

## Υπογλυκαιμία στον σακχαρώδη διαβήτη

Π. Μάρας

### Περίληψη

Η υπογλυκαιμία παρατηρήθηκε από τα πρώτα χρόνια της εφαρμογής της ινσουλίνης στη θεραπεία του σακχαρώδους διαβήτη στον άνθρωπο. Ως προς την υπογλυκαιμία χρησιμοποιείται η ακόλουθη ορολογία: Κλινική υπογλυκαιμία – Βιοχημική υπογλυκαιμία – Έλλειψη αντίληψης υπογλυκαιμίας ή ανεπίγνωστη υπογλυκαιμία – Μειονεκτική αντιρόπηση υπογλυκαιμίας – Βαριά υπογλυκαιμία – Ήπια υπογλυκαιμία.

Επιπτώσεις της υπογλυκαιμίας: α) Στο καρδιαγγειακό, εμφάνιση αρρυθμιών, δυσλειτουργία του ενδοθηλίου των αγγείων, αύξηση της πηκτικότητας του αίματος και αύξηση των παραγόντων φλεγμονής. β) Στο ΚΝΣ, επιτάχυνση του ρυθμού εμφάνισης άνοιας. γ) Στο μυοσκελετικό λόγω ατυχημάτων κατά τη διάρκεια της υπογλυκαιμίας. Η υπογλυκαιμία είναι ένα υπαρκτό πρόβλημα στην καθημερινή ιατρική πράξη και υπεύθυνοι γι' αυτό είναι τόσο ο γιατρός όσο και ο ασθενής, αλλά και η ίδια η νόσος και πιθανώς οι επιπλοκές της.

### Εισαγωγή

Η υπογλυκαιμία παρατηρήθηκε από τα πρώτα χρόνια της εφαρμογής της ινσουλίνης στη θεραπεία του σακχαρώδους διαβήτη (ΣΔ) στον άνθρωπο και αποτελεί το βασικό εμπόδιο στην επίτευξη νορμογλυκαιμίας κατά τη θεραπεία του. Αναζωπύρωση του ενδιαφέροντος για την υπογλυκαιμία δημιούργησε τα τελευταία 20 χρόνια η νέα θεραπευτική τακτική της εντατικής θεραπείας. Με τη δημοσίευση των αποτελεσμάτων της DCCT μελέτης το 1993, διαπιστώθηκε πως η συχνότητα των υπογλυκαιμικών επεισοδίων είναι κατά 3 φορές μεγαλύτερη εκείνων της συμβατικής θεραπευτικής αγωγής, γεγονός που έχει προκαλέσει ιδιαίτερους προβληματισμούς και συζητήσεις για το θέμα αυτό<sup>1</sup>.

### Ορολογία

Ως προς την υπογλυκαιμία χρησιμοποιείται η κάτωθι ορολογία:

– **Κλινική υπογλυκαιμία:** Υποδηλώνει την κλινική εκδήλωση της υπογλυκαιμίας, εμφάνιση δηλαδή συμπτωμάτων και σημείων τα οποία αντιλαμβάνεται ο διαβητικός ή τα διαπιστώνει κάποιος από το περιβάλλον του, δηλαδή συγγενείς, φίλοι, γιατρός, νοσηλεύτης, και τα οποία ανατάσσονται με τη χορήγηση γλυκόζης<sup>1</sup>.

– **Βιοχημική υπογλυκαιμία:** Πρόκειται για τον όρο που χρησιμοποιείται για τον καθορισμό της βιοχημικής τεκμηρίωσης της υπο-

γλυκαιμίας, ασχέτως της εμφάνισης ή όχι κλινικών συμπτωμάτων. Το όριο της τιμής του σακχάρου στο αίμα για διάγνωση υπογλυκαιμίας δεν είναι συγκεκριμένο, γιατί επηρεάζεται από πολλούς παράγοντες όπως: ηλικία, φύλο, κατάσταση διατροφής ή και το είδος δείγματος της αιμοληψίας (ολικό φλεβικό ή πλάσμα ή ολικό τριχοειδικό ή αρτηριακό). Συνήθως επίπεδα γλυκόζης ολικού φλεβικού κάτω από 50 mg/dl ή κάτω από 58 mg/dl για μέτρηση στο πλάσμα θεωρείται βιοχημική υπογλυκαιμία.

— **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 είτε επειδή, όταν τα εμφανίζουν, έχουν ήδη νευρογλυκοπενία και έτσι δεν τα αντιλαμβάνονται<sup>2</sup>.

— **Μειονεκτική αντιρρόπηση υπογλυκαιμίας:** 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 ώστε να αντιρροτηθεί η υπογλυκαιμία, αλλά και όταν εκείνες εκκρίνονται είναι πια μειωμένες<sup>2</sup>.

Οι υπογλυκαιμίες κατατάσσονται σε ελαφρές, μέτριας βαρύτητας και βαριές. Στις τελευταίες ή έχει συμβεί απώλεια συνείδησης ή έχει βοηθήσει για την ανάταξη της υπογλυκαιμίας άλλο πρόσωπο ή ο γιατρός<sup>2</sup>.

## Συμπτώματα υπογλυκαιμίας

Τα συμπτώματα της υπογλυκαιμίας διαιρούνται στα νευρογενή, στα νευρογλυκοπενικά και στα μη ειδικά ή αταξινόμητα.

**Νευρογενή συμπτώματα:** Άγχος – Νευρική – Παλμοί – Τρόμος – Πείνα – Εφίδρωση – Ωχρότητα – Αίσθημα θερμότητας – Έκλυση στηθάγχης.

**Νευρογλυκοπενικά συμπτώματα:** Αδυναμία πνευματικής συγκέντρωσης – Σύγχυση – Ζάλη – Αιμωδία περιστοματική – Υπνηλία – Δυσκολία στην ομιλία – Διαταραχές της όρασης – Αλλαγή συμπεριφοράς – Ρίγος – Παροδική ημιπληγία – Αφασία – Σπασμοί – Κώμα.

**Μη ειδικά συμπτώματα:** Ναυτία – Κεφαλαλγία.

Τα νευρογενή συμπτώματα προκαλούνται από τη διέγερση του συμπαθοχρωμαφινικού συστήματος και οφείλονται στη χρωμαφινική εκφόρτιση αλλά και τη χολινεργική εκφόρτιση του παρασυμπαθητικού.

Τα νευρογλυκοπενικά συμπτώματα οφείλονται στην έλλειψη γλυκόζης στον εγκέφαλο και την επακόλουθη δυσλειτουργία του<sup>2</sup>.

## Μηχανισμοί φυσιολογικής αντιρρόπησης της γλυκόζης

Η ελάττωση της γλυκόζης πλάσματος φυσιολογικά προκαλεί: α) Μείωση των επιπέδων ινσουλίνης στο πλάσμα λόγω ελάττωσης της έκκρισής της από τα β-κύτταρα, εφόσον υπάρχει δυνατότητα έκκρισης ινσουλίνης. β) Αύξηση της γλυκαγόνης πρώτα και αμέσως μετά 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 αποτελεί την πρώτη γραμμή άμυνας στην πτώση της γλυκόζης, ενώ η αδρεναλίνη επί παρουσίας γλυκαγόνης διαδραματίζει δευτερεύοντα ρόλο. γ) Αύξηση της κορτιζόλης και της αυξητικής ορμόνης συμβαίνει καθυστερημένα σε πιο σοβαρή πτώση της γλυκόζης.

Ο γλυκαιμικός ουδός για τη δημιουργία αυτών των απαντήσεων είναι συγκεκριμένος και γίνεται με μία αυστηρή ιεραρχία. Είναι μάλιστα αναπαραγώγιμος στα φυσιολογικά άτομα. Έτσι, η αναστολή στην έκκριση της ινσουλίνης συμβαίνει στα 80 mg/dl περίπου, η έκκριση 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 η διαταραχή των νοητικών λειτουργιών στα 46 mg/dl<sup>3-21</sup>.

Ο σκοπός όλων αυτών των ορμονικών απαντήσεων του οργανισμού είναι η επαναφορά της γλυκόζης στα φυσιολογικά επίπεδα, με στόχο την προστασία του εγκεφάλου, ο οποίος ως γνωστόν χρησιμοποιεί αποκλειστικά γλυκόζη για τον μεταβολισμό του υπό φυσιολογικές συνθήκες<sup>3-4</sup>.

## Αντιρρόπηση της γλυκόζης σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1

Η ελάττωση της γλυκόζης σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 1 δεν ακολουθείται από αντίστοιχη πτώση της ινσουλίνης διότι συνεχίζεται η απορρόφησή της από τον υποδόριο ιστό όπου και χορηγήθηκε.

Έχει παρατηρηθεί σε μελέτες ότι η απώλεια ενδογενούς έκκρισης ινσουλίνης που υπάρχει στον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1, οδηγεί σε απώλεια της γλυκαγονικής απάντησης καθώς επίσης και ότι η αναμενόμενη αύξηση της αδρεναλίνης πολλές φορές είναι μειωμένη<sup>3-5</sup>.

Ως αποτέλεσμα των ανωτέρω προκύπτει η εμφάνιση του συνδρόμου της ελαττωματικής αντιρρόπησης της γλυκόζης. Ασθενείς με το σύνδρομο αυτό έχουν 25 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης σοβαρής υπογλυκαιμίας.

Η μειωμένη απάντηση της αδρεναλίνης από μόνη της είναι επίσης ένας δείκτης μειονεκτικής απάντησης του συμπαθητικού αδρενεργικού συστήματος και αυτό δημιουργεί το σοβαρό κλινικό σύνδρομο της ανεπίγνωστης υπογλυκαιμίας<sup>5-6</sup>.

Ο T.A. Campo και συνεργάτες από Ολλανδία παρατήρησαν σε μια μεγάλη μελέτη με 486 ασθενείς με ΣΔ τύπου 1 ότι το άρρεν φύλο, η χαμηλότερη HbA1c, η διάρκεια του διαβήτη και η αρχόμενη ΧΝΑ με GFR <60 ml/min συνδέονται σταθερά με ανεπίγνωστη υπογλυκαιμία, ενώ η νευροπάθεια του αυτόνομου νευρικού συστήματος και χρήση βενζοδιαζεπινών συνδέονται περισσότερο με σοβαρή υπογλυκαιμία<sup>7-8</sup>.

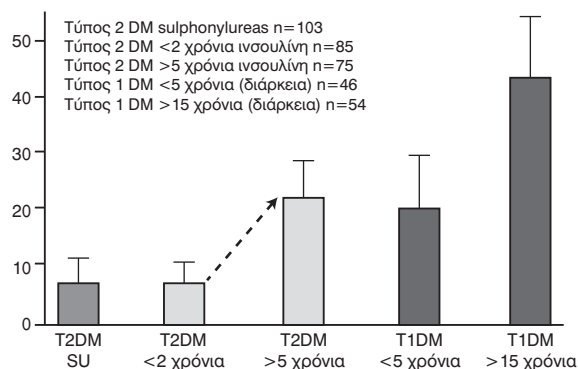
Το φαινόμενο της ανεπίγνωστης υπογλυκαιμίας διορθώνεται με την προσπάθεια αποφυγής της υπογλυκαιμίας για χρονικό διάστημα 2-3 εβδομάδων με εφαρμογή πιο ελαστικής θεραπείας, ελαττώνουμε δηλαδή τις χορηγούμενες μονάδες ινσουλίνης, αλλά και τροποποιούμε τα σχήματα ινσουλινοθεραπείας και την επιλογή ινσουλινών<sup>1-9</sup>.

Σε μια μελέτη της UK Hypoglycaemia study Group, παρατηρήθηκε ότι τα άτομα με ΣΔ τύπου 2 κατά τη διάρκεια των δυο πρώτων χρόνων θεραπείας με ινσουλίνη δεν εμφανίζουν υπογλυκαιμία πιο συχνά από τους ασθενείς που λαμβάνουν σουλφονουρία, διατηρούν δηλαδή φυσιολογική την αντιρρόπηση στη χαμηλή τιμή γλυκόζης, ένα πλεονέκτημα το οποίο επιμένει για αρκετά χρόνια, αλλά χάνεται μετά πάροδο πέντε ετών ινσουλινοθεραπείας οπότε και εξισώνονται οι ασθενείς αυτοί στο θέμα της υπογλυκαιμίας, με τα άτομα με ΣΔ τύπου 1, διάρκειας έως πέντε ετών<sup>10</sup> (Σχ. 1).

**Φαινόμενο Somogyi:** Είναι η πρωινή υπεργλυκαιμία νηστείας μετά από νυκτερινή υπογλυκαιμία και οφείλεται σε επίταση της δράσης του υπογλυκαιμικού αντιρροπιστικού μηχανισμού με αποτέλεσμα δευτερογενώς την αύξηση των επιπέδων σακχάρου νηστείας<sup>1</sup>.

**Φαινόμενο της αυγής:** Πρωινή υπεργλυκαιμία χωρίς να έχει προηγηθεί νυκτερινή υπογλυκαιμία. Οφείλεται στην αύξηση της αυξητικής ορμόνης, αλλά και στην αυξημένη ηπατική παραγωγή γλυκόζης κατά τις πρωινές ώρες<sup>1</sup>.

**Νυκτερινή υπογλυκαιμία:** Πολλές φορές οι νυκτερινές υπογλυκαιμίες δεν γίνονται αντιληπτές.



**Σχήμα 1.** Η επίπτωση της σοβαρής υπογλυκαιμίας αυξάνεται στον διαβήτη τύπου 2 όσο αυξάνεται η διάρκεια θεραπείας του με ινσουλίνη.

Υπάρχουν, ωστόσο, συμπτώματα και εκδηλώσεις που, εάν προσεχθούν, βοηθούν στην αναγνώριση της υπογλυκαιμίας. Οι ασθενείς εμφανίζουν λόγω της υπογλυκαιμίας ανήσυχο ύπνο με εφιάλτες, πρωινή κεφαλαλγία, αίσθημα κόπωσης στην αφύπνιση ή ανεξίτηλη υπνηλία και εσώρουχα υγρά από ιδρώτα. Σε ασθενείς που είναι επιρρεπείς σε νυκτερινή υπογλυκαιμία συστήνεται αυτοέλεγχος της γλυκόζης πριν από τον ύπνο. Εάν βρεθεί τιμή μικρότερη από 120 mg/dl, πρέπει να ληφθεί επιπλέον υδατανθρακώχος τροφή, π.χ., 40 g ψωμί και γάλα<sup>2</sup>.

### Παράγοντες που με την επιρροή τους συμβάλλουν στην εμφάνιση υπογλυκαιμίας

- α) Ενδοκρινολογικές (πολυαδενικό σύνδρομο τύπου II – αυτοάνοση υποφυσίτιδα – υποθυρεοειδισμός – νόσος Addison)
- β) Νεφρική ανεπάρκεια
- γ) Μυϊκή άσκηση
- δ) Αντισώματα προς την ινσουλίνη
- ε) Όγκοι παγκρέατος
- στ) Καθυστέρηση λήψης γεύματος, παράλειψη γεύματος και αρκετοί άλλοι παράγοντες όπως, π.χ., λήψη οινόπνευματος κ.λπ.<sup>1</sup>

### Επιπτώσεις της υπογλυκαιμίας

**Μυοσκελετικό σύστημα:** Οι επιπτώσεις στο μυοσκελετικό σύστημα εμφανίζονται λόγω πτώσεων κατά τη σοβαρή υπογλυκαιμία ή λόγω ατυχημάτων κατά την οδήγηση.

**Καρδιαγγειακό σύστημα:** Η υπογλυκαιμία προκαλεί δυσλειτουργία του ενδοθηλίου, καρδιακές αρρυθμίες, αύξηση ορισμένων παραγόντων πή-

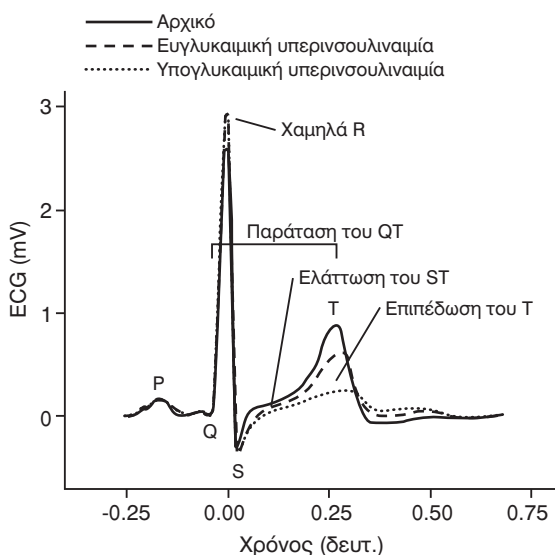
ξεως (παράγων VII) και επομένως αύξηση της πηκτικότητας του αίματος, καθώς επίσης και αύξηση των παραγόντων φλεγμονής όπως CRP-IL, 6<sup>11</sup>.

Η δράση της υπογλυκαιμίας ως προδιαθεσικού παράγοντα καρδιακών αρρυθμιών οφείλεται σε διαταραχές στο ΗΚΓ, όπως επιπέδωση του T, παράταση του QT διαστήματος, παρατεταμένη εκπόλωση, πρόωμη επαναπόλωση, καθώς επίσης και υπερφόρτωση του καρδιακού μυός με ιόντα Ca<sup>++</sup> τα οποία προκαλούν αυξημένη συσταλτικότητα του μυοκαρδίου<sup>11</sup> (Σχ. 2).

Ο W.L. Jip και συνεργάτες από το Τόκιο σε μια πειραματική μελέτη με ποντίκια, παρατήρησαν ότι η επαναλαμβανόμενη υπογλυκαιμία αυξάνει την αδρεναλίνη του ορού και προκαλεί πρόσφυση μονοκυττάρων στο ενδοθήλιο της θωρακικής αρτηρίας ποντικών. Έτσι συνέδεσαν την αύξηση των κατεχολαμινών με την πρόσφυση μονοκυττάρων στο ενδοθήλιο και συνεπώς με την αύξηση της αρτηριοσκληρόνωσης<sup>12</sup>.

**Κεντρικό νευρικό σύστημα:** Η συχνότητα εμφάνισης άνοιας αυξάνεται σε διαβητικούς ασθενείς με προηγούμενα επεισόδια υπογλυκαιμίας και μάλιστα έχει παρατηρηθεί σε μελέτες ότι υπάρχει μια επιτάχυνση στον ρυθμό εμφάνισης άνοιας ανάλογη με την αύξηση του αριθμού των υπογλυκαιμικών επεισοδίων<sup>16</sup>. Αλλά και η άνοια προδιαθέτει σε υπογλυκαιμίες λόγω των λαθών και της έλλειψης προσοχής στις οδηγίες.

Σε μια μελέτη της Kristine Yafte και συνεργα-



Σχήμα 2. Διαταραχές στο ΗΚΓ κατά τη διάρκεια σοβαρής υπογλυκαιμίας.

τών από την Καλιφόρνια παρατηρήθηκε πως στα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη και άνοια, αυξάνεται η συχνότητα εμφάνισης υπογλυκαιμικών επεισοδίων με την πρόοδο της άνοιας, τα οποία επιδεινώνουν την ήδη υπάρχουσα άνοια, με αποτέλεσμα τη δημιουργία ενός φαύλου κύκλου. Το μήνυμα της μελέτης συνεπώς είναι ότι η νοητική κατάσταση θα πρέπει οπωσδήποτε να λαμβάνεται υπόψη κατά την προσπάθεια ρύθμισης του διαβήτη<sup>17</sup>.

## Οικονομικές συνέπειες της υπογλυκαιμίας

Ποσοστό μεγαλύτερο του 16% των ατόμων με διαβήτη βιώνει ιδιαίτερα έντονα επεισόδια υπογλυκαιμίας, ώστε να χρειάζεται ιατρική περίθαλψη, γεγονός το οποίο έχει σημαντικές οικονομικές συνέπειες<sup>18</sup>.

Το άμεσο κόστος αντιμετώπισης της σοβαρής υπογλυκαιμίας στην Ευρωπαϊκή Ένωση είναι υψηλότερο για τον διαβήτη τύπου 2 σε σχέση με τον διαβήτη τύπου 1<sup>18</sup>.

Το μέσο κόστος ενός σοβαρού επεισοδίου υπογλυκαιμίας υπολογίστηκε στα 366 ευρώ<sup>19</sup>.

Τα ήπια υπογλυκαιμικά επεισόδια οδηγούν σε απώλεια παραγωγικότητας, της οποίας το κόστος υπολογίστηκε μεταξύ 12-73 ευρώ ανά επεισόδιο<sup>20</sup>.

## Θεραπεία της μέτριας υπογλυκαιμίας

- 20 g γλυκόζης ή 0,3 g/kg B.Σ.
- Πορτοκάλι χυμός 125 mg – Coca Cola 150 ml.
- Ζάχαρη σε νερό: 2-3 κουταλάκια του τσαγιού γεμάτα.
- Δισκία γλυκόζης: 3-4 (5 g το καθένα).
- Gel γλυκόζης: 2 σωληνάκια περιέχουν περίπου 20 g γλυκόζης.

Τα περισσότερα υπογλυκαιμικά επεισόδια μπορούν να αντιμετωπιστούν αποτελεσματικά με τα μέτρα αυτά. Υπολογίζεται ότι η αύξηση του σακχάρου στο αίμα με την πρόσληψη 20 g γλυκόζης είναι της τάξεως των 60-65 mg σε χρόνο 15 λεπτών, η αύξηση είναι διάρκειας 45 λεπτών με έναρξη μείωσης μετά από 60 min.

Η χορήγηση γλυκόζης είναι ταχύτερη σε δράση συγκρινόμενη με τη ζάχαρη (σακχαρόζη), διότι η μεν γλυκόζη είναι μονοσακχαρίτης ενώ η σακχαρόζη είναι δισακχαρίτης και θα πρέπει πρώτα να διασπαστεί για να απορροφηθεί κατόπιν από το λεπτό έντερο<sup>1</sup>.

## Θεραπεία της βαριάς υπογλυκαιμίας

- Χορήγηση γλυκαγόνης υποδορίως ή ενδο-



μυϊκώς σε δοσολογία 1 mg για ενήλικες και 15 mg/kg B.Σ. στα παιδιά.

β) Χορήγηση γλυκόζης ενδοφλεβίως σε δοσολογία 25 g σε διάλυμα 50% και κατόπιν συνεχής χορήγηση διαλύματος γλυκόζης 5% μέχρις ότου ο ασθενής να είναι σε θέση να σιτισθεί.

γ) 100 mg εφάπαξ υδροκορτιζόνης ή 10 mg δεξαμεθαζόνης καθώς και 40 mg μαννιτόλης σε διάλυμα 20% σε παρατεταμένη υπογλυκαιμία μετά από υπογλυκαιμικό κώμα, όταν το επίπεδο συνείδησης δεν έχει αποκατασταθεί πλήρως παρά την επαναφορά του σακχάρου στα φυσιολογικά επίπεδα<sup>1</sup>.

### Πρόληψη ιατρογενούς υπογλυκαιμίας

Σκόπιμο είναι η ενημέρωση του διαβητικού να στοχεύει στα συνήθη αίτια υπογλυκαιμικού επεισοδίου (λάθη διαβητικών) τα οποία είναι:

- α) Ορθή λήψη γευμάτων (30% των λαθών)
- β) Προγραμματισμένη μυϊκή άσκηση (25% των λαθών)
- γ) Τεχνική χορήγησης ινσουλίνης (15% των λαθών)
- δ) Πρόσληψη οιοπνεύματος (2% των λαθών)

Σε ένα ποσοστό 25% περίπου η αιτία του υπογλυκαιμικού επεισοδίου δεν είναι εύκολο να προσδιοριστεί<sup>1</sup>.

Συμπερασματικώς θα λέγαμε ότι η υπογλυκαιμία είναι ένα υπαρκτό πρόβλημα στην καθημερινή ιατρική πράξη και υπεύθυνοι για την εμφάνισή της είναι τόσο ο γιατρός όσο και ο ασθενής. Τέλος, ας μην λησμονούμε πως η έγκαιρη και αποτελεσματική αντιμετώπισή της δεν εμπεριέχει κινδύνους<sup>1</sup>.

### Abstract

**Maras P. Hypoglycaemia in diabetes mellitus. Hellenic Diabetol Chron 2014; 2: 84-89.**

Hypoglycaemia was observed during the first use of insulin, in the treatment of diabetes mellitus in the human. Regarding Hypoglycaemia the following terminology is used. Clinical hypoglycaemia – Biochemical hypoglycaemia – hypoglycaemia unawareness-defective glucose counterregulation – severe hypoglycaemia – mild hypoglycaemia.

The effects of hypoglycaemia; a) Referring to the cardiovascular system, the appearance of arrhythmies, the malfunction of the endothelial of the vessels, the increase of the blood coagulation and the increase in the inflammation factors. b) Regarding the CNS (Central nervous system), the acceleration rate of dementia occurrence. c) Regarding the musculo-skeletal, accidents may occur during hypoglycaemia. Hypoglycaemia is an existent problem in the daily

medical practice and responsible for that are both the doctor and the patient.

### Βιβλιογραφία

1. Αλιβιζάτος Ι. Υπογλυκαιμία στον σακχαρώδη διαβήτη. Σε: Τούντας Χ. Σακχαρώδης διαβήτης. Θεωρία και πράξη. Αθήνα, Ιατρικές Εκδόσεις Επτάλοφος, 1995; 326-352.
2. Μπακατσέλος Σ, Καραμήτσος Δ. Ιατρογενής υπογλυκαιμία. Σε: Καραμήτσος Δ. Διαβητολογία: θεωρία και πρακτική στην αντιμετώπιση του σακχαρώδη διαβήτη. Ιατρικές Εκδόσεις Σιώκης, Θεσσαλονίκη, 2009; 408-420.
3. Μπακατσέλος Σ. Ανεπίγνωση υπογλυκαιμίας. Ελληνικά Διαβητολογικά Χρονικά 2009; 22 τεύχος 2:156-161.
4. Mitrakou A, Ryan C, Veneman T, et al. Hierarchy of glycemic thresholds for counter regulatory hormone secretion, symptoms and cerebral dysfunction. Am J Physiol 1991; 260: E67-E74.
5. Korytkowski M, Mookan M, Veneman T, et al. Reduced beta adrenergic sensitivity in patients with type 1 diabetes and hypoglycaemia unawareness. Diabetes Care 1998; 21: 1939-1943.
6. Bacatselos S, Karamitsos D, Kourtoglou G, et al. Hypoglycaemia unawareness in type 1 diabetes mellitus patients under conventional insulin treatment. Diabetes Nutr. Metab 1995; 8: 265-267.
7. Campo T, Schouwenberg B, Veldman B, et al. Prevalence and risk factors of hypoglycaemia unawareness and severe hypoglycaemia in patients with type 1 diabetes. Diabetologia 2010; 53: 239-240.
8. Meyer C, Crossman R, Mitrakou A. Effects of autonomic neuropathy counterregulation and awareness of hypoglycaemia in type 1 diabetic patients. Diabetes Care 1998; 21: 1960-1969.
9. Geric J, Mookan M, Korytkowski M, et al. Hypoglycaemia unawareness. Endocr. Rev 1991; 12: 356-371.
10. Heller S, Davies C, Emery C, et al. UK Hypoglycaemia study Group. Risk of hypoglycaemia in types 1 and 2 diabetes: effects of treatment modalities and their duration. Diabetologia 2007; 50: 1140-1147.
11. Frier B, Schernthaner G, Heller S. Hypoglycaemia and cardiovascular risks. Diabetes care 2011; 34: 132-137.
12. Jin W, Azuma K, Mita T, et al. Repetitive hypoglycaemia increases serum adrenaline and induces monocyte adhesion to the endothelium in rat thoracic aorta. Diabetologia 2011; 54: 1921-1929.
13. Nathan P, Cleary P, Backlund J, et al. Diabetes Control and Complication 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: 2643-2653.
14. Nasr C, Hoogwerf B, Faiman C, Reddy S. United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS). Effects of glucose and blood pressure control on complications of type 2 diabetes mellitus. N Eng J Med 1999; 66: 247-253.
15. Gerstein H, Miller M, Byington P, et al. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects

- of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2545-2559.
16. *Lin C, Shen W.* Hypoglycaemic episodes and risk of dementia in diabetes mellitus: 7-year follow-up Study. *Journal of internal Medicine* 2013; 273: 102-110.
17. *Yaffe K, Falvey C, Hamilton N, et al.* Association between hypoglycaemia and dementia in a Biracial cohort of older adults with diabetes mellitus. *Jama intern Med.* 2013; doi:10.1001.
18. *Hammer M, Elammer M, Mejias S, et al.* Costs of managing severe hypoglycaemia in three European countries. *J. Med Econ* 2009; 12: 281-290.
19. *Reviriego J, Gomis R, Maranes J, et al.* Costs of severe hypoglycaemia in patients with type 1 diabetes in Spain and the cost-effectiveness of insulin Lispro compared with regular human insulin in preventing severe hypoglycaemia. *Int. J. Clin Pract* 2008; 62: 1026-1032.
20. *Brod M, Christensen T, Thomson T, Bushnell D.* The impact of non-severe hypoglycaemic events on work productivity and diabetes management. *Value Health* 2011; 14: 665-671.
21. *Bakatselos SO.* Hypoglycemia unawareness. *Diabetes Res and Clin Pract* 2011; 93: 92-96.

**Λέξεις-κλειδιά:**

Υπογλυκαιμία  
Διαβήτης  
Ινσουλίνη  
Γλυκόζη

**Key-words:**

Hypoglycaemia  
Diabetes  
Insulin  
Glucose