



Hipogliseminin Farkına varamama

Prof. Dr. Alpaslan Kemal Tuzcu
Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi
Endokrinoloji Bilim Dalı

Hipoglisemi

- Hipoglisemi özellikle insulin kullanan diyabet hastalarının iyi bilinen bir komplikasyonudur.
- Tekrarlayan ciddi hipoglisemiler hastada ve ailesinde belirgin bir anksiyeteye neden olabilir.

1. Hipoglisemi

- Hipoglisemi sıkı glisemik kontrolün önündeki en önemli engellerden biridir.
- DCCT çalışmasında sıkı glisemik kontrol grubunda 3-4 kez fazla gözlenmiştir (1)
- Hangi biyokimyasal değerin hipoglisemi olarak kabul edilmesi gerektiği tam bilinmemektedir(2.3)

- 1-The Diabetes Control and Complications Trial Research Group Engl J Med 1993;329:977-86.
- 2 Cryer P. Preventing hypoglycaemia: what is the appropriate glucose alert value? Diabetologia 2009;52:35-7.
- 3 Frier B. Defining hypoglycaemia: what level has clinical relevance? Diabetologia 2009;52:31-4.
- [4] Swinnen S, Mullins P, Miller M, Hoekstra J, Holleman F. Diabetologia 2009;52:38-41.

Hipogliseminin saptanması

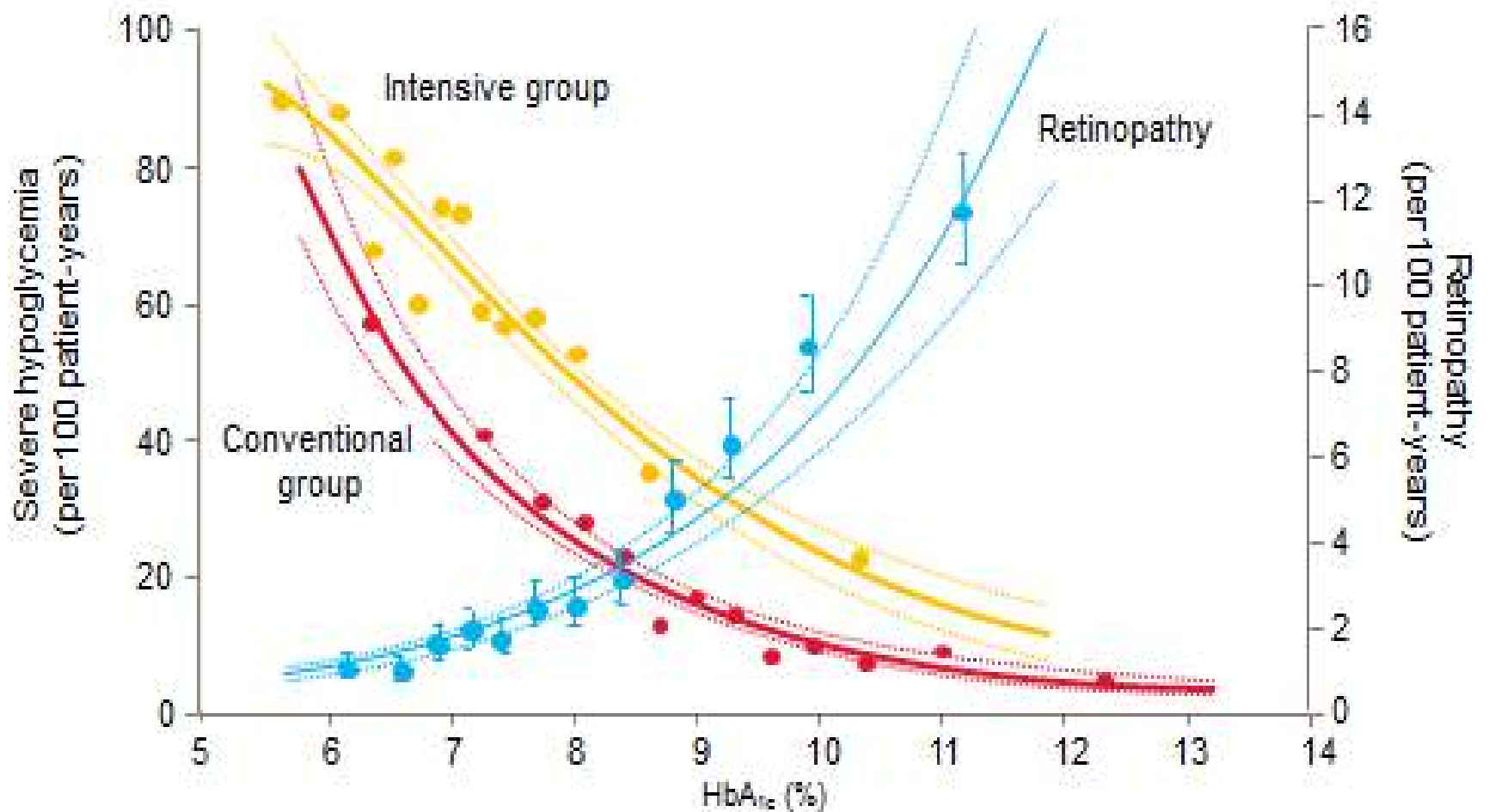
- **Klinik tanım :**
 - Hafif: hastanın kendi kendini tedavi edebileceği durum
 - Ciddi : başkasının yardıma ihtiyaç duyulan
- **Biyokimyasal tanım:**
 - 3.0 mmol/L (<54.1 mg/dL) (EMA)¹
 - 3.9 mmol/L (≤70 mg/dL) (ADA)²
 - 4.0 mmol/L (<72 mg/dL) (CDA)³

Hipogliseminin nedenleri ve risk faktörleri

- Hipogliseminin nedenleri^{1,2}
 - Yetersiz, geciktirilmiş veya atlanmış yemek
 - Egsersiz
 - Çok fazla insulin veya oral anti-diyabetik ilaç almak
 - İlaç/alkol tüketimi
 - Artmış insulin sensitivitesi
 - Azalmış insulin klirensi
- Ciddi hipoglisemi için risk faktörleri ^{3,4}
 - Yaş/insulin tedavisinin süresi
 - Sıkı glisemik kontrol
 - Hipoglisemiye fark edememe durumu (HFED)
 - Uyku
 - Önceden ciddi hipoglisemi geçirme hikayesi
 - Böbrek yetersizliği



Hypoglycemia: benefits and risks (DCCT)



2. Hipoglisemi sıklığı

Tip 1 diyabet

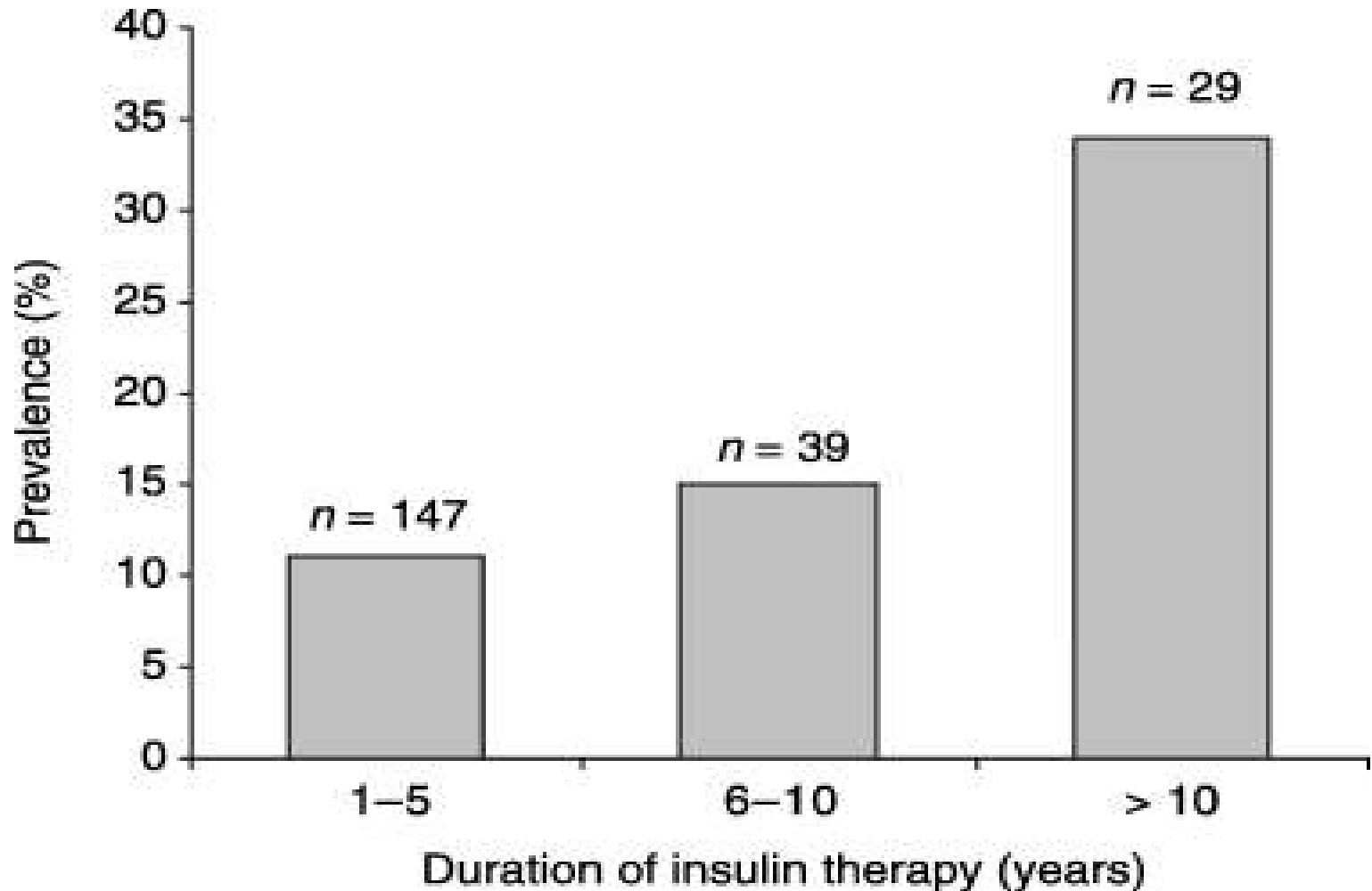
- Tip1 diyabetli hastalar ortalama olarak haftada 1-2 hipoglisemi atağı geçirirler.
- Yılda da 3 hastadan 1'i ciddi hipoglisemi geçirir
- Her iki diyabet tipinde de 1 yıldan sonra ciddi hipoglisemi oranında belirgin bir artış olurken.
- Tip 1 diyabet hastalarının akrabaları ciddi hipoglisemileri hastaların kendisinin daha fazla rapor ederler.
-

2. Hipoglisemi sıklığı

Tip 2 diyabet

- Tip2 diyabetlerde gelişen, sulfanilürelere bağlı oluşan hipoglisemiler gereğinde daha az rapor edilirler (özellikle glibenklamid).
- UKPDS sulfanilürelere bağlı hipoglisemi %7 bu oran nerdeyse 2 yıldan daha daha az süredir insulin kullanan hastalarla mukayese edilebilir düzeydedir(1).
-

Hypoglycaemia in insulin-treated Type 2 diabetes: frequency, symptoms and impaired awareness



3. Hipogliseminin semptomatolojisi

- Otonomik cevaplar
- Nöroglikopenik cevaplar
- Non-spesifik cevaplar (Edinburgh hipoglisemi semptom skalası ile saptanabilir)
- Hipoglisemiye cevapsızlığın nöroglikopenik cevaplardan daha çok otonomik bozukluk sonucunda ortaya çıktığı düşünülmektedir.

12-Deary I, Hepburn D, MacLeod K, Frier B. Diabetologia 1993;36:771-7.

13-Towler D, Havlin C, Craft S, Cryer P. Diabetes 1993;42:1791-8.

14-Hepburn D, Deary I, Frier B, et al. Diabetes Care 1991;14:949-57.

[15] Cox D, Gonder-Frederick L, Antoun B, Cryer P, Clarke W. Diabetes Care 1993;16:519-27.

3. Hipogliseminin semptomatolojisi

- Yaşlı tip 2 diyabetik hastalarda ataksi ve görme bozukluğu gibi tarif edilebilir.
- Yaşlı tip 2 diyabetik hastalar kontur reglatuvar cevapları normal olduğu ancak end organların katekolaminlere sensitivitesinin azaldığı düşünülmektedir (2,3).
- Semptomların az olmasının nedeni Yaşlılarda hipoglisemi cevapları düşük kan şeker düzeyinde oluşurken kognitif bozukluklar gençlerle kıyaslandığında daha yüksek kan şekerlerinde ortaya çıkar (4).
- Hastalar diyabeti ne kadar bilirlerse hipoglisemiye o kadar iyi ayırt edebilirler(5).

- 1- Jaap A, Jones G, McCrimmon R, Deary I, Frier B.. Diabet Med 1998;15:398-401.
- 2-Bremer J, Jauch-Chara K, Hallschmid M, Schmid S, Schultes B. Diabetes Care 2009;32:1513-7.
- 3- Brierley E, Broughton D, James O, Alberti K. QJM 1995;88:439-45.
- 4- Matyka K, Evans M, Lomas J, et al.. Diabetes Care 1997;20:135-41.
- 5- Murata G, Duckworth W, Shah J, et al. Diabetes Res Clin Pract 2004;65:61-7.

4. Hipoglisemiye Fark Edememe Durumu (HFED)

- 1922 de insulinin keşfinden kısa bir süre sonra ilk kez Elliot Joslin hipogliseminin hiçbir uyarıcı semptom olmadan oluşabileceğinin farkına varır(1).
- Ciddi hipoglisemilerinin üçte biri uyanık olduğumuz saatlerde gerçekleşir bunlara uyarıcı semptomlar eşlik edebilir(2).

1-Joslin E, Gray H, Root H. J Metab Res 1922;2:651-99.

2- The DCCT Research Group. The DCCT Research Group. Am J Med 1991;90:450-9.

4. Hipoglisemiye fark edememe Durumu (HFED)

- Bir çok insulin ile tedavi edilen hastada hastaların hipoglisemiye fark edebilme yetisi zamanla kaybolur buna biz hipoglisemiye fark edememe diyoruz.
- Hipoglisemiye fark edememe dediğimizde hipoglisemiye algılama mekanizmasının bozulmasını veya tümüyle ortadan kalkmasını kastediyoruz.

4. Hipoglisemiyi fark edememe Durumu (HFED)

- İki taraflı inelenebilir.
 - 1- Hastanın hipoglisemiyi fark edememesi
 - 2-Doktorun hastanın hipoglisemiyi fark edemediğini fark edememesidir.

4-Hipoglisemiye Fark Edememe Durumu (HFED)

- Otonomik aktivasyon olmadan gözlenen nöroglükopeninin olmasıdır.
- Bu hastalarda hipoglisemiye karşı oluşması gereken semptomatik ve konturregülatuar cevapların oluşturulamaması olarak adlandırılabilir.

4-Hipoglisemiyi Fark Edememe Durumu (HFED)

- Ciddi Hipogliseminin nörolojik bulguları çok önemlidir.
- Nörokognitif fonksiyonlarda bozulmalara neden olabilirler.
- Tekrarlayan hipoglisemik nöbetler ve beyinde sitriktürel bozukluklara neden olabilirler.
- Ciddi hipoglisemiler
 - aileler arasında anksiyeteye,
 - uyku bozukluklarına,
 - hastaneye yatışlarda artışa,
 - insulin dozlarını fazlaca düşürmeye
 - ve glisemik kontrolün bozulmasına neden olabilir.

1 Rovet JF, Ehrlich RM, Czuchta D. J Pediatr Psychol 1990;15:775–788

2. Ryan C, Vega A, Drash A.. Pediatrics 1985;75:921– 927

3. Northam EA, Anderson PJ, Jacobs R, et al. Diabetes Care 2001;24: 1541–1546

4. Ho MS, Weller NJ, Ives FJ, et al. J Pediatr 2008;153: 385–390

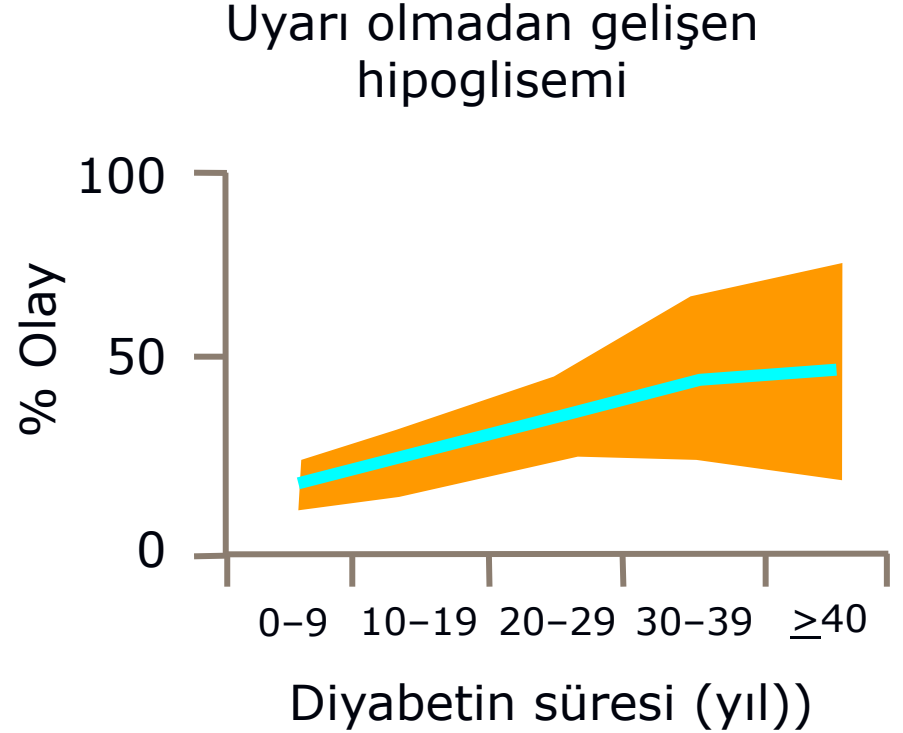
5. Tupola S, Rajantie J, Akerblom HK EurJPediatr 1998;157:625–627

4-Hipoglisemiyi Fark Edememe Durumu (HFED)

- Hipoglisemiyi Fark Edeme Durumunu (HFED) anlayabilmek için
 - Geliştirilmiş anketler kullanılabilir
 - Experimental bir hipoglisemi geliştirip cevap eşliğini ve kontr-regulatuvar hormon cevaplarına bakılabilir.

4-Hipoglisemiye Fark Edememe Durumu (HFED)

- Görülme sıklığı
 - Tip1 diyabetik yetişkinlerde %20–25 insülin ile tedavi olan Tip2 diyabetiklerde %10
- Hipoglisemi riski 3-6 kat artar
- Hipoglisemilerin ciddiyeti artar



1. Gold *et al.* *Diabetes Care* 1994;17:697-703
2. Geddes *et al.* *Diabetic Med* 2008;25: 501-4
3. Pramming *et al.* *Diabetic Med* 1991;8:217-22

Impaired hypoglycemia awareness in diabetes

Table 1—Characteristics of children and adolescents with type 1 diabetes with normal and impaired hypoglycemia awareness

	Total	Normal awareness	Impaired awareness	P
n (%)	656	465 (71)	191 (29)	
Sex (male/female)	317/339	221/244	96/95	NS
Age at diagnosis (years)	7.4 ± 4.0	8.0 ± 4.0	5.9 ± 3.8	<0.001
Age at questionnaire (years)	12.8 ± 4.0	13.5 ± 3.6	11.0 ± 4.4	<0.001
Duration of diabetes (years)	5.4 ± 3.9	5.5 ± 3.9	5.2 ± 3.8	NS
A1C (%) since diagnosis	8.5 ± 1.0	8.6 ± 1.0	8.3 ± 1.0	0.006
A1C (%) at last visit	8.1 ± 1.4	8.2 ± 1.4	7.8 ± 1.2	0.001
Severe hypoglycemia: episodes in preceding year	161	90	71	
Rate of severe hypoglycemia (episodes/100 patient-years)	24.5	19.3	37.1	<0.001
Patients, age ≤6 years, n = 46 (%)	46	41	59	<0.001
Rate of severe hypoglycemia in patients aged ≤6 years (episodes/100 patient-years)	21.7	5.2	33.3	0.02

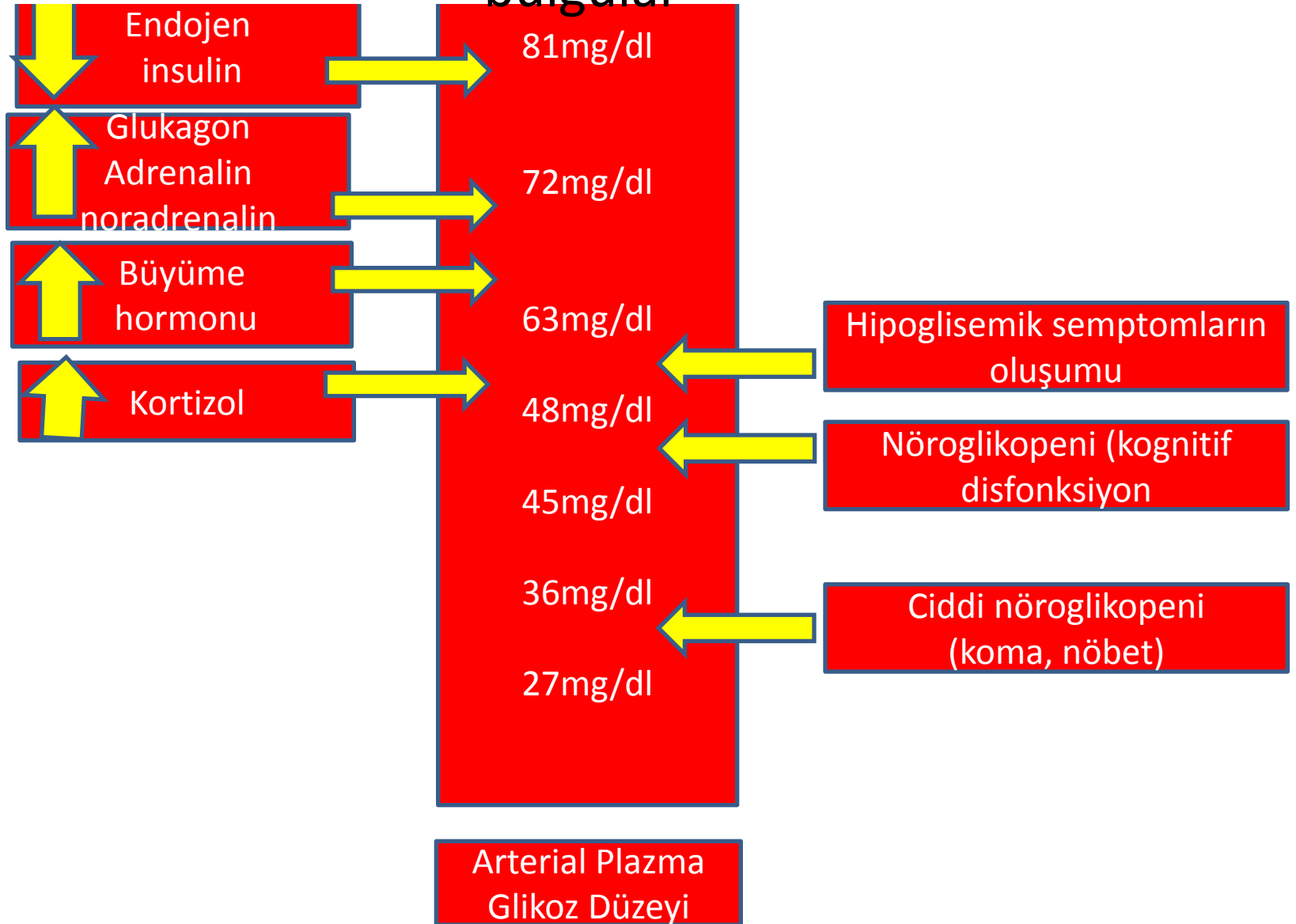
Data are means ± SD unless indicated otherwise.

5. T1DM hastalarda hipoglisemiye cevabın bozulması

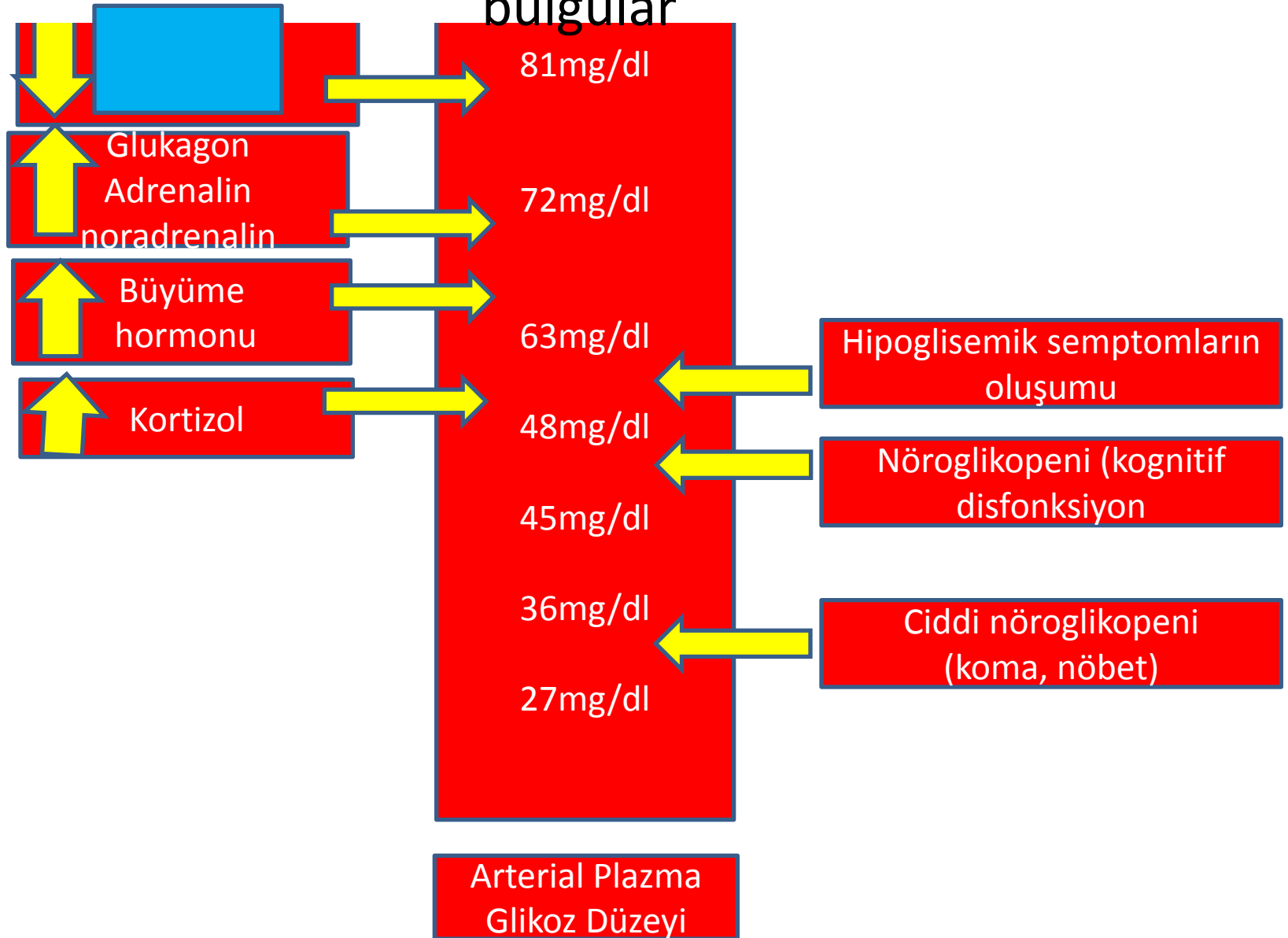
- Sağlıklı insanlarda kan şekeri düşüğünde kontr-regulator cevap ortaya çıkar.
- Kan şekeri normalin alt sınırına düştüğünde tetiklenme başlar ve olay endojen insulinin suprese olması ile ilerler.
- Glukagon ve adrenalin akut hipoglisemiye cevabın oluşmasında rol oynayan en önemli iki hormondur.
- Ancak tip 1 diyabetiklerde hipoglisemiye glukagon cevabı hızlıca azalır tanıdan sonraki 5 yılda bu cevap kaybolur(1).
- Adrenalinin adrenomeduller cevabı önemli bir hale gelir(2).

- Gerich J, Langlois M, Noacco C, Karam J, Forsham P. Science 1973;182:171-3.
- Galan B, Schouwenberg B, Tack C, Smits P. Neth J Med 2006;64:269-79.

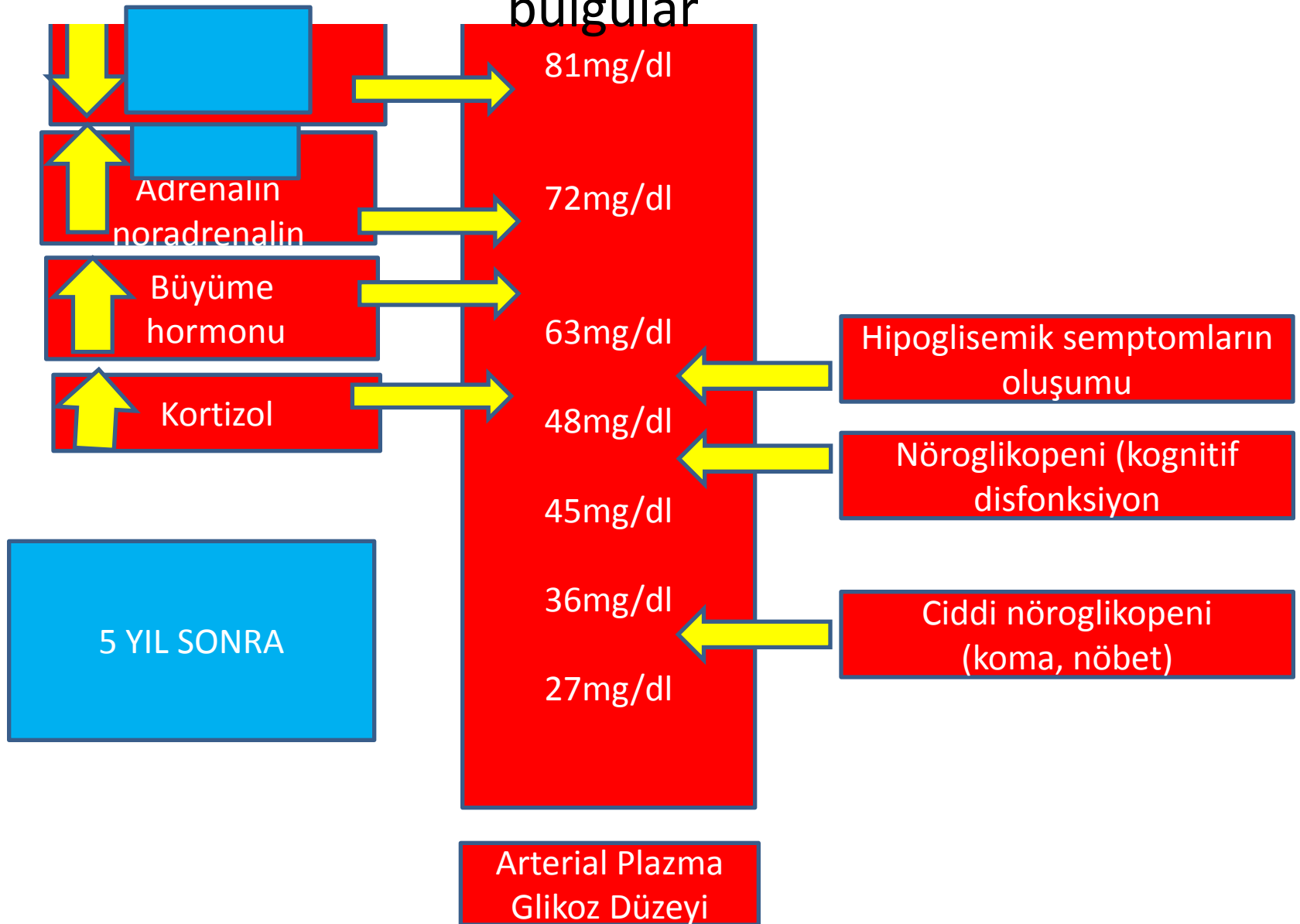
Glisemik eşikler, kontr-regulatuvar cevaplar ve klinik bulgular



Glisemik eşikler, kontr-regulatuvar cevaplar ve klinik bulgular

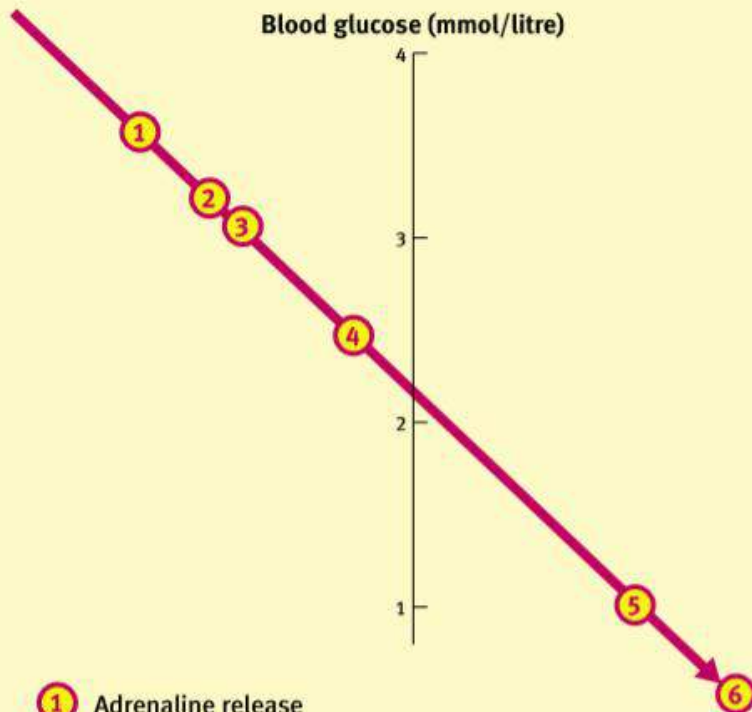


Glisemik eşikler, kontr-regulatuvar cevaplar ve klinik bulgular



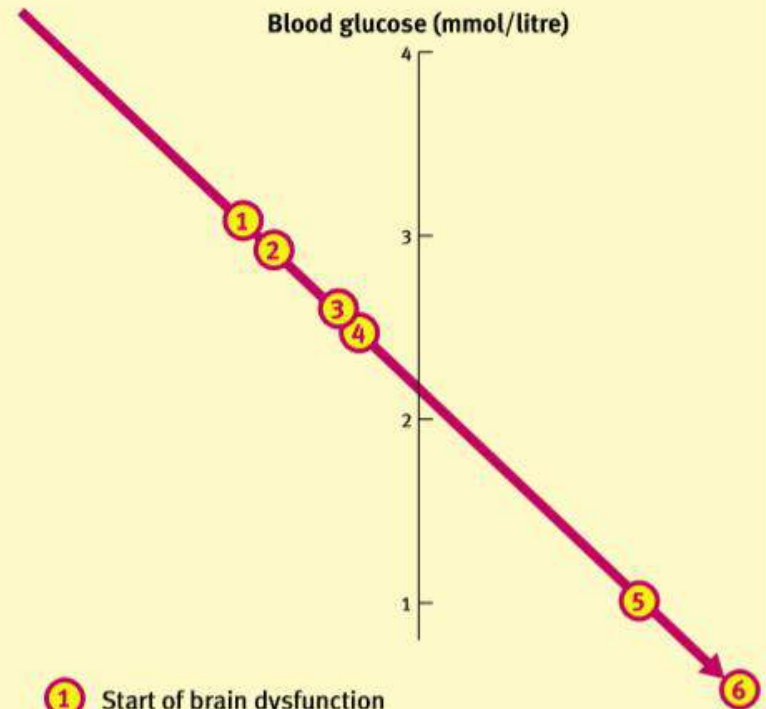
Glisemik eşikler, kontr-regulatuvar cevaplar ve klinik bulgular

Glucose thresholds for physiological responses to hypoglycaemia



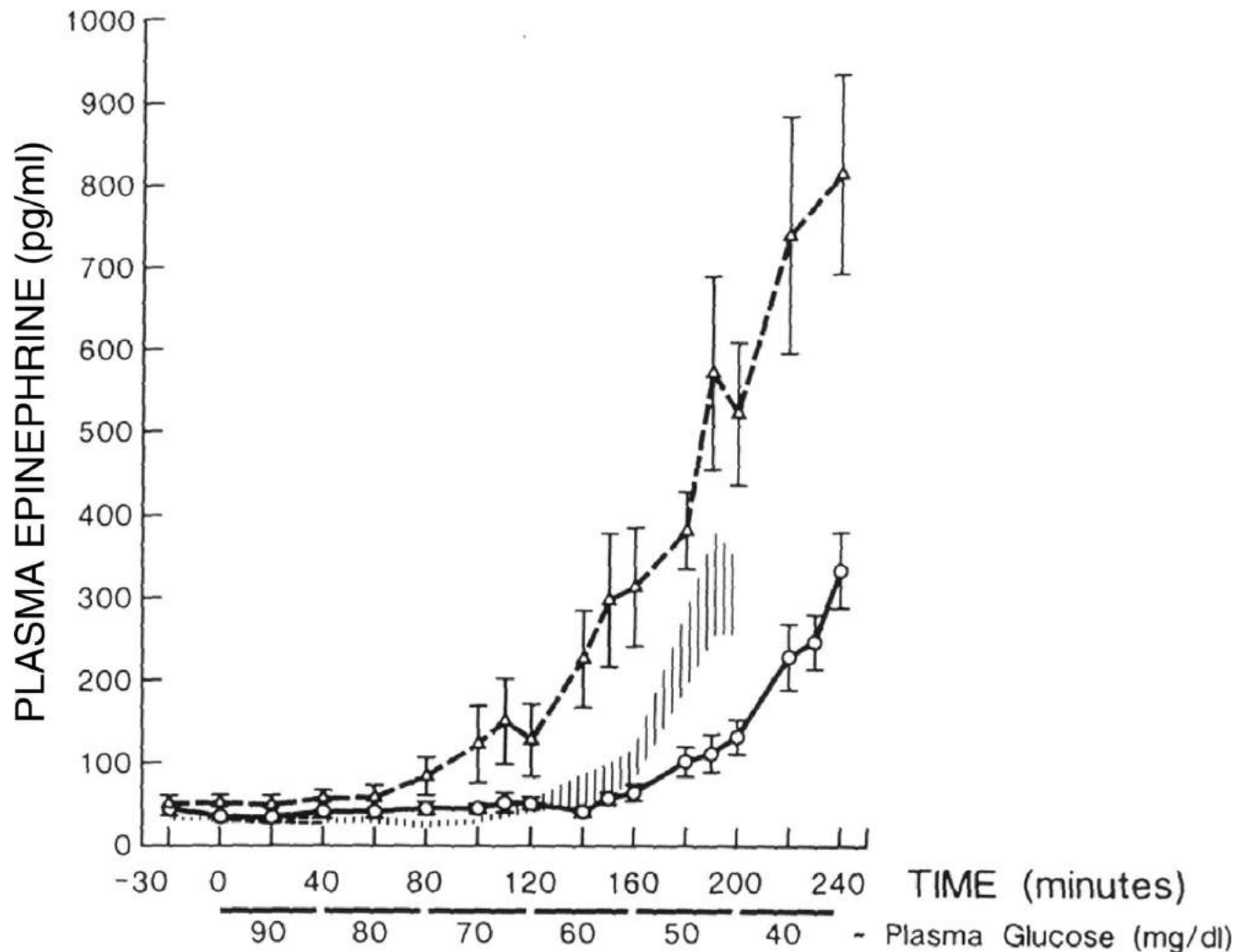
- 1 Adrenaline release
- 2 Sweating, tremor
- 3 Start of brain dysfunction
- 4 Confusion/loss of concentration
- 5 Coma/seizure
- 6 Permanent brain damage

Glucose thresholds for responses to hypoglycaemia in patients with hypoglycaemia unawareness



- 1 Start of brain dysfunction
- 2 Adrenaline release
- 3 Sweating, tremor
- 4 Confusion/loss of concentration
- 5 Coma/seizure
- 6 Permanent brain damage

Epinephrine responses to controlled induced hypoglycemia before (Δ) and after (\circ) intensification of diabetes control.



Amiel S A Dia Care 2009;32:1364-1371



5. T1DM hastalarda hipoglisemiye cevabın bozulması

- Tip1 diyabetik hastalarda baskılanacak bir insulin salınımı yok
- Glukagon cevabı kayboluyor(5 yıldan sonra)
- Ciddi hipoglisemi gelişme riski 3-4 kat artar(1).
- Uygulanan insulinler nedeni ile hiperinsulinemi oluşur bu da düşük kan şekeri oluşumuna neden olur.
- Zamanla sempato-adrenal aktivasyon beyini hipoglisemiden kurtarmaya çalışan en önemli mekanizma haline gelir.

• 1-Mühlhauser I, Overmann H, Bender R, Bott U, Diabetologia 1998;41:1274-82

5. T1DM hastalarda hipoglisemiye cevabın bozulması

- Otonomik cevaplar katekolaminlerin salınması ile ortaya çıkar
- Maalesef insulinin yol açtığı hipoglisemiler adrenal cevabını bozar ve cevapların daha düşük kan glikozu değerlerinde oluşmasına neden olabilir, bu iki durum yani adrenal cevabının bozulması ve salınımın eskisinden daha düşük kan şeker düzeylerinde oluşmasından dolayı hipoglisemi riski artar ve semptomların yoğunluğu azalır(1).
- Kortizol cevabında azalmasıda kontur reglatuvar yetersizliği daha da kötü hale getirir(2).

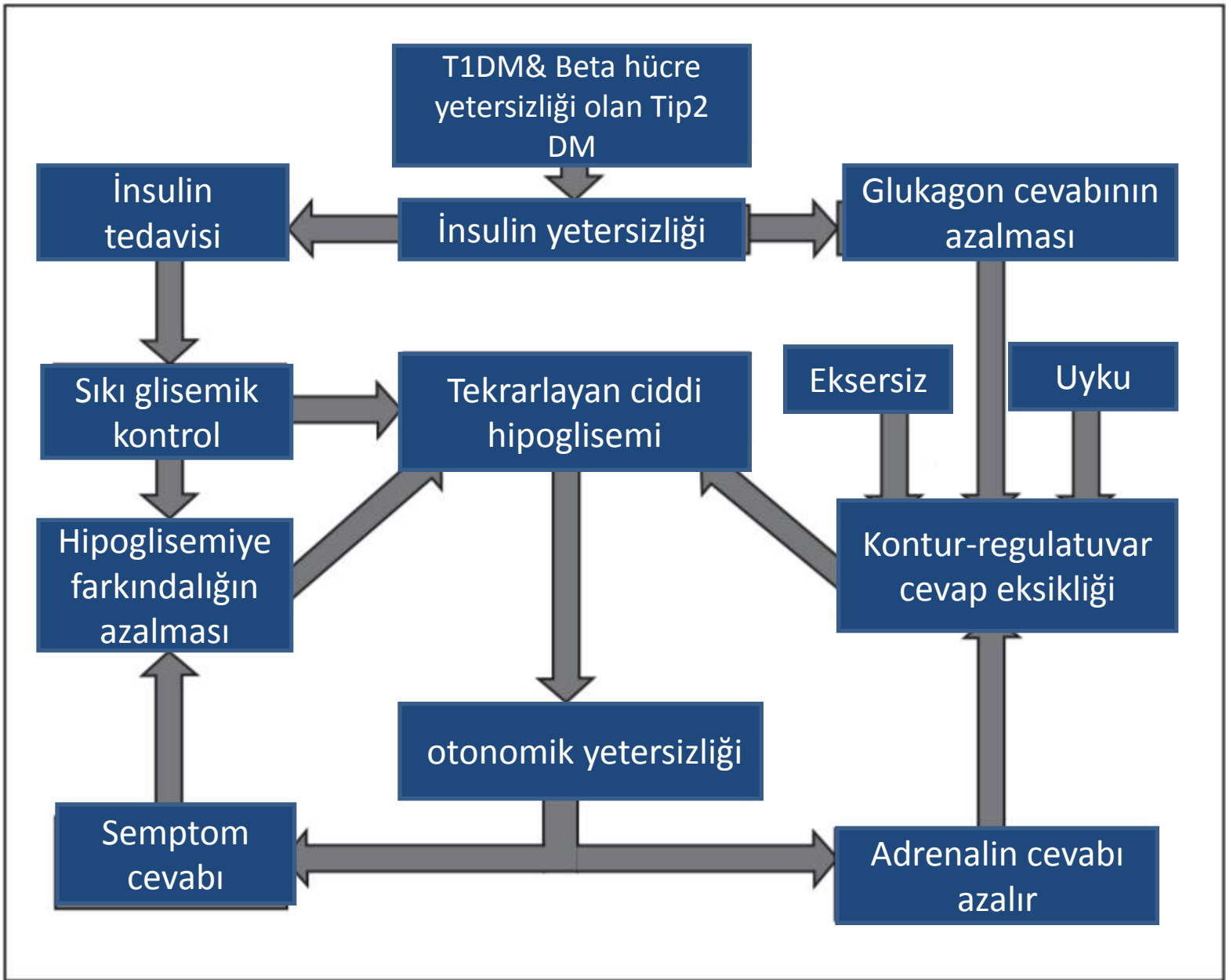
1-Davis M, Shamon H. J Clin Endocrinol Metab 1991;73:995-1001.

2-Davis S, Shavers C, Costa F, Mosqueda-Garcia R. J Clin Invest 1996;98:680-91

5. T1DM hastalarda hipoglisemiye cevabın bozulması

- Tekrarlayan hipoglisemiler hipoglisemiye cevabı her geçen gün daha da bozar ve hipoglisemiye algılama yeteneği bozulmaya devam eder.
- Bu progresif kontur regulatuvar cevap yetersizliği fenomeni nedeniyle hipoglisemiye uyarıcı semptomlar kaybolur.
- Cryer bu sendroma hipoglisemi ile ilişkili otonomik yetersizlik, “Hypoglycaemia Associated Autonomic Failure (HAAF) demektedir.

- 1-Ryder R, Owens D, Hayes T, Ghatel M, Bloom S. BMJ 1990;301:783-7.
- 2-Cryer P. Diabetes 2005;54:3592-601.

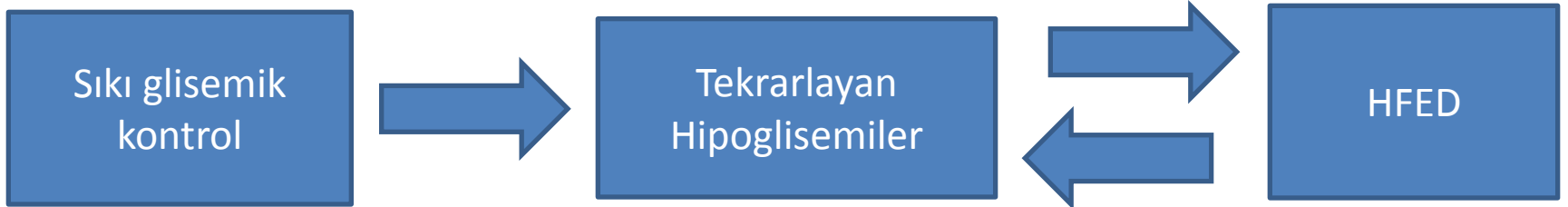


5. T1DM hastalarda hipoglisemiye cevabın bozulması

- Cevapların bozulmasından periferik otonomik nöropatinin sorumlu olduğu ve HFED'in altında yatan mekanizma olduğu düşünülürdü.
- Bir çok çalışma göstermiştir ki otonomik disfonksiyon primer neden değildir
- Otonomik nöropatinin varlığı semptom yoğunluğunun azalmasına neden olabilir.
- Bunu destekleyen en önemli arguman hipoglisemiye fark edememenin kazanılmış bir durum olduğu tekrarlayan hipoglisemilerle birlikte daha da kötüleştiği veya hipoglisemiden kaçınıldığında tablonun düzelmesidir.
- Halbuki bir kez otonomik nöropati geliştirmesi bu kalıcı bir komplikasyon olur ve her geçen gün daha da kötüleşir.



HFED'i oluşturan mekanizmalar



5. T1DM hastalarda hipoglisemiye cevabın bozulması

- Tersine kötü glisemik kontrolü olan hastaların hipoglisemi oluşma eşikleri yükselir.
- Bu hastalar iyi kontrollü hastalara göre daha yüksek kan şekeri düzeylerinde bile alarm semptomları oluşturabilirler(1).
- Yüksek kan şekeri düzeylerinde semptomatik cevapların oluşmasına Görece Hipoglisemi denir(2).

1-Boyle P, Schwartz N, Shah S, Clutter W, Cryer P. N Engl J Med 1988;318:1487-92.

2-American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia. Diabetes Care 2005;28:1245-9 Diabetes Care 1994;17:697-703.

5. T1DM hastalarda hipoglisemiye cevabın bozulması

- İnsulin ile tedavi edilmeyen iyi glisemik kontrollü Tip 2 diyabetik hastaların hipoglisemi eşiği non-diyabetik kişilerden ve tip 1 diyabetik hastalardan yüksektir(1,2).
- Bu durumda ciddi hipoglisemilerden korunmayı sağlar.

- 1-Segel S, Paramore D, Cryer P. Diabetes 2002;51:724-33.
- 2-Spyer G, Hattersley A, Macdonald I, Amiel S, MacLeod K. Lancet 2000;356:1970-4

6. Glikozu Algılama

- Ventromedial talamus (VMH) hipoglisemiyi algılayan en önemli bölgedir(1).
- Sistemik hipoglisemi varlığında serebral öglisemiyi sağlamak için kontr-regulatuvar cevap oluşturulur(2).
- Ventromedial talamus (VMH)bölgesine glikoz verilmesi sistemik hipoglisemi varken bile kontr-regulatuvar cevapları belirgin bir şekilde baskılar(3).
- Glikoz sensörleri beyin dışında portal ven, bağırsaklar, karotid cisim ve pankreatik beta hücrelerinde vardır(4).

- 1-McCrimmon R. Diabetes Care 2009;32:1357-63.
- 2-Biggers D, Myers S, Neal D, et al. Diabetes 1989;38:7-16.
- 3-Borg M, Sherwin R, Borg W, Tamborlane W, Shulman G. Local J Clin Invest 1997;99:361-5.
- 4-McCrimmon R. Diabet Med 2008;25:513-22.

7. Tip 2 diyabetik hastalardaki hipoglisemiye değişken duyarlılık.

- Tip 2 diyabetik hastalar heterojen bir grubu oluştururlar örneğin
 - İnsulin rezistansından insulin eksikliğine kadar olan bir hasta grubunu kapsar
 - Tip2 diyabetik hastaların değişken insulin sekresyon kapasitesi vardır.
 - Özellikle oral anti-diyabetik kullanmakta olan tip2 diyabetik hastalarda olağan beta hücre fonksiyonu ve glukagon sekrete etme durumu korunduğu için bu hasta grubunda ciddi hipoglisemi gelişme ihtimali düşüktür(1,2).
 - Artmış insulin rezistansı eksojen insulinin yol açabileceği iyatrojenik hipogliseminin çok ciddi olmasının önüne geçer.

1-Veneman T, Erkelens D. J Clin Endocrinol Metab 1997;82:1682-4.

2-Heller S, Macdonald I, Tattersall R. Diabetologia 1987;30:924-9.

8. Hipoglisemiye fark edememe durumunun (HFED) saptanması

- HFED'in kabul edilebilir klinik bir tarifinin olmaması prevalansın net olarak ortaya konulmasının sınırlamaktadır.
- Hipoglisemiye klinik skorlama sistemleri ile tanıma çalışınca 3 grupta incelenebilir.
 - Normal farkındalık
 - Parsiyel eksiklik
 - Farkındalılığın hiç olmaması

9. HFED için risk faktörleri

- Ciddi hipoglisemi epizotlarının bir çoğu görüldüğünden daha az sayıda rapor edilmektedir.
- Tip 1 diyabetik hastalarda HFED ile ilgili risk faktörleri:
 - İlerlemiş yaş,
 - Diyabetin süresi,
 - Sıkı glisemik kontroldur(1,2).
- Bu hastalar hipoglisemiden çok korktuklarını ifade ettikleri halde HFED'li hastaların hipoglisemi riskini azaltmak için yapmaları gereken davranış değişikliklerini yapmadıkları gözlenmiştir(3).
-

1-Pedersen-Bjergaard U, Pramming S, Heller S, Wallace TM, Diabetes Metab Res Rev 2004;20:479-8

2-Geddes J, Schopman J, Zammitt N, Frier B. Diabet Med 2008;25:501-4.

3- Hepburn D, Deary I, MacLeod K, Frier B. Diabetes Care 1994;17:1273-80.

9. HFED için risk faktörleri

- İnsan insulinlerinin hayvan insulinlerine göre daha fazla HFED'e yol açtığını iddia etmiş ancak bu çalışma diğer çalışmalarla desteklenmemiştir.

- 1-Berger W, Keller U, Honegger B, Jaeggi E. Lancet 1989;1:1041-
- 2- Airey C, Williams D, Martin P, Bennett C, Spoor P. Diabet Med 2000;17:416-32.
- 3-Richter B, Neises G.. Cochrane Database Syst Rev 2005:CD003816.

Hipoglisemi farkındalığını etkileyen faktörler

- Internal faktörler
 - Fizyolojik
 - Yakın zamandaki glisemik kontrol
 - Nöroglikopeninin derecesi
 - Semptomların sıklığı ve sensitivitesi
 - Psikolojik
 - Dikkatini toplayabilme durumu
 - Uyum: reddetme
 - Eğitim
 - Bilgi durumu
 - Semptomları yorumlayabilme durumu
- Eksternal faktörler
 - İlaçlar
 - Beta bloker
 - Hipnotik ve trankilizanlar
 - Alkol
 - Çevresel
 - Postür
 - Dikkat dağınıklığı

9. HFED için risk faktörleri

- Sempatoadrenal cevabı bozan veya katekolamin salınımını değiştiren bütün ilaçlar HFED'i etkileyebilir.
- Selektif beta blokerlerin çok önemli bir etkisi yok
- Non-selektif beta blokerlerin ciddi hipolisemi riskini ise arttırdığı ortaya konulmuştur.
- Orta düzeydeki hipoglisemi durumunda beta blokerler farkındalığı veya semptomların yoğunluğunu değiştirmezler.

- 1-Hirsch I, Boyle P, Craft S, Cryer P. Diabetes 1991;40:1177-86.
- 2-Braak E, Appelman A, van de Laak M, Stolk RP, van Haeften TW, Erkelens DW. Diabetes Care 2000;23:1467-71.
- 3-Kerr D, Macdonald I, Heller S, Tattersall R. Br J Clin Pharmacol 1990;29:685-93.



HYPOLYCEMIA

HYPOLYCEMIA

HYPOLYCEMIA

CEMIA

HYPOLYCEMIA

HYPOLYCEMIA

HYPOLYCEMIA

E. G. G. G.

10. HFED'in Klinik Olarak Saptanması

- Glikoz klemp çalışamaları HFED ortaya koymak için kullanılmaktadır. Kan şekeri düştüğü zaman oluşan cevapların nasıl olduğu ortaya konulmaktadır.
- HFED'i saptamak için kullanılacak en kullanışlı metod, çok dikkatli bir hikaye almaktır
- Hipoglisemi deneyimlerini ortaya koyan bir anket çalışması da hikayeye yardımcı olabilir.

- 1-Schwartz N, Clutter W, Shah S, Cryer P. J Clin Invest 1987;79:777-81.
- 2-Mitrakou A, Ryan C, Veneman T, Mokan M, Jenssen T, Kiss I, Am J Physiol 1991;260:E67-74.

10. HFED'in Klinik Olarak Saptanması

- The Gold methodunda hastaya «Sen hipoglisemilerinin ne zaman başladığını biliyor musun?» diye soru sorulur ve hastanın bunu cevaplanması ve Likert skalasında puanlandırılması istenir 1 puan her zaman farkındayım 7 puan hiçbir zaman farkında değilim cevabına karşılıktır 4'ün üzerinde puan alan hastalarda HFED var denir. (1)
- Clarke methodunda ise hastaya 8 soru sorulur ve 4 ve üzeri puan alan hastalar HFED tanısı alırlar (2)

1-Gold AE, MacLeod KM, Frier BM: Diabetes Care 17:697-703, 1994

2-Clarke WL, Cox DJ, Gonder-Frederick LA, Julian D, Schlundt D, Polonsky W.: Diabetes Care 18:517-522, 1995



10. HFED'in Klinik Olarak Saptanması

- Pedersen-Bjergaard methodunda ise «Siz ne zaman kan şekerinizin düşük olduğunu hissediyorsunuz?» diye soru sorulur ve hastaya şu seçeneklerden birisini tercih etmesi söylenir «Her Zaman,» «Genellikle,» «Bazen,» veya «Hiçbir Zaman» yalnızca her zaman cevabı veren hastalar normal kabul edilir diğer hastalar HFED tanısı alırlar().

10. HFED'in Klinik Olarak Saptanması

- Clarke and Gold metodlarının İngilizcenin dışında başka dillere çevrilmesi beraberinde bazı sorunlara yol açabilir.
- Clarke ve Gold metodunda skoru 3 olan vakaların gerçekten HFED'li olup olmadığını tam olarak söylemeyebilir.

An Evaluation of Methods of Assessing Impaired Awareness of Hypoglycemia in Type 1 Diabetes

JACQUELINE GEDDES, MRCP¹
ROHANA J. WRIGHT, MRCP¹
NICOLA N. ZAMMITT, MRCP¹

IAN J. DEARY, PHD²
BRIAN M. FRIER, MD¹

Subjective recognition of the warning symptoms of hypoglycemia is fundamental to allow self-treatment and prevent progression to severe hypoglycemia (1,2). Recognition of the onset of these premonitory symptoms constitutes awareness of hypoglycemia (3). With increasing duration of insulin therapy, many people with type 1 diabetes experience a change in their hypoglycemia awareness associated with either a reduction in symptom intensity or a change in symptom profile or both (3–6). Im-

were significantly older than those who did not ($n = 60$) (mean \pm SD age 47.6 ± 12.7 vs. 41.1 ± 12.6 years, respectively, $P = 0.04$). No differences in duration of diabetes ($P = 0.7$) or in glycemic control ($P = 0.35$) were observed between these two groups. All completed a questionnaire to assess awareness of hypoglycemia using each of the methods presented by Gold et al. (7), Clarke et al. (8), and Pedersen-Bjergaard et al. (9). The participants were then asked to perform capillary blood glucose measurements (using their own blood glucose

and severe hypoglycemia. It also examines the glycemic threshold for, and symptomatic responses to, hypoglycemia. A score of four or more implies impaired awareness of hypoglycemia.

The Pedersen-Bjergaard method (9) requires the patient to respond to the question “can you feel when you are low?” requiring the selection of one response from “always,” “usually,” “sometimes,” or “never.” Only patients who answer “always” are considered to have normal symptomatic awareness of hypoglycemia; the others are designated as having impaired or absent awareness.

Differences between groups (normal awareness vs. IAH) were analyzed using the two-sample *t* test/Mann-Whitney *U*

10. HFED'in Klinik Olarak Saptanması

- HFED'li hastalarda asemptomatik biyokimyasal hipoglisemiye 2-4 kat daha fazla(kapiller kan şekerinin 63 mg/dl altı) rastlanabilir(1,2)
- Sürekli glikoz monitorizasyonu HFED'li hastalarda birçok hipogliseminin hiç fark edilmediği ve fark edilmeyen hipoglisemi sıklığının normal farkındalığı olan bireylere göre 4 kat fazla olduğu saptanmıştır(3,4).
- Bu hasta grubunda CGMS tetkikleri de her zaman HFED çok iyi tanımlayamazlar, ancak geliştirilmekte olan sofistike CGMS belki konuda yardımcı olabilir(5).

- 1-Gold A, MacLeod K, Frier B Diabetes Care 1994;17:697-703
- 2-Schopman J, Geddes J, Frier B. Diabet Med 2010 .
- 3-Kubiak T, Hermanns N, Schreckling H, Kulzer B, Haak T. Diabet Med 2004;21:487-90.
- 4-Giménez M, Lara M, Jiménez A, Conget I. Acta Diabetol 2009;46:291-3.
- 5-Choudhary P, Geddes J, Freeman J, Emery C, Heller S, Frier B. [70] Diabet Med 2010;27:666-72.

11. Alkol ve uykunun HFED üzerine etkisi

- Alkol hipoglisemi için önemli bir risk faktörüdür(1).
- Bu durum alkol intoksikasyonu olarak algılanırsa tedavi gecikebilir.
- Alkol alan kişilerde kontr-regulatuvar cevaplar alkol alamayanlara göre artmış olduğu halde deneysel hipoglisemi esnasında kişiler hipoglisemik olduklarını algılayamazlar(2).

• 1-Potter J, Clarke P, Gale E, Dave S, Tattersall R. BMJ (Clin Res Ed) 1982;285:1180-2.
• 2- Kerr D, Macdonald I, Heller S, Tattersall R. Diabetologia 1990;33:216-21.

11. Alkol ve uykunun HFED üzerine etkisi

- Uyku fizyolojik bir epizottur, bu dönemde hipoglisemi semptomları genellikle yoktur.
- Tip1 diyabetli hastalarda bir çok ciddi hipoglisemi atağı uykuda ve özellikle gece olduğu için bu hasta grubu için önemlidir.
- Uzanırken plazma adrenalin cevabı azalır.
- Tip 1 diyabetik hastalarda uyku esnasında hipoglisemi geliştiğinde uyanıklık durumuna göre daha az katekolamin salınımı olur.
- Hipoglisemi esnasında tip1 diyabetik hastalardan 16 tanesinden biri uyandığı halde diyabet olmayan hastaların 16 tanesinden 10'u uyanmıştır.
- Fark edilmeyen gece hipoglisemileri glisemiye algılama eşikliğini aşağıya çekiyor olabilir.



12. HFED'in kognitif fonksiyonlar üzerine etkisi

- HFED'li hastalar hipoglisemi esnasında bilinçsel bozukluk yaşamadıklarını ve sık asemptomatik hipoglisemi sırasında dahi günlük aktivitelerini sürdürebildiklerini ifade eder. Bu bir anlamda doğrudur orta düzeyde hipoglisemi sırasında kognitif fonksiyonlar az etkilenir ve normal farkındalığı olan tip bir diyabetik bireylere göre daha erken toparlanırlar(1).
- Kognitif disfonksiyon aynen semptomların oluşması ve kontr-regulatuvar cevapların oluşmasında olduğu gibi ancak çok düşük kan şekeri düzeylerinde oluşur. (2,3).
- Diğer çalışmalarda kognitif disfonksiyonların bozulması HFED'li hastalarda normal farkındalığı olan kişilere göre daha düşük kan glikozu seviyelerinde olduğunu ifade etmiştir(2,4).

1-Zammit N, Warren R, Deary I, Frier B. Diabetes 2008;57:732-6.

2-Mokan M, Mitrakou A, Veneman T, Ryan C, Korytkowski M, Diabetes Care 1994;17:1397-403.

3-Hepburn D, Patrick A, Brash H, Thomson I, Frier B. Diabet Med 1991;8:934-45.

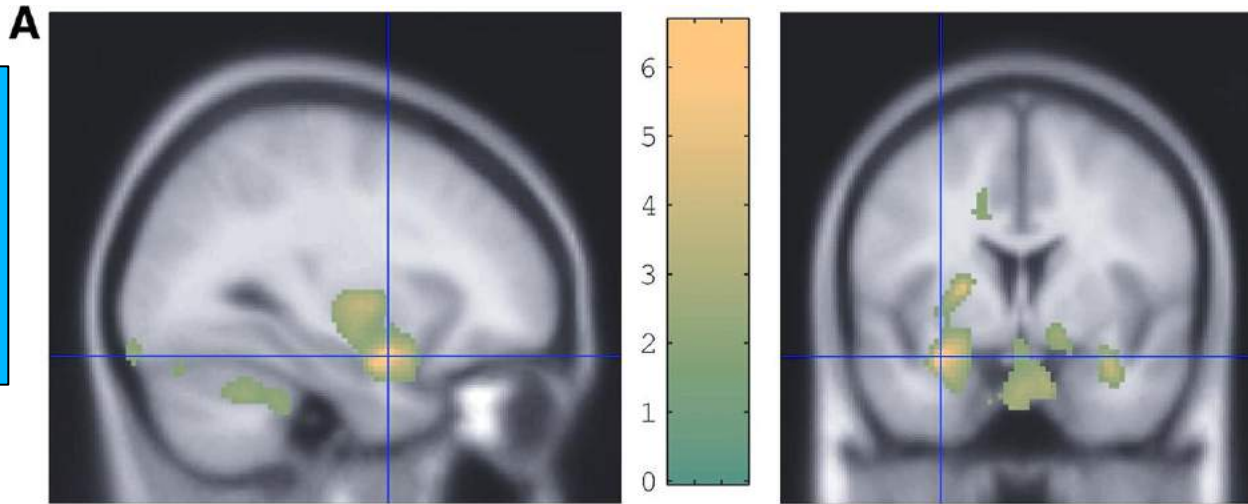
4-Fanelli C, Epifano L, Rambotti A, Pampanelli S, Di Vincenzo A, Modarelli F et al. Diabetes 1993;42:1683-9.

13. Nöral görüntüleme çalışmaları

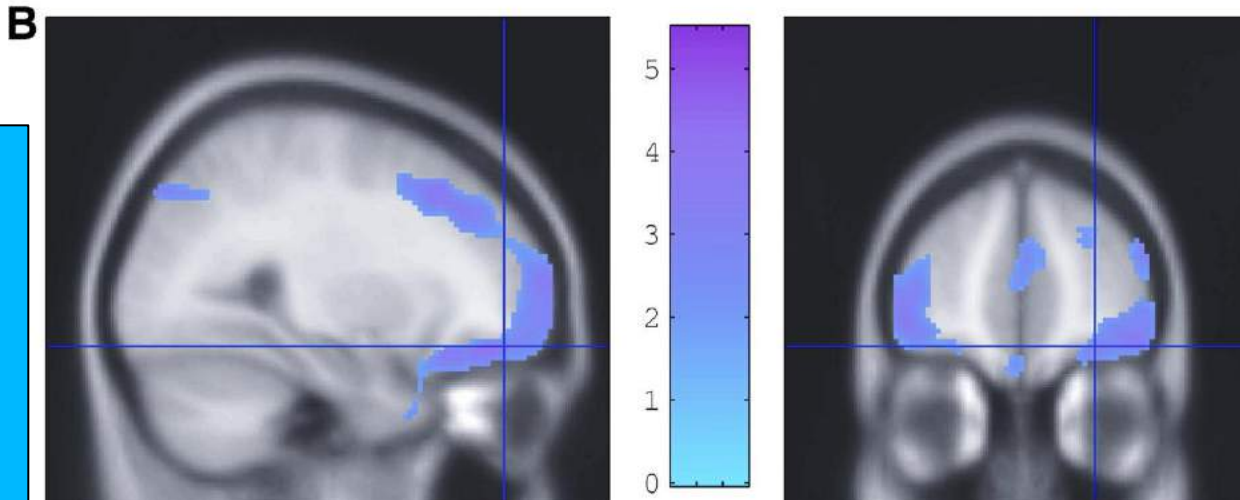
- Bu azalma HFED'li hastalarda da gözlenmiştir.
- Amygdala bölgesinin aktivasyonu korku ve anksiyeteyi artırabilir.
- 18 floro-glikoz ile yapılan çalışmalarda akut hipoglisemi sırasında normal kişilerde amygdala bölgesinde belirgin aktivasyon gözlenirken HFED'li hastalarda bu aktivasyon gözlenmemektedir (1)
- HFED'li hastalarda bu durum sık kan şekeri düşüklükleri geliştiği için bu bölgenin hipoglisemiye cevabı küntleşmiş olabilir.
- HFED'li hastalarda orbitofrontal bölgede ise hipoglisemi sırasında bir aktivasyon olmaktadır bu durumda iştahı azaltarak hipoglisemi tehlikesini daha da derinleştirmektedir (1).

Regions of enhanced 18-fluoro-deoxy-glucose uptake during hypoglycemia displayed on magnetic resonance imaging brain slices.

18 floro dezoksi glikoz uptake'i hipoglisemi anında farkındalığı olan hastalarda HFED'li hastalara göre amydala, serebellum ve brainstem bölgesinde artmıştır



Sağ lateral Orbito-frontal bölgenin 18 floro dezoksi glikoz uptake'i normal hastalarda HFED'li hastalara göre azalmıştır



Amiel S A Dia Care 2009;32:1364-1371

14. HFED'in tedavisi

- En önemli tedavi tümüyle hipoglisemiden uzak durmaktır ki bunu gerçekleştirmek o kadar kolay değildir.
- Hipoglisemilerin frekansının azaltılması için bazı durumlar denenebilir.
- HFED'li hastalarda hipoglisemiden titiz bir şekilde kaçınılmaya çalışılır ancak bu durum bazen glisemik kontrolümüzü tehlikeye koyabilir.

1-Cranston I, Lomas J, Maran A, Macdonald I, Amiel S. Restoration Lancet 1994;344:283-7.

2-Fritsche A, Stefan N, Häring H, Gerich J, Stumvoll M. Ann Intern Med 2001;134:729-36.

14. HFED'in tedavisi

- Hipoglisemiden kaçınılırsa daha sonra gelişen hipoglisemi semptom skorlarında düzelme gözlenebilir.
- Hipoglisemiden sakınma programlarının uzun dönem etkilerinin azalmakla beraber sürdüğü gösterilmiştir(1).
- Hipoglisemiden kaçınma programları hem hastanın hem de klinisyenin gayretini gerektirir.
- Semptom skorlarında düzelme olmasına rağmen gelişen hipoglisemiye kontur reglatuvar cevaptaki eksiklik devam eder(2).

- 1-Dagogo-Jack S, Fanelli C, Cryer P. Diabetes Care 1999;22:866-7.
- 2-Heller S. Diabetes 2008;57:3177-83.

14. HFED'in tedavisi

- HFED'li hastalarda beta agonistlere olan sensitivitenin azaldığı iddia edilmesini rağmen bir çalışmada beta agonistlere sensitivitenin korunduğu gözlenmiştir.
- Terbutalin (beta agonist) kullanımının nokturnal hipoglisemiye belirgin olarak azalttığı ancak sabah hiperglisemisine neden olduğu bildirilmiştir(1,2).
- Beta agonist kullanımı bir terapodik yaklaşım olarak kullanılabilir.
- Kafeinin semptomların yoğunluğunu arttırdığı ve kontur-regulatuvar cevapları düzelttiği düşünülmektedir.(3).
- Akut hipoglisemi sırasında normalde kaybolması gereken bölgesel beyin aktivitesini kafeinin arttırdığı fonksiyonel MR ile gösterilmiştir(4).

1- Raju B, Arbelaez A, Breckenridge S, Cryer P. J Clin Endocrinol Metab 2006;91:2087-92.

2-Cooperberg B, Breckenridge S, Arbelaez A, Cryer P. Diabetes Care 2008;31:2271-2.

3-Kerr D, Sherwin R, Pavalkis F, Fayad P, Sikorski L, Rife F, et al. Ann Intern Med 1993;119:799-804.

4- Rosenthal M, Smith D, Yaguez L, Giampietro V, Kerr D, Bullmore E, et al. Diabet Med 2007;24:720-7

14. HFED'in tedavisi

- Uzun etkili insulin analoglarının en önemli özelliği nokturnal hipoglisemiye nisbeten daha az rastlamalarıdır(1).
- İnsulin pompaları ile infüzyon NPH insuline göre daha az hipoglisemi oluşmasına neden olur.
- Uyarıcı semptomlar ve kontur regulatuvar cevaplar sonradan gelişen akut hipoglisemilerde düzelebilir(3).

- 1-Horvath K, Jeitler K, Berghold A, Ebrahim S, Gratzner T, Plank J, et al. Cochrane Database Syst Rev 2007:CD005613.
- 2-Tschritter O, Schäfer S, Klett J, Pfäffl in A, Häring H, Hennige A, Diabetes Obes Metab 2009;11:1017-26.
- 3-Kanc K, Janssen M, Keulen E, Jacobs M, Popp-Snijders C, Snoek F, et al. Diabetologia 1998;41:322-9.

14. HFED'in tedavisi

- Pompa tedavisi ile
 - Bu hasta grubunda daha az sayıda ciddi hipoglisemi olduğunu
 - Hayat kalitelerinin arttığı
 - Glisemik kontrolün değişmediği
 - Deneysel hipoglisemiye semptomatik cevabın düzeldiği saptanmıştır
- Beklenen hipoglisemi sırasında glukagon uygulanmasının da hipoglisemi frekanslarını azalttığını ortaya koydu(2).
- Adacık hücre naklinden sonra HFED insidansı %87 den %13'e düştü hipoglisemi oluşması için tetikleyici kan şeker düzeyi 2.3 mmol/L den 3.2mmol/L'e yükselmiştir(3).

1-Giménez M, Lara M, Conget I. Diabetes Technol Ther 2010;12:517-21.

2-Castle J, Engle J, El Youssef J, Massoud R, Yuen K, Kagan R, et al. Diabetes Care 2010;33:1282-7.

3-Leitão C, Tharavanij T, Cure P, Pileggi A, Baidal D, Ricordi C, et al. Diabetes Care 2008;31:2113-5.

14-HFED'in tedavisi

- HFED'li hastada tedavi stratejisi
- Sık glikoz monitorizasyonu(gecede dahil)
- Kan şekerinin 64mg/dl'nin altına düşmesine izin verilmez
- Glisemik hedefler daha yüksek düzeylere çıkarılır yemek öncesi 108-216mg/dl gece yatarken 144mg/dl
- HbA1c'nin non-diyabetik düzeyde olmasından kaçının
- Bazal bolus tedavisi veya pompa tedavisi kullanın
- Yemekler arasında yatma zamanı rafine olmayan karbohidrat tüketmesini önerin
- Nöroglikopenini oluştuğunu gösteren ancak ilk anda fark edilmeyecek ip uçlarını saptamaya çalışın.
- Eksersiz sırasında insulin doz düzeltmesi yapılsın

14-HFED'in tedavisi

- A Psychoeducational Program to Restore Hypoglycemia Awareness: The DAFNE-HART Pilot Study.

15. Sonuçlar

- Farkındalığın azalması insulin kullanımı ile ilişkilidir ve kazanılmış bir sendromdur
- Daha çok tip 1 diyabetik hastalarda olur
- İnsulin kullanan tip 2 diyabetik hastalarda daha az gözlenir
- Hipogliseminin geldiğinin anlaşılması yeteneği kaybolur, hipoglisemiye karşı oluşması gereken semptomları yoğunluğunda, sayısında semptomların profilinde değişiklikler olur

15. Sonuçlar

- Asemtomatik biyokimyasal hipoglisemi bu hastalarda daha sık oluşur.
- HFED'li hastalarda ciddi hipoglisemi gelişme riski oldukça artmıştır.
- Akut hipoglisemi sırasında kognitif disfonksiyon daha az görülür ve bunun düzelmesi daha hızlıdır.

15. Sonuçlar

- N6ral g6r6nt6leme çalışmaları beyinin glikoz hemostazında ve hipoglisemiye cevabın oluşmasında g6revli anahtar b6lgelerin saptanmasında 6nemlidir.
- 6nceki hipoglisemiler HFED için 6nemlidir, hipoglisemiden kaçınılması HFED'in gelişmesi ve progresyonunu d6zeltir.

TEŞEKKÜRLER

