

## Μια ασυνήθιστη αιτία υπογλυκαιμίας

**Κ. Κίτσιος**  
**Π. Τσόγκας**  
**Β. Λιμενόπουλος**

### Περίληψη

Η υπογλυκαιμία είναι συχνή επιπλοκή σε νοσηλευόμενους ασθενείς με Σακχαρώδη Διαβήτη. Οφείλεται συνήθως στην ινσουλίνη και στα υπογλυκαιμικά δισκία. Σπάνια, μπορεί να αποτελέσει διαγνωστικό πρόβλημα. Παρουσιάζουμε την περίπτωση ασθενούς με Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2 που εισήχθη με οξεία παγκρεατίτιδα και παρουσίασε κατά τη νοσηλεία υποτροπιάζοντα επεισόδια υπογλυκαιμίας, τα οποία αποδόθηκαν στην ενδοφλέβια χορήγηση πιπερακιλλίνης.

### Εισαγωγή

Η υπογλυκαιμία επιπλέκει συχνά τη νοσηλεία ασθενών με Σακχαρώδη Διαβήτη (ΣΔ). Στις περισσότερες περιπτώσεις οφείλεται στη χορήγηση ινσουλίνης ή υπογλυκαιμικών δισκίων που αυξάνουν την έκκριση ινσουλίνης από τα β-κύτταρα του παγκρέατος. Εντούτοις, η αιτία της υπογλυκαιμίας είναι δυνατόν σε σπάνιες περιπτώσεις να αποτελέσει διαγνωστικό πρόβλημα για τον κλινικό ιατρό. Παρουσιάζουμε την περίπτωση ασθενούς που εισήχθη στην παθολογική κλινική με οξεία παγκρεατίτιδα και παρουσίασε κατά τη νοσηλεία της υποτροπιάζοντα επεισόδια υπογλυκαιμίας.

### Παρουσίαση περιστατικού

Γυναίκα 87 ετών εισάγεται στην παθολογική κλινική με έντονη, συνεχή επιγαστραλγία και πολλαπλούς τροφώδεις εμέτους από δώρου. Από το ατομικό αναμνηστικό της αναφέρονται ΣΔ τύπου 2, υπό γλικλαζίδη τροποποιημένης αποδέσμευσης 60 mg ημερησίως, και αρτηριακή υπέρταση, υπό διλτιαζέμη 300 mg ημερησίως. Η τελευταία λήψη γλικλαζίδης αναφέρεται περίπου 3 ώρες πριν από την έναρξη της παρούσας συμπτωματολογίας. Κατά την εισαγωγή παρουσίαζε: αρτηριακή πίεση 170/100 mmHg, σφύξεις 100/min, θερμοκρασία 38.2°C, κορεσμό O<sub>2</sub>:96%, χωρίς συμπληρωματική χορήγηση οξυγόνου. Η κλινική εξέταση ανέδειξε ευαισθησία, χωρίς αντίσταση, στο ιδίως επιγάστριο και στο δεξιό υποχόνδριο με ελαττωμένο εντερικό περισταλτισμό και φυσιολογικά ευρήματα από τα υπόλοιπα συστήματα. Η ασθενής υποβλήθηκε σε υπερηχογραφικό έλεγχο άνω κοιλίας που ανέδειξε πολλαπλή χολολιθίαση και αξονική τομογραφία κοιλίας που ανέδειξε, επιπλέον, διόγκωση και ανομοιογένεια της κεφαλής του παγκρέατος με ρύπανση του περιπαγκρεατικού λίπους, εικόνα συμβατή με οξεία παγκρεα-

τίτιδα. Ο αιματολογικός και βιοχημικός έλεγχος κατά την εισαγωγή παρουσιάζεται στον πίνακα 1. Τοποθετήθηκε ρινογαστρικός καθετήρας και ξεκίνησε ενδοφλέβια χορήγηση κρυσταλλικών διαλυμάτων που δεν περιείχαν ινσουλίνη, ενδοφλέβια αντιβιοτική αγωγή με πιπερακιλλίνη 12 gr/24ωρο και έλεγχος τριχοειδικού σακχάρου ανά εξάωρο με οδηγίες για υποδόρια χορήγηση ινσουλίνης ταχείας δράσης για τιμές σακχάρου > 140 mg/dl. Κατά το τρίτο 24ωρο της νοσηλείας η ασθενής ήταν απύρετη, τα συμπτώματα είχαν πλήρως υφεθεί με σημαντική βελτίωση των αιματολογικών και βιοχημικών παραμέτρων (πίνακας 1) και χωρίς να χρειαστεί ως τότε χορήγηση ινσουλίνης. Αποφασίστηκε να αφαιρεθεί ο ρινογαστρικός καθετήρας και ξεκίνησε προοδευτική από του στόματος σίτιση, με τιμές τριχοειδικού σακχάρου < 140 mg/dl χωρίς χορήγηση ινσουλίνης. Το πρωί της τέταρτης ημέρας νοσηλείας η ασθενής παρουσίασε τρόμο και εφίδρωση. Από τον έλεγχο τριχοειδικού σακχάρου διαπιστώθηκε υπογλυκαιμία, με τιμή γλυκόζης 57 mg/dl. Χορηγήθηκε ενδοφλεβίως διάλυμα γλυκόζης 35%, καθώς και από του στόματος υδατάνθρακες με ανάταξη της υπογλυκαιμίας. Την ίδια μέρα η ασθενής εμφάνισε εκ νέου επεισόδια συμπτωματικής υπογλυ-

καιμίας προ του μεσημεριανού γεύματος (60 mg/dl), προ του δείπνου (67 mg/dl) και στις 3 το πρωί (50 mg/dl), που ανατάχθηκαν με ενδοφλέβια χορήγηση διαλύματος γλυκόζης 35%. Με το σκεπτικό της φαρμακευτικής αιτιολογίας υπογλυκαιμίας αποφασίστηκε, το πρωί της πέμπτης μέρας νοσηλείας, η διακοπή της πιπερακιλλίνης. Κατά τη διάρκεια του πρώτου 24ώρου μετά τη διακοπή της πιπερακιλλίνης η ασθενής παρουσίαζε τιμές τριχοειδικού σακχάρου 70-87 mg/dl, χωρίς συμπτώματα υπογλυκαιμίας. Την έκτη μέρα νοσηλείας οι τιμές τριχοειδικού σακχάρου ανήλθαν σε 111-164 mg/dl. Η ασθενής εξήλθε την έβδομη μέρα σε καλή γενική κατάσταση με διάγνωση: οξεία παγκρεατίτιδα, πολλαπλή λιθίαση χοληδόχου κύστης, υπογλυκαιμικά επεισόδια οφειλόμενα στην ενδοφλέβια χορήγηση πιπερακιλλίνης.

### Συζήτηση

Η υπογλυκαιμία αποτελεί συνήθη ανεπιθύμητη ενέργεια σε ασθενείς με ΣΔ, που νοσηλεύονται για διάφορους λόγους. Η χορήγηση ινσουλίνης και εκκριταγωγών αντιδιαβητικών δισκίων, όπως οι σουλφονουλορίες και οι μεγλιτινίδες, σε συνδυασμό με διαιτητικούς περιορισμούς που απορρέουν

**Πίνακας 1.** Αποτελέσματα αιματολογικού και βιοχημικού ελέγχου

	κατά την εισαγωγή	72 ώρες νοσηλείας	τιμές αναφοράς
ΛΕΥΚΑ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΑ (103/μl)	24.9	13.5	4-10
ΠΟΛΥΜΟΡΦΟΠΥΡΗΝΑ (%)	90.4	84	55-75
ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΗ (g/dl)	15.3	13.4	12-16
ΑΙΜΑΤΟΚΡΙΤΗΣ (%)	45.2	40.7	36-48
ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑ (103/μl)	247	150	150-450
ΟΞΑΛΟΞΙΚΗ ΤΡΑΝΣΑΜΙΝΑΣΗ (SGOT) (U/L)	63	34	<32
ΠΥΡΟΥΒΙΚΗ ΤΡΑΝΣΑΜΙΝΑΣΗ (SGPT) (U/L)	147	64	<33
ΑΜΥΛΑΣΗ (U/L)	1.859	58	28-100
ΓΑΛΑΚΤΙΚΗ ΔΕΪΔΡΟΓΕΝΑΣΗ (LDH) (U/L)	232	229	135-225
ΓΛΥΚΟΖΗ (mg/dl)	125	79	74-106
ΟΥΡΙΑ (mg/dl)	46	27	<50
ΚΡΕΑΤΙΝΙΝΗ (mg/dl)	0.96	0.82	0.5-0.9
ΚΑΛΙΟ (mmol/l)	4.5	3.3	3.5-5.1
ΝΑΤΡΙΟ (mmol/l)	138	143	136-145
ΑΣΒΕΣΤΙΟ (mg/dl)	8.9		8.6-10.2
C-ΑΝΤΙΔΡΩΣΑ ΠΡΩΤΕΪΝΗ (mg/dl)	24.5	12.7	<0.5
ΓΛΥΚΟΖΥΛΙΩΜΕΝΗ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΗ (%)	6.2		4.2-6.2
ΧΡΟΝΟΣ ΠΡΟΘΡΟΜΒΙΝΗΣ (PT) (sec)	13.6		10-15
ΧΡΟΝΟΣ ΜΕΡΙΚΗΣ ΘΡΟΜΒΟΠΛΑΣΤΙΝΗΣ (PTT) (sec)	35.3		26-36
INR	1.2		

από την υποκείμενη συννοσηρότητα ευθύνονται για την πλειοψηφία των υπογλυκαιμικών επεισοδίων<sup>1</sup>. Επιπλέον, μια σειρά άλλων συχνά χρησιμοποιούμενων φαρμακευτικών ουσιών μπορεί σπανιότερα και μέσω διαφόρων και ενίοτε μη καλώς καθορισμένων μηχανισμών να προκαλέσει υπογλυκαιμία<sup>1,2</sup> (πίνακας 2). Νοσήματα όπως η νεφρική, η ηπατική και η καρδιακή ανεπάρκεια, καθώς και η σήψη μπορεί να αποτελούν από μόνα τους αιτίες υπογλυκαιμίας ή να αυξάνουν τον κίνδυνο φαρμακευτικής υπογλυκαιμίας σε νοσηλευόμενους ασθενείς<sup>1</sup>.

**Πίνακας 2.** Φάρμακα που μπορεί να προκαλέσουν υπογλυκαιμία<sup>1</sup>

αύξηση επιπέδων ινσουλίνης	αυξημένη ευαισθησία στην ινσουλίνη <sup>a</sup>	μηχανισμός αυτοανοσίας	διάφοροι και άγνωστοι μηχανισμοί <sup>b</sup>
ινσουλίνη σουλφονουριδές	β-αποκλειστές ανταγωνιστές του μετατρεπτικού ενζύμου	υδραλαζίνη προκαϊναμίδη	σουλφοναμίδες σαλικυλικά
δισοπυραμίδη	διγουανίδες	ισονιαζίδη	αντιπηκτικά (δικουμαρόλη, βαρφαρίνη)
κινίνη	PPARγ αγωνιστές	ιντερφερόνη-α	αναλγητικά και αντιφλεγμονώδη (ινδομεθακίνη, κολχικίνη, φαινυλβουταζόνη)
πενταμιδίνη		φάρμακα που περιέχουν σουλφονοδρυλικές ομάδες στο μόριό τους (μεθιμαζόλη, πενικιλामीνη, καπτοπρίλη)	αντιπηκτικά (αλοπεριδόλη, χλωροπρομαζίνη, λίθιο)
ριτοδρίνη <sup>d</sup> ισονιαζίδης χλωροκίνη			κετοκοναζόλη σελεγιλίνη οκτρεοσίδη φενυτοΐνη

a Τα φάρμακα αυτά πολύ σπάνια προκαλούν από μόνα τους υπογλυκαιμία, αλλά μπορεί να επιτείνουν την υπογλυκαιμία που προκαλείται από σουλφονουριδές ή ινσουλίνη.

b Τα φάρμακα αυτά, αν και πολύ συχνά χρησιμοποιούνται, σπάνια ενοχοποιούνται για πρόκληση υπογλυκαιμίας και σε πολλές περιπτώσεις δεν έχει αποδειχθεί επαρκώς αιτιολογική σχέση.

c Φαίνεται να προκαλούν υπογλυκαιμία ελαττώνοντας την κάθαρση της ινσουλίνης.

d Στο έμβryo.

Το ιστορικό λήψης φαρμάκων της ασθενούς μας, καθώς και η κλινικοεργαστηριακή της εικόνα αποκλείουν τα ανωτέρω ως πιθανές αιτίες υπογλυκαιμίας. Είναι αξιοσημείωτο ότι η έναρξη των υπο-

γλυκαιμιών συμπίπτει με τη συμπλήρωση τριών 24ώρων αντιβιοτικής αγωγής, χρόνος που συνήθως απαιτείται για την επίτευξη των μέγιστων θεραπευτικών επιπέδων του φαρμάκου στο πλάσμα. Επιπλέον, το γεγονός της προοδευτικής διακοπής των υπογλυκαιμικών επεισοδίων κατά το πρώτο 24ωρο μετά τη διακοπή χορήγησης της πιπερακιλλίνης, χρόνος ικανός για σταδιακή μείωση των επιπέδων της στο πλάσμα, συνηγορεί για αιτιολογική σχέση του αντιβιοτικού με τις υπογλυκαιμίες στη συγκεκριμένη περίπτωση.

Αποτελεί ερωτηματικό η ενδεχόμενη συμβολή της γλικλαζίδης στην εκδήλωση των υπογλυκαιμιών στην περίπτωση που παρουσιάζουμε. Η ασθενής είχε υπερβολικά αυστηρό για την ηλικία της γλυκαιμικό έλεγχο με την ανωτέρω σουλφονουριδία (HbA1c: 6.2%) και πιθανώς να παρουσίαζε συχνά επεισόδια υπογλυκαιμίας κατ' οίκον. Η τελευταία λήψη γλικλαζίδης αναφέρεται περίπου ογδόντα ώρες πριν από την εκδήλωση των υπογλυκαιμικών επεισοδίων, ενώ ακολουθήθηκε και από πολλούς εμέτους. Το stress της παγκρεατίτιδας θα μπορούσε ενδεχομένως να αντιρροπήσει την υπογλυκαιμική δράση της σουλφονουριδίας τα πρώτα 24ωρα νοσηλείας. Δεδομένου όμως ότι ο χρόνος ημίσειας ζωής της γλικλαζίδης τροποποιημένης αποδέσμευσης αναφέρεται 12-20 ώρες και η ασθενής παρουσίαζε επαρκή ηπατική και νεφρική λειτουργία, η συμβολή της στην όψιμη εμφάνιση υπογλυκαιμικών επεισοδίων φαντάζει λιγότερο πιθανό ενδεχόμενο, αν και δεν θα μπορούσε να αποκλειστεί πλήρως.

Τα αντιβιοτικά αποτελούν στο σύνολό τους εξαιρετικά σπάνια αιτία υπογλυκαιμίας σε νοσηλευόμενους ασθενείς με ΣΔ<sup>3</sup>. Οι σουλφοναμίδες αποτελούν, ιστορικά, την πρώτη κατηγορία αντιμικροβιακών παραγόντων με υπογλυκαιμική δράση σε πειράματα σε ζώα. Το μόριό τους αποτέλεσε τον πρόδρομο των σουλφονουριδίων<sup>3</sup>. Η συνηθέστερα εμπλεκόμενη σε υπογλυκαιμικά αλλά και υπεργλυκαιμικά επεισόδια κατηγορία αντιβιοτικών είναι οι φθοριοκινολόνες. Σε μια πρόσφατη μελέτη οι Aspina11 και συν αναφέρουν σημαντικά αυξημένο κίνδυνο υπογλυκαιμίας και υπεργλυκαιμίας σε εξωτερικούς ασθενείς με ΣΔ που λάμβαναν τις φθοριοκινολόνες γκατιφλοξασίνη και λεβοφλοξασίνη σε σύγκριση με τη μακρολίδη αζιθρομυκίνη<sup>4</sup>. Ομοίως, αυξημένος κίνδυνος υπογλυκαιμίας σε νοσηλευόμενους ασθενείς που λάμβαναν φθοριοκινολόνες συγκριτικά με την κεφαλοσπορίνη κεφτριαξόνη αναφέρεται σε μια αναδρομική μελέτη των

Mohr και συν<sup>5</sup>. Εξαιτίας των δυσγλυκαιμικών ανεπιθύμητων ενεργειών η γκαλιφλοξασίνη αποσύρθηκε από την κυκλοφορία. Οι φθοριοκινολόνες μπορεί να προκαλέσουν υπογλυκαιμία μπλοκάροντας τους ATP ευαίσθητους διαύλους K<sup>+</sup> του β-κντάρου του παγκρέατος αυξάνοντας έτσι την απελευθέρωση ινσουλίνης<sup>3,6</sup>.

Περιπτώσεις σοβαρής υπογλυκαιμίας έχουν αναφερθεί με τη μακρολίδη κλαριθρομυκίνη σε ασθενείς με ΣΔ που λάμβαναν συγχρόνως σουλφονυλουρίες και παρουσίαζαν ήπιου έως μετρίου βαθμού νεφρική ανεπάρκεια<sup>7</sup>. Ο μηχανισμός αλληλεπίδρασης μακρολιδών και σουλφονυλουριών δεν είναι γνωστός. Πιθανολογείται αυξημένη αποδέσμευση της σουλφονυλουρίας από τις πρωτεΐνες του πλάσματος λόγω ανταγωνιστικής δράσης των μακρολιδών<sup>7</sup>. Μεμονωμένα περιστατικά υπογλυκαιμίας έχουν καταγραφεί με τη δοξυκυκλίνη και τη μεθικιλίνη σε μη διαβητικούς ασθενείς<sup>8,9</sup>.

Σε μια διαδικτυακή βάση δεδομένων ([www.ehealthme.com/ds/piperacillin/hypoglycemia](http://www.ehealthme.com/ds/piperacillin/hypoglycemia)), όπου καταγράφονται ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκων τόσο από επαγγελματίες υγείας, όσο και από ασθενείς, αναφέρονται τα τελευταία 15 έτη 33 περιπτώσεις υπογλυκαιμίας σε ασθενείς που λάμβαναν πιπερακιλλίνη. Σε 75% των αναφορών αυτών αφορούν γυναίκες και σε 85% άτομα άνω των 60 ετών. Εντούτοις, σε κάποιες από τις παραπάνω καταγραφές υπάρχουν ελλιπή στοιχεία ως προς τη συγχρορήγηση άλλων φάρμακων και η αιτιολογική σχέση των υπογλυκαιμιών με την πιπερακιλλίνη δεν είναι επαρκώς τεκμηριωμένη. Ο μηχανισμός πρόκλησης υπογλυκαιμίας από την πιπερακιλλίνη δεν είναι ως τώρα γνωστός.

Συμπερασματικά, η φαρμακευτική υπογλυκαιμία επιπλέκει συχνά τη νοσηλεία ασθενών με ΣΔ. Αντιβιοτικά, όπως η πιπερακιλλίνη, μπορεί σπάνια να αποτελούν το αίτιο της υπογλυκαιμίας και η ανεπιθύμητη αυτή δράση τους πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε περιπτώσεις νοσηλευόμενων ασθενών με διαβήτη που παρουσιάζουν υποτροπιάζοντα και ανεξήγητα επεισόδια υπογλυκαιμίας.

#### Λέξεις-κλειδιά:

Υπογλυκαιμία  
Πιπερακιλλίνη  
Αντιβιοτικά  
Διαβήτης τύπου 2  
Γλικλαζίδη

#### Abstract

**Kitsios K, Tsolkas P, Limenopoulos V. An uncommon cause of hypoglycemia. Hellenic Diabetol Chron 2012; 4: 249-252.**

Hypoglycemia is a common side effect of insulin and oral hypoglycemic agents in inpatients. It can rarely turn out to be a diagnostic challenge. We present the case of a type 2 diabetic admitted with acute pancreatitis, who suffered episodes of recurrent hypoglycemia due to intravenous administration of piperacillin.

#### Βιβλιογραφία

1. Glaser B, Leibowitz G. Hypoglycemia. In: Kahn CR, Weir GC, King GL, Jacobson AM, Moses AC, Smith RJ eds. Joslin's Diabetes Mellitus. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005; 1147-1177.
2. Juurlink DN, Mamdani M, Kopp A, Laupacis A, Redelmeier DA. Drug-drug interactions among elderly patients hospitalized for drug toxicity. JAMA 2003; 289: 1652-1658.
3. Pasquale TR, Tan JS. Nonantimicrobial effects of antimicrobial agents. Clin Infect Dis 2005; 40: 127-135.
4. Aspinal SL, Good CB, Jiang R, McCarren M, Dong D, Cunningham FE. Severe dysglycemia with the fluoroquinolones: a class effect? Clin Infect Dis 2009; 49: 402-408.
5. Mohr JF, McKinnon PS, Peymann PJ, Kenton I, Septimus E, Okhuysen PC. A retrospective, comparative evaluation of dysglycemias in hospitalized patients receiving gatifloxacin, levofloxacin, ciprofloxacin or ceftriaxone. Pharmacotherapy 2005; 25: 1303-9.
6. Saraya A, Yokokum M, Gono T, Seino S. Effects of fluoroquinolones on insulin secretion and beta-cell ATP-sensitive K<sup>+</sup> channels. Eur J Pharmacol 2004; 497: 111-117.
7. Bussing R, Gende A. Severe hypoglycemia from clarithromycin-sulfonylurea drug interaction. Diabetes Care 2009; 25: 1659-1660.
8. Basaria S, Braga M, Moore WT. Doxycycline-induced hypoglycemia in a non diabetic young man. South Med J 2002; 95: 1353-4.
9. Plauchu M, Bertoye A, Piquet G, Bertrand JL. Hypoglycemia in the course of a prolonged intravenous treatment with methicillin. Lyon Med 1963; 210: 477-480.

#### Key-words:

Hypoglycemia  
Piperacillin  
Antibiotics  
Type 2 diabetes  
Gliclazide