

Zin en onzin bij de diagnostiek van spontane hypoglykemie

P. M. J. ZELISSEN EN D. W. ERKELENS

INLEIDING

Hypoglykemie is een abnormaal lage glucoseconcentratie in het plasma. Het is dus een biochemische bevinding en geen klinische diagnose. In het algemeen geeft hypoglykemie klinische verschijnselen als de glucoseconcentratie in het plasma daalt tot beneden 2,6 mmol/l.^{1,2} Patiënten met niet optimaal gereguleerde diabetes mellitus kunnen, als hun bloedsuikerconcentratie snel daalt, al bij hogere waarden hypoglykemische verschijnselen ervaren.³ Het klachtenpatroon bij hypoglykemie hangt samen met adrenerge stimulatie (o.a. trillen, transpireren, palpitations, bleek zien) en met neuroglucopenie (o.a. concentratie- en visusstoornissen, gedragsveranderingen, verlaagd bewustzijn). Klachten mogen pas met zekerheid worden toegeschreven aan hypoglykemie als aan de trias van Whipple is voldaan (biochemische hypoglykemie, hypoglykemische symptomen, verdwijnen van deze symptomen na herstellen van euglykemie door bijvoorbeeld het eten van suiker).

Er kunnen veel ziekten en pathologische omstandigheden aan hypoglykemie ten grondslag liggen (tabel). Hypoglykemie als complicatie van de behandeling van diabetes mellitus komt ongetwijfeld het meest voor. Zich spontaan voordoende hypoglykemieën kunnen verdeeld worden naar het tijdstip waarop ze meestal ontstaan in relatie tot een daarvoor genuttigde maaltijd: preprandiale, d.w.z. meer dan 6 uur na een maaltijd en postprandiale, d.w.z. binnen 2 tot 5 uur na een maaltijd. Preprandiale hypoglykemie berust vrijwel altijd op een min of meer ernstige pathologie.

PREPRANDIALE HYPOGLYKEMIE

De belangrijkste oorzaak van spontaan voorkomende preprandiale hypoglykemie is een insuline producerend tumortje van de eilandjes van Langerhans (insulinoom). In 1981 werd deze aandoening in dit tijdschrift uitgebreid besproken.⁴ De betrouwbaarste manier om de diagnose te stellen, is het aantonen van niet-gesupprimeerde insulinewaarden tijdens hypoglykemie na een periode van vasten. Deze vastentest vindt klinisch plaats en duurt maximaal 72 uur. Iedere 6 uur en tevens bij hypoglykemische klachten wordt bloed afgenomen voor de bepaling van glucose, insuline, pro-insuline en c-peptide. De test wordt beëindigd als tijdens het bestaan van hypoglykemische symptomen ook biochemisch hypoglykemie wordt aangetoond. Bij 98% van de patiënten met een insuli-

noom kan op deze wijze de diagnose worden gesteld.¹ Andere bruikbare, maar minder accurate diagnostische tests zijn de intraveneuze tolbutamide-tolerantietest en de c-peptide-suppressietest.^{1,2} De eerste test wordt als positief beschouwd als 2-3 uur na intraveneuze injectie van 1 gram tolbutamide de glucoseconcentratie in het plasma ≤ 3 mmol/l bedraagt en de insulineconcentratie in het plasma > 20 mU/l is. De tweede test berust op het feit dat bij patiënten met een insulinoom er geen suppressie van c-peptide kan worden aangetoond na intraveneuze toediening van insuline.

Bij patiënten met hypoglykemie en hyperinsulinisme moeten bij differentiële diagnostiek hypoglycaemia factitia door het zichzelf toedienen van insuline en auto-immuun hypoglykemie worden overwogen. Hypoglycaemia factitia komt meestal voor bij jonge vrouwen met een (para)medische achtergrond of bij familieleden van diabetespatiënten. De diagnose kan worden gesteld door het aantonen van een verlaagde c-peptide-concentratie tijdens hypoglykemie en hyperinsulinisme, de aanwezigheid van insuline-antilichamen en een normale pro-insulineconcentratie (deze is verhoogd bij 80-95% van de patiënten met insulinomen).⁵ Een zeldzame aandoening is auto-immuun hypoglykemie, waarvoor ofwel insulinomimetische antilichamen tegen insuline (meestal IgG met uitsluitend lichte κ -ketens) worden gevonden, of wel stimulerende antilichamen gericht tegen de insulinere-

Oorzaken van hypoglykemie

1. als complicatie bij de therapie van diabetes mellitus met insuline of orale antidiabetica
2. overwegend preprandiale spontane hypoglykemie
 - insulinoom
 - nesidioblastose/hyperplasie van de cellen van de eilandjes van Langerhans
 - paraneoplastisch (o.a. hepatoom, sarcoom, retroperitoneale tumoren)
 - ernstige stoornis in leverfunctie
 - chronische nierinsufficiëntie
 - sepsis
 - decompensatio cordis
 - ziekte van Addison
 - hypopituitarisme
 - aangeboren stofwisselingsstoornissen
 - auto-immuun hypoglykemie
 - alcoholgebruik bij depletie van leverglycogeen
 - medicamenteus (?)
 - toxisch (bijv. fosfor)
 - na grote lichamelijke inspanning
3. overwegend postprandiale spontane hypoglykemie
 - na maagoperaties
 - milde diabetes mellitus
 - functione reactieve hypoglykemie (?)
4. hypoglycaemia factitia (exogeen insuline, orale antidiabetica)

Academisch Ziekenhuis, afd. Endocrinologie, Catharijnesingel 101, 3511 GV Utrecht.

P.M.J. Zelissen en prof.dr. D.W. Erkelens, internisten.

Correspondentie-adres: P.M.J. Zelissen.

ceptor.¹⁶ De differentiële diagnose met hypoglycaemia factitia kan zeer moeilijk zijn. Hyperplasie van de eilandjes van Langerhans als oorzaak van hyperinsulinemische hypoglykemie wordt vrijwel uitsluitend bij kinderen gevonden, maar kan ook bij volwassenen voorkomen.⁷

Bij overwegend preprandiaal voorkomende hypoglykemie, zonder hyperinsulinisme, moet naar andere oorzaken worden gezocht, waarbij de specifieke diagnostiek meestal geen problemen oplevert (zie tabel). Afgezien van insuline en orale antidiabetica zijn bij volwassenen geneesmiddelen (genoemd zijn o.a. salicylaten, paracetamol, propranolol, fenylbutazon, haloperidol, disopyramide, para-aminosalicylzuur) slechts zelden oorzaak van hypoglykemie.² Verder is aangetoond dat hypoglykemie bij niet-zieke mensen na grote lichamelijke inspanning kan voorkomen.⁸ Voor de kliniek is deze bevinding echter niet van groot belang.

POSTPRANDIALE HYPOGLYKEMIE

Na operaties die een versnelling van de maagontleding tot gevolg hebben (maagresectie, pyloroplastiek), kan 2-3 uur na de maaltijd hypoglykemie ontstaan door een excessieve stijging van het gehalte van insuline en 'gastric inhibitory polypeptide' (GIP).² Verder zou bij sommige patiënten met zeer milde diabetes mellitus een vertraagde maar excessieve insulinerespons na gebruik van koolhydraten aanleiding kunnen geven tot hypoglykemie 4 tot 5 uur na de maaltijd.²

Een populaire 'diagnose' die de laatste jaren vaak wordt gesteld – en die in de Verenigde Staten in de jaren zeventig aanleiding heeft gegeven tot een ware 'epidemie' – is de zogenaamde reactieve of functionele hypoglykemie.⁹ Het betreft hierbij meestal personen met talrijke en specifieke klachten, zoals moeheid, hartkloppingen, versterkt transpireren, spierkrampen, paresthesiën, hoofdpijn, angstgevoelens en verminderd lichamelijk en geestelijk prestatievermogen. De klachten ontstaan vooral, maar niet altijd, enige uren na de maaltijd. Deze patiënten worden naar een internist verwezen, nadat de huisarts of een geconsulteerde andere medicus een verlengde orale-glucosetolerantietest (OGTT) heeft laten verrichten, waarbij gebleken is dat de glucosespiegel in het plasma 3 tot 5 uur na de glucosebelasting verlaagd is. Hierna wordt dan vaak een zogenaamd hypoglykemie-dieet (o.a. bestaande uit het veelvuldig nuttigen van kleine maaltijden, waar snel opneembare koolhydraten geen deel van dienen uit te maken) voorgeschreven met soms tot resultaat een tijdelijke verlichting van de klachten. Tegen deze methode van diagnostiek zijn ernstige bezwaren te maken.

Ten eerste wordt de OGTT vaak uitgevoerd zonder de noodzakelijke voorbereiding met een dieet dat ten minste 150 gram koolhydraten bevat gedurende de drie dagen voorafgaande aan de test. Deze omissie kan aanleiding geven tot hogere bloedsuikerwaarden kort na de glucosebelasting en tot lagere waarden aan het einde van de test.¹⁰

Ten tweede is de OGTT niet goed te reproduceren. Bij 37% van 59 patiënten die wegens reactieve hypoglykemie waren verwezen, bleken twee opeenvolgende tests

belangrijk te verschillen voor wat betreft de hoogte van de bloedsuikerwaarde aan het eind van de OGTT.¹¹

Ten derde is er geen relatie tussen de hoogte van de glucoseconcentratie in het plasma aan het eind van de OGTT en het ontstaan van klachten. Bij 10% van 650 controlepersonen zonder klachten voor of tijdens een OGTT werd een bloedsuikerdalspiegel met een waarde van $\leq 2,6$ mmol/l gevonden en bij 2,5% zelfs met een waarde van $\leq 2,16$ mmol/l.¹² Men vond slechts bij 16 van de 118 patiënten (14%) die wegens vermeende reactieve hypoglykemie waren verwezen, biochemische hypoglykemie, met een gemiddeld glucosegehalte in het plasma van 2,2 mmol/l. Bij 14 patiënten met klachten, maar zonder biochemische hypoglykemie tijdens OGTT, werd een placebo-OGTT uitgevoerd en ook bij deze test bleken dezelfde klachten zich weer voor te doen.¹² Het ontbreken van een relatie tussen klachten en absolute bloedsuikerwaarden of de snelheid van glucosedaling tijdens een OGTT werd door andere onderzoekers bevestigd in grote groepen patiënten met vermeende reactieve hypoglykemie.^{10,13}

Ten vierde is het in verband brengen van eventueel abnormale bloedsuikerwaarden tijdens een OGTT met klachten die ontstaan na een gewone maaltijd principieel onjuist, mede gezien het feit dat de OGTT een volstrekt onfysiologische belasting van het pancreas geeft, die in het dagelijkse leven vrijwel nooit voorkomt. Bij een groep van 18 patiënten en 16 controlepersonen werd een OGTT verricht. Tevens werd hun dezelfde hoeveelheid koolhydraten toegediend met een normale maaltijd. Ofschoon 23% van de patiënten en 25% van de controlepersonen biochemische en klinische hypoglykemie had tijdens de OGTT, bleek er na de maaltijd bij geen enkele patiënt een biochemische hypoglykemie te ontstaan; 14 van de 18 patiënten hadden echter toch noch dezelfde klachten. Er was geen verschil tussen patiënten en controlepersonen voor wat betreft de respons op toediening van cortisol, glucagon en (nor)adrenaline tijdens de OGTT en tijdens de maaltijd.¹⁴ Dezelfde resultaten zijn ook door andere onderzoekers gevonden.^{13,15} Bij onderzoek tijdens het zich spontaan voordoen van symptomen bleek dat geen enkele patiënt uit een groep van 26 voldeed aan de trias van Whipple.¹⁰ Ook de hypothese dat bij deze personen ondanks normale glucoseconcentraties in het plasma toch op enigerlei wijze neuroglucopenie kan ontstaan, is weerlegd d.m.v. elektro-encefalografie die werd uitgevoerd terwijl patiënten klachten hadden.¹³

Uit bovenstaande gegevens moet dan ook worden geconcludeerd dat het verrichten van een verlengde OGTT bij patiënten bij wie men reactieve hypoglykemie vermoed nooit geïndiceerd is en in veel gevallen leidt tot een verkeerde diagnose, overbodige of onjuiste verwijzing en niet-rationele therapie. Echte idiopathische reactieve hypoglykemie is zeer zeldzaam en de meeste personen bij wie men deze diagnose heeft gesteld, hebben geen stoornis in hun glucosestofwisseling.¹⁶ Gezien de bevinding dat een aanzienlijk deel van deze patiënten persoonlijkheidsstoornissen met een sterke neiging tot somatiseren heeft, moet de oorzaak van hun

klachten wellicht eerder in deze richting en in hun psychosociaal functioneren worden gezocht.^{10 17}

LITERATUUR

- ¹ Service FJ. Hypoglycemia. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1988; 17: 601-16.
- ² Nelson RL. Hypoglycemia: fact or fiction. *Mayo Clin Proc* 1985; 60: 844-50.
- ³ Boyle PJ, Schwartz NS, Shah SD, Clutter WE, Cryer PE. Plasma glucose concentrations at the onset of hypoglycemic symptoms in patients with poorly controlled diabetes and in nondiabetics. *N Engl J Med* 1988; 318: 1487-92.
- ⁴ Mulder BJM, Ligthart GJ, Nieuwenhuijzen Kruseman AC. Het insulinoom. *Ned Tijdschr Geneesk* 1981; 125: 498-504.
- ⁵ Grunberger G, Weiner JL, Silverman R, Taylor S, Gorden P. Factitious hypoglycemia due to surreptitious administration of insulin. *Ann Intern Med* 1988; 108: 252-7.
- ⁶ Taylor SI, Grunberger G, Marcus-Samuels B, et al. Hypoglycemia associated with antibodies to the insulin receptor. *N Engl J Med* 1982; 307: 1422-6.
- ⁷ Weinstock G, Margulies P, Kahn E, Susin M, Abrams G. Islet cell hyperplasia: an unusual cause of hypoglycemia in an adult. *Metabolism* 1986; 35: 110-7.

- ⁸ Felig P, Cherif A, Minagawa W, Wahren J. Hypoglycemia during prolonged exercise in normal men. *N Engl J Med* 1982; 306: 895-900.
- ⁹ Yager J, Young RT. Non-hypoglycemia is an epidemic condition. *N Engl J Med* 1974; 291: 907-8.
- ¹⁰ Johnson DD, Dorr KE, Swenson WM, Service FJ. Reactive hypoglycemia. *JAMA* 1980; 243: 1151-5.
- ¹¹ Nelson RL. Oral glucose tolerance test: indications and limitations. *Mayo Clin Proc* 1988; 63: 263-9.
- ¹² Lev-Ran A, Anderson RW. The diagnosis of postprandial hypoglycemia. *Diabetes* 1981; 30: 996-9.
- ¹³ Hogan MJ, Service FJ, Sharrow FW, Gerich JE. Oral glucose tolerance test compared with a mixed meal in the diagnosis of reactive hypoglycemia. *Mayo Clin Proc* 1983; 58: 491-6.
- ¹⁴ Charles MA, Hofeldt F, Shackelford A, et al. Comparison of oral glucose tolerance test and mixed meals in patients with apparent idiopathic postabsorptive hypoglycemia: absence of hypoglycemia after meals. *Diabetes* 1981; 30: 465-70.
- ¹⁵ Hofeldt FD. Reactive hypoglycemia. *Metabolism* 1975; 24: 1193-208.
- ¹⁶ Betteridge DJ. Reactive hypoglycemia. *Br Med J* 1987; 295: 286-7.
- ¹⁷ Anderson RW, Lev-Ran A. Hypoglycemia: the standard and the fiction. *Psychosomatics* 1985; 26: 38-47.

Aanvaard op 6 maart 1989

Oorspronkelijke stukken

Diagnostiek van een mogelijk maligne halslymfeklier

R. S. G. HOLDRINET, M. J. J. T. BOGMAN, D. J. TH. WAGENER, B. E. DE PAUW EN J. W. W. COEBERGH

Met de mogelijk maligne halslymfeklier wordt de éénzijdige, pijnloze, vast of hard aanvoelende, gefixeerde lymfeklier bij een patiënt zonder aantoonbare infectie bedoeld.¹ Het diagnostische beleid bij de patiënt met een dergelijke halslymfeklier is verscheidene malen in dit tijdschrift besproken.^{2 3} Onlangs werd verslag gedaan van een consensusbijeenkomst, georganiseerd door het Centraal Begeleidingsorgaan voor de Intercollegiale Toetsing (CBO), waarbij een meer uniforme diagnostische aanpak werd bepleit.⁴ Een centrale plaats werd daarbij gegeven aan de lymfeklierpunctie. Hoewel het voorstel van de CBO-werkgroep nuttige adviezen bevat en zonder twijfel kan leiden tot een consistentere en slagvaardiger diagnostisch beleid, was onze ervaring met 4 uit verschillende ziekenhuizen naar ons verwezen patiënten, dat de lymfeklierpunctie voor de diagnostiek niet alleen een aanwinst maar ook een bron van onverantwoord uitstel

SAMENVATTING

Naar aanleiding van de ziektegeschiedenissen van 4 patiënten met een mogelijk maligne halslymfeklier bij wie belangrijke vertragingen ontstonden in diagnostiek en behandeling, wordt het recente advies van een werkgroep van het Centraal Begeleidingsorgaan voor de Intercollegiale toetsing ten aanzien van deze problematiek kritisch beschouwd.

Ten dele blijkt het ontstane tijdverlies te kunnen worden verklaard door een niet geheel juist inzicht in plaats en betekenis van een lymfeklierpunctie bij patiënten met een vermoedelijk maligne halslymfeklier. Wij stellen een gewijzigde diagnostische strategie bij deze patiënten voor, waarbij rekening wordt gehouden met de leeftijd van de patiënt en de lokalisatie van de aangedane lymfeklier.

kan zijn. Op grond van onze ervaringen plaatsen wij enkele kanttekeningen bij het voorstel van de CBO-werkgroep.

Allereerst zullen we de ziektegeschiedenissen van 4 patiënten met maligne halslymfeklieren weergeven.

ZIEKTEGESCHIEDENISSEN

Patiënt A, een 24-jarige man, meldde zich eind februari bij zijn huisarts wegens een pijnloze zwelling links in de hals, direct onder de kaak. Hij werd verwezen naar een KNO-arts door wie hij 3 weken later kon worden onderzocht. Bij dit onderzoek werd een 2 cm grote lymfeklier links submandibulair gevonden;

Sint Radboudziekenhuis, Kliniek voor Inwendige Ziekten, Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen.
Afd. Hematologie: dr. R.S.G. Holdrinet en dr. B.E. de Pauw, internisten-hematologen.
Afd. Pathologische Anatomie: mw. dr. M.J.J.T. Bogman, patholoog-anatoom.
Afd. Medische Oncologie: prof. dr. D.J.Th. Wagener, internist-oncoloog.
Erasmus Universiteit, Instituut Epidemiologie, Rotterdam.
J.W.W. Coebergh, arts-epidemioloog.
Correspondentie-adres: dr. R.S.G. Holdrinet.