

Ανεπίγνωστη υπογλυκαιμία

Σ. Μπακατσέλος

Η υπογλυκαιμία είναι η συχνότερη και σοβαρότερη ανεπιθύμητη ενέργεια της ινσουλινοθεραπείας, η οποία όμως μπορεί να συμβεί και μετά από χορήγηση υπογλυκαιμικών δισκίων. Ο φόβος της υπογλυκαιμίας και οι επιπτώσεις της σοβαρής και παρατεταμένης υπογλυκαιμίας στις λειτουργίες του εγκεφάλου, οι οποίες είναι αναστρέψιμες, αλλά υπό ορισμένες προϋποθέσεις μπορεί να γίνουν μόνιμες, αποτελούν ουσιαστικό εμπόδιο στη ρύθμιση του σακχαρώδη διαβήτη^{1,2}.

Ως προς την υπογλυκαιμία χρησιμοποιείται η ακόλουθη ορολογία που είναι απαραίτητο να τη γνωρίζουν όλοι όσοι ασχολούνται με διαβητικούς ασθενείς.

Α) Κλινική υπογλυκαιμία, όταν υπάρχουν συμπτώματα και σημεία υπογλυκαιμίας τα οποία ανατάσσονται με τη χορήγηση γλυκόζης. Τα συμπτώματα της κλινικής υπογλυκαιμίας διακρίνονται στα νευρογενή ή αυτονόμου νευρικού συστήματος (ΑΝΣ) παλαιότερα αποκαλούμενα αδρενεργικά, στα νευρογλυκοπενικά και στα μη ειδικά ή αταξινόμητα. Τα τελευταία αποκαλούνται από μερικούς συγγραφείς συμπτώματα κακουχίας.

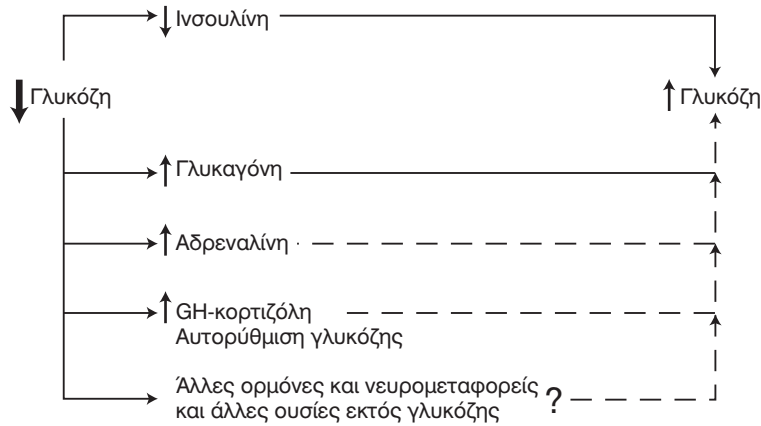
Β) Βιοχημική υπογλυκαιμία, όταν τα επίπεδα γλυκόζης ολικού φλεβικού αίματος είναι κάτω από τα 50mg/dl ή κάτω από τα 58mg/dl για μέτρηση στο πλάσμα. Στο 40% των περιπτώσεων της βιοχημικής υπογλυκαιμίας δεν υπάρχουν υποκειμενικά συμπτώματα και αυτό σημαίνει παθολογικά μειωμένη αντίληψη της υπογλυκαιμίας. Αλλά και το αντίθετο μπορεί να συμβεί, δηλαδή να έχουν οι ασθενείς κλινικά συμπτώματα υπογλυκαιμίας σε επίπεδα γλυκόζης αίματος πολύ υψηλότερα από τα παραπάνω όρια.

Γ) Έλλειψη αντίληψης υπογλυκαιμίας ή ανεπίγνωστη υπογλυκαιμία είναι όροι που χρησιμοποιούνται όταν οι ασθενείς αδυνατούν να αντιληφθούν την επερχόμενη υπογλυκαιμία είτε διότι δεν εμφανίζουν νευρογενή συμπτώματα ή όταν τα εμφανίζουν, έχουν ήδη νευρογλυκοπενία και δεν τα αντιλαμβάνονται.

Δ) Μειονεκτική αντιρρόπηση υπογλυκαιμίας. Αυτή συμβαίνει όταν ο μηχανισμός αντιρρόπησης δεν κινητοποιείται κανονικά και η μεν γλυκαγόνη δεν εκκρίνεται καθόλου, οι δε κατεχολαμίνες δεν εκκρίνονται στα γλυκαιμικά όρια που πρέπει για να αντιροπηθεί η υπογλυκαιμία και όταν εκκρίνονται είναι μειωμένες.

Οι υπογλυκαιμίες κατατάσσονται σε ελαφρές, μέτριας βαρύτητας και σοβαρές. Στις τελευταίες ή έχει συμβεί απώλεια της συνείδησης ή έχει βοηθήσει για την ανάταξη της υπογλυκαιμίας άλ-

Παθολόγος – Διαβητολόγος
Διευθυντής Α' Παθολογικής
Κλινικής Γ. Ν. Δράμας



Σχ. 1. Μηχανισμοί φυσιολογικής αντιρρόπησης της γλυκόζης. (Βιβλ. 3).

λο πρόσωπο ή ο γιατρός.

Αυτό όμως που είναι πιο πολύ ανησυχητικό τόσο για τον ασθενή όσο και για το γιατρό και προκαλεί σκεπτικισμό στο σχεδιασμό της θεραπείας είναι το πρόβλημα της σοβαρής υπογλυκαιμίας. Το πρόβλημα αυτό είναι πιο συχνό όταν το αντιρροπιστικό σύστημα της γλυκόζης (counterregulation) είναι μειονεκτικό. Το μειονεκτικό αντιρροπιστικό σύστημα της γλυκόζης οδηγεί στο κλινικό πρόβλημα της μειωμένης αντίληψης της υπογλυκαιμίας (hypoglycaemia unawareness) με συνέπεια την συχνή εμφάνιση της σοβαρής υπογλυκαιμίας (severe hypoglycaemia)^{3,4}. Τα τελευταία δεδομένα της βιβλιογραφίας περί την υπογλυκαιμία αναφέρονται κυρίως στην παθογένεια και τους μηχανισμούς της ελαττωματικής αντιρρόπησης της γλυκόζης και της μη αντίληψης της υπογλυκαιμίας ή άλλως ανεπίγνωστης υπογλυκαιμίας.

Η ελάττωση της γλυκόζης πλάσματος φυσιολογικά προκαλεί μια σειρά από απαντήσεις⁵⁻⁷: 1) ελάττωση των επιπέδων ινσουλίνης στο πλάσμα λόγω ελάττωσης της έκκρισης της από τα β-κύτταρα και μάλιστα ακόμη και όταν τα επίπεδα γλυκόζης μειώνονται μέσα στα φυσιολογικά όρια (≤ 80 mg/dl).

2) αύξηση της γλυκαγόνης και της αδρεναλίνης όταν τα επίπεδα γλυκόζης μειωθούν μόλις κάτω από τα φυσιολογικά όρια. Η γλυκαγόνη παίζει πρωτεύοντα ρόλο στην αύξηση των επιπέδων της γλυκόζης, δηλαδή είναι η πρώτη γραμμή άμυνας στην πτώση της γλυκόζης, ενώ η αδρεναλίνη επί παρουσίας γλυκαγόνης παίζει δευτερεύοντα ρόλο.

3) Αύξηση της κορτιζόλης και της αυξητικής ορμόνης, όπως και άλλων ουσιών και νευρομεταφορέων, που συμβαίνει καθυστερημένα σε πιο σοβαρή πτώση της γλυκόζης. Σκοπός όλων αυτών εί-

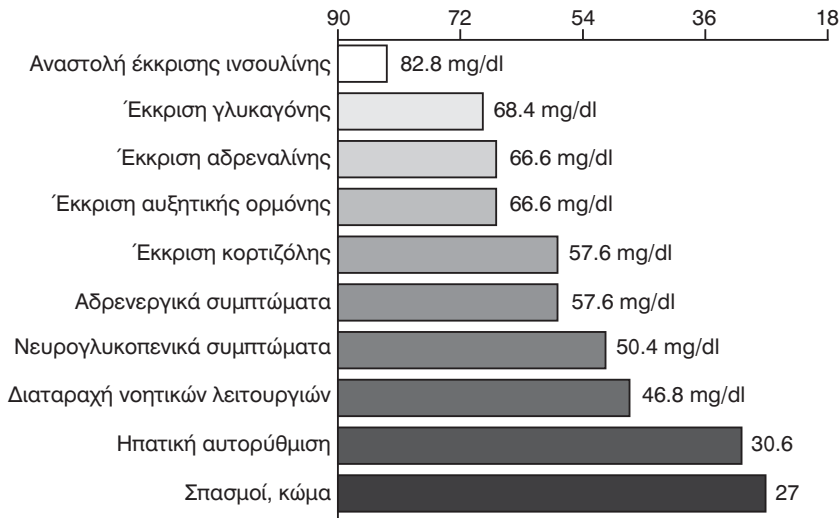
ναι η επαναφορά της γλυκόζης στα φυσιολογικά επίπεδα με στόχο την προστασία του εγκεφάλου, δεδομένου ότι τα εγκεφαλικά κύτταρα χρησιμοποιούν αποκλειστικά γλυκόζη για τον μεταβολισμό τους υπό φυσιολογικές συνθήκες.

4) Εμφάνιση νευρογενών και νευρογλυκοπενικών συμπτωμάτων, καθώς και διαταραχών των νοητικών λειτουργιών, όταν η γλυκόζη πλάσματος μειωθεί σε χαμηλότερα επίπεδα (< 53 mg/dl)³ (Σχ. 1).

Ο γλυκαιμικός ουδός για τη δημιουργία αυτών των απαντήσεων είναι συγκεκριμένος και γίνεται με μια αυστηρή ιεραρχία και είναι αναπαραγώγιμος στα φυσιολογικά άτομα. Έτσι, η αναστολή στην έκκριση ινσουλίνης συμβαίνει στα 80 mg/dl περίπου, η έκκριση της γλυκαγόνης στα 69 mg/dl, της αδρεναλίνης στα 67 mg/dl, των νευρογενών συμπτωμάτων στα 55 mg/dl, των νευρογλυκοπενικών συμπτωμάτων στα 50 mg/dl, και της διαταραχής των νοητικών λειτουργιών στα 46 mg/dl⁶ (Σχ. 2).

Στους διαβητικούς ασθενείς η ιεραρχία αυτή διαταράσσεται και τα επίπεδα γλυκόζης μετακινούνται προς υψηλότερες τιμές όταν είναι αρρυθμιστοι και προς χαμηλότερες τιμές όταν έχουν αυστηρή ρύθμιση με συχνές υπογλυκαιμίες⁸⁻¹⁰. Η μετακίνηση αυτή του γλυκαιμικού ουδού παίζει σημαντικό ρόλο στην παθογένεια της ιατρογενούς και σοβαρής υπογλυκαιμίας όπως θα δούμε στην συνέχεια.

Η παθοφυσιολογία της αντιρρόπησης της γλυκόζης στον ΣΔ τύπου 1 χαρακτηρίζεται από την απώλεια του πρώτου και δεύτερου αμυντικού μηχανισμού απέναντι στην επερχόμενη υπογλυκαιμία. Η πτώση της ινσουλίνης στο πλάσμα, λόγω του ελαττωματικού τρόπου χορήγησής της δεν υπάρχει, διότι συνεχίζεται η απορρόφησή της από τον υποδόριο ιστό όπου χορηγήθηκε και το δεύτερο



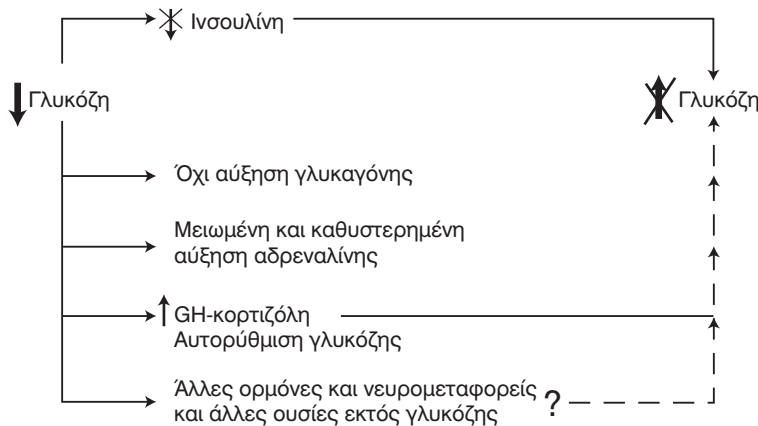
Σχ. 2. Αυστηρή ιεραρχία του γλυκαιμικού ουδού αντιρρόπησης της γλυκόζης. (Τροποποίηση από βιβλ. 6).

σημαντικό μειονέκτημα είναι ότι η γλυκαγόνη δεν αυξάνεται^{11,12}. Η έλλειψη απάντησης της γλυκαγόνης φαίνεται ότι σχετίζεται με την έλλειψη της ενδογενούς έκκρισης ινσουλίνης^{13,14}. Επί πλέον ο τρίτος στην ιεραρχία αμυντικός μηχανισμός, δηλαδή η απάντηση της αδρεναλίνης στην συνεχιζόμενη πτώση της γλυκόζης, πολλές φορές είναι μειωμένη^{3,9,12,15}. Ο γλυκαιμικός ουδός για την απάντηση της αδρεναλίνης έχει μετακινηθεί σε χαμηλότερο επίπεδο, κυρίως στα άτομα με αυστηρή ρύθμιση του σακχάρου και αυτό πιθανόν οφείλεται σε προηγηθέντα επεισόδια υπογλυκαιμίας. Αυτό φάνηκε και στη μελέτη DCCT όπου όσο πιο αυστηρή ήταν η ρύθμιση του σακχάρου τόσο πιο συχνά ήταν τα επεισόδια της υπογλυκαιμίας και ιδιαίτερα τα επεισόδια της σοβαρής υπογλυκαιμίας.

Ο συνδυασμός της απουσίας γλυκαγόνης και της μειωμένης απάντησης της αδρεναλίνης δημι-

ουργεί το σύνδρομο της ελαττωματικής αντιρρόπησης της γλυκόζης^{3,16,17} (Σχ. 3).

Ασθενείς με το σύνδρομο αυτό έχουν 25 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο για σοβαρή υπογλυκαιμία ή και υψηλότερο όταν βρίσκονται σε εντατική και αυστηρή θεραπεία από ότι εκείνοι με απουσία μεν της γλυκαγόνης αλλά με φυσιολογική απάντηση της αδρεναλίνης. Η μειωμένη απάντηση της αδρεναλίνης είναι επίσης ένας δείκτης (marker) μειωμένης απάντησης του συμπαθητικοαδρενεργικού συστήματος (συμπαθητικό και μυελός των επινεφριδίων – συμπαθοχρωμαφινικό σύστημα) και αυτό συχνά δημιουργεί το σοβαρό κλινικό σύνδρομο της ανεπίγνωσης ή της μη αντίληψης της υπογλυκαιμίας (Hypoglycemia unawareness), το οποίο χαρακτηρίζεται από απώλεια των προειδοποιητικών συμπτωμάτων, κυρίως των νευρογενών, στην επερχόμενη υπογλυκαιμία. Το σύνδρομο αυτό αυ-



Σχ. 3. Ελαττωματική αντιρρόπηση της γλυκόζης στους ασθενείς με ΣΔ τύπου 1. (Τροποποίηση από βιβλ. 17).

ξάνει τον κίνδυνο για σοβαρή ιατρογενή υπογλυκαιμία^{15,18}.

Οι μηχανισμοί της αντιρρόπησης της γλυκόζης στον ΣΔ τύπου 2 φαίνεται να είναι ακέραιοι στα αρχικά χρόνια της νόσου και αυτό εξηγεί και τη χαμηλή συχνότητα της ιατρογενούς υπογλυκαιμίας σε αυτό το χρονικό διάστημα της νόσου. Η κλινική εμπειρία μας λέει ότι η υπογλυκαιμία γίνεται όλο και πιο συχνό και σοβαρό πρόβλημα με την αύξηση της διάρκειας της νόσου, ιδιαίτερα μετά τη δευτεροπαθή αστοχία των υπογλυκαιμικών δισκίων και την έναρξη ινσουλινοθεραπείας. Πράγματι οι ασθενείς που είναι στο τέλος του φάσματος της ανεπάρκειας ινσουλίνης (δηλαδή μετά από μακροχρόνιο ΣΔ τύπου 2) παρουσιάζουν την ίδια παθοφυσιολογία αντιρρόπησης της γλυκόζης με τον ΣΔ τύπου 1 και γι αυτό σε αυτή τη διάρκεια παρουσιάζουν πιο συχνές υπογλυκαιμίες και μάλιστα σοβαρές^{10,19,20}.

Η παθογένεια του συνδρόμου της ελαττωματικής αντιρρόπησης της γλυκόζης και του κλινικού συνδρόμου της ανεπίγνωστης υπογλυκαιμίας στους ασθενείς με ΣΔ τύπου 1, αλλά και σε μερικούς με ΣΔ τύπου 2, φαίνεται να οφείλεται στην ίδια την υπογλυκαιμία^{10,15,21-23}. Έτσι σχετικά πρόσφατα δημιουργήθηκε ο όρος Ανεπάρκεια του Αυτονόμου Νευρικού Συστήματος (συμπαθητικού και αδρενεργικού) οφειλόμενη στην υπογλυκαιμία (Hypoglycaemia Associated Autonomic Failure: HAAF) (Σχ. 4).

Η υπόθεση αυτή βασίστηκε στην αρχική παρατήρηση ότι προηγηθείσα υπογλυκαιμία ελαττώνει την απάντηση του συμπαθητικοαδρενεργικού

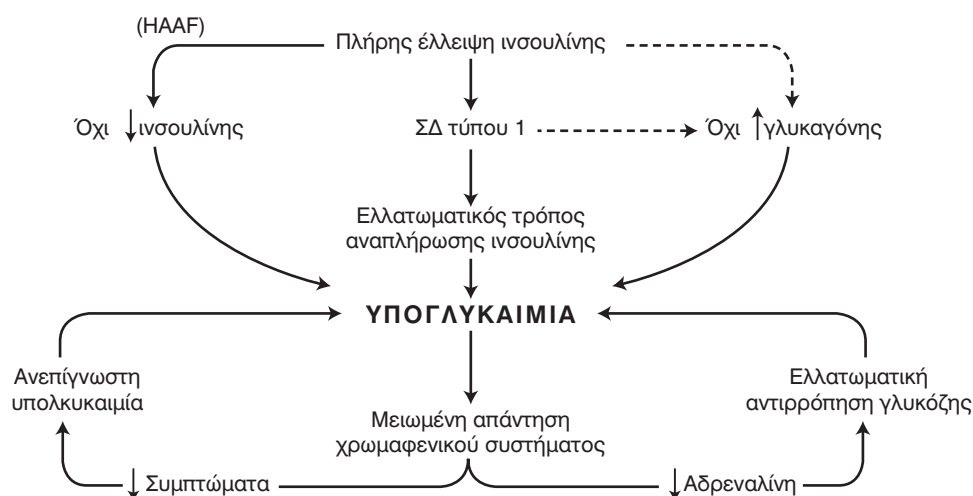
συστήματος και την συμπτωματική απάντηση επόμενης παρομοίου βαθμού υπογλυκαιμίας σε φυσιολογικά άτομα^{24,25}.

Το ίδιο φαινόμενο αποδείχθηκε και στον ΣΔ τύπου 1 μετά από πρόκληση υπερινσουλιναϊκής υπογλυκαιμίας. Η πρόσφατη προηγηθείσα υπογλυκαιμία έδειξε ότι μετακινεί τον γλυκαιμικό ουδό σε χαμηλότερα επίπεδα γλυκόζης, ωστόσο όμως και σε αυτά τα χαμηλότερα επίπεδα γλυκόζης η ένταση της απάντησης συνεχίζει να είναι χαμηλότερη συγκριτικά με εκείνη ασθενών που δεν υπέστησαν πρόσφατη υπογλυκαιμία. Αυτό μαζί με την απουσία γλυκαγόνης δημιουργεί ελαττωματική αντιρρόπηση της γλυκόζης και αυτή με τη σειρά της σε μειωμένα ή και καθόλου νευρογενή συμπτώματα, γεγονότα που οδηγούν στην ανεπίγνωστη υπογλυκαιμία και τελικά στην σοβαρή υπογλυκαιμία^{15,23,24}.

Το ίδιο ακριβώς συμβαίνει και στους ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 και ιδιαίτερα στους ινσουλινοθεραπευόμενους, στους οποίους, όπως αναφέρθηκε, υπάρχει και έλλειψη της γλυκαγόνης, άρα είναι ιδιαίτερα επιρρεπείς στον κίνδυνο της σοβαρής υπογλυκαιμίας.

Η υπόθεση της HAAF στηρίχθηκε ακόμη περισσότερο από την παρατήρηση ότι η προσεκτική αποφυγή της ιατρογενούς υπογλυκαιμίας σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 1 επί 2 έως 3 εβδομάδες επαναφέρει την αντίληψη της υπογλυκαιμίας και βελτιώνει σημαντικά την απάντηση της αδρεναλίνης, ενώ δεν επανέρχεται η απάντηση της γλυκαγόνης²⁶⁻²⁸.

Οι μηχανισμοί και διάφοροι διαμεσολαβητές



Σχ. 4. HAAF: Hypoglycemia Associated Autonomic Failure. Ο φαύλος κύκλος της ανεπάρκειας του αυτονόμου νευρικού συστήματος οφειλόμενη στην υπογλυκαιμία. (Τροποποίηση από βιβλ. 23),

του φαινομένου της ΗΑΑΦ δεν είναι προς το παρόν απολύτως γνωστοί. Η ενοχή της κορτιζόλης της προηγούμενης υπογλυκαιμίας, ως ο μοναδικός διαμεσολαβητής που προτάθηκε αρχικά από κάποιους ερευνητές, δεν επιβεβαιώθηκε πλήρως από πιο πρόσφατες μελέτες²⁹. Φαίνεται ότι η κορτιζόλη παίζει κάποιον ρόλο στην μειωμένη έκκριση αδρεναλίνης και δεν έχει καμία επίδραση στην απάντηση των άλλων ουσιών και στην δημιουργία των συμπτωμάτων της υπογλυκαιμίας. Αυτό φάνηκε από το γεγονός ότι η αύξηση των επιπέδων της κορτιζόλης μετά από άσκηση την προηγούμενη ημέρα μείωσε ελάχιστα μόνο την απάντηση της αδρεναλίνης κατά την υπογλυκαιμία του επόμενου πρωινού, ενώ δεν είχε καμία επίδραση σε όλα τα άλλα γεγονότα που δημιουργούνται από την υπογλυκαιμία³⁰. Συνεπώς κάποιος επιπλέον παράγον ή παράγοντες συμβάλλουν στην εμφάνιση της ΗΑΑΦ.

Ως γνωστό υπάρχουν κύτταρα στο ΚΝΣ και ιδιαίτερα στον υποθάλαμο τα οποία φέρουν υποδοχείς ανίχνευσης της γλυκόζης και έτσι αναγνωρίζουν την υπογλυκαιμία (γλυκουποδοχείς). Υποστηρίχθηκε από μελέτες, ότι η παρατεταμένη υπογλυκαιμία αυξάνει την μεταφορά γλυκόζης από την κυκλοφορία στα εγκεφαλικά κύτταρα, τον μεταβολισμό της γλυκόζης στον εγκέφαλο και αυξάνει επίσης την κυκλοφορία, τόσο στα πειραματόζωα όσο και στον άνθρωπο. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την ικανοποίηση των αναγκών των νευρώνων του εγκεφάλου σε γλυκόζη μετά από υπογλυκαιμία, με συνέπεια την μη διέγερση αυτών και την μειωμένη αντίδραση του συμπαθητικοαδρενεργικού συστήματος, αλλά και του άξονα υποθάλαμος – υπόφυση – επινεφρίδια³¹. Πρόσφατες μελέτες χρησιμοποιώντας ραδιοσημασμένες ουσίες (γλυκόζη και νερό) και τη μέθοδο της τομογραφίας εκπομπής ποζιτρονίων (PET) έδειξαν ότι δεν αυξάνεται η ολική μεταφορά γλυκόζης στα νευρικά κύτταρα, ούτε ο ρυθμός μεταβολισμού της, αλλά ούτε η μικροκυκλοφορία³². Αυτό όμως δεν αποκλείει την πιθανότητα οι μεταβολές αυτές να γίνονται σε μια συγκεκριμένη περιοχή του εγκεφάλου και ιδιαίτερα στον υποθάλαμο και οι διαταραχές να εντοπίζονται πέρα του αιματοεγκεφαλικού φραγμού σε ενδοκυτταρικό επίπεδο. Πράγματι, μελέτη σε ασθενείς με αντίληψη και χωρίς αντίληψη υπογλυκαιμίας που έγινε με τη χρησιμοποίηση της 18-fluorodeoxyglucose (FDG), ως μεταβολικής ουσίας πρόσληψης, με την μέθοδο PET έδειξε ότι οι ασθενείς με το σύνδρομο της ανεπίγνωσης υπογλυκαιμίας είχαν μειωμένη πρόσληψη της ουσίας

στην περιοχή του υποθαλάμου κατά την υπογλυκαιμία, ενώ οι άλλοι ασθενείς όχι. Στη φάση της ευγλυκαιμίας δεν υπήρχε διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων³³.

Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, η σχολαστική αποφυγή της υπογλυκαιμίας για μικρό χρονικό διάστημα (2-3 εβδομάδες) διορθώνει το φαινόμενο της ανεπίγνωσης υπογλυκαιμίας. Συνεπώς, στην κλινική πράξη η αποφυγή της υπογλυκαιμίας και κυρίως της νυκτερινής, η οποία ούτως ή άλλως δεν γίνεται εύκολα αντιληπτή, είναι το μόνο θεραπευτικό μέσο αποφυγής της σοβαρής ιατρογενούς υπογλυκαιμίας³⁴.

Βιβλιογραφία

1. *The 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. *UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group*. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1999; 354: 602.
3. *Bacatselos SO, Karamitsos DT, Kourtoglou GI, et al*. Hypoglycemia unawareness in Type I diabetic patients under conventional insulin treatment. *Diab Nutr Metab* 1995; 8: 267-75.
4. *Cryer PE, Davis SN, Shamooin H*. Hypoglycemia in Diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 1906-1912.
5. *Schwartz NS, Clutter WE, Shah SD, Cryer PE*. Glycemic thresholds for activation of glucose counterregulatory systems are higher than the threshold for symptoms. *J Clin Invest* 1987; 79: 777-81.
6. *Mitrakou A, Ryan C, Veneman T, et al*. Hierarchy of glycemic thresholds for counterregulatory hormone secretion, symptoms, and cerebral dysfunction. *Am J Physiol* 1991; 260: E67-E74.
7. *Fanelli C, Pampanelli S, Epifano L, et al*. Relative roles of insulin and hypoglycaemia on induction of neuroendocrine responses to, symptoms of, and deterioration of cognitive function in hypoglycaemia in male and female humans. *Diabetologia* 1994; 37: 797-807.
8. *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.
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. *Segel SA, Paramore DS, Cryer PE*. Hypoglycemia-associated autonomic failure in advanced type 2 diabetes. *Diabetes* 2002; 51: 724-33.

11. *Gerich JE, Langlois M, Noacco C, Karam JH, Forsham PH.* Lack of glucagon response to hypoglycemia in diabetes: Evidence for an intrinsic pancreatic alpha cell defect. *Science* 1973; 182: 171-3.
12. *Bolli G, De Feo P, Compagnucci P, et al.* Abnormal glucose counterregulation in insulin-dependent diabetes mellitus: interaction of anti-insulin antibodies and impaired glucagon and epinephrine secretion. *Diabetes* 1983; 32: 134-41.
13. *Banarer S, McGregor VP, Cryer PE.* Intraislet hyperinsulinemia prevents the glucagon response to hypoglycemia despite an intact autonomic response. *Diabetes* 2002; 51: 958-65.
14. *Raju B, Cryer PE.* Loss of the decrement in intraislet insulin plausibly explains loss of the glucagon response to Hypoglycemia in Insulin-Deficient Diabetes. *Diabetes* 2005; 54: 757-64.
15. *Dagogo-Jack SE, Craft S, Cryer PE.* Hypoglycemia-associated autonomic failure in insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1993; 91: 819-28.
16. *White NH, Skor DA, Cryer PE, Levandoski LA, Bier DM, Santiago JV.* Identification of type 1 diabetic patients at increased risk for hypoglycemia during intensive therapy. *N Engl J Med* 1983; 308: 485-91.
17. *Bolli GB, De Feo P, De Cosmo S, et al.* A reliable and reproducible test for adequate glucose counterregulation in type 1 diabetes mellitus. *Diabetes* 1984; 33: 732-37.
18. *Gold AE, MacLeod KM, Frier BM.* Frequency of severe hypoglycemia in patients with type 1 diabetes with impaired awareness of hypoglycemia. *Diabetes Care* 1994; 17: 697-703.
19. *Hepburn DA, MacLeod KM, Pell AC, Scougal IJ, Frier BM.* Frequency and symptoms of hypoglycaemia experienced by patients with type 2 diabetes treated with insulin. *Diabet Med* 1993; 10: 231-37.
20. *The United Kingdom Prospective Diabetes Study Group.* U.K. prospective diabetes study. 16. Overview of 6 years' therapy of type II diabetes: a progressive disease. *Diabetes* 1995; 44: 1249-58.
21. *Cryer PE.* Hypoglycemia: the limiting factor in the glycaemic management of Type I and II Diabetes. *Diabetologia* 2002; 45: 937-48.
22. *Cryer PE.* Hypoglycemia-associated autonomic failure in diabetes. *Am J Physiology* 2001; 281: E1115-21.
23. *Cryer PE.* Latrogenic hypoglycemia as a cause of hypoglycemia-associated autonomic failure in IDDM: a vicious cycle. *Diabetes* 1992; 41: 255-60.
24. *Heller SR, Cryer PE.* Reduced neuroendocrine and symptomatic responses to subsequent hypoglycemia after one episode of hypoglycemia in nondiabetic humans. *Diabetes* 1991; 40: 223-6.
25. *Davis M, Shamoan H.* Counterregulatory adaptation to recurrent hypoglycemia in normal humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73: 995-1001.
26. *Fanelli C, Pampanelli S, Epifano L, et al.* Long-term recovery from unawareness, deficient counterregulation and lack of cognitive dysfunction during hypoglycaemia following institution of rational intensive insulin therapy in IDDM. *Diabetologia* 1994; 37: 1265-76.
27. *Cranston I, Lomas J, Maran A, Macdonald I, Amiel SA.* Restoration of hypoglycaemia awareness in patients with long-duration insulin-dependent diabetes. *Lancet* 1994; 344: 283-7.
28. *Dagogo-Jack S, Rattarasarn C, Cryer PE.* Reversal of hypoglycemia unawareness, but not defective glucose counterregulation, in IDDM. *Diabetes* 1994; 43: 1426-34.
29. *Davis SN, Shavers C, Costa F, Mosqueda-Garcia R.* Role of cortisol in the pathogenesis of deficient counterregulation after antecedent hypoglycemia in normal humans. *J Clin Invest* 1996; 98: 680-91.
30. *Raju B, McGregor VP, Cryer PE.* Cortisol elevations comparable to those that occur during hypoglycemia do not cause Hypoglycemia-Associated Autonomic Failure. *Diabetes* 2003; 52: 2083-9.
31. *Boyle PJ, Kempers SF, O'Connor AM, et al.* Brain glucose uptake and unawareness of hypoglycemia in patients with insulin dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1995; 333: 1726-31.
32. *Segel SA, Fanelli CG, Dance CS, et al.* Blood-to-brain glucose transport, cerebral glucose metabolism and cerebral blood flow are not increased following hypoglycemia. *Diabetes* 2001; 50: 1911-7.
33. *Bingham EM, Dunn JT, Smith D, et al.* Differential changes in brain glucose metabolism during hypoglycemia accompany loss of hypoglycemia awareness in men with type I diabetes mellitus. An [¹¹C]-3-O-methyl-D-glucose. PET study. *Diabetologia* 2005; 48: 2080-9.
34. *Bolli GB.* How to ameliorate the problem of hypoglycemia in intensive as well as nonintensive treatment of type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22: Suppl 2: B43-B52.