

ПЕРВЫЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ АНАЛИЗА БЕТА-ГИДРОКСИБУТИРАТА КАПИЛЛЯРНОЙ КРОВИ В ДИАГНОСТИКЕ НЕДИАБЕТИЧЕСКИХ ГИПОГЛИКЕМИЙ У ВЗРОСЛЫХ



© М.Ю. Юкина*, Е.А. Трошина, Н.Ф. Нуралиева, Н.Г. Мокрышева

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

ОБОСНОВАНИЕ. Диагностический порог β -гидроксибутирата (БГБ) на фоне гипогликемии при инсулиноме разработан для венозной крови много лет назад, когда отсутствовали альтернативные возможности измерения кетонов. В работах ряда авторов, в основном на пациентах с сахарным диабетом, выявлены различия при измерении данного показателя в венозной и капиллярной крови, но результаты оказались противоречивыми. Более того, ранее данное исследование на территории Российской Федерации в диагностике недиабетических гипогликемий (НДГ) у взрослых не применялось.

ЦЕЛЬ. Оценить эффективность метода определения БГБ в капиллярной крови и его место в диагностике НДГ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В экспериментальное одномоментное сравнительное исследование включены пациенты с подозрением на НДГ, которым проводилась стандартная проба с длительным голоданием. Уровень БГБ капиллярной крови определялся каждые 6 ч на фоне пробы с голоданием и при ее завершении.

РЕЗУЛЬТАТЫ. На основании результатов пробы с голоданием участники ($n=154$) разделены на группы: с гиперинсулинемическим вариантом НДГ и ИФРомой ($n=98$; группа 1), с гипоинсулинемическим вариантом НДГ/отсутствием НДГ ($n=56$; группа 2). При сравнении уровня БГБ на фоне завершения голодания между группами 1 и 2 получены значимые различия ($p<0,001$). По данным ROC-анализа, исследование БГБ для определения гипер- и гипоинсулинемического вариантов гипогликемии характеризуется отличным качеством модели ($AUC=99,1\%$ [98,0%; 100,0%]). Определено, что максимальной диагностической точностью метод исследования БГБ в капиллярной крови обладает при отрезной точке $\leq 1,4$ ммоль/л (Se 98,0%, Sp 96,4%, PPV 98,0%, NPV 96,4%, Ac 97,4%). Превышение диагностического порога БГБ впервые зафиксировано через сутки голодания; в этой же точке определена значимая разница при сравнении показателей БГБ в двух последовательных измерениях (между 18 ч и 24 ч).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Исследование БГБ капиллярной крови является высокочувствительным и высокоспецифичным дополнительным методом дифференциальной диагностики вариантов НДГ. Диагностический порог БГБ капиллярной крови, позволяющий дифференцировать гипер- и гипокетонемический варианты НДГ, составляет $\leq 1,4$ ммоль/л. Иницировать контроль БГБ в крови целесообразно не ранее чем через 18 ч от начала пробы с голоданием.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: недиабетические гипогликемии; β -гидроксибутират; гипогликемический синдром; кетоны.

THE FIRST EXPERIENCE OF USING BETA-HYDROXYBUTYRATE ANALYSIS OF CAPILLARY BLOOD IN THE DIAGNOSIS OF NON-DIABETIC HYPOGLYCEMIA IN ADULTS

© Marina Yu. Yukina*, Ekaterina A. Troshina, Nurana F. Nuralieva, Natalia G. Mokrysheva

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

BACKGROUND: The diagnostic threshold of β -hydroxybutyrate (BHB) at the moment of hypoglycemia in insulinoma was developed for venous blood many years ago, when there were no alternative ways to measure ketones. Number of works, mainly on patients with diabetes mellitus, found differences in the measurement of this indicator in venous and capillary blood, but the results were contradictory. Moreover, this study was not previously used in the diagnosis of non-diabetic hypoglycemia (NDH) in adults on the territory of the Russian Federation.

AIM: To estimate the effectiveness of the method for determining BHB in capillary blood and its place in the diagnosis of NDH.

MATERIALS AND METHODS: We conducted an experimental, cross-sectional, comparative study and included patients with suspected NDH who underwent a standard fast test. The BHB level in capillary blood was determined every 6 hours during the fast test and at its completion.

RESULTS: Based on the results of the fast test, the participants ($n=154$) were divided into groups: with hyperinsulinemic variant of NDH and IFRoma ($n=98$; group 1), with hypoinsulinemic variant of NDH /absence of NDH ($n=56$; group 2). When comparing the level of BHB at the moment of fasting completion, significant differences were obtained between groups 1 and 2 ($p<0.001$). According to the ROC analysis, the determination of BHB for differentiation the hyper- and hypoinsulinemic variants of hypoglycemia is characterized by excellent quality of model ($AUC=99,1\%$ [98,0%; 100,0%]). The BHB determination in capillary blood has the maximum diagnostic accuracy at a cut-off point of ≤ 1.4 mmol/L (Se 98.0%, Sp 96.4%, PPV 98.0%, NPV 96.4%, Ac 97.4%). Exceeding the diagnostic threshold of BHB was first recorded after 24h of fasting; at the same point, a significant difference was determined when comparing BHB indicators between two consecutive measurements (between 18h and 24h).

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



CONCLUSION: The BHB determination in capillary blood is a highly sensitive and highly specific additional method for the differential diagnosis of NDH variants. The diagnostic threshold for BHB of capillary blood, which allows differentiating hyper- and hypoketonemic variants of NDH, is ≤ 1.4 mmol / L. It is advisable to initiate control of BHB in the blood no earlier than 18 hours after the start of the fast test.

KEYWORDS: non-diabetic hypoglycemia; β -hydroxybutyrate; hypoglycemic syndrome; ketones.

ОБОСНОВАНИЕ

Недиабетическая гипогликемия (НДГ) определяется как клиническое состояние у пациентов без сахарного диабета, при котором уровень глюкозы в венозной крови составляет < 3 ммоль/л, в большинстве случаев сопровождающееся специфическими симптомами. НДГ может быть симптомом целого ряда заболеваний и состояний. Для уточнения причины НДГ проводятся соответствующие диагностические тесты [1]. Особенности лечения зависят от причины НДГ.

В целом гипогликемию можно разделить на два основных варианта: гиперинсулинемический (опосредованный инсулином) и гипоинсулинемический (независимый от инсулина). Инсулин-опосредованная гипогликемия наблюдается при инсулиноме и автономной гиперфункции бета-клеток поджелудочной железы (микроаденоматоз) [1, 2], при преднамеренном приеме секреторных препаратов инсулина (например, препаратов сульфонилмочевины и глинидов) [3], инсулиновом аутоиммунном синдроме и у постбариатрических пациентов [1].

Гипоинсулинемическая НДГ может регистрироваться при приеме алкоголя, печеночной, почечной и надпочечниковой недостаточности, тяжелом сепсисе, опухлях, продуцирующих инсулиноподобные факторы роста 2 (ИФРома). Важно отметить, что лекарственная гипогликемия (за исключением антигипергликемических препаратов), гипогликемия при врожденных нарушениях метаболизма глюкозы и секреции инсулина, а также гипогликемия, вызванная введением инсулина, в зависимости от конкретного случая, могут регистрироваться как на фоне относительно высокого уровня инсулина, так и супрессированного [1].

В большинстве случаев, как и у здоровых лиц на фоне длительного голодания, гипоинсулинемическая гипогликемия протекает на фоне кетоза вследствие запуска липолиза (кетотическая). Во время длительного голодания кетоновые тела (ацетоацетат, β -гидроксибутират (БГБ) и ацетон), продукты окисления жирных кислот в печени, могут легко преодолевать гематоэнцефалический барьер и обеспечивать дополнительный источник энергии для головного мозга. У здоровых индивидуумов вне голодания уровни циркулирующих кетонов низкие (0–0,5 ммоль/л), однако во время длительного голодания могут повышаться до 7–8 ммоль/л [4].

Инсулин обладает антикетогенным действием и при его избытке даже при длительном голодании уровни БГБ в плазме крови остаются менее 2,7 ммоль/л. Примечательно, что инсулиноподобный фактор роста 2 (и его предшественник), так же, как и инсулин, обладает антикетогенным эффектом, поэтому у пациентов с ИФРомой можно наблюдать некетотическую гипоинсулинемическую гипогликемию [1].

Таким образом, определение кетонов имеет важное значение в дифференциальной диагностике вариантов

НДГ. Согласно последним клиническим рекомендациям Endocrine Society от 2009 г., исследование БГБ показано всем пациентам с подозрением на НДГ [1]. Исследователи клиники Майо определили диагностический порог БГБ в сыворотке на фоне гипогликемии для диагностики инсулиномы $\leq 2,7$ ммоль/л, который обладает 100% чувствительностью и специфичностью [5]. Однако данный диагностический критерий разработан для венозной крови (сыворотки или плазмы) много лет назад, когда отсутствовали альтернативные возможности измерения кетонов. В последние годы, в первую очередь для пациентов с сахарным диабетом, появились портативные устройства для самостоятельного измерения не только глюкозы, но и кетонов в капиллярной крови. В работах ряда авторов, в основном на пациентах с сахарным диабетом, выявлены различия при измерении данного показателя в венозной и капиллярной крови, но результаты оказались противоречивыми [6, 7].

Важно заметить, что ранее данное исследование на территории Российской Федерации в диагностике НДГ у взрослых не применялось. Учитывая тот факт, что НДГ является достаточно редкой патологией, приобретение медицинским учреждением диагностических наборов для определения БГБ в венозной крови является, по нашему мнению, нерентабельным.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определить эффективность метода исследования БГБ в капиллярной крови и его место в диагностике НДГ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Место проведения. В исследование включены пациенты с подозрением на НДГ, обследованные в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Время исследования. С января 2017 по декабрь 2021 гг.

Исследуемые популяции (одна или несколько)

В исследование на основании соответствия критериям включения и при отсутствии критериев исключения включены пациенты с подозрением на НДГ.

Критерии включения: мужской и женский пол; возраст 18 лет и старше; подозрение на НДГ: симптомы/признаки гипогликемии (сердцебиение, тремор, возбуждение, потливость, чувство голода, парестезии, поведенческие нарушения, выраженная слабость, спутанность сознания, судороги и кома), купирующиеся после перорального или парентерального поступления углеводов, и/или зарегистрирован низкий уровень глюкозы капиллярной или венозной крови (менее 3 ммоль/л

минимум однократно или 3,9–3,0 ммоль/л минимум двукратно).

Критерии исключения: острые инфекции; обострение хронических заболеваний; тяжелые, угрожающие жизни состояния (декомпенсация ХСН, ХБП, легочная и печеночная недостаточности); тяжелые психические заболевания; прием препаратов, обладающих гипергликемическим эффектом (аналоги соматостатина, глюкокортикоиды, диазоксид, ингибиторы альфа-глюкозидазы, ингибиторы протеинкиназы).

Способ формирования выборки из изучаемой популяции (или нескольких выборок из нескольких изучаемых популяций)

Использован сплошной способ формирования выборки.

Дизайн исследования

Данное исследование является одноцентровым экспериментальным одномоментным одновыборочным сравнительным.

Описание медицинского вмешательства (для интервенционных исследований)

Всем участникам проводилась стандартная проба с длительным голоданием (максимально до 72 ч). При завершении пробы исследовались уровни глюкозы, инсулина, С-пептида и проинсулина сыворотки крови. Уровень БГБ капиллярной крови определялся каждые 6 ч на фоне пробы с голоданием и при ее завершении. Кроме того, после ночного голодания производился забор крови для определения инсулина и глюкозы для расчета индекса HOMA-IR.

Методы

Проба с голоданием выполнялась в соответствии с общепринятым алгоритмом.

Биохимический и гормональные исследования проводились в клинико-диагностической лаборатории ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. Забор крови производился в вакуумные пробирки с инертным гелем и этилендиаминтетрауксусной кислотой. Полученные пробы центрифугировались не позднее чем через 15 минут после забора с использованием центрифуги Eppendorf 5810R при температуре 4°C на скорости 3000 оборотов в минуту в течение 15 минут и затем поступали в работу. Исследование глюкозы, инсулина, С-пептида, проинсулина осуществлялось методом иммуноферментного анализа.

Индекс массы тела (ИМТ; индекс Кетле) рассчитывали как отношение массы тела (кг) к квадрату роста (м²). Для оценки инсулинорезистентности (ИР) рассчитан индекс HOMA-IR: $HOMA-IR = (инсулин \times глюкоза) / 22,5$.

Количественное определение БГБ капиллярной крови осуществлялось с помощью системы FreeStyle Optium и соответствующих тест-полосок (производитель Abbott Diabetes Care Inc.; диапазон определяемых концентраций БГБ составляет 0,0–8,0 ммоль/л). С этой целью производилось введение тест-полоски в глюкометр до упора. При помощи прокалывающего устройства получали каплю крови из боковой поверхности пальца пациента и подносили ее к зоне белого цвета на конце тест-поло-

ски. После впитывания крови в тест-полоску удерживали каплю на зоне белого цвета до появления звукового сигнала. Далее ожидали появления второго сигнала и результата на дисплее.

Статистический анализ

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью стандартных методов статистического анализа с использованием программного обеспечения: Statistica 10 (StatSoft Inc., США). Для количественных признаков указаны медиана и интерквартильный интервал, а также минимальное и максимальное значение (в отношении отдельных параметров). Для выявления связи между параметрами определялся коэффициент корреляции Спирмена. С целью сравнения количественных данных двух независимых выборок применялся однофакторный дисперсионный анализ (при нормальном распределении признака) или критерий Манна–Уитни (при распределении, отличном от нормального), качественных признаков — тест Хи-квадрат. ROC-анализ осуществлялся с использованием программного обеспечения Microsoft Excel XLSTAT. Различия принимались как статистически значимые при $p < 0,05$.

Этическая экспертиза

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (протокол №1 заседания локального этического комитета от 27.01.2016 г.).

Все пациенты подписывали информированное согласие, одобренное локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ.

РЕЗУЛЬТАТЫ

На основании полученных результатов пробы с длительным голоданием участники ($n=154$) разделены на группы: с гиперинсулинемическим вариантом НДГ и ИФРомой ($n=98$; группа 1), с гипоинсулинемическим вариантом НДГ/отсутствием НДГ ($n=56$; группа 2). Количество женщин и мужчин составило 117 и 37 соответственно, средний возраст обследуемых — 47 лет (диапазон от 19 до 80 лет). Клинико-лабораторная характеристика обследованных лиц и сравнение групп 1 и 2 приведены в табл. 1.

При сравнении уровня БГБ на фоне завершения голодания получены значимые различия между группами 1 и 2 (рис. 1).

Учитывая тесную связь кетогенеза с показателями углеводного обмена, а соответственно и с массой тела пациента, проведена оценка корреляции уровня БГБ и инсулина/С-пептида/проинсулина при завершении пробы, а также индекс HOMA-IR (пациент с ИФР-омой в данном анализе исключен, так как гипокетонемия у него обусловлена действием не инсулина, а ИФР). Кроме того, проведена оценка корреляции уровня БГБ и длительности пробы с голоданием (табл. 2).

По данным ROC-анализа (рис. 2), исследование БГБ для определения гипер- и гипоинсулинемического вариантов гипогликемии характеризуется отличным качеством модели.

Таблица 1. Клинико-лабораторная характеристика пациентов и сравнительный анализ

	n	Длительность голодания, ч	БГБ при завершении голодания, ммоль/л
Группа 1	98	11,5 [3,0; 16,0]*	0,2 [0,1; 0,3]
Инсулинома	96	11,5 [3,0; 16,0]	0,2 [0,1; 0,3]
Врожденный гиперинсулинизм	1	40,8	1,1
ИФРома	1	8	0
Группа 2	56	72 [72; 72]	4,8 [3,5; 5,6]
НДГ не подтверждена	48	72 [72; 72]	4,8 [3,2; 5,6]
Наследственное нарушение метаболизма глюкозы	8	72 [42; 72]	4,8 [4,0; 6,5]
$P_{\text{группа1 vs группа2}}$	-	<0,001	<0,001

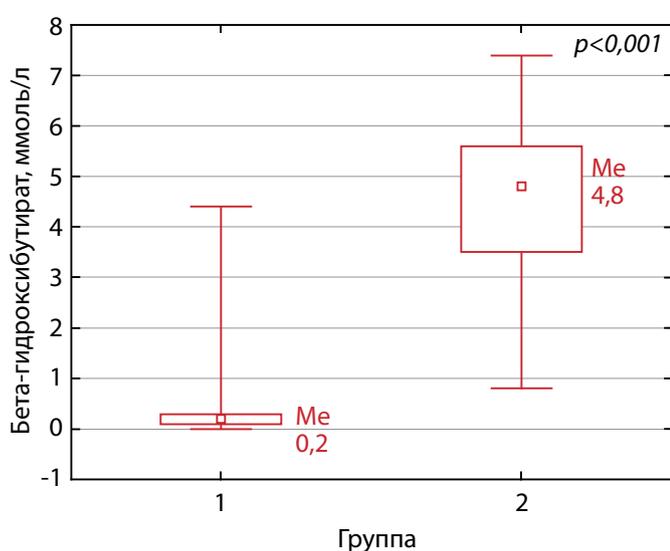
Примечание. *Me [Q1; Q3].

БГБ — β -гидроксибутират; НДГ — недиабетическая гипогликемия; ИФРома — опухоль, продуцирующая инсулиноподобные факторы роста 2.

Таблица 2. Корреляции между уровнем БГБ при завершении пробы с голоданием с прочими показателями

	Группа 1+2	Группа 1	Группа 2
НОМА-IR (n=99)	-0,272	-0,315	-0,442
ИМТ, кг/м ²	-0,431	-0,251	-0,320
Инсулин, мкЕд/мл	-0,782	-0,471	-0,297
С-пептид, нг/мл	-0,789	-0,526	NS
Проинсулин, пмоль/л (n=86)	-0,626	NS	NS
Длительность голодания, ч	0,832	0,490	NS

Примечание. NS — не значимо; ИМТ — индекс массы тела.



- Медиана
- 25%–75%
- I Min-Max

Рисунок 1. Уровень БГБ при завершении пробы с голоданием в группах 1 и 2.

Figure 1. The level of beta-hydroxybutyrate at the end of the fasting test in groups 1 and 2.

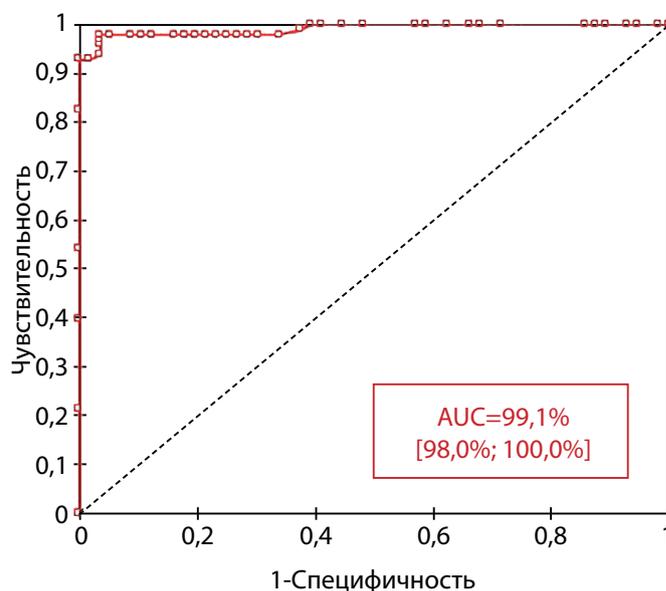


Рисунок 2. ROC-кривая прогностической ценности уровня БГБ при завершении голодания для диагностики варианта НДГ.

Figure 2. The ROC-curve of predictive value of the beta-hydroxybutyrate level at the end of fasting for the diagnosis of the variant of non-diabetic hypoglycemia.

Определено, что максимальной диагностической точностью метод исследования БГБ в капиллярной крови обладает при отрезной точке $\leq 1,4$ ммоль/л в сравнении с порогом $\leq 2,7$ ммоль/л (табл. 3).

В группах проведен анализ ложноотрицательных результатов БГБ с учетом отрезных точек для венозной и капиллярной крови. Клинико-лабораторная характеристика обследованных лиц и сравнение групп приведены в табл. 4.

С целью уточнения длительности голодания, при котором определение БГБ будет наиболее эффективным, 49 участникам исследования показатель был исследован каждые 6 ч в ходе теста (результаты представлены в табл. 5).

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные результаты во многом согласуются с данными других авторов [5, 8–13]. Так, у пациентов с гиперинсулинемической гипогликемией и у больного с ИФРомой медиана уровня БГБ составила $\leq 2,7$ ммоль/л (0,2 [0,1; 0,3]), а у пациентов с гипоинсулинемической гипогликемией и у здоровых — $> 2,7$ ммоль/л (4,8 [3,5; 5,6]).

В рамках поиска факторов, которые могли оказать влияние на различия в уровне БГБ между группами, нами проведен ряд корреляционных анализов. Мы выявили отрицательную корреляционную связь между уровнем БГБ и показателем ИМТ. Эти данные согласуются с результатами других авторов [14]: предполагается,

Таблица 3. Диагностическая точность исследования БГБ при завершении голодания при различных отрезных точках, %

БГБ при завершении голодания	Se, 95% ДИ	Sp, 95% ДИ	PPV	NPV	Ac
$\leq 1,4$ ммоль/л	98,0 [92,3; 99,8]	96,4 [87,0; 99,6]	98,0	96,4	97,4
$\leq 2,7$ ммоль/л	98,0 [92,3; 99,8]	82,1 [69,9; 90,1]	90,6	95,8	92,2

Примечание. БГБ — β -гидроксibuтират; ДИ — доверительный интервал; Se — чувствительность; Sp — специфичность; PPV — прогностическая ценность положительного результата; NPV — прогностическая ценность отрицательного результата; Ac — точность.

Таблица 4. Клинико-лабораторная характеристика пациентов и сравнительный анализ ложноотрицательных результатов

	n	БГБ при завершении голодания $> 2,7$ ммоль/л, n (%)	БГБ при завершении голодания $> 1,4$ ммоль/л, n (%)
Группа 1	98	2 (2)	2 (2)
Инсулинома	96	2 (2)	2 (2)
Врожденный гиперинсулинизм	1	0	0
ИФРома	1	0	0
Группа 2	56	47 (84)	54 (96)
НДГ не подтверждена	48	40 (83)	47 (98)
Наследственное нарушение метаболизма глюкозы	8	7 (88)	7 (88)
$P_{\text{группа1 vs группа2}}$	-	$< 0,001$	$< 0,001$

Примечание. БГБ — β -гидроксibuтират.

Таблица 5. Показатели БГБ в ходе пробы с голоданием в группах 1 и 2

Группа	БГБ, ммоль/л												$P_{1,2}$
	6 ч	12 ч	18 ч	24 ч	30 ч	36 ч	42 ч	48 ч	54 ч	60 ч	66 ч	72 ч	
1	0,1 (0,0; 0,5), [0,0; 0,3]*	0,2 (0,0; 1,1), [0,1; 0,3]	0,2 (0,0; 1,4), [0,1; 0,4]	0,3 (0,1; 0,6), [0,3; 0,4]	0,4 (0,0; 1,2), [0,3; 0,9]	0,4 (0,3; 0,6), [0,3; 0,6]	0,8 (0,4; 1,1), [0,4; 1,1]**	3,0 (1,5; 4,4), [1,5; 4,4]**	2,8***	2,8***	4,3***	-	18 vs 24: 0,008; 66 vs 72: 0,034
2	0,3 (0,1; 0,7), [0,2; 0,4]	0,2 (0,1; 1,2), [0,1; 0,3]	0,4 (0,1; 0,8), [0,2; 0,5]	0,7 (0,1; 1,9), [0,4; 1,1]	0,8 (0,2; 2,2), [0,4; 1,4]	1,1 (0,2; 4,9), [0,6; 2,5]	2,7 (0,2; 5,6), [0,9; 3,1]	2,8 (0,5; 5,6), [1,0; 4,1]	3,1 (0,8; 6,4), [1,7; 4,4]	3,3 (0,7; 6,6), [2,3; 4,8]	4,1 (0,9; 5,7), [2,7; 4,8]	4,8 (0,8; 6,7), [3,7; 5,6]	18 vs 24: 0,008; 66 vs 72: 0,034

Примечание.

*Me (min, max), [Q1; Q3].

**N=2.

***N=1.

БГБ — β -гидроксibuтират.

¹ Проводилось сравнение между двумя последовательными измерениями.

² Указаны только при значимых отличиях.

что снижение продукции БГБ при избыточной массе тела обусловлено нарушением β -окисления жирных кислот. Так же, как и Buffet A. и соавт. [15], мы обнаружили отрицательную корреляционную связь между уровнем БГБ и гормонами (инсулином, С-пептидом и проинсулином) в момент завершения пробы. Отсутствие корреляционной связи между уровнем БГБ и проинсулином в группе 1 при отдельном анализе (в отличие от общей когорты), возможно, обусловлено более независимым от гликемии уровнем данного прогормона (в отличие от С-пептида и инсулина), а в группе 2 — небольшим числом пациентов, которым проведено такое исследование ($n=21$). Наличие положительной корреляции с длительностью голодания в группе 1, несмотря на супрессирующий эффект инсулина, является проявлением физиологического адаптационного механизма в ответ на депривацию пищи [16]. С учетом того, что в общей выборке корреляционная связь БГБ как с инсулином, так и с С-пептидом определено усиливается в сравнении с группой 1, возможно, отсутствие значимой корреляции в группе 2 объясняется недостаточным числом пациентов.

По данным проведенного нами ROC-анализа, исследование БГБ для уточнения варианта гипогликемии характеризуется высокой прогностической ценностью: AUC 99,1% [98,0%; 100,0%]. Кроме того, определено, что максимальной диагностической точностью метод исследования БГБ в капиллярной крови обладает при отрезной точке $\leq 1,4$ ммоль/л, а не $\leq 2,7$ ммоль/л (97,4% против 92,2%). Таким образом, наше исследование показало, как и работа Armer J. и соавт. [7], что для капиллярной крови пороговые значения БГБ будут более низкими по сравнению с венозной. Важно также отметить, что исследованная диагностическая эффективность БГБ капиллярной крови в диагностике НДГ, как и сравнительного анализа данного показателя в капиллярной и венозной крови на подобной когорте пациентов, ранее в мире не проводилось (в большинстве случаев на выборке пациентов с сахарным диабетом).

С учетом определения новой отрезной точки для БГБ капиллярной крови, в группах проведен анализ ложноотрицательных результатов. Так, у большинства пациентов с инсулиномой (98%), а также у больного с ИФРомой уровень БГБ на фоне гипогликемии составлял $\leq 1,4$ ммоль/л. Единичные случаи превышения данного значения у пациентов с инсулиномой на фоне пробы с голоданием также ранее описаны в литературе [15, 17, 18]. Schneider D.A. и соавт. в публикации клинического случая предположили, что высокий уровень БГБ может быть обусловлен наличием у пациента инсулинорезистентности [17]. Однако данная гипотеза в настоящем исследовании не подтверждена: в обеих группах определялась значимая отрицательная корреляционная связь.

Также высокий уровень БГБ на фоне гипогликемии описан у пациентов с рецидивом эндогенного гиперинсулинизма после парциальной панкреатэктомии, что, наиболее вероятно, обусловлено снижением инсулинемии и, соответственно, ингибирующего действия на кетогенез [15]. Однако необходимо отметить, что в нашем исследовании у всех пациентов с рецидивом инсулиномы после резекции поджелудочной железы отмечалась супрессия БГБ.

Превышение диагностического порога 1,4 ммоль/л в нашем исследовании отмечалось у двух пациентов с инсулиномой. Данные пациенты (женщины 43 (**N1**) и 44 (**N2**) лет с длительностью голодания 51 и 64 ч, уровнем БГБ 4,4 и 4,3 ммоль/л соответственно) имели множественные опухоли поджелудочной железы с мультигормональной секрецией в рамках синдрома множественной эндокринной неоплазии 1 типа: у **N1** — инсулин, панкреатический полипептид (ПП), глюкагоноподобный пептид 1 (ГПП1); у **N2** — инсулин, ПП. Примечательно, что у **N1** также отмечалась супрессия соматостатина (согласно данным, полученным на животных моделях, БГБ стимулирует секрецию соматостатина в нормальной ткани поджелудочной железы [19]). Также недавно выявлено увеличение уровня ГПП1 под действием БГБ [20]. Какой-либо связи между гиперсекрецией ПП и БГБ, по данным литературы, не обнаружено.

Необходимо отметить еще одну особенность пациента **N1** — наличие патогенной мутации гена *ABCC8*, описанной при врожденном гиперинсулинизме. Мнения экспертов относительно диагностического порога БГБ на фоне гипогликемии при данном заболевании в детской когорте пациентов расходятся [21, 22]. У другого пациента в нашем исследовании с генетически подтвержденным диагнозом врожденного гиперинсулинизма уровень БГБ в момент гипогликемии был супрессирован и составил 1,1 ммоль/л.

Другие авторы предполагают, что у пациентов с гиперкетонемической гипогликемией профиль секреции инсулиномы схож с таковым нормальных β -клеток поджелудочной железы [15]. Мы сравнили уровень инсулина при завершении голодания у пациентов **N1** и **N2** (12,9 и 3,65 мкЕ/мл), участников с неподтвержденной НДГ — формально с нормальными β -клетками поджелудочной железы (2,8 [1,5; 5,3] мкЕ/мл) — и пациентов с инсулиномой и гипокетонемической гипогликемией (25,1 [13,9; 38,9] мкЕ/мл). Между участниками с неподтвержденной НДГ и пациентами **N1** и **N2** значимых отличий действительно не получено ($p=0,206$), тогда как между пациентами **N1** и **N2** и пациентами с инсулиномой и гиперкетонемической гипогликемией выявлены различия на уровне статистической тенденции ($p=0,081$). С учетом малочисленности выборки пациентов с инсулиномой и гиперкетонемической гипогликемией, однозначных выводов в настоящее время сделать невозможно, требуется дальнейшее накопление данных.

Таким образом, причиной повышения БГБ у пациентов с инсулиномой, на наш взгляд, может являться именно мультигормональная секреция опухоли. Получение подобных результатов должно насторожить врача на предмет наличия у пациента наследственного синдрома, ассоциированного с инсулиномой и другими нейроэндокринными новообразованиями.

Так же, как и в ранее опубликованных работах [5, 8, 9, 12–13], у большинства здоровых индивидуумов и у пациентов с гипоинсулинемическим вариантом НДГ, не опосредованным действием ИФР, уровень БГБ на фоне гипогликемии составлял $>2,7$ ммоль/л: диагностическое повышение зафиксировано в 84% случаев. А при применении отрезной точки 1,4 ммоль/л увеличилась специфичность метода (диагностическое повышение зафиксировано в 96% случаев). Так, ложноположительный

результат определялся только в двух случаях: у участника с неподтвержденной НДГ и инсулинорезистентностью, что согласуется с полученными нами данными об отрицательной корреляционной связи индекса НОМА-IR с уровнем БГБ, и у пациента с глутаровой ацидурией 2-го типа атипичного (мягкого) течения. Как известно, при глутаровой ацидурии 2-го типа развивается дефицит переносчиков и ферментов, в норме обеспечивающих окисление жирных кислот, что приводит к снижению синтеза АТФ, избыточному накоплению в органах липидов и нарушению глюконеогенеза с развитием гипогликемии (как правило, гипокетотической) [23].

Значительный интерес представляют данные в отношении изменения показателей БГБ в ходе пробы с голоданием. Подобное исследование проводилось только Service F.J. и соавт. в 2005 г. [8], при этом авторы исследовали БГБ в сыворотке. В данной работе, включавшей 55 участников, впервые диагностический уровень БГБ зафиксирован на 12 ч пробы. В нашем исследовании превышение диагностического порога БГБ (как >2,7 ммоль/л, так и >1,4 ммоль/л) впервые зафиксировано через сутки голодания; в этой же точке определена значимая разница при сравнении показателей БГБ при двух последовательных измерениях (между 18 ч и 24 ч). С учетом этих данных, а также принимая во внимание физиологические особенности запуска кетогенеза при отсутствии поступления глюкозы (начиная с 12–16 ч голодания [16]), представляется целесообразным исследовать БГБ у пациентов с длительностью пробы не ранее чем через 18 ч.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследование БГБ капиллярной крови является высокочувствительным и высокоспецифичным дополнительным методом дифференциальной ди-

агностики вариантов НДГ; инициировать контроль БГБ в крови целесообразно не ранее чем через 18 ч от начала пробы с голоданием. Диагностический порог БГБ капиллярной крови, позволяющий дифференцировать гипер- и гипокетонемические варианты НДГ, отличается от такового в венозной крови и составляет $\leq 1,4$ ммоль/л (Se 98,0%, Sp 96,4%, PPV 98,0%, NPV 96,4%, Ac 97,4%). Превышение данного уровня при завершении голодания у пациентов с гиперинсулинемическим вариантом НДГ может свидетельствовать о мультигормональной гиперсекреции в рамках наследственного синдрома. Уровень БГБ $\leq 1,4$ ммоль/л при завершении голодания у пациентов с гипоинсулинемическим вариантом НДГ может свидетельствовать о наличии определенных врожденных нарушений метаболизма глюкозы.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.

Конфликт интересов. Мокрышева Н.Г. и Трошина Е.А. — члены редакционной коллегии журнала «Ожирение и метаболизм».

Участие авторов. Юкина М.Ю. — разработка концепции исследования, проведение обследования участникам исследования, сбор и обработка материала, статистический анализ данных, анализ данных литературы, написание текста статьи; Нуралиева Н.Ф. — проведение обследования участникам исследования, сбор материала, подготовка статьи к публикации; Трошина Е.А. — утверждение концепции исследования, редактирование текста статьи; Мокрышева Н.Г. — утверждение концепции исследования и финального текста статьи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB, et al. Evaluation and Management of Adult Hypoglycemic Disorders: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(3):709-728. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2008-1410>
- Kapoor RR, Flanagan SE, James C, et al. Hyperinsulinaemic hypoglycaemia. *Arch Dis Child.* 2009;94(6):450-457. doi: <https://doi.org/10.1136/adc.2008.148171>
- Bonaventura A, Montecucco F, Dallegrì F. Update on strategies limiting iatrogenic hypoglycemia. *Endocr Connect.* 2015;4(3):R37-R45. doi: <https://doi.org/10.1530/EC-15-0044>
- Nedoboy PE, Cohen M, Farnham MM-J. Slow but Steady—The Responsiveness of Sympathoadrenal System to a Hypoglycemic Challenge in Ketogenic Diet-Fed Rats. *Nutrients.* 2021;13(8):2627. doi: <https://doi.org/10.3390/nu13082627>
- Placzkowski KA, Vella A, Thompson GB, et al. Secular Trends in the Presentation and Management of Functioning Insulinoma at the Mayo Clinic, 1987–2007. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(4):1069-1073. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2008-2031>
- Norgren J, Sindi S, Sandebring-Matton A, et al. Capillary blood tests may overestimate ketosis: triangulation between three different measures of β -hydroxybutyrate. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2020;318(2):E184-E188. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00454.2019>
- Armer J, Hunt N, Kaushal K, et al. Limitations to using point of care blood ketone testing to monitor DKA treatment. *Pract Diabetes.* 2013;30(9):380-383. doi: <https://doi.org/10.1002/pdi.1818>
- Service FJ, O'Brien PC. Increasing Serum Betahydroxybutyrate Concentrations during the 72-Hour Fast: Evidence against Hyperinsulinemic Hypoglycemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(8):4555-4558. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2005-0033>
- O'Brien T, O'Brien PC, Service FJ. Insulin surrogates in insulinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993;77(2):448-451. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.77.2.8345050>
- Chammas N, Teale J, Quin J. Insulinoma: how reliable is the biochemical evidence? *Ann Clin Biochem Int J Lab Med.* 2003;40(6):689-693. doi: <https://doi.org/10.1258/000456303770367315>
- Popa SG, Ungureanu BS, Săftoiu A, et al. Pitfalls in diagnosing a pancreatic neuroendocrine tumor: a case report. *Rom J Morphol Embryol.* 2015;56(4):1495-1502.
- Garla V, Sonani H, Palabindala V, et al. Non-islet Cell Hypoglycemia: Case Series and Review of the Literature. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019;10:316. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00316>
- Dynkevich Y, Rother KI, Whitford I, et al. Tumors, Igf-2, And Hypoglycemia: Insights From The Clinic, The Laboratory, And The Historical Archive. *Endocrine Reviews.* 2013;34(6):798-826. doi: <https://doi.org/10.1210/er.2012-1033>
- Vice E, Privette JD, Hickner RC, Barakat HA. Ketone body metabolism in lean and obese women. *Metabolism: Clinical and Experimental.* 2005;54(11):1542-1545. doi: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2005.05.023>
- Buffet A, Vezzosi D, Maiza JC, et al. Increased plasma β -hydroxybutyrate levels during the fasting test in patients with endogenous hyperinsulinaemic hypoglycaemia. *Eur J Endocrinol.* 2013;169(1):91-97. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-13-0020>

16. Newman JC, Verdin E. β -Hydroxybutyrate: A Signaling Metabolite. *Annu Rev Nutr.* 2017;37(1):51-76. doi: <https://doi.org/10.1146/annurev-nutr-071816-064916>
17. Schneider DA, Zare M, Behnia F, et al. Biochemical and Clinical Features of Insulinoma in a Patient with Turner Syndrome. *Case Rep Endocrinol.* 2019;2019(1):1-4. doi: <https://doi.org/10.1155/2019/6809479>
18. Wiesli P, Spinas G, Pfammatter T, et al. Glucose-induced hypoglycaemia. *Lancet.* 2002;360(9344):1476. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)11475-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)11475-9)
19. Hermansen K. Stimulatory effect of beta-hydroxybutyrate on the release of somatostatin from the isolated pancreas of normal and streptozotocin-diabetic dogs. *Diabetes.* 1982;31(3):270-274. doi: <https://doi.org/10.2337/diab.31.3.270>
20. Zhang Z, Liang X, Tong L, et al. The Metabolite β -Hydroxybutyrate of *Lactobacillus Plantarum* YZX21 Improves Type 2 Diabetes By Promoting Intestinal Secretion of GLP-1. *Preprint.* 2021. doi: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-850464/v1>
21. Ferrara C, Patel P, Becker S, et al. Biomarkers of Insulin for the Diagnosis of Hyperinsulinemic Hypoglycemia in Infants and Children. *J Pediatr.* 2016;168:212-219. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2015.09.045>
22. de León DD, Stanley CA. Determination of Insulin for the Diagnosis of Hyperinsulinemic Hypoglycemia. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2013;27(6):763-769. doi: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2013.06.005>
23. Юкина М.Ю., Нуралиева Н.Ф., Трошина Е.А., и др. Генетически детерминированные причины гипогликемического синдрома у взрослых пациентов без сахарного диабета // *Медицинский совет.* — 2018. — Т. 168. — №4. — С. 66-73. [Yukina MY, Nuralieva NF, Troshina EA, et al. Genetically determined causes of hypoglycemic syndrome in adults without diabetes. *Med Counc.* 2018;168(4):66-73. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-4-66-73>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

*Юкина Марина Юрьевна, к.м.н. [**Marina Yu. Yukina**, MD, PhD]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8771-8300>; Researcher ID: P-5181-2015; Scopus Author ID: 57109367700; eLibrary SPIN: 4963-8340; e-mail: endo-yukina@yandex.ru

Нуралиева Нурана Фейзуллаевна [Nurana F. Nuralieva, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6876-3336>; eLibrary SPIN: 7373-2602; e-mail: nnurana@yandex.ru

Трошина Екатерина Анатольевна, д.м.н., профессор [Ekaterina A. Troshina, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8520-8702>; eLibrary SPIN: 8821-8990; e-mail: troshina@inbox.ru

Мокрышева Наталья Георгиевна, д.м.н., профессор [Natalia G. Mokrysheva, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9717-9742>; eLibrary SPIN: 5624-3875; e-mail: nm70@mail.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Юкина М.Ю., Трошина Е.А., Нуралиева Н.Ф., Мокрышева Н.Г. Первый опыт применения анализа бета-гидроксибутирата капиллярной крови в диагностике недиабетических гипогликемий у взрослых // *Ожирение и метаболизм.* — 2022. — Т. 19. — №2. — С. 134-141. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12822>

TO CITE THIS ARTICLE:

Yukina MYu, Troshina EA, Nuralieva NF, Mokrysheva NG. The first experience of using beta-hydroxybutyrate analysis of capillary blood in the diagnosis of non-diabetic hypoglycemia in adults. *Obesity and metabolism.* 2022;19(2):134-141. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12822>