

Hipoglisemiye Yaklaşım ve Hipogliseminin Endokrin Nedenleri

Doç. Dr. Ali ATAŞ

Hipoglisemi nedir?

- Tam kanda glukoz düzeyi <50 mg/dl ise hipoglisemi olarak tanımlanabilir.
- Semptom olmaması hipoglisemi olmadığı anlamına gelmez.
- Yenidoğanlarda kan glukoz düzeyi ile klinik arasında her zaman bir uyum söz konusu değildir.

Hipoglisemi

- Yenidoğan beyni ketonu alım ve okside etme yeteneği yetişkinlerden 5 kat daha fazladır.
- Keton cisimleri her ne kadar beyinde kullanılabilirse de glukozun yerini tamamen tutamaz.

Ciddi ve Uzun Süreli Hipogliseminin Sonuçları

Mental retardasyon ve tekrarlayıcı konvulziyon aktivitesine neden olur.

Doç. Dr. Ali ATAŞ

Kontr-regülatuar Hormonlar ve Etkileri

- **Glukagon**
- **Epinefrin**
- **Kortizol**
- **Büyüme hormonu**

- **Glikojenolitik enzimleri aktive edenler:**
 - Glukagon
 - Epinefrin
- **Glukoneojenetik enzimleri aktive edenler:**
 - Glukagon
 - Kortizol
- **Kasların glukoz alımını azaltanlar:**
 - Epinefrin
 - Büyüme hormonu
 - Kortizol
- **Kaslardan aminoasit mobilizasyonu yapanlar:**
 - Kortizol
- **Lipoliz → gliserol/yağ asidi → glukoneojenez/keton**
 - Epinefrin
 - Kortizol
 - Büyüme hormonu
 - Glukagon
- **İnsülin salınımını bloke eden ve büyüme hormon ve glukagonu artıranlar:**
 - Epinefrin

Hipoglisemik Semptomlar Nelerdir?

- 1. Katekolamin salınımına bağlı adrenerjik semptomlar.**
- 2. Nöroglikopenik semptomlar**

Dođ. Dr. Ali ATAŞ

Katekolamin salınımına bağlı ADRENERJİK semptomlar:

- Solukluk,
- Terleme,
- Kaygı-korku-endişe,
- Açlık hissi,
- Tremor,
- Taşikardi-çarpıntı,
- Bulantı/Kusma
- Anjina (Normal koroner artere rağmen)
- Davranış değişiklikleri:
 - Ağlama, irritabilite, saldırganlık, yaramazlık

Nöroglikopenik semptomlar

- Baş ağrısı
- Mental konfuzion,
- Görme sorunları (*görme keskinliğinde azalma, diplopi*)
- Kişilik değişiklikleri,
- Dizartri,
- Boş boş bakma,
- Parestezi,
- Baş dönmesi,
- Amnezi,
- Ataksi, inkordinasyon,
- Sonmolans, letarji,
- Konvulsiyon
- Koma
- Stroke, hemipleji, afazi,
- Deserbre veya dekortike postür

Ciddi hipoglisemi sonrası:

- Algının deprese olması
- Stroke benzeri fokal motor defisit hipoglisemi düzelikten bir süre sonra daha devam edebilir.
- Kalıcı sekel nadir olmakla birlikte hipogliseminin ciddiyeti, süresi ve tekrarı ile ilgilidir.

NEONATAL TRANSIENT HYPOGLYCEMIA

Associated with Inadequate Substrate or Immature Enzyme Function in Otherwise Normal Neonates

Prematurity

Small for gestational age

Normal newborn

Transient Neonatal Hyperinsulinism Also Present in:

Infant of diabetic mother

Small for gestational age

Discordant twin

Birth asphyxia

Infant of toxemic mother

Hyperinsulinism

Recessive K_{ATP} channel HI

Recessive HADH (hydroxyl acyl CoA dehydrogenase) mutation HI

Recessive UCP2 (mitochondrial uncoupling protein 2) mutation HI

Focal K_{ATP} channel HI

Dominant K_{ATP} channel HI

Dominant glucokinase HI

Dominant glutamate dehydrogenase HI (hyperinsulinism/hyperammonemia syndrome)

Dominant mutation in HNF4A (hepatic nuclear factor 4 alpha) HI with MODY later in life

Dominant mutation in SLC16A1 (the pyruvate transporter)-exercise-induced hypoglycemia

Acquired islet adenoma

Beckwith-Wiedemann syndrome

Insulin administration (Munchausen syndrome by proxy)

Oral sulfonylurea drugs

Congenital disorders of glycosylation

Counter-Regulatory Hormone Deficiency

Panhypopituitarism

Isolated growth hormone deficiency

Adrenocorticotrophic hormone deficiency

Addison disease

Epinephrine deficiency

DOÇ. Dr. Ali ATAŞ

Glycogenolysis and Gluconeogenesis Disorders

Glucose-6-phosphatase deficiency (GSD 1a)

Glucose-6-phosphate translocase deficiency (GSD 1b)

Amylo-1,6-glucosidase (debranching enzyme) deficiency (GSD 3)

Liver phosphorylase deficiency (GSD 6)

Phosphorylase kinase deficiency (GSD 9)

Glycogen synthetase deficiency (GSD 0)

Fructose-1,6-diphosphatase deficiency

Pyruvate carboxylase deficiency

Galactosemia

Hereditary fructose intolerance

Lipolysis Disorders

Fatty Acid Oxidation Disorders

Carnitine transporter deficiency (primary carnitine deficiency)

Carnitine palmitoyltransferase-1 deficiency

Carnitine translocase deficiency

Carnitine palmitoyltransferase-2 deficiency

Secondary carnitine deficiencies

Very long-, long-, medium-, short-chain acyl CoA dehydrogenase deficiency

Amino Acid and Organic Acid Disorders

Maple syrup urine disease

Propionic acidemia

Methylmalonic acidemia

Tyrosinosis

Glutaric aciduria

3-Hydroxy-3-methylglutaric aciduria

Liver Disease

Reye syndrome

Hepatitis

Cirrhosis

Hepatoma

Systemic Disorders

Sepsis

Carcinoma/sarcoma (secreting—insulin-like growth factor II)

Heart failure

Malnutrition

Malabsorption

Anti-insulin receptor antibodies

Anti-insulin antibodies

Neonatal hyperviscosity

Renal failure

Diarrhea

Burns

Shock

Postsurgical

Pseudohypoglycemia (leukocytosis, polycythemia)

Excessive insulin therapy of insulin-dependent diabetes mellitus

Factitious

Nissen fundoplication (dumping syndrome)

Falciparum malaria

Hipoglisemi Nedenleri

- Yenidoğan döneminde hipoglisemi ve asidoz **metabolik sorunların** varlığına işaret eder.

Dođ. Dr. Ali ATAŞ

Hipoglisemi Nedenleri

- **Panhipopituitarizmli ve idiopatik büyüme hormon eksikliği** olan çocukların %10-15'inde açık sonrası semptomatik hipoglisemi oluşur.

(Zeka genellikle normaldir.)

Hipoglisemi Nedenleri

Multiple hipofiz hormon eksikliklerinde hipoglisemi ile birlikte,

- Mikropenis,
- Septooptik displazi,
- Yarık-damak-dudak,
- Midface hipoplazisi

görülebilir.

Hipoglisemi Nedenleri

- Büyüme hormon eksiklikleri hipoglisemi ile seyredebilirler.

Doç. Dr. Ali ATAŞ

Hipoglisemi Nedenleri

- **Glukokortikoid eksiklikleri** hipoglisemi ile seyredebilirler.
 - Familial glukokortikodi eksikliği
 - Konjenital adrenal hiperplazi
 - Otoimmün adrenalitis
 - Vs.

Hiperinsülinemi

- **Hiperinsülinemi** hipoglisemi ile seyreder. Ketonemi olmaz. İnsülin/C peptit seviyesi yüksektir.
- Diyabet tedavisinde yanlışlıkla fazla dozda insülin yapılması veya endojen salınımın fazlalığı sonucu hipoglisemi gelişebilir.

Endojen hiperinsülinemide Cpeptit düzeyi insülin ile orantılı yüksek iken dışardan insülin yapılması sonucu oluşan hipoglisemide Cpeptit düzeyi insülinin aksine düşük bulunur.

Hipoglisemi Nedenleri

- Kan glukoz konsantrasyonu ≤ 50 mg/dl iken insülin $> 2 \mu\text{U/ml}$ ise **HİPERİNSÜLİNEMİ** var demektir.

- Çocuklarda 24 saat açlık sonrası durumunda insülin seviyesi 5-10 mikroUnite/ml'nin altına düşür.
- Böylece lipoliz ve bunun sonucu serbest yağ asitlerinin yıkımı sonrası keton cisimleri oluşur ve ketonemi/ketonüri oluşur.
- Yemeklerden sonra ise kan insülin seviyesi 50-100 mikroUnite/ml düzeylerine erişir.

Hipoglisemi Nedenleri

Table 86-6 CRITERIA FOR DIAGNOSING HYPERINSULINISM BASED ON “CRITICAL” SAMPLES (DRAWN AT A TIME OF FASTING HYPOGLYCEMIA: PLASMA GLUCOSE <50 MG/DL)

1. Hyperinsulinemia (plasma insulin $>2 \mu\text{U/mL}$)*
2. Hypofattyacidemia (plasma free fatty acids $<1.5 \text{ mmol/L}$)
3. Hypoketonemia (plasma β -hydroxybutyrate: $<2.0 \text{ mmol/L}$)
4. Inappropriate glycemic response to glucagon, 1 mg IV (delta glucose $>40 \text{ mg/dL}$)

*Depends on sensitivity of insulin assay.

From Stanley CA, Thomson PS, Finegold DN, et al: Hypoglycemia in infants and neonates. In Sperling MA, editor: *Pediatric endocrinology*, ed 2, Philadelphia, 2002, WB Saunders, pp 135–159.

Hipoglisemide Tanı ve Ayıcı Tanı

- Anemnez önemlidir.
 - Başlangıç yaşı
 - Yiyecekler ile olan ilişkisi
 - Aile öyküsü (başka bir kardeş/ani kardeş ölümü)
 - SGA ve diyabetik anne bebeği olup olmadığı (geçici hipoglisemi) özellik olup olmadığı sorgulanmalıdır.

Hipoglisemide Tanı ve Ayıcı Tanı

- Hepatomegali enzim eksikliklerinde önemlidir.
- İdrarda glukoz dışı indirgen madde durumunda galaktozemi düşünülebilir.
- Mikropenis, sarılık olduğu durumda hipopituitarizm düşünülebilir.
- Seksüel gelişim bozukluğu ve hiperpigmentasyon durumunda KAH (konjenital adrenal hiperplazi) düşünülebilir.

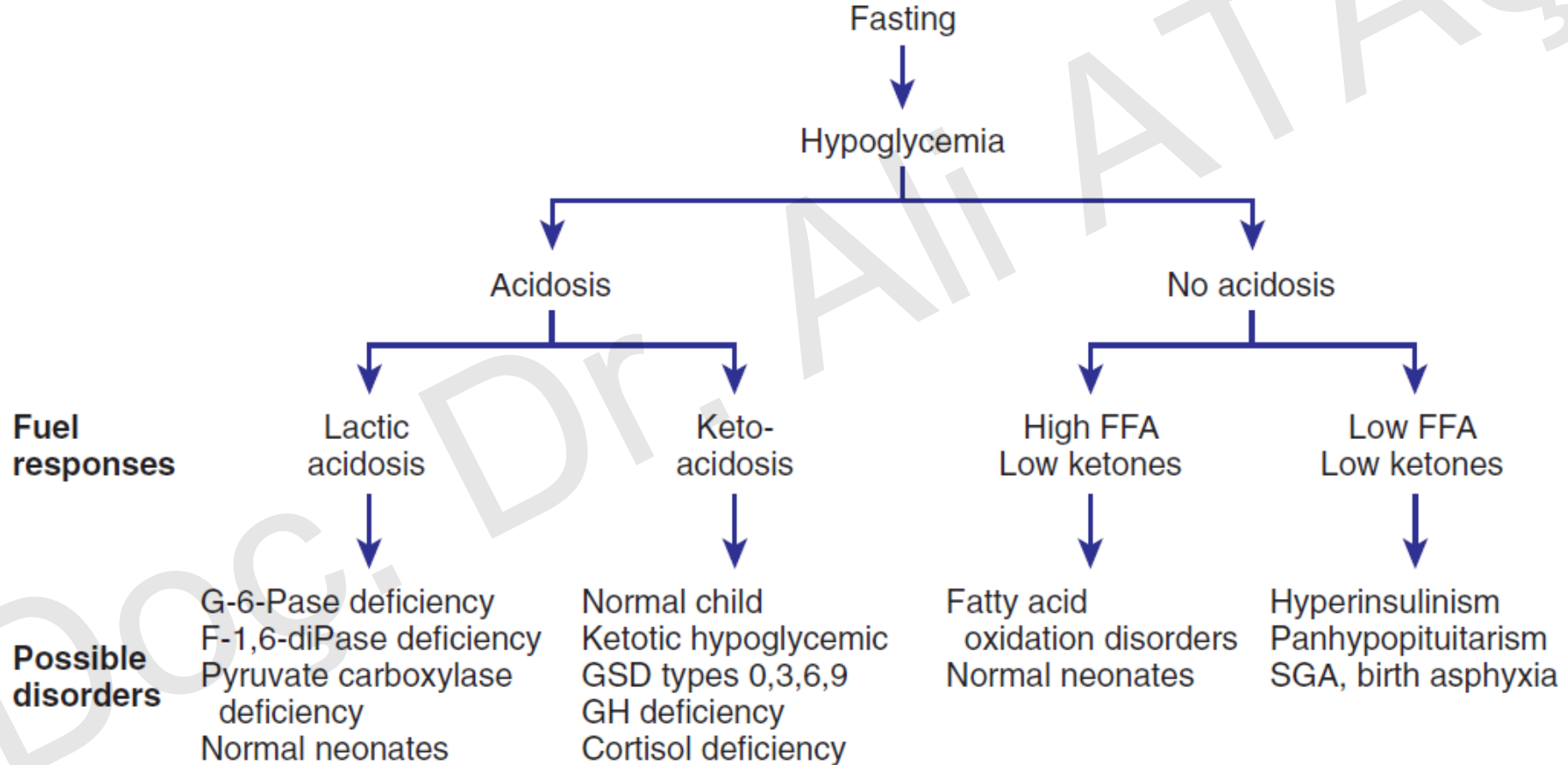
Hipoglisemide Tanı ve Ayıcı Tanı

- Yeni doğan dönemi dışında açlık ile hipoglisemi oluşması, glukoneojenez bozukluklarını düşündürülebilir.
- Yemeklerden kısa bir süre sonra hipoglisemi görülmesi galaktozemi, fruktoz intoleransını düşündürülebilir.
- Hipoglisemi esnasında ketonemi/ketonüri olmaması:
 - Hiperinsülinemi,
 - Serbest yağ asidi oksidasyon defektlerini,
 - İntoksikasyonlar(**salisilat, etanol, beta blokör, sulonilüre/meglitinidler**) düşündürülebilir.

Hipoglisemide Tanı ve Ayıcı Tanı

- **Not:** Serbest yağ asidi oksidasyon defekti düşünülüyor ise açlık ile hipogliseminin provoke edilmesi **kontrendikedir.**

Ayrıcı Tanı Algoritması



Ayrici Tani

CONDITION	HYPOGLYCEMIA	URINARY KETONES OR REDUCING SUGARS	HEPATOMEGALY
Normal	0	0	0
Hyperinsulinemia	Recurrent severe	0	0
Ketotic hypoglycemia	Severe with missed meals	Ketonuria +++	0
Fatty acid oxidation disorder	Severe with missed meals	Absent	0 to + Abnormal liver function test results
Hypopituitarism	Moderate with missed meals	Ketonuria ++	
Adrenal insufficiency	Severe with missed meals	Ketonuria ++	0
Enzyme deficiencies	Severe-constant	Ketonuria +++	+++
Glucose-6-phosphatase debrancher	Moderate with fasting	++	++
Phosphorylase	Mild-moderate	Ketonuria ++	+
Fructose-1,6-diphosphatase	Severe with fasting	Ketonuria +++	+++
Galactosemia	After milk or milk products	0 Ketones;(s) +	+++
Fructose intolerance	After fructose	0 Ketones;(s) +	+++

Hipoglisemide Akut Tedavi

- 2 ml/kg dozunda %10 Dekstroz iv verilir,
- Akabinde 6-8 mg/kg/dk dozunda dekstroz desteği sağlanır. Gerekirse bu doz 10-15 mg/kg/dk'ya kadar artırılabilir.
- Konvulziyon varsa 4 ml/kg %10'luk dekstroz bolus olarak verilir.

Hipoglisemide Tedavi

Özellikle yenidoğan döneminde hipoglisemiden korunmak “merkezi sinir sistemi gelişimi normal olması ve olumsuz etkilenmemesi” açısından önemlidir.

Hiperinsülinemide Hipoglisemide Tedavisi

- Diazokside 5-15 mg/kg/gün(mak:20 mg/kg/gün) iki dozda verilebilir.

Diazoksidin Uzun Süreli Kullanımda Yan Etkileri:

- Hisutizm
- Ödem
- Hiperürisemi
- Elektrolit imbalansı
- Kemik yaşının ilerlemesi
- IgG eksikliği
- Nadiren hipotansiyon gibi yan etkiler uzun süreli kullanımda görülebilir.

Hiperinsülinemide Hipoglisemide Tedavisi

- Somatostatin analogu verilebilir:
 - Katp kanal mutasyonu veya islet cell adenomu yok ise yararlı olabilir.
- Octreotid 20-50 μg SC infant ve süt çocuklarında kullanılabilir.

Octreotidin Yan Etkileri:

- Büyümenin yavaşlaması,
- enjeksiyon yerinde ağrı,
- kusma,
- ishal,
- hepatik disfonksiyon (hepatitis ve kolelitiyazis) yapabilir.

Hipoglisemide Tedavi

Hiperinsülinemi var ve tedavi ile kontrol altına alınmıyorsa lokal veya subtotal pankreatektomi uygulanabilir.

Doç. Dr. Ali ATAŞ

Hipoglisemi Tedavisi

- Kortizol eksikliği varsa fizyolojik dozda hidrokortizon replesmanı (12 ± 3 mg/m²), adrenal kriz varsa çok daha yüksek dozlarda (50-100 mg/m²),
- Büyüme hormon eksikliği tespit edilir ise büyüme hormon replesmanı (25-50 µgr/kg/gün),
- Veya tespit edilebilir ise diğer altta yatan hastalıkların tedavisi yoluna gidilir.

Diyabetiklerde Hipoglisemi Tedavi

- Oral alım varsa 5-10 gr glukoz verilerek 15-20 dakika sonra kan glukoz düzeyi kontrol edilir.
 - Glukagon:
 - <20 kg: 0,5 mg im
 - >20 kg: 1 mg im
- Subkutan minidoz glukagonun (10 mikrogram/yıl, maksimum 150 mikrogram) sc verilmesinin de oral glukoz verilmesine cevap vermeyen olgularda etkili olduğu belirtilmektedir.

Not: Glukagon bulantı ve kusmaya neden olabilir.

