

## Менеджмент гіпоглікемічних станів у осіб без цукрового діабету

Бобрик М. І., Резніченко В. М.

Незважаючи на поширеність, гіпоглікемічні стани у пацієнтів, які не отримують цукрознижуючу терапію, часто залишаються поза увагою клініцистів через неспецифічність симптоматики. Втім, своєчасна адекватна диференційна діагностика етіології гіпоглікемічного стану впливає на вибір тактики лікування пацієнта, покращує якість життя, а у пацієнтів, з такою причиною гіпоглікемічних станів як інсулінома, своєчасне хірургічне лікування забезпечує середню тривалість життя, яка наближається до середньостатистичних показників.

Клінічну гіпоглікемію документують за допомогою **тріади Уіпла, яка включає: симптоми та/або ознаки, що відповідають гіпоглікемії, низьку концентрацію глюкози в плазмі і ліквідацію цих симптомів або ознак після підвищення концентрації глюкози в плазмі.**

Концентрацію глюкози в плазмі, що використовуються для документування тріади Уіпла, за відсутності інсулінотерапії або інсулінових секретаргів для лікування діабету, необхідно вимірювати надійним лабораторним методом, а не засобами самоконтролю. Хоча чітко низька, достовірно виміряна концентрація глюкози в плазмі, отримана за відсутності розпізнаваних симптомів або ознак, не повинна бути проігнорована, можливим є стан «псевдогіпоглікемії». Це може статися, коли зразок крові збирається в пробірку, яка не містить інгібітор гліколізу і віддокремлення плазми (або сироватки) від елементів крові затри-

мується, особливо в умовах еритроцитозу, лейкоцитозу або тромбоцитозу.

На відміну від інших лабораторій, в МЛ ДІЛА дослідження «Глюкоза у венозній крові» – біоматеріал плазма, вакутейнер з фторидом натрію, референтні значення згідно протоколів. Достовірність результату.

**Неможливо констатувати єдину концентрацію глюкози в плазмі, яка категорично визначає гіпоглікемію. У здорових осіб симптоми гіпоглікемії розвиваються при середній концентрації глюкози в плазмі приблизно 3,0 ммоль/л (однак у осіб з рецидивуючими гіпоглікемічними станами глікемічні пороги появи симптомів нижчі). При цих та нижчих рівнях глюкози секреція інсуліну пригнічується практично повністю (рівні інсуліну в плазмі нижче 3 мОд/л, рівні С-пептиду нижче 0,6 нг/мл і рівень проінсуліну нижче 5,0 пмоль/л)**

Симптоматику гіпоглікемічного стану розділяють на нейроглікопенічні та нейрогенні симптоми.

Нейроглікопенічні симптоми пов'язані з дефіцитом глюкози в центральній нервовій системі і проявляються у вигляді зміни поведінки, занепокоєння, зорових порушень, втомлюваності, порушень розумової діяльності аж до коми і смерті хворого.

Нейрогенні симптоми обумовлені порушеннями автономної нервової системи і проявляються відчуттям голоду, пітливістю, парестезіями (холінергічні прояви), почуттям тривоги, тремор, серцебиттям (адренергічні прояви).

**Особи, які мають лише нейрогенні симптоми (без задокументованих низьких рівнів глюкози), навряд чи мають гіпоглікемічний розлад. Однак, навіть один епізод нейроглікопенії вимагає потребує діагностичної оцінки. Слід пам'ятати, що у будь-якого пацієнта з гіпоглікемією необхідно враховувати вплив медикаментів.**

Бобрик М. І.,

Національний медичний університет імені  
О. О. Богомольця

Резніченко В. М.,

Державний заклад «Поліклініка №2» Державного  
управління справами

Симптоми гіперінсулінізму: зниження пам'яті – 92,5 %, втрата свідомості під час нападів гіпоглікемії – 86,7 %, постійне відчуття голоду – у 66,7 %, неврологічна симптоматика під час нападів, гіпоглікемії – 30,8 %, постійне відчуття голоду і необхідність частого прийому їжі у 47,8 % хворих приводять до розвитку ожиріння.

### Алгоритм диференціальної діагностики гіпоглікемічних станів у пацієнтів без цукрового діабету

**КРОК 1.** Загальна диференційна діагностика – пацієнта слід ретельно обстежити щодо наявних захворювань, препаратів, які приймає пацієнт з метою пошуку підстав до конкретних розладів, які можуть бути причиною гіпоглікемічних станів.

**КРОК 2.** Якщо причина гіпоглікемічного розладу не є очевидною, слід провести диференційну діагностику гіпоглікемії, викликану ендogenous або екзогенним гіперінсулінізмом від викликану іншими механізмами.

**КРОК 2(а).** Слід визначити рівні глюкози, інсуліну, С-пептиду, проінсуліну, рівень глюкози плазми при внутрішньовенному введенні 1,0 мг глюкагону, визначити рівень антитіл до інсуліну, β-гідроксибутирату, провести скринінг на наявність пероральних гіпоглікемічних засобів в крові пацієнта під час епізоду спонтанної гіпоглікемії.

**КРОК 2(б).** Якщо спонтанний гіпоглікемічний епізод відсутній, слід формально відтворити обставини, в яких, ймовірно, відбудеться симптоматична гіпоглікемія, тобто – голодування до 72 год. Коли у пацієнта розвиваються симптоми і рівень глюкози в крові становить  $\leq 2,2$  ммоль/л, кров також відбирається для подальшого визначення рівнів С-пептиду, проінсуліну та інсуліну. Відсутність відповідного пригнічення рівня інсуліну при наявності гіпоглікемії обґрунтовує автономну секрецію інсуліну – інсуліному.

**Тобто, виявлення симптомів гіпоглікемії при пробі з голодуванням та концентраціями у плазмі глюкози менше 3,0 ммоль/л, інсуліну >3 мОд/л, С-пептиду**

Таблиця 1. Причини гіпоглікемії у дорослих

Захворювання або препарати
1. Лікарські засоби: інсулін або секретагог інсуліну. Алкоголь. Інші (табл. 2)
2. Критичні стани: печінкова, ниркова або серцева недостатність, сепсис (включаючи малярію), виснаження
3. Дефіцит гормонів: кортизол, глюкагон і адреналін (при цукровому діабеті з дефіцитом інсуліну)
4. Пухлина не з клітин острівців
5. Ендogenous гіперінсулінізм: інсулінома, функціональні розлади β-клітин (незидіобластоз), панкреатогена гіпоглікемія неінсуліномного походження, гіпоглікемія внаслідок шунтування шлунку, секретагоги інсуліну, гіпоглікемія інсулін-аутоімунного походження (антитіла до інсуліну, антитіла до рецептора інсуліну), інше. <i>Рідкісні стани:</i> <b>гіпоглікемія внаслідок розвитку антитіл до нативного інсуліну є рідкісним розладом переважно серед осіб японської або корейської етнічної приналежності, значно рідше у кавказців. Симптоми виникають у пізньому постпрандіальному періоді, оскільки інсулін, що виділяється у відповідь на прийом їжі, а потім зв'язується з циркулюючим антитілом, дисоціює з антитілом нерегульовано. Гіпоглікемії можуть бути як легкими (лікування – корекція харчування) так і важкими (потребують інфузії глюкози). Діагноз легко встановлюється шляхом виявлення високого титру антитіл до інсуліну у поєднанні з дуже високими рівнями інсуліну під час гіпоглікемії;</b> <i>ектопічна секреція інсуліну;</i> <i>гіперінсулінемічна гіпоглікемія, пов'язана з мутацією рецептора інсуліну;</i> <i>антитіла до рецептора інсуліну (у пацієнтів наявна гіпоглікемія натще з відповідно пригніченим рівнем С-пептиду але неналежним чином підвищеними рівнями інсуліну. Гіпоглікемія є результатом стимулюючої дії антитіл на інсулінові рецептори);</i> <i>гіперінсулінемія індукована фізичним навантаженням;</i> <i>підвищені рівні інсуліну внаслідок зниженого кліренсу інсуліну (стан виявляється як правило у жінок афроамериканок, часто асоціюється з аутоімунним захворюванням).</i>
6. Випадкова гіпоглікемія, гіпоглікемія, яку пацієнт приховує, гіпоглікемія, викликана пацієнтом з метою самоушкодження. Ці стани, потребують настороженості клініциста щодо їх ймовірності, важко діагностуються та потребують виключення потенційних джерел гіпоглікемічних станів, включаючи огляд лікарських засобів, які вживає пацієнт. Однак, деякі пацієнти не мають інсуліноми, але мають дифузну гіпертрофію клітин острівців головки підшлункової залози викликаний тривалим застосуванням сульфонілсечовини. Цей стан часто називають незидіобластозом, хоча гістологічні ознаки наявні не завжди.

Таблиця 2. Лікарські засоби (не антигіперглікемічні, не алкоголь), які викликають гіпоглікемію

Цибензолін, гагифлоксацин, пентамидин, хінін, індометацин, глюкагон (під час ендоскопії)	Помірна якість доказів
Хлорохінооксалін сульфонамід, артезунат/артемізин /артеметер, IGF-I, літій, пропоксифен/декстропроксифен	Низька якість доказів
Інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту, антагоністи рецепторів ангіотензину, антагоністи β-адренергічних рецепторів, левофлоксацин, міфепростон, дизопірамід, триметоприм-сульфаметоксазол, гепарин, 6-меркаптопурин	Дуже низька якість доказів

**>0,6 нг/мл , проінсуліну >5,0 пмоль/л підтверджує ендогенний гіперінсулінізм.** Рівні  $\beta$ -гідроксибутирату 2,7 ммоль/л або менше і збільшення рівня глюкози в плазмі щонайменше на 1,4 ммоль/л після введення глюкагону вказують на гіпоглікемію внаслідок гіперінсулінізму (або через надлишок інсуліноподібного фактору росту). Коефіцієнти, що використовують співвідношення інсуліну і глюкози, не мають діагностичної користі та передбачають відсутність інтеркурентних захворювань, включаючи ниркову недостатність.

Ключовою патофізіологічною особливістю ендогенного гіперінсулінізму є відсутність зниження секреції інсуліну до дуже низьких показників, при зниженні концентрації глюкози в плазмі до гіпоглікемічного рівня; гіпоглікемія є наслідком низьких темпів продукції глюкози, а не високих показників утилізації глюкози. Таким чином, концентрації інсуліну плазми, С-пептиду та проінсуліну не повинні бути високими відносно нормальних еуглікемічних значень, але лише невідповідно високими при встановленні низьких концентрацій глюкози в плазмі натще. Клінічно, інсулінома характеризується нейроглікопенічними проявами внаслідок ендогенної гіперінсулінемічної гіпоглікемії, яка відбувається в основному натщесерце, але іноді – лише в постпрандіальний період.

Діагноз інсуліноми високо імовірний у пацієнтів із задокументованою ендогенною гіперінсулінемічною гіпоглікемією натще або після прийому їжі, негативним скринінгом щодо пероральних гіпоглікемічних агентів, негативним результатом щодо циркулюючих антитіл до інсуліну, невідповідно високим рівнем інсуліну плазми, С-пептиду та проінсуліна. **Іноді пацієнт з наявною інсуліномою може не мати вказаних рівнів біохімічних маркерів навіть протягом 72 годин, а деякі пацієнти мають рівень інсуліну в плазмі нижче 3 мОд/л під час гіпоглікемії натще, але і у таких категорій пацієнтів рівні С-пептиду зазвичай становлять >0,6 нг/мл і рівні проінсуліну в плазмі зазвичай становлять >5,0 пмоль/л.**

**КРОК 3. Інсулінома, критерії діагностики**  
Інсулінома є найчастішою функціонуючою нейроендокринною пухлиною (НЕО) підшлункової залози (ПЖ) і зустрічається з частотою 1-3 на 1 млн населення в рік. У жінок інсулінома зустрічається в 2 рази частіше, ніж у чоловіків. Частіше хворіють жінки старше 50 років. Слід пам'ятати, що інсулінома може бути складовою спадкового синдрому (в першу чергу синдрому Вермера – синдром множинної ендокринної неоплазії – МЕН-1). При цьому пухлини частіше бувають злоякісними, завжди множинними, можуть локалізуватися в надниркових залозах, щитоподібній та прищитоподібних залозах, гіпофізі.

Наявність виражених нервово-психічних порушень і недостатня поінформованість лікарів про гіпоглікемічні стани часто призводять до того, що внаслідок діагностичних помилок хворі з інсуліномою довго і безуспішно лікуються під найрізноманітнішими діагнозами. Помилкові діагнози ставляться у 3/4 хворих з інсуліномою: епілепсія діагностується в 34 % випадків, пухлина головного мозку – в 15 %, вегето-судинна дистонія – в 11 %, діенцефальний синдром – в 9 %, психози, неврастенія – в 3 %.

З огляду на різноманітну клінічну картину і труднощі в діагностиці, правильний діагноз протягом року після появи перших ознак хвороби був поставлений лише у близько 9 % хворих. Час від появи перших симптомів до визначення органічного характеру гіперінсулінізму становить в середньому 3 роки.

Оскільки часто симптоми не є специфічними і інсулінома може імітувати кілька патологічних станів, слід проводити об'ємну диференційну діагностику. Особливо необхідно диференціювати пацієнтів з інсуліномою та неінсуліномною панкреатогенною гіпоглікемією, також – диференціювати від гіпоглікемії, яка виникає після оперативних втручань на шлунку з приводу ожиріння

Етіологія гіпоглікемічного стану може бути очевидною (наприклад, у пацієнта з діабетом, що одержує інсулін) або діагностично проблемною (наприклад, у осіб з, на перший погляд задовільним станом але вже наяв-

ною інсуліновою). З іншого боку, у людини, яка не має цукрового діабету, однозначно нормальна концентрація глюкози в плазмі (наприклад від 3,9 ммоль/л) під час епізоду з симптоматикою гіпоглікемії, вказує на те, що ці симптоми не є результатом гіпоглікемії.

Традиційна класифікація гіпоглікемії у осіб без цукрового діабету – натщесерце і постпрандіальна (реактивна) гіпоглікемія. Особи з інсуліновою, які зазвичай мають гіпоглікемію натще, можуть відчувати постпрандіальну гіпоглікемію, а пацієнти після шунтування шлунку, які зазвичай мають постпрандіальну гіпоглікемію, можуть мати симптоми при голодуванні. Постпрандіальні симптоми без тріади Уіппла, які раніше називали «реактивною гіпоглікемією», вказують на функціональний розлад, при якому симптоми не пов'язані з гіпоглікемією і для яких пероральний тест на толерантність до глюкози не показаний.

### Інсулінома, клінічні критерії діагностики

1. Тріада Уіппла (Whipple's triad): розвиток нападів спонтанної гіпоглікемії натще або після фізичного навантаження; зниження під час нападу вмісту глюкози в крові нижче 2,77 ммоль/л; швидке купірування нападу при введенні глюкози (внутрішньовенному і/або пероральному).
2. Діагностичний клінічний метод вибору діагностики інсуліноми – проба з голодуванням протягом 72 год. Внаслідок припинення надходження вуглеводів у пацієнтів з гіперфункцією інсулярного апарату гіпоглікемічний стан з характерною клінічною симптоматикою протягом 12 год розвивається у 35 % пацієнтів, протягом 24 год – у 75 %, протягом 48 годин – у 92 %, протягом 72 годин – у 99 % пацієнтів.

### Лабораторні маркери інсуліноми

Класично клінічні симптоми необхідні для діагностики інсуліноми, і діагноз інсуліноми абсолютно встановлений з використанням наступних шести критеріїв: (1) задокументовані рівні глюкози в крові  $\leq 2,2$  ммоль/л; (2) супутні рівні інсуліну  $\geq 6$  нг/мл; (3) рівні

C-пептиду  $\geq 0,6$  нг/мл; (4) рівні проінсуліну  $\geq 5$  пмоль/л; (5) рівні  $\beta$ -гідроксибутирату  $\leq 2,7$  ммоль/л, і (6) відсутність метаболітів сульфонілсечовини в плазмі та/або сечі.

Характерні також:

- відношення концентрації імунореактивного інсуліну (мкОд/мл) до вмісту глюкози в сироватці крові (в мг %) – у нормі це співвідношення менше 0,4, тоді як для інсуліноми патогномонічно підвищення цього індексу до 1,0. Також характерним є співвідношення Проінсулін/інсулін вище 25 %;
- неспецифічним лабораторним маркером нейроендокринних утворень є прогормон хромогранин А, рівень якого в сироватці крові підвищується незалежно від типу пухлини. Хромогранин А виявляється як в секретують гормони і аміни, так і в несекретіруючій нейроендокринних пухлинах, тому визначення даного глікопротеїну може бути використано для скринінгових досліджень. Підвищення рівня хромогранина А спостерігається у 87-99 % хворих;
- наводяться нові дані щодо найбільш чутливого критерією для діагностики інсуліноми – комбінація підвищеного рівня проінсуліна з значенням глюкози натще  $< 2,5$  ммоль/л.

**КРОК 4.** У пацієнта з задокументованою ендogenous гіперінсулінемічною гіпоглікемією натще або після прийому їжі, негативним результатом скринінгу щодо пероральних гіпоглікемічних агентів і без циркулюючих антитіл до інсуліну проводять пошук локалізації інсуліноми.

Діагноз інсуліноми вимагає наявності переконливих клінічних та біохімічних даних до проведення будь-якої спроби локалізувати пухлину.

### На відміну від інших лабораторій в МЛ ДІЛА

Інсулін, глюкоза у венозній крові натще, C-пептид	Наявна можливість термінового виконання (4 години)
Проінсулін інтактний	Наявний нижній референс, висока аналітична чутливість методики твердофазного ІФА, наявна можливість термінового виконання (4 години)



Візуалізуючі дослідження дозволяють локалізувати первинну пухлину та її розміри, визначити, чи показане оперативне втручання, чи є метастатичний процес та проводити моніторинг ефективності лікування. Рекомендовані КТ, МРТ, ультразвукове дослідження (трансабдомінальне та ендоскопічне), селективна ангіографія, методи функціональної локалізації (ангіографія з стимулюванням та інші), скінтиграфія з аналогами соматостатинових рецепторів а також різні методи інтраопераційної локалізації, включаючи інтраопераційне ультразвукове дослідження. Більшість проспективних досліджень показують, що чутливість звичайних візуальних досліджень для локалізації первинної пухлини становить 10-50 %, ангіографія 20-50 % і), скінтиграфія з аналогами соматостатинових рецепторів 30-70 % (за винятком неметастатичних інсуліном). Пухлини <1 см не виявляються в >50 % випадків. Стандартна методика позитрон-емісійної томографії (ПЕТ) з 18F-глюкозою не є ефективною при виявленні високодиференційованих пухлин, але може мати певне значення при виявленні агресивних низькодиференційованих панкреатичних нейроендокринних карцином. Останнім часом ряд досліджень показав, що ПЕТ з галій-68-міченими аналогами соматостатину при поєднанні з КТ, має високу специфічність і є більш чутливою в порівнянні з іншими методиками, однак в даний час методика недоступна у більшості центрів. Вражаючи розбіжність щодо результатів локалізації між різними центрами для кожного з перелічених методів, імовірно, відображає фаховий досвід і наявність обладнання. Проте жодна методика не є 100 % ефективною. Будь-який запропонований алгоритм формування зображення повинен враховувати вартість, чутливість, доступність та внутрішній досвід роботи медичного центру.

### Лікування гіпоглікемічних станів

Терапевтична тактика ведення гіпоглікемічних станів:

- зловживання (ненавмисне передозування) препаратів, які мають гіпоглікемізуючий

ефект може бути можуть бути припинено або доза може підлягати корекції (зменшенню);

- гіпоглікемії, які виникають при критичних станах у пацієнта, потребують лікування основної причини – тобто критичного стану;
- гіпоглікемії внаслідок хронічної надниркової недостатності потребують компенсації гіпокортицизму;
- лікування аутоімунних гіпоглікемій (наприклад, глюкостероїдами або іншими імунодепресантами) є проблематичним;
- у хворих з панкреатогенною гіпоглікемією неінсуліномного походження або з гіпоглікемічними станами внаслідок шунтування шлунку можуть бути ефективними часте харчування дрібними порціями у поєднанні з інгібітором  $\alpha$ -глюкозидази, діазоксидом або октреотидом. Покращення перебігу може забезпечити часткова панкреатектомія. Інакшою методикою може бути екзогенне введення глюкози з великими дозами сирого кукурудзяного крохмалю або навіть внутрішньошлункові вливання розчину глюкози.

### Хірургічна тактика ведення гіпоглікемічних станів

Органічний гіперінсулінізм є показанням до оперативного втручання. Хірургічне, радіотерапевтичне або хіміотерапевтичне зменшення пухлинної маси може полегшити гіпоглікемію, навіть якщо пухлина не може бути вилікувана. Також полегшити гіпоглікемію у таких пацієнтів може призначення глюкостероїдів, гормону росту або іноді октреотиду.

Хірургічна видалення доброякісної інсуліноми є оптимальним методом. Медикаментозне лікування діазоксидом, октреотидом або обома може бути використано, якщо хірургічна тактика щодо інсуліноми неможлива і у пацієнтів з незидіобластозом (хоча в таких випадках може знадобитися часткова панкреатектомія).

### Висновки

1. Недостатня проінформованість лікарів щодо гіпоглікемічних станів у пацієнтів,

які не отримують цукрознижуючу терапію призводить до того, що як пацієнти з неорганічним гіперінсулінізмом, так і хворі з інсуліновою або часто залишаються поза увагою клініцистів через неспецифічність симптоматики, або довго і безуспішно лікуються під найрізноманітнішими діагнозами.

2. Своєчасна адекватна диференційна діагностика етіології гіпоглікемічного стану впливає на вибір тактики лікування пацієнта (терапевтична при неорганічному гіперінсулінізмі, або хірургічна при виявленні інсуліноми)
3. У пацієнтів з гіпоглікемією без цукрового діабету рекомендована наступна стратегія. По-перше, слід звернути увагу на клінічні стани щодо потенційної гіпоглікемічної етіології – вживання наркотиків, наявність критичного стану у пацієнта, гормондефіцитних захворювань, пухлини не з клітин острівців. За відсутності цих причин диференційна діагностика зводиться до випадкової гіпоглікемії, гіпоглікемії, яку пацієнт приховує, гіпоглікемії, викликаній пацієнтом з метою самоушкодження або ендогенного гіперінсулінізму.
4. Особи, які мають лише нейрогенні симптоми (без задокументованих низьких рівнів глюкози), навряд чи мають гіпоглікемічний розлад. Однак, навіть один епізод нейроглікопенії вимагає потребує діагностичної оцінки. Слід пам'ятати, що у будь-якого пацієнта з гіпоглікемією необхідно враховувати вплив медикаментів.
5. Діагноз інсуліноми вимагає наявності переконливих клінічних та біохімічних даних до будь-якої спроби регіоналізувати або локалізувати пухлину. Лабораторна діагностика повинна проводитися чутливими методами. Переваги МЛ ДІЛА. Дослідження виконуються згідно вимог протоколів медичної практики, наявна послуга – «резерв біоматеріалу» – можливість дозамовлення певних досліджень.

### Обстеження в МЛ ДІЛА дозволяє:

Провести **повний діагностичний** пошук в **оптимальні терміни**, отримати **достовірні результати** досліджень для різних вікових груп (основа-методики, контейнери, відповідний біоматеріал, дотримання внутрішніх та зовнішніх контролів якості лабораторних досліджень), на основі відповідних референтних значень провести адекватну оцінку результатів обстеження



юридична безпека, високий професійний імідж лікаря, адекватна тактика ведення пацієнта

6. У здорових осіб симптоми гіпоглікемії розвиваються при середній концентрації глюкози в плазмі приблизно 3,0 ммоль/л (однак у осіб з рецидивуючими гіпоглікемічними станами глікемічні пороги появи симптомів нижчі). При цих та нижчих рівнях глюкози рівні інсуліну в плазмі нижче 3 мОд/л, рівні С-пептиду нижче 0,6 нг/мл, і рівень проінсуліну нижче 5,0 ммоль/л.
7. Тріада Уіппла (Whipple's triad) включає: розвиток нападів спонтанної гіпоглікемії натще або після фізичного навантаження; зниження під час нападу вмісту глюкози в крові нижче 2,77ммоль/л; швидке купірування нападу при введенні глюкози (внутрішньовенному і/або пероральному).
8. Виявлення симптомів гіпоглікемії при пробі з голодуванням та концентраціями у плазмі глюкози менше 3,0 ммоль/л, інсуліну >3 мОд/л, С-пептиду >0,6 нг/мл, проінсуліну >5,0 ммоль/л підтверджує ендогенний гіперінсулінізм.
9. Діагноз інсуліноми підтверджується з використанням наступних шести критеріїв:
  - (1) задокументовані рівні глюкози в крові  $\leq 2,2$  ммоль/л;
  - (2) супутні рівні інсуліну  $\geq 6$  нг/мл;
  - (3) рівні С-пептиду  $\geq 0,6$  нг/мл;
  - (4) рівні проінсуліну  $\geq 5$  ммоль/л;
  - (5) рівні  $\beta$ -гідроксибутирату  $\leq 2,7$  ммоль/л,
  - (6) відсутність метаболітів сульфонілсечовини в плазмі та/або сечі.

Іноді пацієнт з наявною інсуліновою може не мати вказаних рівнів біохімічних маркерів навіть протягом 72 годин, а деякі пацієнти мають рівень інсуліну в плазмі нижче 3 мОд/л під час гіпоглікемії натще, але і у таких категорій пацієнтів рівні С-пептиду зазвичай становлять >0,6 нг/мл і рівні проінсуліну в плазмі зазвичай становлять >5,0 ммоль/л.

#### Література

1. The role of proinsulin and insulin in the diagnosis of insulinoma: a critical evaluation of the Endocrine Society clinical practice guideline, 2013.
2. ENETS Consensus Guidelines for the Management of Patients with Digestive Neuroendocrine Neoplasms: Functional Pancreatic Endocrine Tumor Syndromes, 2012.
3. Evaluation and Management of Adult Hypoglycemic Disorders: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline 2009.
4. Clinical Practice Guidelines for Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 (MEN1) 2012.