مجلهٔ غدد درون‌ریز و متابولیسم ایران
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی شهید بهشتی
سال دوم ـ شمارهٔ ۲ ـ صفحه‌های ۱۲۱– ۱۳۶ (تابستان ۱۳۷۹)

هیپوگلیسمی (بخش دوم)

دکتر باقر لاریجانی، دکتر فرزانه زاهدی

هیپوگلیسمی بعد از جذب

داروها

داروهایی که به عنوان ایجادکنندهٔ هیپوگلیسمی مطرح شده‌اند در جدول (۳) آورده شده است.[۲] علاوه بر انسولین و سولفونیل اوره که شایعترین علل ایجاد هیپوگلیسمی هستند، پنتامیدین[i]، کینین[ii] و بندرت سالیسیلاتها و سولفونامیدها می‌توانند هیپوگلیسمی ایجاد کنند.[۲]

پنتامیدین (توکسین سلول بتا) در بیماران دچار نقص اکتسابی دستگاه ایمنی اغلب در درمان پنومونی ناشی از پنوموسیستیس بکار می‌رود و با ترشح انسولین، ایجاد هیپوگلیسمی می‌کند. کینین نیز در بیماران دچار مالاریا می‌تواند باعث ترشح انسولین و هیپوگلیسمی گردد.[۲] سالیسیلاتها با دوزهای نسبتاً بالا (۶-۴ گرم در روز) می‌توانند غلظت گلوکز پلاسما را پایین آورند و در بچه‌ها و بندرت در بزرگسالان ایجاد هیپوگلیسمی کنند که مکانیسم آن ناشناخته می‌باشد.[۱۳،۲] سولفونامیدها نیز با مکانیسم نامشخصی بندرت باعث هیپوگلیسمی می‌شوند.[۲]

جدول ۳- موارد اثبات شده و محتمل هیپوگلیسمی ناشی از داروها

موارد اثبات شده	داروهای ایجاد کنندهٔ هیپوگلیسمی	
	شایع	نادر
● مورد استفادهٔ شایع	انسولین سولفونیل اوره الکل	سالیسیلات سولفونامیدها
● مورد استفادهٔ کم	پنتامیدین کینین	

موارد محتمل

- داروهای ضد فشارخون: آنتاگونیست‌های بتاـ آدرنرژیک (غیرانتخابیها بیشتر از انتخابی‌های β1)؛ انالاپریل.
- دیگر مسکن‌ها و داروهای ضد التهاب: ایندومتاسین، استامینوفن، پروپوکسی‌فن، فنیل بوتازون، پنیسیلامین.
- داروهای ضد نقرس: کلشی‌سین، سولفین پیرازون.
- آنتی‌بیوتیکها: کلرامفنیکل، کتوکونازول، پارا ـ آمینوسالیسیلیک اسید، اتیونامید.
- داروهای ضد سایکوز: هالوپریدول.
- داروهای ضد آنژین: پرهگزیلن.
- دیگر موارد: مهارکننده‌های منوآمینوکسیداز، تالیدومید، ارفنادرین، سلجیلین (selegiline).

مرکز تحقیقات غدد درون ریز و متابولیسم
دانشگاه علوم پزشکي و خدمات بهداشتي ـ درماني تهران

i- Pentamidine
ii- Quinine

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-09-08]

آنتاگونیستهای بتا ـ آدرنرژیک به عنوان یک علت هیپوگلیسمی در بچه‌ها گزارش شده‌اند که مکانیسم آن ممکن است مهار مکانیسم آدرنرژیک تنظیم متقابل گلوکز باشد.[۱۳] همچنین این داروها ممکن است علایم آدرنرژیک هیپوگلیسمی را بپوشانند و به افزایش حمله‌های شدید هیپوگلیسمی در بیماران دیابتی منجر شوند. جایگزینی این داروها با بتابلاکرهای انتخابی قلب[i] می‌تواند این خطر احتمالی را رفع کند.[۱۳]

الکل

اتانول گلوکونئوژنز را مهار می‌کند، اما بر گلیکوژنولیز اثری ندارد.[۱۳،۲] همچنین اتانول پاسخ کورتیزول و هورمون رشد را مهار می‌کند و پاسخ اپی‌نفرین به هیپوگلیسمی را به تأخیر می‌اندازد. پاسخ گلوکاگون معمولاً طبیعی است، اما گاه به تأخیر می‌افتد.[۲] هیپوگلیسمی ناشی از الکل به طور معمول ۲۴-۶ ساعت پس از مصرف متوسط تا فراوان الکل در زمانی که فرد مواد غذایی کمی مصرف کرده است (در وضعیت تخلیهٔ گلیکوژن) بوجود می‌آید.[۱۳،۲] هیپوگلیسمی ناشی از الکل با مرگ و میر حدود ۱۰٪ می‌تواند همراه شود.[۲] بچه‌ها استعداد زیادی به هیپوگلیسمی دارند که معمولاً در اثر مصرف تصادفی الکل می‌باشد.[۱۳،۲] در بیماران دیابتی تحت درمان با انسولین نیز الکل نباید با معدهٔ خالی مصرف شود چرا که می‌تواند باعث پیشرفت هیپوگلیسمی گردد.

میزان الکل خون در هنگام مراجعهٔ بیماران به اورژانس،تناسب حتمی باغلظت گلوکزپلاسماندارد.[۱۳،۲] درمان انتخابی گلوکز وریدی است و گلوکاگون به علت تخلیهٔ قبلی گلیکوژن کبدی، بی‌تأثیر است.[۱۳]

بیماریها

بیماری کبد: کبد طبیعی می‌تواند تولید گلوکز را تا چندین برابر افزایش دهد. بنابراین، برای ایجاد هیپوگلیسمی کبدی، بیماری وسیع کبدی لازم است.[۲] هیپوگلیسمی زمانی شایعتر است که تخریب کبد بصورت حاد و وسیع رخ داده باشد؛ برای مثال، در هپاتیت توکسیک.[۱۳،۲] از این رو در شکلهای شایع هپاتیت و سیروز، هیپوگلیسمی غیرمعمول است.[۱۳،۲] در بیماران سیروتیک اختلالات تنظیم تعادل گلوکز شایع است، ولی بیشتر بصورت هیپرگلیسمی و عدم تحمل گلوکز می‌باشد، اما در مراحل انتهایی سیروز، هیپوگلیسمی ممکن است دیده شود. این مسأله احتمالاً ناشی از کاهش ذخایر کبدی گلیکوژن، کاهش پاسخ‌دهی گلوکاگون یا کاهش ظرفیت سنتز گلیکوژن ناشی از تخریب وسیع پارانشیمی می‌باشد.[۸] در تومورهای اولیهٔ بدخیم کبدی نیز هیپوگلیسمی دیده شده، اما در تومورهای متاستاتیک شایع نیست.[۲]

بیماری قلبی: هیپوگلیسمی در بیماران دچار نارسایی قلبی دیده می‌شود که بیماریزایی آن شناخته شده نیست.[۱۳،۲] احتمالات مطرح شده عبارتند از: احتقان کبد، هیپوکسی کبد، لاغری مفرط و محدودیت مواد پیش‌ساز برای گلوکونئوژنز.[۴]

بیماری کلیوی: هیپوگلیسمی بعد از جذب در تعدادی از بیماران دچار نارسایی کلیه رخ می‌دهد.[۱۳،۲] اکثر بیماران هیپوگلیسمیک دچار نارسایی کلیه و لاغر[ii] هستند، چنین بیماری کاهش واگشت[iii] گلوکز و کاهش گلوکونئوژنز خواهد داشت.[۴] به نظر می‌رسد کاهش زدایش (کلیرانس) انسولین در افراد دیابتی دچار نارسایی کلیه، عامل ایجاد هیپوگلیسمی باشد.[۴]

i - Cardio selective

ii- Cachectic

iii- Turnover

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-09-08]

همچنین هنگام یا بعد از انجام دیالیز ممکن است قند خون افت کند.[۱۳،۲]

دیگر موارد: وجود هیپوگلیسمی در عفونت خون[i]، شایع است.[۱۳،۲] افزایش مصرف بافتی گلوکز و کاهش تولید کبدی گلوکز عوامل اصلی می‌باشند.[۴] تصور می‌شود سیتوکین‌ها مانند TNF-α[ii] و اینترلوکین-۶ باعث افزایش مصرف بافتی گلوکز گردند.[۴]

تحلیل شدید تودهٔ ماهیچه‌ای و لاغری مفرط (در اثر بی‌اشتهایی عصبی، بی‌غذایی طولانی، اورمی و کمبود گلوکوکورتیکوییدها) از علل ایجاد کنندهٔ هیپوگلیسمی است.[۳،۲] این عوامل تأمین اسیدهای آمینهٔ پارانشیم کبدی را کاهش می‌دهند.[۳]

هیپوگلیسمی همچنین عارضهٔ شایع مالاریای فالسیپارم بخصوص در زنان آبستن یا بیماران بدحال می‌باشد.[۱۳] اختلال در گلوکونئوژنز در این بیماران مطرح شده است.[۴]

کمبودهای هورمونی

کمبودهای هورمونی ایجاد کنندهٔ هیپوگلیسمی جز در بیماران IDDM شایع نیست.[۲] نقص هورمون رشد یا کورتیزول بخصوص در کودکان، کم‌کاری هیپوفیز، برداشتن دو طرفهٔ غدهٔ فوق‌کلیه و مهار دارویی (فارماکولوژیک) فعالیت کاتکولامینها بندرت می‌توانند هیپوگلیسمی ایجاد کنند.

کمبودهای کورتیزول و هورمون رشد: بیشتر بزرگسالانِ دچار نقص ترشح کورتیزول، هورمون رشد یا هر دو، هیپوگلیسمی بالینی ندارند. اما هیپوگلیسمی بعد از جذب قابل اهمیت از نظر بالینی، می‌تواند در کودکان دچار نقص مزمن این هورمونها ـ بخصوص در دورهٔ نوزادی[iii] ـ و در کودکان کمتر از ۵ سال دیده شود.[۴] این نکته باعث افزایش احتمال صحت این نظریه می‌شود که کورتیزول و هورمون رشد یا هر دو ممکن است نقش مهمتری در فیزیولوژی تنظیم متقابل گلوکز در اوایل زندگی نسبت به پس از بلوغ داشته باشند.[۴]

در بزرگسالان دچار کم‌کاری هیپوفیز[iv] نیز هیپوگلیسمی گزارش شده است بویژه در زمانی که مصرف گلوکز با از دست رفتن آن افزایش می‌یابد؛ برای مثال، طی ورزش، آبستنی و یا در مواقعی که تولید گلوکز مختل می‌گردد (مانند زمان پس از خوردن الکل).[۴]

کمبود گلوکاگون و اپی‌نفرین: کمبود همزمان این دو هورمون جز در بیماران IDDM دیده نشده است. از سوی دیگر هیپوگلیسمی به دنبال برداشت دو طرفهٔ غدهٔ فوق‌کلیه در صورت جایگزینی کورتیکوییید دیده نمی‌شود.[۴] مهار دارویی کاتکولامینها نیز در صورت سالم بودن دستگاه تنظیم گلوکز ایجاد هیپوگلیسمی نخواهد کرد.[۴] کمبود گلوکاگون به تنهایی ممکن است باعث کاهش غلظت پلاسمایی گلوکز در وضعیت بعد از جذب شود، اما در صورت ترشح طبیعی اپی‌نفرین، هیپوگلیسمی ایجاد نمی‌شود.[۴]

تومورهای سلول غیربتا

بیشتر تومورهای غیر از سلول بتا[v] شامل تومورهای بزرگ مزانشیمی،[۳،۲] فیبروسارکوما، مزوتلیوما، رابدومیوسارکوما، لیومیوسارکوما، لیپوسارکوما، همانژیوپری‌سایتوما، نوروفیبروما و لنفوسارکوما هستند که بیش از یک سوم آنها خلف صفاقی و حدود یک سوم داخل شکمی هستند و بقیه

i- Sepsis
ii- Tumor Necrosis Factor
iii- Neonatal
iv- Hypopituitarism
v- Non-beta cell tumor

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-09-08]

در ناحیهٔ قفسهٔ سینه قرار داشته، عموماً رشد آهسته‌ای دارند.[۲] تومورهای اپیتلیال که اغلب با هیپوگلیسمی بعد از جذب همراهند شامل هپاتوما، تومورهای آدرنوکورتیکال (اغلب نوع بدخیم) و تومورهای کارسینوییید می‌باشند.[۲] بیماران دچار لوسمی، لنفوم، میلوم متعدد، ملانوما، تراتوما یا پسودومیگزوما، نیز گاهی با هیپوگلیسمی همراهند.[۲] بیماریزایی در انواع تومورهای متفاوت است، اما واگشت[i] بیشتر گلوکز و نیز کاهش یا عدم افزایش متناسب تولید گلوکز کبد از سازوکارهای (مکانیسم) احتمالی می‌باشند.[۲] ترشح نابجای (اکتوپیک) انسولین تا به حال اثبات نشده است، اما ممکن است هیپرانسولینمی نسبی همراه با فیبروسارکوم، کارسینوم گردن رحم و تومورهای کارسینوییید وجود داشته باشد.[۲]

بیش از ۵۰٪ تورمورها، پپتیدهای با وزن مولکولی کم با فعالیت مشابه انسولین[۱] (NSILA) ترشح می‌کنند که شامل عاملهای رشد مشابه انسولین انسانی[۲](IGF) و تعدادی از سوماتومدین‌ها هستند.[۳] تولید بیش از حد عامل رشد مشابه انسولین (IGF-II) در بیشتر این بیماران وجود دارد که ممکن است عامل ایجاد هیپوگلیسمی باشد.[۲،۴۳-۴۱] هیپوگلیسمی تومورهای خارج کبدی، همچنین با افزایش میزان IGF-II بزرگ همراه بوده است.[۴۴] در یک مورد کارسینوم سلول آسینار پانکراس، صرفاً وجود IGF-II بزرگ (نه افزایش آن) به عنوان عامل احتمالی در ایجاد هیپوگلیسمی ذکر گردیده است.[۴۵]

درمان شامل روشهای طبی، جراحی یا پرتودرمانی تومور به همراه درمانهای کوتاه مدت هیپوگلیسمی می‌باشد.[۲] تجویز گلوکوکورتیکوییدها یا هورمون رشد انسانی گاه هیپوگلیسمی را بهبود می‌بخشد. گلوکوکورتیکوییدها ممکن است سطح IGF-II را کاهش دهند.[۲] دیازوکساید در بهبود هیپوگلیسمی این بیماران مؤثر نیست.[۳]

هیپرانسولینیسم درونزاد

هیپرگلیسمی ناشی از افزایش درونزاد انسولین می‌تواند ناشی از یک اختلال اولیهٔ سلولهای بتای جزایر پانکراس، تومور سلول بتا (انسولینوما)، مصرف مادهٔ محرک ترشح انسولین مانند سولفونیل اوره یا خود پادتن (اتو آنتی‌بادی) انسولین باشد.[۲] در این حالات، در زمان افت گلوکز به زیر حد فیزیولوژیک، انسولین پلاسما کاهش نمی‌یابد. البته ممکن است مقدار انسولین به طور مطلق بالا نباشد، اما در هر حال افزایش نسبی انسولین وجود دارد.[۲] در یک بیمار دچار هیپوگلیسمی بعد از جذب (گلوکز پلاسمایی کمتر از ۴۵mg/dl)، غلظت انسولین بیش از ۶μU/ml (۳۶pmol/L)، تشخیص هیپرانسولینمی درونزاد را واضح می‌سازد.[۲]

انسولینوما

انسولینوما یک تومور مترشحه انسولین با منشأ جزایر لانگرهانس پانکراس می‌باشد.[۳] انسولینوما بالقوه نادر است، اما شایعترین علت هیپوگلیسمی ناشی از هیپرانسولینمی درونزاد در بزرگسالان محسوب می‌گردد.[۲] بروز تخمینی انسولینوما، یک مورد در ۲۵۰،۰۰۰ بیمار در سال بوده است[۲] و در تمام سنین (شایعتر از همه در دههٔ چهار و شش[۳]) و در هر دو جنس زن و مرد (با نسبت ۶ به ۴ در تومورهای خوش‌خیم[۴۶]) رخ می‌دهد.[۲] در بزرگسالان انسولینومای منفرد شایعتر (۸۰٪) است، اگرچه آدنوم‌های متعدد یا میکروآدنوماتوز نیزرخ می‌دهد.[۳،۲] انسولینوما ممکن است خانوادگی باشد[۳] و همراه با

i- Turnover

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-09-08]

نئوپلازی متعدد اندوکرین نوع یک (MEN-I)[i] دیده شود.[۴۶] در نئوپلازی متعدد اندوکرین نوع یک[ii]، نئوپلازی جزایر پانکراس دومین تظاهر شایع (بعد از هیپرپاراتیرو‌ییدی) می‌باشد که در ۳۵-۲۵٪ موارد با افزایش انسولین همراه است.[۸] انسولینوما از شایعترین ضایعه‌ها در خانواده‌های دچار MEN-I می‌باشد، اما تظاهری از MEN-II نیست.[۴۷]

انسولینوما عموماً کوچک با قطر متوسط ۲-۱ سانتیمتر است اما تا ۱۵ سانتیمتر هم گزارش شده است[۲] در ۱۰-۵٪ موارد انسولینوما بدخیم است، اما فقط وجود متاستاز، بدخیم بودن را قطعی می‌سازد.[۲] انسولینوما در هر اندازه، منفرد یا متعدد، اکثراً در پانکراس قرار دارد و بندرت (۱٪) در نقاط نابجا (اکتوپیک) دیده می‌شود.[۴۷]

تظاهر بالینی مشخص[iii] انسولینوما، هیپوگلیسمی ناشتا (بعد از جذب) است ـ بخصوص در فردی که از جهات دیگر سالم است.[۴۶] علایم و نشانه‌های هیپوگلیسمی در بیمار دچار انسولینوما غالباً بصورت نشانه‌های نوروگلیکوپنیک ظاهر می‌شوند، اما نشانه‌های نوروژنیک هم وجود داشته‌اند.[۳،۲] با توجه به اینکه اکثراً اختلال کارکرد دستگاه عصبی مرکزی وجود دارد، لذا بیمار ممکن است مدتها تحت درمان تشنج یا بیماری روانی یا حملهٔ گذرای ایسکمیک (TIA) قرار گیرد.[۳]

هیپوگلیسمی ایجاد شده در بیماران مبتلا به انسولینوما بیشتر در اثر کاهش برون‌ده گلوکز کبد است تا افزایش مصرف گلوکز در بدن.[۴۶] بندرت هیپوگلیسمی بعد از غذا[iv] در بیماران مبتلا به انسولینوما دیده شده است.[۲] انسولینوما در زنان آبستن و بیماران دیابت نوع II دیده شده، اما تاکنون در بیماران دیابت نوع I گزارش نشده است.[۴۷،۶] بهبود نشانه‌های بیماری در زنانی که آبستن می‌شوند، شایع است، اما فقط طی مدت آبستنی ادامه می‌یابد.[۴۷]

در یک مطالعهٔ گذشته‌نگر بر روی ۶۸ بیمار (۳۲ زن و ۳۶ مرد) دچار انسولینوما در بیمارستانهای تابعهٔ دانشگاه علوم پزشکی تهران و شهید بهشتی ـ که سن بیماران از ۱۰ تا ۷۵ سال (میانگین ۴۰/۷ سال) بود ـ[۵۴] فقط در ۱۱ مورد تشخیص اولیهٔ بیمار انسولینوما بود و در بقیهٔ موارد تشخیص‌هایی چون صرع، بیماری روانی، حادثهٔ مغزی ـ عروقی (CVA) و.... مطرح شده بود، ۶۲ نفر علایم آدرنرژیک و نوروگلیکوپنیک را به طور همزمان داشتند و در ۵ مورد فقط علایم نوروگلیکوپنیک وجود داشت. فاصلهٔ زمانی بین مصرف غذا و بروز علایم به طور متوسط ۱۰/۳ ساعت بود. در ۴۶ بیمار آزمون ناشتا انجام شد که متوسط زمان بروز علایم در آنها ۲۲/۵ ساعت بود. میزان گلوکز خون در حین بروز علایم به طور متوسط ۳۲/۴mg/dl بود که نسبت انسولین همزمان به گلوکز ۲/۰۲ (متوسط) بوده است. در ۱۲ نفر بیماران آزمون تحمل گلوکز GTT انجام شد که در ۱۰۰٪ موارد مختل بود.[۵۴]

در بیماران دچار انسولینوما، توقف ترشح انسولین بعد از ایجاد هیپوگلیسمی وجود ندارد.[۳] از نظر آزمایشگاهی وجود هیپوگلیسمی بعد از جذب (قند پلاسما کمتر از ۴۵mg/dl) همراه با انسولین بالا (<۶μU/ml)، سی ـ پپتید و پروانسولین افزایش یافته، تشخیص انسولینوما را مطرح می‌سازد. بررسی سطح انسولین توسط عیارسنجی پرتوایمنی[v] صورت می‌گیرد که این روش هم انسولین انسانی و هم انسولین‌های خوکی و گاوی را اندازه می‌گیرد،

i- Multiple Endocrine Neoplasia type I

ii- Wermer's syndrome

iii - Hallmark

iv- Postprandial

v - Radio-Immuno-Assay (RIA)

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-09-08]

بنابراین، سطح بالای انسولین می‌تواند هم درونزاد و هم برونزاد باشد، بدین جهت اندازه‌گیری سی ـ پپتید برای افتراق لازم است.[۳] زمان و نحوهٔ انجام بررسیهای بالا در قسمت «تشخیص» آمده است. در صورت شک به انسولینوما، از آزمونهای تحریک کننده نیز می‌توان کمک گرفت که به تفکیک به آنها اشاره می‌کنیم.

آزمونهای مهاری [i]

قابل اعتمادترین آزمون مهاری، ناشتا بودن طولانی تحت نظارت در بیمارستان است[۳] که در مبحث تشخیص، نحوهٔ انجام و تفسیر آن خواهد آمد. محاسبهٔ نسبت انسولین (μU/ml) به گلوکز پلاسما (mg/dl) می‌تواند به تشخیص کمک کند. افراد سالم غیرچاق نسبتی کمتر از ۰/۲۵ دارند. هر چند در افراد چاق ممکن است نسبت بالاتر باشد، اما همراه با هیپوگلیسمی نیست. نسبت انسولین به گلوکز در تمام بیماران دچار انسولینوما طی آزمون ۷۲ ساعتهٔ ناشتا، غیرطبیعی می‌باشد.[۳]

آزمونهای مهاری سی ـ پپتید:

این آزمون مبتنی به این واقعیت است که طی هیپوگلیسمی مقادیر پلاسمایی سی ـ پپتید به طور طبیعی به زیر ۱μg/L (۳۰۰pmol/L) افت می‌کند، اما این مسأله در بیماران دچار تومورهای خودمختار ترشح کنندهٔ انسولین رخ نمی‌دهد. این آزمون موارد مثبت و منفی کاذب فراوانی دارد. استفادهٔ عمدهٔ آن در بررسی عود انسولینوما به دنبال برداشت تومور است.[۴۷]

آزمونهای تحریک کننده [ii]

آزمونهای تحریکی متعددی برای بررسی انسولینوما وجود دارد، ولی به طور کلی با توجه به اینکه تومورهای ترشح کنندهٔ انسولین گرانولهای متنوعی تولید می‌کنند، ممکن است پاسخهای متفاوتی به هر یک از آزمونها مشاهده شود. بنابراین، پاسخ منفی، انسولینوما را رد نمی‌کند. از سوی دیگر انجام آزمونهای تحریک کننده در بیماران می‌تواند خطرناک باشد و هیپوگلیسمی طولانی و راجعه ایجاد کند. بدین جهت، این آزمونها باید صرفاً برای موارد مشکل نگه داشته شود.[۳]

۱- آزمون تحریک کننده با تولبوتامید[iii]: بعد از تزریق وریدی سدیم تولبوتامید (1 gr)، انسولین سرم به مدت ۱۵ دقیقه (هر ۵ دقیقه یک بار) بررسی می‌شود.[۳] سطح انسولین بالای ۱۹۵μU/ml طی این مدت تومور ترشح کنندهٔ انسولین را تأیید می‌کند.[۳] این آزمون فقط در ۶۰٪ بیماران نتایج مثبت دارد و وجود چاقی یا بیماری کبدی می‌تواند نتایج مثبت کاذب ایجاد کند.[۳] این آزمون در حال حاضر کمتر مورد استفاده قرار می‌گیرد، حساسیت[iv] آن می‌تواند در حد آزمون ۷۲ ساعت ناشتا باشد، اما غیراختصاصی است.[۴۷]

۲- آزمون تحریک کننده با گلوکاگون[v]: این آزمون با تزریق ۱mg گلوکاگون و آزمون تولبوتامید انجام می‌شود و سطح انسولین بالای ۱۳۵μU/ml نشانگر وجود انسولینوما می‌باشد.[۳] تقریباً در ۵۰٪ بیماران این آزمون مثبت می‌باشد.[۳] با وجود انسولین بسیار بالا، اثر هیپرگلیسمی گلوکاگون بسیار خفیف است. بنابراین، انجام آزمون ممکن است در حین ۶۰ دقیقهٔ

i- Suppression tests

ii- Stimulation tests

iii- Tolbutamide stimulation test

iv- Sensitivity

v- Glucagon stimulation test

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-09-08]

بعد، ایجاد هیپوگلیسمی نماید.[۳] این آزمون یک روش ساده و آسان برای روشن شدن علت (کاربرد تشخیصی) و راهکاری برای کنترل هیپوگلیسمی (کاربرد درمانی) در بیماران دچار بیماریهای نئوپلاستیک و متاستاز کبدی می‌باشد.[۴۸]

۳- آزمون ورزش سنگین[i]: بیمار پس از ناشتایی شبانه، روی ریل ثابت یا دوچرخهٔ ثابت ورزش می‌کند تا زمانی که قادر به ادامه نباشد. نمونهٔ خون قبل و بعد از آزمون برای بررسی گلوکز، انسولین،پروانسولین، سی ـ پپتید وبتا هیدروکسی بوتیرات گرفته می‌شود.[۴۷] این آزمون اختصاصیت[ii] بیشتری نسبت به تولبوتامید دارد، ولی حساسیت آن مشخص نیست.[۴۷] آزمونهای تحریک کنندهٔ دیگری مانند L-leucine، calcium infusion and mixed meal tests مطرح شده‌اند و هرچند کاربردهایی در تشخیصهای افتراقی داشته‌اند، اما در انسولینوما کاربردی ندارند.[۴۷]

دیگر آزمونها

آزمون تحمل گلوکز خوراکی[iii]: این آزمون در تشخیص انسولینوما ارزش ندارد.[۴۷،۳]

Euglycemic clamp: بررسی میزان دکستروز لازم برای ایجاد یوگلیسمی ناشتا از آزمونهای تجربی است. بیماران انسولینوما نیاز به دکستروز بیشتری خواهند داشت.[۳]

اندازه‌گیری پروانسولین: در افراد طبیعی پروانسولین ۲۰٪ کل انسولین دارای واکنش ایمنی (ایمونوراکتیو) را تشکیل می‌دهد، اما در بیماران انسولینوما پروانسولین افزایش می‌یابد، بصورتی که ۹۰-۳۰٪ کل انسولین ایمونوراکتیورا تشکیل می‌دهد.[۳]

اندازه‌گیری گلیکوهموگلوبین[iv]: مقادیر پایین نشانگر وجود هیپوگلیسمی مزمن می‌باشد، اما حساسیت این آزمون پایین است و دقت کمی دارد.[۳] هموگلوبینوپاتی‌ها و وضعیتهای همولیتیک نیز می‌توانند با GHb پایین همراه باشند.[۳]

مطالعات بررسی محل تومور

پس از تشخیص بالینی و آزمایشگاهی، تعیین محل آناتومیک تومور ضروری است. تعیین محل دقیق قبل از عمل انسولینوما، عاقلانه است چرا که ۱۰٪ تومورها ممکن است در موقع جراحی قابل لمس نباشند.[۴۶] انتخاب روش تشخیصی بستگی دارد به نوع عمل جراحی در آغاز، در دسترس بودن روشها، مهارت رادیولوژیک در محل.[۴۶]

سونوگرافی از راه شکم[v]، یا اسکن پانکراس (CT) یا MRI معمولاً به عنوان آزمون اولیه ترجیح دارد.[۴۶] میزان کشف تومور توسط CT و MRI تقریباً ۷۵-۴۵٪ می‌باشد.[۲]

در مطالعهٔ انجام شده در دانشگاه علوم پزشکی تهران،[۵۴] در ۴۹ بیمار سونوگرافی پانکراس انجام شده که در ۴۰ بیمار حداقل یک بار منفی بوده است، در حالی که طی عمل جراحی در ۳۱ نفر این بیماران وجود تومور مسجل شده است. در ۶۰ بیمار CT شکم به عمل آمده که ۵۰ مورد از بیماران فقط یک بار CT مثبت داشته‌اند. ۳۴ بیمار CT منفی داشته‌اند که در ۲۷ مورد آنها وجود تومور طی جراحی به اثبات رسیده است.

i- The rigorous exercise test
ii- Specificity
iii- Oral glucose tolerance test
iv- Glycohemoglobin (GHb)
v- Transabdominal

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-09-08]

از آنجا که بیشتر تومورها (۸۰٪) کمتر از ۲ سانتیمتر قطر دارند، بررسیهای تصویری با سونوگرافی، CT اسکن و MRI در صورت منفی بودن، رد کنندهٔ انسولینوما نمی‌باشند.[۳] در صورتی که محل انسولینوما با این بررسیها مشخص نگردد، از روشهای تهاجمیتر یا سونوگرافی هنگام عمل جراحی که حساسیت و اختصاصیت بالایی دارد می‌توان استفاده نمود.[۲] تومورهای کوچک که طی لاپاراتومی قابل لمس نباشند، ممکن است با استفاده از سونوگرافی حین عمل تعیین محل گردند. این روش در حال حاضر احتمالاً مفیدترین روش تعیین محل می‌باشد.[۳]

سرخرگ نگاری انتخابی[i] به طور وسیعی برای تعیین محل انسولینوما استفاده شده که حساسیت بین ۸۵-۳۰٪ داشته است، اما نتایج مثبت کاذب دارد.[۲] سرخرگ نگاری اغلب برای تعیین محل تومورهای کوچک قبل از عمل بکار می‌رود و در صورتی که کاتتریزاسیون شاخه‌های کوچک شریانی و زیرشاخه‌های شریان سلیاک همراه با تزریق کلسیم صورت گیرد، نتایج بهتر خواهد بود.[۳] با وجود تمام پیشرفتهای موجود، سرخرگ‌نگاری روش تهاجمی، دردناک و نسبتاً غیردقیق می‌باشد که با خطر ایجاد هیپوگلیسمی در بیماران همراه می‌باشد.[۳] در اکثر موارد توموری که با سرخرگ‌نگاری قابل تشخیص باشد، توسط جراح مجرب از طریق مشاهده و لمس نیز قابل تشخیص خواهد بود.[۳]

آزمون Arterial stimulation venous sampling شامل تزریق کلسیم گلوکونات به داخل شریانهای خون رساننده به سرپانکراس (معدی ـ دوازدهه‌ای و مزانتریک فوقانی) و تنه و دم آن (شریان طحالی) و شریان کبدی با نمونه‌گیری مکرر جریان ورید کبدی است.[۴۶،۲] اساس این آزمون بر (پایهٔ) این مشاهده است که کلسیم ترشح انسولین را از انسولینوما تحریک می‌کند، اما چنین اثری بر سلولهای بتای طبیعی ندارد.[۴۶،۲] بنابراین، کلسیم ممکن است ترشح انسولین را در همان شاخهٔ شریان دهندهٔ تومور تحریک کند.[۴۶] این روش تهاجمی به طور موفقی مورد استفاده قرار گرفته است.

مشاهدهٔ گرادیان انسولین یا "step-ups" در غلظت انسولین در ورید پانکراس می‌تواند در تعیین محل تومور مؤثر باشد.[۳] این عمل از طریق کاتتریزاسیون زیرجلدی ترانس هپاتیک ورید باب (تحت بی‌حسی موضعی) صورت می‌گیرد. گرادیان ۳۰۰ یا بیشتر نشانگر وجود تومور می‌باشد.[۳] به علت تهاجمی بودن و عوارض، این روش باید توسط فردی بسیار مجرب و در بیماران خاصی از جمله آنها که به دیازوکساید پاسخ نداده‌اند یا بیمارانی که مشکوک به تومورهای متعدد هستند، انجام پذیرد.[۳]

دیگر روشهای در دسترس شامل:

spiral CT، اولتراسونوگرافی اندوسکوپیک[ii]

somatostatin receptor scintigraphy با 111-In-pentetreotide می‌باشد.البته Somatostatin receptor scintigraphy آزمون ترجیحی برای دیگر تومورهای سلول جزیره‌ای غیر از انسولینوما می‌باشد.[۴۶] روش دیگر، اسکن با octreotide می‌باشد که حدود نیمی از موارد انسولینوما را مشخص می‌کند.[۲]

درمان انسولینوما

درمان انتخابی، برداشت جراحی می‌باشد.[۳،۲] قبل از اقدام جراحی تجویز دیازوکساید خوراکی برای برقراری یوگلیسمی در اکثر بیماران انسولینوما مؤثر است.[۳] دوز مصرفی ۴۰۰-۳۰۰mg در روز (بصورت منقسم) تا حداکثر ۱۲۰۰mg در روز می‌باشد.[۵،۳] مراحل بعدی درمان بر اساس نحوهٔ پاسخ بیمار به درمان با دیازوکساید متغیر می‌باشد.[۳]

i- Selective arteriography

ii - (EUS)

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-09-08]

در صورتی که درمان با دیازوکساید در ایجاد یوگلیسمی مؤثر نباشد و روشهای پرتوشناختی و لاپاراتومی در تعیین محل تومور کمکی نکند، برداشتن دو سوم انتهایی پانکراس باید صورت گیرد، هر چند موفقیتی حدود ۲۵٪ دارد.[۳] گاه پانکراتکتومی کلی بعد از شکست درمان طبی انجام می‌گیرد، تقریباً ۳۰٪ موارد تومور موضعی است و یک ضایعهٔ تک دودمانی تکثیر شونده (مونوکلونال پرولیفراتیو) را نشان می‌دهد.[۴۶] این بیماران می‌توانند با روشهای شرح داده شدهٔ نمونه‌گیری ورید پانکراس، مشخص شوند و با پانکراس برداری نسبی درمان شوند تا از ایجاد دیابت شیرین جلوگیری گردد.[۴۶]

عود هیپوگلیسمی بعد از جراحی مؤثر دیده شده است که معمولاً گذراست.[۲] طی چند روز اول بعد از عمل وجود هیپوگلیسمی محتمل می‌باشد که بهبود می‌یابد.[۳] در یک مطالعه میزان بروز تجمعی[i] عود انسولینوما طی ۱۰ سال ۶٪ و طی ۲۰ سال ۸٪ گزارش شده است.[۴۶] عود در بیماران دچار MEN-I شایعتر است.[۴۶] میزان طول عمر کلی[ii] در بیماران مبتلا به انسولینوما با میزان مورد انتظار در جمعیت معمولی تفاوت ندارد، مگر در بیماران دچار انسولینومای بدخیم، بیماران پیرتر و آنهایی که در دورهٔ تحت نظر، زودتر تشخیص داده شده‌اند.[۴۶]

درمان طبی

درمان طبی در بیماران دچار متاستازهای انسولینومای بدخیم یا آنها که نمی‌خواهند یا به دلایلی نمی‌توانند تحت عمل جراحی قرار گیرند، انجام می‌پذیرد و شامل پیشگیری از حملهٔ هیپوگلیسمی و کاهش حجم تومور می‌باشد. درمان انتخابی برای پیشگیری از هیپوگلیسمی شامل: دیازوکساید، اکترئوتید مشابه سوماتوستاتین[iii]، فنی‌توئین و وراپامیل می‌باشد.[۴۶،۵]

دیازوکساید مؤثرترین دارو برای کنترل هیپوگلیسمی و درمان انتخابی در بیمارانی است که قابل عمل نیستند.[۴۶] این دارو ترشح انسولین را کاهش می‌دهد.[۴۶] دیازوکساید به علت عوارضی چون ادم، تحریکات گوارشی و پرمویی در زنان در برخی بیماران تحمل نمی‌شود.[۴۶،۳] برای کاهش عوارضی چون ادم و هیپرکالمی، ممکن است نیاز به دوزهای بالای مدرهای قوس هنله داشته باشیم.[۴۶] به طور معمول تجویز هیدروکلروتیازید به میزان ۲۵-۵۰mg روزانه مؤثر است.[۳] مصرف مکرر کربوهیدرات (هر ۳-۲ ساعت) نیز می‌تواند در برقراری یوگلیسمی کمک کننده باشد.[۳]

در صورت عدم تحمل دیازوکساید، یک وقفه دهندهٔ کانال کلسیم مانند Verapamil امتحان می‌شود.[۳] یک آنالوگ قوی سنتتیک سوماتوستاتین (octreotide) برای مهار ترشح انسولین از تومور مورد استفاده قرار گرفته، اما موفقیت محدودی داشته است.[۳] برای انسولینومای منفرد در آوردن کامل مناسب است، اما برداشت وسیع لوزالمعده در آدنومای متعدد یا میکروآدنوماتوز صورت می‌گیرد.[۲] برداشت کامل لوزالمعده معمولاً ضروری و عاقلانه نمی‌باشد.[۲]

برنامه‌های شیمی درمانی قابل دسترس مفید نیستند، اما استرپتوزوسین[iv] به تنهایی یا همراه با فلوئوروراوراسیل[v] مورد تجربه قرار گرفته‌اند[۲] که در کارسینومای سلول جزیره‌ای فوایدی داشته است.[۳] تولید آمبولی در شریان کبدی می‌تواند در بهبود موقت علایم کارسینومای متاستاتیک سلول بتا مفید باشد.[۲]

i- Cumulative incidence

ii- Overall survival rate

iii- Somatostation analogue octreotide

iv- Streptozocin

v- Fluorouracil

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-09-08]

هیپوگلیسمی خودایمن (اتوایمیون)

در نشانگان انسولین خودایمن، خود پادتنهای (اتو آنتی‌بادی‌های) چند دودمانی (پلی کلونال) به انسولین متصل می‌شوند و در صورت جدا شدن پادتن‌ها از انسولین (که چند ساعت بعد از یک وعدهٔ غذایی می‌تواند رخ دهد)، هیپوگلیسمی ایجاد می‌گردد.[۸] وجود پادتن ضد انسولین در اندازه‌گیری انسولین می‌تواند به طور کاذب مقادیر انسولین را بالا نشان دهد که در این وضعیت وجود مقادیر طبیعی سی ـ پپتید، مطرح کنندهٔ افزایش کاذب انسولین می‌باشد.[۸] در دیس‌کرازی‌های پلاسما سل مانند میلوم متعدد، سلولهای پلاسما ممکن است پادتن‌های تک دودمانی علیه انسولین تولید و با مکانیسم مشابهی هیپوگلیسمی ایجاد نمایند.[۸]

خود پادتن‌های انسولین می‌توانند در غیاب تجویز انسولین ایجاد شوند و باعث هیپوگلیسمی بعد از جذب یا بعد از غذا (دیررس) گردند.[۲] به عنوان یک قاعده در این بیماران بیماریهای خودایمنی آشکار وجود دارد.[۲] این نوع هیپوگلیسمی به طور شایع در بیماران مبتلا به بیماری گریوز[i] تحت درمان با متی‌مازول گزارش شده است.[۳] این نوع هیپرانسولینمی درونزاد در آمریکای شمالی و اروپا نادر، اما در ژاپن شایعتر است.[۸،۲] بنابراین ممکن است عامل ژنتیک در آن مؤثر باشد.[۲] هیپوگلیسمی به علت خود پادتن ضدگیرنده انسولین نادر می‌باشد.[۳،۲] درمان توسط گلوکوکورتیکوئید ممکن است مؤثر واقع شود، اما معمولاً بیماران به پلاسمافورز یا سرکوب ایمنی پاسخ نمی‌دهند.[۳]

هیپوگلیسمی بعد از غذا

هیپوگلیسمی بعد از غذا یا واکنشی بعد از وعده‌های غذایی به طور معمول در حین ۴ ساعت اول پس از صرف غذا رخ می‌دهد.[۲] تمام بیماریهایی که هیپوگلیسمی بعد از جذب ایجاد می‌کنند، می‌توانند علاوه بر آن هیپوگلیسمی بعد از غذا ایجاد کنند.[۲] کمبود مادرزادی آنزیمهای سوخت و ساز (متابولیسم) کربوهیدرات مانند عدم تحمل ارثی فروکتوز و گالاکتوزمی علل نادر هیپوگلیسمی بعد از غذا هستند که در ابتدای زندگی نمایان می‌گردند.[۸،۲]

مصرف لوسین بندرت در شیرخواران مستعد، هیپوگلیسمی ایجاد می‌کند.[۸] مرحلهٔ اولیهٔ دیابت شیرین معمولاً در فهرست علل هیپوگلیسمی واکنشی قرار می‌گیرد، اما در تجربه، هیپوگلیسمی علامتدار شایع نیست.[۸]

هیپوگلیسمی ایدیوپاتیک تغذیه‌ای[ii] شامل دو نشانگان است: هیپوگلیسمی حقیقی و هیپوگلیسمی کاذب.[۸] در هیپوگلیسمی حقیقی نشانه‌های آدرنرژیک بعد از غذا ظاهر می‌شود و با افت قند خون همراه می‌باشد. نشانه‌ها بصورت خودبخود و روزانه ظاهر و با خوردن کربوهیدرات بهبود می‌یابد. این بیماران نادرند و ساز و کار (مکانیسم) ناشناخته است.[۸]

در هیپوگلیسمی کاذب، نشانه‌های آدرنرژیک هیپوگلیسمی، ۵-۲ ساعت پس از غذا موجود است، اما در هنگام بروز نشانه‌ها، غلظت گلوکز طبیعی است.[۸] این وضعیت اغلب با یک آزمون تحمل خوراکی گلوکز ۵ ساعته که یک گلوکز پلاسمایی کمتر از طبیعی را بین ۵-۲ ساعت نشان دهد، تأیید می‌شود.[۸]

در هیپوگلیسمی واکنشی ایدیوپاتیک[iii] افزایش تشدید یافته ترشح انسولین و یا افزایش حساسیت

---

i- Graves' disease

ii - Alimentary

iii- Idiopathic Reactive Hypoglycemia (IRH)

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-09-08]

انسولین قبل از شروع IRH بخوبی تأیید شده است.[۵۰] وجود هیپرگلوکاگونمی در غلظت طبیعی قند خون در این بیماران ممکن است کاهش حساسیت گیرندهٔ گلوکاگون و اختلال ترشح آن را به عنوان عامل دخیل در هیپوگلیسمی بعد از غذا در این بیماران مطرح کند.[۵۱،۵۰]

هیپوگلیسمی بعد از غذا در بیمارانی که تحت عمل جراحی معده (گاستروکتومی، گاستروانتروستومی، پیلوروپلاستی، بای‌پس‌گاستریک) قرار گرفته‌اند، می‌تواند به علت تخلیهٔ سریع معده رخ دهد[۸] که باید از نشانگان تخلیهٔ سریع و ناگهانی[i] افتراق داده شود.[۲] هر چند برخی منابع برای اثبات تشخیص این نوع هیپوگلیسمی آزمون تحمل گلوکز خوراکی ۵ ساعته را پیشنهاد کرده‌اند،[۱۴] اما تشخیص هیپوگلیسمی بعد از غذا نمی‌تواند بر اساس آزمون تحمل خوراکی گلوکز (OGTT) صورت گیرد، بلکه نیازمند نشانه‌های هیپوگلیسمی همزمان با غلظت پایین گلوکز پلاسما و بهبود علایم به دنبال افزایش قند خون (تریادوویپل) می‌باشد.[۲] بنابراین لازم است تشخیص هیپوگلیسمی بعد از غذا، با اندازه‌گیری قند خون در هنگام بروز علایم و نشانه‌های هیپوگلیسمی صورت گیرد.[۴۹]

بیمارانی که از نشانه‌های آدرنرژیک بعد از غذا رنج می‌برند، می‌توانند با رژیم دارای پروتئین فراوان و کربوهیدرات کم یا دارای فیبر زیاد یا داروهایی نظیر سولفونیل‌اوره، بیگوانیدها، آنتی‌کولینرژیک‌ها و مهارکننده‌های گلوکوزیداز، دوکسپین[ii] [۴۹] و کرومیم[۴۹a] درمان شوند. شواهد کمی در مورد تأثیر این درمانها وجود دارد.[۴۹] هیپوگلیسمی ایدیوپاتیک واکنشی و تغذیه‌ای ممکن است به افزایش دفعات میان وعده‌های روزانه پاسخ دهند.[۱۴]

تشخیص هیپوگلیسمی

هرچند تاریخچه، در مطرح کردن احتمال هیپوگلیسمی اهمیت اساسی دارد، اما تشخیص نمی‌تواند صرفاً بر پایهٔ نشانه‌های ذکر شده توسط بیمار صورت گیرد. از سوی دیگر تشخیص هیپوگلیسمی صرفاً بر پایهٔ اندازه‌گیری قند پلاسما نیز نباید صورت پذیرد. همانگونه که قبلاً بیان شد تشخیص هیپوگلیسمی به طور قاطع توسط تریاد ویپل[iii] اثبات می‌گردد که عبارتند از: نشانه‌های همراه با هیپوگلیسمی، غلظت پایین گلوکز پلاسما، و بهبود علایم زمانی که غلظت گلوکز پلاسما به حد طبیعی افزایش می‌یابد.[۲] غلظت قند خونی برابر ۷۰mg/dl (۴mmol/L) یا بیشتر در طی یک حملهٔ نمونه‌وار (تیپیک) علامت داری که خود به خود ایجاد شده، هیپوگلیسمی را ردمی‌کند و غلظت قند خون ۴۵mg/dl (۲/۵mmol/L) یا کمتر، آن را قطعی می‌سازد.[۴۷] مقادیر بین این دو باید قبل از شروع آزمونهای تشخیصی سبب‌شناختی، رد یا قطعی شوند.

در صورتی که غلظت گلوکز پلاسما پایین باشد، اما بیمار شکایتی از نشانه‌ها و علایم هیپوگلیسمی نداشته باشد، احتمال هیپوگلیسمی ناشی از اشکالات تکنیکی[iv] مطرح می‌شود[۵۲] به عنوان مثال:

۱) مادهٔ آنتی گلیکولیتیک (مانند فلوئوراید) در لولهٔ گرداوری نمونهٔ خون، اضافه نشده باشد.

۲) بررسی نمونهٔ خون به تأخیر افتد بویژه در بیماران لوسمی (که تعداد زیاد لوکوسیتها گلوکز

i- Dumping

ii- Doxepin

iii- Whipple's triad

iv- Artifactual

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-09-08]

را مصرف می‌نمایند) ـ و یا در بیماران دچار بیماری شدید همولیتیک.[۵۲]

هیپوگلیسمی بدون علامت با سطح گلوکز خون حدود ۳۰mg/dl (۱/۵mmol) در زنان جوان میانسال شایع است، اما هیچ یک از مقادیر انسولین و سی ـ پپتید به طور نامتناسب بالا نیست.[۴۷]

بعد از تشخیص قطعی وجود هیپوگلیسمی بعد از جذب، لازم است مقادیر گلوکز، انسولین، سی ـ پپتید و پروانسولین در یک حملهٔ هیپوگلیسمی در یک نمونهٔ خون (بصورت همزمان) و نیز سطح سولفونیل اورهٔ سرم (یا ادرار) در همان زمان مورد بررسی قرار گیرند.[۲] در صورتی که هنگام مراجعه، بیمار دچار هیپوگلیسمی نباشد، حملهٔ هیپوگلیسمی می‌تواند بصورت تجربی (با تحت نظر داشتن بیمار) ایجاد و طی آن بررسی‌های فوق انجام پذیرد.[۵۳،۲] در بسیاری از بیماران یک دورهٔ ناشتای کوتاه مدت (به مدت ۸-۶ ساعت بعد از خوردن صبحانه) کفایت می‌کند، اما در صورت عدم بروز حملهٔ هیپوگلیسمی، لازم است بیمار بعد از یک دورهٔ ناشتایی شبانه مراجعه کند و به مدت ۸-۶ ساعت بعد از آن نیزبی‌غذایی ادامه یابد.[۵۳] این مراحل می‌تواند بصورت سرپایی انجام گیرد، اما اگر حملهٔ هیپوگلیسمی مشاهده نشد لازم است بیمار بستری شود و به مدت ۷۲ ساعت (حداکثر) بصورت ناشتا تحت نظر قرار گیرد. طی این مدت بیمار فقط می‌تواند نوشیدنیهای فاقد کالری بنوشد.[۵۳،۴۷] در ضمن بیمار باید فعالیت متوسطی داشته باشد و صرفاً به استراحت نپردازد.[۴۷] نمونه‌گیری هر ۶ ساعت انجام می‌شود تا زمانی که قند خون به زیر ۶۰mg/dl برسد، پس از آن هر ۲-۱ ساعت اندازه‌گیری قند خون انجام می‌شود.[۵۳] با رسیدن گلوکز پلاسما به کمتر از ۴۵mg/dl (۲/۲mmol/L) دیگر موارد ذکر شده در بالا نیز در نمونهٔ خون اندازه‌گیری می‌شود.[۵۳،۴۷] در افراد بالای ۶۰ سال قند خون ۵۴mg/dl (۳mmol/L) ملاک عمل است.[۴۷] در پایان مرحلهٔ ناشتا، میزان بتا ـ هیدروکسی بوتیرات و سطح سولفونیل اوره نیز اندازه‌گیری می‌شود. سپس یک میلی‌گرم گلوکاگون داخل وریدی تزریق می‌کنند و گلوکز پلاسما بعد از ۱۰، ۲۰ و ۳۰ دقیقه اندازه‌گیری می‌گردد.[۵۳]

جدول ۴- نمای بیوشیمیایی در بیماران دچار هیپوگلیسمی هیپرانسولینمیک به علل مختلف

تشخیص	انسولین	c-peptide	پروانسولین	سولفونیل اوره	پادتن ضد انسولین
انسولین‌برونزاد	↑	↑	↓	–	–
انسولینوما،PHHI†	↑	↑	↑*	–	–
سولفونیل اوره	↑	↑	↑	+	–
انسولین‌خودایمن	↑	↑‡	↑‡	–	+
گیرندهٔانسولین‌خودایمن	↑±	↓	↓	–	–

* بیش از ۲۰٪ مقدار انسولین

† Persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy

‡ کاهش پروانسولین و سی ـ پپتید آزاد

+ پادتن گیرندهٔ انسولین مثبت

نوارهای آزمون قند خون حاوی گلوکز اکسیداز که برای خود پایش[i] بیماران دیابتی بکار می‌روند، نباید استفاده شوند، چرا که معمولاً در محدودهٔ هیپوگلیسمیک قابل اعتماد نیستند و نیز انتظار نمی‌رود توسط شخصی که دچار نوروگلیکوپنی است به خوبی قابل استفاده باشند.[۴۷] البته در موارد فوریتی، استفاده از نوارهای کاغذی خصوصاً وقتی با دستگاه گلوکومتر استفاده شوند در تشخیص افتراقی موارد اغما کمک‌کننده می‌باشد، اما مسلماً نمونهٔ خون برای تأیید باید به آزمایشگاه فرستاده شود.[۳]

تفسیر نتایج آزمون ناشتای ۷۲ ساعته: در صورتی که نشانه‌ها و علایم هیپوگلیسمی وجود

i- Self-monitoring

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-09-08]

نداشته باشند یا طی ۷۲ ساعت غلظت گلوکز پلاسما به زیر ۴۵mg/dl نرسد، تشخیص اختلال هیپوگلیسمیک رد می‌شود.[۵۳،۲] در صورتی که هیپوگلیسمی همراه با علایم ایجاد شود و اندازه‌گیری‌های فوق صورت گیرد، موارد زیر در تشخیص علت مدنظرقرارخواهدگرفت (جدول۴و۵).

جدول ۵- تفسیر تشخیصی نتایج ۷۲ ساعت ناشتا

تشخیص	نشانه‌ها و علایم	گلوکز (mg/dl)	انسولین (µU/ml)	سی ـ پپتید (pmol/L)	پروانسولین (pmol/L)	بتا ـ هیدروکسی بوتیرات (mmol/L)	تغییرات قند خون* (mg/dl)	سولفونیل اوره در پلاسما
طبیعی	خیر	≥۴۰	<۶	<۲۰۰	<۵	>۲/۷	<۲۵	خیر
انسولینوما	بله	≤۴۵	≥۶	≥۲۰۰	≥۵	≤۲/۷	≥۲۵	خیر
هیپوگلیسمی‌ساختگی ناشی ازانسولین	بله	≤۴۵	≥۶†	<۲۰۰	<۵	≤۲/۷	≥۲۵	خیر
هیپوگلیسمی ناشی از سولفولیل اوره	بله	≤۴۵	≥۶	≥۲۰۰	≥۵	≤۲/۷	≥۲۵	بله
هیپوگلیسمی با واسطهٔ IL-GF‡	بله	≤۴۵	≤۶	<۲۰۰	<۵	≤۲/۷	≥۲۵	خیر
هیپوگلیسمی بدون واسطهٔ انسولین	بله	≤۴۵	<۶	<۲۰۰	<۵	<۲/۷	<۲۵	خیر
خوردن سهوی غذا حین دورهٔ ناشتا	خیر	≥۴۵	<۶	<۲۰۰	<۵	≤۲/۷	≥۲۵	خیر
اختلال بدون هیپوگلیسمی	بله	≥۴۰	<۶	<۲۰۰	<۵	>۲/۷	<۲۵	خیر

* منظور تغییر قندخون پس از تجویز وریدی گلوکاکون می‌باشد.

† سطح انسولین پلاسما در هیپرگلیسمی ساختگی ناشی از انسولین ممکن است بسیار بالا باشد(<۱۰۰µU/ml).

‡ Insulin- like growth factor

توضیح: برای تبدیل مقادیر گلوکز به mmol/L، اعداد بر ۱۸ تقسیم شود. برای تبدیل مقادیر انسولین به pmol/L، اعداد ۶ برابر شوند.

۱) اگر غلظت انسولین پلاسما در حضور هیپوگلیسمی، بیشتر یا مساوی ۶µU/ml (۳۶pmol/L) باشد، مطرح کنندهٔ هیپرانسولینمی می‌باشد.[۵۳،۲] نسبت انسولین به گلوکز باید ۰/۳ یا کمتر باشد و با افزایش مدت ناشتا بودن، کاهش یابد.[۱۴] همانگونه که قبلاً بیان شد این نسبت در بیماران دچار انسولینوما، افزایش می‌یابد.[۱۴]

۲) در گلوکز پلاسمایی زیر ۴۵mg/dl انسولین پلاسمای بیش از ۶µU/ml همراه با غلظت پلاسمایی بالای سی ـ پپتید (بیش از ۰/۲mmol/L یا ۰/۶mmol/L) اختلال اولیهٔ سلول بتا (مانند انسولینوما) را مطرح می‌سازد.[۲] در این بیماران پروانسولین نیز بالاست (بیشتر یا مساوی ۵pmol/L).[۵۳،۲] به طور کلی در بیماران دچار انسولینوما اغلب افزایش نسبت پروانسولین به انسولین وجود دارد، نسبت بیش از ۲۰٪ مطرح کنندهٔ انسولینوما می‌باشد.[۲،۸] اندازه‌گیری میزان سی ـ پپتید در افتراق هیپرانسولینمی برونزاد و درونزاد ضروری است.[۵۳] تمام بیماران دچار انسولینوما مقادیر سی ـ پپتید بالا دارند و تمام افراد سالم مقادیر پایین دارند.[۵۳] در بیماران تحت تجویز انسولین برونزاد، انسولین پلاسما (نه سی ـ پپتید) افزایش می‌یابد.[۵۳]

۳) سولفونیل اوره یک الگوی غیرقابل افتراق با انسولینوما تولید می‌کند که با اندازه‌گیری سطح سرمی سولفونیل اوره (یا ادرار) قابل افتراق می‌گردد.[۲] علاوه بر آن سولفونیل اوره افزایش نامتناسب پروانسولین تولید نمی‌کند.[۲]

٤) از مقدار بتاهیدروکسی بوتیرات و پاسخ به گلوکاگون می‌توان در افتراق بیمارانی که مقادیر

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-09-08]

انسولین و سی ـ پپتید آنها در مرز[i] می‌باشد استفاده کرد.[۵۳] به علت اثر آنتی‌کتوژنیک انسولین غلظت بتا ـ هیدروکسی بوتیرات پلاسما در بیماران مبتلا به انسولینوما نسبت به افراد طبیعی پایین‌تر است (≥۲/۷mmol).[۵۳]

۵) از سوی دیگر انسولین آنتی‌گلیکوژنولیتیک است و بنابراین هیپرانسولینمی باعث احتباس گلیکوژن در کبد می‌شود.[۵۳] در نتیجه بیماران دچار انسولینوما بعد از ۷۲ ساعت ناشتایی به دنبال تزریق گلوکاگون، ترشح گلوکز خواهند داشت[۵۲a] در حالی که در افراد سالم تمام گلوکز کبدی طی این مدت ناشتا تخلیه گردیده است.[۵۳] بیماران مبتلا به انسولینوما بعد از تزریق گلوکاگون می‌توانند افزایشی برابر ۲۵mg/dl یا بیشتر در میزان گلوکز پلاسما داشته باشند.[۵۳]

۶) هیپوگلیسمی که توسط انسولین یا یک عامل انسولین مانند ILF[ii] میانجی‌گری نشود، با غلظت پایین پلاسمایی پلی‌پپتیدی سلول بتا مشخص می‌گردد.[۵۳]

۷) عیار پادتن انسولین سرم نیز لازم است اندازه‌گیری شود.[۲] پادتن‌ها در وضعیت افت گلوکز، می‌توانند انسولین بالا (مشابه انسولینوما) ایجاد کنند، اما مقدار آنها در سرم قابل اندازه‌گیری است.[۲] در این بیماران میزان سی ـ پپتید آزاد پایین است اما سی ـ پپتید کل ممکن است، پایین نباشد.[۲] در موارد وجود پادتن محرک گیرندهٔ انسولین، گلوکز و سی ـ پپتید پایین‌اند، اما انسولین ممکن است بالا باشد.[۲]

با وجود تمام این نکات، گاه مقادیر قابل بحث است و نیاز به بررسی‌های دیگری است که در بحث انسولینوما بیان شد. هیپوگلیسمی ساختگی[iii] در اثر مصرف مخفیانهٔ انسولین یا سولفونیل اوره در تشخیص‌های افتراقی هیپوگلیسمی باید مدنظر باشد. ترياد هیپوگلیسمی، سطح بالای انسولین دارای واکنش ایمن[iv] و کاهش واکنش ایمنی سی ـ پپتید (C-peptide immunoreactivity)، شناسهٔ (پاتوگنومونیک) تجویز انسولین برونزاد می‌باشد.[۳]

درمان

درمان اصلی هیپوگلیسمی، درمان علت زمینه‌ای است، اما با توجه به حساسیت مغز و عوارض گاه غیرقابل جبران هیپوگلیسمی حاد در بیماران، درمان فوری به منظور بالا بردن سطح گلوکز سرم باید صورت گیرد. هیپوگلیسمی بعد از غذا معمولاً خود بخود بهبود یابنده است و بندرت نیاز به درمان فوری پیدا می‌کند.[۲] اما هیپوگلیسمی بعد از جذب معمولاً دایمی یا پیشرونده می‌باشد.[۲]

درمان فوری هیپوگلیسمی در تمام بیماران، مشابه بیماران دیابتی است که قبلاً بیان گردید. بهبود بالینی باید طی ۱۵ دقیقه پس از بالا بردن قند خون ایجاد گردد.[۲] در صورت عدم بهبود، درمان اولیه مجدداً باید تکرار و ارتباط وریدی[i] برای انفوزیون گلوکز برای بیماران برقرار گردد.[۲]

ادامهٔ اغما ۳۰ دقیقه بعد از بالا رفتن قند خون ناشی از اغمای پس از هیپوگلیسمی است که با مانیتول (۴۰ گرم مانیتول بصورت محلول ۲۰٪ طی ۲۰ دقیقه)[۲] قابل درمان است.

i- Borderline
ii- Insulin Like Factor
iii- Factitious
iv- Immunoreactive

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-09-08]

References

1. 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.
2. Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen PR. Williams textbook of endocrinology. Philadelphia: Saunders, 9th edition, 1998.
3. Karan JH. Hypoglycemic disorders. In Greenspan FS, strewler GJ. Basic and clinical Endocroniology. Stamford: Appleton & lange, fifth edtion, 1997: 664-79.
4. Cryer PE. Hypoglycemia: Pathophysiology, diagnosis and treatment. NewYork, Oxford University Press. 1997.
5. DeGroot LJ. Endocrinology. Philiadelphia: Saunders, 1995.
6. 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.

7. Kahn CR, Weir GC. Joslin's diabetes mellitus. Philadelphia: Lea & Febiger, 1994.
8. Fauci AS, Longo DL (eds). Harrison's Principles of Internal Medicine. NewYork: McGraw-Hill, Health professions Division, 14th edition, 1998.
9. Cryer PE. Role of growth hormone in glucose counterregulation. Horm Res 1996; 46(4-5): 192-4.
10. Borg MA, Sherwin RS, Borg WP, et al. Local ventromedial hypothalamus glucose perfusion blocks counterregulation during systemic hypoglycemia in awake rats. J Clin Invest 1997; 99: 361.
11. 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.
12. Becker KL. Principles and practice of endocrinology and metabolism. Phyladelphia: Lippincott, 1990.
13. Binder C, Bendtson I. Hypoglycemia. Bailliere's clinical endocrinology and metabolism 1992; 6(1): 23-39.
14. Kelley WN (editor). Essential of Internal Medicine. Philadelphia: Lippincott, 1994.
15. Grande-Ingelmo JM, Nunez-Angulo A, Hernando-Gonzalez E, et al. Electrocardiographic changes in hypoglycemia.Rev Esp Cardiol 1998; 51(5): 404-6.
16. 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.
17. Hart SP, Frier BM. Causes, management and morbidity of acute hypoglycemia in adults requiring hospital admission. QJM 1998; 91(7): 505-10.
18. 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 counterregularoty 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 diabetic 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 Ivest 1997; 100(2): 429-38.
25. Stephenson JM, Kempler P, Cavallo perin P, et al. Is autonomic neuropathy a risk factor for severe hypogolycemia: 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 glycemic control. Clin Invest Med 1996; 19: 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: 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, Lallic C, et al. Long-term intensive insulin therpapy 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: 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: 1726-31.
33. VanHaeften TW, Gerich JE. Complications of insulin therapy. In: Becker KL, Bilezikian JP, Brenner WJ, et al. Principles and practice of endocrionology and metabolism. Philadelphia: Lippincott, first edition, 1990; 1112-3.
34. Fritsche A, Stumvoll M, Grub M, et al. Effect of hypoglycemia on β-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.

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-09-08]

39. Holstein A, Lankes HG, Egberts EH. Diagnostic pitfalls in sulfonylurea-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, Remacle Bonnet M, Atlan Gepner C, et al. Study of serum big-insulin-like growth factor (IGF)-II and IGF binding proteins 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 glucagon 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.
٥٤. باستان حق م، لاریجانی ب، پژوهی م، موسوی ش، عزیزی ف. بررسی گذشته‌نگر ۶۸ بیمار دچار انسولینوما طی ۲۰ سال گذشته، هفتمین کنگره بازآموزی جامعهٔ پزشکان متخصص داخلی ایران، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات درمانی شهید بهشتی، ۲۸–۲۵ اردیبهشت ماه ۱۳۷۵.

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-09-08]