

Agnieszka Wierzychowiecka¹, Dorota Zozulińska-Ziółkiewicz²

¹Szpital Wojewódzki w Poznaniu

²Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Diabetologii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Hipoglikemia w cukrzycy typu 1

Hypoglycaemia in type 1 diabetes

STRESZCZENIE

Hipoglikemia jest najczęstszym ostrym powikłaniem cukrzycy typu 1 oraz stanowi największą przeszkodę w uzyskaniu optymalnej kontroli glikemii. Pomimo wprowadzenia nowych rodzajów insuliny i analogów insuliny, coraz częstszej terapii za pomocą pomp insulinowych, a także systemów ciągłego monitorowania glikemii, częstość hipoglikemii nie zmieniła się zasadniczo od ponad 20 lat. Nadal słabo poznane są mechanizmy regulujące odpowiedź organizmu na hipoglikemię. (Diabet. Prakt. 2011; 12, 6: 210–215)

Słowa kluczowe: hipoglikemia, cukrzyca typu 1, neurony pobudzone glukozą, neurony hamowane glukozą, nawracająca hipoglikemia, hormonalna odpowiedź kontregulacyjna, nieświadomość hipoglikemii

ABSTRACT

Hypoglycaemia is the most frequently experienced acute complication in type 1 diabetes and the major obstacle in improving glycaemic control. Despite the introduction of novel insulins, insulin analogues, more widespread use of pump therapy and continuous glucose monitoring systems, the frequency of hypoglycaemia in type 1 diabetes has not changed

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Dorota Zozulińska-Ziółkiewicz
Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Diabetologii
Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego
w Poznaniu

Szpital im. Franciszka Raszei

ul. Mickiewicza 2, 60-834 Poznań

tel.: (61) 848 10 11 w. 370, faks: (61) 847 45 79

e-mail: zozula@box43.pl

Diabetologia Praktyczna 2011, tom 12, 6: 210–215

Copyright © 2011 Via Medica

Nadesłano: 05.12.2011 Przyjęto do druku: 21.12.2011

for over twenty years. The mechanisms regulating the whole-body response to hypoglycaemia remain poorly understood. (Diabet. Prakt. 2011; 12, 6: 210–215)

Key words: hypoglycaemia, diabetes type 1, glucose-excited neurons, glucose-inhibited neurons, recurrent hypoglycaemia, hormonal counterregulatory response, unawareness of hypoglycaemia

Wstęp

Hipoglikemia jest najczęstszym ostrym powikłaniem cukrzycy. Jakość życia chorych, którzy doświadczają częstych niedocukrzeń, jest znacznie obniżona, a możliwość osiągnięcia dobrego wyrównania metabolicznego — trudna do osiągnięcia. Nie można się temu dziwić, skoro lęk przed wystąpieniem hipoglikemii bywa porównywany z obawą przed zaawansowaną retinopatią czy schyłkową niewydolnością nerek. Do zastanowienia zmusza fakt, że pomimo wprowadzenia do farmakoterapii krótko- i długodziałających analogów insuliny, coraz powszechniej stosowanego leczenia za pomocą ciągłego podskórnego wlewu insuliny oraz możliwości ciągłego monitorowania glikemii częstość występowania hipoglikemii nie zmieniła się zasadniczo od ostatnich 20 lat [1]. Nie poznano również dokładnie mechanizmów reakcji komórkowej na stres, jakim jest niedocukrzeenie. Być może dlatego zjawisko hipoglikemii jest nadal przedmiotem badań i obserwacji w wielu ośrodkach naukowych na całym świecie.

Rozpoznanie hipoglikemii

Kryteria rozpoznania hipoglikemii są różne. Niektóre zakładają współwystępowanie niskich wartości glikemii z objawami klinicznymi. Według zaleceń Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego

hipoglikemię rozpoznaje się przy obniżeniu stężenia glukozy we krwi poniżej 55 mg/dl (3,0 mmol/l), niezależnie od występowania objawów klinicznych [2]. Trudno bowiem uznawać obecność objawów hipoglikemii za kryterium jej rozpoznania, gdyż, jak wiadomo, osoby chorujące od wielu lat na cukrzycę typu 1 mogą mieć zaburzone odczucie niedocukrzenia. Jednocześnie objawy te mogą występować nawet przy glikemii > 100 mg/dl, jeśli tempo obniżania się glikemii jest bardzo szybkie lub pacjent jest przez długi czas źle wyrównany metabolicznie.

Amerykańskie Towarzystwo Diabetologiczne (*American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia*) w 2005 roku [3] objęło definicją hipoglikemii wszystkie przypadki niskiego stężenia glukozy w osoczu, które potencjalnie mogą być szkodliwe dla chorego, uznając jednocześnie, że osoby z glikemią ≤ 70 mg/dl (3,9 mmol/l) są szczególnie narażone na wystąpienie niedocukrzenia.

Częstość występowania hipoglikemii

Chorzy na cukrzycę typu 1 stosujący insulinę są szczególnie narażeni na wystąpienie hipoglikemii, gdyż nawet w przypadku istnienia sprawnych mechanizmów kontrregulacyjnych insulina podana z zewnątrz nie podlega regulacji zwrotnej. Według danych brytyjskich z 2007 roku, opracowanych przez *U.K. Hypoglycaemia Study Group*, można przyjąć, że częstość występowania ciężkiej hipoglikemii w ciągu 1 roku wynosi 110 przypadków na 100 pacjentów z cukrzycą typu 1 trwającą poniżej 5 lat oraz 320 przypadków na 100 chorych na cukrzycę typu 1 trwającą dłużej niż 15 lat [4]. Opublikowana w 2011 roku australijska analiza częstości występowania ciężkiej hipoglikemii w grupie 1683 dzieci z cukrzycą typu 1, obejmująca lata 2000–2009, wykazała istotne zmniejszenie liczby przypadków ciężkiej hipoglikemii w tej populacji (17,3 epizodu ciężkiej hipoglikemii na 100 pacjentolat w 2000 roku, w porównaniu z 5,8 przypadku ciężkiej hipoglikemii na 100 pacjentolat w 2006 roku). Autorzy tej publikacji nie stwierdzili wyższego ryzyka wystąpienia ciężkiej hipoglikemii w grupie dzieci z dobrym wyrównaniem metabolicznym ($HbA_{1c} < 7\%$), w porównaniu z grupą nieosiągającą zalecanych wartości glikemii (HbA_{1c} 8–9%) [5].

Analizując liczbę epizodów hipoglikemii w odniesieniu do sposobu leczenia cukrzycy typu 1, nie stwierdza się istotnych różnic w grupie pacjentów leczonych metodą wielokrotnych wstrzyknięć, w porównaniu z osobami z ciągłym podskórnym wlewem insuliny, chociaż liczba przypadków cięż-

kiej hipoglikemii w tej drugiej grupie jest nieco niższa [6, 7].

Podział kliniczny hipoglikemii

Podziału klinicznego hipoglikemii dokonano na podstawie stopnia ciężkości objawów występujących w trakcie niedocukrzenia:

- hipoglikemia biochemiczna: brak objawów klinicznych przy glikemii poniżej 55 mg/dl (3,0 mmol/l);
- hipoglikemia lekka: chory nie wymaga pomocy osób trzecich;
- hipoglikemia ciężka: potrzebna pomoc osób trzecich;
- hipoglikemia głęboka: chory jest nieprzytomny.

American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycaemia [3] proponuje następującą klasyfikację hipoglikemii:

- ciężka hipoglikemia: wymagająca pomocy osób trzecich;
- udokumentowana objawowa hipoglikemia: obecne objawy niedocukrzenia oraz glikemia ≤ 70 mg/dl (3,9 mmol/l);
- hipoglikemia bezobjawowa: glikemia ≤ 70 mg/dl (3,9 mmol/l) oraz brak objawów niedocukrzenia;
- prawdopodobna objawowa hipoglikemia: objawy niedocukrzenia bez pomiaru glikemii;
- względna hipoglikemia: objawy niedocukrzenia przy glikemii > 70 mg/dl (3,9 mmol/l), lecz wykazującej tendencję spadkową.

Objawy kliniczne hipoglikemii

Obniżającemu się stężeniu glukozy we krwi towarzyszą następujące objawy ze strony układu nerwowego:

- przy wartości glikemii 90–60 mg/dl (5,0–3,3 mmol/l) dochodzi do reakcji ze strony autonomicznego układu nerwowego (objawy neurovegetatywne): pojawia się uczucie głodu, występują obfite poty, drżenia mięśniowe, błądź powłok skórnych, uczucie kołatania serca, niepokój, drażliwość, zawroty i bóle głowy;
- jeśli dojdzie do dalszego obniżenia glikemii, to przy wartościach 60–30 mg/dl (3,3–1,6 mmol/l) dołączają się objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego (objawy neuroglikopeniczne), takie jak: zaburzenia mowy i widzenia, trudności w kojarzeniu, zaburzenia czucia i koordynacji ruchowej, drgawki, pobudzenie, agresja;
- wartości glikemii poniżej 30 mg/dl (1,6 mmol/l) prowadzą do utraty świadomości, śpiączki i zgonu chorego [8].

Ośrodki regulujące glikemię

Ponad połowa obecnej we krwi glukozy jest wykorzystywana przez mózg. Ze względu na niewielki zapas glikogenu mózgowego sprawne funkcjonowanie ośrodkowego układu nerwowego jest uzależnione od ciągłego dopływu glukozy. Może to tłumaczyć fakt obecności w mózgu głównych ośrodków regulujących glikemię podczas niedocukrzenia. Komórki nerwowe biorące udział w regulacji stężenia glukozy w płynach ustrojowych znajdują się głównie w obszarach przylegających do III i IV komory, gdzie bariera krew–mózg jest nieobecna. Od czasu, gdy doświadczalnie wykazano, że destrukcja części brzuszno-przyśrodkowej podwzgórza (VMH, *ventromedial hypothalamus*) powoduje 75-procentową redukcję hormonalnej reakcji na niedocukrzenie, a wywołanie w tym rejonie mózgu lokalnej hipoglikemii stymuluje klasyczną hormonalną odpowiedź kontrregulacyjną, zaczęto uznawać VMH za obszar mózgu odgrywający kluczową rolę w wykrywaniu i przeciwdziałaniu hipoglikemii [9–11]. Obecnie uważa się, że istnieje sieć neuronalna, łącząca ośrodkowy układ nerwowy z komórkami alfa wysp trzustkowych oraz rdzeniem nadnerczy. Zidentyfikowano dwa główne typy komórek nerwowych, wrażliwych na wahania glikemii. Są to neurony GE (*glucose-excited*), reagujące na wzrost stężenia glukozy we krwi, oraz neurony GI (*glucose-inhibited*), których aktywność maleje wraz ze wzrostem glikemii. Przypuszczalnie istnieje podobieństwo między neuronami GE i komórkami beta wysp trzustkowych oraz między neuronami GI i komórkami alfa. Neurony GE są aktywne w czasie euglikemii oraz hiperglikemii, powodując hamowanie kontrregulacji hormonalnej, natomiast hipoglikemia wywołuje pobudzenie neuronów GI, a co się z tym wiąże — uruchomienie mechanizmów kontrregulacyjnych ze strony układu endokrynnego. W przypadku nawracających hipoglikemii neurony GI stają się mniej aktywne, gdyż obniża się progowe stężenie glukozy, przy którym rozpoczyna się ich pobudzenie, natomiast bardziej aktywują się neurony GE [12, 13]. Ta hipoteza wyjaśnia patogenezę upośledzenia mechanizmów kontrregulacyjnych, do jakiego dochodzi w przypadku nawracających niedocukrzeń.

Mechanizmy kontrregulacyjne w hipoglikemii

U osób zdrowych obniżanie się wartości glikemii prowadzi do licznych reakcji, mających na celu przywrócenie właściwego stężenia glukozy we krwi. Podstawowym mechanizmem zabezpieczającym

przed hipoglikemią jest zahamowanie uwalniania endogennej insuliny oraz produkcja hormonów działających przeciwstawnie do insuliny: glukagonu, adrenaliny, hormonu wzrostu, kortyzolu, które powodują rozkład glikogenu (glikogenolizę), stymulują endogenną produkcję glukozy (glukoneogenezę) oraz ograniczają jej zużycie obwodowe, dzięki czemu dopływ glukozy do mózgu zostaje utrzymany na bezpiecznym poziomie.

Chorzy na cukrzycę typu 1 otrzymują egzogenną insulinę, której uwalnianie nie podlega regulacji zwrotnej. Ponadto uwalnianie glukagonu, który jest głównym hormonem kontrregulującym w odpowiedzi na hipoglikemię poinsulinową, jest upośledzone już na początku choroby [14], a po 5 latach dotyczy większości pacjentów z cukrzycą typu 1 [15]. Jest to związane z wynikającą z procesu autoimmunologicznego utratą wysp trzustkowych oraz adrenergicznych zakończeń nerwowych w obrębie wysp [16]. Po 10 latach trwania choroby u większości pacjentów dochodzi do dalszych zaburzeń mechanizmów kontrregulacyjnych w postaci osłabienia odpowiedzi adrenergicznej [17]. W wyniku pogłębiających się zaburzeń w miarę trwania choroby, znacznie zwiększa się ryzyko wystąpienia ciężkiego niedocukrzenia.

Przyczyny hipoglikemii

Ryzyko wystąpienia hipoglikemii wzrasta niewątpliwie wraz z długością trwania choroby, stopniem nasilenia neuropatii autonomicznej oraz prowadzeniem restrykcyjnej kontroli glikemii. Czynnikiem, który w znaczący sposób zwiększa to ryzyko, jest nieświadomość hipoglikemii [18]. Wystąpienie niedocukrzenia może mieć związek z wykonanym wysiłkiem fizycznym, z podaniem niewłaściwej dawki insuliny, odwlekaniami lub pominięciem posiłku, spożyciem alkoholu, stosowaniem leków z grupy nie selektywnych beta-adrenolityków, które osłabiają objawy ostrzegawcze ze strony układu adrenergicznego. Bardziej narażeni na wystąpienie hipoglikemii są chorzy z niewydolnością nerek, marskością wątroby, wyniszczeni, z zaburzeniami wchłaniania, z zaburzeniami hormonalnymi upośledzającymi zdolność do wydzielania hormonów kontrregulacyjnych (niedoczynność nadnerczy, niedoczynność przyśadki, niedobór hormonu wzrostu). Uważa się również, że ryzyko wystąpienia ciężkiej hipoglikemii wzrasta w przypadku zwiększonej aktywności układu RAA (renina–angiotensyna–aldosteron), a pacjenci z tej grupy mogą odnieść korzyści w wyniku leczenia preparatami z grupy inhibitorów enzymu konwertu-

jącego angiotensynę, antagonistami receptora dla angiotensyny II lub blokerami reniny [19, 20].

Następstwa hipoglikemii

W przypadku nawracających hipoglikemii dochodzi do stopniowego obniżania się progu glikemii, przy którym chory zaczyna odczuwać niedocukrzenie. Brak fizjologicznych objawów alarmujących określa się jako nieświadomość hipoglikemii. Jest to czynnik, który niewątpliwie pogarsza jakość życia chorych na cukrzycę typu 1 [21], a jego obecność 6-krotnie zwiększa ryzyko wystąpienia ciężkiego niedocukrzenia [18]. Należy podkreślić fakt, że dobra kontrola glikemii i unikanie hipoglikemii pozwalają pacjentowi w stosunkowo niedługim czasie odzyskać utraconą umiejętność odczuwania niedocukrzenia [22, 23]. Przejściowe pogorszenie funkcji autonomicznego układu nerwowego towarzyszące nawracającym hipoglikemiom (HAAF, *hypoglycemia-associated autonomic failure*) jest spowodowane zmniejszonym wydzielaniem katecholamin w odpowiedzi na hipoglikemię, a przyczyny tego zjawiska nie są jeszcze dokładnie poznane. Ryzyko wystąpienia HAAF zależy od stopnia niedoboru endogennej insuliny, liczby przebytych ciężkich niedocukrzeń, obecności zjawiska nieświadomości hipoglikemii, wzrasta również podczas każdej kolejnej hipoglikemii, po wykonanym wysiłku fizycznym oraz w czasie snu [24].

Nawracające hipoglikemie, oprócz indukowania zjawiska nieświadomości hipoglikemii oraz zwiększania ryzyka wystąpienia ciężkiego niedocukrzenia, mogą przyspieszać wystąpienie miażdżycy u osób chorych na cukrzycę typu 1 [25]. Stwierdzono również, że w czasie ostrej hipoglikemii dochodzi do reakcji prozapalnych i prozakrzepowych zarówno u chorych na cukrzycę typu 1, jak i u osób zdrowych [26]. Ryzyko wystąpienia incydentu sercowo-naczyniowego wzrasta także z powodu wywołanego niedocukrzeniem wydłużenia odcinka QT, gdyż sprzyja to pojawieniu się groźnych dla życia zaburzeń rytmu serca [27, 28]. Nie ulega wątpliwości, że część obserwowanych u pacjentów z cukrzycą typu 1 nagłych, nocnych zgonów sercowych może mieć właśnie taką genezę [29]. Znacznie większe ryzyko wystąpienia związanych z hipoglikemią powikłań sercowo-naczyniowych jest obecne u osób z obciążonym wywiadem kardiologicznym, długim czasem trwania cukrzycy oraz towarzyszącą chorobie neuropatią autonomiczną [30].

Powszechne przekonanie, że nawracające hipoglikemie mogą spowodować przewlekłe upośledzenie zdolności poznawczych nie zostało potwierdzone w badaniu *Diabetes Control and Com-*

plications Trial (DCCT) [31, 32], jednak nie ulega wątpliwości, że im młodszy chory na cukrzycę typu 1 doświadcza epizodów ciężkiej hipoglikemii, tym większe jest ryzyko upośledzenia funkcji poznawczych w późniejszych latach [33].

Najpoważniejsze powikłania hipoglikemii to śpiączka i śmierć. Uważa się, że hipoglikemia poinsuliniowa może być przyczyną 3–6% zgonów chorych na cukrzycę typu 1 [1].

Postępowanie w hipoglikemii

Sposób postępowania zależy od stanu świadomości pacjenta.

1. Choremu przytomnemu należy podać 10–20 g glukozy w postaci tabletek lub żelu [1–2 wymieniki węglowodanowe (WW)], można podać wodę z 3–4 łyżeczkami cukru, 200–250 ml soku owocowego lub coli, posiłek złożony z węglowodanów prostych (1–2 WW). Po kilkunastu minutach powinien nastąpić wzrost glikemii, ponieważ jednak może być on krótkotrwały, zaleca się dodatkowe spożycie węglowodanów złożonych i kontrolę glikemii po 60 minutach.
2. U chorego przytomnego można rozważyć domięśniowe podanie 1 mg glukagonu (u dzieci poniżej 6. rż. podaje się połowę dawki). Należy pamiętać, że w hipoglikemii wywołanej wysiłkiem fizycznym czy spożyciem alkoholu glukagon jest nieskuteczny; jego działanie jest też osłabione w przypadku przewlekłych chorób wątroby i niedożywienia.
3. Chory nieprzytomny powinien otrzymać dożylnie 20-procentowy roztwór glukozy w ilości 0,2 g glukozy/1 kg mc., a następnie wlew 10-procentowego roztworu glukozy. Jeśli nie ma możliwości uzyskania dostępu do żyły, należy podać domięśniowo lub podskórnie 1 mg glukagonu. W przypadku braku poprawy dawkę glukagonu można powtórzyć po 5–10 minutach. Po odzyskaniu przytomności chory powinien otrzymać węglowodany doustnie [2, 8].
4. W przypadku, gdy przytomny chory z hipoglikemią jest leczony analogami insuliny metodą intensywnej funkcjonalnej insulinoterapii lub przy użyciu osobistej pompy insulinowej, można zastosować regułę 15/15. Polega ona na podaniu 15 g glukozy doustnie, po upływie 15 minut należy skontrolować glikemię i w razie potrzeby ponownie podać doustnie 15 g glukozy oraz powtórzyć kontrolę glikemii po 15 minutach [2].

Hospitalizację chorego należy rozważyć w przypadkach ciężkiej hipoglikemii, szczególnie po spożyciu alkoholu, u chorych z marskością wątroby

i niedożywionych. Należy pamiętać o unikaniu ja-trogennej hiperglikemii, która może wystąpić pod-czas leczenia niedocukrzenia. Podstawową przy-czyną obumierania komórek nerwowych jest brak substancji odżywczych, ale wykazano również, że aktywacja niektórych enzymów mózgowych (oksy-daza NADPH), do której dochodzi podczas reperfu-zji glukozy, prowadzi do śmierci neuronów [34].

Zapobieganie hipoglikemii

Zapobieganie hipoglikemii polega w praktyce na ustaleniu czynników ryzyka jej wystąpienia u każ-dego pacjenta i, w miarę możliwości, opracowaniu sposobu na ich redukcję. Jednym z najważniejszych celów jest unikanie kolejnych niedocukrzeń, gdyż tylko w ten sposób chory z nieświadomością hipogli-kemii ma szansę na jej ustąpienie. Zadaniem lekarza jest wybór metody leczenia oraz odpowiedniego ro-dzaju insuliny, w zależności od nawyków żywienio-wych, trybu życia oraz rodzaju aktywności fizycznej u danego pacjenta. Optymalnym sposobem terapii jest intensywna funkcjonalna insulinoterapia, wyma-ga ona jednak ścisłej współpracy ze strony pacjenta. Należy podkreślić znaczenie dobrej edukacji oraz re-dukacji chorych na cukrzycę typu 1 według odpow-iednio opracowanego programu [35], który powin-nien stać się sposobem na życie z cukrzycą typu 1.

Podsumowanie

Hipoglikemia jest najczęstszym ostrym powi-klaniem cukrzycy i stanowi istotną przeszkodę w osiągnięciu dobrego wyrównania metabolicznego. Nadal słabo poznane są mechanizmy regulujące odpowiedź organizmu na hipoglikemię. Znajomość czynników sprzyjających występowaniu hipoglike-mii, umiejętność rozpoznawania jej objawów oraz właściwe postępowanie w przypadku niedocukrze-nia są niezbędne w codziennej praktyce lekarskiej.

PIŚMIENNICTWO

- Frier B.M. The incidence and impact of hypoglycemia in type 1 and type 2 diabetes. *International Diabetes Monitor.* 2009; 21: 210–218.
- Polskie Towarzystwo Diabetologiczne. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2011. *Diabetologia Doświadczalna i Kliniczna* 2011 (supl. A): A22–A23.
- Workgroup on Hypoglycemia, American Diabetes Association. Defining and reporting hypoglycemia in diabetes: a report from the American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia. *Diabetes Care* 2005; 28: 1245–1249.
- UK Hypoglycaemia Study Group: Risk of hypoglycaemia in types 1 and 2 diabetes: effects of treatment modalities and their duration. *Diabetologia* 2007; 50: 1140–1147.
- O'Connell S.M., Cooper M.N., Bulsara M.K., Davis E.A., Jones T.W. Reducing rates of severe hypoglycemia in a population-based cohort of children and adolescents with type 1 diabetes over the decade 2000–2009. *Diabetes Care* 2011; 34: 2379–2380.
- Fatourehchi M.M., Kudva Y.C., Murad M., Elamin M.B., Tabini C.C., Montori V.M. Clinical review: hypoglycemia with intensive insulin therapy: a systematic review and meta-analyses of randomized trials of continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009; 94: 729–740.
- Misso M.L., Egberts K.J., Page M., O'Connor D., Shaw J. Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) versus multiple insulin injections for type 1 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2010; 20: CD005103.
- Wysocka-Wierusz B., Zozulińska-Ziółkiewicz D. Postępowanie w stanach nagłych i szczególnych u chorych na cukrzycę. *Via Medica*, Gdańsk 2010; 18–20.
- Borg W.P., Doring M.J., Sherwin R.S., Borg M.A., Brines M.L., Shulman G.I. Ventromedial hypothalamic lesions in rats suppress counterregulatory responses to hypoglycemia. *J. Clin. Invest.* 1994; 93: 1677–1682.
- Borg W.P., Sherwin R.S., Doring M.J., Borg M.A., Shulman G.I. Local ventromedial hypothalamus glucopenia triggers counterregulatory hormone release. *Diabetes* 1995; 44: 180–184.
- Borg M.A., Sherwin R.S., Borg W.P., Tamborlane W.V., Shulman G.I. Local ventromedial hypothalamus glucose perfusion blocks counterregulation during systemic hypoglycemia in awake rats. *J. Clin. Invest.* 1997; 99: 361–365.
- McCrimmon R. Glucose sensing during hypoglycemia: lessons from the lab. *Diabetes Care* 2009; 32: 1357–1363.
- McCrimmon R., Sherwin R.S. Hypoglycemia in type 1 diabetes. *Diabetes* 2010; 59: 2333–2339.
- Taborsky G.J. Jr. The physiology of glucagon. *J. Diabetes Sci. Technol.* 2010; 4: 1338–1344.
- McCrimmon R. The mechanisms that underlie glucose sensing during hypoglycaemia in diabetes. *Diabet. Med.* 2008; 25: 513–522.
- Taborsky G.J. Jr., Mei Q., Hackney D.J., Figlewicz D.P., LeBoeuf R., Munding T.O. Loss of islet sympathetic nerves and impairment of glucagon secretion in the NOD mouse: relationship to invasive insulinitis. *Diabetologia* 2009; 52: 2602–2611.
- Mokan M., Mitrakou A., Veneman T. i wsp. Hypoglycemia unawareness in IDDM. *Diabetes Care* 1994; 17: 1397–1403.
- Geddes J., Schopman J.E., Zammitt N.N., Frier B.M. Prevalence of impaired awareness of hypoglycaemia in adults with type 1 diabetes. *Diabet. Med.* 2008; 25: 501–504.
- Høi-Hansen T., Pedersen-Bjergaard U., Andersen R.D. i wsp. Cognitive performance, symptoms and counter-regulation during hypoglycaemia in patients with type 1 diabetes and high or low renin-angiotensin system activity. *J. Renin. Angiotensin Aldosterone Syst.* 2009; 10: 216–229.
- Pedersen-Bjergaard U. Severe hypoglycaemia in type 1 diabetes: impact of the renin-angiotensin system and other risk factors. *Dan. Med. Bull.* 2009; 56: 193–207.
- Ogundipe O.O., Geddes J., Leckie A.M., Frier B.M. Impaired hypoglycaemia awareness and employment in people with type 1 diabetes. *Occup. Med.* 2011; 61: 241–246.
- Fanelli C., Pampanelli S., Epifano L. i wsp. 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. Errata w: *Diabetologia* 1995; 38: 254.
- Dagogo-Jack S., Rattarasarn C., Cryer P.E. Reversal of hypoglycemia unawareness, but not defective glucose counterregulation, in IDDM. *Diabetes* 1994; 43: 1426–1434.
- Cryer P.E. The barrier of hypoglycaemia in diabetes. *Diabetes* 2008; 57: 3169–3176.
- Giménez M., Gilabert R., Monteagudo J. i wsp. Repeated episodes of hypoglycemia as a potential aggravating factor for preclinical atherosclerosis in subjects with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2011; 34: 198–203.

26. Gogitidze Joy N., Hedrington M.S., Briscoe V.J., Tate D.B., Ertl A.C., Davis S.N. Effects of acute hypoglycemia on inflammatory and pro-atherothrombotic biomarkers in individuals with type 1 diabetes and healthy individuals. *Diabetes Care* 2010; 33: 1529–1535. Errata w: *Diabetes Care* 2010; 33: 2129.
27. Eckert B., Agardh C.D. Hypoglycaemia leads to an increased QT interval in normal men. *Clin. Physiol.* 1998; 18: 570–575.
28. Nordin C. The case for hypoglycaemia as a proarrhythmic event: basic and clinical evidence. *Diabetologia* 2010; 53: 1552–1561.
29. Gill G.V., Woodward A., Casson I.F., Weston P.J. Cardiac arrhythmia and nocturnal hypoglycaemia in type 1 diabetes — the «dead in bed» syndrome revisited. *Diabetologia* 2009; 52: 42–45.
30. Desouza C.V., Bolli G.B., Fonseca V. Hypoglycemia, Diabetes, and Cardiovascular Events. *Diabetes Care* 2010; 33: 1389–1394.
31. Jacobson A.M., Musen G., Ryan C.M. i wsp. Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study Research Group, Long-term effect of diabetes and its treatment on cognitive function. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356: 1842–1852.
32. Frier B.M. Cognitive functioning in type 1 diabetes: the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) revisited. *Diabetologia* 2011; 54: 233–236.
33. Asvold B.O., Sand T., Hestad K., Bjørgaas M.R. Cognitive function in type 1 diabetic adults with early exposure to severe hypoglycemia: a 16-year follow-up study. *Diabetes Care* 2010; 33: 1945–1947.
34. Cryer P.E. Hypoglycemia, functional brain failure, and brain death. *J. Clin. Invest.* 2007; 117: 868–870.
35. Araszkiewicz A., Zozulinska-Ziółkiewicz D., Trepinska M., Wierusz-Wysocka B. Knowledge after five-day teaching program in intensive insulin therapy performed at the onset of type 1 diabetes influence the development of late diabetic complications. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2008; 81: 61–67.