

Ιατρογενής υπογλυκαιμία

**Σ. Μπακατσέλος
Α. Καλυβίνος**

Περίληψη

Η ιατρογενής υπογλυκαιμία είναι ο κύριος περιοριστικός παράγοντας στη γλυκαιμική ρύθμιση του σακχαρώδους διαβήτη. Αυτή προκαλεί υποτροπιάζοντα συμπτωματικά και μερικές φορές, τουλάχιστον παροδικά, σοβαρά επεισόδια στους περισσότερους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 καθώς επίσης και σε πολλούς ασθενείς με προχωρημένο διαβήτη τύπου 2. Η ιατρογενής υπογλυκαιμία είναι η συχνότερη και σοβαρότερη ανεπιθύμητη ενέργεια του σακχαρώδους διαβήτη. Αποτελεί σοβαρό εμπόδιο στη θεραπευτική προσπάθεια επίτευξης μόνιμης ευγλυκαιμίας με αποτέλεσμα τη στένωση από τους ασθενείς των πολύ καλά αποδεδειγμένων οφελών του άριστου γλυκαιμικού ελέγχου. Σε αυτό το άρθρο θα συζητηθεί και θα αναλυθεί το κλινικό πρόβλημα της ιατρογενοῦς υπογλυκαιμίας στον διαβήτη από την άποψη της παθοφυσιολογίας. Αρχικά θα αναφερθούν τα σύνδρομα της ελαττωματικής αντιρρόπησης της γλυκόζης και της υπογλυκαιμίας χωρίς προειδοποιητικά συμπτώματα (ανεπίγνωστη υπογλυκαιμία) και στη συνέχεια θα συζητηθεί η πρόσφατα περιγραφείσα κλινική οντότητα της ανεπάρκειας του αυτόνομου νευρικού συστήματος οφειλόμενης στην υπογλυκαιμία. Ο όρος «ανεπάρκεια του αυτόνομου νευρικού συστήματος οφειλόμενη στην υπογλυκαιμία» (Hypoglycaemia Associated Autonomic Failure: HAAF) σημαίνει ότι η πρόσφατη προηγηθείσα υπογλυκαιμία (το προηγούμενο 24ωρο) προκαλεί αφενός μεν ελαττωματική αντιρρόπηση της γλυκόζης κατά την επερχόμενη υπογλυκαιμία αφετέρου δε ανεπίγνωστη υπογλυκαιμία. Το φαινόμενο αυτό προκαλεί έναν φαύλο κύκλο που οδηγεί σε υποτροπιάζοντα επεισόδια υπογλυκαιμίας και σε περαιτέρω διαταραχή αντιρρόπησης της γλυκόζης. Η κλινική σημασία αυτού του φαινομένου είναι σήμερα πολύ καλά διαπιστωμένη αλλά οι μηχανισμοί του και οι διάφοροι διαμεσολαβητές παραμένουν εν πολλοίς άγνωστοι. Έχει διαπιστωθεί ότι η βραχυχρόνιος (μερικών ημερών) σχολαστική αποφυγή της υπογλυκαιμίας διορθώνει την ανεπίγνωστη υπογλυκαιμία στους περισσότερους ασθενείς. Ο βασικός στόχος της διά βίου διατήρησης ευγλυκαιμίας στους διαβητικούς ασθενείς παραμένει ασύλληπτος λόγω της ελαττωματικής φαρμακοκινητικής όλων των υπογλυκαιμικών θεραπειών, ακόμη και των πιο πρόσφατων, η οποία οδηγεί στον περιοριστικό φραγμό της υπογλυκαιμίας. Ωστόσο σήμερα είναι δυνατόν αφενός μεν να βελτιώσουμε τον έλεγχο της γλυκαιμίας αφετέρου δε να ελαττώσουμε τον κίνδυνο της υπογλυκαιμίας. Αυτό μπορεί να επιτευχθεί αναγνωρίζοντας και λαμβάνοντας σοβαρά υπόψη το πρόβλημα και τους μηχανισμούς της υπογλυκαιμίας, εφαρμόζοντας πιστά τις αρχές της επιθετικής γλυκαιμικής θεραπείας και ελαττώνοντας τους παράγοντες κινδύνου για υπογλυκαιμία στους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη.

**Α' Παθολογική Κλινική
Γ.Ν. Δράμας**

Οι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη θα μπορούσαν να έχουν φυσιολογικές τιμές γλυκόζης αίματος με εντατικοποιημένη και επιθετική θερα-

πεία εάν δεν υπήρχε ο κίνδυνος της υπογλυκαιμίας και ιδιαίτερα της σοβαρής και παρατεταμένης υπογλυκαιμίας. Η χορήγηση μεγάλων δόσεων ινσουλίνης ή οποιουδήποτε άλλου υπογλυκαιμικού φαρμάκου θα ελάττωνε τη συγκέντρωση της γλυκόζης στο πλάσμα σε φυσιολογικά ή και σε χαμηλότερα επίπεδα και έτσι θα απέτρεπε τις οξείες επιπλοκές (κετοξέωση, υπερωσμωτικό κώμα), θα προλάμβανε τις μακροχρόνιες επιπλοκές της μικροαγγειοπάθειας και πιθανότατα θα ελάττωνε τον αυξημένο κίνδυνο της μακροαγγειοπάθειας στο επίπεδο των φυσιολογικών ατόμων. 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 σακχαρώδους διαβήτη¹⁻⁵.

Αυτό φάνηκε και στις δύο πιο μεγάλες παρεμβατικές κλινικές μελέτες, στην D.C.C.T. και στη U.K.P.D.S.^{1,2}. Στην D.C.C.T. μελέτη στον ΣΔ τύπου 1 η αμφιβληστροειδοπάθεια εμφανίστηκε στο 14% των ασθενών παρά την εντατικοποιημένη ινσουλινοθεραπεία, ενώ στους ασθενείς με συμβατική θεραπεία στο 32%. Παρομοίως στη U.K.P. D.S. στον ΣΔ τύπου 2 κάθε τελικό σημείο μικροαγγειοπάθειας που μελετήθηκε εμφανίστηκε στο 8% των ασθενών με εντατική θεραπεία ενώ στους ασθενείς με λιγότερο εντατική θεραπεία στο 11%. Στις δύο αυτές μελέτες φαίνεται ότι με την εντατικοποιημένη θεραπεία μειώθηκε μεν ο κίνδυνος των επιπλοκών αλλά ωστόσο παραμένει ακόμα υψηλός, γεγονός που αποδεικνύει τη μη επίτευξη ιδανικής ρύθμισης της γλυκόζης.

Έτσι λοιπόν οι ερευνητές της U.K.P.D.S. σημείωσαν ότι «οι ασθενείς συχνά δεν κατόρθωσαν να έχουν νορμογλυκαιμία». Αυτό εν μέρει έγινε λόγω της υψηλής συχνότητας υπογλυκαιμίας προκαλούμενης από την ινσουλίνη, η οποία ήταν εμπόδιο στη θεραπεία των ασθενών με ΣΔ τύπου 2 όπως ακριβώς είναι και στη θεραπεία των ασθενών με ΣΔ τύπου 1.

Αυτό όμως που είναι πιο πολύ ανησυχητικό τόσο για τον ασθενή όσο και για τον γιατρό και προκαλεί σκεπτικισμό στον 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 τη συχνή εμφάνιση της σοβαρής υπογλυκαιμίας (severe hypoglycaemia)^{6,7}. 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. Στη συνέχεια του άρθρου αυτού θα γίνει αναφορά αρχικά στη φυσιολογία της αντιρρόπησης της γλυκόζης, μετά στη διαταραγμένη αντιρρόπηση τόσο στον ΣΔ τύπου 1 όσο και στον ΣΔ τύπου 2 και, τέλος, στα τελευταία δεδομένα της παθογένειας και των μηχανισμών της ανεπίγνωστης υπογλυκαιμίας.

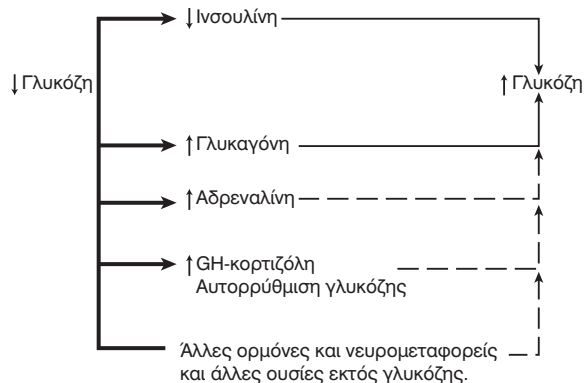
Η ελάττωση της γλυκόζης πλάσματος φυσιολογικά προκαλεί μια σειρά από απαντήσεις⁸⁻¹⁰: 1) Ελάττωση των επιπέδων ινσουλίνης στο πλάσμα λόγω ελάττωσης της έκκρισής της από τα β-κύτταρα και μάλιστα ακόμη και όταν τα επίπεδα γλυκόζης μειώνονται μέσα στα φυσιολογικά όρια (≤ 80 mg/dl).

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, η οποία συμβαίνει καθυστερημένα σε πιο σοβαρή πτώση της γλυκόζης. Στόχος όλων αυτών είναι 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)⁶ (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,



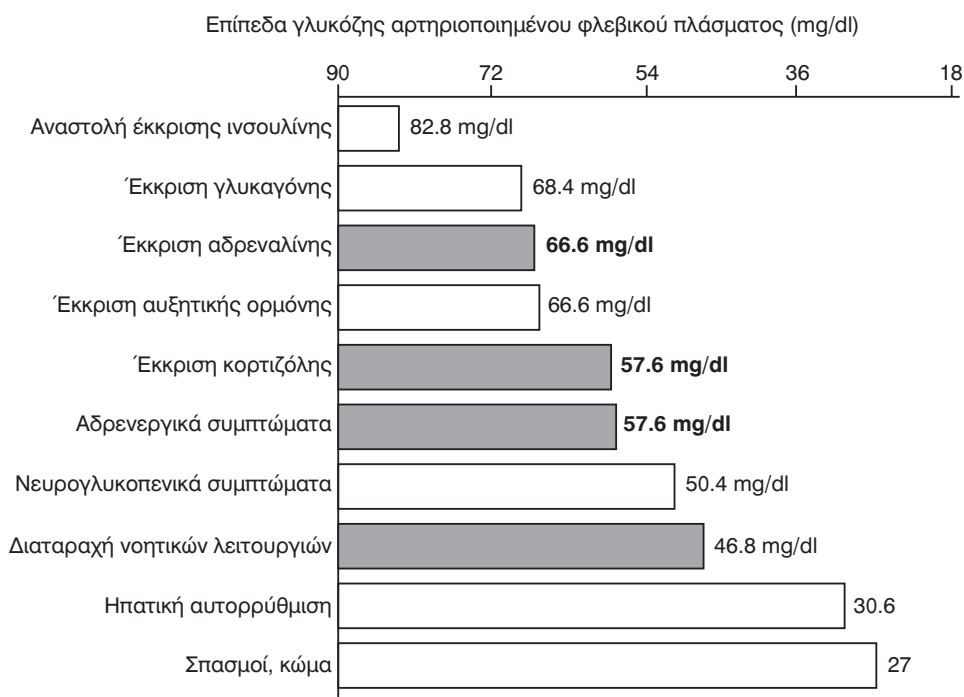
Σχ. 1. Μηχανισμοί φυσιολογικής αντιρρόπησης της γλυκόζης (Βιβλ. 6).

της αδρεναλίνης στα 67 mg/dl, η εμφάνιση των νευρογενών συμπτωμάτων στα 55 mg/dl, των νευρογλυκοπενικών συμπτωμάτων στα 50 mg/dl και της διαταραχής των νοητικών λειτουργιών στα 46 mg/dl⁹ (Σχ. 2).

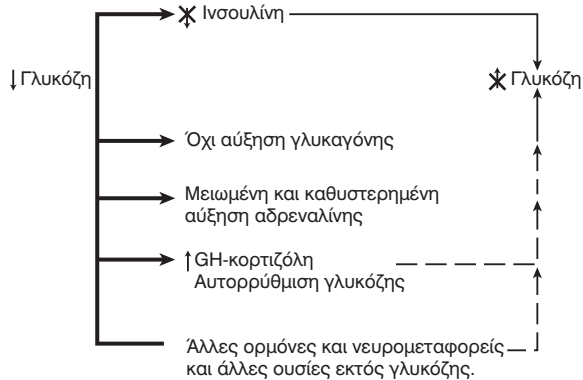
Στους διαβητικούς ασθενείς η ιεραρχία αυτή διαταράσσεται και τα επίπεδα γλυκόζης μετακινούνται προς υψηλότερες τιμές όταν είναι αρρυθμιστοι και προς χαμηλότερες τιμές όταν έχουν αυστηρή ρύθμιση με συχνές υπογλυκαιμίες¹¹⁻¹³. Η μετακίνηση αυτή του γλυκαιμικού ουδού παίζει σημαντικό ρόλο στην παθογένεια της ιατρογενούς και σοβαρής υπογλυκαιμίας όπως θα δούμε στη 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 σημαντικό μειονέκτημα είναι ότι η γλυκαγόνη δεν αυξάνεται^{14,15}. Η έλλειψη απάντησης της γλυκαγόνης φαίνεται ότι σχετίζεται με την έλλειψη της ενδογενούς έκκρισης ινσουλίνης^{16,17}. Επιπλέον η απάντηση της αδρεναλίνης στη συνεχιζόμενη πτώση της γλυκόζης, ο τρίτος στην ιεραρχία αμυντικός μηχανισμός, πολλές φορές είναι μειωμένη^{6,12,15,18}. 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 D.C.C.T. όπου όσο πιο αυστηρή ήταν η ρύθμιση του σακχάρου τόσο πιο συχνά ήταν τα επεισόδια της σοβαρής υπογλυκαιμίας.

Ο συνδυασμός της απουσίας γλυκαγόνης και της μειωμένης απάντησης της αδρεναλίνης δημιουργεί το σύνδρομο της ελαττωματικής αντιρρόπησης της γλυκόζης^{6,19,20} (Σχ. 3).



Σχ. 2. Αυστηρή ιεραρχία του γλυκαιμικού ουδού αντιρρόπησης της γλυκόζης (Τροποποίηση από βιβλ. 9).

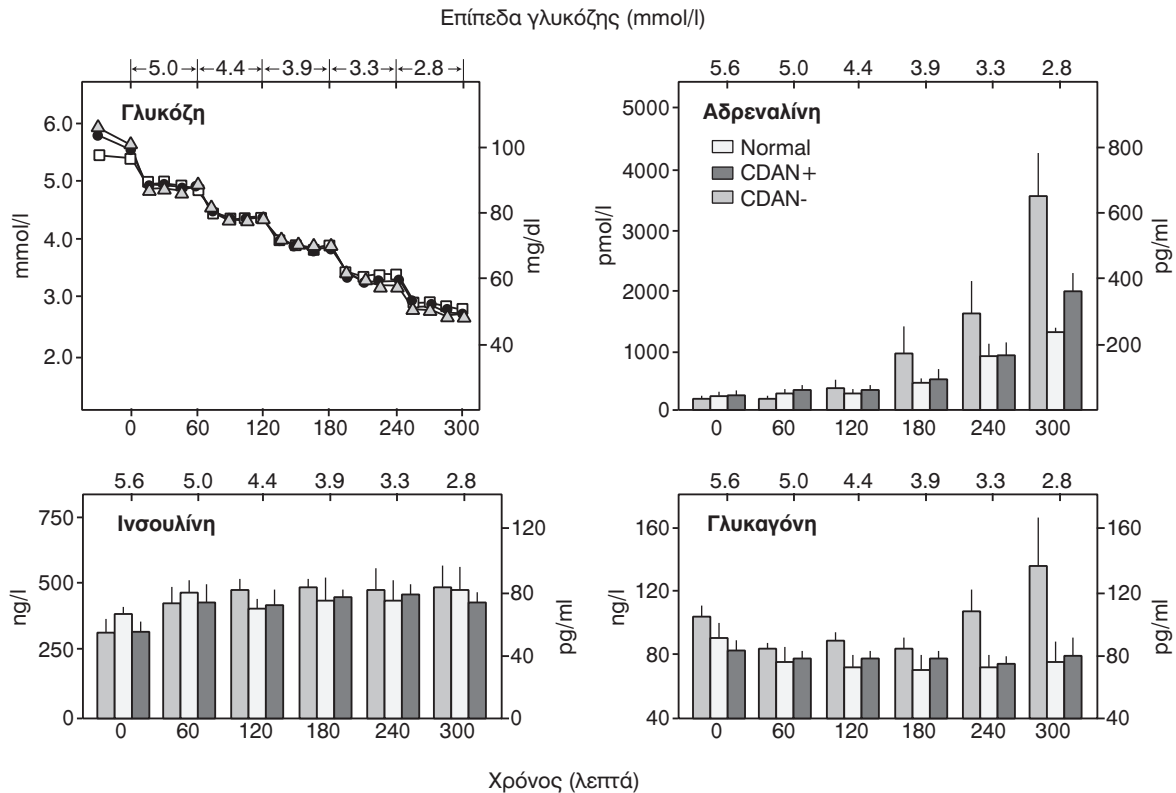


Σχ. 3. Ελαττωματική αντιροότηση της γλυκόζης στους ασθενείς με ΣΔ τύπου 1 (Τροποποίηση από βιβλ. 20).

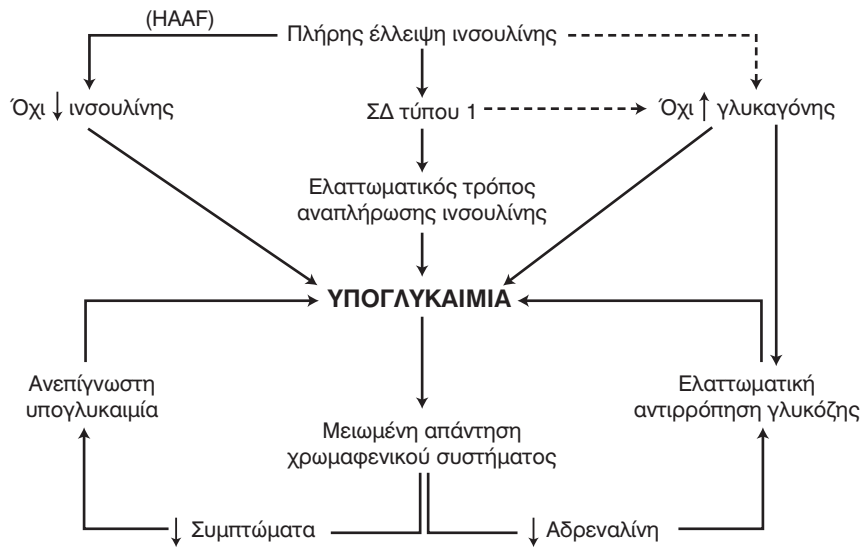
Ασθενείς με το σύνδρομο αυτό έχουν 25 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο για σοβαρή υπογλυκαιμία ή και υψηλότερο όταν βρίσκονται σε εντατική και αυστηρή θεραπεία από ό,τι εκείνοι με απουσία της γλυκαγόνης αλλά με φυσιολογική απάντηση της αδρεναλίνης (Εικ. 1). Η μειωμένη απάντηση της αδρεναλίνης είναι επίσης ένας δείκτης (marker) μειονεκτικής απάντησης του συμπαθητι-

κοαδρενεργικού συστήματος (συμπαθητικό και μυελός των επινεφριδίων – συμπαθοχρωμαφενικό σύστημα) και αυτό συχνά δημιουργεί το σοβαρό κλινικό σύνδρομο της ανεπίγνωσης ή της μη αντίληψης της υπογλυκαιμίας (Hypoglycaemia unawareness), το οποίο χαρακτηρίζεται από απώλεια των προειδοποιητικών συμπτωμάτων, κυρίως των νευρογενών, στην επερχόμενη υπογλυκαιμία. Το σύνδρομο αυτό αυξάνει τον κίνδυνο για σοβαρή ιατρογενή υπογλυκαιμία^{18,21}.

Οι μηχανισμοί της αντιροόησης της γλυκόζης στον ΣΔ τύπου 2 φαίνεται να είναι αμέτρητοι 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 μάς 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 παθο-



Εικ. 1. Μέσες συγκεντρώσεις γλυκόζης, ινσουλίνης, αδρεναλίνης και γλυκαγόνης αρτηριοποιημένου φλεβικού πλάσματος κατά τη διάρκεια υπερινσουλιναμικού υπογλυκαιμικού clamp σε μη διαβητικά άτομα (®), σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 1 με κλινική νευροπάθεια αυτονόμου νευρικού συστήματος (■ +) και, τέλος, σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 1 χωρίς κλινική νευροπάθεια (□-) (Τροποποίηση από βιβλ. 18).



Σχ. 4. HAAF: Hypoglycaemia Associated Autonomic Failure. Ο φαύλος κύκλος της ανεπάρκειας του αυτόνομου νευρικού συστήματος οφειλόμενης στην υπογλυκαιμία (Τροποποίηση από βιβλ. 26).

φυσιολογία αντιρρόπησης της γλυκόζης με τον ΣΔ τύπου 1 και γι' αυτό σε αυτή τη διάρκεια παρουσιάζουν πιο συχνές υπογλυκαιμίες και μάλιστα σοβαρές^{13,22,23} (Πίν. 1).

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^{13,18,24-26}. Έτσι σχετικά πρόσφατα δημιουργήθηκε ο όρος «Ανεπάρκεια του Αυτόνομου 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 τη συμπτωματική απάντηση επόμενης παρομοίου βαθμού υπογλυκαιμίας σε φυ-

σιολογικά άτομα^{27,28} (Εικ. 2).

Το ίδιο φαινόμενο αποδείχθηκε και στον ΣΔ τύπου 1 μετά από πρόκληση υπερινσουλιναιμικής 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 μειωμένα ή και καθόλου νευρογενή συμπτώματα, γεγονότα που οδηγούν στην ανεπίγνωστη υπογλυκαιμία και τελικά στη σοβαρή υπογλυκαιμία^{18,26,27} (Εικ. 3, 4).

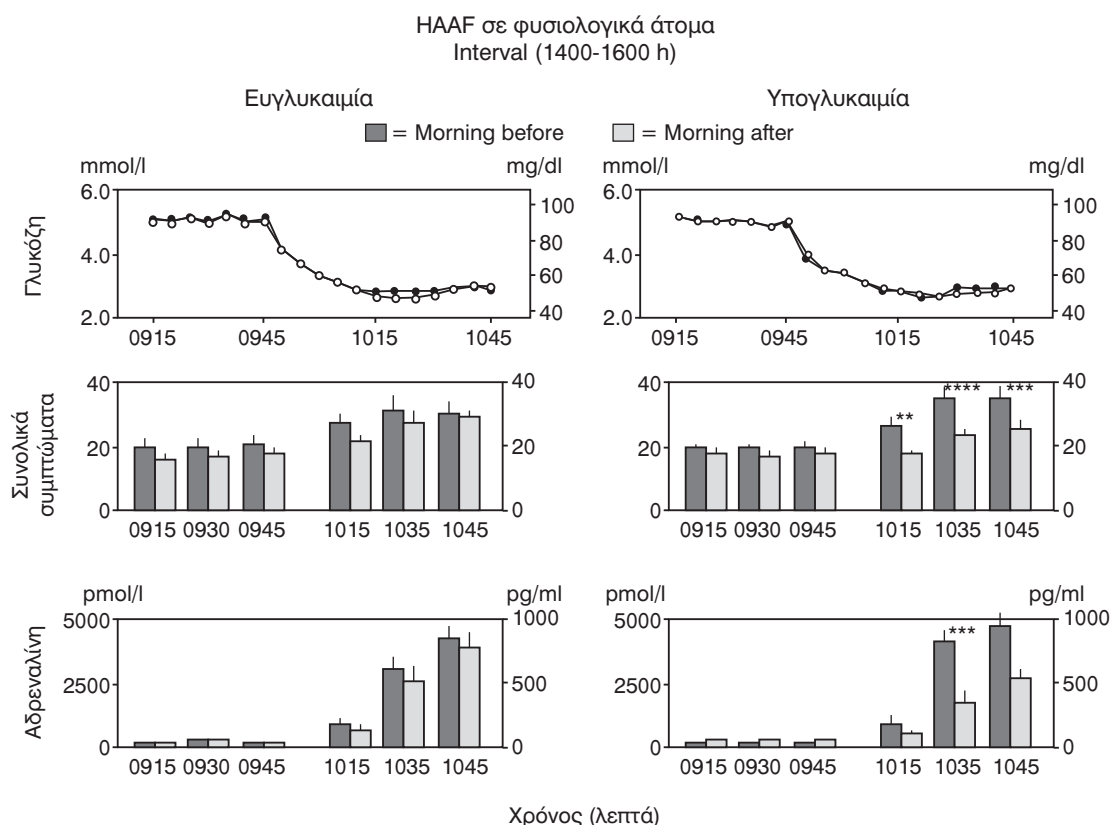
Το ίδιο ακριβώς συμβαίνει και στους ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 και ιδιαίτερα στους ινσουλινοθεραπευόμενους στους οποίους, όπως αναφέρθηκε, υπάρχει και έλλειψη της γλυκαγόνης και επομένως είναι ιδιαίτερα επιρρεπείς στον κίνδυνο της σοβαρής υπογλυκαιμίας.

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 γλυκαγόνης²⁹⁻³¹ (Εικ. 5, 6).

Οι μηχανισμοί και διάφοροι διαμεσολαβητές

Πίνακας 1. Παθοφυσιολογία της αντιρρόπησης γλυκόζης στον διαβήτη τύπου 1 και 2

| Γλυκόζη | Ινσουλίνη | Γλυκαγόνη | Αδρεναλίνη |
|----------------------------------|-----------|-----------|------------|
| ↓ Μη Διαβητικοί | ↓ | ↑ | ↑↑↑ |
| ↓ Διαβητικοί τύπου I | Όχι ↓ | Όχι ↑ | ↑ |
| ↓ Διαβητικοί τύπου II | ↓ | ↑ | ↑↑↑ |
| ↓ Προχωρημένος διαβήτης τύπου II | Όχι ↓ | Όχι ↑ | ↑ |



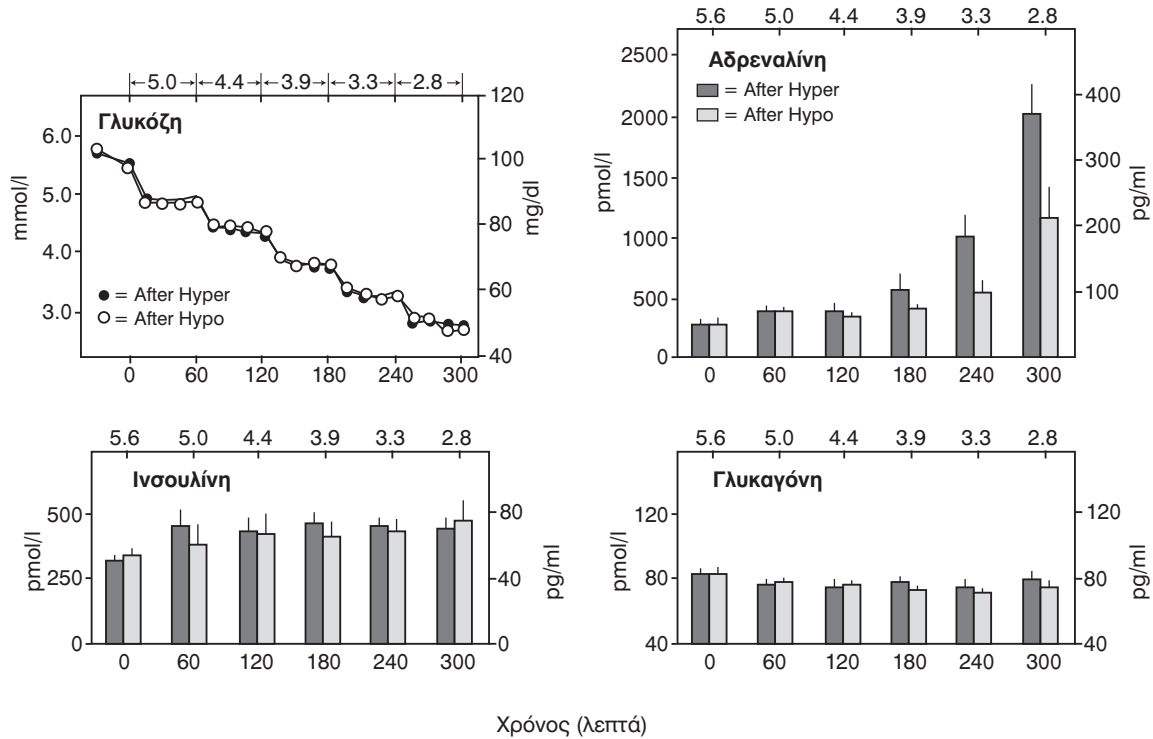
Εικ. 2. Μέσες συγκεντρώσεις γλυκόζης και αδρεναλίνης αρτηριοποιημένου φλεβικού πλάσματος καθώς και του συνολικού σκορ συμπτωμάτων υπογλυκαιμίας κατά τη διάρκεια υπερνισουλιναιμικού υπογλυκαιμικού clamp σε δύο διαδοχικά πρωινά μετά από ευγλυκαμία κατά το χρονικό διάστημα από το προηγούμενο απόγευμα (αριστερή στήλη) και μετά από προηγηθείσα υπογλυκαμία το προηγούμενο απόγευμα (δεξιά στήλη) σε φυσιολογικά άτομα (Τροποποίηση από βιβλ. 27).

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 μελέτες^{32,33}. Φαίνεται ότι η κορτιζόλη παίζει κάποιο ρόλο στη μειωμένη έκκριση αδρεναλίνης και δεν έχει καμία επίδραση στην απάντηση των άλλων ουσιών και στη 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 υπογλυκαμία του επόμενου πρωινού, ενώ δεν είχε καμία επίδραση σε όλα τα άλλα γεγονότα που δημιουργούνται από την υπογλυκαμία^{34,35}. Συνεπώς κάποιος επιπλέον παράγων 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 αναγνω-

ρίζουν την υπογλυκαμία (γλυκοϋποδοχείς). Υποστηρίχθηκε από μελέτες ότι η παρατεταμένη υπογλυκαμία αυξάνει τη μεταφορά γλυκόζης από την κυκλοφορία στα εγκεφαλικά κύτταρα, τον μεταβολισμό της γλυκόζης από τον 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 υπογλυκαμία, με συνέπεια τη μη διέγερση αυτών και τη μειωμένη αντίδραση του συμπαθητικοαδρενεργικού συστήματος αλλά και του άξονα υποθάλαμος – υπόφυση – επινεφρίδια^{36,37}. 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 μικροκυκλοφορία³⁸ (Εικ. 7). Αυτό όμως δεν αποκλείει την πιθανότητα οι μεταβολές αυτές να γίνονται σε μια συγκεκριμένη περιοχή του εγκεφάλου

ΗΑΑΦ σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 1
Επίπεδα γλυκόζης (mmol/l)



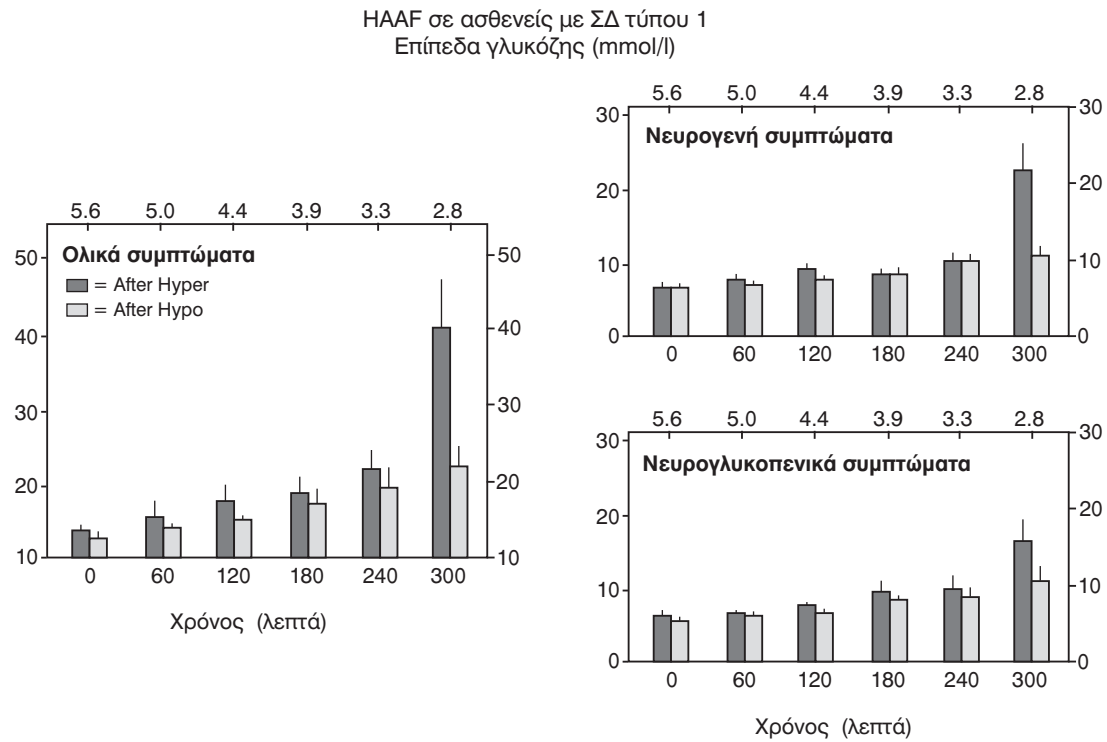
Εικ. 3. Μέσες συγκεντρώσεις γλυκόζης, ινσουλίνης, αδρεναλίνης και γλυκαγόνης αρτηριοποιημένου φλεβικού πλάσματος κατά τη διάρκεια υπερινσουλιναιμικού υπογλυκαιμικού clamp σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 1 κατά τη διάρκεια ενός πρωινού μετά από προηγούμενα υπεργλυκαιμία (■ ●) και ενός πρωινού μετά από προηγούμενα υπογλυκαιμία (□ ○) (Τροποποίηση από βιβλ. 27).

και ιδιαίτερα στον υποθάλαμο και οι διαταραχές να εντοπίζονται πέραν του αιματοεγκεφαλικού φραγμού σε ενδοκυτταρικό επίπεδο. Πράγματι μελέτη σε ασθενείς με αντίληψη και χωρίς αντίληψη, χρησιμοποιώντας τη 18-fluorodeoxyglucose (FDG) ως μεταβολική ουσία πρόσληψης και χρησιμοποιώντας τη μέθοδο PET, έδειξε ότι οι ασθενείς με το σύνδρομο της ανεπίγνωστης υπογλυκαιμίας είχαν μειωμένη πρόσληψη στην περιοχή του υποθαλάμου της ουσίας κατά την υπογλυκαιμία, ενώ οι άλλοι όχι. Στη φάση της ευγλυκαιμίας δεν υπήρχε διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων³⁹⁻⁴¹.

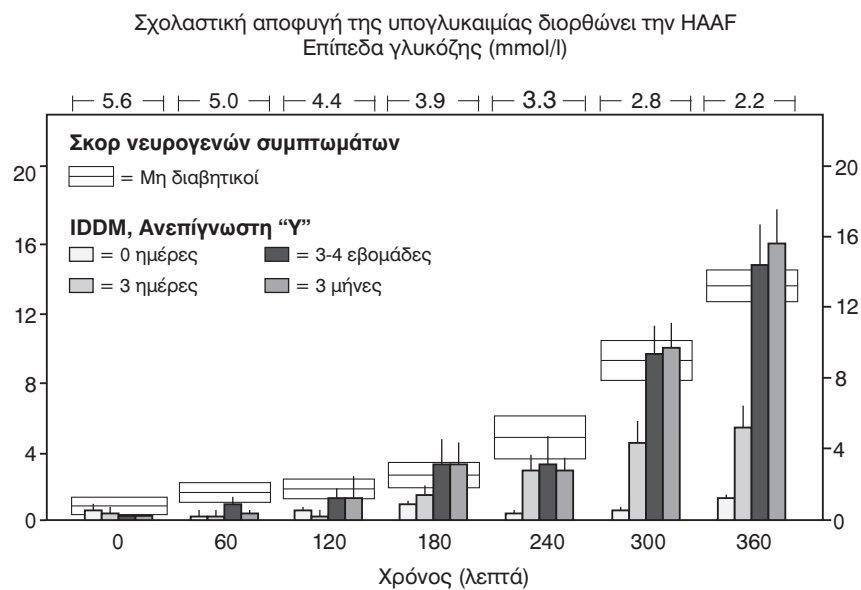
Εκτός από τον εγκέφαλο, γλυκοϋποδοχείς έχουν βρεθεί και στα κύτταρα των αγγείων του πνευμονοπνευμονικού συστήματος. Ο ρόλος αυτών των υποδοχέων κατά την οξεία υπογλυκαιμία στον άνθρωπο μελετήθηκε πρόσφατα. Η αύξηση των επιπέδων γλυκόζης τοπικά στην πνευμονία κατά τη διάρκεια συστηματικής υπογλυκαιμίας είχε ως αποτέλεσμα τη μειωμένη αύξηση της αδρεναλίνης αλλά κυρίως τη μείωση των συμπτωμάτων της υπογλυ-

καιμίας τόσο των νευρογενών όσο και των νευρογλυκοπενικών. Το ίδιο φαινόμενο παρατηρείται και με την αύξηση του γαλακτικού και πυροουβικού οξέος στην πνευμονία φλέβα, όπως και στον υποθάλαμο. Φαίνεται λοιπόν ότι οι υποδοχείς ανίχνευσης γλυκόζης στην πνευμονία παίζουν κάποιο ρόλο στον καθορισμό της φυσιολογικής απάντησης στην οξεία υπογλυκαιμία, επηρεάζοντας κυρίως τη δημιουργία υπογλυκαιμικών συμπτωμάτων μειώνοντας την έκκριση αδρεναλίνης από τον υποθάλαμο. Από τα ανωτέρω φαίνεται ότι στη νευροενδοκρινική απάντηση της υπογλυκαιμίας υπάρχουν αλληλεπιδράσεις μεταξύ υποδοχέων ανίχνευσης γλυκόζης οι οποίοι βρίσκονται σε διάφορες περιοχές του ανθρώπινου σώματος^{42,43}.

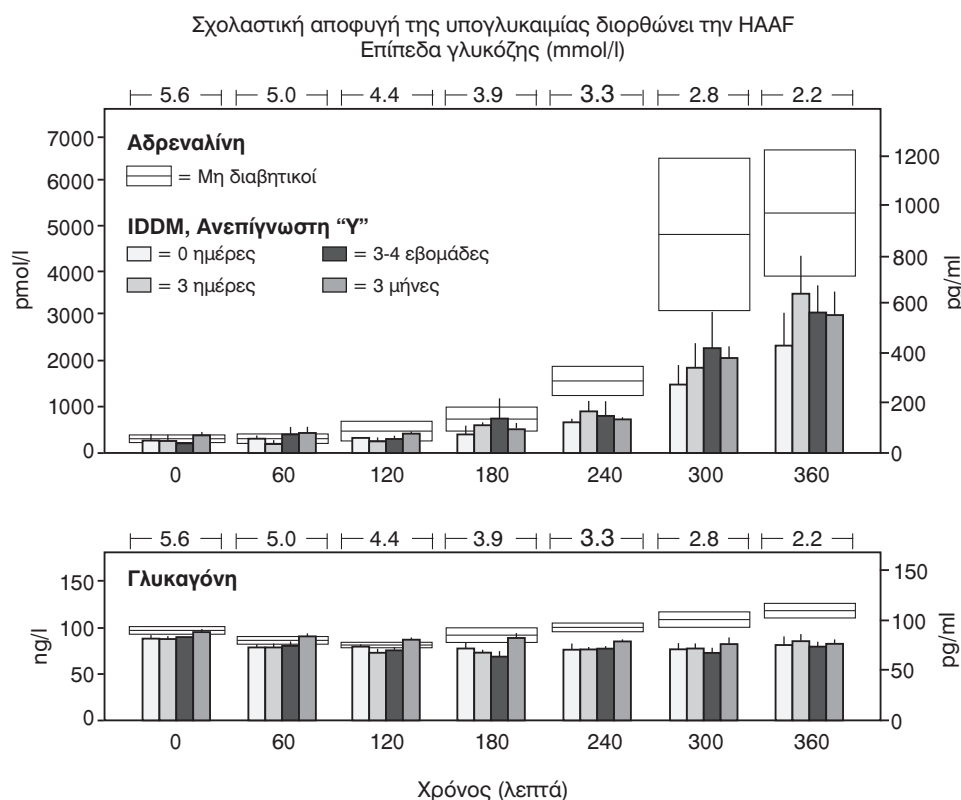
Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, η σχολαστική αποφυγή της υπογλυκαιμίας για μικρό χρονικό διάστημα (2-3 εβδομάδες) διορθώνει το φαινόμενο της ανεπίγνωστης υπογλυκαιμίας. Συνεπώς στην κλινική πράξη η αποφυγή της υπογλυκαιμίας και κυρίως της νυκτερινής, η οποία ούτως ή άλλως



Εικ. 4. Σκορ ολικών, νευρογενών και νευρογλυκοπενικών συμπτωμάτων κατά τη διάρκεια υπερινσοφλιναϊμικού υπογλυκαιμικού clamp σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 1 κατά τη διάρκεια ενός πρωινού μετά από προηγούμενη υπεργλυκαιμία (■, ●) και ενός πρωινού μετά από προηγούμενη υπογλυκαιμία (□, ○) (Τροποποίηση από βιβλ. 18).



Εικ. 5. Σκορ νευρογενών συμπτωμάτων κατά τη διάρκεια υπερινσοφλιναϊμικών υπογλυκαιμικών clamps σε φυσιολογικά άτομα και σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 1 και ανεπίγνωση υπογλυκαιμίας κατά τις ακόλουθες χρονικές περιόδους σχολαστικής αποφυγής υπογλυκαιμίας πριν από το υπογλυκαιμικό clamp στους ασθενείς με ΣΔ τύπου 1: α) 0 ημέρες, β) 3 ημέρες, γ) 3-4 εβδομάδες, δ) 3 μήνες (Τροποποίηση από βιβλ. 31).



Εικ. 6. Επίπεδα αδρεναλίνης και γλυκαγόνης κατά τη διάρκεια υπερινσουλιαιμικών υπογλυκαιμικών clamps σε φυσιολογικά άτομα και σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 1 και ανεπίγνωση υπογλυκαιμία κατά τις ακόλουθες χρονικές περιόδους σχολαστικής αποφυγής υπογλυκαιμίας πριν από το υπογλυκαιμικό clamp στους ασθενείς με ΣΔ τύπου 1: α) 0 ημέρες, β) 3 ημέρες, γ) 3-4 εβδομάδες, δ) 3 μήνες (Τροποποίηση από βιβλ. 31).

δεν γίνεται εύκολα αντιληπτή, είναι το μόνο θεραπευτικό μέσο αποφυγής της σοβαρής ιατρογενούς υπογλυκαιμίας⁴⁴⁻⁴⁷.

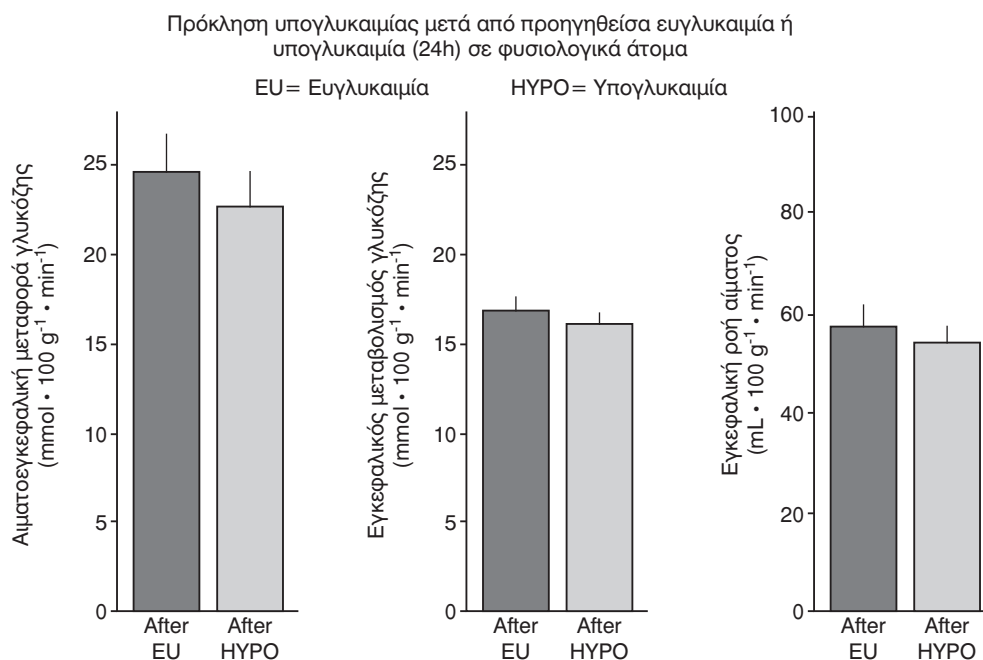
Σε πειραματικό επίπεδο κατά τη διάρκεια της υπογλυκαιμίας (υπερινσουλιαιμικό υπογλυκαιμικό clamp) βρέθηκε ότι η συγχορήγηση ενδοφλεβίως μικρής ποσότητας φρουκτόζης αύξησε τόσο το επίπεδο γλυκόζης, στο οποίο παρατηρήθηκε η έναρξη της έκκρισης αδρεναλίνης (γλυκαιμικός ουδός), όσο και τα επίπεδά της στο πλάσμα σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 1 και ανεπίγνωση υπογλυκαιμία.

Η χορήγηση φρουκτόζης σε ασθενείς με το φαινόμενο της ανεπίγνωσης υπογλυκαιμίας δεν μελετήθηκε στην κλινική πράξη, δηλαδή στο κατά πόσο πράγματι η κατανάλωση φρουκτόζης και σε ποια ποσότητα από τους ασθενείς αυτούς μειώνει τη συχνότητα και τη βαρύτητα της σοβαρής υπογλυκαιμίας⁴⁸.

Όπως ήδη αναφέρθηκε, οι προκαλούμενες από την υπογλυκαιμία λειτουργικές διαταραχές του εγκεφάλου και βλάβες σε κυτταρικό επίπεδο

αποτελούν σημαντικό εμπόδιο στην ιδανική ρύθμιση της γλυκόζης των διαβητικών ασθενών. Η αυστηρή ρύθμιση της γλυκόζης ελαττώνει σημαντικά τον κίνδυνο των μακροχρόνιων επιπλοκών του διαβήτη αλλά αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο της υπογλυκαιμίας και ιδιαίτερα της σοβαρής υπογλυκαιμίας¹. Η σοβαρή και παρατεταμένη υπογλυκαιμία μπορεί να προκαλέσει μόνιμες κυτταρικές βλάβες έως και κυτταρικό θάνατο, όπως αποδείχθηκε σε πειραματικό επίπεδο, σε διάφορες περιοχές του εγκεφάλου και ιδιαίτερα στον ιππόκαμπο ο οποίος παίζει σημαντικό ρόλο στην ικανότητα για μάθηση και μνήμη^{49,50}. Οι συχνές και παρατεταμένες υπογλυκαιμίες φαίνεται ότι προκαλούν διαταραχές στη νοητική λειτουργία των διαβητικών ασθενών και ιδιαίτερα των παιδιών και εφήβων^{51,52}. Ωστόσο στα άτομα με ΣΔ τύπου 1 που μελετήθηκαν στην DCCT, 18 έτη μετά το πέρας της μελέτης, δεν βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ σοβαρών επεισοδίων υπογλυκαιμίας και μειωμένης νοητικής λειτουργίας⁵³.

Έχει βρεθεί σε πειραματόζωα ότι η χορήγηση



Εικ. 7. Αιματοεγκεφαλική μεταφορά γλυκόζης και μεταβολισμός γλυκόζης στον εγκέφαλο, μετρούμενα με [1- 11C] γλυκόζη και τη μέθοδο τομογραφίας εκπομπής ποζιτρονίων (PET), και εγκεφαλική ροή αίματος, μετρούμενη με [15O] νερό και τη μέθοδο PET, σε φυσιολογικά άτομα κατά τη διάρκεια υπογλυκαιμίας α) μετά από προηγηθείσα ευγλυκαιμία και β) μετά από υπογλυκαιμία πριν από 24 ώρες (Τροποποίηση από βιβλ. 38).

γλυκόζης μετά από παρατεταμένη και σοβαρή υπογλυκαιμία ακόμα και σε μεγάλες ποσότητες δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί από τα ευαίσθητα νευρικά κύτταρα. Αυτό οδηγεί σε μόνιμες βλάβες των νευρικών κυττάρων και τελικά στον θάνατο αυτών. Η συγχρόνηση γλυκόζης, πυροσταφυλικού ή κετογλουταρικού οξέος προφυλάσσει τα ευαίσθητα νευρικά κύτταρα από ανεπανόρθωτες και μόνιμες βλάβες. Το γεγονός αυτό παρατηρήθηκε σε πειραματόζωα ακόμη και όταν το πυροσταφυλικό ή α-κετογλουταρικό οξύ χορηγηθεί καθυστερημένα (1-3 ώρες) μετά την έναρξη σοβαρής και παρατεταμένης υπογλυκαιμίας. Αυτό συμβαίνει διότι ο μεταβολισμός του πυροσταφυλικού ή α-κετογλουταρικού οξέος (κετονοξέα) γίνεται από τα νευρικά κύτταρα χωρίς να είναι απαραίτητη η παρουσία NAD. Είναι γνωστό ότι κατά την υπογλυκαιμία γίνεται κατανάλωση του NAD μέσω ενεργοποίησης της πολυ-πολυμεράσης 1 (PARP- 1). Το NAD είναι απαραίτητο για τη χρησιμοποίηση της γλυκόζης μέσω της γλυκολυτικής οδού και για αυτό τον λόγο η χορήγηση γλυκόζης δεν προλαμβάνει πάντα τις μόνιμες βλάβες των νευρικών κυττάρων μετά σοβαρή και παρατεταμένη υπογλυκαιμία.

Η παρατήρηση αυτή στα πειραματόζωα πιθανόν να έχει σημασία για τη διόρθωση της σοβαρής

και παρατεταμένης υπογλυκαιμίας στον άνθρωπο με τη συγχρόνηση γλυκόζης και πυροσταφυλικού οξέος⁵⁴.

Ο βασικός στόχος της διά βίου διατήρησης ευγλυκαιμίας στους διαβητικούς ασθενείς παραμένει ασύλληπτος λόγω της ελαττωματικής φαρμακοκινητικής όλων των υπογλυκαιμικών θεραπειών, ακόμη και των πιο πρόσφατων, η οποία οδηγεί στον περιοριστικό φραγμό της υπογλυκαιμίας. Ωστόσο σήμερα είναι δυνατόν αφενός μεν να βελτιώσουμε τον έλεγχο της γλυκαιμίας, αφετέρου δε να ελαττώσουμε τον κίνδυνο της υπογλυκαιμίας. Αυτό μπορεί να επιτευχθεί αναγνωρίζοντας και λαμβάνοντας σοβαρά υπόψη το πρόβλημα και τους μηχανισμούς της υπογλυκαιμίας, εφαρμόζοντας πιστά τις αρχές της επιθετικής γλυκαιμικής θεραπείας και ελαττώνοντας τους παράγοντες κινδύνου για υπογλυκαιμία στους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη.

Abstract

Bakatselos S, Kalivinos A. Iatrogenic hypoglycaemia. Hellen Diabetol Chron 2007; 4: 274-286.

Iatrogenic hypoglycaemia is the limiting factor in the glycaemic management of diabetes. It causes recurrent symptomatic and sometimes, at least tempo-

rally, disabling episodes in most people with type 1 diabetes, as well as in many with advanced type 2 diabetes. Furthermore, iatrogenic hypoglycaemia precludes maintenance of euglycaemia during the lifetime of a person with diabetes and thus full realization of the well established benefits of glycaemic control. In this article I discuss the clinical problem of hypoglycaemia in diabetes from the perspective of pathophysiology. First, the syndromes of defective glucose counterregulation and hypoglycaemia without warning symptoms (known as “hypoglycaemia unawareness”) are described, followed by the unifying concept of Hypoglycaemia Associated Autonomic Failure (HAAF). The concept of hypoglycaemia associated autonomic failure in diabetes posits that recurrent antecedent hypoglycaemia causes both defective glucose counterregulation and hypoglycaemia unawareness and thus leads to a vicious cycle of recurrent hypoglycaemia and further impairment of glucose counterregulation. The clinical relevance of this phenomenon is now well established, but the mechanisms and mediators remain largely unknown. The short term avoidance of hypoglycaemia reverses hypoglycaemia unawareness in most affected patients. The ultimate goal of lifelong maintenance of euglycaemia in patients with diabetes remains elusive because of the pharmacokinetic imperfections of all current glucose - lowering therapies and the resulting barrier of hypoglycaemia. Nonetheless, it is now possible both to improve the control of glycaemia and to reduce the frequency of hypoglycaemia in many people with diabetes. These results can be accomplished by recognizing the problem of hypoglycaemia applying the principles of aggressive glycaemic therapy and reducing the risk factors for hypoglycaemia in people with diabetes.

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: 977-986.
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. *Idem*. Effect of intensive blood glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998; 352: 854-865.
4. *Stratton IM, Adler AI, Neil HAW, et al*. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321: 405-412.
5. *Khaw K-T, Wareham N, Luben R, et al*. Glycated Haemoglobin, Diabetes and mortality in men in Norfolk cohort of European Prospective Investigation of Cancer and Nutrition (EPIC – Norfolk). *BMJ* 2001; 322: 1-6.
6. *Bacatselos S.O., Karamitsos D.T., Kourtoglou G.I. et al*. Hypoglycaemia unawareness in Type I diabetic patients under conventional insulin treatment. *Diab. Nutr. Metab* 1995; 8: 267-275.
7. *Cryer PE, Davis SN, Shamoon H*. Hypoglycaemia in Diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 1906-1912.
8. *Schwartz NS, Clutter WE, Shah SD, Cryer PE*. Glycaemic thresholds for activation of glucose counterregulatory systems are higher than the threshold for symptoms. *J Clin Invest* 1987; 79:777-781.
9. *Mitrakou A, Ryan C, Veneman T, Mokan M, Jenssen T, Kiss I, Durrant J, Cryer P, Gerich J*. Hierarchy of glycaemic thresholds for counterregulatory hormone secretion, symptoms, and cerebral dysfunction. *Am J Physiol* 1991; 260: E67-E74.
10. *Fanelli C, Pampanelli S, Epifano L, Rambotti AM, Ciofetta M, Modarelli F, Di Vincenzo A, Annibale B, Lepore M, Lalli C, Sindaco P, Brunetti P, Bolli G*. 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.
11. *Boyle PJ, Schwartz NS, Shah SD, Clutter WE, Cryer PE*. Plasma glucose concentrations at the onset of hypoglycaemic symptoms in patients with poorly controlled diabetes and in nondiabetics. *N Engl J Med* 1988; 318: 1487-1492.
12. *Amiel SA, Sherwin RS, Simonson DC, Tamborlane WV*. Effect of intensive insulin therapy on glycaemic thresholds for counterregulatory hormone release. *Diabetes* 1988; 37: 901-907.
13. *Segel SA, Paramore DS, Cryer PE*. Hypoglycaemia-associated autonomic failure in advanced type 2 diabetes. *Diabetes* 2002; 51: 724-733.
14. *Gerich JE, Langlois M, Noacco C, Karam JH, Forsham PH*. Lack of glucagon response to hypoglycaemia in diabetes: Evidence for an intrinsic pancreatic alpha cell defect. *Science* 1973; 182: 171-173.
15. *Bolli G, De Feo P, Compagnucci P, Cartechini MG, Angeletti G, Santeusano F, Brunetti P, Gerich JE*. Abnormal glucose counterregulation in insulin-dependent diabetes mellitus: interaction of anti-insulin antibodies and impaired glucagon and epinephrine secretion. *Diabetes* 1983; 32: 134-141.
16. *Banarer S, McGregor VP, Cryer PE*. Intraislet hyperinsulinemia prevents the glucagon response to hypoglycaemia despite an intact autonomic response. *Diabetes* 2002; 51: 958-965.
17. *Raju B, Cryer PE*. Loss of the decrement in intraislet insulin plausibly explains loss of the glucagon response to Hypoglycaemia in Insulin-Deficient Diabetes. *Diabetes* 2005; 54: 757-764.
18. *Dagogo-Jack SE, Craft S, Cryer PE*. Hypoglycaemia-associated autonomic failure in insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1993; 91: 819-828.

19. White NH, Skor DA, Cryer PE, Levandoski LA, Bier DM, Santiago JV. Identification of type 1 diabetic patients at increased risk for hypoglycaemia during intensive therapy. *N Engl J Med* 1983; 308: 485-491.
20. Bolli GB, De Feo P, De Cosmo S, Perriello G, Ventura MM, Benedetti MM, Santeusanio F, Gerich JE, Brunetti P. A reliable and reproducible test for adequate glucose counterregulation in type 1 diabetes mellitus. *Diabetes* 1984; 33: 732-737.
21. Gold AE, MacLeod KM, Frier BM. Frequency of severe hypoglycaemia in patients with type 1 diabetes with impaired awareness of hypoglycaemia. *Diabetes Care* 1994; 17: 697-703.
22. 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: 231-237.
23. 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: 1249-1258.
24. Cryer PE. Hypoglycaemia: the limiting factor in the glycaemic management of Type I and II Diabetes. *Diabetologia* 2002; 45: 937-948.
25. Cryer PE. Hypoglycaemia-associated autonomic failure in diabetes. *Am J Physiology* 2001; 281: E1115-E1121.
26. Cryer PE. Iatrogenic hypoglycaemia as a cause of hypoglycaemia-associated autonomic failure in IDDM: a vicious cycle. *Diabetes* 1992; 41: 255-260.
27. Heller SR, Cryer PE. Reduced neuroendocrine and symptomatic responses to subsequent hypoglycaemia after one episode of hypoglycaemia in nondiabetic humans. *Diabetes* 1991; 40: 223-226.
28. Davis M, Shamoan H. Counterregulatory adaptation to recurrent hypoglycaemia in normal humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73: 995-1001.
29. Fanelli C, Pampanelli S, Epifano L, Rambotti AM, Di Vincenzo A, Modarelli F, Ciofetta M, Lepore M, Annibale B, Torlone E, Perriello G, De Feo P, Santuesanio F, Brunetti P, Bolli GB. 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: 1265-1276.
30. 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: 283-287.
31. Dagogo-Jack S, Rattarasarn C, Cryer PE. Reversal of hypoglycaemia unawareness, but not defective glucose counterregulation, in IDDM. *Diabetes* 1994; 43: 1426-1434.
32. Davis SN, Shavers C, Costa F, Mosqueda-Garcia R. Role of cortisol in the pathogenesis of deficient counterregulation after antecedent hypoglycaemia in normal humans. *J Clin Invest* 1996; 98: 680-691.
33. Davis SN, Shavers C, Davis B, Costa F. Prevention of an increase in plasma cortisol during hypoglycaemia preserves subsequent counterregulatory responses. *J Clin Invest* 1997; 100: 429-438.
34. McGregor VP, Greiwe JS, Banareer S, et al. Limited impact of vigorous exercise on defenses against hypoglycaemia. Relevance to Hypoglycaemia-Associated Autonomic Failure (HAAF). *Diabetes* 2002; 51: 1485-1492.
35. Raju B, McGregor VP, Cryer PE. Cortisol elevations comparable to those that occur during hypoglycaemia do not cause Hypoglycemia-Associated Autonomic Failure. *Diabetes* 2003; 52: 2083-2089.
36. Boyle PJ, Nagy RJ, O'Connor AM, et al. Adaptation in brain glucose uptake following recurrent hypoglycaemia. *Proc Natl Acad Sc USA* 1994; 91: 9352-9356.
37. Boyle PJ, Kempers SF, O'Connor AM, et al. Brain glucose uptake and unawareness of hypoglycaemia in patients with insulin dependent diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 1995; 333: 1726-1731.
38. Segel SA, Fanelli CG, Dance CS, et al. Blood-to-brain glucose transport, cerebral glucose metabolism and cerebral blood flow are not increased following hypoglycaemia. *Diabetes* 2001; 50: 1911-1917.
39. Cranston I, Reed LG, Marsden PK, et al. Changes in regional brain 18F-Fluorodeoxyglucose uptake at hypoglycaemia in type I diabetic men associated with hypoglycaemia unawareness and counter-regulatory failure. *Diabetes* 2001; 50: 2329-2336.
40. Levin BE, Routh VH, Kang L, et al. Neuronal Glucosensing. What do we know after 50 years? *Diabetes* 2004; 53: 2521-2528.
41. Bingham EM, Dunn JT, Smith D, et al. Differential changes in brain glucose metabolism during hypoglycaemia accompany loss of hypoglycaemia awareness in men with type I diabetes mellitus. An [11C]-3-O-methyl-D-glucose. PET study. *Diabetologia* 2005; 48: 2080-2089.
42. Smith D, Pernet A, Reid H, et al. The role of hepatic portal glucose sensing in modulating responses to hypoglycaemia in man. *Diabetologia* 2002; 45: 1416-1424.
43. Matveyenco AV, Donovan CM. Metabolic sensors mediate Hypoglycaemic detection at the portal vein. *Diabetes* 2006; 55: 1276-1282.
44. Bolli GB. How to ameliorate the problem of hypoglycaemia in intensive as well as nonintensive treatment of type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22 (Suppl. 2): B43-B52.
45. Heller SR, Amiel SA, Mansell P, and the U.K. Lispro Study Group: Effect of the fast-acting insulin analog lispro on the risk of nocturnal hypoglycaemia during intensified insulin therapy. *Diabetes Care* 1999; 22: 1607-1611.
46. Brunelle BL, Llewelyn J, Anderson JH, Jr., Gale EA, Koivisto VA. Meta-analysis of the effect of insulin lispro on severe hypoglycaemia in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1998; 21: 1726-1731.
47. Ratner RE, Hirsch IB, Neifring JL, Garg SK, Mecca TE, Wilson CA, the U.S. Study Group of Insulin Glargine in Type 1 Diabetes. Less hypoglycaemia with insulin glargine in intensive insulin therapy for type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23: 639-643.
48. Gabriely I, Shamoan H. Fructose Normalizes Specific Co-

- unterregulatory Responses to Hypoglycaemia in Patients with Type I Diabetes. *Diabetes* 2005; 54: 609-616.
49. *Auer RN, Hugh J, Cosgrove, et al.* Neuropathologic findings in three cases of profound hypoglycaemia. *Clin neuropathol* 1989; 8: 63-68.
50. *Auer RN, Siesjo BK.* Hypoglycaemia brain neurochemistry and neuropathology. *Ballieres Clin Endocrinol Metab* 1993; 7: 611-625.
51. *Wredling R, Levander S, Adamson U, et al.* Permanent neuropsychological impairment after recurrent episodes of severe hypoglycaemia in man. *Diabetologia* 1990; 33: 1502.
52. *Holmes C.S., Hayford JR, Gonzales JL, et al.* A survey of cognitive functioning at different glucose levels in diabetic persons. *Diabetes Care* 1983; 6: 180.
53. *The DCCT/EDIC Study Research Group.* Long-Term Effect of Diabetes and its Treatment on Cognitive Function. *N.E.J.M.* 2007; 356: 1842-1852.
54. *Suh SW, Aoyama K, Matsumori Y, et al.* Pyruvate Administered After Severe Hypoglycaemia Reduces Neuronal Death and Cognitive Impairment. *Diabetes* 2005; 54: 1452-1458.

Λέξεις-κλειδιά:

Υπογλυκαιμία
Ανεπίγνωση υπογλυκαιμία
Αντιρρόπηση γλυκόζης
Ανεπάρκεια αυτονόμου νευρικού
συστήματος οφειλόμενη στην υπογλυκαιμία

Key-words:

Iatrogenic hypoglycaemia
Hypoglycaemia unawareness
Glucose counterregulation
Hypoglycaemia Associated Autonomic
Failure (HAAF)