

## ORIGINAL

# Evaluación del cortisol plasmático durante el test de ayuno en pacientes con síndrome hipoglucémico por hiperinsulinismo endógeno. Experiencia de 15 años

María Eugenia Gullace <sup>a,\*</sup>, María Victoria Ortúño <sup>b</sup>, Teresa Mabel Canteros <sup>c</sup>, Belén Bosco <sup>c</sup>, Cintia Rodríguez <sup>c</sup>, Javier Giunta <sup>c</sup>, Lucas Costa <sup>d</sup>, Andrea Kozak <sup>c</sup>, Valeria de Miguel <sup>c</sup> y Luis Grosembacher <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Unidad de Endocrinología, Hospital Municipal de Agudos «Dr. Leónidas Lucero», Bahía Blanca, Argentina

<sup>b</sup> Servicio de Endocrinología, Hospital Alemán, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

<sup>c</sup> Servicio de Endocrinología, Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

<sup>d</sup> Unidad de Bioestadística, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional del Litoral, Santa Fe, Argentina

Recibido el 25 de junio de 2023; aceptado el 24 de septiembre de 2023

Disponible en Internet el 10 de noviembre de 2023



## PALABRAS CLAVE

Cortisol en  
hipoglucemias;  
Test de ayuno;  
Insulinoma;  
Hipoglucemias  
recurrentes

## Resumen

**Introducción:** El síndrome hipoglucémico por hiperinsulinismo endógeno (SHHE) es una condición clínica poco frecuente.

**Objetivos:** El objetivo primario fue evaluar el cortisol plasmático basal y en la crisis hipoglucémica durante los test de ayuno, y el objetivo secundario, establecer la relación entre cortisol basal y el tiempo de evolución del SHHE.

**Materiales y métodos:** Estudio retrospectivo, observacional y descriptivo que incluyó pacientes adultos con síndrome hipoglucémico con test de ayuno positivo.

**Resultados:** De un total de 21 pacientes, 16 presentaron insulinoma, 1 nesidioblastosis, 2 insulinoma maligno y 2 SHHE sin diagnóstico anatopatológico. El tiempo de síntomas del inicio del cuadro hasta el diagnóstico fue de 2 años (Q1 = 1,5-Q2 = 5,5). La comparación entre la mediana de cortisol basal = 11,8 µg/dl (Q1 = 9-Q3 = 14,1) y la mediana de cortisol durante la crisis hipoglucémica = 11,6 µg/dl (Q1 = 7,8-Q3 = 16,1) no mostró diferencias (Z = -0,08; p > 0,05). No se observó relación significativa entre cortisol basal y cortisol en la crisis hipoglucémica (r = 0,16; p > 0,05). Se halló correlación con tendencia negativa entre la glucemia de la crisis y el cortisol basal (r = -0,53; p = 0,01). Además, cuanto mayor fue el tiempo de evolución del síndrome hipoglucémico, menores fueron los valores de cortisol basal.

**Conclusiones:** Los valores de cortisol se mantienen bajos durante la crisis hipoglucémica, reforzando la hipótesis de la falta de respuesta de esta hormona contrarreguladora en casos de hipoglucemias recurrentes.

© 2023 SEEN y SED. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [meugenagullace@gmail.com](mailto:meugenagullace@gmail.com) (M.E. Gullace).

**KEYWORDS**

Cortisol in hypoglycemia; Fasting test; Insulinoma; Recurrent hypoglycemia

**Evaluation of plasma cortisol during fasting test in patients with endogenous hyperinsulinemic hypoglycemia. Fifteen years experience****Abstract**

**Background:** Endogenous hyperinsulinemic hypoglycemia (EHH) is a rare clinical condition. The aim of this study was to evaluate baseline plasma cortisol concentration and its concentration during hypoglycemic crisis in fasting tests (FT) performed in our center. Secondly, the aim was to establish the relationship between baseline cortisol and the time of evolution of EHH.

**Material and Methods:** A retrospective, observational, descriptive study was carried out which included patients with hypoglycemic disorder with positive FT.

**Results:** Of a total of 21 patients, 16 presented insulinoma, 1 nesidioblastosis, 2 malignant insulinoma and 2 EHH without pathological diagnosis. The time from the onset of symptoms to diagnosis was 2 years (Q1 = 1.5–Q2 = 5.5). The comparison between median baseline cortisol (BC) = 11.8 µg/dl (nmol/l 340.68) (Q1 = 9–Q3 = 14.1) and median cortisol during hypoglycemic episode (HC) = 11.6 µg/dl (nmol/l: 303.44) (Q1 = 7.8–Q3 = 16.1) showed no differences (Z = -0.08; P > .05). When correlating BC with HC, no significant relationship was observed (r = 0.16; P > .05). When correlating the glycemic value in the crisis and the HC, a slight negative trend was found (r = -0.53; P = .01.) In addition, we found that recurrent hypoglycemic disorder is associated with lower baseline cortisol values the longer the time of its evolution.

**Conclusion:** We confirmed that cortisol values remain low during hypoglycemic episodes, reinforcing the hypothesis of lack of response of this counterregulatory hormone in cases of recurrent hypoglycemia.

© 2023 SEEN y SED. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Introducción

El síndrome hipoglucémico por hiperinsulinismo endógeno (SHHE) es una condición clínica producida por un exceso de secreción de insulina. El insulinoma es la causa más común de SHHE, con una incidencia de 1-4 personas por millón en la población general<sup>1</sup>. Otras causas de SHHE incluyen la hiperplasia de células del islote pancreático, la nesidioblastosis<sup>2</sup> y la presencia de anticuerpos contra insulina o el receptor de insulina.

La presencia de síntomas, signos o ambos, asociada a valores de glucemia menores de 55 mg/dl, insulina mayor o igual a 3 µU/ml, péptido C mayor o igual a 0,6 ng/ml, proinsulina de al menos 5,0 pmol/l y beta hydroxibutirato menor o igual a 2,7 mmol/l permite documentar el SHHE, para luego realizar los estudios diagnósticos de localización y, finalmente, confirmar la etiología<sup>3</sup>.

En los episodios de hipoglucemia, las hormonas contrarreguladoras como el cortisol, la hormona de crecimiento (GH), el glucagón, la adrenalina y la noradrenalina presentan un rol esencial para elevar la glucemia al rango normal. Sin embargo, la respuesta fisiológica de dichas hormonas frente a la hipoglucemia aguda y crónica no es la misma. En modelos experimentales donde se administra insulina intravenosa para provocar una hipoglucemia aguda, la recuperación de la hipoglucemia coincide con la respuesta de las hormonas contrarreguladoras y con la mayor producción endógena de glucosa. La menor utilización de glucosa no parece tener un rol esencial. La principal hormona involucrada en este caso es el glucagón, y las catecolaminas no parecen ser importantes en el inicio, pero toman un rol crítico cuando la respuesta

del glucagón es deficiente<sup>4</sup>. Los autores Erturk et al. valoraron la respuesta de ACTH y cortisol en una prueba de hipoglucemia insulínica en 193 pacientes y observaron que la presencia de valores de cortisol por encima de 18 µg/dl fue indicadora de una adecuada respuesta del eje hipotálamo-hipófiso-adrenal<sup>5</sup>.

En los episodios de hipoglucemia recurrente, por el contrario, se observa una disminución en la respuesta de las hormonas contrarreguladoras. Tal como publicaron Davis et al.<sup>6</sup>, Widam<sup>7</sup> y Moheet<sup>8</sup>, provocando dos o más episodios de hipoglucemia en diferentes días en pacientes sanos, observaron una disminución del valor umbral de glucemia requerido para desencadenar una respuesta hormonal contrarreguladora. Este fenómeno también se ha objetivado en estudios clínicos en pacientes con hipoglucemia en otros contextos<sup>9</sup>. En un trabajo que incluyó 112 pacientes con diabetes tipo 2 con hipoglucemia se observó que 23 de ellos (20,5%) presentaron una respuesta de cortisol inadecuada (< 18 µg/dl)<sup>10</sup>. Otro estudio experimental en pacientes con diabetes tipo 1, donde se realizó el clamp hipoglucémico, observó similar respuesta defectuosa de la concentración de cortisol con un descenso del mismo ( $20 \pm 3 \mu\text{g}/\text{dl}$  en euglucemia y  $10 \pm 2 \mu\text{g}/\text{dl}$  en hipoglucemia;  $p < 0,01$ )<sup>11</sup>. En neonatos con hipoglucemia hiperinsulinémica donde se analizaron valores de cortisol frente a la hipoglucemia hubo también una respuesta inadecuada del cortisol frente a la misma<sup>12</sup>. En el caso de los pacientes adultos con SHHE (insulinoma, nesidioblastosis) los estudios son limitados y los resultados, heterogéneos. Hay publicaciones donde se compararon los valores de hormonas contrarreguladoras pre y poscirugía en pacientes con insulinoma mediante la

realización de un clamp hipoglucémico, encontrando que existe una respuesta inicial inadecuada que se normaliza luego del tratamiento quirúrgico<sup>13,14</sup>.

Cuando el episodio de hipoglucemia no ocurre en forma espontánea, la utilización del test de ayuno permite recrear las circunstancias en donde una hipoglucemia sintomática es probable que ocurra. En el Hospital Italiano de Buenos Aires, un centro de referencia a nivel nacional para el estudio y el tratamiento de síndromes hipoglucémicos desde hace 30 años, se realizan un promedio de 5 test de ayuno por año. En estos años de experiencia se ha observado en los pacientes con SHHE una variabilidad en la respuesta del cortisol en la crisis hipoglucémica durante la realización del test de ayuno. Considerando que no se dispone de datos relacionados con esta observación a nivel latinoamericano, se plantea como objetivo primario del presente trabajo evaluar el comportamiento de los valores de cortisol plasmático basal y en la crisis hipoglucémica durante los test de ayuno realizados en nuestro centro en los últimos 15 años, y como objetivo secundario, establecer la relación entre el valor de cortisol basal y el tiempo de evolución del SHHE.

## Materiales y métodos

Se realizó un estudio retrospectivo, observacional, descriptivo y de corte transversal. Se incluyeron todos los pacientes mayores de 15 años derivados por síndrome hipoglucémico, que presentaron test de ayuno positivo (ver anexo 2: Protocolo test de ayuno), en el periodo comprendido entre enero de 2007 y diciembre de 2021. Se excluyeron los pacientes con test de ayuno positivo en los que no se midió el cortisol basal y/o el cortisol durante la crisis hipoglucémica, aquellos con diagnóstico de insuficiencia suprarrenal previamente tratados con glucocorticoides, uso de corticoterapia durante el test de ayuno, y quienes no cumplían los criterios de inclusión. Todos los datos evaluados provienen de bases de datos secundarias del repositorio de datos de la historia clínica electrónica, que contiene toda la información médica de cada paciente del sistema de salud del Hospital Italiano de Buenos Aires.

Se consideraron las siguientes variables a analizar: cortisol sérico, medido por quimioluminiscencia (rango de referencia: 5-25 µg/dl), al inicio del test de ayuno y durante la crisis hipoglucémica, y el tiempo de evolución del SHHE en años.

El análisis estadístico se llevó a cabo con el software SPSS v.19.0. Las variables cuantitativas se describen con medianas con sus respectivos rangos intercuartiles. Las variables cualitativas se describen con sus frecuencias absolutas. Se realizaron test de comparación de medianas y test de correlación lineal. Valores de p menores a 0,05 fueron considerados estadísticamente significativos.

## Consideraciones éticas

Este trabajo fue realizado en conformidad con los principios éticos acordes a las normas de investigación en salud humana a nivel nacional e internacional. El protocolo fue aprobado por el Comité de Ética de Protocolos de Investigación institucional.

## Resultados

Sobre un total de 27 pacientes, 6 fueron excluidos por el uso de corticoterapia durante el test de ayuno y 21 pacientes formaron la muestra final analizada. Catorce fueron mujeres, la mediana de edad fue de 39 años (Q1 = 32; Q3 = 50), 16 tuvieron diagnóstico definitivo de insulínoma, 1 nesidioblastosis, 2 insulínoma maligno y 2 con test de ayuno positivo sin diagnóstico etiológico. Dado que no se cuenta con la posibilidad de realizar la determinación de sulfonilureas en sangre u orina en nuestro centro ni en el país, este dato no pudo ser recabado.

La mediana del índice de masa corporal (IMC) fue de 27 kg/m<sup>2</sup> (Q1 = 23,5-Q3 = 30,7). La mediana de duración del test de ayuno fue de 7 horas (Q1 = 3,5-Q3 = 28) y el tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico fue de 2 años (Q1 = 1,2-Q3 = 5,5). El cortisol basal fue de 11,8 µg/dl (340,68 nmol/l) y el cortisol durante la crisis hipoglucémica fue de 11,6 µg/dl (303,44 nmol/l); la comparación entre ambas muestras dependientes no mostró diferencias ( $Z = -0,08$ ;  $p > 0,05$ ). No se observó una correlación significativa entre el cortisol basal y el cortisol durante la crisis hipoglucémica ( $r = 0,16$ ;  $p > 0,05$ ) (ver anexo 1: fig. 1). Se halló una correlación negativa entre el valor de glucemia en la crisis (mediana 39 mg/dl; Q1 = 34-Q3 = 42,5) y el cortisol durante la crisis hipoglucémica ( $r = -0,53$ ;  $p = 0,01$ ) (ver anexo 1: fig. 2 y tabla 1).

Se observó una correlación negativa entre el tiempo transcurrido desde el diagnóstico y el cortisol basal ( $n = 17$ ;  $r = -0,54$ ;  $p = 0,025$ ) (ver anexo 1: fig. 3). Dicha correlación no se halló ni con el cortisol ( $r = -0,19$ ;  $p > 0,05$ ) ni con la glucemia en la crisis hipoglucémica ( $r = 0,21$ ;  $p > 0,05$ ). No se encontró relación entre la edad de los pacientes y el valor de cortisol basal y del cortisol durante la crisis hipoglucémica ( $r = 0,07$ ;  $p > 0,05$  y  $r = -0,03$ ;  $p > 0,05$ ). Tampoco se halló correlación entre el cortisol basal y el IMC, ni entre el tiempo transcurrido desde el diagnóstico y el IMC.

## Discusión

Se han observado defectos en el umbral de respuesta de las hormonas contrarreguladoras en pacientes con SHHE, sin poder hasta el día de hoy determinar el mecanismo causal. En estudios que evaluaron el efecto de las hipoglucemias reiteradas en personas sanas se planteó que existe un defecto en la secreción de cortisol, tal como publicaron Davis et al.<sup>15</sup> y Widom y Simonson<sup>7</sup>. Este último, asimismo, determinó que los valores de glucemia necesarios para estimular la secreción de hormonas contrarreguladoras eran cada vez más bajos ante estímulos repetidos.

En el presente estudio se evaluó la cortisolemia durante un test de ayuno en personas con SHHE, encontrando valores de cortisol que no se elevaron como se esperaría en respuesta a una crisis hipoglucémica. En concordancia con nuestros hallazgos, otros reportes de casos con insulínomas mencionan que podrían presentar falta de respuesta sintomática a la hipoglucemia (*hypoglycemia unawareness* en inglés) y disminución en la respuesta de hormonas contrarreguladoras, similar a lo observado en hipoglucemias de pacientes con diabetes mellitus en insulinoterapia<sup>13,16,17</sup>. También Mitrakou et al.<sup>18</sup> observaron

que en episodios espontáneos y repetidos de hipoglucemia de seis pacientes con insulinoma se redujo la respuesta de hormonas contrarreguladoras como lo previamente reportado, pero además disminuían los síntomas neurogénicos y neuroglucopénicos<sup>19</sup>.

Por el contrario, Vella et al.<sup>20</sup>, en un estudio que incluyó 65 pacientes con insulinoma, 8 con NIPHS (*noninsulinoma pancreatogenous hypoglycemia syndrome* [síndrome de hipoglucemia pancreatógena no-insulinoma]) vs. 23 controles durante un test de ayuno de 72 horas, concluyeron que los pacientes con insulinoma tenían valores de cortisol significativamente mayores que los controles en hipoglucemia (lo contrario a nuestro hallazgo). Sin embargo, los controles nunca llegaron a valores de hipoglucemia como para hacer una adecuada comparación (el menor valor de glucemia fue 63 mg/dl).

En el presente estudio no se hallaron diferencias significativas al comparar las muestras dependientes entre el cortisol basal y el cortisol en la crisis hipoglucémica (ver anexo 1: fig. 1), es decir, no se observó aumento del cortisol durante el evento de hipoglucemia. Tampoco se halló relación significativa al hacer la correlación. Esto reforzaría la idea de la falta de respuesta contrarreguladora del cortisol ante valores bajos de glucemia en personas con síndrome hipoglucémico hiperinsulinémico recurrente. Se pueden inferir similares resultados en pacientes con insulinoma en estudios previos, aunque no se reportó el análisis estadístico de esos resultados en todos ellos<sup>13,18</sup>, salvo Simonson et al., quienes lo describieron en pacientes con diabetes mellitus tipo 1<sup>11</sup>.

Al correlacionar los valores de glucemia en la crisis hipoglucémica y el cortisol durante la hipoglucemia se manifestó una tendencia negativa: a menores valores de glucemia, mayores valores de cortisol, situación que sí se esperaría ver en una respuesta fisiológica normal (ver anexo 1: fig. 2). En nuestro estudio no se encontró relación entre la edad de los pacientes y el valor de cortisol basal y del cortisol durante la crisis hipoglucémica. Este dato no fue reportado previamente en otros estudios.

Por otro lado, se halló una correlación negativa entre el tiempo de evolución de los síntomas hasta el diagnóstico de insulinoma y el cortisol basal (ver anexo 1: fig. 3), lo que podría traducirse en una adaptación crónica a una menor respuesta del sistema contrarregulador por el estado de hipoglucemia recurrente. En otros estudios publicados a la fecha no se describió la correlación del tiempo de evolución de los síntomas hasta el diagnóstico de insulinoma<sup>13,18</sup>, por lo que nuestro estudio es el primero en considerar la correlación entre ambas variables.

Tanto Vea et al.<sup>21</sup> como Maran et al.<sup>22</sup>, Davis y Shammom<sup>13</sup> y Mitrakou et al.<sup>18</sup> estudiaron a los pacientes antes de la cirugía de resección del insulinoma y luego de la misma: 9 semanas, 3, 5 y 6 meses, respectivamente, evidenciando una mejoría de los valores de hormonas contrarreguladoras en el posquirúrgico, logrando valores similares a los de personas normales. Dado que este es un trabajo retrospectivo y no disponemos de esos datos, sería interesante para el futuro poder analizar nuestros resultados luego de la cirugía. Sin embargo, se debe tener en cuenta que para poder valorar la recuperación de respuesta del cortisol en estos casos no sería factible repetir un test de ayuno como al diagnóstico, sino que se debería estudiar mediante un

clamp hipoglucémico, como se reportó en los estudios antes mencionados<sup>13,18,21,22</sup>.

Se hipotetiza que la respuesta disminuida de las hormonas contrarreguladoras frente a la hipoglucemia recurrente puede ser por varias razones. Un artículo postula que existiría una adaptación del sistema nervioso central a la presencia de hipoglucemia recurrente, evaluado *in vivo* en ratas, con implantes de insulinoma antes y después de su excisión<sup>23</sup>. En caso de pacientes con diabetes, se ha propuesto que puede deberse a efectos paracrinos a nivel del islote pancreático en el caso del glucagón<sup>24</sup>, o debido a una neuropatía autonómica subclínica en el caso de la epinefrina<sup>19</sup>.

Rizza et al.<sup>25</sup> publicaron que pacientes con insulinoma presentan hiperinsulinemia asociada a disminución de la producción y utilización de glucosa, predominando la disminución de gluconeogénesis hepática comparado con personas sanas, por un posible efecto hepático directo de la insulina. Lo que no queda claro es si estos efectos son debido a la hiperinsulinemia en sí misma, tal cual plantean Rizza et al.<sup>25</sup>, y también Davis y Shammom<sup>13</sup>, o si también es secundario a defectos en la liberación de otras hormonas contrarreguladoras (por ejemplo, cortisol).

Por otro lado, se atribuye la disminución de la respuesta contrarreguladora a una posible insuficiencia suprarrenal (ISR). Kaffel et al.<sup>17</sup>, en su reporte de caso, postulan que un paciente con insulinoma presentaba un hipopituitarismo reversible, secundario al insulinoma. Existen estudios que hipotetizan que la exposición repetida a episodios de hipoglucemia hiperinsulinémica podrían generar una ISR secundaria por atenuación del eje hipotálamo-hipófiso-adrenal<sup>26,27</sup>. Solo un paciente en nuestro estudio fue sometido a un test de estímulo con tetracosáctida sintética (Synacthen<sup>®</sup>) previo a la cirugía, el cual resultó en un cortisol dentro de valores normales pre y postestímulo. Si bien el test de estímulo no forma parte del estudio previo a un insulinoma si no se sospecha ISR, sería interesante considerarlo para futuros estudios que evalúen la respuesta del cortisol en estos casos.

En conclusión, el presente trabajo confirma que los valores de cortisol se mantienen inadecuadamente bajos durante la crisis hipoglucémica, reforzando la hipótesis de la falta de respuesta de esta hormona contrarreguladora en los casos de hipoglucemia recurrente. Además, se encontró que este mismo estado de hipoglucemia recurrente, de manera prolongada, se asocia con valores de cortisol basal más bajos cuanto mayor es el tiempo de evolución del SHHE. Consideramos que dada la baja prevalencia de esta patología, resulta sumamente valioso tener estos resultados en Latinoamérica.

## Hallazgos principales

- El tiempo de evolución de síntomas hasta el diagnóstico fue de 2 años.
- La comparación entre cortisol basal y cortisol durante la crisis no mostró diferencias.
- No se observó una relación significativa entre el cortisol basal y el cortisol en la crisis hipoglucémica.
- Se halló una correlación con tendencia negativa entre la glucemia en la crisis y el cortisol basal.

- A mayor tiempo de evolución del síndrome hipoglucémico, menores fueron los valores de cortisol basal.

## Financiación

La presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

## Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en [doi:10.1016/j.endinu.2023.09.004](https://doi.org/10.1016/j.endinu.2023.09.004).

## Bibliografía

1. Okabayashi T, Shima Y, Sumiyoshi T, Kozuki A, Ito S, Ogawa Y, et al. Diagnosis and management of insulinoma. *World J Gastroenterol.* 2013;19:829-37, <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v19.i6.829>.
2. Jabri AL, Bayard C. Nesidioblastosis associated with hyperinsulinemic hypoglycemia in adults: Review of the literature. *Eur J Intern Med.* 2004;15:407-10, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejim.2004.06.012>.
3. Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB, Heller SR, Montori VM, Sequist ER, et al. Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:709-28, <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2008-1410>.
4. Bolli GB, Fanelli CG. Physiology of glucose counterregulation to hypoglycemia. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1999;28:467-93, [http://dx.doi.org/10.1016/s0889-8529\(05\)70083-9](http://dx.doi.org/10.1016/s0889-8529(05)70083-9).
5. Erturk E, Jaffe CA, Barkan AL. Evaluation of the integrity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis by insulin hypoglycemia test. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:2350-4, <http://dx.doi.org/10.1210/jcem.83.7.4980>.
6. Davis SN, Mann S, Galassetti P, Neill RA, Tate D, Ertl AC, et al. Effects of differing durations of antecedent hypoglycemia on counterregulatory responses to subsequent hypoglycemia in normal humans. *Diabetes.* 2000;49:1897-903, <http://dx.doi.org/10.2337/diabetes.49.11.1897>.
7. Widom B, Simonson DC. Intermittent hypoglycemia impairs glucose counterregulation. *Diabetes.* 1992;41:1597-602, <http://dx.doi.org/10.2337/diab.41.12.1597>.
8. Moheet A, Kumar A, Eberly LE, Kim J, Roberts R, Sequist ER. Hypoglycemia-associated autonomic failure in healthy humans: Comparison of two vs three periods of hypoglycemia on hypoglycemia-induced counterregulatory and symptom response 5 days later. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99:664-70, <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2013-3493>.
9. Cryer PE, Davis SN, Shamoon H. Hypoglycemia in diabetes. *Diabetes Care.* 2003;26:1902-12, <http://dx.doi.org/10.2337/diacare.26.6.1902>.
10. Rhyu YA, Jang JY, Park S, An JH, Kim DL, Kim SK, et al. Impaired cortisol and growth hormone counterregulatory responses among severe hypoglycemic patients with type 2 diabetes mellitus. *Endocrinol Metab (Seoul).* 2019;34:187-94, <http://dx.doi.org/10.3803/EnM.2019342.187>.
11. Simonson DC, Tamborlane WV, DeFronzo RA, Sherwin RS. Intensive insulin therapy reduces counterregulatory hormone responses to hypoglycemia in patients with type I diabetes. *Ann Intern Med.* 1985;103:184-90, <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-103-2-184>.
12. Hussain K, Hindmarsh P, Aynsley-Green A. Neonates with symptomatic hyperinsulinemic hypoglycemia generate inappropriately low serum cortisol counterregulatory hormonal responses. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:4342-7, <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2003-030135>.
13. Davis MR, Shamoon H. Deficient counterregulatory hormone responses during hypoglycemia in a patient with insulinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991;72:788-92, <http://dx.doi.org/10.1210/jcem-72-4-788>.
14. Mitrakou A, Fanelli C, Veneman T, Perriello G, Calderone S, Platanisiotis D, et al. Reversibility of unawareness of hypoglycemia in patients with insulinomas. *N Engl J Med.* 1993;329:834-9, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199309163291203>.
15. Davis MR, Shamoon H. Counterregulatory adaptation to recurrent hypoglycemia in normal humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991;73:995-1001, <http://dx.doi.org/10.1210/jcem-73-5-995>.
16. Amiel SA, Sherwin RS, Simonson DC, Tamborlane WV. Effect of intensive insulin therapy on glycemic thresholds for counterregulatory hormone release. *Diabetes.* 1988;37:901-7, <http://dx.doi.org/10.2337/diab.37.7.901>.
17. Kaffel N, Chakroun E, Dammak M, Mnif M, Smaoui M, Charfi N, et al. Inhibition paradoxale de la réponse somatotrope et corticotrope à l'hypoglycémie par hyperinsulinisme endogène: à propos d'une observation. *Ann Endocrinol.* 2007;68:204-7. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0003426607000650>
18. Mitrakou A, Fanelli C, Veneman T, Perriello G, Calderone S, Platanisiotis D, et al. Reversibility of unawareness of hypoglycemia in patients with insulinomas. *N Eng J Med.* 1993;329:834-9, <http://dx.doi.org/10.1056/nejm199309163291203>.
19. White NH, Gingerich RL, Levandoski LA, Cryer PE, Santiago JV. Plasma pancreatic polypeptide response to insulin-induced hypoglycemia as a marker for defective glucose counterregulation in insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes.* 1985;34:870-5, <http://dx.doi.org/10.2337/diabetes.34.9.870>.
20. Vella A, Service FJ, O'Brien PC. Glucose counterregulatory hormones in the 72-hour fast. *Endocr Pract.* 2003;9:115-8, <http://dx.doi.org/10.4158/EP.9.2.115>.
21. Vea H, Jorde R, Sager G, Vaaler S, Sundsfjord J, Revhaug A. Pre- and postoperative glucose levels for eliciting hypoglycaemic responses in a patient with insulinoma. *Diabet Med.* 1992;9:950-3, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1464-5491.1992.tb01738.x>.
22. Maran A, Taylor J, Macdonald IA, Amiel SA. Evidence for reversibility of defective counterregulation in a patient with insulinoma. *Diabet Med.* 1992;9:765-8, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1464-5491.1992.tb01889.x>.
23. McCall AL, Fixman LB, Fleming N, Tornheim K, Chick W, Ruderman NB. Chronic hypoglycemia increases brain glucose transport. *Am J Physiol.* 1986;251 4 Pt 1:E442-7, <http://dx.doi.org/10.1152/ajpendo.1986.251.4.E442>.
24. Asplin CM, Paquette TL, Palmer JP. In vivo inhibition of glucagon secretion by paracrine beta cell activity in man. *J Clin Invest.* 1981;68:314-8, <http://dx.doi.org/10.1172/jci110251>.
25. Rizza RA, Haymond MW, Verdonk CA, Mandarino LJ, Miles JM, Service FJ, et al. Pathogenesis of hypoglycemia in insulinoma patients: Suppression of hepatic glucose production by insulin. *Diabetes.* 1981;30:377-81, <http://dx.doi.org/10.2337/diabetes.30.5.377>.
26. Mathur S, Boparai J, Mediwalla SN, Garcia JM, Cunningham GR, Marcelli M, et al. Reversible adrenal insufficiency in three patients with post-Roux-en-Y

- gastric bypass noninsulinoma pancreaticogenous hypoglycemia syndrome. *J Investig Med High Impact Case Rep.* 2014;2, <http://dx.doi.org/10.1177/2324709614526992>, 2324709614526992.
27. Chang YH, Hsieh MC, Hsin SC, Shin SJ, Lin KD. Insulinoma-associated transient hypothalamus-pituitary-adrenal axis impairment and amelioration by steroid therapy and surgical intervention: A case report. *Kaohsiung J Med Sci.* 2007;23:526–30, [http://dx.doi.org/10.1016/S1607-551X\(08\)70011-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1607-551X(08)70011-1).