

부분 뇌하수체기능저하증을 동반한 인슐린자가면역증후군 1예

연세대학교 의과대학 내과학교실

권오빈 · 박은영 · 윤진영 · 김광준 · 이용호 · 홍재원 · 이은직 · 임승길 · 이현철 · 차봉수

A Case of Insulin Autoimmune Syndrome in a Patient with Partial Hypopituitarism

Obin Kwon, Eun Young Park, Jin Young Yoon, Kwang Joon Kim, Yong-ho Lee,
Jae Won Hong, Eun Jig Lee, Sung-Kil Lim, Hyun Chul Lee, Bong Soo Cha

Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine

ABSTRACT

Insulin autoimmune syndrome is one of the rare causes of hypoglycemia, and characterized by hyperinsulinemic hypoglycemia associated with high titer of antibodies to endogenous insulin. We report a case of insulin autoimmune syndrome in a 57-year-old woman, presenting with mental changes due to hypoglycemia. She had no history of diabetes or insulin administration. The serum C-peptide level was 4.69 ng/mL and the insulin concentration was 229.55 μ U/mL, when fasting plasma glucose level was 32 mg/dL. The insulin-to-glucose ratio was 7.17, while there was no radiologic evidence of insulinoma. The insulin antibody level was over 100 μ U/mL, resulting in the diagnosis of insulin autoimmune syndrome. Hormonal studies revealed partial hypopituitarism and a lack of glucagon-response to hypoglycemia. Hypoglycemia disappeared with replacement of prednisolone with levothyroxine therapy. Under secretion of growth hormone and of adrenocorticotrophic hormone due to hypopituitarism were associated with insufficient counterregulation to hypoglycemia. One should keep in mind that insulin autoimmune syndrome or hypopituitarism is one cause of hypoglycemia in patients with no history of diabetes, and corticosteroid can be an effective treatment for both diseases. (*J Korean Endocr Soc* 24:281~286, 2009)

Key Words: corticosteroid, hypopituitarism, insulin autoimmune syndrome

서 론

인슐린자가면역증후군은 인슐린 투여의 과거력이 없는 사람에서 공복 시 저혈당, 고인슐린혈증 및 인슐린자극항체의 존재를 보이는 질환으로, 일본의 Hirata 등[1]이 1970년에 처음 보고하였다. 인슐린자가면역증후군의 자연 경과 는 80% 이상에서 3개월 이내 자연적으로 호전을 보이며, 나머지 경우는 코르티코스테로이드호르몬, 아자티오프린 등을 사용하거나 심할 경우 혈장만출술을 시도해 볼 수 있다[2]. 뇌하수체는 전엽과 후엽에서 각각 신체의 대사와 생

리에 필요한 호르몬들과 자극호르몬들을 분비하는데, 어떠한 원인에 의해 뇌하수체기능저하증이 발생하는 경우 호르몬의 부족으로 인해 신체의 항상성이 손상되는 결과를 초래한다. 저자 등은 내원 수개월 전부터 기억력이 감퇴하는 증상이 있던 환자에서 심한 저혈당이 발생하였으며, 영상학적 진단에서 인슐린종이 발견되지 않고 혈중 인슐린자극항체가 높았으며 부분 뇌하수체기능저하증이 동반되어 있는 것을 확인하였다. 본 환자에서 스테로이드 사용과 함께 저혈당 증상이 소실되고 인슐린자극항체가 감소되는 인슐린자가면역증후군을 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

접수일자: 2009년 8월 28일

통과일자: 2009년 10월 6일

책임저자: 차봉수, 연세대학교 의과대학 내과학교실

증례

환자: 김 ○ 순, 57세 여자

주소: 의식 소실

현병력: 환자는 내원 수개월 전부터 기억력이 감퇴하는 증상 있던 중 2009년 1월 내원 전날 보호자와 어눌한 말로 전화 통화를 하였으며, 내원 당일 의식소실 상태로 발견되어 본원 응급실로 내원하여 검사한 혈당이 27 mg/dL이었다.

과거력: 환자는 10년 전 고혈압을 진단받고 니페디핀을 복용 중이었으며 당뇨병, 간염, 폐결핵 등의 과거력은 없었고 음주 및 흡연력은 없었으며 폐경 상태로 평소 독거하고 있었다.

가족력: 특이한 가족력은 없었다.

진찰 소견: 내원 당시 혈압은 115/80 mmHg, 맥박 분당 107회, 호흡수 분당 20회, 체온 36.5℃이었고, 신장은 160 cm, 체중이 68.5 kg, 체질량지수 26.76 kg/m²로 비만이었다. 진찰 소견에서 급성 병색으로 의식 상태는 혼미하였으며, 결막은 창백하지 않았고, 공막의 황달 소견은 없었다. 흉부 진찰에서 심박동은 규칙적이었으며 심잡음은 들리지 않았다. 호흡음은 부드러웠고 수포음이나 천명음은 들리지 않았다. 복부 진찰에서 만져지는 종괴는 없었고, 평편하고 부드러웠으며 장음은 정상이었다. 후경부나 양측 액와부에 색소 침착은 보이지 않았으며, 쿠싱양 징후나 갑상선 비대 등의 다른 이상 소견은 관찰되지 않았다. 의식회복 후 시행한 신경학적 검사에서 이상 소견은 없었다.

검사 소견: 말초혈액검사에서 백혈구 15,980/mm³, 중성구 66.2%, 혈색소 14.5 g/dL, 헤마토크리트 42.4%, 혈소판

423,000/mm³이었다. 전해질검사에서 나트륨, 칼륨, 염소가 각각 138 mEq/L, 3.8 mEq/L, 98 mEq/L이었다. 혈청 생화학 검사는 혈액요소질소 21.8 mg/dL, 크레아티닌 0.87 mg/dL, 알라닌아미노전이효소 25 IU/L, 아스파르트산아미노전이효소 24 IU/L, 총 단백 8.0 g/dL, 알부민 4.6 g/dL, 총 빌리루빈 0.5 mg/dL이었다. 내원 당시 공복 혈당은 27 mg/dL이었고, 당화혈색소는 6.0%이었다. 갑상선 기능검사에서 총 T₃ 98.46 ng/dL (80~200), 유리 T₄ 0.37 ng/dL (0.73~1.95), 갑상선자극호르몬 1.02 mIU/L (0.3~4.0), 항미이크로솜항체 24.2 U/mL (0~60), 항갑상선글로불린항체 51.70 U/mL (0~60), 항핵항체 음성이었다.

내분비검사 소견: 72시간 공복 검사(Table 1)에서 공복 후 3시간째 혈당 32 mg/dL로 저혈당이 발생하였으며, 면역방사측정법으로 측정된 혈청 C-펩티드 4.69 ng/mL, 면역방사측정법으로 측정된 혈청 인슐린 229.55 µU/mL, 인슐린/포도당비 7.17로 저혈당이 있음에도 불구하고 C-펩티드 및 인슐린은 상승되어 있었으며, 전구인슐린도 2,080.0 pmol/L로 증가되어 있었다. 글루카곤 55 pg/mL (59~177), 인슐린 유사성장인자-1 185.2 ng/mL (94~284), 코르티솔 12.1 µg/dL (6.2~19.4), 부신피질자극호르몬 6.92 pg/mL (10~60), 에피네프린 0.020 ng/mL (0~0.3), 노르에피네프린 0.471 ng/mL (0~0.8)로 저혈당 증상이 있을 때 시행한 검사에서 부신피질자극호르몬과 글루카곤은 정상보다 낮은 수치를 보였다. 유리 T₄ 저하와 부신피질자극호르몬의 저하가 동반된 것에 대해 뇌하수체기능저하증을 감별하기 위하여 시행한 복합뇌하수체 자극검사(Table 2)에서 저혈당에 대한 성장호르몬과 코르티솔의 반응은 거의 없었다. 유리 T₄가 저하된 것에 비

Table 1. 72 hour prolonged starvation test

Time (hour)	0	1	2	3	3.5	4.5
Comment	Start fasting			Hypo-glycemia	30 min after glucagon injection	1 hour after meal
Glucose (mg/dL)	178	103	72	32	91	173
Insulin (µU/mL)	251.65			229.55		
C-peptide (ng/mL)	4.77			4.69		
Proinsulin (pmol/L)	2,540			2,080		

Table 2. Combined pituitary function test

	GH (ng/mL)	PRL (ng/mL)	TSH (mIU/L)	ACTH (pg/mL)	Cortisol (µg/dL)	FSH (mIU/mL)	LH (mIU/mL)
Basal	0.02	2.06	1.02	2.1	7.62	50.58	17.79
15 min	-	38.4	5.92	-	-	60.21	58.58
30 min	0.25	33.7	5.07	5.00	8.79	67.83	75.67
60 min	0.14	24.0	4.80	2.88	5.03	76.84	77.87
90 min	0.10	-	-	8.52	5.68	-	-
120 min	0.12	6.65	3.40	5.35	3.62	84.05	54.65

ACTH, adrenocorticotrophic hormone; FSH, follicle stimulating hormone; GH, growth hormone; LH, luteinizing hormone; PRL, prolactin; TSH, thyroid stimulating hormone.

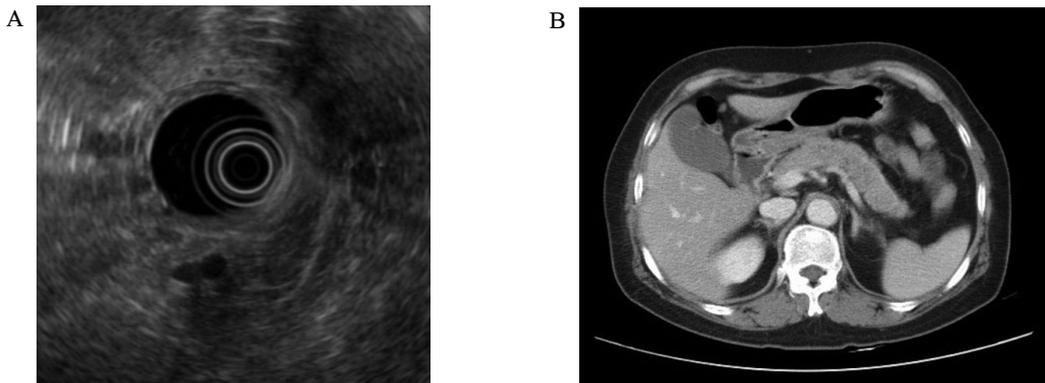


Fig. 1. Pancreatic imaging studies showed no evidence of mass lesion. A. Endoscopic ultrasonography. B. Abdominopelvic computed tomography.

Table 3. Specific methods for diagnosis of insulin autoimmune syndrome

	Methods	Intra-assay CV* (%)	Company, city, country
Insulin	IRMA†	1.7	TBF, Tokyo, Japan
C-peptide	IRMA	3.1	Immunotech, Prague, Czech Republic
Anti-insulin antibody	ELISA‡	4.0	Orgentec Diagnostika GmbH, Mainz, Germany

* Coefficients of variation.

† Immunoradiometric assay.

‡ Enzyme-linked immunosorbent assay.

해 갑상선자극호르몬은 정상 기저치를 보였으며, 갑상선자극호르몬방출호르몬에 대한 갑상선자극호르몬의 반응은 약간 둔화되어 있었다. 프롤락틴의 반응은 정상이었으며, 황체형성호르몬과 난포자극호르몬은 폐경에 적합한 기저치를 보여 부분 뇌하수체기능저하증으로 진단하였다.

방사선학적 소견: 인슐린증을 배제하기 위해 내시경 초음파검사(Fig. 1A) 및 복부 컴퓨터단층촬영(Fig. 1B)을 하였으나 이상 소견을 발견할 수 없었다. 의식 소실의 원인을 감별하기 위하여 시행한 뇌 컴퓨터단층촬영은 정상 소견을 보였고, 부분 뇌하수체기능저하증에 대해 시행한 뇌하수체 자기공명영상검사는 정상 소견을 보였다(Fig. 2).

경과 및 치료: 입원 치료 중 새벽에 간간히 저혈당이 발생하였고 식사 후 3시간째부터 다시 저혈당이 발생하는 소견을 보였다. 식사를 여러 차례로 나누어 섭취하여도 반복되는 저혈당 증상을 보여, 인슐린자가면역증후군의 감별을 위해 시행한 자가항체검사서 효소면역측정법으로 측정된 인슐린자가항체는 100 μ U/mL (0~4.9) 이상으로 높고 방사결합측정법(radio-binding assay)으로 측정된 인슐린수용체 자가항체는 음성으로, 인슐린자가면역증후군으로 판단되었다. 부분 뇌하수체기능저하증 및 인슐린자가면역증후군에 대해 프레드니솔론 5 mg과 레보티록신 0.1 mg을 투여하기 시작하였으며 이후 저혈당은 발생하지 않아 퇴원하였다. 외래 추적 관찰 중 간간히 새벽에 저혈당이 발생하여 퇴원 1개월째에 프레드니솔론 10 mg, 퇴원 2개월째에 프레드니솔론 15 mg으로 증량하였다. 퇴원 3개월째 외래 추적 관찰 시

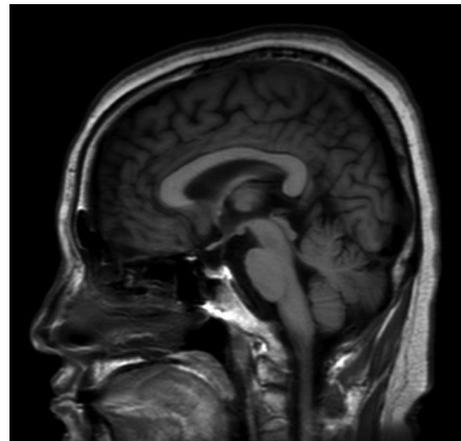


Fig. 2. Sella magnetic resonance imaging showed a normal pituitary gland.

인슐린자가항체 73 μ U/mL로 감소 추세를 보였으나 공복혈당 126 mg/dL, 식후 2시간 혈당 216 mg/dL, 당화혈색소 6.5%로 스테로이드에 의한 당뇨병 유발로 판단하여 voglibose 복용을 시작하였다. 퇴원 7개월째 외래 추적 관찰 시 인슐린 자가항체 22 μ U/mL로 감소 추세를 보이고 혈당 조절이 적절하여 프레드니솔론 10 mg으로 감량하고 voglibose 복용을 유지하면서 외래 추적 관찰 중이다.

내분비검사 방법: 인슐린자가면역증후군 진단에 사용된 내분비검사 방법은 Table 3에 기술하였다.

고 찰

저혈당의 가장 많은 형태는 당뇨병의 치료제로 사용되는 인슐린이나 경구혈당강하제의 부작용으로 인해 생기지만, 당뇨병이 없는 사람에게서도 여러 가지 원인으로 인해 발생할 수 있으며 특히 성인에게서 고인슐린혈증을 동반하는 저혈당의 원인으로 인슐린종과 자가면역성 저혈당을 감별해야 한다. 자가면역성 저혈당은 자가항체에 의한 고인슐린성 저혈당이 특징인데, 이는 인슐린자가항체에 의한 인슐린자가면역 증후군과 인슐린 수용체에 대한 자가항체에 의한 B형 인슐린 저항성으로 나뉜다[3]. 인슐린자가면역증후군은 아시아에서는 주로 남녀 모두 60~69세에 가장 많이 발생하며, 그레이브스병, 류마티스관절염, 루프스, 혈관염 등의 자가면역성 질환이 80%에서 동반되기도 하고[4], 41%에서는 sulfhydryl기를 가진 약제를 복용한 후 4~6주 이후에 발생한다고 보고되어 있는데 가장 많은 경우가 메티마졸에 의한 것이고 그 외에도 페니실라민, 캅토프릴 및 글루타티온 등이 해당된다[2]. 본 증례에서는 이러한 자가면역성 질환의 증거는 보이지 않았으며, 기존에 복용하였던 약제에서도 sulfhydryl기를 포함하는 것은 없어 관련성이 적으며, 과거 인슐린의 투여력도 없었다.

인슐린자가면역증후군의 진단을 위해서는 인슐린종을 배제하여야 하는데, 이는 당뇨병이 없는 환자에게서 공복 저혈당의 가장 많은 원인이기 때문이다. 일반적으로 인슐린종에 대한 진단은 기본적으로 72시간 공복검사를 바탕으로 한다. 영상학적으로는 초음파, 컴퓨터단층촬영 및 자기공명영상, 내시경초음파, 혈관조영술 그리고 octreotide scan과 같은 여러 방법을 사용하며, 최근 arterial calcium stimulation and venous sampling (ASVS)의 시행 빈도도 늘어나는 추세이다. 본 증례에서는 ASVS나 octreotide scan 등은 시행하지 못하였으나, McLean 등[5]에 의하면 내시경 초음파검사의 민감도가 94%에 도달하며 복부 컴퓨터단층촬영이 동반되면 민감도가 100%에 근접할 정도로 효과적이고, 인슐린자가항체가 양성으로 나와 인슐린종을 배제할 수 있었다.

저혈당에 대해 보상 기전으로 분비되는 길항호르몬으로는 글루카곤, 에피네프린, 코르티솔 및 성장호르몬이 있다. 글루카곤은 저혈당에 대한 첫 번째 반응을 보이는 길항호르몬이며, 간에서 포도당 신합성과 당원분해를 통하여 혈당을 증가시키는데, 지속적인 고인슐린혈증에 의한 저혈당에서 글루카곤 분비의 장애가 있는 경우 에피네프린의 분비의 증가로는 저혈당을 충분히 보상할 수 없다[6]. 본 증례에서 저혈당에서의 글루카곤의 분비는 기준치에 비해 저하되어 있는 소견을 보였으며 에피네프린의 분비도 저혈당에 비해 상대적으로 증가되지 않아 저혈당의 길항작용에 장애가 발생하였음을 시사하나, 이에 대한 추가적인 검사를 시행하지는 못하였다. Yoshikawa 등[7]의 보고에 의하면 혈중 글루카곤

이 측정된 6명의 인슐린자가면역증후군 환자 중 5명에게서 고글루카곤혈증이 보고되었다. 이 중 메티마졸에 의한 인슐린자가면역증후군 환자 2명에게 모두 고글루카곤혈증이 보고되었으나, α -mercaptopyropionylglycine에 의한 경우는 1예는 고글루카곤혈증, 1예는 저글루카곤혈증이 보고되어 상반된 양상을 보였다. 메티마졸에 의한 인슐린자가면역증후군 환자에 대한 동역학적 연구에서 경구당부하검사에 대한 글루카곤 분비의 역제가 미미하였으며, 저혈당에 대해서는 과도하게 분비되는 반응을 보였다. 이러한 반응은 메티마졸을 프로필티오우라실로 대체한 후 점차 호전되는 소견을 보였다. 본 증례처럼 특발성 인슐린자가면역증후군에서 저혈당에 대한 글루카곤 분비에 대한 동역학적 연구는 아직 없으며, 향후 인슐린자가면역증후군 환자의 저혈당에 대한 길항작용에 대해 추가적인 연구가 필요하다. 본 증례에 있어서 향후 환자의 저혈당의 관해가 이루어지지 않는 경우 글루카곤 분비 저하의 악화는 없는지 추적 관찰이 필요하며, 또한 아미노산에 의해 글루카곤의 분비가 자극되는 것을 고려할 때[8] 시험적으로 단백질이 포함된 식사를 자주 하게 하여 혈당의 반응을 관찰해 볼 수 있다.

저혈당에 의해 분비되는 길항호르몬 중 코르티솔과 성장호르몬은 수 시간 이후에 혈당 증가를 일으키며, 정상인에게 있어서는 지속되는 저혈당의 회복이나 야간공복으로 인한 저혈당을 예방하는 데에는 결정적인 영향을 주지는 않는다[9], 만성적인 결핍 시 공복저혈당이 일어날 수 있다. 기존 연구를 살펴보면, 건강한 성인을 대상으로 반복적인 저혈당을 유발하였을 때에는 저혈당에 대한 길항반응의 감소를 보였는데, 단일 저혈당에 비해 반복적인 저혈당 유발 시 저혈당에 의한 코르티솔의 증가는 21~41%의 감소를 보였으며, 성장호르몬의 증가는 40~67%의 감소를 보였다[10,11]. 이러한 결과에 비해 본 증례에서 복합뇌수체 자극검사에서 저혈당에 의한 코르티솔 및 성장호르몬의 증가가 거의 나타나지 않았으며, 이는 반복적인 저혈당 유발로 인한 길항반응의 감소의 영향 이외에도 부분 뇌하수체기능저하 및 이에 의한 이차적인 부신피질기능부전이 동반되어 있음을 시사한다. 따라서 인슐린자가면역증후군에 대한 치료 및 속발성 부신피질기능부전에 대한 보충 위해 공통적으로 코르티코스테로이드호르몬을 투여하는 것이 필요하다. 향후 의인성 쿠싱증후군과 부신피질기능부전 모두를 예방할 수 있는 용량을 고려하여 코르티코스테로이드호르몬을 점차 감량하는 것이 필요하겠으며, 최근에는 이러한 이차성 부신피질기능부전에서 하루에 히드로코르티손 15~20 mg을 투여하는 것이 추천된다[12]. Tahrani 등[13]의 연구에 의하면 뇌하수체기능부전과 동반된 반복적인 저혈당의 증례에서 히드로코르티손 투여 이후에도 재발하는 반복적인 저혈당의 및 쇠약과 피로의 경우 성장호르몬 부족에 대해 보충해주었을 때 혈당 조절과 증상이 호전되는 경우가 보고되었다. 본 증례에서는 인슐린

유사성장인자-1은 정상 소견을 보였지만 이것이 성장호르몬 부족을 감별하지는 못한다고 알려져 있다[14]. 향후 코르티코스테로이드호르몬 보충 및 인슐린자가항체 정상화 이후에도 반복적으로 발생하는 저혈당의 경우 혈중 성장호르몬 추적 관찰 및 보충을 고려할 수 있겠으나, 성장호르몬 결핍 환자에서 저혈당 발생 시 성장호르몬의 보충의 효과는 아직 충분히 밝혀지지 않았으므로 추가적인 연구가 필요하다. 더불어, 본 증례에서 보인 코르티솔 및 성장호르몬의 반응 감소가 반복적인 저혈당에 의한 이차적인 반응일 가능성에 대한 감별을 위하여 인슐린자가면역증후군에서 회복된 후에 다시 복합뇌하수체 자극검사로 확인하는 것이 필요하겠다.

인슐린자가항체에는 두 가지 아형이 있는데 고친화력에 비해 작은 수용능력을 가지는 항체와 저친화력에 비해 큰 수용능력을 가지는 항체이다. 당부하검사를 시행했을 때 검사 초기에 혈당에 비례하여 분비된 인슐린이 고친화력을 가진 인슐린자가항체와 결합하여 상대적인 인슐린 결핍을 초래하여 고혈당이 발생하며, 이로 인해 체장의 과도한 인슐린 분비가 자극되고 저친화력을 가진 인슐린자가항체와 결합하고 있던 인슐린이 이때부터 서서히 해리되어 저혈당을 유발한다[15]. 이러한 기전을 고려할 때 음식을 하루 5-6회 이상 여러 차례 나누어 섭취하고 α -글루코시다아제 억제제를 사용하여 식후 고혈당에 의한 고인슐린혈증을 낮추는데 도움을 줄 수 있다[16]. 본 증례에서는 프레드니솔론 사용 이후 당뇨병이 발생하여 일차 치료제로 α -글루코시다아제 억제제를 사용하였는데, 이는 식후 고인슐린혈증을 낮추는 효과와 더불어 당뇨병에 대해 식후 고혈당을 낮추는 효과도 동시에 나타낼 것으로 기대된다. 또한 많은 경우 인슐린자가면역증후군은 자연적인 호전을 보이므로, 장기간 저혈당이 관해되는 경우 코르티코스테로이드호르몬을 점차 감량하면 같이 발생하였던 당뇨병도 호전될 것을 기대할 수 있다.

이차 갑상선기능저하증(중심 갑상선기능저하증)에서는 유리 T₄가 저하되고 갑상선자극호르몬이 정상 또는 저하되는 소견이 나타나며, 이 경우 대부분의 환자에서 T₃는 정상 소견을 보인다[17]. 본 증례에서도 이와 같은 갑상선 기능검사 결과를 보였는데, 흔하지 않지만 갑상선기능저하증 환자에서 반응저혈당증(reactive hypoglycemia)이 일어나며 이를 교정하기 위해서는 정상 갑상선 기능으로의 회복이 필요하므로[18,19] 갑상선호르몬의 보충요법이 갑상선기능저하로 인한 추가적인 저혈당의 예방을 위해서도 도움이 된다.

뇌하수체기능저하증의 원인으로는 외상성 뇌손상, 거미막 밑출혈, 허혈성 뇌졸중, 신경외과적 수술 및 방사선 조사 등으로 인한 뇌손상, 뇌하수체종양, 뇌하수체 이외의 뇌종양, 감염, 기타 허혈성 질환 등이 있는데, 스페인에서 시행된 인구기반조사에 의하면[20] 뇌하수체기능저하증의 원인 질환의 유병률은 각각 뇌하수체종양(61%), 뇌하수체 이외의 뇌종양(9%), 종양 외의 질환(30%) 등으로 보고되었고 이 중

원인불명의 경우도 11%에 해당하였다. 본 증례에서는 자기 공명영상검사에서 뇌종양은 없었으며, 과거력에서 외상성 뇌손상이나 뇌에 대한 방사선 조사도 없었던 것으로 보아 특발성 부분 뇌하수체기능저하증으로 판단된다. 본 증례에서는 성장호르몬, 부신피질자극호르몬 및 갑상선자극호르몬의 분비가 저하되었으며, 난포자극호르몬과 황체형성호르몬은 정상적인 분비를 보였으나, 그 원인을 명확히 밝히지는 못하였다. 뇌하수체기능저하증이 인슐린자가면역증후군의 병태생리와 연관성을 가진다는 증거는 없으나 저혈당에 대한 길항 작용에 결함이 발생함으로 인해 정상 혈당으로의 회복이 원활하지 않을 가능성이 있으므로 인슐린자가면역증후군에서 뇌하수체기능저하증이 동반된 경우 코르티코스테로이드호르몬의 투여가 정상 혈당으로의 회복에 도움이 될 수 있을 것으로 생각된다.

요 약

저자들은 의식 소실을 주소로 내원한 환자에서 인슐린자가면역증후군과 함께 부분 뇌하수체기능저하증이 동반되어 코르티코스테로이드호르몬의 치료로 호전을 보인 1예를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

- Hirata Y, Ishizu H, Ouchi N, Motomura S, Abe M, Hara Y, Wakasugi H, Takahashi I, Takano M, Kawano H, Kanesaki T: Insulin autoimmunity in a case of spontaneous hypoglycemia. *J Jpn Diabet Soc* 13:312-320, 1970
- Uchigata Y, Hirata Y: Insulin autoimmune syndrome (IAS, Hirata disease). *Ann Med Interne (Paris)* 150:245-253, 1999
- Lupsa BC, Chong AY, Cochran EK, Soos MA, Semple RK, Gorden P: Autoimmune forms of hypoglycemia. *Medicine (Baltimore)* 88:141-153, 2009
- Uchigata Y, Eguchi Y, Takayama-Hasumi S, Omori Y: Insulin autoimmune syndrome (Hirata disease): clinical features and epidemiology in Japan. *Diabetes Res Clin Pract* 22:89-94, 1994
- McLean AM, Fairclough PD: Endoscopic ultrasound in the localisation of pancreatic islet cell tumours. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 19:177-193, 2005
- Fanelli C, Porcellati F, Rossetti P, Bolli GB: Glucagon: the effects of its excess and deficiency on insulin action. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 16:S28-S34, 2006
- Yoshikawa H, Kawai K, Inoue S, Murayama Y,

- Fujieda K, Kuzuya N, Fujita T, Koide Y, Yamashita K: Hyperglucagonemia of insulin autoimmune syndrome induced by methimazole in a patient with Graves' disease. *Endocrinol Jpn* 36:125-134, 1989
8. Young A: Inhibition of glucagon secretion. *Adv Pharmacol* 52:151-171, 2005
 9. Boyle PJ, Cryer PE: Growth hormone, cortisol, or both are involved in defense against, but are not critical to recovery from, hypoglycemia. *Am J Physiol* 260:E395-E402, 1991
 10. Davis MR, Shamoon H: Counterregulatory adaptation to recurrent hypoglycemia in normal humans. *J Clin Endocrinol Metab* 73:995-1001, 1991
 11. Heller SR, Cryer PE: Reduced neuroendocrine and symptomatic responses to subsequent hypoglycemia after 1 episode of hypoglycemia in nondiabetic humans. *Diabetes* 40:223-226, 1991
 12. Arlt W: The approach to the adult with newly diagnosed adrenal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 94:1059-1067, 2009
 13. Tahrani AA, West TE, Macleod AF: An unusual cause of severe hypoglycaemia in type 1 diabetes mellitus. Antepartum pituitary failure: a case report and literature review. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 115:136-138, 2007
 14. Ghigo E, Aimaretti G, Corneli G: Diagnosis of adult GH deficiency. *Growth Horm IGF Res* 18:1-16, 2008
 15. Eguchi Y, Uchigata Y, Yao K, Yokoyama H, Hirata Y, Omori Y: Longitudinal changes of serum insulin concentration and insulin antibody features in persistent insulin autoimmune syndrome (Hirata's disease). *Autoimmunity* 19:279-284, 1994
 16. Virally ML, Guillausseau PJ: Hypoglycemia in adults. *Diabetes Metab* 25:477-490, 1999
 17. Schneider HJ, Aimaretti G, Kreitschmann-Andermahr I, Stalla GK, Ghigo E: Hypopituitarism. *Lancet* 369:1461-1470, 2007
 18. Hofeldt FD, Dippe S, Forsham PH: Diagnosis and classification of reactive hypoglycemia based on hormonal changes in response to oral and intravenous glucose administration. *Am J Clin Nutr* 25:1193-1201, 1972
 19. Samaan NA: Hypoglycemia secondary to endocrine deficiencies. *Endocrinol Metab Clin North Am* 18:145-154, 1989
 20. Regal M, Paramo C, Sierra SM, Garcia-Mayor RV: Prevalence and incidence of hypopituitarism in an adult Caucasian population in northwestern Spain. *Clin Endocrinol (Oxf)* 55:735-740, 2001