

HİPOGLİSEMİ AYIRICI TANISI, TEDAVİSİ VE KARIŞAN KAVRAMLARIN AYDINLATILMASI

57. ULUSAL DİYABET KONGRESİ 3 ,Haziran, 2021.

Prof. Dr. Demet ÇORAPÇIOĐLU
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi





**KAYBETTİĞİMİZ TÜM SAĞLIK ÇALIŞANLARIMIZI
SAYGI,SEVGİ VE MİNNETLE ANIYORUM.**

TARİHÇE

1924 ,ALABAMA
ÜNİVERSİTESİNDE

PROF. DR. SEALE HARRIS;

Hiperinsülinemi ve
hipoglisemiği göstermiş.

Bu olguların;

*Histeri

*Beyin
tümörü

*Koroner
tromboz

*Epilepsi

*Mental
hastalık

*Safra kesesi
hastalığı

*Apendisit

*Astım

*Allerji

*Ülser

*Alkolizm

Causes of hypoglycemia in adults



Ill or medicated individual
1. Drugs
Insulin or insulin secretagogue
Alcohol
Others (refer to UpToDate table on drugs that cause hypoglycemia)
2. Critical illnesses
Hepatic, renal, or cardiac failure
Sepsis (including malaria)
Inanition
3. Hormone deficiency
Cortisol
Glucagon and epinephrine (in insulin-deficient diabetes mellitus)
4. Nonislet cell tumor
Seemingly well individual
5. Endogenous hyperinsulinism
Insulinoma
Functional beta cell disorders (nesidioblastosis)
Noninsulinoma pancreatogenous hypoglycemia
Post-gastric bypass hypoglycemia
Insulin autoimmune hypoglycemia
Antibody to insulin
Antibody to insulin receptor
Insulin secretagogue
Other
6. Accidental, surreptitious, or malicious hypoglycemia

Reproduced with permission from: 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; 94:709. Copyright © 2009 The Endocrine Society.

Drugs other than antihyperglycemic agents and alcohol reported to cause hypoglycemia

Moderate quality of evidence
Cibenzoline
Gatifloxacin
Pentamidine
Quinine
Indomethacin
Glucagon (during endoscopy)
Low quality of evidence
Chloroquineoxaline sulfonamide
Artesunate/artemisin/artemether
IGF-1
Lithium
Propoxyphene/dextropropoxyphene
Very low quality of evidence
Drugs with >25 cases of hypoglycemia identified
Angiotensin-converting enzyme inhibitors
Angiotensin receptor antagonists
Beta-adrenergic receptor antagonists
Levofloxacin
Mifepristone
Disopyramide
Trimethoprim-sulfamethoxazole
Heparin
6-mercaptopurine

DİYABETTE HİPOGLİSEMİ

- PLAZMA GLUKOZU \leq 70mg/ dL
- YOĞUN TEDAVİ  GLİSEMİK EŞİK  KONTROLSÜZ DİYABET
- HİPOGLİSEMİ

DİYABETTE HIPOGLİSEMİ

- Düşük glikoz düzeyleri
- SEMPTOMLAR* **+** **-**
- *Aynı kişide ve bireyler arasında semptomlar farklılık gösterir.

- **CİDDİ HİPOGLİSEMİ,**
- **GÖSTERİLMİŞ SEMPTOMLU HİPOGLİSEMİ $\leq 70\text{mg/dL}$**
- **SEMPTOMSUZ HİPOGLİSEMİ $\leq 70\text{mg/dL}$**
- **OLASI SEMPTOMLU HİPOGLİSEMİ (-) .**
- **PSÖDOHİPOGLİSEMİ $> 70\text{mg/dL}$**

J.Clin.Endocrinol Metab 2013;98:

DİYABETTE HİPOGLİSEMİ SINIFLAMASI

HİPOGLİSEMİ İÇİN RİSK FAKTÖRLERİ

Hipoglisemiyle
ilişkili otonom
nöropati

Uzun süreli
diyabet

İleri yaş

Beslenme
düzenine
uyumsuzluk

Yakın zamanda
ciddi
hipoglisemi

Egzersiz

Alkol kullanımı

Kronik böbrek
hastalığı

Malnutrisyon
(glikojen
eksikliği)

- Egzersiz sırasında ,hemen sonra veya saatler sonra görülür.
- Egzersiz süresine ve derecesine göre düzenlemeler yapılır:
 - 1g./kg/saat karbohidrat desteđi,
 - İnsülin dozlarının azaltılması,
 - 150 mcg glukagon /s.c.

EGZERSİZLE HIPOGLİSEMİ

HİPOGLİSEMİ HABERSİZLİĞİ

- **2-3 HAFTA** HİPOGLİSEMİ OLMAMALIDIR.
- SERİ GLUKOZ ÖLÇÜMLERİ YAPILIR.

DİYABETTE HIPOGLİSEMI

- Düzeltilmeli,
- Olguyu izle (insülin,sülfonilüre,meglitinid)
- Güncel tedavisi düzenlenir.
- Yaşam tarzı değişmiş mi?

HİPOGLİSEMİNİN DÜZELTİLMESİ

- Oral: basit karbohidratlar; çay şekeri, bal, reçel, meyve suyu, glukoz tablet
- Parenteral tedavi; 25g. glukoz verilerek.
- Glukagon 0.5-1mg sc./im., 3mg intranazal.

HİPOGLİSEMİDEN HIZLI ÇIKMAK

½ Su bardağı
(120mL) meyve
suyu

2 tatlı kaşığı
kuru üzüm

4-5 adet tuzlu
kraker

1 tatlı kaşığı
çay şekeri

1 tatlı kaşığı
bal

3-4 adet
glukoz tablet

6-8 adet sert
şeker

UYUMSUZLUKLAR

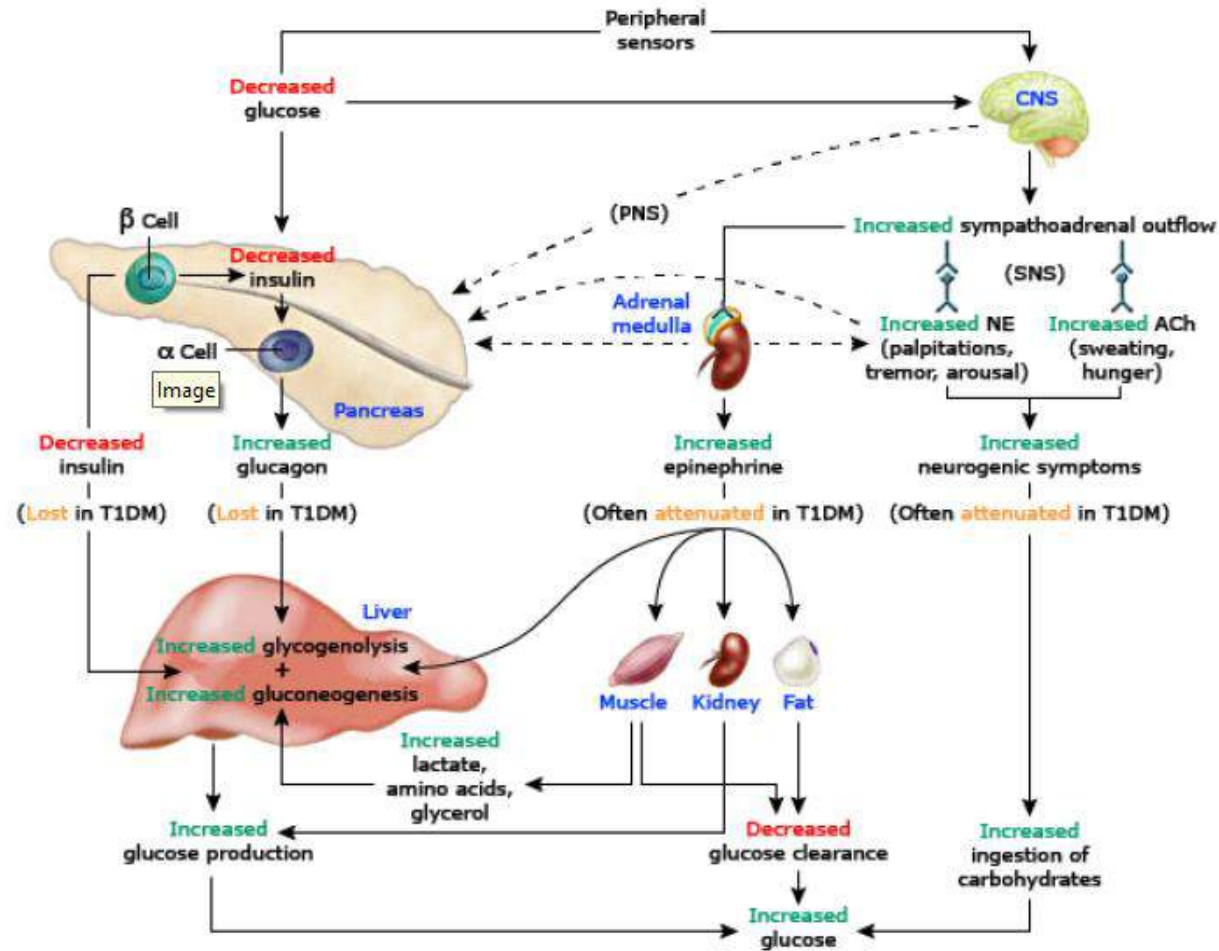
Hipoglisemi semptom ve bulguları olan bireylerde, hipoglisemi saptanmaması.

Semptom ve bulgu olmayan bireylerin, plazma glukoz değerlerinin 55mg/ dL nin altında olması.

HER BİREYİN ,HIPOGLİSEMİ İÇİN EŞİK DEĞERİ FARKLIDIR.

- Normal bireylerde plazma glukozu **55mg/dL** altına inince, semptomlar başlar. GLUKAGON VE EPİNEFRİN ARTAR.

Physiological and behavioral defenses against hypoglycemia



Decrements in insulin and increments in glucagon are lost and increments in epinephrine and neurogenic symptoms are often attenuated in insulin-deficient - T1DM and advanced T2DM.

SNS: sympathetic nervous system; PNS: parasympathetic nervous system; NE: norepinephrine; ACh: acetylcholine; α-cell: pancreatic islet α-cells; β-cell: pancreatic islet β-cells.

Reproduced with permission from: Cryer PE. Mechanisms of sympathoadrenal failure and hypoglycemia in diabetes. *J Clin Invest* 2006; 116:1470. Copyright ©2006 American Society for Clinical Investigation.

'WHIPPLE ' ÜÇLEMESİ **

Hipoglisemi
semptomları

Venöz kanda glukoz
düşüklüğü

Glukoz yükselince
semptom/bulguların
düzelmesi.

Counterregulatory response to hypoglycemia

Condition	Glucose	Insulin	Glucagon	Epinephrine
Nondiabetic	↓	Decreases	Increases	Increases
T1DM	↓	No Decrease*	No Increase*	Attenuated Increase* [¶]
T2DM				
Early	↓	Decreases	Increases	Increases
Late (Absolute endogenous insulin deficient)	↓	No Decrease*	No Increase*	Attenuated Increase* [¶]

CİDDİ TEDAVİYE DİRENÇLİ HIPOGLİSEMİ

Pankreas transplantasyonu

Adacık transplantasyonu

Sağlıklı, genç , zayıf kadınların açlık plazma glukozu 40mg/dL iken asemptomatik.

HİPOGLİSEMİ

DM+

DM-

SEMPTOMLAR

AYNI

AYNI

BULGULAR

AYNI

AYNI

LABORATUVAR

70mg/dL

50mg/dL

**VARSA ve DM (-)

- Anemnez ,
- Fizik muayene,
- Biyokimya (tokluk kan şekeri) ,
- İlaçlar,
- Kritik hastalıklar ,
- Hormon eksiklikleri,
- Adacık hücrelerinden kaynaklanmayan tümörler.

BİYOKİMYA

Plazma glukozu

İnsülin

C -peptid

Proinsülin

Beta Hidroksi Bütirat(BHOB)

İnsülin Salgılatan İlaçların Saptanması

İnsülin Antikorları

İNSÜLİN ANTİKORLARI ***

Endojen hiperinsülinemi
varsa ,

İnsülin Otoimmün
Hipoglisemi olabilir.

***Kan örneğinin hipoglisemi
sırasında alınması gerekmez.

Causes of postprandial hypoglycemia

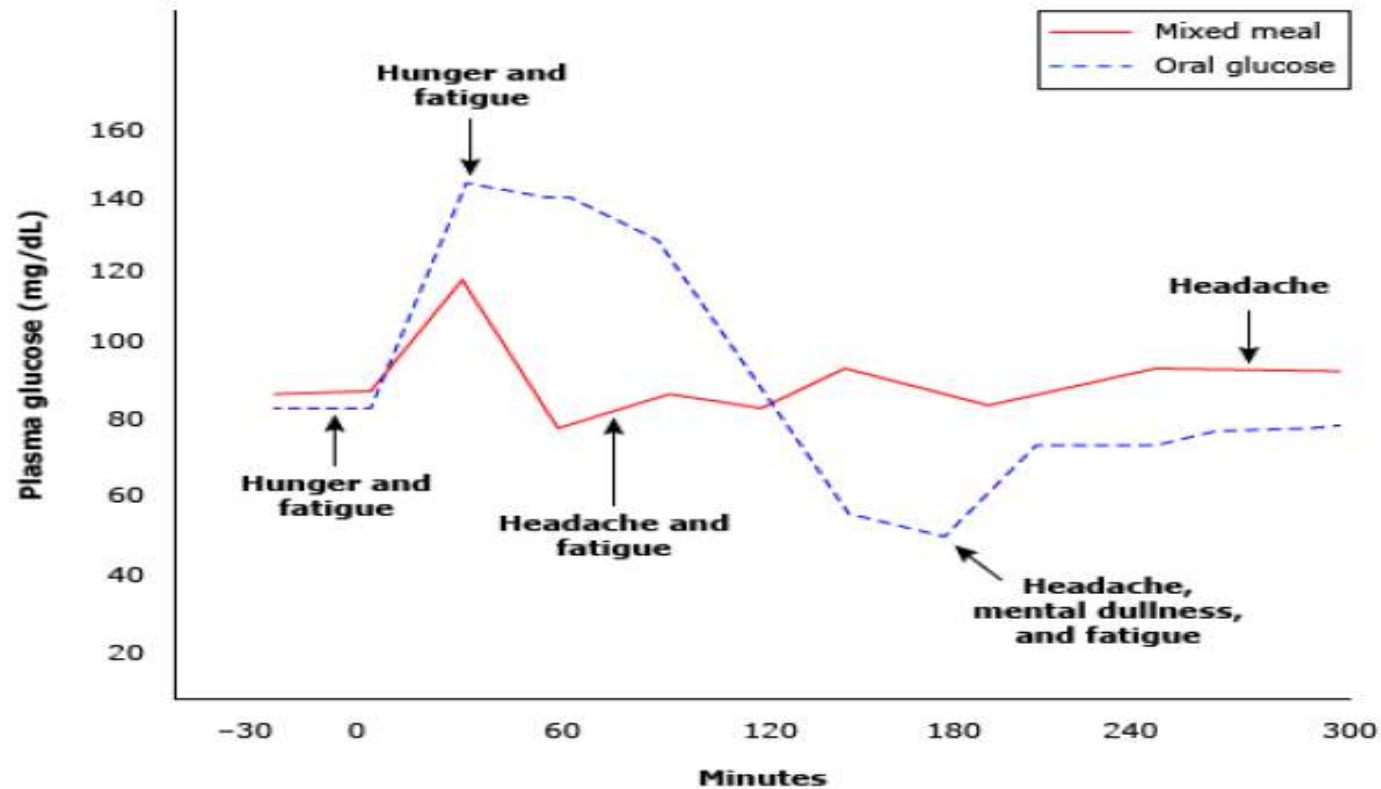
Ackee fruit poisoning
Post Roux-en-Y gastric bypass
Factitious hypoglycemia from insulin or sulfonylurea
Gin and tonic hypoglycemia
Hereditary fructose intolerance
Insulin autoimmune hypoglycemia
Insulinoma
Noninsulinoma pancreatogenous hypoglycemia syndrome
Pancreatic transplantation?

Nöroglikopenik semptomlar vardır.

HİPOGLİSEMİ POST- ABSORBTİF DÖNEMDE İSE

- Miks yemek ile 0. ve yarım saatte bir 5. saate kadar örnek alınır.
- Glukoz, insülin, C-peptid ,proinsülin bakılır.
- **GIDA GLUKOZ SOLÜSYONU VEYA ENSURE OLMAMALIDIR.**

Lack of correlation between symptoms and plasma glucose in postprandial hypoglycemia



Relation between plasma glucose concentrations and possible hypoglycemic symptoms in a patient with postprandial symptoms who was studied after oral glucose administration (dashed blue curve) and a more physiologic mixed meal (red curve). After oral glucose, symptoms occurred at both the peak and nadir of the plasma glucose responses. Similar symptoms occurred after the mixed meal even though there were no episodes of hypoglycemia. These observations indicate that the postprandial symptoms were not due to hypoglycemia. To convert plasma glucose values to mmol/L, multiply by 0.056.

Data from: Hogan MJ, Service FJ, Sharbrough FW, Gerich JE. Oral glucose tolerance test compared with a mixed meal in the diagnosis of reactive hypoglycemia. A caveat on stimulation. *Mayo Clin Proc* 1983; 58:491.

UZAMIŞ AÇLIK TESTİ

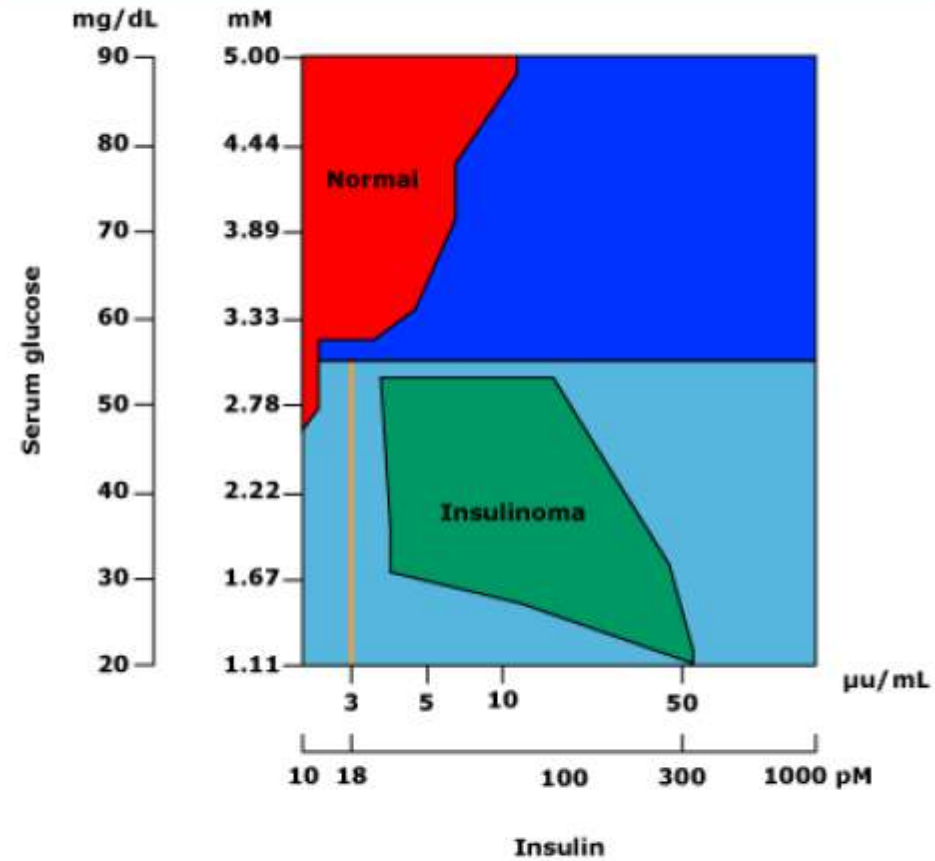
- Süre 72 saat 6 saatte bir kan örneği alınır.Glukoz 60 mg/dL inince saatte ya da iki saatte bir kan alınır.Örneklerde :
- Plazma glukoz
- Plazma insülin
- Plazma C-peptid
- Plazma proinsülin
- Gerekirse insülin antikorları bakılır.

İNSÜLİN, C-
PEPTİD,
PROİNSÜLİN
YÜKSEKTİR:

- İNSÜLİNOMA
- İNSÜLİN SEKRETEGOGLARI
- İNSÜLİN OTOİMMÜN HİPOGLİSEMI
- ADACIK HÜCRE HİPERTROFİSİ
- NESİDİOBLASTOZİS**

**GASTRİK BY-PASS SONRASI GÖRÜLEBİLİR.

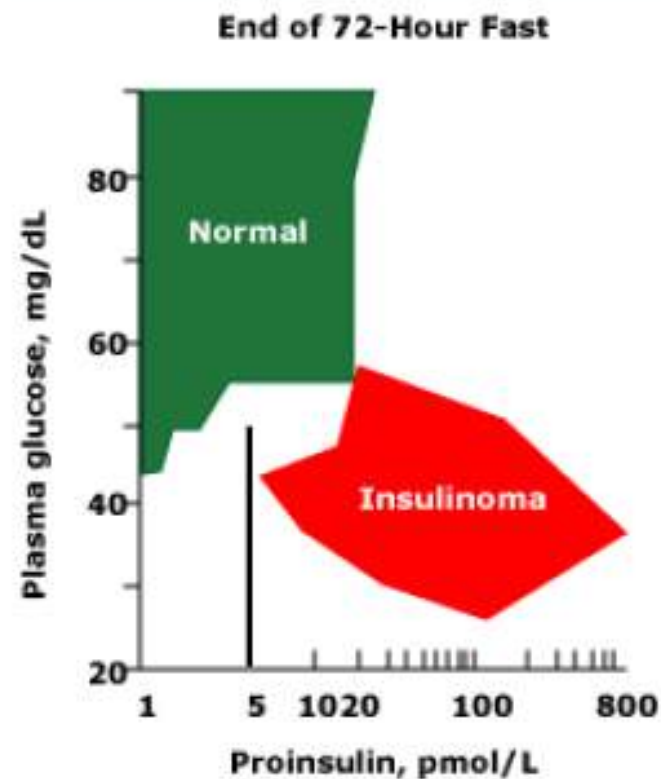
Plasma glucose and insulin concentrations after a prolonged fast



Relation between plasma glucose and insulin concentrations in normal subjects and patients with insulinoma after a prolonged fast.

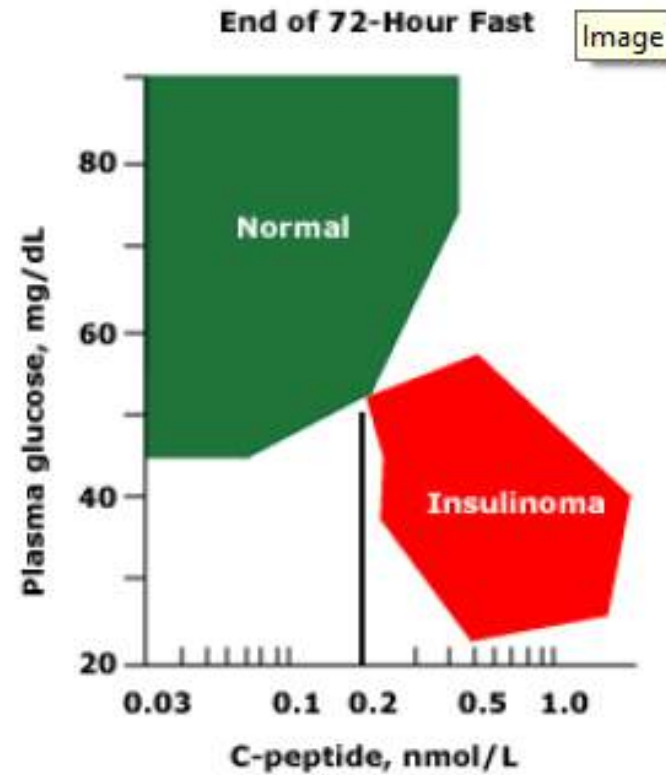
Data from: Service FJ. Diagnostic approach to adults with hypoglycemic disorders. Endocrinol Metab Clin North Am 1999; 28:519.

Plasma proinsulin concentrations after a prolonged fast



Relation between plasma glucose and proinsulin concentrations in normal subjects and patients with an insulinoma after a prolonged fast. In patients who become hypoglycemic, a plasma proinsulin concentration above 5 pmol/L is suggestive of an insulinoma. To convert plasma glucose values to mmol/L, multiply by 0.056.

Plasma C-peptide concentrations after a prolonged fast



Relation between plasma glucose and C-peptide concentrations in normal subjects and patients with an insulinoma after a prolonged fast. In patients who become hypoglycemic, a plasma C-peptide concentration above 0.2 nmol/L is suggestive of an insulinoma. To convert plasma glucose values to mmol/L, multiply by 0.056.

Redrawn from Service FJ. Hypoglycemic disorders. N Engl J Med 1995; 332:1144.

Olgu 1

- 44 yaş erkek hasta,
- Emniyet Müdürlüğünde polis memuru, posta olarak çalışıyor
- 24 yaşında Tip 1 DM,
- 4 yıldır devamlı subkutan insülin infüzyonu (pompa) tedavisi altında,
- Günlük total insülin dozu ortalama 28 ünite,
- **Ayda 1 hafta süreyle** olan sadece saat **14.30-16.00** arasında hipoglisemiler,
- **1 kez ciddi hipoglisemi** (bu saatlerde).

- Özgeçmiş:
- İnsülin aspart 26 ünite/gün
- Apendektomi
- Ötiroid Hashimoto hastalığı
- Soygeçmiş: Özellik yok
- Fizik Muayene: Özellik yok
- Laboratuar: Özellik yok

- Bu hastada 1 hafta boyunca, insülin pompasının bacağa takılı olduğu ve bu hastanın, emniyet müdürlüğünde o saatler arasında posta dağıtımını yaptığını öğreniyoruz.
- Hipoglisemisi, o haftada **bacağa takılı olan pompaya bağlı geliyor.**
- **Bacağa takmamasını önerdikten sonra düzeliyor.**

Olgu 2

- 38 yaş erkek hasta,
- 4 yıl önce Ewing sarkom tanısı,
- Operasyon+ Kemoterapi
- 1 yıldır tedavisiz izlem,
- Son 1 aydır aralıklı olan bilinç kaybı,
- Onkoloji hastanesi yatışında hipoglisemi tespit edilmiş.

- Bilinen DM yok,
- Ailede DM yok,
- Hipoglisemi gün içinde 3-4 kez, geceleri de oluyor,
- Pet-BT' de **tümörde nüks** ve sonrasında görüntülemelerde **progresyon var**
- Laboratuvarda insülin normal, C- peptid normal,
- ACTH-kortizol, TFT normal,
- Adrenal görüntüleme normal,
- Kraniyal metastaz yok.

- Paraneoplastik Hipoglisemi düşünöldü,
- İGF-2 ,ödeme problemi nedeniyle çalıştırılmadı ,
- Sık öğün planı, steroid tedavisi ile normoglisemi sağlandı,
- Octreotid ,endikasyon dışı onam gelince, sc. başlanıp; uzun etkiliye geçildi,
- Steroid, azaltılmaya başlandı,
- Ewing sarkomu için tekrar KT başlandı, kitlede regresyon saptandı , kan şekeri normoglisemik seyretti.
- Octreotid -LAR kesildi.

Olgu 3

- 26 yaş kadın hasta,
- Genel Cerrahi asistanı,
- Cerrahi sırasında bilinç kaybı ile hipoglisemi,
- Gün içinde açlık hipoglisemisi,
- Bazal açlık insülin ve C-peptid normal,
- ACTH-kortizol, TFT normal,
- Abdomen MRG normal (dış merkez).

- Hastaya uzamış açlık testi için yatış,
- İnsülin antikoru negatif,
- 14. saatte KŞ 36 mg/dl,
- Eş zamanlı
- Plazma insülin = 2 μ U/ml
- C- peptid =0.2 ng/ml
- 1 mg. Glukagon yanıtı; 30.dk da 70 mg/dL

- AÜTF pankreas dinamik MRG de **pankreasın baş kesiminde hipointens oluşum,**
- **EUS de gösterilmiş.**
Cerrahi rezeksiyon ile öglisemi,
- **Patoloji sonucu:İyi diferansiye nöroendokrin tümör.İHK çıkacak.**

insülin	C-peptid	proinsülin	sülfonilüre	İnsülin antikoru	tanı
↑	↓	↓	-	-	Eksojen insülin
↑	↑	↑	-	-	insülinoma
↑	↑	↑	+	-	sülfonilüre
↑	↑	↑	-	+	İnsülin otoimmün
↑	↓	↓	-	+	İnsülin reseptör otoimmün

Olgu 4

- 67 yaş erkek hasta,
- Dul (1 yıl önce boşanmış), 3 çocuk,
- Tip 2 DM (25 yıldır)
- Daha önce Premiks insülin 2 doz kullanırken,
- **Son 4 aydır hipoglisemi olunca,**
- İntensif insülin (Detemir 30 ü, İnsülin lispro 10-8-6) ve metformin (dış merkezde)
- **Tedavi altında hipoglisemi devam,**

- Özgeçmiş: özellik yok
- Soygeçmiş: özellik yok
- Hipoglisemi açısından laboratuvar tetkikleri özellik yok,
- C -peptid düşük,
- İnsülin antikoru bakılmadı,
- **Serviste izlemde 25-30 mg/dL olan hipoglisemiler**

- Önce boluslar, sonra bazal insülin ve metformin azaltılarak kesildi,
- İnsülin kesilmesine rağmen, hipoglisemi devam etti.
- Gece nöbetçi hemşire, vital takibi için girdiğinde ;**hızlı etkili insülin enjeksiyonu yaptığını görüyor.**

Olgu 5

- 24 yaş kadın,
- 18 hafta gebe,
- 2 haftadır olan bilinç kaybı da eşlik ettiği hipoglisemileri,
- 30 mg/dl ölçülmüş,
- Kadın doğum hastalıkları yatışında 100 cc/saatten %10 dekstroz altında aralıklı hipoglisemi,

- Anti-insülin antikor negatif,
- Bazal insülin ve C- peptid yüksek,
- Hipoglisemi anında insülin ve C-peptid yüksek,
- Abdomen MRG pankreas kitle yok, EUS lezyon yok,
- Kadın doğum hastalıkları, Octreotid için izin vermemiş,
- Diazoksit gebelik kategorisi C, temin edilememiş
- Hastaya steroid başlanıyor,
- Dekstroz infüzyonu azaltılıyor, kış normoglisemik seyrediyor

- 2 hafta boyunca hipoglisemi (dekstroz infüzyonu ve oral beslenme rağmen) hasta,
- Prednizolon 20 mg ve azaltılan dozlarda prednizolon 10 mg ile taburculuk sonrası kan şekeri 90-110 mg/dl arası seyrediyor,
- Anti-insülin reseptörü ve subgrup testi yapılamadığı için; muhtemel oto-immün hipoglisemi olduğu düşünülüyor.

Dikkatiniz ve ilginiz için teŖekkürler.

