

## Η επίτευξη βέλτιστου γλυκαιμικού ελέγχου συσχετίζεται με τα επίπεδα γλυκόζης αίματος συμπτωματικής υπογλυκαιμίας σε ασθενείς με Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 1\*

Π. Γιαννουλάκη<sup>1,2</sup>  
Ε. Κοτζακιουλάφη<sup>1</sup>  
Ε. Καρλάφη<sup>1</sup>  
Ζ. Κοντονίνας<sup>1</sup>  
Κ. Τζιόμαλος<sup>1</sup>  
Α. Χατζητόλιος<sup>1</sup>  
Τ. Διδάγγελος<sup>1</sup>

### Περίληψη

**Εισαγωγή-Σκοπός:** Η αυξημένη συχνότητα υπογλυκαιμίας στα άτομα με Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 1 (ΣΔ-T1) αποτελεί σημαντικό εμπόδιο στην εντατικοποίηση της ινσουλινοθεραπείας και την επίτευξη νορμογλυκαιμίας στην καθ' ημέρα κλινική πράξη. Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι να ερευνήσει την επίδραση του υπογλυκαιμικού προφίλ στον γλυκαιμικό έλεγχο ασθενών με ΣΔ-T1.

**Υλικό-Μέθοδοι:** Συμμετείχαν 84 ασθενείς με ΣΔ-T1 (63,1% σε εντατικοποιημένο σχήμα υποδόριων ενέσεων ινσουλίνης, 21,4% σε αντλία ινσουλίνης και 15,5% σε αντλία ινσουλίνης και σύστημα συνεχούς καταγραφής γλυκόζης), 49 γυναίκες/35 άνδρες, ηλικίας  $43,4 \pm 14,5$  ετών, ΔΜΣ  $24,7 \pm 7,8$  kg/m<sup>2</sup>, διάρκεια διαβήτη  $24,5 \pm 12$  έτη και HbA<sub>1c</sub>  $7,55 \pm 1,35\%$ . Καταγράφηκαν ανθρωπομετρικές μετρήσεις, ιατρικό ιστορικό και ιστορικό υπογλυκαιμιών.

**Αποτελέσματα:** Το 66,7% των ασθενών αντιλαμβάνονταν όλες τις υπογλυκαιμίες, το 19,4% δεν τις αντιλαμβάνονταν όλες, το 5,6% δεν αντιλαμβάνονταν τις νυχτερινές υπογλυκαιμίες και το 8,3% είχε ανεπίγνωστες υπογλυκαιμίες. Η HbA<sub>1c</sub> συσχετίστηκε θετικά με την τιμή γλυκόζης αίματος στην οποία εμφάνιζαν συμπτώματα υπογλυκαιμίας ( $r=0,241$ ,  $p=0,038$ ). Το 89,2% εκδήλωνε συμπτώματα υπογλυκαιμίας σε τιμή γλυκόζης αίματος  $\leq 70$  mg/dl και το 10,8% σε τιμή γλυκόζης  $>70$  mg/dl. Τα άτομα που αντιλαμβάνονταν την υπογλυκαιμία σε επίπεδα γλυκόζης αίματος  $\leq 70$  mg/dl παρουσίασαν σημαντικά βελτιωμένη HbA<sub>1c</sub> σε σχέση με εκείνα που αντιλαμβάνονταν την υπογλυκαιμία σε επίπεδα γλυκόζης αίματος  $>70$  mg/dl (HbA<sub>1c</sub>:  $7,4 \pm 1,15\%$  έναντι  $8,96 \pm 2,2\%$ ,  $p=0,002$ ). Επιπλέον, το 19,4% δήλωσε καμία υπογλυκαιμία, το 33,3% 1-2 επεισόδια/εβδομάδα, το 22,2% 3-4 επεισόδια/εβδομάδα, το 13,9% δήλωσε ότι εμφανίζει τουλάχιστον μία υπογλυκαιμία σε καθημερινή βάση και το 2,8% πάνω από 2 επεισόδια σε καθημερινή βάση. Όσον αφορά τον τρόπο ανάταξης της υπογλυκαιμίας, το 14,3% χρησιμοποιούσε ταμπλέτες γλυκόζης, το 58,3% ζαχαρόνερο ή χυμό και το 27,4% κατανάλωνε κάποιο είδος γλυκίσματος. Δεν βρέθηκε σημαντική συσχέτιση μεταξύ HbA<sub>1c</sub>, συχνότητας συμβάντων υπογλυκαιμίας και τρόπου ανάταξης υπογλυκαιμίας.

**Συμπέρασμα:** Σε ασθενείς με ΣΔ-T1, το γλυκαιμικό επίπεδο αντίληψης της υπογλυκαιμίας συσχετίζεται με τον μεταβολικό έλεγχο ανεξάρτητα από τη συχνότητα των υπογλυκαιμικών συμβάντων και του τρόπου ανάταξης της υπογλυκαιμίας.

<sup>1</sup> Διαβητολογικό Κέντρο,  
Α' Προπαιδευτική Παθολογική  
Κλινική, ΑΠΘ, ΑΧΕΠΑ  
Πανεπιστημιακό ΓΝ  
Θεσσαλονίκης

<sup>2</sup> Τμήμα Διαιτολογίας-Διατροφής,  
ΑΧΕΠΑ Πανεπιστημιακό  
ΓΝ Θεσσαλονίκης

\* Η εργασία βραβεύτηκε στο 32ο Πανελλήνιο Ετήσιο Συνέδριο της Ελληνικής Εταιρείας Μελέτης και Εκπαίδευσης για τον Σακχαρώδη Διαβήτη, 14-18/11/2018, Θεσσαλονίκη.

## Εισαγωγή

Η DCCT μελέτη έδειξε ότι ο καλός μεταβολικός έλεγχος σε άτομα με Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 1 (ΣΔ-Τ1) μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης των μικροαγγειοπαθητικών επιπλοκών ή και καθυστερεί την εξέλιξή τους<sup>1</sup>. Επίσης, μετά από πολλά χρόνια παρακολούθησης φαίνεται να μειώνει τη θνησιμότητα και τον κίνδυνο εμφάνισης μακροαγγειακών επιπλοκών<sup>2</sup>. Ωστόσο, η ομάδα εντατικής θεραπείας εμφάνιζε κατά προσέγγιση τριπλάσια αύξηση του κινδύνου εμφάνισης σοβαρής υπογλυκαιμίας, γεγονός που αποδόθηκε κατά 60% στη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (HbA<sub>1c</sub>)<sup>3</sup> αναδεικνύοντας μια ισχυρή αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ HbA<sub>1c</sub> και σοβαρής υπογλυκαιμίας.

Η υπογλυκαιμία είναι η κύρια παρενέργεια της χρήσης ινσουλίνης, η οποία σχετίζεται με φυσική και ψυχολογική νοσηρότητα και δημιουργεί έναν μόνιμο φόβο υπογλυκαιμίας, που αποτελεί ουσιαστικό εμπόδιο για την άριστη ρύθμιση του σακχαρώδους διαβήτη<sup>4</sup>. Η ιατρογενής υπογλυκαιμία μπορεί να κατηγοριοποιηθεί σε κλινική, βιοχημική, έλλειψη αντίληψης ή ανεπίγνωστη υπογλυκαιμία και μειονεκτική αντιρρόπηση υπογλυκαιμίας καθώς και σε ελαφριά, μέτριας βαρύτητας και βαριά υπογλυκαιμία. Στη σοβαρή ή βαριά υπογλυκαιμία έχει συμβεί απώλεια της συνείδησης ή έχει βοηθήσει για την ανάταξή της τρίτο πρόσωπο ή γιατρός<sup>5,6</sup>.

Ωστόσο, μεγάλη συζήτηση υπάρχει γύρω από τη βιοχημική τιμή γλυκόζης αίματος κάτω από την οποία ορίζεται η υπογλυκαιμία. Συγκεκριμένα, η Διεθνής Ομάδα μελέτης για την Υπογλυκαιμία (International Hypoglycemia Study Group) πρόσφατα πρότεινε ως βιοχημικό όριο υπογλυκαιμίας την τιμή γλυκόζης αίματος <54 mg/dl (3 mmol/L) σε κλινικές μελέτες. Επίσης, πρότεινε ως όριο εγρήγορης την τιμή γλυκόζης <70 mg/dl (3,9 mmol/L)<sup>7,8</sup>. Η αντιρροπιστική απάντηση μπορεί να εμφανίζεται σε τιμή γλυκόζης <60 mg/dl (3 mmol/L) σε υγιή άτομα<sup>9</sup>, ενώ η γνωστική δυσλειτουργία (νευρογλυκοπενικά συμπτώματα) μπορεί να εμφανίζεται σε τιμή γλυκόζης αίματος <50 mg/dl (2,8 mmol/L)<sup>10</sup>.

Αντίστοιχα, τον Φεβρουάριο του 2017, στο συνέδριο των Προηγμένων Τεχνολογιών και Θεραπειών για τον Σακχαρώδη Διαβήτη (ATTD) συστάθηκε μια διεθνής επιτροπή με σκοπό τη δημοσίευση μιας διεθνούς συναίνεσης (consensus) στη χρήση συστημάτων συνεχούς καταγραφής γλυκόζης (CGM). Η συγκεκριμένη επιτροπή πρότεινε την παρακάτω κατηγοριοποίηση υπογλυκαιμίας:

- 1<sup>ο</sup> επίπεδο: συναγερισμός υπογλυκαιμίας σε τιμές γλυκόζης <70-54 mg/dl (3,9-3,0 mmol/L) με ή χωρίς συμπτώματα.
- 2<sup>ο</sup> επίπεδο: κλινικά σημαντική υπογλυκαιμία σε τιμές γλυκόζης <54 mg/dl (3,0 mmol/L).
- 3<sup>ο</sup> επίπεδο: σοβαρή υπογλυκαιμία. Σε αυτήν την περίπτωση υφίσταται γνωστική δυσλειτουργία και απαιτείται βοήθεια από τρίτο πρόσωπο για ανάταξη της υπογλυκαιμίας, αλλά δεν προσδιορίζεται από συγκεκριμένη τιμή γλυκόζης.

Για κλινικές μελέτες με χρήση CGM, προτάθηκε η εκτίμηση των υπογλυκαιμιών να γίνεται κυρίως σε τιμές <54 mg/dl<sup>11</sup>. Επιπλέον, η χρήση CGM προσδιόρισε με μεγαλύτερη ακρίβεια την υπογλυκαιμία, θέτοντας ως ελάχιστη χρονική διάρκεια υπογλυκαιμικού συμβάντος τα 15 λεπτά κάτω από το όριο και χρονική απόσταση μεταξύ διαδοχικών υπογλυκαιμιών τη μισή ώρα<sup>12</sup>.

Από τη DCCT μελέτη μέχρι σήμερα, υπήρξαν θεραπευτικές και τεχνολογικές εξελίξεις στη διαχείριση του ΣΔ που ελάττωσαν τον κίνδυνο υπογλυκαιμίας ανεξάρτητα από τον γλυκαιμικό έλεγχο. Η εμφάνιση των αναλόγων ινσουλίνης<sup>13-15</sup>, οι βελτιώσεις με την αντλία συνεχούς έγχυσης ινσουλίνης και των συστημάτων συνεχούς καταγραφής γλυκόζης<sup>16,17</sup>, η εφαρμογή δομημένης εκπαίδευσης<sup>18</sup> και η διεπιστημονική φροντίδα των ασθενών με ΣΔ-Τ1<sup>19</sup> έχουν συμβάλει στη βελτίωση των εκβάσεων της νόσου, μεταβάλλοντας δυνητικά τις σχέσεις που προσδιορίστηκαν στην DCCT μελέτη. Επιδημιολογικές αναλύσεις που ερεύνησαν ξανά τη σχέση μεταξύ σοβαρής υπογλυκαιμίας και HbA<sub>1c</sub> σε παιδιατρικούς πληθυσμούς βρήκαν αδύναμη ή ασήμαντη συσχέτιση<sup>20-22</sup>. Τα δεδομένα 30 χρόνων παρακολούθησης της DCCT / EDIC μελέτης δείχνουν μείωση της συχνότητας σοβαρής υπογλυκαιμίας με την πάροδο του χρόνου, με ισχυρότερο προγνωστικό δείκτη μελλοντικών επεισοδίων σοβαρής υπογλυκαιμίας την παρουσία ενός προηγούμενου επεισοδίου σοβαρής υπογλυκαιμίας<sup>23</sup>. Είναι ενδιαφέρον ότι ο κίνδυνος εμφάνισης σοβαρής υπογλυκαιμίας στην ομάδα εντατικής θεραπείας παρέμεινε αμετάβλητος μεταξύ των DCCT και EDIC μελετών σε τιμή HbA<sub>1c</sub> πάνω από 8,5% ενώ στην ομάδα συμβατικής θεραπείας ήταν υψηλότερος στην EDIC μελέτη πάνω από παρόμοια τιμή HbA<sub>1c</sub>. Το γεγονός αυτό υποδηλώνει ότι ο αντίκτυπος των προηγμένων θεραπειών στην υπογλυκαιμία διαφοροποιεί τον κίνδυνο σε άτομα με χαμηλές τιμές HbA<sub>1c</sub>.

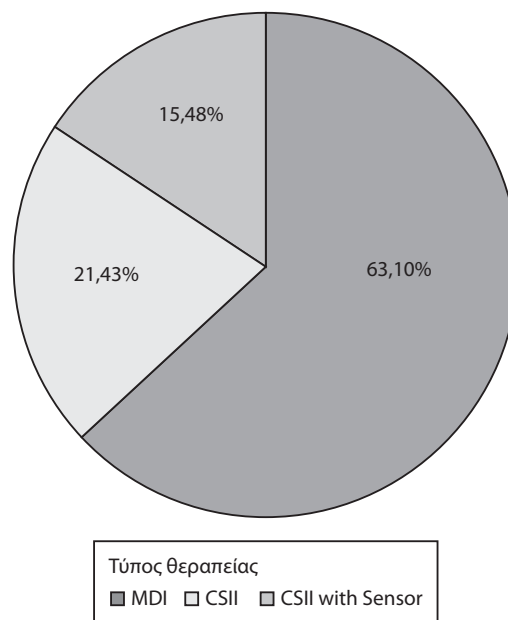
Παρ' όλα αυτά, η υπογλυκαιμία παραμένει ένα βασικό εμπόδιο στη βελτιστοποίηση του γλυκαιμικού ελέγχου σε άτομα με ΣΔ-Τ1<sup>10</sup>. Είναι γνωστό ότι μετά από 27 χρόνια παρακολούθησης το 8% των θανάτων στους ασθενείς με ΣΔ-Τ1 που συμμετείχαν στην DC-CT μελέτη ήταν αποτέλεσμα σοβαρής υπογλυκαιμίας (κρίση ή κώμα ή συνδυασμός και των δύο). Η σοβαρή υπογλυκαιμία συσχετίστηκε σημαντικά με τους θανάτους στη συγκεκριμένη μελέτη<sup>24</sup>.

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι να ερευνηθεί την επίδραση του υπογλυκαιμικού προφίλ στον γλυκαιμικό έλεγχο ασθενών με ΣΔ-Τ1 που χρησιμοποιούν μία από τις τρεις επιλογές αντιδιαβητικής θεραπείας (εντατικοποιημένο σχήμα υποδόριων ενέσεων ινσουλίνης, αντλία ινσουλίνης και αντλία ινσουλίνης με σύστημα συνεχούς καταγραφής γλυκόζης) λαμβάνοντας υπόψη παράγοντες όπως τη συχνότητα, το επίπεδο αντίληψης και τη θεραπεία της υπογλυκαιμίας.

### Ασθενείς – Μέθοδοι

Στη μελέτη συμπεριελήφθησαν 84 ασθενείς με Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 1 (ΣΔ-Τ1), 49 γυναίκες και 35 άνδρες. Όσον αφορά την αντιδιαβητική τους θεραπεία, το 63,1% βρισκόταν σε εντατικο-

ποιημένο σχήμα υποδόριων ενέσεων ινσουλίνης, το 21,4% σε αντλία συνεχούς έγχυσης ινσουλίνης και το 15,5% σε αντλία συνεχούς έγχυσης ινσουλίνης με σύστημα συνεχούς καταγραφής γλυκόζης (γράφημα 1). Ο μέσος όρος ηλικίας ήταν 43,4 έτη, με



Γράφημα 1. Τύπος θεραπείας.

### Παράρτημα 1. Ιστορικό υπογλυκαιμιών.

1. Πόσο συχνά παθαίνετε υπογλυκαιμία:	0. ποτέ	1. 1-2 φ./εβδ.	2. 3-4 φ./εβδ.	3. 5-6 φ./εβδ.	4. καθημερινά	5. άλλο
1.1 Εάν έχετε καθημερινές υπογλυκαιμίες αυτές είναι:	0. μία την ημέρα	1. παραπάνω από 1 την ημέρα	2. διαδοχικές			
1.2 Οι υπογλυκαιμίες είναι συνήθως:	1. μεταγευματικές (1-3 ώρες μετά το γεύμα)	2. προγευματικές (πριν από τα κυρίως γεύματα)	3. νωρίς το πρωί	4. κατά τη διάρκεια της νύχτας		
1.3 Αντιλαμβάνεστε όλες τις υπογλυκαιμίες;	0. όχι	1. ναι	2. όχι πάντα		3. όχι τις νυχτερινές υπογλυκαιμίες	
1.4 Έχετε πάθει σοβαρή υπογλυκαιμία το τελευταίο τρίμηνο;	0. όχι	1. ναι				
1.4.1 Εάν ναι, πόσες φορές;						
1.5. Ποια είναι η τιμή του σακχάρου στην οποία έχετε συμπτώματα υπογλυκαιμίας;						
1.6 Πώς αντιμετωπίζετε την υπογλυκαιμία;						
1. ταμπλέτες/καραμέλες γλυκόζης	0 <input type="checkbox"/> ποτέ	1. <input type="checkbox"/> σπάνια	2. <input type="checkbox"/> μερικές φορές	3. <input type="checkbox"/> Συχνά	4. <input type="checkbox"/> σχεδόν πάντα	
2. ζαχαρόνερο/χυμός με ζάχαρη	0 <input type="checkbox"/> ποτέ	1. <input type="checkbox"/> σπάνια	2. <input type="checkbox"/> μερικές φορές	3. <input type="checkbox"/> Συχνά	4. <input type="checkbox"/> σχεδόν πάντα	
3. φυσικός χυμός χωρίς ζάχαρη	0 <input type="checkbox"/> ποτέ	1. <input type="checkbox"/> σπάνια	2. <input type="checkbox"/> μερικές φορές	3. <input type="checkbox"/> Συχνά	4. <input type="checkbox"/> σχεδόν πάντα	
4. γλυκά με βάση τη ζάχαρη/μέλι (π.χ. γλυκά του κουταλιού)	0 <input type="checkbox"/> ποτέ	1. <input type="checkbox"/> σπάνια	2. <input type="checkbox"/> μερικές φορές	3. <input type="checkbox"/> Συχνά	4. <input type="checkbox"/> σχεδόν πάντα	
5. άλλα γλυκά με λίπος ή και πρωτεΐνη (π.χ. σοκολάτα)	0 <input type="checkbox"/> ποτέ	1. <input type="checkbox"/> σπάνια	2. <input type="checkbox"/> μερικές φορές	3. <input type="checkbox"/> Συχνά	4. <input type="checkbox"/> σχεδόν πάντα	

μέση απόκλιση 14,5 έτη και ο μέσος Δείκτης Μάζας Σώματος ήταν 24,7 kg/m<sup>2</sup>, με μέση απόκλιση 7,8 kg/m<sup>2</sup>. Η μέση διάρκεια διαβήτη ήταν 24,5 έτη, με μέση απόκλιση 12 έτη και ο μέσος όρος της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA<sub>1c</sub>) ήταν 7,55%, με μέση απόκλιση 1,35%.

Στην παρούσα μελέτη καταγράφηκαν ανθρωπομετρικές μετρήσεις (ύψος, βάρος, περιφέρεια μέσης), ιατρικό ιστορικό (συννοσηρότητα, φαρμακευτική αγωγή, επιπλοκές σχετιζόμενες με τον ΣΔ) και ιστορικό υπογλυκαιμιών μέσω ερωτηματολογίου που αφορούσε τη συχνότητα, την αντίληψη και τον τρόπο ανάταξης της υπογλυκαιμίας το τελευταίο τρίμηνο (παράρτημα 1).

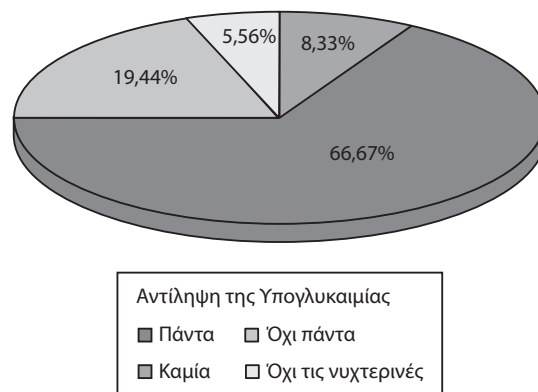
### Στατιστική ανάλυση

Για τη στατιστική ανάλυση των δεδομένων χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό πακέτο IBM SPSS Statistics version 23. Το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε στο 0,05. Πραγματοποιήθηκε έλεγχος για την κανονικότητα του δείγματος με τη μέθοδο Kolmogorov-Smirnov και η κατανομή των δειγμάτων ήταν κανονική. Οι παράμετροι παρουσιάζονται με μέση τιμή και τυπική απόκλιση. Η σύγκριση ανάμεσα στις μέσες τιμές των παραμέτρων έγινε με έλεγχο για ανεξάρτητα δείγματα (Student's t test) και οι συσχετίσεις ελέγχθηκαν με τον συντελεστή συσχέτισης του Pearson. Τα περιγραφικά στατιστικά για τις παραμέτρους παρουσιάζονται ως ποσοστά %. Πραγματοποιήθηκε πολυπαραγοντική ανάλυση γραμμικής εξάρτησης για το επίπεδο γλυκόζης συμπτωματικής υπογλυκαιμίας ως εξαρτημένη μεταβλητή και ως ανεξάρτητες μεταβλητές τον ΔΜΣ και το φύλο.

### Αποτελέσματα

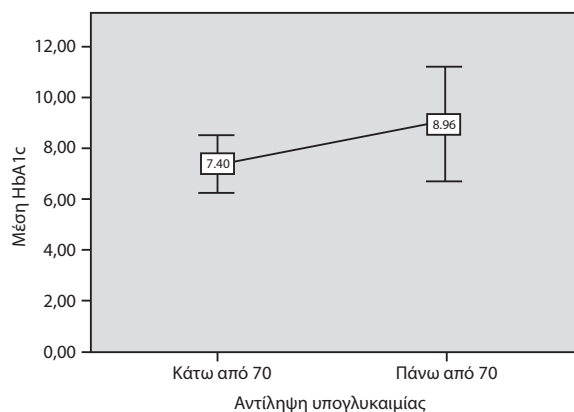
Το 66,7% των ατόμων δήλωσε ότι αντιλαμβάνονταν όλες τις υπογλυκαιμίες, το 19,3% δεν τις αντιλαμβάνονταν όλες, το 5,6% δεν αντιλαμβάνονταν τις νυχτερινές υπογλυκαιμίες ενώ το 8,3% παρουσίαζε ανεπίγνωστες υπογλυκαιμίες (γράφημα 2). Το 89,2% εκδήλωνε συμπτώματα υπογλυκαιμίας σε τιμή γλυκόζης αίματος ≤70 mg/dl και το 10,8% σε τιμή γλυκόζης >70 mg/dl.

Η μελέτη ανέδειξε ότι η HbA<sub>1c</sub> συσχετίζεται θετικά με την τιμή γλυκόζης αίματος στην οποία οι ασθενείς εμφάνιζαν συμπτώματα υπογλυκαιμίας



Γράφημα 2. Αντίληψη της υπογλυκαιμίας.

( $r=0,241$ ,  $p=0,05$ ). Τα άτομα που αντιλαμβάνονταν την υπογλυκαιμία σε επίπεδα γλυκόζης αίματος ≤70 mg/dl παρουσίασαν σημαντικά βελτιωμένη HbA<sub>1c</sub> σε σχέση με εκείνα που αντιλαμβάνονταν την υπογλυκαιμία σε επίπεδα γλυκόζης αίματος >70 mg/dl (διάγραμμα 1). Συγκεκριμένα, οι ασθενείς με συμπτωματική υπογλυκαιμία σε επίπεδα γλυκόζης αίματος ≤70 mg/dl είχαν μέσο όρο HbA<sub>1c</sub> 7,4%, με μέση απόκλιση 1,15% έναντι των ασθενών με συμπτωματική υπογλυκαιμία σε επίπεδα γλυκόζης αίματος >70 mg/dl που είχαν μέσο όρο HbA<sub>1c</sub> 8,96%, με μέση απόκλιση 2,2% ( $p=0,002$ ). Επιπλέον, από την πολυπαραγοντική ανάλυση που πραγματοποιήθηκε φάνηκε σημαντική συσχέτιση του επιπέδου γλυκόζης που αντιλαμβάνονται την υπογλυκαιμία οι ασθενείς, με τον ΔΜΣ και το φύλο ( $p=0,031$ ). Συγκεκριμένα, αύξηση στον ΔΜΣ κατά 1 kg/m<sup>2</sup> συσχετίστηκε με αύξηση κατά 0,431 mg/dl στο επίπεδο γλυκόζης που αντιλαμβάνονται την υπογλυκαιμία ( $p=0,029$ ) και στην περίπτωση γυναικών υπήρχε αύξηση κατά 2,989 mg/dl στο επίπεδο



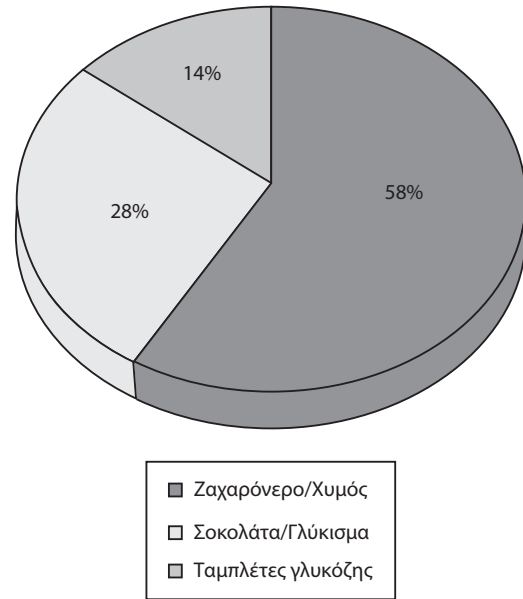
Διάγραμμα 1. Συσχέτιση HbA<sub>1c</sub> με τιμές γλυκόζης αίματος κάτω από 70 και πάνω από 70 mg/dl.

δο γλυκόζης που αντιλαμβάνονταν την υπογλυκαιμία ( $p=0,05$ ). Δεν παρατηρήθηκε πολυσυγγραμμικότητα των μεταβλητών.

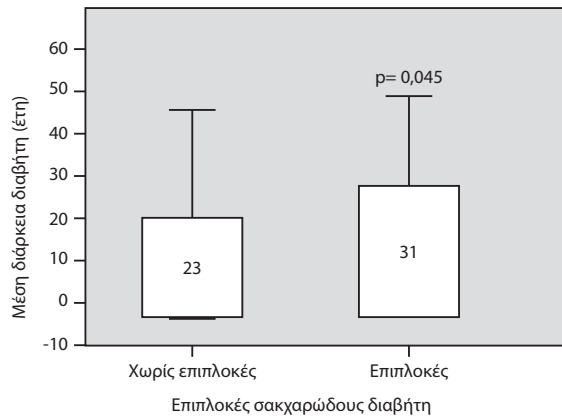
Όσον αφορά τη συχνότητα και τον τρόπο ανάταξης της υπογλυκαιμίας, το 19,4% δήλωσε καμία υπογλυκαιμία, το 33,3% εμφάνιζε 1-2 επεισόδια/εβδομάδα, το 22,2% 3-4 επεισόδια/εβδομάδα, ενώ το 13,9% δήλωσε ότι εμφάνιζε τουλάχιστον μία υπογλυκαιμία σε καθημερινή βάση και το 2,8% πάνω από 2 επεισόδια καθημερινά (διάγραμμα 2). Επιπλέον, δεν καταγράφηκε καμία βαριά υπογλυκαιμία το τελευταίο τρίμηνο. Το 14,3% χρησιμοποίησε ταμπλέτες γλυκόζης, το 58,3% ζαχαρόνερο ή χυμό και το 27,4% κατανάλωνε κάποιο είδος γλυκίσματος (γράφημα 3). Ωστόσο, δεν βρέθηκε σημαντική συσχέτιση μεταξύ  $HbA_{1c}$ , συχνότητας συμβάντων υπογλυκαιμίας και τρόπου ανάταξης υπογλυκαιμίας. Επιπλέον, δεν βρέθηκε διαφορά στη συχνότητα υπογλυκαιμιών ανάμεσα στα 2 φύλα.

Επίσης, δεν βρέθηκε σημαντική συσχέτιση μεταξύ της αντιδιαβητικής θεραπείας,  $HbA_{1c}$ , συχνότητας συμβάντων υπογλυκαιμίας, επιπέδου αντίληψης της υπογλυκαιμίας και τρόπου ανάταξης υπογλυκαιμίας.

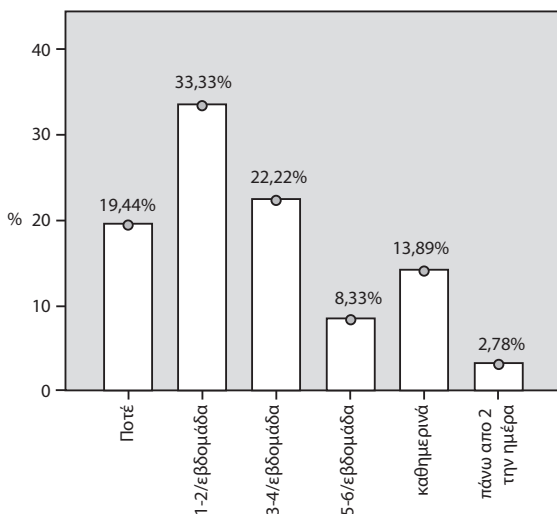
Τέλος, το 85,7% των ασθενών δεν εμφάνισε χρόνιες επιπλοκές σχετιζόμενες με τον ΣΔ, ενώ το 14,3% εμφάνισε. Τα άτομα που δεν παρουσίασαν επιπλοκές είχαν σημαντικά μικρότερη διάρκεια διαβήτη (διάγραμμα 3) καθώς και καλύτερη γλυκαιμική ρύθμιση (διάγραμμα 4) σε σύγκριση με εκείνα που παρουσίασαν επιπλοκές. Συγκεκριμένα, οι ασθενείς χωρίς επιπλοκές είχαν μέση διάρκεια διαβήτη 23 έτη, με μέση απόκλιση 12 έτη, ένα-



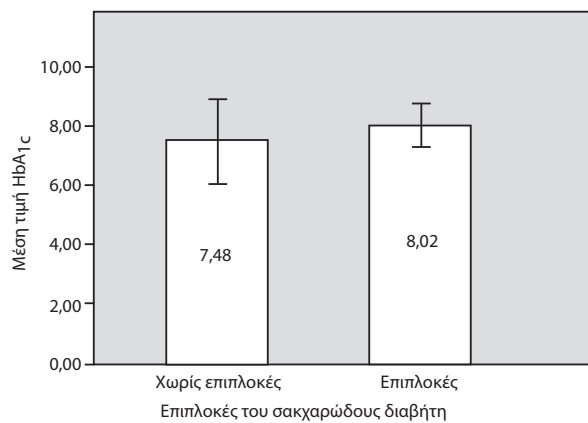
Γράφημα 3. Αντίληψη της υπογλυκαιμίας.



Διάγραμμα 3. Συσχέτιση διάρκειας ΣΔ και επιπλοκές.



Διάγραμμα 2. Συχνότητα υπογλυκαιμιών.



Διάγραμμα 4. Συσχέτιση  $HbA_{1c}$  με επιπλοκές του ΣΔ.



ντι των ασθενών με επιπλοκές που είχαν μέση διάρκεια ΣΔ 30,8 έτη, με μέση απόκλιση 10 έτη ( $p=0,045$ ). Οι ασθενείς χωρίς επιπλοκές είχαν μέσο όρο  $HbA_{1c}$  7,48%, με μέση απόκλιση 1,4% έναντι των ασθενών με επιπλοκές που είχαν μέσο όρο  $HbA_{1c}$  8,21%, με μέση απόκλιση 0,73% ( $p=0,05$ ).

## Συζήτηση

Από τη μελέτη προκύπτει ότι η τιμή της  $HbA_{1c}$  των ατόμων με ΣΔ-T1 συσχετίζεται θετικά με την τιμή γλυκόζης αίματος συμπτωματικής υπογλυκαιμίας και φαίνεται ότι τα άτομα που αντιλαμβάνονται την υπογλυκαιμία σε επίπεδα γλυκόζης αίματος  $\leq 70$  mg/dl έχουν χαμηλότερη  $HbA_{1c}$  από τα άτομα που έχουν συμπτώματα υπογλυκαιμίας σε επίπεδα γλυκόζης αίματος  $> 70$  mg/dl.

Τα παραπάνω αποτελέσματα είναι ανάλογα των αποτελεσμάτων των EURODIAB<sup>25</sup> και DCCT<sup>26</sup> μελετών. Στις μελέτες αυτές φάνηκε ότι η συχνότητα της σοβαρής υπογλυκαιμίας σχετίζεται θετικά με τα χαμηλά επίπεδα  $HbA_{1c}$  ασθενών με ΣΔ-T1.

Ωστόσο, ασθενείς με υψηλότερη τιμή  $HbA_{1c}$  φαίνεται να αντιλαμβάνονται τα συμπτώματα της υπογλυκαιμίας σε υψηλότερα επίπεδα γλυκόζης πλάσματος σε σχέση με τους ασθενείς που βρίσκονται σε πιο εντατικό έλεγχο, όπως και στη δική μας μελέτη. Στην πραγματικότητα, αυτοί οι ασθενείς μπορεί να εμφανίσουν υπογλυκαιμικά συμπτώματα ακόμη και όταν η γλυκόζη του πλάσμάτος τους είναι υψηλότερη από το επιθυμητό εύρος. Αυτό το φαινόμενο ονομάζεται «σχετική υπογλυκαιμία ή υπερβολική αντίληψη της υπογλυκαιμίας» και συνδέεται με απελευθέρωση αντισταθμιστικών ορμονών. Η υποκειμενική γνώση για την πιθανότητα της υπογλυκαιμίας (φόβος υπογλυκαιμίας) αυξάνει τα επίπεδα κατεχολαμινών και τον καρδιακό ρυθμό, επομένως και το ενδεχόμενο να γίνει αντιληπτή η υπογλυκαιμία ή να εκληφθεί σαν τέτοια το υποκειμενικό αίσθημα παλμών που προκαλείται από το άγχος<sup>6</sup>. Αυτό το φαινόμενο συνήθως εμφανίζεται όταν οι ασθενείς υποβάλλονται σε εντατικοποίηση του γλυκαιμικού ελέγχου τους. Το συγκεκριμένο σύνδρομο είναι αναστρέψιμο και συνήθως παίρνει 2-4 εβδομάδες για να μπορέσει ο εγκέφαλος να προσαρμοστεί ξανά στα βελτιωμένα και κατά συνέπεια σχετικά μειωμένα επίπεδα γλυκόζης αίματος<sup>27,28</sup>.

Επιπλέον, μελέτες έχουν δείξει ότι υπάρχει

σεξουαλικός διμορφισμός στις αντιρροπιστικές αντιδράσεις της υπογλυκαιμίας. Έχει φανεί ότι τόσο οι υγιείς νέες γυναίκες όσο και οι γυναίκες με διαβήτη τύπου 1 έχουν μειωμένη νευροενδοκρινική, μεταβολική (ενδογενής παραγωγή γλυκόζης) και αυτόνομου νευρικού συστήματος αντισταθμιστική απάντηση στην υπογλυκαιμία σε σύγκριση με άνδρες παρόμοιας ηλικίας και ΔΜΣ<sup>29-31</sup>.

Το γεγονός αυτό δεν οφείλεται σε διαφορές των βιοχημικών ορίων γλυκόζης αίματος για την ενεργοποίηση της ορμονικής αντιρρόπησης στα δύο φύλα. Σε μια σειρά από ξεχωριστά clamp γλυκόζης με γλυκαιμικούς στόχους, 90, 70, 60 και 50 mg/dl, ο Davis και συν.<sup>32</sup> έδειξαν ότι μειώθηκε η απόκριση του αυτόνομου νευρικού συστήματος στην υπογλυκαιμία που εμφάνισαν οι γυναίκες. Επόμενη μελέτη έδειξε ότι τα οιστρογόνα είναι ο υπεύθυνος μηχανισμός για αυτό τον σεξουαλικό διμορφισμό<sup>33</sup>.

Παρά το γεγονός αυτό, ο επιπολασμός των υπογλυκαιμικών επεισοδίων σε άτομα με ΣΔ-T1 είναι παρόμοιος στα δύο φύλα<sup>1</sup>. Το φαινόμενο αυτό μπορεί να εξηγηθεί από το γεγονός ότι οι γυναίκες παρουσιάζουν μεγαλύτερη αντίσταση στις επιπτώσεις που προκαλεί στην απάντηση των αντιρροπιστικών ορμονών, προηγούμενη υπογλυκαιμία<sup>33</sup>. Συγκεκριμένα, 2 επεισόδια προγενέστερης υπογλυκαιμίας θα προκαλέσουν στους άνδρες διπλάσια μείωση αντιρροπιστικής απάντησης σε μεταγενέστερη υπογλυκαιμία σε σύγκριση με τις γυναίκες, με αποτέλεσμα η διαφορά εξαιτίας της συνηθισμένης απάντησης στην υπογλυκαιμία λόγω σεξουαλικού διμορφισμού να εξαλείφεται.

Στη δική μας μελέτη, οι γυναίκες είχαν συμπτώματα υπογλυκαιμίας σε μεγαλύτερα επίπεδα γλυκόζης αίματος από τους άνδρες, όμως όταν αποκλείσαμε τις εμμηνοπαυσιακές γυναίκες (40% των γυναικών) από το δείγμα μας δεν υπήρχε σημαντική διαφορά στην τιμή γλυκόζης αίματος που εμφάνιζαν συμπτώματα υπογλυκαιμίας μεταξύ ανδρών και γυναικών με έμμηνο ρύση, παρόμοιας ηλικίας και ΔΜΣ. Επιπλέον, δεν υπήρχε διαφορά στη συχνότητα των υπογλυκαιμιών μεταξύ των 2 φύλων.

Επιπρόσθετα, μελέτη που ερεύνησε τη σχέση μεταξύ χρόνου υπογλυκαιμίας σε επίπεδα γλυκόζης  $< 70$ , 60, 54 και 50 mg/dl αντίστοιχα και της  $HbA_{1c}$  σε ασθενείς με ΣΔ-T1 που βρίσκονταν σε

εντατικοποιημένο σχήμα υποδόριων ενέσεων ινσουλίνης ή σε αντλία συνεχούς έγχυσης ινσουλίνης με τη χρήση τυφλών αισθητήρων συνεχούς καταγραφής γλυκόζης, έδειξε ότι η καμπύλη της συσχέτισης του χρόνου υπογλυκαιμίας και της HbA<sub>1c</sub> σε όλα τα παραπάνω βιοχημικά όρια είχε το σχήμα J και στις 2 ομάδες. Ο χρόνος υπογλυκαιμίας αυξανόταν σε χαμηλές τιμές HbA<sub>1c</sub> καθώς και σε πολύ υψηλές τιμές HbA<sub>1c</sub>. Οι χαμηλές τιμές HbA<sub>1c</sub> εξακολουθούσαν να συνδέονται με πιο αυξημένο κίνδυνο υπογλυκαιμίας, αν και το μέγεθος του κινδύνου φάνηκε να εξαρτάται από τα βιοχημικά όρια γλυκόζης αίματος που ορίζεται η υπογλυκαιμία (μεγαλύτερος κίνδυνος υπογλυκαιμίας σε χαμηλές τιμές HbA<sub>1c</sub> σε τιμή γλυκόζης < 70 mg/dl)<sup>34</sup>.

Όσον αφορά την επίδραση της αντιδιαβητικής θεραπείας στη γλυκαιμική ρύθμιση και την υπογλυκαιμία, μια συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση έδειξε ότι τα άτομα με ΣΔ-T1 που έκαναν χρήση αντλίας ινσουλίνης είχαν μεγαλύτερη μείωση HbA<sub>1c</sub> σε σύγκριση με τα άτομα που βρίσκονταν σε εντατικοποιημένο σχήμα ενέσεων ινσουλίνης. Ο βαθμός απόδειξης της μείωσης της HbA<sub>1c</sub> ήταν μέτριος (εξαιτίας του αυξημένου κινδύνου μεροληψίας) αλλά με ασαφή κλινική σημασία. Ωστόσο, δεν υπήρξε καμία σημαντική διαφορά στη συχνότητα ήπιας, μέτριας και σοβαρής υπογλυκαιμίας μεταξύ των 2 ομάδων τόσο στους ενήλικες όσο και στα παιδιά. Επιπλέον, στη συγκεκριμένη μετα-ανάλυση συμπεριλήφθηκαν μελέτες στις οποίες οι ασθενείς που λάμβαναν εντατικοποιημένο σχήμα ινσουλίνης χρησιμοποιούσαν τις ινσουλίνες aspart, glargine, regular και NPH και όχι νεότερες βασικές ινσουλίνες, όπως glargine 300 IU/ml και degludec<sup>35</sup>.

Επιπρόσθετα, μια πρόσφατη ανασκόπηση<sup>36</sup> της χρήσης συστημάτων CGM σε ασθενείς με ΣΔ-T1 έδειξε ότι:

- Σε ασθενείς με αυξημένη HbA<sub>1c</sub> κατά την έναρξη της μελέτης (baseline), η εισαγωγή χρήσης CGM είχε ως αποτέλεσμα σημαντική και κάποιες φορές ουσιαστική μείωση στην τιμή της HbA<sub>1c</sub>.
- Το μέγεθος της μείωσης της HbA<sub>1c</sub> εξαρτάται από την τιμή της baseline HbA<sub>1c</sub>. Εάν η HbA<sub>1c</sub> ήταν κοντά στα επιθυμητά όρια, περαιτέρω μείωσή της ήταν δύσκολο να επιτευχθεί. Η βελτίωση στην HbA<sub>1c</sub> συσχετιζόταν άμεσα με

τον βαθμό χρήσης των συστημάτων CGM.

- Η βελτίωση της HbA<sub>1c</sub> φάνηκε σε όλες τις ηλικιακές ομάδες. Η βελτίωση ήταν μικρότερη στους εφήβους σε σύγκριση με τα παιδιά (8-14 ετών) ή τους ενήλικες (>25 ετών). Οι συσχετίσεις με την ηλικία οφείλονταν κατά κύριο λόγο στον ρυθμό χρήσης των συστημάτων CGM στις διάφορες ομάδες.
- Η χρήση CGM από άτομα που αντιμετώπιζαν υψηλό κίνδυνο υπογλυκαιμίας είχε ως αποτέλεσμα σημαντική μείωση του κινδύνου υπογλυκαιμίας κατά 33-50%.
- Η αποτελεσματικότητα της χρήσης CGM έχει φανεί τόσο στη χρήση αντλίας ινσουλίνης όσο και στη χρήση εντατικοποιημένου σχήματος ενέσεων ινσουλίνης. Οι μεταβολές στη μέση γλυκόζη αίματος ήταν παρόμοιες και στις 2 ομάδες θεραπείας.

Η μελέτη μας δεν έδειξε σημαντική συσχέτιση μεταξύ της αντιδιαβητικής θεραπείας, HbA<sub>1c</sub>, συχνότητας συμβάντων υπογλυκαιμίας, επιπέδου αντίληψης της υπογλυκαιμίας και τρόπου ανάταξης υπογλυκαιμίας. Πιθανόν, τα παραπάνω αποτελέσματα να οφείλονται στο γεγονός ότι η πλειοψηφία του δείγματος είχε τιμές HbA<sub>1c</sub> κοντά στα επιθυμητά όρια (μ.ο. HbA<sub>1c</sub>=7,55%). Επίσης, σχεδόν όλοι οι ασθενείς που βρίσκονταν σε εντατικοποιημένο σχήμα ενέσεων ινσουλίνης χρησιμοποιούσαν ως βασική ινσουλίνη την glargine 300 IU/ml ή την degludec. Οι συγκεκριμένες νεότερες βασικές ινσουλίνες παρέχουν μεγαλύτερη διάρκεια δράσης, μικρότερη μεταβλητότητα στη μείωση της γλυκόζης αίματος και χαμηλότερο κίνδυνο υπογλυκαιμίας σε σύγκριση με παλαιότερες όπως είναι οι NPH, detemir και glargine 100 IU/ml, προσφέροντας καλύτερο γλυκαιμικό έλεγχο. Τέλος, η συχνή παρακολούθηση των συγκεκριμένων ασθενών στο πλαίσιο λειτουργίας ενός Διαβητολογικού Κέντρου έχει ως αποτέλεσμα τη συνεχή εκπαίδευση και τη μεγιστοποίηση της αυτοδιαχείρισης της νόσου οδηγώντας σε καλύτερη γλυκαιμική ρύθμιση ανεξάρτητα από τον τύπο της αντιδιαβητικής θεραπείας.

Τέλος, στην παρούσα μελέτη τα άτομα που δεν παρουσίασαν επιπλοκές είχαν σημαντικά μικρότερη διάρκεια διαβήτη καθώς και καλύτερη γλυκαιμική ρύθμιση σε σύγκριση με εκείνα που παρουσίασαν επιπλοκές.

Η συσχέτιση μεταξύ μείωσης της HbA<sub>1c</sub> και

πρόληψης ή καθυστέρησης χρόνιων επιπλοκών σχετιζόμενων με τον ΣΔ έχει φανεί σε πολλές μελέτες και μάλιστα η συγκεκριμένη συσχέτιση είναι καμπυλόγραμμη και όχι γραμμική. Συγκεκριμένα, μείωση HbA<sub>1c</sub> από 11% σε 10% συσχετίζεται με μεγαλύτερη μείωση κινδύνου εμφάνισης χρόνιων επιπλοκών σε σύγκριση με μείωση HbA<sub>1c</sub> από 8% σε 7%<sup>37</sup>.

Στη διεθνή βιβλιογραφία μέχρι σήμερα δεν υπάρχει μελέτη που να διερευνά την επίδραση του υπογλυκαιμικού προφίλ στη γλυκαιμική ρύθμιση ασθενών με ΣΔ-T1 που βρίσκονται σε τρεις ομάδες αντιδιαβητικής αγωγής (εντατικοποιημένο σχήμα υποδόριων ενέσεων ινσουλίνης, αντλία συνεχούς έγχυσης ινσουλίνης και αντλία ινσουλίνης σε συνδυασμό με σύστημα συνεχούς καταγραφής γλυκόζης), λαμβάνοντας υπόψη τη συχνότητα, την αντίληψη και τη θεραπεία της υπογλυκαιμίας. Παρ' όλα αυτά, η παρούσα μελέτη υπόκειται σε περιορισμούς εξαιτίας του μικρού χρονικού διαστήματος παρακολούθησης (3 μήνες) και της έλλειψης επιβεβαίωσης των δεδομένων μέσω της χρήσης τυφλών αισθητήρων συνεχούς καταγραφής γλυκόζης.

## Συμπεράσματα

Στην παρούσα μελέτη παρατηρήθηκε ότι σε ασθενείς με ΣΔ-T1, το γλυκαιμικό επίπεδο αντίληψης της υπογλυκαιμίας συσχετίζεται με τον μεταβολικό έλεγχο ανεξάρτητα από τη συχνότητα των υπογλυκαιμικών συμβάντων και τον τρόπο ανάταξης της υπογλυκαιμίας.

## Abstract

**Giannoulaki P, Kotzakioulafi E, Karlafti E, Kontoninas Z, Tziomalos K, Hatzitolios A, Didangelos T. Optimal glycemic control is correlated to blood glucose levels of symptomatic hypoglycemia in patients with diabetes mellitus type 1 (DM1). Hellenic Diabetol Chron 2018; 4: 232-241.**

**Purpose:** The increased frequency of hypoglycemia in Type 1 diabetes mellitus is a major barrier to intensifying insulin therapy and achieving normoglycemia in day-to-day clinical practice. The purpose of this study is to investigate the effect of the hypoglycemic profile on the glycemic control of patients with DM1.

**Patients-Methods:** 84 patients with DM1 (63.1% at multiple subcutaneous insulin injections, 21.4% at insulin pump therapy and 15.5% at insulin pump therapy with continuous glucose monitoring), 49

women/35 men with mean age=43.4±14.5 years, BMI=24.7±7.8 kg/m<sup>2</sup>, mean DM duration=24.5±12 years and mean HbA<sub>1c</sub>=7.55±1.35%. Anthropometric measurements, medical and hypoglycemia history were recorded.

**Results:** 66.7% of the patients sensed all hypoglycemic events, 19.4% not all, 5.6% did not sense nocturnal hypoglycemia, and 8.3% experienced hypoglycemia unawareness. HbA<sub>1c</sub> was positively correlated with the blood glucose level of hypoglycemia sensing ( $r=0.241$ ,  $p=0.038$ ). 89.2% had hypoglycemic symptoms at blood glucose levels ≤70 mg/dl and 10.8% at glucose levels >70 mg/dl. Patients with blood glucose levels of hypoglycemia awareness ≤70 mg/dl had significantly improved HbA<sub>1c</sub> compared to patients with blood glucose levels of hypoglycemia awareness >70 mg/dl ( $7.4±1.15$  vs  $8.96±2.2$ ,  $p=0.002$ ). In addition, 19.4% of the patients reported no hypoglycemic episodes, 33.3% 1-2 episodes/week, 22.2% 3-4 episodes/week, 13.9% reported at least one hypoglycemic event daily and 2.8% reported more than 2 events daily. As far as it concerns the mode of recovery, 14.3% used glucose tablets, 58.3% water with sugar or juice, and 27.4% consumed sweets. No significant correlation was found between HbA<sub>1c</sub>, frequency of hypoglycemic events and mode of recovery.

**Conclusion:** In patients with DM1, the blood glucose level of symptomatic hypoglycemia correlates with glycemic control regardless of the frequency of hypoglycemic events and the mode of recovery.

## Βιβλιογραφία

1. Nathan DM, Genuth S, Lachin J, et al. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 1993; 329: 977-86.
2. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, et al. Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. N Engl J Med 2005; 353: 2643-53.
3. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Hypoglycemia in the Diabetes Control and Complications Trial. Diabetes 1997; 46: 271-86.
4. Cryer PE. Mechanisms of hypoglycemia associated autonomic failure in diabetes. N Engl J Med 2013; 369: 362-72.
5. Μπακατσέλος Σπ, Καραμήτσος Δ. Ιατρογενής Υπογλυκαιμία, Δ. Καραμήτσος. Στο: Διαβητολογία, θεωρία και πρακτική στην αντιμετώπιση του σακχαρώδη διαβήτη. 2η έκδοση. Ιατρικές και Επιστημονικές Εκδόσεις Σιώτης, Αθήνα, 2009: 408-19.



6. *Bakatselos OS*. Hypoglycemia unawareness. *Diab Res & Clin Pract* 2011; 93S: S92-S96.
7. International Hypoglycaemia Study Group. Glucose concentrations of less than 3.0 mmol/l (54 mg/dl) should be reported in clinical trials: a joint position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2017; 40: 155-7.
8. *Sequist ER, Anderson J, Childs B, et al*. Hypoglycemia and diabetes: a report of a workgroup of the American Diabetes Association and the Endocrine Society. *Diabetes Care* 2013; 36: 1384-95.
9. *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.
10. *Cryer PE*. The barrier of hypoglycemia in diabetes. *Diabetes* 2008; 57: 3169-76.
11. *Thomas Danne, Revital Nimri, Tadej Battelino, et al*. International Consensus on Use of Continuous Glucose Monitoring. *Diabetes Care* 2017; 40: 1631-40.
12. *Schnell O, Barnard K, Bergenstal R, et al*. Role of continuous glucose monitoring in clinical trials: Recommendations on reporting. *Diabetes Technol Ther* 2017; 19: 391-9.
13. *Brunelle BL, Llewelyn J, Anderson JH Jr, Gale EA, Koivisto VA*. Meta-analysis of the effect of insulin lispro on severe hypoglycemia in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1998; 21: 1726-31.
14. *Pedersen-Bjergaard U, Kristensen PL, Beck-Nielsen H, et al*. Effect of insulin analogues on risk of severe hypoglycaemia in patients with type 1 diabetes prone to recurrent severe hypoglycaemia (HypoAna trial): a prospective, randomised, open-label, blinded-endpoint crossover trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014; 2: 553-61.
15. *DeWitt DE, Hirsch IB*. Outpatient insulin therapy in type 1 and type 2 diabetes mellitus: scientific review. *JAMA* 2003; 289: 2254-64.
16. *Pickup J, Mattock M, Kerry S*. Glycaemic control with continuous subcutaneous insulin infusion compared with intensive insulin injections in patients with type 1 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2002; 324: 705.
17. *Didangelos T, Iliadis F*. insulin pump therapy in adults. *Diabetes Res Clin Pract* 2011; (Suppl 1): S109-13.
18. DAFNE Study Group. Training in flexible, intensive insulin management to enable dietary freedom in people with type 1 diabetes: dose adjustment for normal eating (DAFNE) randomized controlled trial. *BMJ* 2002; 325: 746.
19. *Nathan DM*. Diabetes: Advances in diagnosis and treatment. *JAMA* 2015; 314: 1052-62.
20. *Karges B, Rosenbauer J, Kapellen T, et al*. Hemoglobin A1c Levels and risk of severe hypoglycemia in children and young adults with type 1 diabetes from Germany and Austria: a trend analysis in a cohort of 37,539 patients between 1995 and 2012. *PLoS Med* 2014; 11: e1001742.
21. *Pedersen-Bjergaard U, Pramming S, Heller SR, et al*. Severe hypoglycaemia in 1076 adult patients with type 1 diabetes: influence of risk markers and selection. *Diabetes Metab Res Rev* 2004; 20: 479-86.
22. *Haynes A, Hermann JM, Miller KM, et al*. T1D Exchange, WACDD and DPV registries. Severe hypoglycemia rates are not associated with HbA1c: a cross-sectional analysis of 3 contemporary pediatric diabetes registry databases. *Pediatr Diabetes* 2017; 18: 643-50.
23. *Gubitosi-Klug RA, Braffett BH, White NH, et al*. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Research Group. Risk of severe hypoglycemia in type 1 diabetes over 30 years follow-up in the DCCT/EDIC Study. *Diabetes Care* 2017; 40: 1010-16.
24. *Orchard TJ, Nathan DM, Zinman B, et al*. Writing Group for the DCCT/EDIC Research Group. Association between 7 years of intensive treatment of type 1 diabetes and long-term mortality. *JAMA* 2015; 313: 45-53.
25. The EuroDiab IDDM Complications Study Group. Microvascular and acute complications in IDDM patients. The EuroDiab IDDM Complications Study. *Diabetologia* 1994; 37: 278-85.
26. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Epidemiology of severe hypoglycemia in the diabetes control and complications trial. *Am J Med* 1991; 90: 450-59.
27. *Boyle PJ, Schwartz NS, Shah SD, Clutter WE, Cryer PE*. Plasma glucose concentrations at the onset of hypoglycemic symptoms in patients with poorly controlled diabetes and in nondiabetics. *N Engl J Med* 1988; 318: 1487-92.
28. *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.
29. *Amiel SA, Maran A, Powrie JK, Umpleby AM, MacDonald IA*. Gender differences in counterregulation to hypoglycemia. *Diabetologia* 1993; 36: 460-4.
30. *Davis SN, Goldstein RE, Price L, Jacobs J, Cherrington AD*. The effects of insulin on the counterregulatory response to equivalent hypoglycemia in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77: 1300-7.
31. *Diamond MP, Jones T, Caprio S, Hallarman L, Diamond MC, Addabbo M, Tamborlane WV, Sherwin RS*. Gender influences counterregulatory hormone responses to hypoglycemia. *Metabolism* 1993; 42: 1568-72.
32. *Davis SN, Fowler S, Costa F*. Hypoglycemic counterregulatory responses differ between men and women with type 1 diabetes. *Diabetes* 2000; 49: 65-72.
33. *Sandoval DA, Ertl AC, Richardson MA, Tate DB, Davis SN*. Estrogen blunts neuroendocrine and metabolic responses to hypoglycemia. *Diabetes* 2003; 52: 1749-55.
34. *Gimenez M, Tannen AJ, Reddy M, Moscardo V, Conget I, Oliver N*. Revisiting the Relationships Between Meas-

- ures of Glycemic Control and Hypoglycemia in Continuous Glucose Monitoring Data Sets. *Diabetes Care* 2018 Feb; 41: 326-32.
35. *Benkhadra K, Alahdab F, Tamhane SU, McCoy RG, Prokop LJ, Murad MH.* Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections in individuals with type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine* 2017; 55: 77-84.
36. *Rodbard D.* Continuous Glucose Monitoring: A Review of Recent Studies Demonstrating Improved Glycemic Outcomes. *Diabetes Technol Ther* 2017; 19(Suppl. 3): S25-S37.
37. *Cryer PE.* Individualized Glycemic Goals and an Expanded Classification of Severe Hypoglycemia in Diabetes. *Diabetes Care* 2017; 40: 1641-3.

**Λέξεις-κλειδιά:**

Ιατρογενής υπογλυκαιμία  
Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 1  
Συμπτωματική υπογλυκαιμία  
Συχνότητα υπογλυκαιμίας

**Key-words:**

Iatrogenic hypoglycemia  
Diabetes mellitus type 1  
Symptomatic hypoglycemia  
Frequency of hypoglycemia