

Hipoglisemi

Murat Aydın

Öndokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı, Samsun, Prof.Dr.

ÖZET

Hipoglisemi erken tanı konulması ve erken tedavi edilmesi gereken acil bir durumdur. Klinik bulguları özgün değildir, nonspesifiktir. Bu nedenle acil servislerde her türlü akut durumda akla getirilmeli, ayırıcı tanı için kan örneği alınmalıdır. Tedavide gecikilirse kalıcı kognitif ve motor bozukluklara yol açabileceği unutulmamalıdır.

Anahtar kelimeler: Hipoglisemi, çocukluk çağı, yenidoğan

SUMMARY

Hypoglycemia is a medical emergency situation, recognition and treatment are performed immediately. Clinical sign and symptoms can be relatively nonspecific, therefore, hypoglycemia must be among differential diagnosis, and samples of blood is taken for this reason in emergency department. Delayed treatment of episodic hypoglycemia attacks may be associated with permanent cognitive and motor deficits.

Key words: Hypoglycemia, childhood, newborn

Glikoz hücrelerin ana enerji kaynağıdır. Özellikle beyin dokusu glikoz üretmediği ve glikojen depoları çok az olduğu için hipoglisemiye çok duyarlıdır. Vücutta sürekli glikoz üretimi ile canlılığını sürdürebilir.

Tanım: Kan şekerinin hipoglisemi olarak kabul edilen düzeyi özellikle yenidoğan döneminde değişik kaynaklarda farklı olarak bildirilse de genellikle 50mg/dl altında olması biyokimyasal olarak hipoglisemi kabul edilir. Kan şekerinin 50 -60 mg/dl arasında olması ara bölge, 60 mg/dl üzerinde olması kabul edilebilir normoglisemi olarak adlandırılabilir (1-5).

Kan şekeri regülasyonu

Hücre dışı sıvıdan glikozun hücre içine alınmasında dokulara özel glikoz taşıyıcıları rol alır. Glikoz taşıyıcısı -1 (GLUT-1) ve GLUT-3 glial hücrelere ve nöronlara insülden bağımsız olarak glikoz taşırlar. Beyin dokusuna glikozun geçişi arterial kan şekeri konsantrasyonu ile yakından ilgilidir ve limitlidir. İnsülin dahil hiçbir glikoregülatör sistem beyin dokusunda etkili değildir. GLUT-4 insüline bağımlı çalışır ve büyük oranda iskelet ve kalp kası ile yağ dokusuna glikozun taşınmasından sorumludur (5-8).

Beyin hariç birçok doku serbest yağ asitlerini (SYA) enerji kaynağı olarak kullanabilir. SYA kan-beyin bariyerini geçemez ancak SYA yıkımı sonrası ortaya çıkan, hidroksibutirat, asetoasetat gibi ketonlar kan beyin bariyerini geçip glikozun olmadığı durumlarda enerji, kaynağı olarak kullanılırlar (9-11).

Açlık durumunda kan glikozunu normal düzeylerde tutabilmek için vücutta yeterince glikojen, yağ ve mobilize aminoasit bulunmalı; glikojenolizis ve glikoneogeneziste yer alan enzimler normal olmalı ve kan şekerini düzenleyici hormonların eksikliği olmamalıdır. Bu sayede kan şekeri normal aralıkta uzun süre saklanabilir.

Yemektan sonra emilerek portal dolaşıma katılan glikoz GLUT-2 ile pankreas ve karaciğere taşınır. GLUT-2 kan şekeri regülasyonunda önemli role sahiptir (12-13). Karaciğer ve pankreas hücrelerine glikoz girişi insülden bağımsızdır, barsaktan emilen glikoz konsantrasyonuna bağlıdır. GLUT-2 ile pankreas hücrelerine taşınan glikoz insülin salınımına neden olur. İnsülin hücre içi glikoz sentezini baskılar, yağ ve kas dokusunda GLUT-4'ün hücre içinden hücre membranına yer değiştirmesine yol açarak glikozun hücre içine girişini artırır, karaciğer ve kas dokusunda glikojen sentezini başlatır. Artan malonil koenzim A, karnitin palmitotransferaz-1 enzimini baskılayarak hücrelerin SYA kullanımını yani, oksidasyonu ve ketogenezisin durdurur. Oksidasyonun baskılanması glikoneogenezis için gerekli olan nükleotid yapımını da durdurur. Plazmadaki keton cisimlerinin ve SYA azalması, glikoz ve insülin konsantrasyonunun artması sonucu GLUT-1, GLUT-2 ve GLUT-3 etkin bir biçimde dolaşımdaki glikozun hücre içine alınmasını, enerji kaynağı olarak kullanılmasını ve depolanmasını sağlar (14-15).

Normal bir yemek sonrası kan şekeri 60-140 mg/dl arasında değişim gösterir. İki üç saat içinde plazma insülin ve glikoz değerleri bazal düzeylere iner. Karaciğere glikoz akımının durması göreceli hipoglisemi glukagon salınımına neden olur ve endojen glikoz üretimi başlar (16-18).

Vücuttaki glikoz büyük oranda hücre dışı bölümde yer alır. On yaşındaki bir çocukta hücre dışı bölümde yaklaşık 6.75 g glikoz bulunur. Bu miktar bazal glikoz gereksinimini 45 dakika karşılar. Karaciğerin %5 glikojendir, bir başka ifade ile karaciğerde yaklaşık 45 g glikojen bulunur ki 5-6 saatlik bazal glikoz gereksinimini karşılar. Yemektan sonra kan şekerinin düzenlenmesinde önce glikojenolizis daha sonra glikoneogenezis etkin rol oynar (2). Hemen hemen tüm dokular oksaloasetattan glikoz ve glikojen sentezleme yeteneğine sahipse de sadece karaciğer ve böbrek dokusu Glikoz-6-Fosfataz enzimine sahiptir ve glikoneogenezis yada glikojenolizis yolu ile ürettikleri glikozu dolaşıma verebilirler. Barsaktan karbohidratların emilmesinden sonra glikoz gereksiniminin %40-60'ı glikoneogenezisten sağlanır. Gece boyu açlığı takiben bu oran % 90'lara ulaşır (19-20) (Tablo 1).

Kas dokusu glikojen depolarını kendi kullanır, dolaşıma glikoz vermez. Ancak dolaylı olarak kan şekeri regülasyonuna katkıda bulunur. Kas dokusunda glikozun yıkılması ile ortaya çıkan laktat ve piruvat dolaşıma karışır ve karaciğerde glikoneogenezise katılır. Benzer şekilde alanin, glutamin gibi aminoasitler de kas dokusundan dolaşıma karışarak glikoneogeneziste kullanılırlar. Kas dokusu SYA ve ketonları enerji kaynağı olarak kullanarak glikoz kullanımında göreceli azalmaya neden olur. SYA oksidasyonu sırasında ak-

kadar atak sayısı da nörolojik gelişimde etilidir. Orta derecede ancak sık atak geçiren çocukların gelişimi, daha az sıklıkta daha ağır atak geçiren çocuklardan daha geri bulunmuştur. Daha büyük çocuklarda fokal nörolojik bozukluk ve davranış değişiklikleri görülebilir (30).

Klinik Bulgular

Hipoglisemi hastalık değil, bir bulgudur ve hipoglisemiye neden olan birçok hastalık vardır (Tablo 3). Hipogliseminin klinik bulguları özgül değildir. Aktive olan otonomik sinir sistemine (Hem parasempatik ve hem de sempatik) ait bulgular ile beyin dokusunun hipoglisemik (nöroglikopeni) kalması sonucu gelişen bulgular birlikte görülür (Tablo 4). Kronik ve sık tekrarlayan hipoglisemilerde glikoz taşıyıcılarının yeniden düzenlenmesine bağlı olarak kan şekeri düşük olmasına rağmen klinik bulgular daha hafif görülebilir. Hiperinsülinizmde ise SYA gibi alternatif yakıtların kullanımı baskılandığı için bulgular daha ağır seyredebilir (31-32). Yenidoğan döneminde huzursuzluk, beslenme bozukluğu, hipotoni, takipne, titreme, letarji, siyanoz, apne gibi her hastalık ile karışabilecek bulgulara yol açar (4).

Tedavi

Altta yatan nedenin bulunup o tanıya göre tedaviyi yönlendirmek gerekir. Ancak hipoglisemi acil bir durumdur ve acil tedavisi kan glikozunu yeniden emniyetli düzeylere yükseltmektir. Bu amaçla 0.3 mg/kg glikoz 10 dakika içinde enjekte edilir. Takiben 6-8 mg/kg/dakika hızında devamlı %10 dekstroz infüzyonuna geçilir. Kan şekeri monitorizasyonuna göre doz azaltılıp, artırılabilir. Hiperinsülinizmde glikoz gereksinimi yüksektir, infüzyon hızı 12-20 mg/kg/dakika'ya kadar çıkabilir. Yüksek doz dekstroz infüzyonlarında damar harabiyetini önlemek için santral venler kullanılmalıdır. SYA oksidasyon bozukluklarında genellikle 10 mg/kg/dakika hızında glikoz infüzyonu insülin salınımını uyararak lipolizisin baskılanması için yeterlidir (2,33).

Tablo 3. Çocuklarda hipoglisemi nedenleri (1-3)

Ketotik hipoglisemi
Hiperinsülinemi
Geçici
SGA,
Diyabetik anne çocuğu
Eritroblastozis fetalis
Beckwith-Wiedemann sendromu
Kalıcı
βCell regülasyonunda bozukluk
Otozomal resesif (SUR/KATP mutasyonu)
Otozomal dominant
Hiperinsülinizm/hiperamonemi sendromu
βCell adenomu
Metabolik Hastalıklar
Karbohidrat Metabolizması Bozuklukları
Glikojen depo hastalıkları (tip 0, 1, 3, 6, 9)
Galaktozemi (Galaktoz-1- fosfat üridiltransferaz eksikliği)
Fruktoz intoleransı (Fruktoz-1-fosfat aldolaz eksikliği)
Glikoneogenezis bozuklukları
Piruvat karboksilaz eksikliği
Fosfofenolpiruvat karboksikinas eksikliği
Fruktoz-1,6-bifosfat eksikliği
Yağ Metabolizması Bozuklukları
Yetersiz yağ depoları (SGA, prematürite, malnutrisyon)
Karnitin eksikliği
SYA oksidasyon bozuklukları
Protein Metabolizması Bozuklukları
MSUD (Akça ağaç şurubu kokulu idrar hastalığı)
Metilmalonik asidemi
Tirozinemi
Hormon Eksiklikleri
ACTH / Kortizol
Büyüme hormonu
Diğer Nedenler
İlaçlara bağlı
İnsülin
Oral hipoglisemikler
Glikoneogenezisin baskılanması
Salisilat entoksikasyonu
Alkol zehirlenmesi
Jamaika kusturucu hastalığı
Reye sendromu

Yenidoğan Döneminde Hipoglisemi

Yenidoğan dönemi hipoglisemi ataklarının sık görülmesi, etiyolojik nedenlerin bir çoğunun yenidoğana özgün olması nedeni ile

Tablo 4. Hipogliseminin klinik bulguları

Otonom Sinir Sistemi Bulguları	Nöroglikopeni Bulguları
Terleme	Halsizlik
Acıkma hissi	Baş ağrısı
Parestesi	Baş dönmesi
Titreme	Konsantrasyon bozulması
Anksiyete	Görme bozukluğu, göz kararması
Solukluk	Malnutrisyon
Malnutrisyon	Dumping sendromu
Dumping sendromu	Konuşma güçlüğü
Çarpıntı	Yürüme bozukluğu
Bulantı	Koordinasyon bozulması
	Konvülsiyon
	Koma

Tablo 5. Yenidoğanda hipoglisemi nedenleri(4)

Glikozun Fazla Kullanılması
Hiperinsülinizm
Vücut ısısının düzenlenmesi; SGA, LBW
Aşırı kas aktivitesi; respiratuvar distress send, konvülsiyon, Dokuların yeterince kanlanamaması sonucu anaerobik solunumun arttığı durumlar; hipoksemi (akciğer hastalıkları), hipotansiyon, şok
Beyin glikoz kullanımının arttığı durumlar; konvülsiyon, beyin kanaması, hipoksik-iskemik ataklar, intoksikasyonlar, menenjit, ensefalit,
Glikozun Yeterince Yapılamaması
Gecikmiş beslenme
Glikoz homeostazisinde yer alan hormonların eksikliği (kortizol, büyüme hormonu..)
Glikojenolizis ve glikoneogeneziste yer alan enzim eksiklikleri
Glikoz taşıyıcılarının eksikliği
Hiperinsülinizm (glikojenolizis, glikoneogenezisi ve alternatif enerji kaynaklarının kullanımını baskılar

ayrıca değerlendirilmelidir. Yenidoğanların enerji gereksinimi daha büyük çocuklara ve erişkinlere göre 2-3 kat daha fazladır. Erişkinlerde yemek sonrası glikoz üretimi yaklaşık 2 mg/dl iken yenidoğanlarda üç katı fazladır (2-4). Enerji gereksinimi daha fazla olduğu ve enerji üretiminde yer alan substrat ve enzim sistemlerinin henüz yeterli olmaması hipoglisemiye yatkınlığı artırır.

Yenidoğan döneminde hipoglisemi nedenleri çok farklı değildir (Tablo 5). SGA, LGA, küçük ikiz eşi, VLBW, diyabetik anne çocuğu, doğum sırasında fazla miktarda glikozlu sıvı alan ane çocukları, perinatal sıkıntıda olan bebekler (Apgar <5), hipoksik bebekler (Akciğer hast, kalp hast.) ağır anemili bebekler, orta hat defekti (hipofizer yetmezlik) olan bebekler hipoksi bakımından daha fazla risk altındadırlar (4,34,35).

Kaynaklar

1. Guitter JM, Gorden P. Hypoglycemia. *Endocrinol Metab N Am* 2006;35:753-766.
2. Wolfsdorf JI, Weinstein DA. Hypoglycemia in children. In: Lifshitz F (ed). *Pediatric Endocrinology*. 5th ed. New York: Informa; 2007. p.291-319.
3. Lteif AN, Schwenk WF. Hypoglycemic disorders. *Endocrinol Metab N Am* 1999;28(3):619-646.
4. Cornblath M, Ichord R. Hypoglycemia in the neonate. *Semin Perinatol* 2000;24:136-149.
5. *Metabolism of Carbohydrates, and Formation of Adenosine Triphosphate* In: Guyton AC, Hall JE (eds). *Textbook of medical physiology*. 11th ed. Emedicina forum, Philadelphia: Saunders, 2006.p.829-904.
6. Simpson IA, Appel NM, Hokari M, et al. Blood-brain barrier glucose transporter: effects of hypo- and hyperglycemia revisited. *J Neurochem* 1999; 72(1):238-247.
7. Kumagai AK, Kang YS, Boado RJ, Pardridge WM. Upregulation of blood-brain barrier GLUT1 glucose transporter protein and mRNA in experimental chronic hypoglycemia. *Diabetes* 1995; 44(12):1399-1404.
8. Uehara Y, Nipper V, McCall AL. Chronic insulin hypoglycemia induces GLUT-3 protein in rat brain neurons. *Am Physiol* 1997; 272(4 Pt 1):E716-E719.
9. Randle PJ. Regulatory interactions between lipids and carbohydrates: the glucose fatty acid cycle after 35 years. *Diabetes Metab Rev* 1998; 14(4):263-283.
10. Settergren G, Lindblad B, Persson B. Cerebral blood flow and exchange of oxygen, glucose, ketone bodies, lactate, pyruvate, and amino acids in infants. *Acta Paediatr Scand* 1976; 65:343-353.
11. Hasselbalch SG, Knudsen GM, Jakobsen J, Hageman LP, Holm S, Paulson OB. Blood-brain barrier permeability of glucose and ketone bodies during short-term starvation in humans. *Am J Physiol* 1995; 268(6 Pt 1):E1161-E1166.
12. Shepherd PR, Kahn BB. Glucose transporters and insulin action-implications for insulin resistance and diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1999; 341(4):248-257.
13. Brown GK. Glucose transporters: structure, function and consequences of deficiency. *J Inherit Metab Dis* 2000; 23(3):237-246.
14. McGarry JD, Foster DW. Regulation of hepatic fatty acidoxidation and ketone body production. *Annu Rev Biochem* 1980; 49:395-420.
15. Ruderman NB, Saha AK, Kraegen EW. Minireview: malonyl CoA, AMP-activated protein kinase, and adiposity. *Endocrinology* 2003; 144(12):5166-5171.
16. Murras N, Beck RW, Ruedy KJ, et al. Lack of accuracy of continuous glucose sensors in healthy, nondiabetic children: results of the Diabetes Research in Children Network (Direc-Net) accuracy study. *J Pediatr* 2004; 144(6):770-775.
17. Tse TF, Clutter WE, Shah SD, Cryer PE. Mechanisms of postprandial glucose counter regulation in man. Physiologic roles of glucagon and epinephrine vis-a-vis insulin in the prevention of hypoglycemia late after glucose ingestion. *J Clin Invest* 1983; 72(1):278-286.
18. Tse TF, Clutter WE, Shah SD, Miller JP, Cryer PE. Neuroendocrine responses to glucose ingestion in man. Specificity, temporal relationships, and quantitative aspects. *J Clin Invest* 1983; 72(1):270-277.
19. Landau BR, Wahren J, Chandramouli V, Schumann WC, Ekberg K, Kalhan SC. Contributions of gluconeogenesis to glucose production in the fasted state. *J Clin Invest* 1996; 98(2):378-385.
20. Hellerstein MK, Neese RA, Linfoot P, Christiansen M, Turner S, Letscher A. Hepatic gluconeogenic fluxes and glycogen turnover during fasting in humans. A stable isotope study. *J Clin Invest* 1997; 100(5):1305-1319.
21. Felig P, Pozefsky T, Marliss E, Cahill GF Jr. Alanine: Key role in gluconeogenesis. *Science* 1970; 167(920):1003-1004.
22. Clarke WL. Hypoglycemia. In: Burg (ed). *Current Pediatric Therapy*. 18th ed. Philadelphia: Saunders; 2006.p.
23. Losek JD. Hypoglycemia and the ABC'S (sugar) of pediatric resuscitation. *Ann Emerg Med* 2000;35:43-46.
24. Olpin SE. Implications of impaired ketogenesis in fatty acid oxidation disorders. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2004;70:293-308.
25. Amiel S, Archibald H, Chusney G, Williams A, Gale E. Ketone infusion lowers hormonal responses to hypoglycaemia: evidence for acute cerebral utilisation of a nonglucose fuel. *Clin Sci* 1991; 81:189-194.
26. Siesjo BK. Hypoglycemia brain metabolism and brain damage. *Diabet Metab Rev*. 1988;4:113-144.
27. Auer RN, Olsson Y, Siesjo BK. Hypoglycemic brain injury in the rat. Correlation of density of brain damage with the EEG isoelectric time a quantitative study. *Diabetes* 1984;64:1090-1098.
28. Aynsley A. Glucose the brain and the paediatric endocrinologist *Horm Res* 1996;46:8
29. Kohl THHG, Aynsley A, Tarbit M et al. Neural dysfunction during hypoglycemia. *Arch Dis Child* 1988;63:1353.
30. Lucas A, Morley R, Cole TJ. Adverse neurodevelopmental outcome of moderate neonatal hypoglycemia. *BMJ* 1988;297:1304.
31. Boyle PJ, Kempers SF, O'Connor AM, Nagy RJ. Brain glucose uptake and awareness of hypoglycemia in patients with insulin dependent diabetes mellitus. *N Eng J Med* 1995;333:1726-1731.
32. Boyle PJ, Nagy RJ, O'Connor AM, Kempers SF, Yeo RA, Qualls C. Adaptation in brain glucose uptake following recurrent hypoglycemia. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;91:9352-9356.
33. Aynsley-Green A, Hussain K, Hall J, et al. Practical management of hyperinsulinism in infancy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2000; 82(2):F98-F107.
34. Glaser B, Landau H, Permutt MA. Neonatal hypoglycemia hyperinsulinism. *TEM* 1999;10(2):55-61.
35. Sperling MA, Menon RK. Hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy, recent insights into ATP-Sensitive potassium channels, sulfonyleurea receptors, molecular mechanism and treatment. *Endocrinol Metab N Am* 1999;28(4):695-708.