

Έλλειψη αντίληψης στην υπογλυκαιμία

Περίληψη

Ε.Μ. Πάγκαλος

Η αδυναμία στην αναγνώριση των προειδοποιητικών συμπτωμάτων του ΑΝΣ ή η εμφάνιση αυτών μετά την εμφάνιση της νευρογλυκοπενίας συχνά αναφέρεται σαν έλλειψη αντίληψης της υπογλυκαιμίας. Το φαινόμενο αυτό παρουσιάζεται στο 25% περίπου των ασθενών με ινσουλινοεξαρτώμενο σακχαρώδη διαβήτη. Η ανασκόπηση αυτή αναφέρεται στους παθογενετικούς μηχανισμούς που εμπλέκονται στην εμφάνιση του φαινομένου.

Εισαγωγή - Ορισμός

Η ελάττωση των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα φυσιολογικά προκαλεί μια σειρά αντιδράσεων που σκοπό έχουν την αποφυγή της υπογλυκαιμίας. Αρχικά και σε μια συγκέντρωση της γλυκόζης στο αίμα στα 70 mg%, παρατηρείται αύξηση της έκκρισης των αντιρροπιστικών ορμονών, που είναι η γλουκαγόνη, η αδρεναλίνη, η αυξητική ορμόνη και η κορτιζόλη, και ταυτόχρονα αυξημένη έκλυση των νευρομεταβιβαστών του αυτόνομου νευρικού συστήματος (ΑΝΣ), που είναι η νοραδρεναλίνη και η ακετυλχολίνη. Όταν αυτή η αρχική απάντηση του οργανισμού δεν μπορέσει να προλάβει την περαιτέρω ελάττωση των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα, τότε και όταν η συγκέντρωση της γλυκόζης φτάσει τα 60 mg% η ποσότητα των απελευθερωμένων κατεχολαμινών και της ακετυλχολίνης είναι τέτοια ούτως ώστε εμφανίζονται τα συμπτώματα ΑΝΣ, που είναι ο ιδρώτας, ο τρόμος, η πείνα, το άγχος και το αίσθημα των προκαρδίων παλμών¹.

Τα συμπτώματα αυτά μάλλον οφείλονται κατά κύριο λόγο αλλά όχι αποκλειστικά στους νευρομεταβιβαστές (νοραδρεναλίνη, ακετυλοχολίνη) παρά στις κατεχολαμίνες που προέρχονται από τα επινεφρίδια (αδρεναλίνη). Και αυτό γιατί, όταν μπλοκάρονται τα γάγγλια ή υπάρχει διατομή του νωτιαίου μυελού ή συμπαθηκτομή, τα παραπάνω συμπτώματα λείπουν ή είναι αξιοσημείωτα μειωμένα, πράγμα που δεν συμβαίνει όταν υπάρχει επινεφριδεκτομή²⁻⁵. Τα παραπάνω συμπτώματα είναι προειδοποιητικά για να μπορέσει το άτομο να πάρει μέτρα εναντίον της επερχόμενης υπογλυκαιμίας (λήψη τροφής). Η δραστηριοποίηση του ΑΝΣ δρα κυρίως σαν μηχανισμός προειδοποίησης παρά σαν μηχανισμός αντιρρόπησης⁶. Βέβαια οι κατεχολαμίνες παί-

ζουν σπουδαίο ρόλο στην αντιμετώπιση της υπογλυκαιμίας όταν υπάρχει διαταραχή στην έκκριση της γλουκαγόνης, όπως συμβαίνει στους περισσότερους ασθενείς με ινσουλινοεξαρτώμενο σακχαρώδη διαβήτη⁷.

Τα συμπτώματα της νευρογλυκοπενίας, που είναι η αδυναμία, ο λήθαργος, η διπλή όραση, η σύγχυση και η ζάλη, εμφανίζονται όταν η συγκέντρωση της γλυκόζης φτάσει τα 50 mg%¹.

Η αδυναμία στην αναγνώριση των προειδοποιητικών συμπτωμάτων του ΑΝΣ ή η εμφάνιση αυτών μετά την εμφάνιση της νευρογλυκοπενίας συχνά αναφέρεται σαν έλλειψη αντίληψης της υπογλυκαιμίας.

Αν και η προσπάθεια της όσο το δυνατόν καλύτερης ρύθμισης που γίνεται τελευταία έφερε στην επιφάνεια το φαινόμενο αυτό, εν τούτοις είναι γνωστό από πολύ παλαιά⁸. Έτσι αναφέρεται τόσο στις σημειώσεις του Banting⁹, αλλά ακόμη καλύτερα του Joslin¹⁰. Έκτοτε αρκετές ερευνητικές εργασίες έχουν γίνει για την ανακάλυψη της αιτίας του φαινομένου αυτού καθώς και πολλές μελέτες για την διερεύνηση της συχνότητας¹¹⁻²³. Η συχνότητα αυτή κυμαίνεται στο 25% των ινσουλινοεξαρτώμενων διαβητικών ασθενών, εξαρτάται δε από την συχνότητα εμφάνισης υπογλυκαιμικών επεισοδίων, την ηλικία του ασθενούς, την διάρκεια του διαβήτη, την ύπαρξη νευροπάθειας του αυτόνομου νευρικού συστήματος (ΑΝΣ) και τον καλό γλυκαιμικό έλεγχο²⁰.

Μηχανισμοί πρόκλησης

Μια σειρά από παθογενετικούς μηχανισμούς και προδιαθετικούς παράγοντες έχουν εμπλακεί στην παθογένεια του φαινομένου αυτού. Τα κλασικά προειδοποιητικά συμπτώματα (ιδρώτας, τρόμος, πείνα, άγχος και αίσθημα προκαρδίων παλμών) οφείλονται σε αύξηση της δραστηριότητας του ΑΝΣ και κυρίως προέρχονται από απελευθέρωση νευρομεταβιβαστικών ουσιών, αν και η αυξημένη έκκριση της αδρεναλίνης παίζει ένα υποβοηθητικό ρόλο²⁴. Θεωρητικά λοιπόν η ελαττωμένη αντίληψη της υπογλυκαιμίας θα μπορούσε να οφείλεται σε 1) έλλειψη κατάλληλης αναγνώρισης από το Κεντρικό Νευρικό Σύστημα (ΚΝΣ) των ελαττωμένων επιπέδων γλυκόζης, 2) ελαττωμένη ή παντελή έλλειψη απελευθέρωσης νευρομεταβιβαστών σε απάντηση της φυσιολογικής αναγνώρισης του ΚΝΣ και 3) ελαττωμένη απάντηση των ιστών στην φυσιολογική απελευθέρωση νευρομεταβιβαστών.

Έλλειψη αναγνώρισης από το ΚΝΣ των ελαττωμένων επιπέδων γλυκόζης μπορεί να παρουσιασθεί μέσω πολλών μηχανισμών όπως α) η διαταραχή της λειτουργίας του υποθαλάμου, β) η διαταραχή της μεταφοράς γλυκόζης από το αίμα στον εγκέφαλο και γ) η ελαττωμένη μεταφορά του μηνύματος από περιφερικούς γλυκοζοϋποδοχείς. Ελαττωμένη απελευθέρωση νευρομεταβιβαστών μπορεί να οφείλεται σε α) διαταραχή της κεντρικής λειτουργίας, β) ελαττωμένη μεταφορά κατά μήκος των νευρικών οδών (νευροπάθεια του ΑΝΣ) και γ) έλλειψη νευρομεταβιβαστικών ουσιών στις αποθήκες. Ελαττωμένη απάντηση των ιστών μπορεί να οφείλεται σε ελαττωμένη ευαισθησία αυτών στις νευρομεταβιβαστικές ουσίες λόγω διαταραχής είτε σε επίπεδο υποδοχέα είτε μετά από αυτόν²⁰.

Οποιοσδήποτε όμως είναι ο εμπλεκόμενος μηχανισμός μία σωστή θεωρία θα πρέπει να μπορεί να εξηγήσει την συνύπαρξη της μειωμένης αντίληψης της υπογλυκαιμίας με παρατεταμένη διάρκεια του διαβήτη, ελαττωμένη απάντηση στην αδρεναλίνη και σε άλλες ορμόνες, αυστηρό μεταβολικό έλεγχο, συχνά επεισόδια υπογλυκαιμίας και νευροπάθεια του ΑΝΣ.

Νευροπάθεια του αυτόνομου νευρικού συστήματος

Η έλλειψη αντίληψη της υπογλυκαιμίας, είχε θεωρηθεί απλά σαν μια εκδήλωση της νευροπάθειας του ΑΝΣ^{8,25-27}. Οι θετικές ενδείξεις για αυτό ήταν η μειωμένη έκκριση αδρεναλίνης κατά την διάρκεια της υπογλυκαιμίας, τόσο σε διαβητικούς ασθενείς με νευροπάθεια του ΑΝΣ²⁷, όσο και σε διαβητικούς ασθενείς με έλλειψη αντίληψη της υπογλυκαιμίας^{14,18,28}. Θεωρητικά λοιπόν η μειωμένη απάντηση της αδρεναλίνης που οφείλεται στην νευροπάθεια του ΑΝΣ σε συνδυασμό με την διαταραχή της έκκρισης της γλουκαγόνης, θα μπορούσε να εξηγήσει την αυξημένη συχνότητα υπογλυκαιμίας^{15,29-30} και την έλλειψη αντίληψης της υπογλυκαιμίας^{15,27-28} που παρουσιάζουν οι ασθενείς αυτοί. Το τελευταίο μπορεί να αναπαράχθει σε μη διαβητικά άτομα μετά από φαρμακευτικό αποκλεισμό των γαγγλίων²⁻³ και παρατηρείται σε ασθενείς με διακοπή του νωτιαίου μυελού που σταματά την συμπαθητική οδό^{5,31}.

Πλην όμως υπάρχουν αρκετές ενδείξεις που αμφισβητούν την ύπαρξη της νευροπάθειας του ΑΝΣ σαν αναγκαία προϋπόθεση για την έλλειψη αντίληψης της υπογλυκαιμίας. Και αυτές είναι:

1. Η εμφάνιση έλλειψη αντίληψης της υπογλυκαιμίας σε νεαρούς ασθενείς με σχετικά πρόσφατη εγκατάσταση ινσουλινοεξαρτώμενου σακχαρώδη διαβήτη, που είναι απίθανο να εμφανίσουν κλασική νευροπάθεια του ΑΝΣ και που δεν απεδείχθη με τις δοκιμασίες των καρδιαγγειακών αντανακλαστικών^{19,28}. Γεγονός που αποδεικνύει ότι η διαβητική νευροπάθεια δεν είναι αναγκαία προϋπόθεση για την έλλειψη αντίληψη της υπογλυκαιμίας.

2. Ορισμένοι ασθενείς με μειωμένη έκκριση αδρεναλίνης όταν χρησιμοποιείται σαν ερέθισμα η γλυκόζη, παρουσιάζουν φυσιολογική απάντηση όταν χρησιμοποιείται άλλο ερέθισμα³²⁻³³. Αυτό σημαίνει ότι η μειωμένη έκκριση αδρεναλίνης είναι ειδική για την υπογλυκαιμία και δεν είναι αποτέλεσμα της διαβητικής νευροπάθειας.

3. Η ύπαρξη έλλειψης αντίληψης της υπογλυκαιμίας σε ασθενείς με ινσουλίωμα³⁴⁻³⁵.

4. Η εμφάνιση φυσιολογικής απάντησης της αδρεναλίνης σε χαμηλότερα όμως επίπεδα γλυκόζης σε ορισμένους διαβητικούς ασθενείς με έλλειψη αντίληψης της υπογλυκαιμίας (αυξημένος ουδός για την δραστηριοποίηση της έκκρισης αδρεναλίνης)¹⁴.

Από τα ανωτέρω μπορούμε να βγάλουμε το συμπέρασμα ότι η διαβητική νευροπάθεια, διαμέσου της μειωμένης απάντησης της αδρεναλίνης, μπορεί να συμβάλλει στην έλλειψη αντίληψης της υπογλυκαιμίας και στην συχνή εμφάνιση επεισοδίων υπογλυκαιμίας σε ορισμένους ασθενείς. Πλην όμως είναι απίθανο να είναι ο κύριος εκλυτικός παράγων για τις περισσότερες των περιπτώσεων.

Διαταραχή στο κεντρικό νευρικό σύστημα

Προτάθηκε από ορισμένους ερευνητές ότι μία διαταραχή στην αναγνώριση της μείωσης των επιπέδων της γλυκόζης από υποθετικούς υποθαλαμικούς νευρωνικούς υποδοχείς, θα μπορούσε να είναι η κυρία αιτία για την έλλειψη αντίληψης της υπογλυκαιμίας σε διαβητικούς ασθενείς^{14-15,19,27-28,32,36-38}.

Πράγματι πολλές παρατηρήσεις υποστηρίζουν αυτή την θεωρία:

1. Από πολλές μελέτες βρέθηκε ότι η απάντηση των ορμονών του προσθίου λοβού της υπόφυσης στην υπογλυκαιμία ήταν παρόμοια με την απάντηση της αδρεναλίνης^{14,27,32,37,39-40}. Με άλλα λόγια διαβητικά άτομα με έλλειψη αντίληψης

στην υπογλυκαιμία παρουσίαζαν μειωμένη έκκριση αυξητικής ορμόνης και κορτιζόλης. Τελευταία βρέθηκε ότι υπάρχει μειωμένη έκκριση βαζοπρεσίνης κατά την διάρκεια της υπογλυκαιμίας σε διαβητικούς ασθενείς με μειωμένη αντίληψη αυτής⁴¹. Η βαζοπρεσίνη, που εκκρίνεται από τον οπίσθιο λοβό της υπόφυσης, παράγεται σε νευρώνες του υποθαλάμου όπου βρίσκονται και οι γλυκοζούποδοχείς που διεγείρουν το ΑΝΣ να απαντήσει στην υπογλυκαιμία. Από την άλλη μεριά η έκκριση των αντιρροπιστικών ορμονών αυξητικής ορμόνης και ACTH εξαρτάται από παράγοντες του υποθαλάμου. Μία θεωρία που θα μπορούσε να εξηγήσει όλες αυτές τις διαταραχές είναι ότι υπάρχει διαταραχή στην ευαισθησία του υποθαλάμου σε ελάττωση των επιπέδων συγκέντρωσης της γλυκόζης.

2. Μια επιπλέον υποστήριξη της υπόθεσης αυτής έρχεται από μελέτες που έδειξαν ότι η έκκριση του παγκρεατικού πολυπεπτιδίου κατά την διάρκεια της υπογλυκαιμίας, είναι διαταραγμένη σε ασθενείς με ινσουλινοεξαρτώμενο σακχαρώδη διαβήτη ακόμη και επί απουσίας διαταραχής του ΑΝΣ^{19,42-43}. Αν και αυτό θα μπορούσε να είναι μια αρχόμενη ένδειξη βλάβης του ΑΝΣ⁴³ εν τούτοις κάποιος θα μπορούσε να πει ότι είναι αποτέλεσμα της διαταραγμένης λειτουργίας των γλυκοζούποδοχέων του ΚΝΣ.

3. Το ίδιο θα μπορούσε να υποστηριχθεί και από μελέτες που έδειξαν ότι υπάρχει διαταραχή στην έκκριση της β-ενδορφίνης κατά την διάρκεια της υπογλυκαιμίας σε διαβητικά άτομα με έλλειψη αντίληψης της υπογλυκαιμίας⁴⁴.

Πολλοί μηχανισμοί μπορεί να θεωρηθούν υπεύθυνοι για την διαταραχή αυτή της λειτουργίας του υποθαλάμου. Η πιο απλή εξήγηση, η οποία όμως δεν έχει αποδειχθεί πειραματικά είναι ότι υπάρχει βλάβη στους υποθαλαμικούς νευρώνες που είναι υπεύθυνοι για τις αλλαγές στην προσφορά γλυκόζης⁴⁵⁻⁴⁷. Αυτό θα μπορούσε να οφείλεται είτε σε διαταραχή στην προσφορά της γλυκόζης (αιματοεγκεφαλική μεταφορά), είτε σε διαταραχή στην αντίληψη της γλυκόζης από τους γλυκοζούποδοχείς είτε τέλος σε διαταραχή στην μεταφορά του σήματος εντός του κυττάρου²⁰.

Αν και η πρόσληψη γλυκόζης από τον εγκέφαλο θεωρείται ότι δεν επηρεάζεται από την ινσουλίνη⁴⁸, εν τούτοις έχει βρεθεί ότι ορισμένοι υποθαλαμικοί νευρώνες έχουν υποδοχείς ινσουλίνης⁴⁹⁻⁵⁰ και έχει δείχθει ότι η ινσουλίνη διεγείρει την πρόσληψη γλυκόζης σε υποθαλαμο ποντικίων⁵¹⁻⁵². Έτσι είναι πιθανό ότι σε ασθενείς με ιν-

σουλίνωμα και σε διαβητικούς ασθενείς που υπόκεινται σε εντατική ινσουλινοθεραπεία, η υπερινσουλιναμία που συνοδεύει αυτές τις καταστάσεις θα μπορούσε να αυξήσει την πρόσληψη γλυκόζης σε δεδομένη συγκέντρωση γλυκόζης, με αποτέλεσμα να απαιτούνται χαμηλότερα επίπεδα γλυκόζης για την ενεργοποίηση του υποθαλάμου (αυξημένος ουδός ενεργοποίησης του υποθαλάμου στην υπογλυκαιμία).

Εναλλακτικά ή επιπρόσθετα η ινσουλίνη μπορεί να επηρεάσει την απάντηση των υποθαλαμικών νευρώνων σε ελάττωση της προσφοράς γλυκόζης. Έχει δειχθεί από μελέτες ότι τα υψηλά επίπεδα της γλυκόζης έχουν σαν συνέπεια την μειωμένη απάντηση των αντιρροπιστικών ορμονών και των συμπτωμάτων σε σύγκριση με χαμηλότερα επίπεδα ινσουλίνης που προκαλούν όμως τα ίδια επίπεδα γλυκόζης πλάσματος.

Στο ίδιο μήκος κύματος κυμάνθηκε και η θεωρία που υπέθεσε ότι η ανθρώπινη ινσουλίνη ήταν υπεύθυνη για την εμφάνιση έλλειψη αντίληψης της υπογλυκαιμίας σε άτομα που μεταπήδησαν σε αυτή από την χοίρειο, στηρίζοντας την υπόθεση αυτή στην ιδιότητα αυτής της ινσουλίνης να είναι πιο λιπόφιλος από την χοίρειο και έτσι να μπορεί να εισέρχεται πιο εύκολα στο ΚΝΣ⁵³. Εν τούτοις όμως μελέτες δεν μπόρεσαν να αποδείξουν την υπόθεση αυτή και έτσι σήμερα όλοι συμφωνούν ότι η ανθρώπινη ινσουλίνη δεν προκαλεί μειωμένη αντίληψη στην υπογλυκαιμία⁵⁴⁻⁶⁰.

Βέβαια το ερωτηματικό σε αυτή την ελκυστική υπόθεση προέρχεται από εργασίες που έδειξαν ότι τα επίπεδα της ινσουλίνης μέσα στο ΕΝΥ είναι πάρα πολύ μικρά σε σύγκριση με το πλάσμα⁶¹ και έτσι υπάρχει προβληματισμός εάν και κατά πόσο υπάρχει σημαντική μεταφορά της ινσουλίνης δια του αιματοεγκεφαλικού φραγμού στα συγκριτικά χαμηλά επίπεδα ινσουλίνης πλάσματος που είναι υπεύθυνα για την πρόκληση υπογλυκαιμίας σε ινσουλινοθεραπευόμενα διαβητικά άτομα²⁰.

Ένας άλλος πιθανός μηχανισμός είναι η διαταραχή της μεταφοράς της γλυκόζης δια του αιματοεγκεφαλικού φραγμού. Αυξημένη μεταφορά γλυκόζης δια μέσω του φραγμού (όπως συμβαίνει σε άτομα που βρίσκονται σε αυστηρό γλυκαιμικό έλεγχο ή παρουσιάζουν επανηλειμμένα επεισόδια υπογλυκαιμίας η παρατεταμένη και σοβαρή υπογλυκαιμία), έχει σαν συνέπεια την ανοχή χαμηλότερων επιπέδων γλυκόζης χωρίς την εμφάνιση συμπτωμάτων υπογλυκαιμίας⁶²⁻⁶³. Το αντίθετο

ακριβώς συμβαίνει σε άτομα που δεν βρίσκονται σε καλό μεταβολικό έλεγχο και παρουσιάζουν συμπτώματα υπογλυκαιμίας σε υψηλότερα επίπεδα γλυκόζης πλάσματος. Υπάρχουν στοιχεία που ενισχύουν την άποψη ότι και πολλές περιοχές του εγκεφάλου που συνδέονται με τον υποθάλαμο μπορούν να συμμετέχουν στην αντίληψη της υπογλυκαιμίας⁶⁴, όπως και ότι μπορεί να υπάρχουν γλυκοζούποδοχείς εκτός ΚΝΣ⁶⁵⁻⁶⁶, οι οποίοι φυσικά εκτίθενται στην ινσουλίνη και έτσι να επηρεάζονται ευκολότερα από αυτήν σε σύγκριση με τους γλυκοζούποδοχείς του ΚΝΣ.

Συμπερασματικά μπορούμε να πούμε ότι η υπόθεση ότι η έλλειψη αντίληψης της υπογλυκαιμίας και η ελαττωμένη έκκριση των αντιρροπιστικών ορμονών μπορεί να οφείλονται σε διαταραχή στο ΚΝΣ, υποστηρίζεται από ορισμένα πειραματικά δεδομένα, χρειάζονται όμως περισσότερες μελέτες για να επιβεβαιωθεί πλήρως η υπόθεση αυτή. Ο μηχανισμός αυτός δικαιολογεί την συνύπαρξη μη αντίληψης της υπογλυκαιμίας και ελαττωμένης έκκρισης αντιρροπιστικών ορμονών, αυστηρού μεταβολικού ελέγχου, συχνών επεισοδίων υπογλυκαιμίας και παρατεταμένης υπογλυκαιμίας, αλλά δεν δικαιολογεί την συσχέτιση με τα χρόνια του διαβήτη.

Ελαττωμένη ευαισθησία των ιστών στις κατεχολαμίνες

Η υπόθεση ότι η μειωμένη ευαισθησία των ιστών στις κατεχολαμίνες είναι η κυρίως υπεύθυνη για την έλλειψη αντίληψης στις υπογλυκαιμίες έχει περιορισμένη πειραματική υποστήριξη και επιπλέον μια τέτοια υπόθεση δεν μπορεί να εξηγήσει τα μειωμένα χολινεργικά συμπτώματα, όπως είναι η εφίδρωση²⁰.

Σήμερα υποστηρίζεται ότι θα μπορούσε να συμβάλει στην εμφάνιση της μάλλον παρά να παίζει πρωταγωνιστικό ρόλο.

Συμπεράσματα

Έλλειψη αντίληψης της υπογλυκαιμίας μπορεί να εμφανισθεί τόσο σε διαβητικά όσο και σε μη διαβητικά άτομα. Μια απλή εξήγηση για την εμφάνιση αυτού του φαινομένου δεν είναι ακόμη εμφανής. Φαίνεται ότι επηρεάζεται από πολλούς παράγοντες αλλά ο κύριος ρόλος ανήκει στο ΚΝΣ.

Έτσι, αν θελήσουμε να περιγράψουμε την υπόθεση αυτή θα μπορούσαμε να πούμε ότι τόσο

το ινσουλίνωμα και ο αυστηρός μεταβολικός έλεγχος όσο και ο μακροχρόνιος σακχαρώδης διαβήτης με προσβολή του ΑΝΣ, προκαλούν ήπιες ή και σοβαρές υπογλυκαιμίες που με την σειρά τους τροποποιούν την αντίληψη της υπογλυκαιμίας από το ΚΝΣ. Αυτό έχει σαν συνέπεια αφενός μεν την μείωση της έκκρισης των αντιρροπιστικών ορμονών με αποτέλεσμα αύξηση της ευαισθησίας των ιστών στην ινσουλίνη και εμφάνιση υπογλυκαιμίας, και αφετέρου την μειωμένη απελευθέρωση νευρομεταβιβαστικών ουσιών με αποτέλεσμα μείωση της αντίληψης της υπογλυκαιμίας και έτσι το άτομο είναι εύάλωτο σε νέα υπογλυκαιμία²⁰. Και με τον τρόπο αυτό συμπληρώνεται ο φαύλος κύκλος που σαν συνέπεια έχει την περαιτέρω επιδείνωση της ελαττωμένης αντίληψης της υπογλυκαιμίας.

Summary

Pagkalos EM. Hypoglycemia unawareness. *Helena Diabetol Chron* 1996; 1: 17-23.

Failure to recognize autonomic warning symptoms or failure for them to occur before development of neuroglycopenia is referred as hypoglycemia unawareness. The frequency of this phenomenon is not precisely known but it is estimated that it occurs in about 25% of patients with Insulin Dependent Diabetes Mellitus. The various mechanisms and predisposing factor implicated in the pathogenesis of this phenomenon is reviewed.

Βιβλιογραφία

1. *Mitrakou A, Ryan C, Veneman T, et al.* Hierarchy of glycemic threshold for counterregulatory hormone secretion, symptoms, cerebral dysfunction. *Am J Physiol* 1991; 260: E67-E74.
2. *Billington B, Paton A, Reynolds T, et al.* The effect of hexamethonium bromide on the circulatory, metabolic response to insulin hypoglycemia in man. *J Lab Clin Med* 1954; 43: 880-7.
3. *DiSalvo R, Bloom W, Brust A, et al.* A comparison of the metabolic, circulatory effects of epinefrine, norepinefrine, insulin hypoglycemia with observations on the influence of autonomic blocking agents. *J Clin Invest* 1956; 35: 568-77.
4. *French E, Kilpatrick R.* The role of adrenaline in hypoglycemic actions in man. *CLin Cci* 1955; 14: 639-51.
5. *Mathias C, Frankel H, Turner R, et al.* Physiologic responses to insulin hypoglycemia in spinal man. *Paraplegia* 1979; 17: 319-26.
6. *Gerich J, Davis J, Lorenzi M, et al.* Hormonal mechanisms of recovery from insulin-induced hypoglycemia in man. *Am J Physiol* 1979; 236: 380-5.
7. *Cryer P, Gerich J.* Relevance of glucose counterregulatory systems to patients with diabetes: critical roles of glucagon, epinefrine. *Diabetes Care* 1983; 6: 95-9.
8. Editorial. Awareness of hypoglycemia in diabetes. *Lancet* 1987; 2: 371-2.
9. *Banting F, Campbell W, Fletcher A.* Further clinical experience with insulin in the treatment of diabetes mellitus *Br Med J* 1923; 1: 8-12.
10. *Joslin E, Gray H, Root H.* Insulin in hospital, home. *J Metab Res* 1924; 21: 651-99.
11. *Bergada I, Suissa S, Bending J, et al.* Severe Hypoglycemia in IDDM children. *Diabetes Care* 1989; 9: 239-44.
12. *Goldgewicht C, Slama G, Papoz L, et al.* Hypoglycemic reactions in 172 type I (insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetologia* 1983; 24: 95-9.
13. *Potter J, Clarke P, Gale E, et al.* Insulin-mediated hypoglycemia in an accident and emergency department: the tip of an iceberg? *Br Med J* 1982; 285: 1180-2.
14. *Grimaldi A, Bosquet F, Davidoff P, et al.* Unawareness of hypoglycemia by insulin-dependent diabetes. *Horm Metab Res* 1990; 22: 90-5.
15. *Herburn D, Patrick A, Eadington D, et al.* Unawareness of hypoglycemia in insulin-treated diabetic patients: prevalence and relationship to autonomic neuropathy. *Diabetic Med* 1990; 7: 711-7.
16. DCCT Research Group. Epidemiology of severe hypoglycemia in the diabetes control and complication trial (DCCT). *Am J Med* 1991; 90: 450-9.
17. *Pramming SD, Thorsteinson B, Bendson I, et al.* Symptomatic hypoglycemia in 411 type I diabetic patients. *Diabetic Med* 1991; 8: 217-22.
18. *Mokan M, Mitrakou A, Raptis G, et al.* Differential effects of duration of diabetes and glycemic control on thresholds and magnitudes of responses to hypoglycemia. *Diabetes* 1991; 40 (Suppl 1): 556A.
19. *Ryder R, Owens D, Hayes T, et al.* Unawareness of hypoglycemia and inadequate hypoglycemic counterregulation: no casual relation with diabetic neuropathy. *Br Med J* 1990; 301: 783-7.
20. *Gerich J, Mokan M, Veneman T, et al.* Hypoglycemia unawareness. *Endocrin Rev* 1991; 12: 356-71.
21. *Frier B.* Hypoglycemia unawareness. In *Hypoglycemia and diabetes*. Frier B, Fisher M (eds). Edward Arnold London 1993: 284-301.
22. *Veneman T, Mitrakou A, Mokan M, et al.* Hypoglycemia unawareness: Update 1994. *Endocrin Rev* 1994; 2: 180-1.
23. *Mejer E, Hoekstra JD, Erkelens DW.* Hypoglycemia unawareness. *Pres Med* 1994; 23: 623-7.
24. *Heller S, MacDonald I.* Physiologic disturbances in hypoglycemia: effect on subjective awareness. *Clin Sci* 1991; 81: 1-9.
25. *Campbell I.* Diabetic autonomic neuropathy. In *Diabetes clinical management*. Tattersall R, Gale A (eds).

- Churchill Livingstone Edinburgh 1990: 307-20.
26. *Sussman K, Crout J, Marble A.* Failure of warning in insulin-induced hypoglycemic reactions. *Diabetes* 1963; 12: 38-45.
 27. *Hoeldke R, Boden G, Shuman C, et al.* Reduced epinephrine secretion, hypoglycemic unawareness in diabetic autonomic neuropathy. *Ann Intern Med* 1982; 96: 459-62.
 28. *Heller S, Herbert M, MacDonald I, et al.* Influence of sympathetic nervous system on hypoglycemic warning symptoms *Lancet* 1987; 2: 359-63.
 29. *White NH, Skor DA, Cryer PE, et al.* Identification of type I diabetic patients at increased risk for hypoglycemia during intensive therapy. *N Engl J Med* 1983; 308: 485-91.
 30. *Sjoberg N, Adamson U, Lins PE.* The prevalence of impaired glucose counterregulation during an insulin-infusion test in insulin-treated diabetic patients prone to severe hypoglycemia. *Diabetologia* 1989; 32: 818-25.
 31. *Corrall R, Frier B, McClemon E, et al.* Recovery mechanisms from acute hypoglycemia in complete paraplegia. *Paraplegia* 1979; 17: 314-8.
 32. *Boden G, Reichard G, Hoeldke R, et al.* Severe insulin-induced hypoglycemia associated with deficiencies in the release of counterregulatory hormones. *N Engl J Med* 1981; 305: 1200-5.
 33. *Hirsch B, Shamoon H.* Defective epinephrine, growth hormone responses in type I diabetes are stimulus specific. *Diabetes* 1987; 36: 20-6.
 34. *Davis M, Shamoon H.* Deficient counterregulatory hormone responses during hypoglycemia in a patients with insulinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 72: 788-92.
 35. *Mitrakou A, Fanelli C, Veneman T, et al.* Reversibility of unawareness of hypoglycemia in patients with insulinomas. *N Engl J Med* 1993; 329: 834-9.
 36. *Lager I, Attvall S, Blohme G, et al.* Altered recognition of hypoglycemic symptoms in type I diabetes during intensified control with continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabetic Med* 1986; 3: 322-5.
 37. *Frier B, Fisher B, Gray C, et al.* Counterregulatory hormone responses to hypoglycemia in type I (insulin-dependent) diabetes: evidence for diminished hypothalamic-pituitary hormonal secretion. *Diabetologia* 1988; 31: 421-9.
 38. *Frier B.* Hypoglycemia, diabetes. *Diabetic Med* 1986; 3: 513-25.
 39. *Simonson D, Tamborlane W, DeFronzo R, et al.* Intensive insulin therapy reduces counterregulatory hormone responses to hypoglycemia in type I diabetes. *Ann Intern Med* 1985; 103: 184-8.
 40. *Amel S, Sherwin R, Simonson D, et al.* Effect of intensive insulin therapy on glycemic thresholds for counterregulatory hormone release. *Diabetes* 1988; 37: 901-7.
 41. *Wolf J, Massol J, Nguyen N, et al.* Arginine vasopressin response to insulin-induced hypoglycemia in insulin-dependent diabetics with asymptomatic hypoglycemia. *Horm Metab Res* 1990; 22: 232-6.
 42. *White N, Gingerich R, Levandonski L, et al.* Plasma pancreatic polypeptide response to insulin-induced hypoglycemia as a marker for defective glucose counterregulation in insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1985; 34: 870-5.
 43. *Kennedy F, Bolli G, Go VL, et al.* The significance of impaired pancreatic polypeptide, epinephrine responses to hypoglycemia in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 64: 602-8.
 44. *Μπακατσέλος Σ.* Παθογένεια της έλλειψης προειδοποιητικών συμπτωμάτων υπογλυκαιμίας σε ινσουλινοεξαρτώμενους διαβητικούς ασθενείς. Διδακτορική διατριβή ΑΠΘ 1992.
 45. *Benzo C.* The hypothalamus and blood glucose regulation. *Life Sci* 1983; 32: 2509-15.
 46. *Woods S, Porte D.* Neural control of the endocrine pancreas. *Physiol Rev* 1974; 54: 596-619.
 47. *Frohman L.* CNS peptides, glucoregulation. *Annu Rev Physiol* 1983; 45: 95-107.
 48. *Beltz AL, Gilboe DD, Yudelivich DL, et al.* Kinetics of unidirectional glucose transport into the isolated dog brain. *Am J Physiol* 1973; 3: 586-92.
 49. *Corp E, Woods S, Porte D, et al.* Localization of insulin binding sites in the rat hypothalamus by quantitative autoradiography. *Neurosci Lett* 1986; 79: 17-22.
 50. *Havrankova J, Roth J, Brownstwin M.* Insulin receptors in brain. *Adv Metab Disord* 1983; 10: 259-68.
 51. *Lucignani G, Namba H, Nehling A, et al.* Effects of insulin on local cerebral glucose utilisation in the rat. *J Cereb Blood Flow Metab* 1987; 7: 309-14.
 52. *Kadekaro M, Sanaki H, Soliloff L.* Metabolic Mapping of neural pathways involved in gastrosecretory response to insulin hypoglycemia in the rat. *J Physiol (London)* 1980; 300: 393-407.
 53. *Jacober B, Lingenfelter T, Gluck H, et al.* Symptoms of hypoglycemia: a comparison between porcine and human insulin. *Klin Wochenschr* 1990; 68: 447-53.
 54. *Muhlhauser I, Heinemann L, Fritsche E, et al.* Hypoglycemic symptoms, frequency of severe hypoglycemia in patients treated with human, animal insulin preparations. *Diabetes Care* 1994; 14: 745-9.
 55. *Jones T, Caprio S, Diamond M, et al.* Does insulin species modify counterregulatory hormone response to hypoglycemia. *Diabetes Care* 1994; 14: 728-31.
 56. *Egger M, Smith G, Teusher A.* Human insulin and unawareness of hypoglycemia: need for a large randomised trial. *BMJ* 1992; 305: 351-5.
 57. *Williams H, Patrick A.* Human insulin and hypoglycemia: burning issue or hot air. *BMJ* 1992; 305: 355-7.
 58. *Gerich J.* Unawareness of hypoglycemia and human insulin. *BMJ* 1992; 305: 324-5.
 59. *Maran A, Lomas J, Archibald H, et al.* Double blind clinical and laboratory study of hypoglycemia with human and porcine insulin in diabetic patients reporting hypoglycemia unawareness after transferring to human insulin. *BMJ* 1993; 306: 167-71.

60. Καραμήτσος Δ. Ανθρώπινη ινσουλίνη και υπογλυκαιμία. Ελλ Διαβητολ Χρον 1990; 3: 20-3.
61. Schwartz M, Sipols A, Kahn S, et al. Kinetics, specificity of insulin uptake from plasma into cerebrospinal fluid. Am J Physiol 1990; 259: E378-E383.
62. McCall A, Fixman L, Fleming N, et al. Chronic hypoglycemia increase brain transport. Am J Physiol 1986; 251: 442-7.
63. Fellgrino D, Segil L, Albrecht R. Brain glucose utilization and transport and cortical function in chronic vs acute hypoglycemia. Am J Physiol 1990; 259: E729-E735.
64. Ritter R, Slusser P, Stone S. Glucoreceptors controlling feeding and blood glucose: localization in the hindbrain. Science 1979; 213: 451-3.
65. Numata A, Mei N. Glucose sensors in viscera and control of blood glucose level. News Physiol Sci 1981; 2: 164-7.
66. Donovan C, Halter J, Bergman R. Importance of hepatic glucoreceptors in sympathoadrenal response to hypoglycemia. Diabetes 1991; 40: 155-8.
-