

## FAKTOR PREDIKTIF PROGNOSIS PASIEN DENGAN ENSEFALOPATI HIPOGLIKEMIA

Debby Cinthya D Valentina,<sup>1</sup> Rama Agung Prakasa,<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung, Bandar Lampung

### ABSTRAK

#### Korespondensi:

Debby Cinthya Damiri  
Valentina

#### Email author:

debbycinthya048@gmail.com

#### Riwayat Artikel

Diterima: 20 Maret 2021  
Selesai revisi: 1 Juli 2021

#### DOI :

10.53366/jimki.v9i1.351

**Pendahuluan:** Hipoglikemia berat dapat menyebabkan kerusakan pada otak sehingga terjadi keadaan koma yang menetap. Kondisi ini disebut sebagai ensefalopati hipoglikemia (EH). Ensefalopati hipoglikemia memiliki luaran klinis yang variatif, sehingga dibutuhkan nilai prediktif dari pemeriksaan fisik dan penunjang untuk menentukan prognosis dari penyakit tersebut.

**Metode:** Metode yang digunakan dalam tinjauan pustaka ini adalah pencarian literatur menggunakan kriteria inklusi dan eksklusi. Kemudian dilakukan analisis, sintesis dan rangkum dalam tinjauan pustaka ini.

**Pembahasan:** Ensefalopati hipoglikemia ditegakkan berdasarkan temuan klinis berupa keadaan stupor atau koma yang bertahan  $\geq 24$  jam walaupun telah dilakukan tatalaksana terhadap hipoglikemia. Riwayat penyakit sebelumnya harus digali seperti riwayat hipotensi, hipertensi, asidosis, intoksikasi obat, maupun infeksi. Penegakkan diagnosis EH harus dilakukan secara tepat dengan menyingkirkan kemungkinan diagnosis banding lain melalui pemeriksaan penunjang laboratorium dan radiologi. Pemeriksaan radiologi berupa MRI serebral dapat menunjukkan adanya lesi hiperintens simetris pada korteks serebri, hipokampus, kapsula interna, amigdala, atau ganglia basalis. Luasnya bagian otak yang terkena tidak secara signifikan berpengaruh terhadap luaran klinis pasien, sehingga diperlukan faktor prediktif lain untuk menentukan prognosis penyakit. Faktor prediktif yang dapat membantu dalam menentukan prognosis dari penyakit EH adalah suhu tubuh, durasi hipoglikemia, konsentrasi glukosa darah, dan kadar asam laktat.

**Simpulan:** Riwayat penyakit dan gejala klinis bersama dengan pemeriksaan laboratorium dan radiologi perlu dilakukan secara tepat untuk menegakkan diagnosis EH dan menyingkirkan diagnosis lain. Selain itu, pemeriksaan faktor prediktif dapat dilakukan untuk menentukan prognosis penyakit dari EH.

**Kata kunci:** Ensefalopati Hipoglikemia, Faktor Prediktif, Prognosis

## THE PROGNOSIS PREDICTIVE FACTORS OF PATIENTS WITH HYPOGLYCEMIA ENCEPHALOPATHY

### ABSTRACT

**Background:** Severe hypoglycemia can cause damage to the brain resulting in a permanent coma. This condition is called hypoglycemic encephalopathy (HE). Hypoglycemic encephalopathy has various clinical outcomes, so several predictive values of physical examination as well as laboratory and radiologic investigations are needed to determine the prognosis of the disease.

**Methods:** The method used in this literature review was by literature searches using inclusion and exclusion criteria. Then the steps of analyzing, synthesizing and summarizing were conducted in this literature review.

**Discussion:** Hypoglycemic encephalopathy is diagnosed based on clinical findings in the state of stupor or coma which last  $\geq 24$  hours despite the management of hypoglycemia. A history of previous illnesses must be explored such as the history of hypotension, hypertension, acidosis, drug intoxication, or infection. The diagnosis of HE must be done precisely by eliminating the possibility of other differential diagnosis through laboratory and radiological investigations. Radiological examination of cerebral MRI can show symmetrical hyperintense lesions in cerebral cortex, hippocampus, internal capsule, amygdala, or basal ganglia. The extent of the affected part of the brain is not significantly correlated to the patient's clinical outcome, so other predictive factors are needed to determine the prognosis of the disease. Predictive factors that can help in determining the prognosis of HE are body temperature, duration of hypoglycemia, blood glucose concentration, and lactic acid levels.

**Conclusion:** History of illness and clinical symptoms along with laboratory and radiological examinations need to be carried out appropriately to diagnose HE and rule out other diagnoses. Thus, examination of predictive factors can be done to determine the prognosis of HE.

**Keywords:** Hypoglycemic Encephalopathy, Predictive Factors, Prognosis

## 1. PENDAHULUAN

Hipoglikemia merupakan keadaan rendahnya konsentrasi glukosa plasma yaitu kurang dari 70 mg/dL (3,9 mmol/L)<sup>[1,2]</sup>. Kondisi ini paling sering ditemukan pada pasien diabetes melitus (DM) yang sedang menjalani pengobatan farmakologis. Namun beberapa kondisi lain seperti konsumsi alkohol, defisiensi kortisol, kegagalan organ (hepar, jantung, dan renal) serta malnutrisi juga dapat menyebabkan hipoglikemia<sup>[3]</sup>. Kejadian hipoglikemia ditemukan lebih tinggi pada DM tipe 1. Sebanyak 91,7% kasus memiliki setidaknya satu kasus hipoglikemia pada *follow up* selama 4 minggu. Angka tersebut lebih tinggi dibandingkan pada DM tipe 2 pada studi yang sama, yaitu 61,8%<sup>[4]</sup>.

Hipoglikemia berat dan/atau berkepanjangan (*prolonged hypoglycemia*) dapat menyebabkan munculnya gejala neurologis berupa kejang, defisit neurologis fokal, stupor, bahkan koma. Keadaan koma yang menetap akibat hipoglikemia dapat menyebabkan ensefalopati hipoglikemia (EH)<sup>[5]</sup>.

Ensefalopati hipoglikemia memiliki luaran klinis yang buruk<sup>[6]</sup>. Gejala yang ditimbulkan EH bervariasi dari gejala reversibel hingga kerusakan otak irreversibel yang menyebabkan pasien berada dalam keadaan koma persisten<sup>[7]</sup>. Alat diagnostik radiografi seperti *magnetic resonance imaging* (MRI) dapat melihat perubahan pada otak akibat EH

yang terjadi pada kapsula interna dan substansia alba hemisfer otak<sup>[8]</sup>.

Sebuah penelitian retrospektif terhadap 49 pasien EH yang dirawat di ICU didapatkan bahwa prognosis lebih baik ditemukan pada pasien dengan nilai *modified Rankin Scale* (mRS) rendah (0-3) sebelum pasien masuk ICU dan temuan awal normal pada pencitraan otak dengan MRI<sup>[5]</sup>. Penelitian retrospektif lain yang melibatkan subjek penelitian yang lebih besar, yaitu sebanyak 165 pasien, didapatkan hasil bahwa durasi hipoglikemia kurang dari <48 jam memiliki prognosis yang lebih baik<sup>[9]</sup>. Beberapa faktor seperti sulitnya menentukan jarak waktu saat pasien mengalami hipoglikemia hingga pasien mendapatkan tatalaksana dan terbatasnya penggunaan modalitas diagnostik dengan MRI menjadi alasan untuk dapat membuat nilai prediksi dari hasil pemeriksaan fisik dan pemeriksaan penunjang lain untuk menentukan perkembangan perjalanan penyakit<sup>[5,6,8]</sup>.

## 2. METODE

Studi tinjauan pustaka ini disusun berdasarkan analisis dan sintesis dari berbagai sumber referensi. Pencarian sumber menggunakan kata kunci "*hypoglycemia encephalopathy*", "*severe hypoglycemia*", "*prognosis*" dan "*predictive factor*". Berdasarkan sumber referensi yang didapatkan, literatur yang dipilih adalah literatur yang berkaitan dengan topik dan sudah dipastikan relevansinya. Referensi didapatkan dari

sumber publikasi global dan dapat diakses melalui Google Scholar dan International Library of Medicine (Pubmed). Selanjutnya dari referensi yang terkumpul dikakukan analisis dan sintesis untuk membuat tinjauan pustaka ini.

### 3. PEMBAHASAN

Hipoglikemia terjadi akibat menurunnya konsentrasi glukosa plasma karena abnormalitas pada mekanisme homeostasis glukosa. Kondisi ini memicu timbulnya gejala seperti penurunan status mental dan stimulasi sistem saraf simpatis.<sup>[3]</sup> Nilai konsentrasi glukosa plasma yang rendah yang berhubungan dengan timbulnya gejala sangat bervariasi, namun umumnya gejala muncul pada konsentrasi glukosa <50 mg/dL (2,8 mmol/L)<sup>[3,10]</sup>.

Gejala hipoglikemia dibagi menjadi gejala otonom dan neuroglukopenia. Gejala otonom terjadi pada konsentrasi glukosa plasma <60 mg/dL (3,3 mmol/L), sedangkan gejala neuroglukopenia terjadi pada konsentrasi glukosa plasma ≤50 mg/dL (2,8 mmol/L). Gejala otonom kemudian dibagi menjadi gejala adrenergik berupa palpitasi, takikardi, ansietas, tremor; dan gejala kolinergik berupa berkeringat, mual, dan lapar. Gejala neuroglukopenia berupa kelemahan, gangguan perilaku, gangguan penglihatan, kebingungan, disartria, pusing, amnesia, letargi, kejang, hilang kesadaran, dan koma. Kematian otak dapat terjadi ketika hipoglikemia terjadi dalam waktu yang lama. Gejala-gejala tersebut sugestif ke arah hipoglikemia, namun non spesifik.<sup>[11]</sup> Pendekatan diagnosis hipoglikemia dapat dilakukan dengan *Whipple's Triad* yang terdiri dari keluhan yang berhubungan dengan hipoglikemia, kadar glukosa plasma yang rendah dari hasil pemeriksaan yang akurat, dan perbaikan kondisi setelah konsentrasi gula darah kembali normal<sup>[12]</sup>.

*American Diabetes Association* (ADA) membagi hipoglikemia menjadi lima klasifikasi, yaitu *severe hypoglycemia*; *documented symptomatic hypoglycemia*; *asymptomatic hypoglycemia*; *probable symptomatic hypoglycemia*; dan *relative hypoglycemia*. *Severe hypoglycemia* merupakan keadaan rendahnya

koncentrasi glukosa plasma dan membutuhkan bantuan orang lain untuk pemberian karbohidrat, glukagon, dan tindakan resusitasi lain<sup>[1,12,13]</sup>. Kondisi hipoglikemia berat berhubungan dengan tingkat mortalitas 3,4 kali lebih tinggi dibandingkan pada individu dengan DM tipe 1 dan 2 yang mengalami hipoglikemia ringan atau tidak pernah mengalami hipoglikemia. Selain itu, komplikasi lain yang dapat muncul berupa penurunan fungsi kognitif pada berbagai tingkatan usia, peningkatan risiko kejadian makrovaskular, dan penurunan kualitas hidup hingga defisit neurologis persisten yang bermanifestasi sebagai ensefalopati<sup>[7,13,14]</sup>.

Konsentrasi glukosa pada serum memiliki korelasi dengan konsentrasi glukosa di jaringan otak. Transportasi glukosa ke sel neuron terganggu saat konsentrasi glukosa darah berada di bawah 2 mmol/L (~36 mg/dL) menyebabkan konsentrasi glukosa otak dapat mendekati nol<sup>[13]</sup>. Gangguan akut terhadap pasokan glukosa ke otak dapat menyebabkan kegagalan fungsi dari otak dan lebih lanjut menyebabkan koma dan kematian. Hipoglikemia berat dapat memperberat gangguan neurokognitif pada pasien dengan diabetes. Pada studi otopsi model hewan dan manusia, kematian akibat hipoglikemia berat menunjukkan bahwa lapisan superfisial korteks serebral, hipokampus, dan nukleus kaudatus dilaporkan terpengaruh<sup>[15]</sup>.

Oksidasi glukosa merupakan sumber energi utama sistem saraf. Energi akan dilepaskan setelah oksidasi glukosa disimpan dalam *adenosine triphosphate* (ATP) dan kreatin fosfat. Energi kemudian akan dilepaskan saat dibutuhkan. Saat kadar glukosa darah rendah, jumlah energi di jaringan otak akan ikut berkurang dan menyebabkan kelainan metabolisme energi otak yang memicu disfungsi otak yang parah. Keton digunakan sebagai cadangan energi selama waktu yang singkat pada fase awal hipoglikemia, namun jaringan otak tetap sangat bergantung pada pasokan glukosa darah. Hal yang selanjutnya terjadi adalah kematian neuron diikuti perubahan isoelektrik pada pemeriksaan elektroensefalografi (EEG). Gejala klinis muncul seiring dengan penurunan kadar ATP. Perubahan yang terlihat pada HE

yaitu denaturasi dan nekrosis neuron yang luas akibat kurangnya energi diikuti oleh infiltrasi sel glia<sup>[14,16]</sup>.

Penurunan glukosa juga menyebabkan pelepasan asam amino eksitatori secara masif. Hal tersebut akan menyebabkan edema sitotoksik yang mempengaruhi sel neuron dan sel glial. Edema eksitotoksik menyebar melalui sel neuro-glial dan jalur *transaxonal* atau *trans-synaptic* sepanjang traktus substansia alba. Ketika edema eksitotoksik menyebar secara difus ke hemisfer substansia alba, kerusakan neuron irreversibel terjadi, terutama di korteks serebral dan basal ganglia<sup>[8]</sup>.

Korteks serebri, hipokampus, serebelum, nukleus kaudatus, dan bagian pallidum otak membutuhkan konsumsi energi yang lebih tinggi. Bagian-bagian otak tersebut sangat sensitif dengan kadar glukosa darah yang rendah dan rentan mengalami kerusakan dibandingkan bagian-bagian lain, seperti thalamus, hipotalamus, batang otak dan nuklei nervus kranialis<sup>[16]</sup>.

Hal lain yang dapat terjadi yaitu peningkatan aliran darah pada beberapa bagian otak untuk menjaga pasokan glukosa pada bagian otak yang paling membutuhkan selama fase akut hipoglikemia. Hal tersebut merupakan respon adaptif otak terhadap hipoglikemia berulang yang selanjutnya dapat menyebabkan perubahan permanen pada aliran darah beberapa bagian otak. Proses ini kemudian dapat menyebabkan hilangnya autoregulasi suplai darah yang meningkatkan risiko iskemia serebral lokalisata selama episode hipoglikemia<sup>[17]</sup>.

Faktor risiko yang memperberat EH adalah durasi rendahnya konsentrasi glukosa darah. Semakin rendah dan semakin lama hipoglikemia yang diderita pasien akan semakin meningkatkan kejadian EH. Ensefalopati hipoglikemia berturut-turut paling banyak dijumpai pada pasien yang mengonsumsi obat hipoglikemia yang berlebihan, penyakit gastrointestinal dan penyalahgunaan alkohol. Usia tua dan riwayat penyakit psikologis (demensia, depresi, dan insomnia) juga dikatakan berpengaruh<sup>[7,9]</sup>.

Ensefalopati hipoglikemia pada beberapa penelitian ditegaskan

berdasarkan temuan klinis berupa penurunan status mental stupor atau koma dan bertahan  $\geq 24$  jam walaupun telah dilakukan terapi terhadap hipoglikemia<sup>[6,17]</sup>. Riwayat penyakit dahulu pasien harus digali apakah pasien memiliki riwayat hipotensi, hipertensi, asidosis, intoksikasi obat, maupun infeksi. Seiring perkembangan penyakit, gejala yang muncul pada pasien dengan EH berupa gejala neurologis fokal, termasuk di dalamnya hemiplegia, hemianopsia, afasia, dan kejang<sup>[16]</sup>.

Penegakan diagnosis EH harus dilakukan secara tepat dan dapat menyingkirkan kemungkinan penyebab ensefalopati metabolik lain yang ditemukan pada gangguan elektrolit, uremia, gagal hepar, gangguan vitamin, dan dehidrasi<sup>[18]</sup>. Pemeriksaan analisis gas darah digunakan untuk mengevaluasi fungsi respirasi, kardiovaskular, dan metabolik<sup>[19]</sup>.

Pemeriksaan darah lengkap dan biokimia darah dapat membantu menyingkirkan diagnosis banding ensefalopati. Anemia, leukositosis, leukopenia, trombositosis, trombositopenia dan peningkatan laju endap darah (LED) mengarah kepada penyebab infeksi atau autoimun. Hal ini dapat ditemukan pada kasus anemia, tiroiditis, sindrom nefrotik, penyakit jantung atau keganasan. Pemeriksaan biokimia darah berupa glukosa; fungsi ginjal (urea, kreatinin, dan asam urat); fungsi hepar (bilirubin, *aspartate aminotransferase*, *alanine aminotransferase*, *gamma-glutamyl transpeptidase*, *lactate dehydrogenase*, dan kreatin fosfat); serta kadar elektrolit darah (natrium, kalium, magnesium, dan kalsium)<sup>[19]</sup>. Temuan laboratorium yang paling penting pada HE adalah penurunan kadar glukosa darah<sup>[9]</sup>.

Belum ada korelasi yang jelas antara perubahan EEG, kadar glukosa, dan tingkat kesadaran. Pada hipoglikemia berat dapat diikuti dengan aktivitas theta yang difus pada pasien yang tidak sadar. Peningkatan aktivitas theta dan delta pada hipoglikemia ringan dengan kadar glukosa 50-60 mg/dL mencapai topografi maksimum di regio frontal, sedangkan pada hipoglikemia yang lebih berat menunjukkan tingkat maksimum dari frekuensi lambat ditemukan pada regio centro-temporal

dan parieto-okspital. Pola dari *frontal intermittent rhythmic delta activity* (FIRDA) dapat ditemukan pada pasien dengan hipoglikemia. Pada pasien dengan riwayat kejang parsial kompleks dapat ditemukan gelombang epileptiformis terutama pada pasien dengan DM, serta adanya *focal temporal spike* atau *sharp waves* dapat ditemukan pada kadar glukosa serum <45 mg/dL<sup>[19,20]</sup>.

Pemeriksaan radiologi seperti MRI serebral, terutama *diffusion-weighted images* (DWI), dapat memberikan informasi yang penting pada penegakkan diagnosis EH. Pemeriksaan MRI pada EH menunjukkan adanya lesi hiperintens simetris pada korteks serebri, hipokampus, kapsula interna, amigdala atau ganglia basalis<sup>[16,21]</sup>. Lesi pada korteks tidak mengikuti distribusi aliran darah arteri otak dan cenderung melibatkan daerah parieto-okspital, sedangkan thalamus hampir tidak terpengaruh<sup>[21]</sup>. Pada temuan awal, kerusakan otak akibat hipoglikemia pertama kali terjadi di kapsula interna, kemudian menyebar ke substansia alba hemisfer<sup>[8]</sup>. Lebih lanjut, temuan gambaran pada EH dapat berupa restriksi difusi pada air yang melibatkan lokasi multipel pada korteks serebri pada pemetaan DWI dan *apparent diffusion coefficients* (ADC) pada pemeriksaan MRI. Restriksi difusi tersebut menyerupai gambaran MRI pada infark iskemik atau *toxic leukoencephalopathy*<sup>[16,22,23]</sup>. Pada sebuah penelitian, ditemukan juga gambaran MRI berupa lesi pada substansia alba yang dapat diakibatkan oleh edema eksitotoksik<sup>[8]</sup>. Gambaran MRI bersama dengan riwayat penyakit dan gambaran klinis dapat membantu menyingkirkan diagnosis banding dalam penegakan diagnosis EH<sup>[16]</sup>.

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, pemeriksaan MRI dapat menunjukkan lokasi lesi pada EH, namun luasnya bagian otak yang terkena tidak secara signifikan berpengaruh dalam luaran klinis pasien. Beberapa temuan klinis pada pemeriksaan fisik dan pemeriksaan laboratorium dapat menjadi faktor prediktif untuk menentukan prognosis penyakit<sup>[8]</sup>.

Pemeriksaan fisik yang dapat dijadikan faktor prediktif adalah suhu tubuh. Suhu tubuh normal atau lebih

tinggi dapat menjadi faktor prognosis buruk pada pasien EH. Rerata suhu tubuh pasien dengan EH yang memiliki luaran klinis buruk ditemukan lebih tinggi. Studi yang dilakukan menunjukkan hipotermia umum terjadi pada keadaan hipoglikemia berat. Hipotermia yang terjadi merupakan suatu mekanisme kompensasi tubuh yang menunjukkan penurunan kebutuhan energi seiring rendahnya konsentrasi glukosa<sup>[6,9,24]</sup>.

Hasil pemeriksaan glukosa darah pasien menjadi faktor prediktif EH selanjutnya. Semakin rendah konsentrasi glukosa darah diikuti dengan semakin lama pasien mengalami hipoglikemia dapat berakibat kerusakan neuron yang lebih parah. Sebuah penelitian yang membandingkan antara dua kelompok pasien EH yang memiliki luaran klinis buruk menunjukkan konsentrasi glukosa darah awal lebih rendah (9.0–27.0 mg/dL) dibandingkan dengan kelompok pasien dengan luaran klinis baik (20.0–31.0 mg/dL)<sup>[9]</sup>.

Hasil pemeriksaan lain yang dapat digunakan untuk menentukan prognosis pasien didapatkan dari hasil pemeriksaan kadar asam laktat. Prognosis pasien yang lebih buruk didapatkan nilai kadar asam laktat yang rendah. Asam laktat dihasilkan oleh astrosit dan merupakan cadangan energi yang penting untuk neuron. Sebuah penelitian menyebutkan bahwa terdapat efek neuroprotektif terhadap kematian sel neuron yang diinduksi hipoglikemia parah setelah pemberian infus glukosa pada hewan coba tikus sebagai terapi adjuvan hipoglikemia. Efek neuroprotektif tersebut juga ditemukan pada individu sehat. Sebuah penelitian menyebutkan peningkatan kadar asam laktat sebesar 1,7-2,5 mmol/L (N = 0,5-1,6 mmol/L) ditemukan pada kelompok EH yang memiliki prognosis baik. Pada kelompok pembanding, kadar asam laktat cenderung tidak mengalami peningkatan dari nilai normal<sup>[9,25]</sup>.

#### 4. KESIMPULAN

Hipoglikemia berat menyebabkan terjadinya kerusakan dari otak. Kondisi hipoglikemia yang disertai stupor atau koma yang menetap  $\geq 24$  jam walaupun telah dilakukan tatalaksana mengarah pada EH. Riwayat penyakit dan gejala klinis bersama dengan pemeriksaan

laboratorium dan radiologi seperti MRI dapat membantu dalam penegakkan diagnosis EH. Beberapa pemeriksaan biokimia darah dapat dilakukan untuk menyingkirkan diagnosis banding lainnya. Prognosis pasien dengan EH dapat bervariasi sehingga hasil pemeriksaan fisik dan penunjang diperlukan sebagai faktor prediksi prognosis. Temuan klinis pada pasien, yaitu suhu tubuh, konsentrasi glukosa darah, dan kadar asam laktat dapat menjadi faktor prediktif tersebut.

## 5. SARAN

Diharapkan studi literatur ini dapat menjadi acuan dalam praktik klinis terhadap pasien dengan ensefalopati hipoglikemia untuk menentukan prognosis penyakit. Rekomendasi untuk pembuatan studi literatur selanjutnya dapat melibatkan lebih banyak referensi dan sumber referensi terbaru. Selanjutnya dapat juga ditambahkan faktor prediktif prognosis lainnya dari pemeriksaan fisik maupun penunjang.

## DAFTAR PUSTAKA

- Soelistijo SA, Novida H, Rudijanto A, Soewondo P, Suastika K, Manaf A, et al. *Konsensus Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 di Indonesia*. Jakarta: PB PERKENI, 2015. p.56-9.
- Cryer PE, Davis SN. *Hypoglycemia*. Dalam: Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Fauci AS, Longo DL, Loscalzo J, editor. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. Edisi 19. Volume 2. USA: McGraw-Hill, 2015. p.2430-5.
- Mathew P, Thoppil D. *Hypoglycemia* [internet]. USA: StatPearls Publishing. 2020. 01 June 2020 <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534841/>>
- Lamounier RN, Geloneze B, Leite SO, Montenegro Jr R, Zajdenverg L, Fernandes M, et al. Hypoglycemia Incidence and Awareness among Insulin-treated Patients with Diabetes: the HAT Study in Brazil. *Diabetol Metab Syndr*. 2018;10(83):1-10.
- Barbara G, Megarbane B, Argaud L, Louis G, Lerolle, Schneider F, et al. Functional Outcome of Patients with Prolonged Hypoglycemic Encephalopathy. *Ann Intensive Care*. 2017;7(54):1-9.
- Saikawa R, Yamada H, Suzuki D, Amamoto M, Matsumoto Y, Funazaki S, et al. Risk Factors of Hypoglycemic Encephalopathy and Prolonged Hypoglycemia in Patients with Severe Hypoglycemia. *J Clin Med Res*. 2019;11(3):213-8.
- Jeon JY, Kim SR, Kim HJ, Kim DJ, Lee KW, Lee JD, et al. Risk Factors of Severe Hypoglycemia Requiring Medical Assistance and Neurological Sequelae in Patients with Diabetes. *Medicine*. 2016;95(47):1-7.
- Johkura K, Nakae Y, Kudo Y, Yoshida TN, Kuroiwa Y. Early Diffusion MR Imaging Findings and Short-term Outcome in Comatose Patients with Hypoglycemia. *Am J Neuroradiol*. 2012;33(5):904-9.
- Ikeda T, Takahashi T, Sato A, Tanaka H, Igarashi S, Fujita N, et al. Predictors of Outcome in Hypoglycemic Encephalopathy. *Diabetes Res Clin Pract*. 2013;101(2)-199-203.
- Hamdi O. *Hypoglycemia* [internet]. USA: Medscape. 2019. 01 June 2020 <<https://emedicine.medscape.com/article/122122-overview#showall>>
- Kittah NE, Vella A. Pathogenesis and Management of Hypoglycemia. *Eur J Endocrinol*. 2017;177(1):37-47.
- Seaquist ER, Anderson J, Childs B, Cryer P, Dagogo-Jack S, Fish L, et al. Hypoglycemia and Diabetes: A Report of A Workgroup of The American Diabetes Association and The Endocrine Society. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98:1845-59.
- Morales J, Schneider D. Hypoglycemia. *Am J Med*. 2014;127(10 Supp):S17-S24.
- Witsch J, Neugebauer H, Flechsenhar J, Juttler E. Hypoglycemic Encephalopathy: A Case Series and Literature Review on Outcome Determination. *J Neurol*. 2012;259(10):2172-81.
- Kalra S, Mukherjee JJ, Venkataraman S, Bantwal G, Shaikh S, Saboo B, et al. Hypoglycemia:

- The Neglected Complication. *Indian J Endocrinol Metab.* 2013;17(5):819-34.
16. Ren S, Chen Z, Liu M, Wang Z. The Radiological Findings of Hypoglycemic Encephalopathy. *Med.* 2017;96(43):11-9.
  17. Ahmed B, Khan MN. Hypoglycemia: Its Effect on Patients with Diabetes. *MEJFM.* 2019;17(9):16-23.
  18. Lynch RJ. *Encephalopathy: Types, Causes, Symptoms, and Treatment.* LECON Primary Care Conference; 7 March 2020; Florida. USA: Lake Erie Integrated Geriatric Health Team, 2020.
  19. Berisavac II, Jovanovic DR, Padjen VV, Ercegovac MD, Stanarcevic PDJ, Budimkic-Stefanovic MS, et al. How to Recognize and Treat Metabolic Encephalopathy in Neurology Intensive Care Unit. *Neurol India.* 2017;65(1):123-8.
  20. Faigle R, Sutter R, Kaplan PW. The Electroencephalography of Encephalopathy in Patients with Endocrine and Metabolic Disorders. *J Clin Neurophysiol.* 2013;30(5):505-16.
  21. Kuriyama A, Sato K. Hypoglycemic Encephalopathy. *CMAJ.* 2015;187(14):437.
  22. Chuang KI, Hsieh KLC, Chen CY. Hypoglycemic Encephalopathy Mimicking Acute Ischemic Stroke in Clinical Presentation and Magnetic Resonance Imaging: A Case Report. *BMC Medical Imaging.* 2019;19(11):1-5
  23. Choy K, Alukaidey S. Hypoglycemic Encephalopathy: A Neurologic Manifestation of Hypoglycemia. *Int J Clin Med Imaging.* 2017;4(5):4-5.
  24. Shin BS, Won SJ, Yoo BH, Kauppinen TM, Suh SW. Prevention of Hypoglycemia-induced Neuronal Death by Hypothermia. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2010;30(2):390-402.
  25. Won SJ, Jang BG, Yoo BH, Sohn M, Lee MW, Choi BY, et al. Prevention of Acute/Severe Hypoglycemia-induced Neuron Death by Lactate Administration. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2012;32(6):1086-96.