

## DIYABETİK OLMAYAN HASTALARDA HIPOGLİSEMİ

### HYPOGLYCEMIA IN NON-DIABETIC PATIENTS

Nuriye Hale ERBATUR, Ş.Mehlika KUŞKONMAZ

Sağlık Bakanlığı Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji Kliniği

#### ÖZET

Glukoz, beyin tarafından kullanılan ana maddedir ve bu nedenle, glikoz konsantrasyonlarını korumak için çok sayıda düzenleyici mekanizma mevcuttur. Temel düzenleyici mekanizmalar insülin salınımının kesilmesi, glukagon sekresyonu, kortizol ve büyüme hormonu salınımıdır. Bu düzenleyici mekanizmalar başarısız veya kusurlu olduğunda, hipoglisemi ortaya çıkar. Diyabet tedavisi alan hastalar hariç tutulursa, hipoglisemi nadir bir sendromdur ancak önemli morbitidilere neden olabilir. Spontan hipoglisemilerde tanı ve tedavide zorluklar yaşanmaktadır. Bu nedenle hastanın klinik, laboratuvar ve görüntülemelelerinin incelendiği tam bir değerlendirme gerekir. Hipogliseminin semptomları spesifik değildir ve bu nedenle, hipoglisemi için bir değerlendirmeye başlamadan önce Whipple triadının varlığını belirleyerek hipoglisemiyi doğrulamak önemlidir. Whipple triadı hipoglisemi ile tutarlı semptomlar, plazma glikoz seviyesinin 55 mg / dl'den düşük olması ve semptomların plazma glikoz seviyesinin yükseltilmesi sonrasında düzelmesi bileşenlerinden oluşur. Hipoglisemi değerlendirmesi semptomların kendiliğinden ortaya çıktığı anda yapılmalıdır. Bu mümkün değilse, 72 saat uzamış açlık testi ile hipoglisemi ortaya çıkarılmaya çalışılır. Post prandiyal hipoglisemiden kuşku edildiğinde ise karışık yemek testi (mixed-meal test) de uygulanabilir. Endojen hiperinsülinemik hipogliseminin nedenleri arasında insülinoma, post-bariatik hipoglisemi ve non-insülinoma pankreatik hipoglisemi sendromu bulunur. Endojen hiperinsülinemi tespit edilen hastalarda tanısal görüntüleme çalışmaları da yapmak gerekir. Otoimmün hipoglisemi sendromu klinik ve biyokimyasal olarak insülinomaya benzer, ancak yüksek seviyelerde insülin antikörleri ve plazma insülini ile ilişkilidir. Hipogliseminin diğer önemli nedenleri arasında; ilaçlar, adacık hücreli dışı tümörler, hormonal eksiklikler, kritik hastalıklar ve faktisiz hipoglisemi bulunur. Hipoglisemi ataklarının önlenmesi için etiyolojiyi belirleyecek tanısal çalışmalar yapılmalıdır. Hipogliseminin altında yatan nedeni bulmak bize mekanizmayı da gösterir ve uygun tedavinin seçilmesini sağlar. Bu derlemede diyabetik olmayan hastalarda hipogliseminin patogenezi ve yönetimine genel bir bakış sunuyoruz.

**ANAHTAR KELİMELEER:** Hipoglisemi, Hiperinsülinizm, İnsülinoma.

#### ABSTRACT

Glucose is the main substance used by the brain, and as such, multiple regulatory mechanisms exist to maintain glucose concentrations. The main regulatory mechanisms are cessation of insulin secretion the stimulation of glucagon, cortisol and growth hormone secretion. When these regulatory mechanisms fail or are defective, hypoglycemia occurs. Hypoglycemia is a rare syndrome but can cause significant morbidity, excluding patients on diabetes treatment. Spontaneous hypoglycemia has difficulties in diagnosis and treatment. Therefore, a complete evaluation of the patient's clinical, laboratory and imaging studies is required. The symptoms of hypoglycemia are nonspecific and therefore it is important to confirm hypoglycemia by identifying the presence of the Whipple triad before starting an evaluation for hypoglycemia. The Whipple triad consists of symptoms consistent with hypoglycemia, a plasma glucose level of less than 55 mg/dl, and a resolution of symptoms after raising the plasma glucose level. Evaluation of hypoglycemia should be made as soon as symptoms occur spontaneously. If this is not possible, hypoglycemia is tried to be revealed with a 72-hour prolonged fasting test. If post-prandial hypoglycemia is suspected, the mixed-meal test can also be applied. Causes of endogenous hyperinsulinemic hypoglycemia include insulinoma, post-bariatric hypoglycemia, and non-insulinoma pancreatic hypoglycemia syndrome. Diagnostic imaging studies should also be performed in patients with endogenous hyperinsulinemia. Autoimmune hypoglycemia syndrome is clinically and biochemically similar to insulinoma, but is associated with high levels of insulin antibodies and plasma insulin. Other important causes of hypoglycemia include; drugs, non-islet cell tumors, hormonal deficiencies, critical illness, and factitial hypoglycemia. In order to prevent hypoglycemia attacks, diagnostic studies should be performed to determine the etiology. Finding the underlying cause of hypoglycemia also shows us the mechanism and enables the selection of the appropriate treatment. In this review, we provide an overview of the pathogenesis and management of hypoglycemia in non-diabetic patients.

**KEYWORDS:** Hypoglycemia, Hyperinsulinism, Insulinoma.

**Geliş Tarihi / Received:** 16.06.2021

**Kabul Tarihi / Accepted:** 20.01.2022

**Yazışma Adresi / Correspondence:** Uzm. Dr. Nuriye Hale ERBATUR

Sağlık Bakanlığı Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji Kliniği

**E-mail:** erbaturhale@gmail.com

**Orcid No (sırasıyla):** 0000-0003-1290-7905, 0000-0002-2602-1657

## GİRİŞ

Hipoglisemi, düşük plazma glukoz seviyelerinin otonomik ve nöroglükopenik semptomlara neden olduğu, çeşitli etiyolojilere bağlı olabilen, klinik bir durumdur. Hipogliseminin semptomları yaygındır ve spesifik değildir, ancak diyabetik hastalar dışında hipoglisemi nispeten nadirdir. Genellikle sülfonilüreler veya insülin gibi glikoz düşürücü ajanların tedavisi sırasında ortaya çıkar (1, 2). Hipoglisemi tanısı Whipple triadı mevcut olduğunda doğrulanır (3). Whipple triadı (A) hipoglisemi ile tutarlı semptomlar veya bulgular (B) venöz kan örneği gibi kesin bir yöntemle ölçülen plazma glikoz seviyesinin 55 mg/dl'den düşük olması ve (C) semptomların plazma glikoz seviyesinin yükseltilmesi sonrasında düzelmesi bileşenlerinden oluşur (3). Hipoglisemi kişinin günlük yaşam aktivitelerini engelleyebilir, kalıcı nörolojik hasar ve ölüm gibi ciddi sonuçlara yol açabilir. Aynı zamanda hipogliseminin kalp hastalarında tüm nedenlere bağlı mortaliteyi artırdığı gösterilmiştir (4 - 6). Mortalite özellikle diyabetik olmayan hastalarda gelişen spontan hipoglisemilerde daha yüksektir (7). Bu derlemenin amacı, hipogliseminin yaygın nedenlerinin patogenezin ve yönetimine genel bir bakış sağlamaktır (**Tablo 1**).

**Tablo 1:** Hipogliseminin yaygın nedenleri

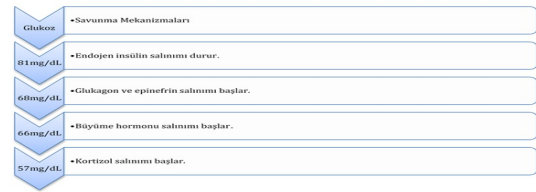
iyatrojenik	Klinik olarak kötü görümlü hasta	Klinik iyi görümlü hasta
-İnsülin ve oral antidiyabetikler -Alkol -Diğer ilaçlar: Orta Kalitede Kanıtli Sibenzolin, klinafoksasin, Gatifloksasin, Kinin, indometazin, pentamidin, Glukagon (endoskopi sırasında) Düşük kalitede kanıtli Artemisinin/artesunat, Hidroksiklorokin sülfat, Lityum, IGF-1 Propoksifen/dekstropropoksifen	-Kritik Hastalık: Karaciğer, böbrek, kalp yetmezliği Sepsis Malnütrisyon -Hormon eksiklikleri: Kortizol Büyüme Hormonu Glukagon Epinefrin (insülin eksikliği olan diyabetik hastalarda) -Adacık hücreli dışı tümörler	-Endojen Hiperinsülinemi İnsülinoma Post gastrik bypass hipoglisemi NİPHS Otoimmün Hipoglisemi -Faktisiyöz Hipoglisemi -Reçete/ilaç hatası

IGF1: İnsülin benzeri büyüme faktörü 1, NİPHS: Non-İnsülinoma pankreatojen hipoglisemi sendromu

### Hipoglisemiye Karşı Savunma Mekanizmaları

Glikoz, homeostaz için enerji üreten metabolik süreçler için önemli bir substrattır. Beyin tarafından kullanılan ana yakıttır ve bu nedenle plazma glikoz konsantrasyonlarını koruyan ve beyin metabolizması için kullanılacak alternatif yakıtlar üreten lipoliz gibi süreçleri kolaylaştıran birçok mekanizma mevcuttur. Bu mekanizmalar, henüz bilişsel bozukluğun meydana geldiği glisemik eşiğe inilmeden active olmaktadır (8). Hipoglisemiye karşı ilk savunma, plazma glu-

koz konsantrasyonlarındaki düşmeyle, pankreas B hücrelerinden insülin salgılanmasının kesilmesidir (2, 9,10). Plazma glikoz konsantrasyonu, yaklaşık 81 mg/dL iken insülin salgılanması azalmaya başlar (11). Hipoglisemiye önlemek için bir sonraki en önemli mekanizma, glukagon sekresyonundaki artıştır. Glukagon üretimi yetersiz olduğunda, uzamış ve dirençli hipoglisemi görülebilir. Epinefrin de hipoglisemiye önlemede önemli bir faktördür, ancak glukagon varlığında gerekli görünmemektedir. Glukagon yetersiz olduğunda veya yanıt yetersiz olduğunda epinefrinin rolü önemli hale gelir (10). Glikoz konsantrasyonu fizyolojik aralığın (68mg/dL) altına düştüğünde glukagon ve epinefrin seviyeleri artar (11) (**Şekil 1**).



**Şekil 1:** Hipoglisemiye karşı savunma mekanizmaları

Uzamış hipoglisemi vakalarında kortizol ve büyüme hormonları önemli karşı düzenleyici mekanizmalardır; bununla birlikte, akut hipoglisemide, karşı düzenleyici tepkilere önemli katkıda bulunmazlar. Yukarıdaki mekanizmalar başarısız olduğunda veya kusurlu olduğunda, hipoglisemi ortaya çıkar (12).

### Hipoglisemi Tanısı

Hipogliseminin semptomları otonomik ve nöroglükopenik olmak üzere ikiye ayrılabilir (2, 13). Otonomik semptomlar, yaklaşık 60 mg/dL plazma glikoz konsantrasyonlarında ortaya çıkarken, nöroglükopenik semptomlar, yaklaşık 50 mg/dL (2,8 mmol/L) veya daha düşük plazma glikoz konsantrasyonlarında ortaya çıkar (8). Otonom semptomlar kendi arasında ikiye ayrılabilir: taşikardi, anksiyete, titreme gibi adrenerjik semptomlar; ve terleme, sıcaklık, mide bulanması ve açlığı içeren kolinerjik semptomlar (14).

Nöroglükopenik semptomlar arasında halsizlik, davranış değişiklikleri, görsel değişiklikler, konfüzyon, dizartri, başdönmesi, amnezi, uyuşukluk, nöbet, bilinç kaybı ve koma bulunur (2), (**Şekil 2**).



Şekil 2: Hipoglisemi Semptomları

Hipogliseminin uzun sürdüğü durumlarda beyin ölümünün meydana geldiği bilinmektedir (11). Nöroglükopenik ve otonomik semptomların varlığı hipoglisemiye düşündürür. Bununla birlikte, bu semptomların spesifik olmadığı unutulmamalıdır. Bu nedenle, gerçek klinik hipoglisemisi olmayan hastalarda gereksiz ve pahalı testleri önlemek için bir değerlendirmeye başlamadan önce Whipple triadının varlığını belirleyerek hipoglisemiye doğrulamak önemlidir (3). Hipogliseminin öğünlerle ilişkisi, etiyolojinin belirlenmesinde önemli değildir (15). Bunun nedeni, insülinomalı hastaların da post absorbtif ve post prandial semptomlarının olabilmesidir (16). Venöz kan örneğinde 55 mg/dL'nin altında spontan plazma glukoz konsantrasyonları olan hastaların hipoglisemi açısından ileri tetkikleri yapılmalıdır. Hipogliseminin değerlendirilmesi, semptomların kendiliğinden ortaya çıktığı anda yapılmalıdır (15). Hipoglisemi anında, Glukoz, insülin, C-peptid, pro-insülin, beta-hidroksibutirat ve dolaşımdaki oral hipoglisemik ajanlar için hastadan plazma örneği alınır. Sonrasında, intravenöz olarak 1 mg glukagon verilerek hipoglisemi tersine çevrilir ve plazma glukozu ölçülür. Sağlıklı bir kişide hipoglisemiye ilk yanıt insülinin salımının baskılanmasıdır. İnsülin seviyelerinin plazma glukoz seviyesine göre uygunuz olarak yüksek olması kişide hiperinsülinemi varlığını gösterir. Hiperinsülinizm ile birlikte açlık hipoglisemisi olan hastalarda, endojen hiperinsülinemi, eksojen insülin uygulaması (yapay), sülfonilüre tedavisi (yapay), otoimmün hipoglisemi ayırıcı tanıları göz önünde bulundurulmalıdır. C-peptid ve proinsulin beta hücreleri tarafından üretilirler ve bu nedenle yüksek seviyeleri endojen hiperinsülinemiyi gösterir. Eksojen insulin kullanımında ise c-peptid seviyeleri normal veya baskılanmış bulunur. İnsülinin antiketogenik etkisinden dolayı, plazma beta

hidroksibutirat konsantrasyonları, insülinoma hastalarında normal kişilere göre daha düşüktür. Endojen hiperinsülinemi için tanısal değerler, plazma glukozu 55 mg/dL'den az iken, insülinin en az  $3\mu\text{U}/\text{mL}$  (18 pmol/L) ve üzerinde olması, C-peptit en az 0.6ng/mL (0.2nmol/L) ve üzerinde olması proinsülin en az 5.0 pmol/L ve üzerinde, Beta hidroksibutirat en çok 2, 7 mmol/L ve altında olmasıdır (3), (Tablo2).

Tablo 2: Uzamış açlık testinin değerlendirilmesi

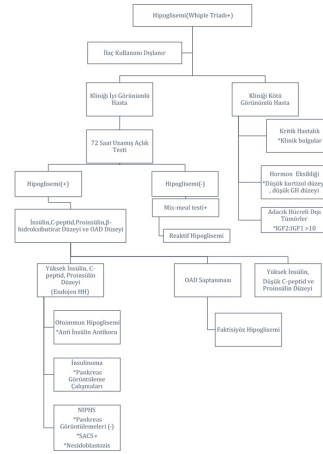
Semptom	Glukoz (mg/dl)	İnsülin ( $\mu\text{U}/\text{ml}$ )	C-peptid (nmol/l)	Proinsülin (pmol/l)	B-hidroksibutirat (mmol/l)	Glukagon sonrası glukoz artışı (mg/dl)	Plazmada OAD	İnsülin antikor	Tanısal Yorum
Yok	<55	<3	<0,2	<5	>2,7	<25	Yok	Yok	Normal
Var	<55	>3	<0,2	<5	$\leq 2,7$	>25	Yok	Yok	Eksojen insülin
Var	<55	$\geq 3$	$\geq 0,2$	$\geq 5$	$\leq 2,7$	>25	Yok	Yok	İnsülinoma, NIPHS, PGBH (endojen hiperinsülinemi)
Var	<55	$\geq 3$	$\geq 0,2$	$\geq 5$	$\leq 2,7$	>25	Var	Yok	OAD
Var	<55	>3	>0,2	>5	$\leq 2,7$	>25	Yok	Var	Otoimmün Hipoglisemi
Var	<55	<3	<0,2	<5	$\leq 2,7$	>25	Yok	Yok	IGF ilişkili

NIPHS: Non-İnsülinoma pankreatojen hipoglisemi sendromu, PGBH: Post gastrik bypass hipoglisemi, OAD: oral antidiyabetik IGF1: İnsülin benzeri büyüme faktörü 1.

Philip E. Cryer, Williams Textbook of Endocrinology (Thirteenth Edition), Chapter 34 - Hypoglycemia, Elsevier, 2016.

Semptomlar kendiliğinden ortaya çıkmazsa, o zaman semptomların ortaya çıktığı koşulların yeniden yaratılması gerekir. Uzamış açlık testinin (72 saatlik) temel amacı, hipogliseminin hastanın semptomlarının bir nedeni olduğunu doğrulamak ve hipogliseminin nedenini belirlemeye çalışmaktır. Hirshberg ve arkadaşları uzamış açlık testinde hastaların % 43'ünün 12 saatte hipoglisemik ve semptomatik hale geleceğini, % 67'sinin 24 saat içinde, % 95'inin 48 saat içinde ve % 100'ünün 72 saat içinde olacağını göstermiştir (17). Testin başlangıcı, önceki son öğün veya kalori alımıdır. Önemli olmayan ilaçlar kesilir. Test esnasında hasta yakın gözlem amaçlı hastaneye yatırılır. Baş dönmesi, titreme veya terleme gibi semptomlar ve hastanın bilinci yakından takip edilir. Hastanın kalorisiz ve kafeinsiz içecekler içmesine izin verilir. Hasta uyanık olduğu saatlerde çoğunlukla yatak veya sandalyede dinlenir, ancak gün boyunca normal aktivite düzeyini sağlamak için gözlem altında yakın evrede kısa yürüyüşler ve yakındaki merdivenlerden inip çıkması istenebilir. Kan glukoz konsantrasyonu 60 mg/dL (3.3mmol/L) veya altına düşene kadar her 1–2 saatte bir glukoz ölçülür ve hipoglisemi anında plazma glukozu, insülin, C-peptid, proinsülin,

beta-hidroksibutirat, için plazma örneği alınır. Test, hastanın semptomları olduğunda ve plazma hipoglisemi semptomları veya belirtileri yoksa veya yukarıda açıklandığı gibi azalmış plazma glukoz konsantrasyonları yoksa 72 saat sonra sonlandırılır. Test sona erdiğinde, glikoz, insülin, C-peptid, proinsülin, beta-hidroksibutirat ve dolaşımdaki oral hipoglisemik ajanların plazma konsantrasyonları ölçülür ve intravenöz olarak 1 mg glukagon verilir. Plazma glukoz konsantrasyonları enjeksiyondan 10, 20 ve 30 dakika sonra ölçülür. İnsülinomaya bağlı hiperinsülinemik hipoglisemi vakalarında glukoz düzeyinde 25 mg / dL (1,4 mmol/L) glukoz artışı beklenir (12). Bunun nedeni, artan insülin konsantrasyonlarının, hepatik glikojen depolarının korunmasıyla hepatik glikojenolizi inhibe etmesidir (2). Glukagon uygulaması, korunmuş hepatik glikojen depolarından glukozun mobilizasyonuna ve salınmasına neden olacaktır (2). Bu yapıldıktan sonra hastanın oral alımı açılır. Normal bireylerde hiperinsülinizm olmaması sebebi ile, 72 saatlik açlığın sonunda glikojen depoları kullanılmış olur ve bu nedenle, intravenöz glukagona insülinomalı bir hasta kadar şiddetli bir şekilde yanıt verilemez ve plazma glukoz düzeyinde 25 mg/dL' den daha küçük bir artış gözlenir. Post-prandiyal hipoglisemi tarifleyen hastalarda mix-meal testi de yapılması önerilir. Test bir gecelik açlıktan sonra yapılır. Hastalara semptomlarını tetikleyen yemeklere benzer bir yemek verilir. Roux-en-Y gastrik bypass geçirmiş hastalar gibi üst gastrointestinal anatomisi değiştirilmiş hastalarda, sıvı formda kalori içermeyen standart bir yemek gereklidir. Plazma glikozu, insülin, C-peptid, proinsülin için venöz kan örneği öğün öncesinde ve öğün sonrası 5. saate kadar her 30 dakikada bir alınır. Hipogliseminin değerlendirilmesinde oral glukoz tolerans testinin hiçbir rolü olmadığına dikkat etmek önemlidir (18). Bunun nedeni, sağlıklı insanların yaklaşık %10'unun oral glukoz tolerans testi sırasında 50 mg/dL'den (2.8 mmol/L) daha düşük bir plazma glikozuna sahip olabilmesidir (19). Hipogliseminin değerlendirilmesi sırasında, insülin otoimmün hipoglisemi sendromunu ve oral hipoglisemik ajanların neden olduğu hipoglisemiyi dışlamak için insülin antikorlarının test edilmesi ve hipoglisemi anında oral hipoglisemik ajanların (insülin sekretagoları) taranması önemlidir (**Şekil 3**).



**Şekil 3:** Hipoglisemi Tanı Algoritması GH: büyüme hormonu IGF1: insülin benzeri büyüme faktörü 1, IGF2: insülin benzeri büyüme faktörü 2, HH: Hiperinsülinemik Hipoglisemi, SACS: selektif arterial kalsiyum stimülasyonu, NIPHS: non insülinoma pankreatik hipoglisemi sendromu, OAD: oral antidiyabetik

### İnsülinoma

İnsülinoma, ektopik olarak insülin salgılayan ve hipoglisemi ataklarına neden olan  $\beta$  hücrelerinden gelişen pankreasın bir endokrin tümörüdür. İnsidansı yaklaşık 4/1 milyon hasta/yıldır (6). Hipoglisemi ataklarının tipik olarak açlık durumunda olduğu bilinmektedir, ancak yemek sonrası da meydana gelebilir. Retrospektif bir kohort çalışmasında, insulinoma tanılı hastaların %73'ünde yalnızca açlık hipoglisemisi, %6'sında post prandiyal hipoglisemi ve kalan %21'inde açlık ve post prandiyal hipogliseminin her ikisinin görüldüğü bildirilmiştir (20). İnsulinoma endojen hiperinsülinemik hipoglisemi ile karakterizedir. Hiperinsülinemik hipoglisemiyi gösteren biyokimyasal kanıtlar elde edildiğinde lokalizasyon çalışmaları yapılır. İnsülinomaların %90 dan fazlasının 2 cm'den küçük olması nedeni ile lokalizasyon güç olabilir (6, 21). Görüntüleme, tümörün yerini belirlemek, hastalığın boyutunu belirlemek ve metastaz varlığını değerlendirmek için gereklidir. Non-invaziv görüntüleme bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve transabdominal ultrasonografiyi içerir (21). İnvazif teknikler arasında somatostatin reseptör sintigrafisi, ince iğne aspirasyonlu endoskopik pankreas ultrasonu (EUS), transhepatik portal venöz örnekleme, seçici anjiyografi ve seçici pankreatik arteriyel kalsiyum stimülasyonu bulunur (22, 23). Son yıllarda, insülinomayı lokalize etmek için  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-bağlı peptid PET/CT kullanılabilir (23, 24). Tanı doğ-

rulandıktan sonra tedavi cerrahidir ve cerrahi yöntem olarak çoğunlukla enükleasyon tercih edilir. Cerrahi tedaviye aday olmayan hastalarda diazoksit, oktreotid ve lanreotid gibi uzun etkili somatostatin analogları ve etanol ablasyon kullanımını içeren tıbbi tedavi kullanılabilir (2).

### **Post Bariyatrik Hipoglisemi**

Hipoglisemi, Roux-en-Y gastrik bypass'ın (RYGB) ve piloru atlayan veya üst gastrointestinal fonksiyonu değiştiren diğer prosedürlerin bilinen bir komplikasyonudur. RYGB sonrası hipogliseminin prevalansı belirsizdir ancak hastaların %0.2-1'inde görüldüğü tahmin edilmektedir ve erkeklere göre kadınlarda daha yaygın görülmektedir (25). Ameliyattan sonra semptomların başlama zamanı değişkendir, ancak hastalar tipik olarak post prandiyal semptomlarla başvurur. Bu bozukluğun patogenezi belirsizdir. Post bariyatrik bypass hipoglisemisi olan hastalarda ilk tedavi yöntemi diyetin değiştirilmesidir. Basit şekerler yerine düşük glisemik indeksli karbonhidratların kontrollü porsiyonlarını içeren, çok sayıda küçük öğün ve atıştırılmalık içeren bir yemek planı hipoglisemi sıklığını azaltmada yardımcı olabilir (26). Diyet düzenlemeleri, semptomları hafifletmediğinde,  $\alpha$ -glukozidaz inhibitörleri kullanılmıştır. Bu bileşikler, glikoz ve insülindeki yemek sonrası artışı azaltır, ancak bunların kullanımı, şişkinlik ve ishal gibi yan etkileri nedeniyle sınırlıdır. Oktreotid ve lanreotid gibi somatostatin analogları, diyet müdahaleleri ve  $\alpha$ -glukozidaz inhibitörleri etkisiz olduğunda RYGB sonrası hipoglisemiyi tedavi etmek için kullanılmıştır. Bu bileşikler, insülin salgılanmasını inhibe eder ve bağırsak hareketliliğini ve splanknik vazodilatasyonu azaltarak, yemek sonrası semptomları iyileştirir. Bazı durumlarda, diazoksit de kullanılmıştır. Diyet ve farmakoterapi ile başarı sağlanamadığında, cerrahi tedaviler düşünülebilir. Pankreatektomi, RYGB sonrası hipogliseminin tedavisi için geçmişte kullanılmıştır. Hastaların çoğunda kısmi pankreatektomi sonrası semptomlar görülme-ye devam ettiğinden, bu prosedür RYGB sonrası hipogliseminin tedavisi için büyük ölçüde terk edilmiştir (2). Gastrostomi tüpünün kalan mideye yerleştirilmesi ve bu yoldan beslenme sağlanması ile, sıvı besinlerin duodenum ve proksimal jejunum boyunca ön bağırsağı geçmesine

izin vererek cerrahiden önceki gastrointestinal geçiş yoluna yakın bir durum sağlanabilir. Bu beslenme şekli glikoz, insülin ve inkretin yanıt- larını normalleştirir ve hipoglisemiyi azaltabilir (26). Refrakter RYGB sonrası hipoglisemi vakalarında, RYGB'nin tersine çevrilmesi denemiştir (27). Bazı kohort çalışmalarında bu operasyonun hipogliseminin sıklığını ve şiddetini azalttığı gösterilmiştir (28, 29). Şiddetli refrakter hipoglisemi semptomları olan hastalarda, RYGB'nin tersine çevrilmesinin bir terapötik seçenek olabileceğini düşündürmektedir (2, 26).

### **Non-insülinoma pankreatojen hipoglisemi sendromu**

Non-İnsülinoma pankreatojen hipoglisemi sendromu (NIPHS), ilk olarak Service ve ark. tarafından 1999'da tanımlanan nadir bir sendromdur (30). Hipoglisemi tipik olarak yemek sonrası dönemde ortaya çıkar (6). Bu nedenle post gastrik bypass hipoglisemi ile karıştırılabilir ancak bu hastalarda gastrik bypass öyküsü yoktur. İnsülinoma lokalizasyonu için yapılan, trans-abdominal ultrason, abdominal BT, MRG, EUS ve intraoperatif ultrason gibi çalışmalarla pankreasın görüntülenmeleri normaldir (30). Bu nedenle, gastrik bypass öyküsü olmayan ve lokalize edici görüntüleme çalışmalarının sonuç vermediği durumda endojen hiperinsülinemik hipoglisemi ile gelen hastalarda NIPHS düşünülmelidir (2). Cerrahi örnekler nesidioblastozun özelliklerini gösterir (30). Ancak bu hastalarda konjenital nesidioblastoz ile ilişkili herhangi bir genetik mutasyon (KCNJ11 ve ABCC8) saptanmamıştır (30). Teşhis genellikle, pankreasın çoklu vasküler bölgelerinde insülin yanıtının pozitif olduğu, selektif arteriyel kalsiyum stimülasyonu (SACS) ile hepatik ven örnekleme ile konulur (2). Diakozide, bazı durumlarda NIPHS'yi yönetmek için kullanılmıştır (31). Şiddetli semptomatik hastalarda veya dirençli semptomları olan hastalarda, distal pankreatektomi önerilen tedavi seçeneğidir (30).

### **Otoimmün Hipoglisemi Sendromu**

İnsülin antikorları ile ilişkili hiperinsülinemik hipoglisemi nadir bir durumdur. Klinik ve biyokimyasal olarak insülinomanın neden olduğu hipoglisemiye benzer, ancak insülin antikorlarının varlığı ve tipik olarak 1000 pmol/L'den daha yüksek plazma insülin seviyeleri mevcuttur. Asyalılarda ve otoimmün hastalıkları

olan hastalarda daha yaygın görünmektedir (2). Bu antikorların ortaya çıkışı ilaçlar ve virüsler tarafından tetiklenebilir. Antikorlar, insüline ve proinsüline bağlanır. Bu, ilk olarak hiperglisemiye neden olup insülin salgılanmasını daha da uyarır. Bir noktada, antikor bağlama kapasitesi aşılar ve bağlanmamış serbest insülin hipoglisemiye neden olur. Ayrıca antikorların bağladıkları insülin moleküllerinden ayrılması da hipoglisemiye katkıda bulunur (32). Otoimmün hipoglisemi sendromunda hipoglisemi kendi kendini sınırlıyor gibi görünmektedir (3). Steroidler, hipogliseminin tedavisinde sıklıkla kullanılmaktadır (6). Steroidlere dirençli durumlarda, azatioprin, plazmaferez, 6-merkaptopürin ve rituksimab gibi diğer tedaviler kullanılmıştır (2). Rituksimab'ın insülin antikorlarını azalttığı ve etkisinin 3 yıl sürdüğü gösterilmiştir (33).

#### **İlaça Bağlı Hipoglisemi**

İnsülin veya insülin sekretagogları tek başlarına veya kombine kullanımda hipoglisemiye neden olan en yaygın ilaçlardır. Diyabet tedavisinde kullanılmayan bazı ilaçların da hipoglisemiye neden olduğu belirtilmiştir. Örneğin; kinin, disopiramid, propranolol, salisilatlar ve pentamidin gibi seçici olmayan beta-adrenoseptör antagonistleri hipoglisemi ile ilişkili olabilir (2, 34). Bununla birlikte, son zamanlarda hiperglisemiye tedavi etmek için kullanılan ilaçların neden olmadığı hipoglisemi ile ilgili 448 çalışmanın sistematik bir incelemesi, kinolonların, pentamidin, kinin, beta blokerlerin, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü ajanların ve IGF'nin hipoglisemiye neden olan en yaygın ilaçlar olduğunu göstermiştir. Ancak, bu ilaçların hipoglisemi ile ilişkisini destekleyen kanıtların kalitesi orta veya düşük düzeydedir (35). İlaça bağlı hipoglisemiye yatkınlık yaratan faktörler, kısıtlı gıda erişimi, yaş, karaciğer hastalığı ve böbrek hastalığıdır (2). Çoklu ilaç kullanımı ayrıca ilaca bağlı hipoglisemi için bir risk faktörüdür. Hastanede yatan hastalar, çoklu ilaç kullanımı ve hipoglisemiye yatkınlık yaratan faktörler açısından risk altındadır ve bu nedenle hipoglisemi riski yüksektir (2). Alkol hipoglisemiye neden olur ve ayrıca ilaca bağlı hipoglisemi için bir risk faktörüdür (36). İlaça bağlı hipoglisemi yaygın bir fenomendir ve bu nedenle her bilinci kapalı hasta olası hipoglisemi açısından değerlendirilmelidir (2). İlaça

bağlı hipoglisemide anahtar basamak hipogliseminin önlenmesidir. Bununla birlikte, hipoglisemiye neden olabilecek ilaçları reçetelemekten kaçınmak her zaman mümkün olmayacaktır. Karaciğer ve böbrek hastalıkları olan hastalara hipoglisemiye neden olan ilaçları reçete ederken dikkatli olunmalıdır. İlaça bağlı hipogliseminin tedavisi genellikle ilacın kesilmesini ve akut hipogliseminin düzeltilmesini içerir (2). Bu, bilinci açık olan ve şiddetli semptomları olmayan hastalarda 15 g oral glikoz ile yapılabilir (34). Oral glukoz alamayan veya şiddetli hipoglisemisi olan hastalarda %50 dekstroz veya glukagon ile düzeltme gereklidir. 100 mL/saat hızda %10 dekstroz infüzyonu daha sonra kan glukoz seviyelerini korumak için kullanılır ve erken kesilmesi daha fazla hipoglisemik epizod ile sonuçlanabileceğinden, infüzyonun birkaç saat sürdürülmesi önerilir. Özellikle uzun etkili klasik sulfonilüre ya da yüksek doz uzun etkili insülin kullanımına bağlı hipoglisemi saptanan diyabetli hastaların 24-48 saat süreyle hastanede izlenmesi gerekir. Bu süre, ilgili sulfonilüre veya insülin formülasyonunun farmakodinamik/farmakokinetik profiline ve doza bağlı olarak değişecektir. Örneğin bir sulfonilüre olan gliklazid etken maddesinin yarı ömrü 6-15 saat, etki süresi 10-15 saattir. İnsülin glarjin ve detemir yaklaşık olarak 24 saat etkili bazal insülin analoglarıdır (2).

#### **Adacık Hücreli Olmayan Tümörler**

Nadir durumlarda, mezenkimal, epitelyal, hematopoietik ve nadiren de nöroendokrin orijinli benign veya malign solid tümörleri olan hastalarda tekrarlayan hipoglisemi ortaya çıkabilir (37, 38). Bu tümörler, IGF2 nin işlenmemiş öncü molekülü olan yüksek moleküler ağırlıklı IGF2 ("Büyük" IGF2) salgılar (39). IGF2 yapı olarak insüline benzer ve insülin reseptörünü uyarır. "Büyük" IGF2, insülin reseptörüne ve IGF reseptörlerine bağlanır. Bu, karaciğerden glukoz üretiminin azalmasına neden olur ve kaslar ve periferel dokuların sistemik dolaşımdan glukoz alımı artar (2). Sonuç olarak hipoglisemi gelişir. Adacık hücreli olmayan tümörlerde hipoglisemi genellikle post absorptif aşamada (yani açlıkta) meydana gelir ve düşük kan glukozu, düşük insülin, düşük C-peptit seviyeleri ve baskılanmış beta-hidroksibutirat ile hipoinsülinemi ile karakterizedir. Büyüme hormonu, IGF1 ve IGFBP3

de düşüktür (2, 40). IGF2:IGF1 oranının 10 veya daha fazla olması tanısaldır (37). Adacık hücreli olmayan tümörlerin neden olduğu hipoglisemi için öne sürülen bir başka mekanizma, karaciğerin tümör tarafından infiltrasyonuna bağlı olarak karaciğerden glikoz üretiminin azalmasıdır (2). Hipoglisemiye neden olan tümör vakalarında sıklıkla büyük bir tümör kütlesi görülür (2). Bazı vakalarda hipoglisemi, malignitenin ilk ortaya çıkan semptomudur ve hipoglisemi için tetkik edilen hasta malignite tanısı alabilir (37). Yukarıda tartışılan diğer hipoglisemi vakalarında olduğu gibi, bu durumda da, akut hipogliseminin yönetimi, intravenöz dekstroz uygulanmasını içerir. Glukagon ağır vakalarda verilebilir. Hastaları sık karbonhidratlı atıştırmalıklar yemeye teşvik etmek, hipogliseminin sıklığını ve semptomlarını azaltmaya da yardımcı olabilir. Bazı durumlarda total parenteral beslenme gerekli olabilir (41). Mümkünse tümörün tam rezeksiyonu tedavi edicidir (41, 42). Tamamen rezeke edilemeyen büyük tümörlerin küçültülmesi hipoglisemik atakları da azaltabilir (2, 41). Embolizasyon, tümörün çıkarılmadığı durumlarda da kullanılabilir (41). Tümör yükünü azaltmak ve ardından hipoglisemi ataklarını sınırlandırmak için radyoterapi ve kemoterapi gerekebilir. Tümörün tamamen çıkarılmasının mümkün olmadığı durumlarda, hipoglisemiye kontrol altına almak için ilaçlar kullanılabilir. Adacık hücresi olmayan tümörlerin aracılık ettiği hipogliseminin yönetiminde glukokortikoidler ve büyüme hormonları (43) da tek başına veya kombinasyon halinde kullanılmıştır (41). Özellikle glukokortikoidler (deksametazon, hidrokortizon, prednizon ve prednizon dahil, tipik olarak 30-60 mg / gün prednizon eşdeğer dozlarda) insulinoa dışı tümörler için etkili bir medikal tedavidir (44).

Diyabetik olmayan bir hastada spontan hipoglisemi, nadir bir klinik sendromdur ancak hipoglisemi nedenlerinden bir kısmı önemli morbiditeye neden olmaktadır. Hipogliseminin değerlendirilmesinden önce, Whipple triadının varlığı gösterilerek gerçek hipoglisemiye tespit etmek önemlidir. Spontan hipogliseminin kesin nedeni ne olursa olsun tedavi, glisemik durumun düzeltilmesi ve nöksün önlenmesinden oluşur. Akut hipogliseminin tedavisi, geri dönüşü olmayan nörolojik sekellere neden olabilecek uzun süreli hipoglisemiye önlemek önemlidir.

Nöksün önlenmesi, hipoglisemik mekanizmanın temelden anlaşılması ile mümkün olur. Tedaviye yön verebilmek için spontan hipoglisemi durumunda ayrıntılı tanısal çalışmalar yapılmamıştır.

#### KAYNAKLAR

1. Guettier JM, Gorden P. Hypoglycemia. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. 2006;35(4):753-66.
2. Kittah NE, Vella A. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Pathogenesis and management of hypoglycemia. *European journal of endocrinology*. 2017;177(1):37-47.
3. Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB, et al. Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2009;94(3):709-28.
4. Svensson A-M, McGuire DK, Abrahamsson P, Dellborg M. Association between hyper- and hypoglycaemia and 2 year all-cause mortality risk in diabetic patients with acute coronary events. *European Heart Journal*. 2005;26(13):1255-61.
5. Pinto DS, Skolnick AH, Kirtane AJ, et al. U-Shaped Relationship of Blood Glucose With Adverse Outcomes Among Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005;46(1):178-80.
6. Martens P, Tits J. Approach to the patient with spontaneous hypoglycemia. *European Journal of Internal Medicine*. 2014;25(5):415-21.
7. Kosiborod M, Inzucchi SE, Goyal A, Krumholz HM, Masoudi FA, Xiao L, et al. Relationship Between Spontaneous and Iatrogenic Hypoglycemia and Mortality in Patients Hospitalized With Acute Myocardial Infarction. *JAMA*. 2009;301(15):1556-64.
8. Mitrakou A, Ryan C, Veneman T, et al. Hierarchy of glycemic thresholds for counterregulatory hormone secretion, symptoms, and cerebral dysfunction. *The American journal of Physiology*. 1991;260 (1):67-74.
9. Cryer PE, White NH, Santiago JV. The relevance of glucose counterregulatory systems to patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Endocrine reviews*. 1986;7(2):131-9.
10. Cryer PE, Gerich JE. Glucose counterregulation, hypoglycemia, and intensive insulin therapy in diabetes mellitus. *The New England journal of medicine*. 1985;313(4):232-41.
11. Cryer PE. Hypoglycemia, functional brain failure, and brain death. *The Journal of Clinical Investigation*. 2007;117(4):868-70.

- 12.** Service FJ. Hypoglycemic disorders. *The New England journal of medicine*. 1995;332(17):1144-52.
- 13.** DeRosa MA, Cryer PE. Hypoglycemia and the sympathoadrenal system: neurogenic symptoms are largely the result of sympathetic neural, rather than adrenomedullary, activation. *American journal of physiology Endocrinology and metabolism*. 2004;287(1):32-41.
- 14.** Towler DA, Havlin CE, Craft S, Cryer P. Mechanism of awareness of hypoglycemia. Perception of neurogenic (predominantly cholinergic) rather than neuroglycopenic symptoms. *Diabetes*. 1993;42(12):1791-8.
- 15.** Service FJ. Diagnostic approach to adults with hypoglycemic disorders. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. 1999;28(3):519-32.
- 16.** Kar P, Price P, Sawers S, Bhattacharya S, Reznek RH, Grossman AB. Insulinomas May Present with Normoglycemia after Prolonged Fasting but Glucose-Stimulated Hypoglycemia. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2006;91(12):4733-6.
- 17.** Hirshberg B, Livi A, Bartlett DL, Libutti SK, Alexander HR, Doppman JL, et al. Forty-eight-hour fast: the diagnostic test for insulinoma. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2000;85(9):3222-6.
- 18.** 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 Clinic proceedings*. 1983;58(8):491-6.
- 19.** Lev-Ran A, Anderson RW. The diagnosis of postprandial hypoglycemia. *Diabetes*. 1981;30(12):996-9.
- 20.** Placzkowski KA, Vella A, Thompson GB, et al. Secular trends in the presentation and management of functioning insulinoma at the Mayo Clinic, 1987-2007. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2009;94(4):1069-73.
- 21.** Noone TC, Hosey J, Firat Z, Semelka RC. Imaging and localization of islet-cell tumours of the pancreas on CT and MRI. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2005;19(2):195-211.
- 22.** Virgolini I, Traub-Weidinger T, Decristoforo C. Nuclear medicine in the detection and management of pancreatic islet-cell tumours. *Best practice & research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2005;19(2):213-27.
- 23.** Cuthbertson DJ, Banks M, Khoo B, Antwi K, Christ E, Campbell F, et al. Application of Ga(68) -DOTA-exendin-4 PET/CT to localize an occult insulinoma. *Clinical endocrinology*. 2016;84(5):789-91.
- 24.** Kauhanen S, Seppänen M, Minn H, et al. Fluorine-18-l-Dihydroxyphenylalanine (18F-DOPA) Positron Emission Tomography as a Tool to Localize an Insulinoma or  $\beta$ -Cell Hyperplasia in Adult Patients. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2007;92(4):1237-44.
- 25.** Marsk R, Jonas E, Rasmussen F, Näslund E. Nationwide cohort study of post-gastric bypass hypoglycaemia including 5,040 patients undergoing surgery for obesity in 1986-2006 in Sweden. *Diabetologia*. 2010;53(11):2307-11.
- 26.** Salehi M, Vella A, McLaughlin T, Patti ME. Hypoglycemia After Gastric Bypass Surgery: Current Concepts and Controversies. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2018;103(8):2815-26.
- 27.** Himpens J, Dapri G, Cadière GB. Laparoscopic Conversion of the Gastric Bypass into a Normal Anatomy. *Obesity Surgery*. 2006;16(7):908-12.
- 28.** Davis DB, Khoraki J, Ziemelis M, et al. Gastric bypass hypoglycemia resolves with gastric feeding or reversal: Confirming a non-pancreatic etiology. *Molecular Metabolism*. 2018;9:15-27.
- 29.** Lee CJ, Brown T, Magnuson TH, et al. Hormonal response to a mixed-meal challenge after reversal of gastric bypass for hypoglycemia. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2013;98(7):1208-12.
- 30.** Service FJ, Natt N, Thompson GB, et al. Noninsulinoma pancreatogenous hypoglycemia: a novel syndrome of hyperinsulinemic hypoglycemia in adults independent of mutations in Kir6.2 and SUR1 genes. *The Journal of clinical Endocrinology and Metabolism*. 1999;84(5):1582-9.
- 31.** Won JGS, Tseng H-S, Yang A-H, et al. Clinical features and morphological characterization of 10 patients with noninsulinoma pancreatogenous hypoglycaemia syndrome (NIPHS). 2006;65(5):566-78.
- 32.** Goldman J, Baldwin D, Rubenstein AH, Klink DD, Blackard WG, Fisher LK, et al. Characterization of circulating insulin and proinsulin-binding antibodies in autoimmune hypoglycemia. *The Journal of Clinical Investigation*. 1979;63(5):1050-9.
- 33.** Yu L, Herold K, Krause-Steinrauf H, et al. Rituximab selectively suppresses specific islet antibodies. *Diabetes*. 2011;60(10):2560-5.
- 34.** Yale J-F, Paty B, Senior PA. Hypoglycemia. *Canadian Journal of Diabetes*. 2018;42:104-8.
- 35.** Murad MH, Coto-Yglesias F, Wang AT, et al. Drug-Induced Hypoglycemia: A Systematic Review. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2009;94(3):741-5.
- 36.** O'Keefe SD, Marks V. Lunchtime Gin And Tonic A Cause Of Reactive Hypoglycaemia. *The Lancet*. 1977;309(8025):1286-8.
- 37.** Fukuda I, Hizuka N, Ishikawa Y, et al. Clinical features of insulin-like growth factor-II producing non-islet-cell tumor hypoglycemia. *Growth hormone & IGF research :official journal of the Growth Hormone Research Society and the International IGF Research Society*. 2006;16(4):211-6.



- 38.** Daughaday WH. Hypoglycemia in Patients with Non-Islet Cell Tumors. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. 1989;18(1):91-101.
- 39.** Daughaday WH, Kapadia M. Significance of abnormal serum binding of insulin-like growth factor II in the development of hypoglycemia in patients with non-islet-cell tumors. 1989;86(17):6778-82.
- 40.** Teale Jd, Marks V. Inappropriately Elevated Plasma Insulin-Like Growth Factor Ii In Relation To Suppressed Insulin-Like Growth Factor I In The Diagnosis Of Non-Islet Cell Tumour Hypoglycaemia. 1990;33(1):87-98.
- 41.** Bodnar TW, Acevedo MJ, Pietropaolo M. Management of non-islet-cell tumor hypoglycemia: a clinical review. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2014;99(3):713-22.
- 42.** Daughaday WH, Emanuele MA, Brooks MH, Barbato AL, Kapadia M, Rotwein P. Synthesis and Secretion of Insulin-like Growth Factor II by a Leiomyosarcoma with Associated Hypoglycemia. 1988;319(22):1434-40.
- 43.** Hermanides J, Bosman RJ, Vriesendorp TM, Dotsch R, Rosendaal FR, Zandstra DF, et al. Hypoglycemia is associated with Intensive Care Unit Mortality\*. 2010;38(6):1430-4.
- 44.** Teale JD, Wark G. The effectiveness of different treatment options for non-islet cell tumour hypoglycaemia. *Clinical endocrinology*. 2004;60(4):457-60.