمی‌رود و سطح اپی‌نفرین خون مختصر افزایش می‌یابد.^{۴،۲} این سه اختلال در بیماران نوع اول دیابت که به طور متوسط ۱۰ سال از ابتلای آنها می‌گذرد، قابل مشاهده است.^{۴،۲} نقص ترشح گلوکاگون در بسیاری از بیماران که تقریباً ۱۵ ماه از ابتلای آنها می‌گذرد^۵ و در تمام بیماران که ۵ سال از تشخیص IDDM در آنها گذشته^{۱۳،۷} وجود دارد. ترشح اپی‌نفرین در پاسخ به هیپوگلیسمی بعد از ۱۰-۵ سال از تشخیص IDDM شروع به کاهش می‌کند،^۷ بصورتی که شیوع این

صورت گرفته است، در بیماران دیابتی بخصوص بیماران تحت درمان با انسولین و نیز در اثر مصرف بیش از حد الکل بوده است.^{۱۷،۲} قابل ذکر است در هر بیماری که به علت هیپوگلیسمی تحت بررسی قرار می‌گیرد، باید هیپوگلیسمی ساختگی (factitious hypoglycemia) مدنظر باشد. هیپوگلیسمی ساختگی معمولاً در اثر مصرف انسولین یا سولفونیل اوره رخ می‌دهد که می‌تواند در اثر مصرف اشتباه در کودکان یا با قصد خودکشی باشد.^{۱۸}

هیپوگلیسمی در بیماران دیابتی

هیپوگلیسمی از عوارض حاد و شایع دیابت شیرین می‌باشد. به علت اهمیت موضوع، این مطلب بصورت جداگانه مورد بحث قرار می‌گیرد. در بهترین وضعیت کارازماییهای بالینی بزرگ، ۶۵٪ از بیماران نوع اول (IDDM) و ۱۱٪ از بیماران نوع دوم (NIDDM) در طی ۶ سال درمان دقیق از حمله‌های شدید هیپوگلیسمی - که اغلب با اغما یا تشنج همراه بود - رنج می‌برند.^۴

هیپوگلیسمی در بیماران دیابتی نوع اول

هیپوگلیسمی شایعترین و مهمترین عارضه درمان در بیماران دیابتی نوع اول است. طبق آمار موجود بین ۷-۴٪ موارد مرگ در این بیماران بصورت مستقیم یا غیرمستقیم ناشی از هیپوگلیسمی می‌باشد.

شیوع و فراوانی حمله‌ها

فراوانی واقعی هیپوگلیسمی در بیماران دیابتی نوع اول مشخص نیست. این بیماران، تعداد ذکر نشده‌ای حمله‌های بدون علامت دارند و به طور متوسط دو بار در هفته دچار هیپوگلیسمی علامتدار خفیف تا متوسط می‌شوند.^{۱۳،۴} حداقل یک دهم

اختلال در بیماران با سابقه طولانی به ۴۰٪ می‌رسد.^۷ برخلاف گلوکاگون، کاهش پاسخ اپی‌نفرین در هیپوگلیسمی نسبی است و به طور کامل از بین نمی‌رود، بلکه آستانه تحریک آن بالا می‌رود. از این رو در غلظتهای پایین‌تر گلوکز پلازما، اپی‌نفرین ترشح می‌گردد.^۲

بیمارانی که دچار فقدان هر دو هورمون هستند، نسبت به بیمارانی که فقط اختلال ترشح گلوکاگون دارند، ۲۵ برابر یا بیشتر در معرض خطر هیپوگلیسمی شدید می‌باشند^{۶،۴،۲} و پاسخ به سایر محرکها (مانند آرژنین) دست نخورده می‌ماند.^{۱۳،۷،۴،۲} بیمارانی که از کنترل مطلوب گلیسیمیک برخوردار نیستند، هورمونهای تنظیم کننده متقابل را در غلظتهای بالاتر پلاسمایی گلوکز ترشح می‌کنند.^۸ همچنین این بیماران ممکن است نشانه‌های نوروگلیکوپنیک را در غلظتهای بالاتر قند خون بروز دهند (down-regulation).^۲

نشانه‌ها و علایم

هر دو دسته علایم نوروژنیک و نوروگلیکوپنیک در بیماران دیابتی می‌تواند مشاهده شود، اما هیپوگلیسمی در این بیماران از حمله‌های بدون علامت (هیپوگلیسمی بیوشیمیایی) تا هیپوگلیسمی شدید (همراه با تشنج یا اغما) متغیر می‌باشد.

عدم آگاهی از هیپوگلیسمی

یک مشکل شایع در بیماران دیابتی، نشانگان عدم آگاهی از هیپوگلیسمی یا hypoglycemia unawareness می‌باشد. نشانگان عدم آگاهی از هیپوگلیسمی عبارت است از: فقدان نشانه‌های هشدار دهنده آدرنژیک که بیمار را به پیشگیری از ایجاد هیپوگلیسمی شدید فرا خواند، به نحوی که اولین علایم بالینی هیپوگلیسمی بصورت علایم نوروگلیکوپنیک خودنمایی کند.^{۷،۴،۲} این عارضه بیشتر در بیمارانی که مدت طولانی‌تری از ابتلای

آنها به دیابت می‌گذرد رخ می‌دهد^{۲،۷} و با افزایش تعداد حمله‌های هیپوگلیسمی شدید همراه می‌باشد.^۷ کاهش پاسخ اپی‌نفرین به هیپوگلیسمی که یک اختلال وابسته به آستانه می‌باشد، اساس این نشانگان بالینی را تشکیل می‌دهد^۴ (شکل ۶).

معمولاً نشانه‌های آدرنژیک (نوروژنیک) زمانی نمایان می‌شوند که غلظت اپی‌نفرین پلازما به بیش از ۱۵۰ pg/ml برسد، در حالی که در بعضی افراد دیابتی متوسط قله پاسخ اپی‌نفرین ۱۱۵ pg/ml می‌باشد که در مقایسه با افراد سالم (۲۳۴ pg/ml) و بیماران دیابتی با پاسخ طبیعی (۳۴۴ pg/ml) بسیار کمتر است.^{۲۱} توضیح دیگری که برای نشانگان عدم آگاهی از هیپوگلیسمی بیان شده، عبارت است از یک پاسخ عادی مغز که طی هیپوگلیسمی باعث می‌شود دریافت مقادیر طبیعی گلوکز ادامه یابد. احتمالاً این اثر از افزایش واحدهای حامل گلوکز مغز (GLUT 1) ناشی می‌شود. این توضیح، تمام موارد نشانگان عدم آگاهی را توجیه نمی‌کند.^۸

بیماران دچار عدم آگاهی از هیپوگلیسمی در حدود ۶ برابر یا بیشتر در معرض هیپوگلیسمی شدید دارویی هستند.^۲ یک سوم موارد هیپوگلیسمی شدید در کودکان و نوجوانان دیابتی، بدون علایم هشدار دهنده می‌باشد.^{۲۲} وجود حمله قبلی هیپوگلیسمی باعث کاهش پاسخ‌های آدرنژیک می‌گردد؛^{۲۳،۲} به گونه‌ای که یک حمله منفرد هیپوگلیسمی، ترشح هورمونهای تنظیم متقابل و ایجاد نشانه‌های آگاه کننده در پاسخ به حمله دوم را طی ۱۲-۲۴ ساعت بعد مختل می‌کند.^۶ افزایش جبرانی تولید کورتیزول طی اولین حمله هیپوگلیسمی، ممکن است در کاهش پاسخ محافظتی هورمونی طی حمله بعدی، نقش اساسی داشته باشد.^{۲۴،۶} سرعت افت قند خون و وجود نوروپاتی

است.^۲ این پدیده ممکن است در بچه‌ها شایعتر باشد.^۸ وجود گرسنگی مکرر و افزایش وزن در بیمار تحت درمان با انسولین همراه با هیپرگلیسمی پیشرونده، بیشتر ناشی از بالا بودن مقادیر انسولین است و پدیده سوموگی را مطرح می‌سازد؛ چرا که کنترل نامطلوب قند خون ناشی از عدم کفایت انسولین تجویز شده، اغلب با کاهش وزن همراه است.^۸ این پدیده با اندازه‌گیری قند خون در نیمه شب (۳AM) قابل افتراق می‌باشد.^۸

علل زمینه‌ساز

هیپوگلیسمی در بیماران IDDM اکثراً نتیجه افزایش مطلق یا نسبی انسولین و اختلال تنظیم متقابل گلوکز می‌باشد. افزایش مطلق یا نسبی انسولین در موارد زیر می‌تواند ایجاد شود:

- افزایش دوز انسولین مصرفی^{۴،۲} به علی چون اشتباه در میزان، زمان یا نوع انسولین تزریقی، تزریق تصادفی انسولین به داخل ماهیچه یا افزایش جذب انسولین تزریق شده به علت افزایش جریان خون در محل تزریق.
- کاهش گلوکوزی که وارد جریان خون می‌شود؛ مثلاً در اثر تأخیر یک وعده غذایی یا طی بی‌غذایی شبانه.^۲
- افزایش مصرف گلوکز در بدن به دنبال ورزش^{۴،۲} یا طی سه ماهه اول آبستنی.^۲
- کاهش تولید درونزاد گلوکز به دنبال مصرف الکل.^{۴،۲}
- افزایش حساسیت به انسولین به دنبال درمان خیلی دقیق، کاهش وزن یا ورزش^{۴،۲}
- کاهش دفع کلیوی انسولین در اثر نارسایی کلیه.^{۴،۲}
- کنترل شدید قند خون^{۲۹،۱۳،۶} و کاهش متوسط هموگلوبین گلیکوزیله (HbA1C)^{۳۰،۶} با افزایش حمله‌های هیپوگلیسمی کاملاً مرتبط هستند

خودمختار در بیماران دیابتی نیز در ایجاد عدم آگاهی از هیپوگلیسمی دخالت دارند؛^{۲۵،۲۳،۶} به گونه‌ای که در ابتدا تصور می‌شد این نشانگان فقط ناشی از نوروپاتی خودمختار در بیماران دیابتی با سابقه طولانی باشد.^۸

نشانگان عدم آگاهی از هیپوگلیسمی با اجتناب کوتاه مدت از ایجاد هیپوگلیسمی، قابل برگشت است؛^{۲۳،۶،۲} به گونه‌ای که نشانه‌های آدرنرژیک طی ۲ هفته به حد طبیعی باز خواهند گشت.^۲ در مطالعه‌ای، اختلال پاسخ‌های هورمونی به هیپوگلیسمی و برگشت نشانه‌های هیپوگلیسمی در بیماران IDDM با افزایش سطح متوسط گلوکز بعد از ۳ ماه، قابل برگشت بوده است.^{۲۶} چنانچه با HbA1C حدود ۷/۵-۷٪، برگشت این نشانگان مشاهده شده است.^۸

پیوند موفق پانکراس نیز پاسخ‌اپی‌نفرین را بهبود می‌بخشد و آگاهی از علایم هیپوگلیسمی را در بیماران دچار IDDM درازمدت و نوروپاتی خودمختار، به حد طبیعی بازمی‌گرداند.^{۲۷} با وجود این مسأله، مواردی از هیپوگلیسمی به دنبال پیوند پانکراس گزارش شده‌اند و عللی چون هیپرانسولینمی و وجود پادتن ضد انسولین در توجیه آن ذکر گردیده‌اند.^{۲۸}

پدیده سوموگی

هیپرگلیسمی بازگشتی (rebound hyperglycemia) که اصطلاحاً پدیده سوموگی (Somogyi, 1930) نامیده می‌شود به دنبال یک حمله هیپوگلیسمی تشخیص داده نشده رخ می‌دهد و با کاهش دوز انسولین شبانه‌گاهی درمان می‌گردد. این پدیده هرچند وجود دارد، ولی بسیار کمتر از آنچه قبلاً تصور می‌شد شایع است.^۲ ایجاد هیپرگلیسمی ناشتا از طریق ایجاد هیپوگلیسمی شبانه (بصورت تجربی) در بیماران IDDM با شکست مواجه شده

(شکل ۷). نتایج مطالعه‌های مکررنشان داده است که در بیماران IDDM، مصرف انسولین lispro نسبت به انسولین regular با تعداد حمله‌های هیپوگلیسمی کمتری همراه است.^{۲۱،۲۲} مصرف داروها بخصوص الکل (اتانول)، آسپیرین و وقفه‌دهنده‌های بتا ممکن است بیماران دیابتی را مستعد به حمله‌های هیپوگلیسمی کند.^۲ تجویز داروهای وقفه دهنده بتا-آدرنرژیک غیرانتخابی، خطر هیپوگلیسمی شدید را افزایش می‌دهد.^{۲۳،۲۴} وقفه‌دهنده‌های بتا همچنین برخی علایم و نشانه‌های هیپرگلیسمی (مانند تاکیکاردی) را پنهان می‌سازند، ولی بر برخی نشانه‌ها مانند تعریق، گرسنگی و پریشانحالی تأثیری ندارند.^۲

هیپوگلیسمی در بیماران دیابتی می‌تواند ناشی از نفروپاتی باشد. نفروپاتی دیابتی با افزایش نیمه عمر انسولین و نیز اختلال گلوکونئوزنز ناشی از اورمی، می‌تواند باعث افت قند خون شود.^۸ همچنین هیپوگلیسمی ممکن است از بی‌کفایتی خود ایمنی (اتوایمیون) فوق کلیه به عنوان جزئی از نارسایی خودایمن چند غده‌ای (Polyglandular autoimmune deficiency) که در بیماران دیابتی نسبت به عموم شایعتر است، ناشی گردد.^۸ مقادیر بالای پادتن‌های در گردش انسولین، با سازوکار (سازوکار) ناشناخته می‌تواند باعث ایجاد هیپوگلیسمی در بیمار دیابتی شود.^۸ علل غیرمعمول مثل بیماری آدیسون (هیپوکورتیزولیسم) می‌تواند علت ایجاد هیپوگلیسمی در بیماران دیابتی نوع یک باشد.^۳ گاستروپارزی (gastroparesis) ناشی از نوروپاتی خودمختار نیز می‌تواند حمله‌های هیپوگلیسمی بعد از غذا ایجاد کند.^۳ درمان

بیماران دیابتی با مهارکننده‌های آنزیم مبدل آنژیوتنسنین (ACE-I) شانس هیپوگلیسمی را در بیماران که انسولین یا سولفونیل اوره مصرف می‌کنند، می‌افزاید.^۲ احتمالاً این داروها با افزایش جریان خون ماهیچه، حساسیت بافتی نسبت به انسولین را بالا می‌برند.^۲

درمان

با توجه به آسیب‌پذیری مغز در هیپوگلیسمی طولانی، غلظت گلوکز در پلاسما باید با سرعت هر چه بیشتر به حد طبیعی برگردانده شود و نیز از عود حمله‌ها پیشگیری گردد. اکثر حمله‌های خفیف تا متوسط هیپوگلیسمی به خوبی با مصرف گلوکز خوراکی به تنهایی یا مواد غذایی حاوی کربوهیدرات مانند آب میوه، نوشیدنی شیرین، شیر، نبات، بیسکویت یا مصرف وعده غذایی، قابل خود درمانی است.^{۲،۴} دوز معمول کربوهیدرات ۲۰-۱۰ گرم (در اطفال ۰/۳g/kg) می‌باشد.^{۷،۴،۲} فروکتوز، که در ترکیبات شیرین کم کالری بیماران دیابتی وجود دارد، نباید استفاده شود. چرا که از سد خونی مغزی عبور نمی‌کند.^۲ پاسخ گلیسمی به گلوکز خوراکی معمولاً کمتر از ۲ ساعت تداوم می‌یابد. بنابراین، بعد از بهبود علایم بیمار، خوردن یک وعده غذایی یا میان وعده معقول به نظر می‌رسد.^۲ در صورت بهبود علایم هیپوگلیسمی با درمان در منزل، معمولاً انتقال به بیمارستان تغییری در پیش‌آگاهی بیمار ندارد.^{۲۵}

زمانی که به علت نوروگلیکوپنی، فرد مایل یا قادر به درمان خوراکی نباشد، درمان تزریقی لازم می‌شود.^۲ در بسیاری از موارد، گلوکاگون که معمولاً بصورت ماهیچه‌ای (IM) یا زیر جلدی (SC) توسط افراد خانواده بیمار تزریق می‌شود، مؤثر می‌باشد. دوز استاندارد، 1mg (یک آمپول) (در اطفال ۱۵μg/kg) است که هیپرگلیسمی قابل توجه

است بیماران دیابتی همیشه به خاطر داشته باشند عبارت است از:

- (۱) همیشه وعده‌های غذایی و میان وعده‌های خود را به موقع و به میزان لازم صرف کنند.
- (۲) داروهای مصرفی بخصوص انسولین و قرصهای گلیبن‌کلامید و کلرپروپامید را سر وقت فقط به میزان تجویز شده مصرف کنند.
- (۳) در هنگام ورزش و فعالیت بدنی از مواد غذایی اضافی استفاده کنند و از تزریق انسولین در ماهیچه‌های فعال حین ورزش خودداری کنند.
- (۴) تمام علائم هشدار دهنده افت قند خون را به خوبی بشناسند.
- (۵) همیشه مواد قندی به همراه داشته باشند و به محض بروز علائم هیپوگلیسمی، سرعت درمان را شروع کنند.
- (۶) از مصرف الکل (بخصوص با معده خالی) بپرهیزند.

هیپوگلیسمی در بیماران دیابتی نوع دوم

هیپوگلیسمی در بیماران NIDDM تحت درمان با انسولین یا قرصهای خوراکی کاهنده قند خون رخ می‌دهد. از بین قرصهای خوراکی دسته سولفونیل اوره هیپوگلیسمی ایجاد می‌کنند.^۲ متفورمین و آکاربوز باعث هیپوگلیسمی نمی‌شوند.^۲ فراوانی هیپوگلیسمی شدید در بیماران تحت درمان با سولفونیل اوره پایین است و نزدیک ۲ حمله در ۱۰۰ بیمار در سال تخمین زده می‌شود.^۲ گلیبن‌کلامید و کلرپروپامید بیشترین میزان هیپوگلیسمی را ایجاد می‌کنند.^۲ کلرپروپامید به علت نیمه عمر طولانی، بیش از سایر سولفونیل اورها خطر هیپوگلیسمی را افزایش می‌دهد.^۳ عوامل خطر ساز شامل سن بالاتر، تغذیه بد، تداخل‌های

اما گذرا (بین ۵۰-۲۵ دقیقه) ایجاد می‌کند.^{۴،۲} تجویز داخل بینی (Intranasal) گلوکاگون پاسخ مشابهی ایجاد می‌کند.^{۷،۲} هر چند گلوکاگون می‌تواند توسط پرسنل پزشکی بصورت داخل وریدی (IV) تزریق شود، اما گلوکز وریدی درمان استانداردتری است^۲ که ابتدا به میزان ۲۵ گرم (از دکستروز ۵۰٪) تزریق می‌شود.^{۷،۴،۲} پاسخ گلیسمیک و بازگشت هوشیاری فرد پس از تجویز گلوکاگون (IV) نسبت به گلوکز وریدی، ۱-۲ دقیقه آهسته‌تر صورت می‌گیرد، اما سهولت تجویز، خطر کمتر عوارض موضعی و عمومی گلوکاگون، این نکته را تعدیل می‌کند.^{۱۳}

تجویز وریدی لاکتات می‌تواند از اختلال کارکرد مغزی طی هیپوگلیسمی در بیماران IDDM پیشگیری کند.^{۳۶} به منظور اطمینان از عدم عود هیپوگلیسمی طی ۱۲-۲۴ ساعت بعد از درمان اولیه، قند خون باید با فواصل منظم اندازه‌گیری شود.^۲ راههای تجربی پیشگیری و درمان هیپوگلیسمی شامل تجویز خوراکی آمینواسید آلانین (محرک ترشح گلوکاگون) و تزریق یا تجویز خوراکی تربوتالین (آگونیست β_2 -آدرنرژیک) می‌باشد که پاسخ گلیسمی مداومتری در مقایسه با گلوکز یا گلوکاگون ایجاد می‌کنند.^{۴،۲} تجویز آلانین یا تربوتالین در هنگام خواب از هیپوگلیسمی شبانه در بیماران IDDM پیشگیری می‌کند^{۴،۲} که حتا از میان وعده هنگام خواب نیز مؤثرتر می‌باشد. در مورد اثرهای تجویز درازمدت تئوفیلین در بهبود تعدیل گلوکز طی هیپوگلیسمی در بیماران تیپ I دیابت نیز نظرات کاملاً اثبات نشده‌ای وجود دارد.^{۳۸}

توصیه به بیماران

آموزش کافی بیمار و افراد خانواده در بسیاری از موارد می‌تواند از ایجاد حمله‌ها یا عوارض آنها جلوگیری کند. بعضی توصیه‌های ضروری که لازم

کاهش می‌یابد، اما به طور کامل از بین نمی‌رود و پاسخ اپی‌نفرین طبیعی است.^۲ در این بیماران سطح لازم گلوکز برای ترشح اپی‌نفرین، نوراپی‌نفرین، کورتیزول و ACTH، حدود ۷-۲۳mg/dl (۱/۳-۰/۴mmol/L) بالاتر است. (۶-۶a) نکته مهم این است که علائم نوروگلیکوپنی در این بیماران ممکن است علائم ایسکمی مغزی را تقلید کند.^{۲۹} چون هیپوگلیسمی ناشی از داروهای سولفونیل‌اوره می‌تواند طولانی مدت باشد و عود کند، بستری کردن بیمار پیشنهاد می‌شود.^۲ در درمان هیپوگلیسمی ناشی از سولفونیل‌اوره نباید از گلوکاگون استفاده شود. چرا که ترشح انسولین را در این بیماران تحریک می‌کند.^۲ داروهایی که ترشح انسولین را مهار می‌کنند (مانند دیازوکساید (diazoxide) و اکتیوتید (Octreotide))، گاه همراه با انفوزیون گلوکز استفاده می‌شوند.^۲

دارویی و بیماریهای کبدی یا کلیوی (به علت کاهش سوخت و ساز یا دفع دارو) می‌باشند.^۲ بیماران پیر بخصوص در صورت وجود اختلال کارکرد کبدی یا کلیوی بیشتر در معرض خطر می‌باشند.^۳ همچنین مصرف همزمان سایر داروها مانند وارفاین، فنیل بوتازون یا سولفونامیدها، اثرهای هیپوگلیسمیک سولفونیل‌اوره را طولانی‌تر می‌کند.^۲ اثر هیپوگلیسمیک گلبین‌کلامید با ورزش تشدید می‌گردد.^{۱۳} هیپوگلیسمی شدید ناشی از سولفونیل‌اوره، میزان مرگ حدود ۱۰٪ دارد و تقریباً در ۵٪ افرادی که زنده می‌مانند، صدمه دائم عصبی برجای می‌گذارد.^۲ هیپوگلیسمی دارویی در بیماران NIDDM، تحت درمان با انسولین شایعتر است.^۲

نقص هورمونهای تنظیم متقابل در بیماران NIDDM کمتر شایع است.^۶ در بیماران NIDDM، پاسخ گلوکاگون به هیپوگلیسمی ناشی از انسولین،

References

- Larijani B, Bastanhage M, Pajouhi M, et al. Prevalence of NIDDM in Tehran. Proceeding of the third International Congress on Endocrine Disorders, Tehran, 4-8 Sep, 1995.
- Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen PR. Williams textbook of endocrinology. Philadelphia: Saunders, 9th edition, 1998.
- Karan JH. Hypoglycemic disorders. In Greenspan FS, Strewler GJ. Basic and clinical Endocrinology. Stamford: Appleton & Lange, fifth edition, 1997: 664-79.
- Cryer PE. Hypoglycemia: Pathophysiology, diagnosis and treatment. New York, Oxford University Press, 1997.
- DeGroot LJ. Endocrinology. Philadelphia: Saunders, 1995.
- McCulloch DK. Physiologic response to hypoglycemia in normal subjects and patients with diabetes mellitus. Up to Date (Medical), 1998.
- 6a. Levy CJ, Kinsley BT, Bajaj M, Simonson DC. Effect of glycemia control on glucose counterregulation during hypoglycemia in NIDDM. Diabetes care 1998; 21: 1330.
- Kahn CR, Weir GC. Joslin's diabetes mellitus. Philadelphia: Lea & Febiger, 1994.
- Fauci AS, Longo DL (eds). Harrison's Principles of Internal Medicine. New York: McGraw-Hill, Health professions Division, 14th edition, 1998.
- Cryer PE. Role of growth hormone in glucose counterregulation. Horm Res 1996; 46(4-5): 192-4.
- Borg MA, Sherwin RS, Borg WP, et al. Local ventromedial hypothalamic glucose perfusion blocks counterregulation during systemic hypoglycemia in awake rats. J Clin Invest 1997; 99: 361.
- Matyka K, Evans M, Lomas Y, et al. Altered hierarchy of protective responses against severe hypoglycemia in normal aging in healthy men. Diabetes care 1997; 20: 135.
- Becker KL. Principles and practice of endocrinology and metabolism. Philadelphia: Lippincott, 1990.
- Binder C, Bendtson I. Hypoglycemia. Baillieres's clinical endocrinology and metabolism 1992; 6(1): 23-39.
- Kelley WN (editor). Essential of Internal Medicine. Philadelphia: Lippincott, 1994.
- Grande-Ingelmo JM, Nunez-Angulo A, Hernandez-Gonzalez E, et al. Electrocardiographic changes in hypoglycemia. Rev Esp Cardiol 1998; 51(5): 404-6.
- Miura J, Uchigata Y, Sato A, et al. An IDDM patient who complained of chest oppression with ischemic changes on ECG in insulin-induced hypoglycemia. Diabetes Res Clin Pract. 1998; 39 (1): 31-7.
- Hart SP, Frier BM. Causes, management and morbidity of acute hypoglycemia in adults requiring hospital admission. QJM 1998; 91(7): 505-10.
- Service FJ. Etiology and diagnosis of factitious hypoglycemia. UpToDate (Medical), 1998.

19. Rosenn BM, Miodovnik M, Khoury JC, Siddigi TA. Counterregulatory hormonal responses to hypoglycemia during pregnancy. *Obstet Gynecol* 1996; 84(4): 568-74.
20. Diamond MP, Reece EA, Caprio S, et al. Impairment of counterregulatory hormone responses to hypoglycemia in pregnant women with insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Obstet gynecol* 1992; 166(1 pt 1): 70-7.
21. Hair-Hoshu D. Management of diabetes mellitus: perspective of care across the life span. St. Louis : Mosby, 1996.
22. Barkai L, Vamosi I, Lukacs K. Prospective assessment of severe hypoglycemia in diabeti children and adolescents with impaired and normal awareness of hypoglycemia. *Diabetologia* 1998; 41(8): 898-903.
23. Fanelli C, Pampanelli S, Lalli C, et al. Long-term intensive therapy of IDDM patients with clinically overt autonomic neuropathy: effects on hypoglycemia awareness and counterregulation. *Diabetes*. 1997; 46: 1172.
24. Davis SN, Shavers C, Davis B, Costa F. Prevention of an increase in plasma cortisol during hypoglycemia preserves subsequent counterregulatory responses. *J Clin Invest* 1997; 100(2): 429-38.
25. Stephenson JM, Kempler P, Cavallo perin P, et al. Is autonomic neuropathy a risk factor for severe hypoglycemia: The Eurodiab IDDM complications study. *Diabetologia*. 1996; 39: 1372.
26. Liu D, McManus RM, Ryan EA. Improved counter-regulatory hormonal and symptomatic responses to hypoglycemia in patients with insulin-dependent diabetes mellitus after 3 month of less strict glycemc control. *Clin Invest Med* 1996; 19(2): 63-82.
27. Kendall DM, Rooney DP, Smets YF, et al. Pancreas transplantation restores epinephrine response and symptom recognition during hypoglycemia in patients with long-standing type I diabetes and autonomic neuropathy. *Diabetes* 1997; 46(2): 249-57.
28. Hirshberg B, Trelezky V, Raz I. Hypoglycemia following pancreatic allograft transplantation. *J Intern Med* 1998; 243(5): 389-93.
29. The diabetes control and complication trial research group. Hypoglycemia in the diabetes control and complication trial. *Diabetes* 1997; 46: 271-86.
30. Pampanelli A, Fanelli S, Lallc C, et al. Long-term intensive insulin therapy in IDDM: effects on HbA1C, risk for severe and mild hypoglycemia, status of counterregulation and awareness of hypoglycemia. *Diabetologia* 1996; 39: 677.
31. Holleman F, Schmitt H, Rottiers R, et al. Reduced frequency of severe hypoglycemia and coma in well controlled IDDM patients treated with insulin lispro. *Diabetes Care* 1997; 20(12): 1827-32.
32. Brunelle RL, Liewelyn J, Anderson JH, et al. Meta analysis of the effect of insulin lispro on severe hypoglycemia in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1998; 21(10): 1726-31.
33. VanHaeften TW, Gerich JE. Complications of insulin therapy. In: Becker KL, Bilezikian JP, Bremner WJ, et al. Principles and practice of endocrinology and metabolism. Philadelphia: Lippincott, first edition, 1990; 1112-3.
34. Fritsche A, Stumvoll M, Grub M, et al. Effect of hypoglycemia on B-adrenergic sensitivity in normal and type 1 diabeticts. *Diabetes care* 1998; 21(9): 1505-10.
35. Socransky SJ, Pirrallo RG, Rubin JM. Out-of -hospital treatment of hypoglycemia: refusal of transport and patient outcome. *Acad Emerg Med* 1998; 5(11): 1080-5.
36. King P, Kong MF, Parkin H, et al. Intravenous lactate prevents cerebral dysfunction during hypoglycemia in insulin-dependednt diabetes mellitus. *Clin Sci Colch* 1998; 94(2): 157-63.
37. Saleh TY, Cryer PE. Alanine and terbutaline in the prevention of nocturnal hypoglycemia in IDDM. *Diabetes Care* 1997; 20(8): 1231-6.
38. Hvidberg A, Rosenfalck A, Christensen NJ, Hilsted J. Long-term administration of theophylline and glucose recovery after hypoglycemia in patients with type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med* 1998; 15(7): 608-14.
39. Holstein A, Lankes HG, Egberts EH. Diagnostic pitfalls in sulfonyleurea-induced neuroglycopenic syndrome with hemiparesis, dysphasia and somnolence. *Med Klin* 1998; 93(6): 374-7.
40. English M, Wale S, Binns G, Nwangi L, et al. Hypoglycemia on and after admission in Kenyan children with severe malaria. 1998; 91(3): 191-7.
41. Yamaguchi M, Kamimura S, Takada J, et al. Case report: insulin-like growth factor II expression in hepatocellular carcinoma with alcoholic liver fibrosis accompanied by hypoglycemia. *J Gastroenterol Hepatol* 1998; 13(1): 47-51.
42. Kataoka T, Haruta R, Goto, T, et al. Malignant phyllodes tumor of the breast with hypoglycemia: report of case. *Jpn J Clin* 1998; 28(4): 276-80.
43. Fukasawa Y, Takada A, Tateno M, et al. Solitary fibrous tumor of the pleura causing recurrent hypoglycemia by secretion of insulin-like growth factor II. *Pathol Int* 1998; 48(1): 47-52.
44. Christofilis MA, Remale Bonnet M, Atlan Gepner C, et al. Study of serum big-insulin-like growth factor (IGF)-II and IGF binding protenins in two patients with extrapancreatic tumor hypoglycemia, using a combination of western blotting methods. *Eur J Endocrinol* 1998; 139(3): 317-22.
45. Mizuta Y, Isomoto H, Futuki Y, et al. Acinar cell carcinoma of the pancreas associated with hypoglycemia: involvement of "big" insulin-like growth factor-II. *J Gastroenterol* 1998; 33(5):761-5.
46. Service FJ. Insulinoma. Uptodate (medical), 1998.
47. Grossman A (editor). Clinical endocrinology. London: Blackwell, 1992.
48. Hoff AO, Vassilopoulou Sellin R. The role of glucagons administration in the diagnosis and treatment of patients with tumor hypoglycemia. *Cancer* 1998; 82(8): 1585-92.
49. Service FJ. Food-stimulated (postprandial) hypoglycemia. UptoDate (Medical), 1998.
- 49a. McCarty MF. Chromium and other insulin sensitizers may enhance glucagon's secretion: implications for hypoglycemia and weight control. *Med Hypotheses* 1996; 46(2): 77-80.
50. Ahmadpour S, Kabadi UM. Pancreatic alpha-cell function in idiopathic reactive hypoglycemia. *Metabolism* 1997; 46(6): 639-43.
51. Leonetti F, Foniciello M, Iozzo P, et al. Increased nonoxidative glucose metabolism in idiopathic reactive hypoglycemia. *Metabolism* 1996; 45(5): 606-10.
52. Service FJ. Overview of hypoglycemic disorders. UptoDate (Medical), 1998.
- 52a. Hoff Ao, Vassilopou-Sellin R. The role of glucagons administration in the diagnosis and treatment of patients with tumor hypoglycemia. *Cancer* 1998; 82(8): 1585-92
53. Service FJ. Diabetic approach to hypoglycemia. UptoDate (Medical), 1998.

۵۴. باستان حق محمدحسن، لاریجانی باقر، پژوهی محمد،

موسوی شمس، عزیزی فریدون، بررسی گذشته نگر ۶۸

ببمار دآار انسولببوما طب ۲۰ سال آذشته، هفتمبب
آنگره بازآموزب آامعه ٱزشكان مآآصص داآلب آرآن،

دانشگاه علوم ٱزشكب و آذمات درمانب شهبد بهشتب،
۲۸-۲۵ اردبببشت ماه ۱۳۷۵.