

## Αδυναμία αντίληψης υπογλυκαιμίας στον σακχαρώδη διαβήτη Τύπου 1 και αντιμετώπισή της

### Hypoglycaemia unawareness in Type 1 diabetes and its management

**Simon R. Heller**

Η αδυναμία αναγνώρισης επικείμενης υπογλυκαιμίας είναι μια κοινή αλλά συχνά μη διαγιγνωσκόμενη επιπλοκή του ινσουλινοθεραπευόμενου διαβήτη. Μπορεί να καταστρέψει την ζωή των πασχόντων, οδηγώντας συχνά σε ανεργία ή απώλεια της άδειας οδήγησης και επιβάλλοντας μεγάλα ψυχολογικά βάρη σε όλη την οικογένεια. Σε αυτήν την εισήγηση θα συζητήσω την συχνότητα αυτής της επιπλοκής και την παθογένειά της. Θα περιγράψω την έρευνα που δείχνει πως μπορεί να υποστραφεί αυτό το σύνδρομο και θα αναφερθώ στην πιθανότητα της πρόληψης της έλλειψης αναγνώρισης της υπογλυκαιμίας.

Ο Frier όρισε την αδυναμία αναγνώρισης της υπογλυκαιμίας σαν «αδυναμία συνειδητής αντίληψης ή αναγνώρισης της έναρξης της υπογλυκαιμίας»<sup>1</sup>. Όμως, μια από τις δυσκολίες στην συμφωνία του ορισμού είναι η έλλειψη σταθερής τιμής στο επίπεδο της

The inability to recognise impending hypoglycaemia is a common but often under-recognised complication of insulin treated diabetes. It can devastate the lives of those affected, often leading to unemployment or the loss of a driving licence and imposing huge strain on the whole family. In this talk I will discuss how common it is and its pathogenesis. I will describe the work demonstrating how the syndrome can be reversed and speculate on the possibility that hypoglycaemia unawareness might be preventable.

Frier has defined hypoglycaemia unawareness as the “inability to consciously perceive or discern the onset of hypoglycaemia” and classified it as either normal, partial or absent<sup>1</sup>. However, one of the difficulties in agreeing a definition is that the level of awareness is not fixed. Different studies have reported

αντίληψης. Αρκετές μελέτες ανέφεραν εντυπωσιακά παρόμοια ποσοστά έλλειψης αναγνώρισης υπογλυκαιμίας που κυμαίνονται περί το 20-25%.

Ο παράγοντας που υπόκειται της παθοφυσιολογίας της έλλειψης αναγνώρισης της υπογλυκαιμίας είναι η μεταβολική εξάρτηση του εγκεφαλικού ιστού από την γλυκόζη. Η δυνατότητα του εγκεφάλου να χρησιμοποιήσει και άλλες πρώτες ύλες όπως τα γαλακτικά και τις κετόνες κατά την διάρκεια της υπογλυκαιμίας έχει δειχθεί πειραματικά αλλά κατά την διάρκεια των κλινικών επεισοδίων η συγκέντρωση αυτών των υλών είναι πολύ χαμηλή ώστε να μπορούν να διαδραματίσουν κάποιο σημαντικό ρόλο. Καθώς μειώνεται η γλυκόζη σε τιμές κάτω των 72mg/dl (4 mmol/l) και η εγκεφαλική λειτουργία αρχίζει να απειλείται, ενεργοποιείται μια δέσμη φυσιολογικών αμυντικών μηχανισμών με στόχο την επιστροφή της γλυκόζης στα φυσιολογικά επίπεδα.

Οι μελέτες σε πειραματόζωα έδειξαν ότι εγκεφαλική περιοχή που ανιχνεύει τα επίπεδα γλυκόζης και ευθύνεται για την έναρξη των μειζόνων φυσιολογικών απαντήσεων στην υπογλυκαιμία εντοπίζεται μέσα στον υποθάλαμο, και η οποία εν συνεχεία ενεργοποιεί το αυτόνομο νευρικό σύστημα και εκλύει τις αντιρρυθμιστικές (ανταγωνιστικές της ινσουλίνης) ορμόνες. Αδυναμία αυτών των νευρώνων ή νευρωνικών οδών να απαντήσουν στην υπογλυκαιμία μπορεί να έχει σαν συνέπεια αποτροπή των αυτόνομων απαντήσεων και πρόκληση αδυναμίας αναγνώρισης της υπογλυκαιμίας.

Η ενεργοποίηση του αυτόνομου νευρικού συστήματος προκαλεί την έκλυση όχι μόνο αδρεναλίνης και νοραδρεναλίνης από τον φλοιό των επινεφριδίων αλλά ενεργοποιεί και περιφερικές φυσιολογικές αντιδράσεις που πληροφορούν τους ασθενείς για την μείωση της γλυκόζης και τους οδηγούν σε λήψη μέτρων πριν από την μείωση του επιπέδου συνείδησής τους. Αυτά τα συμπτώματα που ονομάζονται αυτόνομα ή αδρενεργικά περιλαμβάνουν την εφίδρωση, τον τρόμο και το αίσθημα παλμών. Άλλα συμπτώματα, όπως η απώλεια της ικανότητας για συγκέντρωση και η θόλωση της όρασης είναι αποτέλεσμα της εγκεφαλικής δυσλειτουργίας λόγω της νευρογλυκοπενίας αλλά μπορούν και αυτά να προειδοποιήσουν τα άτομα για τις χαμηλές τιμές της γλυκόζης. Αφού τα νευρογλυκοπενικά συμπτώματα αντιπροσωπεύουν μια διαφορετική παθοφυσιολογική διαδικασία συχνά αναγνωρίζονται σαν ξεχωριστή ομάδα συμπτωμάτων από τους ασθενείς. Τα επίπεδα γλυκόζης στα οποία εμφανίζονται αυτές οι απαντήσεις και οι διάφορες ομάδες συμπτωμάτων και η σχέση τους με τον ουδό της εγκεφαλικής δυσλειτουργίας είναι κρίσιμο στοιχείο για την κατανόηση της ανάπτυξης της αδυ-

surprisingly similar numbers with hypoglycaemia unawareness of around 20 to 25%.

The factor underlying the pathophysiology of hypoglycaemia unawareness is the metabolic dependence of glucose to cerebral tissue. The potential of the brain to utilise other fuels such as lactate and ketones during hypoglycaemia has been demonstrated experimentally but during clinical episodes their concentration is probably too low to play a significant role. As blood glucose falls below 4mmol/l and cerebral function is threatened, an array of physiological defences is activated in an attempt to return the glucose level to normal.

Animal studies suggest that glucose sensing responsible for initiating the major physiological response to hypoglycaemia is located within the hypothalamus which then activates the autonomic nervous system and release of counterregulatory hormones. A failure of these neurones or pathways to respond to hypoglycaemia might prevent autonomic responses and produce hypoglycaemia unawareness.

Discharge of the autonomic nervous system not only releases adrenomedullary adrenaline and noradrenaline but also activates peripheral physiological changes that alert patients to a falling glucose and drives them to take action before cognitive ability is compromised. These symptoms called autonomic or adrenergic include sweating, tremor and palpitations. Other symptoms, for example loss of concentration and blurring of vision are the result of cerebral dysfunction due to neuroglycopenia but may also warn individuals that their blood glucose is low. Since neuroglycopenic symptoms represent a different pathophysiological process they are often recognised as separate group of symptoms by patients. The glucose concentrations at which these responses and different symptom groups develop and their relationship to the threshold for cerebral dysfunction are crucial to understanding the development of hypoglycaemia unawareness.

In normal subjects and diabetic patients who recognise hypoglycaemia, release of adrenaline (reflecting initial activation of the autonomic nervous system) occurs at a glucose of around 3.6 mmol/l<sup>2</sup>. If glucose is lowered

ναμίας αναγνώρισης της υπογλυκαιμίας.

Σε φυσιολογικά άτομα και σε διαβητικούς ασθενείς που αντιλαμβάνονται την υπογλυκαιμία, η έκλυση αδρεναλίνης (που αντανακλά την αρχική ενεργοποίηση του αυτόνομου νευρικού συστήματος) παρατηρείται σε τιμές γλυκόζης περί τα 65mg/dl (3,6 mmol/l)<sup>2</sup>. Εάν η γλυκόζη μειωθεί πλέον των 57,5 mg/dl (3,2 mmol/l), αρχίζουν και εμφανίζονται περιφερικές αντιδράσεις όπως τρόμος και εφίδρωση μαζί με ενίσχυση των συμπτωμάτων. Το επίπεδο συνείδησης αρχίζει και μειώνεται σε τιμές περί τα 54 mg/dl (3 mmol/l) και επιδεινώνεται με την περαιτέρω μείωση της γλυκόζης. Αυτό δείχνει ότι τα άτομα, που μπορούν να αναγνωρίσουν την υπογλυκαιμία, παρουσιάζουν επαρκή ενεργοποίηση του αυτόνομου ώστε να προκληθούν συμπτώματα πριν από την εμφάνιση της εγκεφαλικής δυσλειτουργίας, παρέχοντάς τους έτσι τον χρόνο για την λήψη μέτρων για την αύξηση της γλυκόζης στο αίμα τους.

Αντίθετα, οι ασθενείς με αδυναμία αναγνώρισης της υπογλυκαιμίας εμφανίζουν διαταραχή στον ουδό έναρξης των αυτόνομων συμπτωμάτων τα οποία αρχίζουν σε μικρότερες τιμές γλυκόζης, περί τα 45 mg/dl (2,5 mmol/l). Έτσι, αφού η εγκεφαλική λειτουργία επιδεινώνεται προοδευτικά με την μείωση της γλυκόζης και το επίπεδο συνείδησης μειώνεται, την στιγμή που οι ασθενείς αναπτύσσουν τα συμπτώματα από το αυτόνομο, έχουν σημαντική διαταραχή του επιπέδου συνείδησης για να συμπεριφερθούν κατάλληλα<sup>3</sup>. Ένας παράγοντας κοινός σε όλους τους ασθενείς με αδυναμία αναγνώρισης της υπογλυκαιμίας είναι η μειωμένη απάντηση του αυτόνομου νευρικού συστήματος στην υπογλυκαιμία έτσι ώστε ο γλυκαιμικός ουδός μετατοπίζεται σε χαμηλότερα επίπεδα. Αφού η ενεργοποίηση του αυτόνομου ΝΣ είναι κρίσιμο στοιχείο στην φυσιολογική άμυνα κατά της υπογλυκαιμίας, οι μειωμένες απαντήσεις συνδέονται με αμβλυμένες (μικρότερες) αυξήσεις των αντιρροπιστικών ορμονών, ιδίως της αδρεναλίνης. Στα άτομα με αδυναμία υπάρχει ισχυρή συσχέτιση μεταξύ της διάρκειας του διαβήτη και της αδυναμίας αναγνώρισης της υπογλυκαιμίας. Οι Pramming και συν. ανέφεραν επιπολασμό της αδυναμίας αναγνώρισης της υπογλυκαιμίας 40% στα 20 χρόνια διάρκειας διαβήτη σε ομάδα ατόμων με Τύπου 1 διαβήτη<sup>4</sup>. Εκτός από την διάρκεια ο άλλος κύριος παράγοντας πρόκλησης αδυναμίας αναγνώρισης υπογλυκαιμίας είναι ο αυστηρός γλυκαιμικός έλεγχος. Την δεκαετία του '80, η Amiel έδειξε ότι ασθενείς που βελτίωσαν τον γλυκαιμικό τους έλεγχο κατά την διάρκεια εντατικοποιημένης θεραπείας εμφάνισαν διαταραχή στις αντιρρυθμιστικές και συμπτωματικές απαντήσεις στην υπογλυκαιμία<sup>5</sup>. Η διαταραχή φάνηκε να

further to 3.2 mmol/l, peripheral responses such as tremor or sweating start to develop together with an increase in symptoms. Cognitive ability starts to deteriorate at around 3 mmol/l and worsens as blood glucose falls. This suggests that individuals, who can identify hypoglycaemia, develop sufficient autonomic activation to generate symptoms before cognitive dysfunction supervenes giving them time to take action to raise their blood glucose.

In contrast, patients with unawareness demonstrate a re-setting of the threshold for the onset of autonomic symptoms which are initiated at a lower glucose concentration, around 2.5 mmol/l. Thus, since cerebral function worsens progressively as glucose falls and cognitive ability deteriorates, by the time patients develop autonomic symptoms, they are too cognitively impaired to behave appropriately<sup>3</sup>. A factor common to all patients with hypoglycaemia unawareness is a diminished autonomic response to hypoglycaemia such that the glycaemic threshold is shifted to a lower concentration. Since autonomic activation is a crucial component of the physiological defence to hypoglycaemia, reduced responses are linked to attenuated rises in counterregulatory hormones particularly adrenaline. Thus those with hypoglycaemia unawareness generally demonstrate reduced adrenaline responses during hypoglycaemia.

There is a strong association between diabetes duration and unawareness. Pramming et al reported a prevalence of unawareness of 40% at 20 years duration in a group of people with Type 1 diabetes<sup>4</sup>. Besides duration the other main factor causing unawareness is tight glycaemic control. In the 1980s, Amiel showed that patients who improved glycaemic control during intensive therapy developed impaired counterregulatory and symptomatic responses to hypoglycaemia<sup>5</sup>. The defect appeared to be a resetting of thresholds of activation at a lower blood glucose and it now appears that this was caused by antecedent hypoglycaemia. We found that lowering glucose to around 3 mmol/l for 2 hours in normal subjects halved the adrenaline response and reduced symptoms during a further hypoglycaemic episode on the following day<sup>6</sup>. The same effect has

οφείλεται σε επαναρύθμιση των ουδών ενεργοποίησης σε χαμηλότερες τιμές γλυκόζης αίματος και τώρα φαίνεται ότι οφείλονταν σε προηγηθείσα υπογλυκαιμία. Βρήκαμε ότι η μείωση της γλυκόζης γύρω στα 54 mg/dl (3 mmol/l) για 2 ώρες σε φυσιολογικά άτομα μείωσε στο ήμισυ την απάντηση της αδρεναλίνης και μείωσε τα συμπτώματα κατά την διάρκεια άλλου υπογλυκαιμικού επεισοδίου την επόμενη ημέρα<sup>6</sup>. Η ίδια επίδραση παρατηρήθηκε σε διαβητικά άτομα αν και η διάρκειά της παραμένει ασαφής. Έτσι επαναλαμβανόμενα επεισόδια μπορεί να προκαλέσουν ένα φαύλο κύκλο με προοδευτική εξασθένηση των αυτόνομων αμυντικών μηχανισμών και τελικό αποτέλεσμα την αδυναμία αναγνώρισης της υπογλυκαιμίας.

Τα στοιχεία που δείχνουν ότι η χρόνια υπογλυκαιμία στα ζώα και στον άνθρωπο αυξάνουν τόσο την έκφραση των μεταφορέων γλυκόζης όσο και την πρόσληψη γλυκόζης από τον εγκέφαλο υποδηλώνουν ένα πιθανό παθοφυσιολογικό μηχανισμό. Σύμφωνα με αυτή την υπόθεση, εκείνοι οι νευρώνες που ευθύνονται για την έναρξη της αυτόνομης απάντησης αντιδρούν σε προηγηθείσα υπογλυκαιμία με αύξηση της έκφρασης μεταφορέων γλυκόζης και της κυτταρικής πρόσληψης γλυκόζης. Έτσι επόμενο επεισόδιο υπογλυκαιμίας δεν μπορεί να προκαλέσει επαρκή ενδονευρονική υπογλυκαιμία για την ενεργοποίηση απάντησης με αποτέλεσμα μειωμένη ενεργοποίηση του αυτόνομου ΝΣ και αδυναμία αναγνώρισης της υπογλυκαιμίας. Όμως μια από τις αδυναμίες αυτής της υπόθεσης είναι η αποτυχία τεκμηρίωσης μεταβολών στους γλυκοζομεταφορείς μετά από υπογλυκαιμία μικρής διάρκειας: απαιτούνται περίοδοι ημερών ή και εβδομάδων σε αντίθεση με τις σημαντικές φυσιολογικές μεταβολές που προκαλούνται από υπογλυκαιμία λίγων ωρών.

Οι Davis και συν. πρότειναν έναν εναλλακτικό μηχανισμό που βασίζεται σε κλινικές μελέτες σε μη-διαβητικά άτομα. Σύντομη έγχυση κορτιζόλης (για πρόκληση συγκρίσιμων συγκεντρώσεων με αυτές που παρατηρούνται σε υπογλυκαιμία λόγω ινσουλίνης) προκαλεί διαταραγμένες αντιρρυθμιστικές και συμπαθητικοαδρενεργικές απαντήσεις σε επόμενη πρόκληση υπογλυκαιμίας<sup>7</sup>. Επί πλέον, δεν παρατήρησαν διαταραχή στις υπογλυκαιμικές φυσιολογικές απαντήσεις μετά από προηγηθείσα υπογλυκαιμία σε άτομα με νόσο του Addison που δεν μπορούν να αυξήσουν την κυκλοφορούσα κορτιζόλη. Η κορτιζόλη μπορεί να καταστείλει την συμπαθητική νευρομεταβίβαση και έτσι να αδρανοποιήσει την οδό της αντίχενωσης της υπογλυκαιμίας από τον πλαγιοκοιλιακό υποθάλαμο (VMH) και της εν συνεχεία ενεργοποίησης του αυτόνομου. Η ακριβής συμβολή της αύξησης της κορτιζόλης στην παθογένεση της

been demonstrated in diabetic subjects although its duration remains unclear. Thus repeated episodes may cause a vicious spiral of progressively impaired autonomic defences and eventual hypoglycaemia unawareness.

The evidence that chronic hypoglycaemia in animals and man increases both the expression of glucose transporters and cerebral glucose uptake suggests a possible pathophysiological mechanism. According to this hypothesis, those neurones responsible for initiating the autonomic response respond to antecedent hypoglycaemia by increasing glucose transporter expression and cellular glucose uptake. A subsequent episode of hypoglycaemia then fails to produce sufficient intraneuronal glycopenia to trigger a response leading to diminished autonomic activation and hypoglycaemia unawareness. However among the weaknesses in this argument is the failure to demonstrate changes in glucose transporters following hypoglycaemia of short duration: periods of days or weeks are required in contrast to the major physiological changes produced by hypoglycaemia of a few hours.

Davis et al have proposed an alternative mechanism based on clinical studies in non-diabetic subjects. A brief infusion of cortisol (to produce comparable plasma concentrations to those observed during insulin-induced hypoglycaemia) produces impaired counter-regulatory and sympathoadrenal responses to a subsequent hypoglycaemic challenge<sup>7</sup>. In addition, they observed no impairment of hypoglycaemic physiological responses following antecedent hypoglycaemia in subjects with Addison's disease who cannot increase circulating cortisol. Cortisol can suppress sympathetic neurotransmission and so might dampen the pathway of VMH sensing of hypoglycaemia and subsequent autonomic activation. The precise contribution of increases in cortisol to the pathogenesis of hypoglycaemia unawareness still needs to be established but could offer an opportunity for therapeutic intervention.

The inability to recognise impending hypoglycaemia and its association with impaired adrenomedullary responses causes a major risk of severe hypoglycaemia in those affected of between 3 and 6 times compared to those

αδυναμίας αναγνώρισης της υπογλυκαιμίας χρειάζεται περαιτέρω τεκμηρίωση αλλά μπορεί να προσφέρει μια ευκαιρία για θεραπευτική παρέμβαση.

Η ανικανότητα αναγνώρισης επικείμενης υπογλυκαιμίας και η συσχέτισή της με παθολογικές απαντήσεις του μυελού των επινεφριδίων αυξάνει τον σοβαρό κίνδυνο βαρειάς υπογλυκαιμίας στους προσβληθέντες κατά 3-6 φορές συγκριτικά με τα άτομα με φυσιολογική αναγνώριση.

Η ακριβής αιτία της αδυναμίας αναγνώρισης της υπογλυκαιμίας παραμένει άγνωστη. Όμως, η παρατήρηση ότι σύντομες περιόδους υπογλυκαιμίας μπορούν να προκαλέσουν διαταραχές στην φυσιολογική άμυνα σε επόμενα επεισόδια δείχνει ότι ο μηχανισμός είναι μάλλον λειτουργικός παρά οργανικός, τουλάχιστον στην αρχή. Αυτό έχει σαν λογική συνέπεια την παραδοχή ότι η αποφυγή υπογλυκαιμίας μπορεί να αναστρέψει αυτές τις διαταραχές. Αυτό έχει αποδειχθεί τώρα σε διάφορα κέντρα.

Οι Fanelli και συν. υπέβαλαν σε πρόγραμμα αποφυγής υπογλυκαιμιών 8 ασθενείς με Τύπου 1 διαβήτη και αδυναμία αναγνώρισης των υπογλυκαιμιών<sup>8</sup>. Οι απαντήσεις στην υπογλυκαιμία εκτιμήθηκαν κατά την έναρξη της παρακολούθησης, μετά 2 εβδομάδες και μετά 3 μήνες. Οι ουδοί της γλυκόζης για την αύξηση των συμπτωμάτων από το αυτόνομο και της αδρεναλίνης μετακινήθηκαν από 42 και 51 mg/dl (2,3 και 2,8 mmol/l) αντίστοιχα σε 56 και 63 mg/dl (3,1 και 3,5 mmol/l) αντίστοιχα με ομαλοποίηση μερικών απαντήσεων μέσα σε 2 εβδομάδες.

Μετά από αρχική αξιολόγηση, οι Cranston και συν. εφάρμοσαν προσέγγιση αποφυγής των υπογλυκαιμιών σε 12 ασθενείς με αδυναμία αναγνώρισης, με σχήμα πολλαπλών ενέσεων ινσουλίνης, συχνή παρακολούθηση των τιμών της γλυκόζης και επαφή των ασθενών με την ομάδα τουλάχιστον μια φορά την εβδομάδα<sup>9</sup>. Οι συγγραφείς σχολιάζουν την ανάγκη για ουσιαστική επανεκπαίδευση και το γεγονός ότι χρειάστηκαν 3 μήνες για την επίτευξη του στόχου των 3 εβδομάδων με πλήρη απουσία υπογλυκαιμίας. Η επανεξέταση μετά από την ελεύθερη υπογλυκαιμιών περίοδο δεν έδειξε μεταβολή των επιπέδων γλυκόζης στο οποίο παρατηρούνταν εγκεφαλική δυσλειτουργία στα 51 mg/dl (2,8 mmol/l), όμως τα επίπεδα στα οποία οι ασθενείς αντιλαμβάνονταν τα πρώτα συμπτώματα μετατοπίσθηκε από 42 mg/dl σε 61 mg/dl (2,3 mmol/l σε 3,4 mmol/l). Παρατήρησαν επίσης αυξημένες απαντήσεις της αδρεναλίνης, νοραδρεναλίνης και της αυξητικής ορμόνης.

Αυτές και άλλες μελέτες διαπίστωσαν υποστροφική της αδυναμίας αναγνώρισης της υπογλυκαιμίας, τουλάχιστον εν μέρει, σε 2-3 μήνες, ακόμη και σε άτομα

with normal awareness.

The exact cause of hypoglycaemia unawareness remains unknown. However, the observation that brief periods of hypoglycaemia can induce defects in physiological defences to subsequent episodes indicates that the mechanism is functional rather than structural, at least early on. It then follows that avoidance of hypoglycaemia might reverse these defects. This has now been demonstrated in different centres.

Fanelli et al undertook a programme of hypoglycaemia avoidance in 8 patients with Type 1 diabetes and unawareness.<sup>8</sup> Responses to hypoglycaemia were assessed at baseline, 2 weeks and 3 months later. Glucose thresholds for increases in autonomic symptoms and adrenaline moved from 2.3 and 2.8 mmol/l respectively to 3.1 and 3.5 mmol/l with some responses recovering within 2 weeks.

After baseline evaluation, a hypoglycaemia avoidance approach was undertaken by Cranston et al in 12 unaware patients, with multiple injections, frequent glucose monitoring and at least weekly contact with staff<sup>9</sup>. The authors comment that substantial re-education was needed and that it generally took 3 months to achieve the goal of 3 weeks total freedom from hypoglycaemia. When patients were re-tested after the hypoglycaemia free period, the glucose concentration at which cognitive dysfunction became impaired was unchanged at 2.8 mmol/l while the level at which patients first noted symptoms had shifted from 2.3 mmol/l to 3.4 mmol/l. They also noted increased adrenaline, noradrenaline and growth hormone responses.

These and other studies demonstrate reversibility of hypoglycaemia unawareness, at least in part, over 2-3 months, even in those with longstanding unawareness. What is not reported is whether some patients were excluded due to a failure to prevent hypoglycaemia. Informal discussion indicates that this occurred in at least two of the studies and one of the centres which now offers a hypoglycaemia avoidance programme as a clinical service, reports that up to 50% of those enrolled are unable to complete the course (personal communication).

Nevertheless, the following components

με μακροχρόνια αδυναμία. Αυτό που δεν αναφέρθηκε όμως είναι εάν μερικοί ασθενείς αποκλείστηκαν. Ανεπίσημα φαίνεται ότι πράγματι συνέβη σε δύο τουλάχιστον από τις μελέτες και ένα από τα κέντρα, που τώρα προσφέρει προγράμματα αποφυγής υπογλυκαιμιών σαν κλινική υπηρεσία, αναφέρει ότι έως και το 50% των μετεχόντων αδυνατεί να τελειώσει το πρόγραμμα (προσωπική επικοινωνία). Παρόλα ταύτα, τα παρακάτω στοιχεία φαίνεται ότι είναι σημαντικά: συχνή επαφή με τον ασθενή, πολλαπλές μετρήσεις γλυκόζης αίματος περιλαμβανομένων και νυκτερινών μετρήσεων με αυστηρούς στόχους στις τιμές γλυκόζης.

Η HbA1c αυξήθηκε σε όλες τις μελέτες που περιγράψαμε παραπάνω, αν και ασήμαντα, μια όμως πιο πρόσφατη μελέτη ανέφερε υποστροφή της αδυναμίας αναγνώρισης της υπογλυκαιμίας με κόστος σημαντική αύξηση της HbA1c. Όμως, καμία από αυτές δεν αντιπροσώπευε σημαντική επιδείνωση του γλυκαιμικού ελέγχου. Συνοψίζοντας, η αδυναμία αναγνώρισης της υπογλυκαιμίας μπορεί να αναστραφεί, ακόμη και στα άτομα με μακροχρόνιο διαβήτη. Η προσέγγιση είναι η πολύ μεγάλη φροντίδα αλλά αφού αναφέρεται μόνο με λίγους ασθενείς πιθανόν ίσως είναι μέσα στις δυνατότητες των περισσότερων μονάδων.

Μια εναλλακτική προσέγγιση για την οποία υπάρχει επίσης πειραματική υποστήριξη είναι η χρησιμοποίηση της εκπαίδευσης για την αδυναμία αναγνώρισης της γλυκόζης αίματος [blood glucose awareness training (BGAT)]. Το πρόγραμμα που βασίζεται σε ανάπτυξη δεξιοτήτων που πρωτοεφάρμοσαν οι Cox και συν. διδάσκει στους ασθενείς τον τρόπο αναγνώρισης της γλυκόζης αίματός τους σε όλες τις τιμές με την βοήθεια των συμπτωμάτων, του επιπέδου απόδοσής τους και της ψυχικής τους διάθεσης. Αυτοί οι ερευνητές τελευταία διαπίστωσαν την διατήρηση των αδρεναλινικών απαντήσεων σε υπογλυκαιμία μετά από εντατική ινσουλινοθεραπεία σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε αυτήν την εκπαίδευση. Όμως, η εκπαίδευση δεν μπόρεσε να μειώσει τα υπογλυκαιμικά επεισόδια συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου.

Σημαντικοί είναι και άλλοι παράγοντες. Αφού η νυκτερινή υπογλυκαιμία είναι συχνή τότε τα άτομα που υποβάλλονται σε εντατικοποιημένη ινσουλινοθεραπεία πρέπει να κάνουν περιοδικά νυκτερινές μετρήσεις. Οι Bolli και συν. κατέδειξαν την ιδιαίτερη επιρροή των ατόμων με επίπεδα HbA1c μικρότερα του 6% στην ανάπτυξη ανεπαρκών φυσιολογικών αμυντικών μηχανισμών κατά της υπογλυκαιμίας και αδυναμία αναγνώρισης της υπογλυκαιμίας<sup>10</sup>. Πρότειναν τιμές στόχους HbA1c μεταξύ 6-7%, που ελαχιστοποιούν τον κίνδυνο αδυναμίας αναγνώρισης της υπο-

appear important: frequent patient contact, multiple blood glucose testing including measurements at night and strict glucose targets. HbA1c rose in all the studies described above albeit insignificantly although a more recent study reported reversal of unawareness at the expense of a significant increase in HbA1c. However, none of these represented a major deterioration in glycaemic control. In summary, hypoglycaemia unawareness appears to be reversible, even in those with diabetes of long duration. The approach is labour intensive but since it would probably involve only a few patients could be within the scope of most units.

An alternative approach for which there is also experimental support is the use of blood glucose awareness training (BGAT). The skills based programme pioneered by Cox and colleagues teaches patients to identify their blood glucose at all levels using symptoms, performance cues and moods. They recently demonstrated preserved adrenaline responses to hypoglycaemia following intensive insulin therapy in patients who underwent this training. However, the training failed to reduce hypoglycaemic episodes compared to controls.

Other factors are important. Since nocturnal hypoglycaemia is common then those undertaking intensive insulin therapy need to make occasional measurements during the night. Bolli and colleagues have pointed out that those with a HbA1c level of below 6% are particularly likely to develop impaired physiological defences to hypoglycaemia and hypoglycaemia unawareness<sup>10</sup>. They have proposed an HbA1c target of between 6-7%, which minimises the risk of hypoglycaemia unawareness without increasing vulnerability to microvascular complications. The place of quick acting insulin analogues in preventing or reversing hypoglycaemia unawareness has yet to be determined although there are theoretical reasons why they may be useful. When used as part of a basal bolus regimen, fast acting analogues reduce episodes of hypoglycaemia, especially during the night in those with tight glycaemic control<sup>11</sup>. This did not preserve endocrine or symptomatic responses to hypoglycaemia in one controlled trial. However, the question of whether rapid acting analo-

γλυκαιμίας χωρίς να αυξάνουν την επιρρέπεια στις μικροαγγειακές επιπλοκές.

Η θέση των ανάλογων ινσουλίνης ταχείας δράσης στην πρόληψη ή υποστρόφι της αδυναμίας αναγνώρισης της υπογλυκαιμίας δεν έχει διασαφηνισθεί επί του παρόντος αν και υπάρχουν θεωρητικοί λόγοι που υποστηρίζουν την χρησιμότητά τους. Όταν χρησιμοποιούνται σαν μέρος σχήματος βασικής και κατά ώσεις χορήγησης ινσουλίνης, τα ανάλογα ταχείας δράσης μειώνουν τα επεισόδια υπογλυκαιμίας ιδίως κατά την διάρκεια της νύκτας στα άτομα με αυστηρό γλυκαιμικό έλεγχο<sup>11</sup>. Σε μια ελεγχόμενη μελέτη όμως δεν παρατηρήθηκε διατήρηση των ενδοκρινικών ή συμπτωματικών απαντήσεων στην υπογλυκαιμία. Όμως, το ερώτημα σχετικά με την δυνατότητα υποστρόφης της αδυναμίας αναγνώρισης υπογλυκαιμίας με την χρήση των ανάλογων ταχείας δράσης απαιτείται να εξετασθεί μεθοδικά σε μελέτες με σωστό σχεδιασμό.

Μια παρόμοια στρατηγική με την χρήση άλλης προσέγγισης περιλαμβάνει την συνεχή υποδόρια έγχυση ινσουλίνης [continuous subcutaneous insulin infusion (CSII)] κατά την διάρκεια της νύκτας. Αυτό μείωσε τα υπογλυκαιμικά επεισόδια και βελτίωσε τις αντιρροπιστικές και συμπτωματικές απαντήσεις στην υπογλυκαιμία σε 14 ασθενείς με Τύπου 1 διαβήτη<sup>12</sup>. Η υψηλή δαπάνη των αντλιών ινσουλίνης, επί του παρόντος, περιορίζει την γενίκευση της χρήσης τους αλλά αυτές μπορεί να είναι χρήσιμες στα άτομα με ιδιαίτερα προβλήματα νυκτερινών υπογλυκαιμιών και αδυναμίας αναγνώρισής τους.

## Συμπεράσματα

Η αδυναμία αναγνώρισης της υπογλυκαιμίας θα παραμείνει ένα μεγάλο εμπόδιο στην αντιμετώπιση του ινσουλινοθεραπευόμενου διαβήτη για όσο διάστημα τα συστήματα παροχής ινσουλίνης θα είναι ατελή. Αγνοούμε την ακριβή παθογένειά της αν και σχετίζεται σαφώς με την μεγάλη διάρκεια και την υποτροπιάζουσα υπογλυκαιμία. Ο μεσοκοιλιακός υποθάλαμος διαδραματίζει πιθανόν καίριο ρόλο στην γένεση των συμπτωμάτων και στην εμφάνιση του συνδρόμου. Η χρήση ειδικών θεραπευτικών παραγόντων για την αποτροπή ή υποστρόφι της αδυναμίας αναγνώρισης της υπογλυκαιμίας τώρα πλέον είναι ένας ρεαλιστικός μακροχρόνιος στόχος. Όμως, επί του παρόντος μια χρήσιμη προσέγγιση είναι η εισαγωγή εκπαίδευσης που βασίζεται στην ανάπτυξη ικανοτήτων αναγνώρισης με στόχους γλυκόζης, που θα αποτρέπουν την βιοχημικά συμπτωματική υπογλυκαιμία και θα διατηρούν την HbA1c μεταξύ 6 και 7%.

gues have additional benefits in reversing hypoglycaemia unawareness needs to be tested in a formal study.

A similar strategy but using an alternative approach involves continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) at night. This reduced hypoglycaemic episodes and improved counterregulatory and symptomatic responses to hypoglycaemia in 14 patients with Type 1 diabetes<sup>12</sup>. The current high cost of insulin pumps has limited their general use but they may be useful to those with particular problems of nocturnal hypoglycaemia and unawareness.

## Conclusions

Hypoglycaemia unawareness will remain a major barrier to the management of insulin treated diabetes as long as insulin delivery systems remain imperfect. We remain ignorant of the exact pathogenesis although it is clearly associated with long duration and recurrent hypoglycaemia. The ventromedial hypothalamus probably plays a critical role in the generation of symptoms and the development of the syndrome. The use of specific therapeutic agents to prevent or reverse unawareness is now a realistic long-term aim. However at present a useful approach is to introduce skills based training with glucose targets, which avoid biochemical symptomatic hypoglycaemia and maintain HbA1c between 6 and 7%.

## Βιβλιογραφία

1. *Frier BM*. Hypoglycaemia in the diabetic adult. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1993; 7: 757-777.
2. *Mitrakou A, Mokan M, Ryan C, Veneman T, Cryer P, Gerich J*. Influence of plasma glucose rate of decrease on hierarchy of responses to hypoglycemia. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76: 462-5.
3. *Heller SR, Macdonald IA*. The measurement of cognitive function during acute hypoglycaemia: experimental limitations and their effect on the study of hypoglycaemia unawareness. *Diabet Med* 1996; 13: 607-15.
4. *Pramming S, Thorsteinsson B, Bendtson I, Binder C*. Symptomatic hypoglycaemia in 411 type 1 diabetic patients. *Diabet Med* 1991; 8: 217-222.
5. *Amiel SA, Sherwin RS, Simonson DC, Tamborlane WV*. Effect of intensive insulin therapy on glycemic thresholds for counterregulatory hormone release. *Diabetes* 1988; 37: 901-907.
6. *Heller SR, Cryer PE*. Reduced neuroendocrine and symptomatic responses to subsequent hypoglycemia after one episode of hypoglycemia in non-diabetic humans. *Diabetes* 1991; 40: 223-226.
7. *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: 680-691.
8. *Fanelli CG, Epifano L, Rambotti AM, Pampanelli S, Di Vincenzo A, Modarelli F, et al*. Meticulous prevention of hypoglycemia normalizes the glycemic thresholds of most of neuroendocrine responses to, symptoms of, and cognitive function during hypoglycemia in intensively treated patients with short-term IDDM. *Diabetes* 1993; 42: 1683-1689.
9. *Cranston I, Lomas J, Maran A, Macdonald IA, Amiel SA*. Restoration of hypoglycaemia unawareness in patients with long- duration insulin-dependent diabetes. *Lancet* 1994; 344: 283-287.
10. *Pampanelli S, Fanelli C, Lalli C, Ciofetta M, Sindaco PD, Lepore M, et al*. Long-term intensive insulin therapy in IDDM: effects on HbA1c, risk for severe and mild hypoglycaemia, status of counterregulation and awareness of hypoglycaemia. *Diabetologia* 1996; 39: 677-686.
11. *Heller SR, Amiel SA, Mansell P*. Effect of the fast-acting insulin analog lispro on the risk of nocturnal hypoglycemia during intensified insulin therapy. *Diabetes Care* 1999; 22: 1607-1611.
12. *Kanc K, Janssen MM, Keulen ET, Jacobs MA, Popp-Snijders C, Snoek FJ, et al*. Substitution of night-time continuous subcutaneous insulin infusion therapy for bedtime NPH insulin in a multiple injection regimen improves counterregulatory hormonal responses and warning symptoms of hypoglycaemia in IDDM. *Diabetologia* 1998; 41: 322-329.