

Diferenciální diagnostika hypoglykemie

Jan Schovánek¹, Ľubica Cibičková¹, Filip Čtvrtlík², Zdeněk Fryšák¹, David Karásek¹

¹III. interní klinika – nefrologická, revmatologická a endokrinologická, Fakultní nemocnice Olomouc a Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci

²Radiologická klinika, Fakultní nemocnice Olomouc a Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci

Přehledná práce zpracovává z diferenciálně diagnostického pohledu problematiku hypoglykemie. V úvodu vyzdvihuje nutnost dodržení Whippleových kritérií pro potvrzení diagnózy hypoglykemie. Stručně shrnuje klinické projevy hypoglykemie, připomíná patofyziologické, časové a klinické rozdělení hypoglykemických příhod. Pro klinické použití je i dle doporučených postupů vhodné rozdělení pacientů na diabetiky a nediabetiky. V přehledných grafech a tabulkách je dokumentováno rozdělení hypoglykemických příhod, jejich klinická manifestace a diferenciální diagnostika.

Klíčová slova: hypoglykemie, nádorová hypoglykemie, Whippleova triáda.

Differential diagnosis of hypoglycemia

Our review summarizes the possible differential diagnoses of hypoglycemia. It confirms the absolute necessity of fulfilling all the three Whipple hypoglycemia criteria. Briefly is mentioned Clinical symptoms of hypoglycemia are briefly mentioned and several ways to classify the hypoglycemic events are offered. Highlighted is the recommended approach to distinguish patients as seemingly ill and healthy and also as hypoglycemia occurring in diabetic and non-diabetic. All the classifications and recommendations are summarized in attached tables and schemes.

Key words: hypoglycemia, tumor related hypoglycemia, Whipple trias.

Úvod

Hypoglykemie je definována jako patologický důsledek poklesu glykemie provázený klinickými a humorálními projevy. Laboratorně je za hypoglykemii považovaná hodnota nižší než normální pro danou laboratoř (arbitrárně je obvykle udávána hodnota 3,5 mmol/l v žilní krvi/plazmě). Z klinického pohledu tuto situaci vystihuje Whippleho trias – snížená koncentrace glukózy v krvi, klinická symptomatologie jako důsledek hypoglykemie a následné vymizení potíží po podání glukózy, resp. po úpravě glykemie (1).

Klinické projevy hypoglykemie

Symptomy hypoglykemie můžeme rozdělit na neuroglykopenické – vznikající jako důsledek nedostatku glukózy v mozkových buňkách, a autonomní (neurogení) – subjektivní projevy vnímání změn v autonomním (sympato-adrenálním) nervovém systému (Tab. 1.) (2). U pacientů se však popsané symptomy překrývají, např. u pacientů s inzulinomem mělo autonomní příznaky hypoglykemie 77 % pacientů a neuroglykopenické 96 % (3).

Lidský organismus se fyziologicky brání rozvoji hypoglykemie zástavou vyplavování inzulínu a uvolněním kontraregulačních hormonů (4). Subjektivní vnímání hypoglykemie je tedy ovlivněno i vnímáním kontraregulačních změn. Autonomní (neurogení) příznaky se obvykle rozvíjejí dříve než příznaky neuroglykopenické (Tab. 2.). Dalším ovlivňujícím faktorem vnímání hypoglykemie je i rychlost jejího rozvoje.

V každodenní praxi se často můžeme setkat s pacienty, kteří mají vyjádřeny autonomní a někdy i neuroglykopenické symptomy ustupující po jídle, u kterých ale nelze doložit pokles plazmatické hladiny krevního cukru. Tyto pacienty tedy nelze považovat za pacienty trpící skutečnou hypoglykemií, protože nesplňují všechna Whippleova kritéria (1). Nízké hodnoty glykemie, zjištěné při měření kapilární krve osobními

Tab. 1. Klinické příznaky hypoglykemie. Upraveno dle (11)

Neuroglykopenické – bolesti hlavy, zhoršení zraku, diplopie, snížená schopnost koncentrace, porucha řeči a vědomí, křeče, plegie, abnormální chování, povahové změny, změny nálady (deprese, euforie), poruchy myšlení
Autonomní (neurogení) – pocení, palpitace, tachykardie, úzkost

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Jan Schovánek Ph.D., Jan.schovanek@fnol.cz

III. interní klinika – nefrologická, revmatologická a endokrinologická, Fakultní nemocnice Olomouc a Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci, I. P. Pavlova 6, 779 00 Olomouc

Cit. zkr: Vnitř Lék 2020; 66(2): 129–133

Článek přijat redakcí: 17. 12. 2019

Článek přijat k publikaci: 5. 3. 2020

glukometry nebo pomocí senzoru pro kontinuální monitoring (měřící glykemií v intersticiální tekutině), mohou vznést podezření na stavy spojené s hypoglykemií, avšak pro potvrzení diagnózy je nutný odběr žilní krve. Při záchytu nízké hodnoty glykemie u asymptomatického pacienta je žádoucí odběr opakovat, zajistit okamžité zpracování v laboratoři a při potvrzení hypoglykemie dále postupovat dle doporučeného schématu (Schéma 1.).

Dělení hypoglykemických příhod

Patofyziologicky můžeme hypoglykemické stavy rozdělit na stavy se zvýšenou utilizací glukózy (často inzulinem mediovanou) a na stavy se sníženou tvorbou glukózy. Upravené rozdělení dle prof. Škrhy je uvedeno v tabulce 3. Další časté dělení hypoglykemických příhod je dle vztahu k příjmu jídla, tedy na hypoglykemií lačnou a postprandiální (Tab. 4.). Toto rozdělení nemusí být vždy zcela spolehlivé, protože oba typy hypoglykemií se mohou vyskytovat v rámci jediné diagnózy. Např. review sledující 237 pacientů s inzulinomem zaznamenalo lačnou hypoglykemií u 73 % pacientů, postprandiální u 6 % a kombinaci obou typů vykazovalo 21 % pacientů (3).

Americká endokrinologická společnost ve svém doporučeném postupu rozděluje hypoglykemické příhody na příhody u pacientů zdravých („seemingly well“) a příhody u pacientů nemocných/léčených („ill/medicated“), což lze také chápat jako potíže ambulantních nebo hospitalizovaných pacientů (4). V klinické praxi musíme zejména u hospitalizovaných pacientů vyloučit záměnu vzorku či medikace.

Prakticky nejpoužívanější je rozdělení na hypoglykemické příhody u diabetiků a nediabetiků. Diferenciální diagnostika u nemocných léčených inzulinem nebo hypoglykemizujícími léky není zpravidla náročná. U dosud dobře kompenzovaných diabetiků s nově vzniklými hypoglykemiemi bychom však neměli zapomínat na možnost lékové interakce, snížení funkce ledvin, zvýšeného příjmu alkoholu, vzniku inzulinomu nebo jiné endokrinopatie navozující hypoglykemií (např. hypokortizolemii).

Jedná-li se naopak o nemocného, který nepřichází do styku s jednoznačně hypoglykemizujícími léky, může být diferenciálně diagnostický proces záladný a náročný, proto je součástí tohoto textu navržené diferenciálně diagnostické schéma (Schéma 1.).

Vyšetření pacienta s hypoglykemií

V osobní anamnéze zvažujeme věk primomanifestace poruchy k vyloučení vrozených poruch metabolismu (např. kongenitální hyperinzulinismus), dále bychom měli posoudit, zda se jedná o dosud zdravého pacienta, anebo pacienta s chronickou chorobou, zejména DM (diabetes mellitus). Cíleně se ptáme na četnost hypoglykemických příhod, jejich výskyt během dne a vztah ke konzumaci jídla (nalačno či postprandiálně). V případě výskytu hypoglykemie s projevy neuroglykopenie v ranních hodinách u dosud zdravého a lačného pacienta je zvažován organický hyperinzulinismus. U postprandiálních hypoglykemií musíme zhodnotit složení jídla (zejména obsah jednoduchých „rychlých“ cukrů) a event. i příjem alkoholu. Důležitý je podrobný rozbor farmakologické anamnézy. Léky spojené s možným rozvojem hypoglykemie jsou uvedeny v tabulce 5. (4).

Tab. 2. Pokles glykemie a aktivace kontraregulačních hormonů. Upraveno dle (6, 11)

Glykemie	Hormon	Příznaky
~ 4 mmol/l	↓ inzulin	
3,8–3,6 mmol/l	↑ glukagon	
3,5–3,2 mmol/l	↑ katecholaminy	autonomní (neurogení)
3,1–2,7 mmol/l	↑ růstový hormon	neuroglykopenické
2,8–2,6 mmol/l	↑ kortizol	neuroglykopenické

Tab. 3. Patofyziologické rozdělení hypoglykemických příhod. Upraveno dle (11)

	Snížená tvorba glukózy	Zvýšená utilizace glukózy
Endogenní příčiny	Selhání jater/ledvin	Organický hyperinzulinismus
	Enzymopatie (vrozené)	Autoimunitně podmíněné hypoglykemie
	Hypokortizolismus (Addisonova nemoc)	Nádorová onemocnění
Exogenní příčiny	Malnutrice	Terapie DM (inzulin, PAD)
	Alkohol	Hypoglykemie factitia
	Medikace	Reaktivní hypoglykemie po jídle

Tab. 4. Časové rozdělení hypoglykemie

Hypoglykemie nalačno – onemocnění jater, onemocnění ledvin, hypokortizolismus, poruchy výživy, požití alkoholu, užívání (či zneužívání) sulfonylurey či exogenního inzulinu, hypopituitarismus, dědičné poruchy metabolismu, přítomnost protilátek proti inzulinovému receptoru
Hypoglykemie po jídle – typicky reaktivní hypoglykemie, stavy po operacích GIT vedoucí k jeho zkrácení či by-passové operace

Tab. 5. Hypoglykemizující medikace s uvedením kvality důkazu. Upraveno dle (4). Tabulka neuvádí léčiva nedostupná v ČR.

Inzulin a inzulinová sekretagoga Alkohol
Střední kvalita důkazu:
Chinin Indometacin
Nízká kvalita důkazů:
Artemisin IGF-1 Lithium
Velmi nízká kvalita důkazů*:
ACEi B-blokátory Levofloxacin Mifepriston Kotrimoxazol Heparin 6-merkaptopurin
*Léky s více než 25 případy prokázaných hypoglykemií

Při fyzikálním vyšetření pátráme zejména po změnách v objektivním nálezu, typických pro onemocnění jater či ledvin, chronický alkoholismus, Addisonově chorobě nebo onemocnění štítné žlázy.

Dle podezření na konkrétní etiologii hypoglykemie volíme laboratorní vyšetření, funkční testy a event. zobrazovací vyšetření. U zdravých pacientů („seemingly well“) je pro komplexní diferenciální diagnostiku dle uvedeného schématu vhodné stanovení glykemie, inzulinu, C-peptidu, proinzulinu, beta-hydroxybutyrátu (ketolátek) a sérových hladin perorálních antidiabetik (toxikologie). Těmito odběry by měla být odlišena endogenní a exogenní hype-

rinzulinemie od ostatních příčin hypoglykemie. Dále lze diferenciálně diagnosticky stanovit protilátky proti inzulinu a inzulinovému receptoru k vyloučení autoimunitní etiologie hypoglykemie.

Hypoglykemie u diabetiků

V naprosté většině případů vzniká hypoglykemie právě v důsledku absolutního či relativního nadbytku inzulinu při terapii inzulinem nebo perorálními antidiabetiky (deriváty sulfonylurey, glinidy). Rizikové pro vznik hypoglykemie i u dosud dobře kompenzovaného diabetika jsou situace spojené s vynecháním/opožděním pravidelné stravy, požitím menší porce potravy, poklesem glomerulární filtrace (dehydratace) nebo abnormální fyzickou námahou. Některé lékové interakce, zejména derivátů sulfonylurey (SU) s např. ACE inhibitorem, mohou prohlubovat hypoglykemický efekt derivátů SU.

U diabetiků je hypoglykemie závažným nežádoucím účinkem léčby, a proto pro její hodnocení, zejména v souvislosti s klinickými studiemi nových léčiv, vznikly zvláštní definice a rozdělení (využívané zejména regulačními autoritami) (5, 6). Jejich podrobný výčet je nad rámec této publikace, uvádíme pouze přehlednou tabulku (Tab. 6).

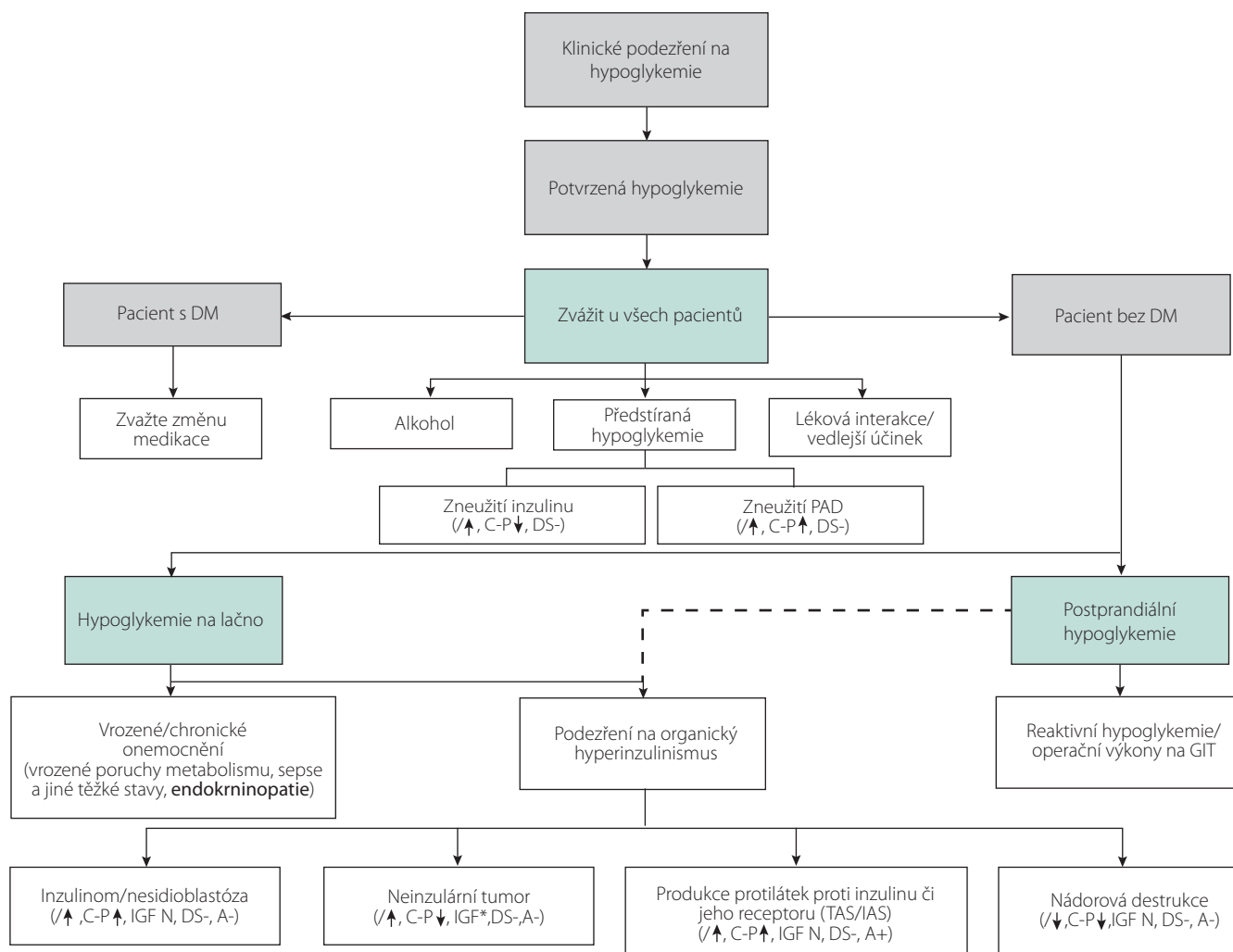
Hypoglykemie u nediabetiků

Hypoglykemie u nediabetiků je vzácný symptom s širokou paletou příčin. V retrospektivní studii, hodnotící 37 898 pacientů bez DM neakutně přijatých do nemocnice, byla incidence hypoglykemie (glykemie pod 3 mmol/l) 36 : 10000 (7). Klinické projevy hypoglykemie se neliší u diabetiků

Tab. 6. Rozdělení hypoglykemií u diabetiků dle Americké diabetologické společnosti (20)

1.	Těžká hypoglykemie – situace, která vyžaduje podání sacharidů nebo glukagonu další osobou. Hodnota glykemie není vyžadovaná, rozhodující je úprava symptomů po podání.
2.	Dokumentovaná symptomatická hypoglykemie – typické symptomy hypoglykemie jsou doprovázeny plazmatickou koncentrací glukózy pod 3,9 mmol/l.
3.	Asymptomatická hypoglykemie – stav zjištěné hypoglykemie v plasmě (pod 3,9 mmol/l) nedoprovázené typickou symptomatologií.
4.	Pravděpodobně symptomatická hypoglykemie – situace, kdy při typických symptomech hypoglykemie není známa plazmatická hodnota glykemie, ale můžeme předpokládat její hodnotu nižší než 3,9 mmol/l.
5.	Pseudo-hypoglykemie – situace, kdy pacient popisuje typické příznaky hypoglykemie, ale plazmatická koncentrace se pouze blíží k hodnotě 3,9 mmol/l.

Schéma 1. Diferenciálně diagnostické schéma přístupu k pacientovi s hypoglykemií. Upraveno dle (11, 18, 19)



Zkratky: PAD – perorální antidiabetika, I – inzulin, C-P – C-peptid, DS – drug screen - vyšetření hladin léků, IGF* – inzulinu podobné růstové faktory (zahrnuje – pro-IGF-II, volné IGF-II, poměr IGF-II/IGF-I), IAS – Inzulínový autoimunitní syndrom – „Hirátova nemoc“, TAS – nádorový autoimunitní syndrom, A – protilátky proti inzulinu (přítomnost protilátek proti inzulinu [IAS, Hirátova nemoc] nebo protilátek proti inzulinovému receptoru [typ B inzulinové rezistence]).
 ↑ – zvýšení, ↓ – snížení, + přítomny, - nepřítomny, N – v normě

a nediabetiků, nicméně nediabetici obvykle příznaky hypoglykemie neznají, a proto nejsou schopni tyto stavy, které se mohou opakovat, přesně popsat. Často musíme pro odběr správné anamnézy využít informace od rodinných příslušníků. Hypoglykemie u nediabetiků bývají spíše méně závažné a jen vzácně způsobují trvalé neurologické postižení (8).

Léky

Medikace je nejčastější příčinou hypoglykemie a nebývá snadné diabetikovi prokázat zneužití inzulínu či PAD (perorální antidiabetikum) k navození hypoglykemie, ať už z psychologicko-psychiatrických, nebo zjištěných důvodů (tzn. hypoglycemia facticia). Obvykle se jedná o zdravotnické pracovníky, kteří mají přístup k medikaci a chápou princip jejího použití (zneužití). K průkazu nám může pomoci toxikologické stanovení léků (případně jejich metabolitů) v krvi/moči, určení poměru hladiny sérového inzulínu k C-peptidu (typicky vysoká hladina inzulínu a nízký C-peptid) (4).

Z léků, které mají uvedeny hypoglykemii jako nežádoucí účinek v SPC, jsou nejčastěji zmiňovány chinolony, chinin, beta-blokátory a ACEi (4). Chinin a artemisin jsou léčiva používaná k léčbě malárie, kde hypoglykemie vzniká pravděpodobně v důsledku kombinací těchto léků a zvýšené spotřeby glukózy Plasmodiem. Již výše byla uvedena interakce mezi deriváty SU a ACEi, možnost rozvoje hypoglykemie pouze při medikaci ACEi je sporná. Léčba beta-blokátory je v popředí zájmu zejména u pacientů s DM, kde se můžou podílet na vzniku hypo i hyperglykemie. Hypoglykemické příhody byly popsány zejména u neselektivních beta-blokátorů, použití selektivních beta-blokátorů vedlo ke snížení incidence hypoglykemie u pacientů léčených inzulínem. Při medikaci beta-blokátorů je dále uváděno prodloužení doby nutné k restituci normoglykemie po proběhlé hypoglykemické příhodě (9).

Vzhledem k obecně stárnoucí populaci musíme vzít v úvahu také již často premorbidně sníženou funkci jater a ledvin, dehydrataci a další chronické nemoci, které zvyšují pravděpodobnost vzniku nežádoucích účinků léků.

Alkohol

V podmínkách akutního příjmu/LSPP jsou časté hypoglykemie v důsledku většího alkoholového excessu často kombinované se sníženým příjmem potravy. Hypoglykemie je v tomto konkrétním případě důsledkem inhibice jaterní glukoneogeneze. Vyšší příjem alkoholu je pro léčené diabetiky rizikovým, protože snižuje jejich schopnost vnímat hypoglykemii a adekvátně na ni reagovat.

Kritické stavy

Pro vznik hypoglykemie v život ohrožujících stavech jsou nezávislými rizikovými faktory sepsa, DM a nutnost mechanické ventilace, a to zejména u pacientů s preexistujícím chronickým renálním, jaterním nebo srdečním selháním (10). Hypoglykemie vzniká jako důsledek deplece zásob glykogenu a inhibice glukoneogeneze zánětlivými cytokiny.

Porucha výživy

Hypoglykemie může být přítomna i u pacientů s nedostatečnou glukoneogenezí, jak pro reálný nedostatek živin, tak u pacientů odmítajících stravu.

Tab. 7. Patofyziologické rozdělení příčin nádorové hypoglykemie. Upraveno dle (18)

Inzulární tumor
Eutopická produkce inzulínu Inzulinom
Neinzulární tumor
Neuroendokrinní tumory Mesenchymální tumory Tumory nadledvin, jater, GIT a ovarií Tumory ektopicky produkující inzulín (feochromocytom, malobuněčný karcinom)
Významně metabolicky aktivní nádory/ metastatická infiltrace jater
Nádorová produkce protilátek proti inzulínu nebo inzulínovému receptoru

Reaktivní hypoglykemie po jídle

S touto formou hypoglykemie se můžeme setkat u pacientů po operacích žaludku, jedná se o formu dumping syndromu a správnou diagnózu je esenciální správný odběr anamnézy. Jako „nepravou“ postprandiální hypoglykemii či pseudohypoglykemii označujeme klinicky relativně častý stav, který však nenaplňuje klasické podmínky Whippleho trias (11). Obvykle po izolovaném požití velmi sladké potravy (čokoláda) dojde k vyplavení inzulínu a i malý pokles glykemie vede k opravdu zřetelným adrenergním příznakům (tachykardie, pocení, slabost až pocit na omdlení), avšak hladina glykemie zůstává v normě. Těmto stavům se dá obvykle předcházet změnou jídelníčku.

Deficit kortizolu – Addisonova nemoc

Vyhodnocení hladiny kortizolu u pacienta s prokázanou hypoglykemii je esenciální, protože nediagnostikovaný hypokortizolismus může pacienta potenciálně ohrozit na životě. U již diagnostikovaných Addisonů může být Addisonská krize doprovázena hypoglykemií, a proto je nutné nejen navýšit substituční dávku hydrocortisonu, ale také zajistit pacienta proti hrožící hypoglykemii (12).

Nádorová hypoglykemie

Hypoglykemie vznikající čistě na podkladě nádorového onemocnění je vzácná, častěji se může jednat o akumulaci rizikových faktorů u polymorbidního nemocného. I zde je pro její správnou léčbu nezbytná správná diagnóza. Patofyziologicky může být nádorová hypoglykemie zprostředkována několika mechanismy: může mít podobu inzulárního či neinzulárního tumoru, vznikat v důsledku autoimunitní nadprodukce protilátek (nejčastěji proti inzulínovému receptoru), výrazné metabolické aktivity tumoru nebo nádorové destrukce jater či nadledvin (Tab. 7.) (13).

V případě inzulárního tumoru (inzulinomu, nebo jeho nenádorové varianty nesidioblastózy) je hypoglykemie způsobena nadprodukcí inzulínu (14). V diagnostice používáme test lačněním (hladový test), ve kterém sledujeme v pravidelných intervalech hladiny – glykemie, inzulínu, C-peptidu a kortizolu. Průkaz inzulínu spočívá v doložení hypoglykemie s vysokou hladinou C-peptidu (inzulinu). Dalším krokem je morfologický průkaz inzulínu. Lze začít CT nebo MR pankreatu, v poslední době často volíme spíše endosonografii pankreatu s možností biopsie případného tumoru. Pro odhalení nesidioblastózy – hypertrofie/hyperplazie pankreatických beta buněk, je k dispozici selektivní angiografie se stimulací sekrece inzulínu

podáním kalcia. Výkon se provádí jen vzácně, a to z důvodů jeho extrémní náročnosti na logistiku a techniku provedení.

V některých případech nádorové hypoglykemie není etiologickým původcem inzulin, ale jeho strukturálně podobný polypeptid – Somatomedin A, známý také jako insulin-like growth factor II (IGF-II) (13). Předpokládaným mechanismem působení je zejména inhibice glykogenolýzy a glukoneogeneze. Hypoglykemie vzniklá u neinzulárního tumoru se nazývá Doege-Potterův syndrom s incidencí přibližně jednoho případu na milion obyvatel. Tento typ hypoglykemie byl popsán u mezenchymálních tumorů, fibromů, karcinoidu, myelomu, lymfomu, hepatocelulárního a kolorektálního karcinomu (15).

Feochromocytom – nádor dřeně nadledviny – ovlivňuje komplexně glukózovou homeostázu. Katecholaminy, zejména noradrenalin, stimulují α_2 adreno-receptory, čímž inhibují sekreci inzulinu a zvyšují inzulinovou rezistenci, může tedy docházet k hyperglykemii (16). Na

druhou stranu byly popsány i případy zvýšeného uvolňování inzulinu stimulací β_2 adreno-receptorů (17).

Nádorovou hypoglykemii zprvu léčíme podáním glukózy, mine-li se léčba účinkem (vzhledem k jinému mechanismu vzniku), zahraňiční literatura doporučuje v ČR nedostupný glukagon i.v. (18). V našich podmínkách by bylo možné zvolit kombinaci glukokortikoidů s růstovým hormonem.

Závěr

Hypoglykemický stav je běžná klinická situace, vyžadující správnou diagnostickou rozvahu a následnou promptní léčbu. Opomenutí či nedostatečné došetření příčiny hypoglykemie může vést k její recidivě se závažnými zdravotními důsledky.

Podpořeno: Granty MZ ČR 17-31847 A
a MZČR – RVO (FNOL, 00098892)

LITERATURA

1. Surgery ISo. Journal International de Chirurgie 1938.
2. Cryer PE. Hypoglycemia, functional brain failure, and brain death. The Journal of clinical investigation. 2007;117(4):868-70. Epub 2007/04/04.
3. Placzkowski KA, Vella A, Thompson GB, Grant CS, Reading CC, Charboneau JW, et al. Secular trends in the presentation and management of functioning insulinoma at the Mayo Clinic, 1987–2007. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2009; 94(4): 1069–1073. Epub 2009/01/15.
4. Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB, Heller SR, Montori VM, Seaquist ER, et al. Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2009; 94(3): 709–728. Epub 2008/12/18.
5. Seaquist ER, Anderson J, Childs B, Cryer P, Dagogo-Jack S, Fish L, et al. Hypoglycemia and diabetes: a report of a workgroup of the American Diabetes Association and the Endocrine Society. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2013; 98(5): 1845–1859. Epub 2013/04/17.
6. Glucose Concentrations of Less Than 3.0 mmol/L (54 mg/dL) Should Be Reported in Clinical Trials: A Joint Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes care. 2017; 40(1): 155–157. Epub 2016/11/23.
7. Nirantharakumar K, Marshall T, Hodson J, Narendran P, Deeks J, Coleman JJ, et al. Hypoglycemia in non-diabetic in-patients: clinical or criminal? PLoS one. 2012; 7(7): e40384. Epub 2012/07/07.
8. Service FJ, Cryer PE, Vella A. Hypoglycemia in adults without diabetes mellitus: Clinical manifestations, diagnosis, and causes. UpToDate, Waltham, MA. (Accessed on June 13, 2019): UpToDate; 2019.
9. Dungan K, Merrill J, Long C, Binkley P. Effect of beta blocker use and type on hypoglycemia risk among hospitalized insulin requiring patients. Cardiovascular diabetology. 2019; 18(1): 163. Epub 2019/11/30.
10. Krinsley JS, Grover A. Severe hypoglycemia in critically ill patients: risk factors and outcomes. Critical care medicine. 2007; 35(10): 2262–2267. Epub 2007/08/25.
11. Skrha J. Hypoglykemie : od patofyziologie ke klinické praxi. Praha: Maxdorf; 2013.
12. Bornstein SR, Allolio B, Arlt W, Barthel A, Don-Wauchope A, Hammer GD, et al. Diagnosis and Treatment of Primary Adrenal Insufficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2016; 101(2): 364–389. Epub 2016/01/14.
13. Schovanek J, Cibickova L, Ctvrtlik F, Tudos Z, Karasek D, Iacobone M, et al. Hypoglycemia as a Symptom of Neoplastic Disease, with a focus on Insulin-like Growth Factors Producing Tumors. Journal of Cancer. 2019; 10(26): 6475–6480. Epub 2019/11/30.
14. Service FJ, Vella A. Insulinoma. In: Post T, editor. UpToDate. UpToDate, Waltham, MA. (Accessed on July 19, 2018)2018.
15. de Groot JW, Rijkhof B, van Doorn J, Bilo HJ, Alleman MA, Honkoop AH, et al. Non-islet cell tumour-induced hypoglycaemia: a review of the literature including two new cases. Endocrine-related cancer. 2007; 14(4): 979–993. Epub 2007/11/30.
16. Wiesner TD, Blüher M, Windgassen M, Paschke R. Improvement of insulin sensitivity after adrenalectomy in patients with pheochromocytoma. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2003; 88(8): 3632–3636. Epub 2003/08/14.
17. Cerasi E, Effendic S, Luft R. Role of adrenergic receptors in glucose-induced insulin secretion in man. Lancet. 1969; 2(7615): 301–302. Epub 1969/08/09.
18. Iglesias P, Diez JJ. Management of endocrine disease: a clinical update on tumor-induced hypoglycemia. European journal of endocrinology. 2014; 170(4): R147–157. Epub 2014/01/25.
19. Service FJ, Vella A, Hirsch IB, Mulder JE. Nonislet cell tumor hypoglycemia. UpToDate, Waltham, MA. (Accessed on June 13, 2019): UpToDate; 2018.
20. Seaquist ER, Anderson J, Childs B, Cryer P, Dagogo-Jack S, Fish L, et al. Hypoglycemia and diabetes: a report of a workgroup of the American Diabetes Association and the Endocrine Society. Diabetes care. 2013; 36(5): 1384–1395. Epub 2013/04/17.