

HİPOGLİSEMİ

DOÇ. DR. AYHAN SARITAŞ
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ ACİL TIP AD

Giriş

- Plazma glukoz konsantrasyonunda semptom yaratacak kadar düşme ile karakterize bir sendromdur.
- Diyabetik aciller içinde hızla müdahale edilmesi gereken ve en fazla hayati önem taşıyan durum

Giriş

- İnsülin ya da OAD ajan kullanan DM hastalarının **%20**'si hayatları boyunca en az bir kez acil değerlendirme gerektiren hipoglisemiye maruz kalmakta
- Bilinç değişikliği ile başvuran hastaların ise yaklaşık **%7**'sinin altında yatan sebep hipoglisemi

Giriş

- Kanıtlar hipoglisemik olayların DM hastaların %24–60'da meydana geldiğini göstermektedir*
- İnsülin ile tedavi edilen Tip2 DM hastalarında hipoglisemi insidansı Tip1 DM hastaların 1/3'ü**
- Tip2 DM prevalansı Tip1'den yaklaşık 20 kat fazla olduğundan çoğu hipoglisemi atakları Tip2 DM hastalarında görülür***

*Brod M, et al. The impact of non-severe hypoglycemic events on work productivity and diabetes management. Value Health 2011

**Oyer DS. The science of hypoglycemia in patients with diabetes. Curr Diabetes Rev. 2013

***Cryer PE. Hypoglycemia in diabetes: pathophysiology, prevalence, and prevention. American Dia Assoc, Alexandria, VA 2009

- Tedavi tipine göre hipoglisemi prevalansı;*
- %8.6 metformin,
- %30.5 insülin,
- %61.5 insülin + metformin + sulfonilüre

Risk Faktörleri*

- İnsülin dozunun fazla yapılması veya zamanında yanlışılık
- Oral insülin salgılatıcı ilaç dozunun fazla olması
- Yemek yemenin atlanması veya gecikmesi
- Egzersiz
- Böbrek yetmezliği
- Karaciğer yetmezliği
- Alkol alımı

Patofizyoloji

- Kan glukoz konsantrasyonu, dolaşıma giren glukoz ile dolaşımdan uzaklaşan glukoz miktarı arasındaki dengeyi yansıtır

Patofizyoloji

- Basit şekerler, karbohidratlar gibi **gıdalarla** alınma,
- Glikojen depolarından salınma (**glikojenoliz**),
- Glikoz dışı kaynaklardan glikoz sentezlenmesi (**glukoneogenez**) yolu ile

Glukoz kanda artar

Patofizyoloji

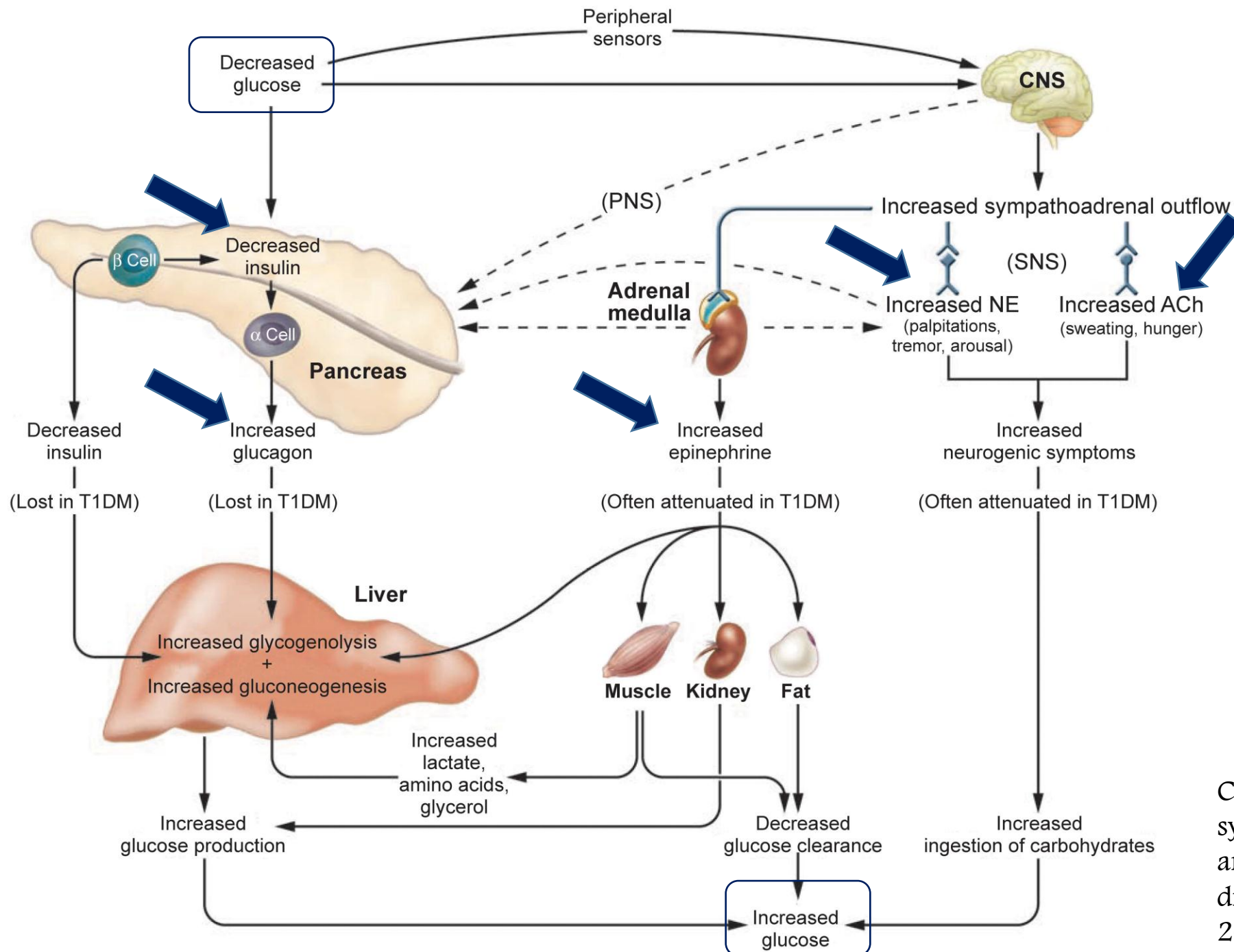
- Glikojen halinde depolanma,
- Yağlara dönüşme
- Glikozun oksidasyonu ile

Glukoz dolaşımdan uzaklaşır

Kan şekeri düşüşüne fizyolojik yanıt

Kontrinsüliner sistem

- **Epinefrin:** Akut hipoglisemiye yanıtta katekolaminler ön planda etkin
- **Glukagon:** Hipogliseminin temel hormonu. Akut hipoglisemide katekolaminlerden hemen sonra devreye girer. **Glukojenolizi** en çok uyaran hormondur.
- **Kortizol:** Esas olarak **glukoneogenezi** uyarır.
- **Büyüme hormonu:** Kronik hipoglisemide daha geç devreye girer



Cryer PE. Mechanisms of sympathoadrenal failure and hypoglycemia in diabetes. J Clin Invest 2006; 116: 1470-3.

Glucose Ranges and Manifestations of Hypoglycemia*

Glucose Level	Physiologic Effects
83 mg/dL	Endogenous insulin secretion stops
68 mg/dL	Adrenergic symptoms
58–50 mg/dL	Neuroglycopenic symptoms; Autonomic symptoms
54–43 mg/dL	Neurophysiologic dysfunction; EEG changes
50 mg/dL	Cognitive dysfunction
<27 mg/dL	Severe neuroglycopenic symptoms; Reduced consciousness; Seizures and coma

*Zammit NN, Frier BM. Hypoglycemia in type 2 diabetes: pathophysiology, frequency, and effects of different treatment modalities. Diabetes Care 2005

Sınıflama*

- Hafif ve orta derecedeki hipoglisemiye hasta kendi kendine tedavi edebilir.
- Orta derecedeki hipogliseminin hafif hipoglisemiden farkı, hastanın aktivitelerini belirgin şekilde etkilemesidir.
- Ağır hipoglisemi ise hastanın dışarıdan yardım almasını ve parenteral tedaviyi gerektiren, çoğunlukla koma veya nöbete neden olan bir tablodur

Clinical Types of Hypoglycemia (American Diabetes Association Classification)*

Classification	Symptoms	Plasma Glucose
Severe (major)	Symptoms of hypoglycemia; Patient requires assistance of another person to administer therapy	≤ 70 mg/dL or improvement after therapy
Documented symptomatic (minor)	Symptoms of hypoglycemia	≤ 70 mg/dL
Asymptomatic	No symptoms, but plasma glucose indicates hypoglycemia	≤ 70 mg/dL
Probable symptomatic	Symptoms, but plasma glucose was not determined	No measurement (assumed ≤ 70 mg/dL)
Relative	Patient reports symptoms, but plasma glucose does not indicate hypoglycemia	> 70 mg/dL

*American Diabetes Association. Defining and reporting hypoglycemia in diabetes: a report from the American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia. Diabetes Care 2005

Görüldüğü zamana göre sınıflama

- Gündüz hipoglisemisi
- Nokturnal hipoglisemi: Uyku esnasında görülür

Standardizasyon için nokturnal hipoglisemi gece 12:01 ile sabah 5:59 arasında görülen epizodlar tanımlanır.

- Açlık (postabsorptif): Besinlerin tümünün sindirim sisteminden emildiği dönemdir. Sabah, öğün atlandığında veya yemekten 5 saat sonra görülür
- Reaktif (postprandial): Yemekten 2-4 saat içinde gelişir

Açlık Hipoglisemisi

- İlaçlar
- İnsülinoma
- Nesidioblastosis
- Karbonhidrat enzim defektleri
- Ekzojen insülin
- Otoimmün
- Hormonal eksiklik (kortizol, büyüme hormonu, glukagon, epinefrin)
- Kritik hastalıklar (kardiyak, hepatik, renal yetmezlik)

Reaktif hipoglisemi

Özellikle karbonhidrattan zengin bir yemekten 2–4 saat sonra ortaya çıkan hipoglisemidir.

Glukoz uyarısına **aşırı bir insülin yanıtı** verilmektedir. Beta hücrelerinde glukozu aşırı duyarlılık olarak bu durumda geç dönemde bir hipoglisemik atak ortaya çıkar, adrenerjik semptomların ön planda olduğu bu hipoglisemik atak ek bir besin alınmasında kendiliğinden ortadan kalkar.

Reaktif hipoglisemi

- İdiyopatik
- Prediabetik dönemde
- Gastrik boşalma zamanının kısaldığı durumlar
- Duodenal ulcusta
- Gastrojejunostomi operasyonlarından sonra
- Hipertiroidi gibi gastrointestinal motiliteyi hızlandıran hastalıklar

Reaktif hipoglisemi

- Semptomları gözden geçirdiğimizde, hipogliseminin kardiyolojik ve psikiyatrik hastalıklara benzeyebileceğini ve bu gibi durumlarda hipogliseminin araştırılması gerektiği unutulmamalı

Etiyoloji

- İlaçlar / Aşırı doz alımlar
 - İnsülin, OAD
 - Salisilat
 - Barbitürat
 - β -Bloklerler
 - Alkol
- Sepsis
- Yetersiz beslenme–Malnutrisyon
- İnsülin biyoyararlılığında artış
- İnsülin duyarlılığının artması
- Endokrinopatiler
 - Adrenal yetmezlik
 - Hipotiroidi
 - insülinoma

Etiyoloji

Acil serviste en sık

- Diyabet
- Etanol
- Sepsise bağlı gelişen hipoglisemiyle karşılaşılır

Faktisyel (bilinçli) hipoglisemi

- Kadınlarda daha sık
- 30-40'lı yaşlarda daha sık
- Sülfonilüre, insülin kullanımı
- Hipoglisemi + insülin yüksekliği
- Sağlıkla ilgili meslek mensuplarında sık

Diyabetiklerde Hipoglisemi

- İlaç ya da doz değişikliği
- Araya giren enfeksiyonlar
- Diyet uyumsuzluğu /değişikliği
- Günlük aktivitedeki değişiklik
- Belirgin bir sebep bulunamayabilir.

Hikayede dikkat edilecekler

- Hipoglisemik ilaç kullanımı ve toksik alımlar sorgulanmalı
- Kronik alkol kullanımı ve yetersiz beslenme öyküsü.
- Hasta kilo kaybı, güçsüzlük, uykuya eğilim, bulantı, kusma ve baş ağrısı yönünden sorgulanmalı
- Olası bir enfeksiyonu düşündüren diğer bulgular araştırılmalı

Pseudohipoglisemi

Hipoglisemik semptomların yokluğunda düşük plazma glukozu ölçüm hatası düşündürür

- Kanın bekletilmesi 10–20–mg/dL /saat oluşturur
- Hipertrigliseridemi normalden %15 düşük sonuca yol açabilir
- Kan hücrelerinin fazlalığı (glukozu kullanırlar)
 - Lösemiler, polisitemia vera
 - Şiddetli hemolitik hastalık
- Glukometre ölçümleri güvenilir değildir. Normal değerinden 30–40 mg/dl aşağıda ölçülebilir

- Özellikle kan glikoz düzeyi düşük olduğu zaman kan örneklerinin nereden alındığı önem arz eder.
- Glikoz seviyeleri, kan örneğinin kaynağına ve ölçme metotlarına göre değişim gösterir.
- **Plazma** glikoz düzeyi tam kan glikoz düzeyinden yaklaşık %15 daha fazladır.
- **Kapiller** ve **arteryel** kan glikoz düzeyleri venöz kandan %10 daha fazladır.

Hipogliseminin farkına varamama (hypoglycemia unawareness)

Hipoglisemiye kontrregülatuar hormon (epinefrin, glukagon) yanıtı körelir, hipogliseminin ön belirtilerini hissedememe durumuna yol açabilir

Sempatik sinir sistemi hasarı düşünülmeli

- Uzun süreli diyabet
- Sıkı glisemik kontrol
- Yoğun alkol alımı
- Tekrarlayan gece hipoglisemileri

Hipogliseminin farkına varamama (hypoglycemia unawareness)

Hastaların hipogliseminin farkına varmalarını sağlamak için:

- Evde kan glukoz ölçümü sıklığı artırılmalı, periyodik olarak geceleri de glukoz ölçülmelidir (Sınıf D, ortak görüşe dayalı kanıt)
- Bir süre için glisemik kontrol gevşetilmeli, hasta düzeldikten sonra tekrar sıkı glisemik kontrole geçilmelidir (Sınıf C, Düzey 3 kanıt)

Tanı

Whipple triadı

- Düşük kan glikozu
- Uyumlu semptom ve bulgular
- Semptom ve bulguların kan glukozu yükseltildiğinde geçmesi

Klinik

Adrenerjik –Otonomik semptomlar

Otonom sinir sistemi ve adrenal medullanın aktivasyonuna bağlı

- Soğuk terleme
- Titreme–Tremor
- Anksiyete–İrritabilite
- Bulantı–Kusma
- Çarpıntı
- Acıkma–açlık hissi

Klinik

Nöroglükopenik semptomlar

Serebral kortekse glukoz sunumunun azalmasına bağlı

- Sersemlik hissi
- Baş ağrısı, bulanık görme
- Konsantre olamama
- Konuşmada güçlük
- Halsizlik, yorgunluk
- Konfüzyon
- Hiperaktif veya psikotik davranışlar

Tedavi*

1. Hastanın bilinci açık ve yutabiliyorsa

- **15–20 g glukoz** (tercihen 3–4 glukoz tablet/jel, 4–5 kesme şeker veya 150–200 ml meyve suyu ya da limonata) **oral** yolla verilir.
- Çikolata, gofret gibi yağ içerikli ürünler kullanılmamalı
- Hipoglisemik atak sonrası, hastanın öğün planında 1 saat içinde yemek programı yoksa ek olarak 15–20 g kompleks karbonhidrat alınmalıdır.

Tedavi

2. Hastanın şuuru kapalı ve çiğneme–yutma fonksiyonları bozulmuş ise

- **Parenteral tedavi** uygulanmalıdır.
- **Glukagon** injeksiyonu: Özellikle tip 1 DM hastalarda ağır hipoglisemi durumunda, hasta yakınları tarafından 1 mg glukagon (İV/İM/SC) hayat kurtarıcı olabilir. Ancak sulfonilüreeye bağlı hipoglisemilerin tedavisinde insülin sekresyonunu artıracığı için glukagon injeksiyonu yapılması uygun değildir.

Tedavi

- Hastane koşullarında **İV 10–25 g glukoz** (%50 dekstroz 20–50 ml, 1–3 dakika içinde veya %20 dekstroz 50–150 ml, 5–10 dakikada) verilmelidir (Sınıf D, ortak görüşe dayalı kanıt).
- Sulfonilüreeye bağlı gelişen ve glukoz infüzyonu ile kontrol edilemeyen ciddi hipoglisemilerde, insülin sekresyonunu inhibe eden diazoksid veya oktreotid'in dekstroz infüzyonu ile birlikte verilmesi yararlı olabilir.

Hastaneye Yatış

- Ciddi hipoglisemi ve nöroglükopeni
- PG <50 mg/dl, hipoglisemi tedavisine rağmen bilinç bozukluğunun düzelmemesi
- Tanımlanmış ya da şüpheli hipoglisemiye bağlı koma, konvülsiyon, davranış bozukluğu (dezoryantasyon, ataksi, unstabil motor koordinasyon, disfaji vb.)

Hipoglisemi ile ilişkili mortalite

- Hipoglisemiye bağlı ölümden sorumlu olası mekanizmalar*
 - **Beyin ölümü**
 - **Kardiyak aritmiler** (sempatoadrenal aktivasyon ve olası hipokalemi)
 - ST dalga değişiklikleri
 - QT uzaması
 - Kardiyak repolarizasyon
 - Torsade de pointes
 - Atrial fibrilasyon

- **79% higher risk** of cardiovascular events compared to patients without hypoglycemic events (adjusted OR, 1.79; 95% CI: 1.69–1.89)*

*Johnston SS, et al. Evidence linking hypoglycemic events to an increased risk of acute cardiovascular events in patients with type 2 diabetes. Diabetes Care 2011

- An investigation of deaths of 22 young adults with T1DM, most of whom were found lying in an undisturbed bed, prompted the label “dead in bed” syndrome*
- Hypoglycemia leading to death was retrospectively demonstrated in a 23-year-old patient with T1DM who happened to be wearing a retrospective continuous glucose monitoring system. The CGMS system reached a level below 30 mg/dL (1.7 mmol/L)**

*Bell DS. ‘Dead in bed syndrome—a hypothesis.’ Diabetes Obes Metab 2006

**Tanenberg RJ, et al. Confirmation of hypoglycemia in the “dead-in-bed” syndrome, as captured by a retrospective continuous glucose monitoring system. Endocr Pract 2010

Korunma

- Her hipoglisemik atak tedavi edildikten sonra nedenleri gözden geçirilmeli, gerekiyorsa eğitim tekrarlanmalıdır.
- Özellikle uzun etkili klasik sulfonilüre kullanımına bağlı hipoglisemi saptanan tip 2 diyabetli, yaşlı hastaların 24–48 saat süreyle hastanede izlenmesi gerekir.

Taburculukta Önemli Faktörler

- Hastanın bilinç durumu
- Seri glukoz ölçümleri
- Tedaviye cevabı
- Ek tedavi gerekliliği
- Komorbiditeleri
- Sosyal durumu
- Psikiyatrik hastalıklar
- Hipoglisemiye neden olan ajanın hangisi olduğu
- Hipogliseminin nedeni

ÖZET

- Diyabet tedavisinde sıkı glisemik kontrol sağlamanın önündeki en önemli engel, hipoglisemi riskidir.
- İnsülin kullanan bir hastanın tedavi sürecinde, yılda birkaç kez ciddi hipoglisemi yaşaması muhtemeldir.
- İnsülin ile tedavi edilen her hastaya ve ailesine hipogliseminin belirtileri, korunma yolları ve tedavinin nasıl yapılması gerektiği konusunda mutlaka eğitim verilmelidir.