

Jurij Hanžel¹, Karin Kanc²

Hipoglikemija pri sladkorni bolezni tipa 1

Hypoglycaemia in Type 1 Diabetes

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: sladkorna bolezen tipa 1, hipoglikemija, nezavedanje hipoglikemije, funkcionalna insulinska terapija

Hipoglikemija sodi med najpogostejše nenadne zaplete pri sladkorni bolezni tipa 1. Z njo se srečujejo bolniki vseh starosti in predstavlja izziv ne glede na to, ali so bolniki zdravljeni z intenzivirano insulinsko shemo z insulinskimi analogi v mehanskih injektorjih ali z visoko tehnološko insulinsko črpalko s senzorji glukoze v podkožju. Diabetološki tim mora natanko poznati in razumeti množico različnih vzrokov za nastanek hipoglikemije in jih diferencialno diagnosticirati, ko ima pred seboj bolnika. Mehanizem nastanka hipoglikemije je torej večplasten in preplet različnih dejavnikov, ki pripeljejo do hipoglikemije, je pri vsakem bolniku nekoliko drugačen. Pomembno je, da se s posameznikom razišče razloge za hipoglikemijo. Le na tak način lahko bolnik s pomočjo stroke in svojih notranjih virov reši uganke hipoglikemije tako, da življenje z njo ne bo več ogrožajoče, pač pa čim bolj kakovostno. V prispevku smo povzeli najnovejša znanja s tega področja, ki so nujna osnova za uspešno delovanje vseh, ki se strokovno srečujejo in ukvarjajo s hipoglikemijo.

ABSTRACT

KEY WORDS: type 1 diabetes mellitus, hypoglycaemia, hypoglycaemia unawareness, functional insulin therapy

Hypoglycaemia is one of the most common acute complications of type 1 diabetes mellitus. Regardless of the patients' age or mode of treatment (intensive insulin treatment with insulin pens or sensor-augmented continuous subcutaneous insulin infusion), it represents a major challenge in their daily lives. The diabetology team has to be aware of the numerous reasons for hypoglycaemia and consider them when establishing the differential diagnosis of a patient. The mechanism of hypoglycaemia is multi-faceted and is influenced by various factors that are unique to each and every patient. It is important to explore the reasons for episodes of hypoglycaemia occurring in each individual patient. This is the only way to enable the patients to resolve the problem of hypoglycaemia with their internal resources and professional help. The patients can thus enjoy a good quality of life, rather than be endangered by hypoglycaemia. In this paper, we have summarized the recent knowledge in this field, which is essential for anyone professionally dealing with hypoglycaemia.

¹ Jurij Hanžel, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; jurij.hanzel@gmail.com

² Dr. Karin Kanc, dr. med., Ambulanta jazindiabetes, Židovska ulica 1, 1000 Ljubljana

UVOD

Hipoglikemija je neizogibna spremljevalka življenja ljudi s sladkorno boleznijo. V pričujočem članku si bomo podrobneje ogledali izzive, ki jih hipoglikemija pri sladkorni bolezni tipa 1 prinaša bolniku, svojcem in diabetološkemu timu.

OPREDELITEV

Hipoglikemijo opredelimo z Whipplovo triado nizke koncentracije glukoze v krvi, prisotnosti simptomov hipoglikemije in izboljšanja stanja po normalizaciji koncentracije glukoze. Delovna skupina za hipoglikemijo pri ameriški zvezi za sladkorno bolezen (angl. *American Diabetes Association*, ADA) je opredelila naslednje kategorije hipoglikemije (1):

- Huda hipoglikemija: Za okrevanje je potrebna pomoč druge osebe, ki bolniku glede na njegovo stanje aktivno da ogljikove hidrate in/ali glukagon. Ker v takih primerih koncentracija glukoze v plazmi ni vedno izmerjena, za dokaz hipoglikemije zadostuje izboljšanje stanja po navedenih ukrepih.
- Dokumentirana simptomatska hipoglikemija: Prisotni so tipični simptomi hipoglikemije, izmerjena plazemska koncentracija glukoze pa je nižja ali enaka 3,9 mmol/l.
- Asimptomatska hipoglikemija: Tipični simptomi niso prisotni, izmerjena plazemska koncentracija glukoze pa je nižja ali enaka 3,9 mmol/l.
- Verjetna simptomatska hipoglikemija: Prisotni so tipični simptomi hipoglikemije, vendar plazemska koncentracija glukoze ni izmerjena. Ta kategorija je pomembna, saj se veliko ljudi s sladkorno boleznijo že na podlagi simptomov odloči za vnos ogljikovih hidratov, ne da bi si izmerili plazemsko koncentracijo glukoze.
- Pseudohipoglikemija: Prisotni so tipični simptomi, plazemska koncentracija glukoze pa je višja od 3,9 mmol/l. Pri slabo urejeni sladkorni bolezni se simptomi hipoglikemije namreč pojavijo že pri višji koncentraciji glukoze.

Meja 3,9 mmol/l je bila določena na podlagi raziskav, ki so pokazale, da pri tej koncentraciji glukoze v arterializirani venski krvi pričnejo delovati hormonski obrambni mehaniz-

mi pri zdravih preiskovancih. Nekateri avtorji nasprotujejo zgoraj opisanim kriterijem, saj naj bi bila mejna koncentracija glukoze previsoka, poleg tega je vzorec za določanje koncentracije glukoze običajno polna kapilarna ali venska kri, arterializirana venska kri pa le v okviru raziskav. Tako visoka mejna koncentracija glukoze bi v kliničnih raziskavah povzročila povečanje števila klinično nepomembnih hipoglikemij, ne da bi se pri tem povečala občutljivost za odkrivanje hudih hipoglikemij (2, 3). Kljub temu je mejo iz ameriških priporočil prevzela tudi Evropska agencija za zdravila (angl. *European Medicines Agency*, EMA), kar pomeni, da se bo ta definicija uporabljala v razvoju novih zdravil za sladkorno bolezen na območju Evropske unije (4).

Hipoglikemija pri zdravem človeku

Glukoza je glavno metabolno gorivo v osrednjem živčevju, zato so mehanizmi za preprečevanje hipoglikemije zelo učinkoviti (5). Pri plazemski koncentraciji glukoze 4,4 mmol/l se zmanjša izločanje insulina (6). Ko plazemska koncentracija glukoze pade v območje med 3,6 in 3,9 mmol/l, se začeta izločati glukagon in adrenalin (7). Izostanek učinkov insulina prepreči nadaljnji upad koncentracije glukoze. Glukagon spodbudi jetrno glikogenolizo in glukoneogenezo. Adrenalin poleg omenjenih dveh učinkov zavira izločanje insulina in spodbuja izločanje glukagona, pospeši glikolizo in zavre vstop glukoze v skeletne mišice ter spodbudi lipolizo v maščevju. Hkrati s pospešenim sproščanjem glukoze, nastale v procesih glukoneogeneze in glikogenolize, adrenalin tako poveča razpoložljivost substratov za glukoneogenezo (alanin in laktat iz skeletnih mišic, glicerol iz maščevja) in koncentracijo prostih maščobnih kislin, ki so nadomestno metabolno gorivo za tkiva, ki niso v celoti odvisna od glukoze. Glukagon ima pri preprečevanju hipoglikemije večjo vlogo kot adrenalin (8). V obrambi pred hipoglikemijo se izločata tudi rastni hormon z začetkom pri 3,7 mmol/l in kortizol pri 3,2 mmol/l (7). Rastni hormon spodbuja lipolizo, kortizol pa razgradnjo beljakovin in jetrno glukoneogenezo. Oba zmanjšujeta vstop glukoze v skeletne mišice in maščevje. Njun učinek na metabolizem se pokaže šele

čez več ur, zato nimata tako velike vloge pri obrambi pred akutno nastalo hipoglikemijo, pomembnejše pa vplivata na okrevanje po dolgotrajnejši hipoglikemiji (9, 10). Pri hudi in dolgotrajni hipoglikemiji se glukoza iz jeter izplavlja tudi neodvisno od vpliva hormonov; proces se imenuje jetrna avtoregulacija (11). Med hipoglikemijo se aktivira tudi avtonomno živčevje, predvsem simpatično, ki ima večjo vlogo pri nastanku nevrogenih simptomov hipoglikemije kot pri vzdrževanju koncentracije glukoze (12).

Glavni organ za koordinacijo hormonskega odziva na hipoglikemijo so možgani. Osrednjo vlogo v zaznavanju koncentracije glukoze in sproženju hormonskega odziva na hipoglikemijo ima ventromedialni hipotalamus (13). Tam se nahajata dva tipa nevronov: tisti, ki jih aktivira znižana koncentracija glukoze, in tisti, ki jih aktivira zvišana koncentracija glukoze (14). Povezave med njimi in njihove eferentne zveze pri človeku niso povsem pojasnjene (13). Podobno kot v celicah beta trebušne slinavke naj bi bilo zaznavanje koncentracije glukoze povezano z od ATP odvisnimi kalijevimi kanali. Ob nastopu hipoglikemije se zniža koncentracija gama-aminomaslene kisline (angl. *gamma-aminobutyric acid*, GABA) in poviša koncentracija noradrenalina v ventromedialnem hipotalamusu (13). Celice, ki zaznavajo koncentracijo glukoze, so tudi v celicah beta trebušne slinavke, črevesju, portalni veni in karotidnem telescu, vendar imajo v uravnavanju hormonskega odziva na hipoglikemijo manj pomembno vlogo (5, 15).

Hipoglikemija pri človeku s sladkorno boleznijo tipa 1

Ljudje s sladkorno boleznijo (v nadaljevanju bolniki) tipa 1 imajo iz več razlogov oslABLjene mehanizme za obrambo pred hipoglikemijo (5). Prvi razlog je pomanjkanje lastnega insulina. Koncentracija eksogenega insulina se ne spreminja v odvisnosti od koncentracije glukoze, kar povzroči izpad prvega obrambnega mehanizma pred hipoglikemijo. Poleg tega je izločanje glukagona ob znižani koncentraciji glukoze zmanjšano ali odsotno že po nekaj letih trajanja sladkorne bolezni (16). Pri tem ne gre za disfunkcijo celic alfa trebušne slinavke, saj je njihov odziv na druge dražlja-

je, na primer arginin, ohranjen. Razlogi za ta pojav niso znani; morda gre za okvaro v parakrinem signaliziranju v trebušni slinavki ali pa je spremenjeno delovanje ventromedialnega hipotalamusa (17–19). Tretji razlog za slabšo obrambo pred hipoglikemijo je zmanjšano izločanje adrenalina pri zniževanju koncentracije glukoze. Poleg tega se adrenalin začne izločati šele pri nižjih koncentracijah glukoze (20). Glavni razlog za zmanjšan adrenalinski odziv so predhodne hipoglikemije, ki, sodeč po raziskavah pri glodavcih, spremenijo delovanje ventromedialnega hipotalamusa (21). Adrenalinski odziv je še dodatno in neodvisno od predhodnih hipoglikemij zmanjšan ob prisotnosti avtonomne diabetične nevropatije (22).

EPIDEMIOLOGIJA HIPOGLIKEMIJE PRI SLADKORNI BOLEZNI TIPA 1

Hipoglikemija je najpogostejši akutni zaplet sladkorne bolezni tipa 1 (23). Iz več razlogov je njeno pogostost v populaciji bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 1 težko oceniti (24). Med posameznimi raziskavami se definicije hipoglikemije, predvsem blage, razlikujejo. Pri retrospektivnih raziskavah je prisotna pristranost spominjanja, ki vpliva predvsem na število sporočenih blagih hipoglikemij. Pomemben je tudi tip populacije sladkornih bolnikov, saj urejenost bolezni, izražena kot odstotek glikiranega hemoglobina (HbA_{1c}), in prisotnost nezavedanja hipoglikemije tudi vplivata na število sporočenih dogodkov. Pri nižjih ciljnih vrednostih HbA_{1c} je zmanjšano tveganje za razvoj poznih zapletov sladkorne bolezni, obenem pa je povečano tveganje za hipoglikemijo. Preiskovanci v intervencijskih študijah so pogosto mlajši, bolj motivirani in deležni močne strokovne podpore, zato takšen vzorec ni nujno reprezentativen (25).

Blaga hipoglikemija

Pogostost blagih hipoglikemij v različnih raziskavah je prikazana v tabeli 1. V vseh raziskavah razen ene je bila blaga hipoglikemija opredeljena kot dogodek, ko je bolnik občutil simptome hipoglikemije in za okrevanje ni potreboval pomoči druge osebe. V preostali

Tabela 1. Pogostost blage hipoglikemije v različnih raziskavah, izražena kot število hipoglikemij na bolnika na leto (26–33). HbA_{1c} [%] – delež glikiranega hemoglobina, izražen v odstotkih, P – prospektivna raziskava, R – retrospektivna raziskava, SB – sladkorna bolezen, SB2 – sladkorna bolezen tipa 2.

Prvi avtor	Tip raziskave in trajanje opazovanja	Število preiskovancev	HbA_{1c} [%]	Pogostost [dogodki/bolnika/leto]
Pramming	P, 1 teden	411	8,7	94
Janssen	P, 6 tednov	31	7,2	162
Pedersen-Bjergaard	R, 1 teden	262	8,6	104
Pedersen-Bjergaard	P, 12 mesecev	171	8,4	88
Pedersen-Bjergaard	R, 1 teden	1076	8,6	104
Donnelly	P, 4 tedni	94	8,5	43
Leckie	P, 12 mesecev	243 (27 SB2)	9,1	8
UK Hypoglycaemia Study Group	P, 9–12 mesecev	46 (SB < 5 let) 54 (SB > 5 let)	7,3 7,8	35 29

raziskavi je bila blaga hipoglikemija opredeljena kot dogodek, ko je bila izmerjena koncentracija glukoze v kapilarni krvi nižja od 3,5 mmol/l, bolnik pa za okrevanje ni potreboval pomoči druge osebe (26).

Pogostost blagih hipoglikemij je v raziskavi Leckieja in sodelavcev zelo nizka (32). Možen vzrok je slaba urejenost sladkorne

bolezni pri preiskovancih. Dodatno bi na rezultate lahko vplivala vključitev 27 preiskovancev s sladkorno boleznijo tipa 2. Raziskava je proučevala pogostnost in posledice hipoglikemije na delovnem mestu. Ker so bili vsi preiskovanci redno zaposleni, so zato morali uporabljati lastne strategije za preprečevanje hipoglikemije in njenih negativnih

Tabela 2. Pogostost hude hipoglikemije v različnih raziskavah, izražena kot število hipoglikemij na bolnika na leto (27–30, 32–36). HbA_{1c} [%] – delež glikiranega hemoglobina, izražen v odstotkih, P – prospektivna raziskava, R – retrospektivna raziskava, SB – sladkorna bolezen, SB2 – sladkorna bolezen tipa 2.

Prvi avtor	Tip raziskave in trajanje opazovanja	Število preiskovancev	HbA_{1c} [%]	Pogostost [dogodki/bolnika/leto]	Odstotek bolnikov s hudo hipoglikemijo
Pramming	P, 1 teden	411	8,7	1,4	3
Macleod	R, 12 mesecev	600 (56 SB2)	10,7	1,6	29
Mühlhauser	P, 19 mesecev	669	8,0	0,21	15
ter Braak	R, 12 mesecev	195	7,8	1,5	41
Pedersen-Bjergaard	R, 24 mesecev	262	8,6	1,1	ni podatka
Pedersen-Bjergaard	P, 12 mesecev	171	8,4	1,1	39
Pedersen-Bjergaard	R, 12 mesecev	1076	8,6	1,3	37
Leckie	P, 12 mesecev	243 (27 SB2)	9,1	0,98	34
UK Hypoglycaemia Study Group	P, 9–12 mesecev	46 (SB < 5 let) 54 (SB > 5 let)	7,3 7,8	1,1 3,2	22 46

posledic na delovnem mestu (24). Število blagih hipoglikemij je med bolniki porazdeljeno asimetrično: nekateri na leto nimajo nobene, drugi pa več kot 200 (33).

Huda hipoglikemija

Definicija hude hipoglikemije v kliničnih raziskavah je praviloma poenotena. Pri tej obliki hipoglikemije je tudi manj verjetna pristranost spominjanja v retrospektivnih raziskavah (24). V vseh raziskavah, predstavljenih v tabeli 2, je bila hipoglikemija opredeljena kot huda, če je bila za okrevanje potrebna pomoč druge osebe. Iz pregleda v tabeli 2 so izključene intervencijske raziskave, raziskave, ki so proučevale podskupine bolnikov, npr. tiste z nezavedanjem hipoglikemije, in raziskave, v katerih so bili bolniki deležni intenzivne terapije ali izobraževanja.

Razpon pogostosti hudih hipoglikemij je ožji kot pri blagih hipoglikemijah. Izrazito nizek delež bolnikov s hudo hipoglikemijo v raziskavi Pramminga in sodelavcev je najverjetneje posledica kratkega obdobja opazovanja (27). V raziskavah, ki navajajo ta podatek, je porazdelitev števila hudih hipoglikemij asimetrična: večina bolnikov ne doživi nobene, manjši delež pa na leto doživi večje število hudih hipoglikemij.

KLINIČNA SLIKA HIPOGLIKEMIJE

Simptomi hipoglikemije so posledica aktivacije avtonomnega živčevja in zmanjšane presnove v nevronih osrednjega živčevja. Simptome zato delimo na avtonomne in nevroglukopenične (37). Avtonomni simptomi se pojavijo predvsem zaradi aktivacije simpatičnega in deloma parasimpatičnega sistema ter nadledvične žleze (12). Izraz adrenergični simptomi torej ni najbolj primeren, saj nekatere simptome posreduje acetilholin. Noradrenergično ali adrenergično posredovani simptomi so palpitacije, tremor in občutek mraza zaradi periferne vazokonstrikcije, znaki pa bledica, tahikardija, zvišan krvni tlak in midriaza. Holinergično posredovani znaki so znojenje, lakota in parestezije. Nevroglukopenični simptomi so občutek nemoči, utrujenosti, toplote, zmedenost, anksioznost, motnje koncentracije, čustvena labilnost in spremene

njeno vedenje. Huda in dolgotrajna hipoglikemija lahko povzroči izgubo zavesti, epileptične napade in žariščne nevrološke izpade (38).

Ker simptomi hipoglikemije niso specifični za to stanje, obstaja verjetnost, da jih bo bolnik prezrl ali pripisal drugim vzrokom. Simptomi hipoglikemije so idiosinkratični in se po svoji izraženosti ter kombinacijah razlikujejo od bolnika do bolnika (39). Velja pa, da se pri istem bolniku pojavlja ista kombinacija simptomov, zaradi česar je pomembno, da je nanje pozoren in jih zna pripisati hipoglikemiji. Noben od simptomov se ne pojavlja pri vseh bolnikih, so pa nekateri pogostejši od drugih (38). Na izrazitost fizičnih simptomov hipoglikemije lahko vplivajo različni dejavniki. Simptomi so pri krajši hipoglikemiji izrazitejši v stoječem kot v ležečem položaju (40). Pri enourni hipoglikemiji razlik v intenziteti simptomov med položajema ni bilo (41). Tudi kofein okrepi simptome hipoglikemije (42). Selektivni in neselektivni antagonisti adrenergičnih receptorjev beta sicer zavrejo nekatere izmed avtonomnih simptomov hipoglikemije, vendar to nima vpliva na sposobnost zaznavanja hipoglikemije (43).

ZAVEDANJE HIPOGLIKEMIJE

Zavedanje hipoglikemije temelji na bolnikovi zaznavi in prepoznavi simptomov hipoglikemije (44). Prepričanje, da so za zaznavanje hipoglikemije pomembnejši avtonomni simptomi, je zelo razširjeno (12, 45). Laboratorijske raziskave na zdravih prostovoljcih so namreč pokazale, da se avtonomni simptomi pojavijo pri 0,5 mmol/l višji koncentraciji glukoze kot nevroglukopenični in zato omogočajo zgodnejše prepoznavanje in ukrepanje ob hipoglikemiji (7). V življenjskih situacijah koncentracija glukoze v krvi pogosto pade prehitro, da bi razlika v zaporedju pojavljanja avtonomnih in nevroglukopeničnih simptomov lahko prišla do izraza. Kasnejše raziskave so pokazale, da so za zaznavanje hipoglikemije pri bolnikih avtonomni in nevroglukopenični simptomi enako pomembni (46, 47).

Kadar so simptomi nezadostni, da bi bolnika opozorili na nastajajočo hipoglikemijo, govorimo o zmanjšanem zavedanju hipoglikemije (angl. *impaired awareness of hypogly-*

caemia ali *hypoglycaemia unawareness*) (48). Ponavljajoče se epizode hipoglikemije povzročijo, da se avtonomni in nevrogljikopenični simptomi pojavijo šele pri nižji koncentraciji glukoze. Zato bolniki hipoglikemijo prepoznajo in se nanjo odzovejo šele pri koncentracijah glukoze, ki bi pri zdravem človeku že povzročile hude kognitivne motnje. Zmanjšano zavedanje hipoglikemije je prisotno pri 20–30% bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 1 (49).

Vzroki za ta pojav niso povsem raziskani. Prvi možen vzrok so adaptacijske spremembe v nevronih, ki zaznavajo koncentracijo glukoze v možganih. Te niso natančno opredeljene, vendar naj bi povečana aktivnost v dorzomedialnem talamusu, ki so jo opazili po dlje trajajoči predhodni hipoglikemiji, zavirala hormonski odziv na kasnejše epizode hipoglikemije (50). V ventromedialnem hipotalamusu podgan, ki so bile izpostavljene predhodnim epizodam hipoglikemije je bila izmerjena povišana koncentracija GABA, ki prav tako zavira hormonski odziv na hipoglikemijo (51). Pri bolnikih z zmanjšanim zavedanjem hipoglikemije so poleg nevroendokrinega odziva spremenjene tudi živčne poti, po katerih je posredovan integrirani vedenjski odziv na hipoglikemijo (52).

Drugi možen vzrok je povečan privzem glukoze v možgane med hipoglikemijo pri bolnikih z zmanjšanim zavedanjem (53). Tako lahko koncentracija glukoze v možganih ostane dovolj visoka, da omogoča normalno funkcijo, medtem ko opozorilni simptomi izostanejo.

Tretji možen vzrok je adaptacija možganov na pomanjkanje glukoze z uporabo alternativnih metabolnih goriv, kot so glikogen, laktat in ketoni. Glikogenske zaloge v možganih so sicer majhne in omejene na astrocite, vendar so raziskave *in vitro* pokazale, da zadoščajo za prehodno vzdrževanje normalnega delovanja nevronov (54, 55). Nekatere raziskave na ljudeh in podganah kažejo, da je vsebnost glikogena v možganih po eni epizodi hipoglikemije in kasnejši vzpostavitvi normoglikemije višja kot pred hipoglikemijo, kar bi lahko predstavljalo nadkompenzacijo za kasnejše epizode hipoglikemije (56). V drugi raziskavi pri podganah razlik v koncentraciji glikogena ni bilo, se je pa vsebnost glikogena in glukoze v možganih živali, ki so bile izpo-

stavljene več predhodnim epizodam hipoglikemije, hitreje povrnili k normalnim vrednostim kot pri živalih, ki so bile izpostavljene le eni predhodni epizodi hipoglikemije (57). Po nekaterih raziskavah je zmanjšano zavedanje hipoglikemije povezano s spremembami v delovanju hipotalamo-hipofizno-adrenalne osi in endogenega opioidnega sistema, vendar so rezultati na tem področju še nejasni (5). Zaradi klinične in najverjetneje tudi etiopatogenetske povezave med motnjami obrambnih mehanizmov in zmanjšanim zavedanjem hipoglikemije se je predvsem v ZDA za to stanje uveljavil izraz »s hipoglikemijo povezana avtonomna odpoved« (angl. *hypoglycaemia-associated autonomic failure*, HAAF) (58).

DEJAVNIKI TVEGANJA ZA NASTANEK HIPOGLIKEMIJE

Dejavniki tveganja za nastanek hipoglikemije so povezani s prebitkom insulina, ki so mu pridruženi oslabiljeni mehanizmi za obrambo pred hipoglikemijo (37). Prebitek insulina nastane, kadar je (37):

- odmerek insulina previsok, dan ob napačnem času ali je napačnega tipa,
- vnos glukoze zmanjšana, npr. po izpuščenem obroku ali čez noč,
- zmanjšana endogena proizvodnja glukoze, npr. po vnosu alkohola,
- povečana poraba glukoze, npr. med telesno aktivnostjo,
- občutljivost na insulin povečana, npr. po telesni aktivnosti, po izboljšanju urejenosti sladkorne bolezni, po izgubi telesne mase in/ali
- zmanjšana očistek insulina, npr. ob ledvični bolezni.

Ti »konvencionalni« dejavniki tveganja razložijo le majhen delež hudih hipoglikemij (59). Dodaten dejavnik tveganja za hipoglikemijo je intenzivirana insulinska terapija. V dveh večjih intervencijskih raziskavah je bilo tveganje za hudo hipoglikemijo pri bolnikih z intenzivirano terapijo približno trikrat večje kot pri bolnikih s konvencionalno terapijo (60, 61). V raziskavah, kjer so bili bolniki z intenzivirano terapijo deležni tudi poglobljenega izobraževanja, je bilo tveganje nižje (62–64).

Te ugotovitve niso nujno prenosljive v današnji klinično prakso, saj v času navedenih raziskav insulinski analogi še niso bili v uporabi. Zgoraj opisane motnje v obrambnih mehanizmih pred hipoglikemijo in zmanjšano zavedanje hipoglikemije povečajo tveganje za hudo hipoglikemijo od 6- do 25-krat (65–67). Iz tega tudi sledi, da je epizoda hude hipoglikemije dejavnik tveganja za ponovne dogodke (68). Med spanjem so oslabljeni obrambni mehanizmi pred hipoglikemijo, zmanjšano pa je tudi zavedanje le-te. V raziskavi *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT) se je 55 % hudih hipoglikemij zgodilo medtem, ko so bolniki spali (59). Tesna dejavnost zmanjša nevroendokrini odziv na hipoglikemijo, kar povišuje tveganje za pojav hude hipoglikemije (69). Alkohol inhibira glukoneogenezo in zato lahko neposredno vpliva na nastanek hipoglikemije (24). Bolniki, ki so zaužili alkohol, se slabše zavedajo svoje hipoglikemije in se nanjo niso zmožni pravilno in pravočasno odzvati (70). Tveganje za hudo hipoglikemijo je zelo povečano, saj bolnikovi bližnji razvijajoče se nevroglukopenične simptome zmotno pripišejo alkoholnemu opoju (24). Nezavedanje hipoglikemije poveča tveganje za hipoglikemijo. Strah pred hipoglikemijo je lahko eden od dodatnih razlogov za pogostejšo hipoglikemijo, ko bolniki pretirano korigirajo višje vrednosti glukoze, da bi se izognili poznim zapletom sladkorne bolezni.

POSLEDICE HIPOGLIKEMIJE

Srce in ožilje

Med epizodo hipoglikemije narasteta srčna frekvenca in sistolni tlak, diastolni tlak pa pade. Povečajo se tudi kontraktilnost, minutni volumen srca in srčno delo (71, 72). Tako spremenjeni hemodinamski parametri lahko povzročijo ishemijske srčne mišice pri bolnikih z boleznijo koronarnih arterij. Tovrstnih raziskav je malo, saj je njihova zasnova etično vprašljiva. Objavljeni podatki pa kažejo, da epizoda hipoglikemije lahko povzroči ishemijske srčne mišice, ki jo spremljajo značilne spremembe v EKG, ne pa tudi bolečina v prsnem košu (73, 74).

Epizoda hipoglikemije lahko povzroči tudi druge spremembe v EKG. Med epizodo

hipoglikemije se v primerjavi s stanjem evglkemije značilno podaljša interval QT, kar je dejavnik tveganja za razvoj ventrikularnih tahiaritmij (75, 76). To je tudi vodilna razloga za nastanek sindroma *dead-in-bed* (76). Ta sindrom opisuje nenadno smrt mladega bolnika s sladkorno boleznijo tipa 1 ponoči med spanjem (77). Bolniki so bili na predvečer dogodka povsem zdravi. Med obdukcijo anatomske lezije niso bile najdene, posmrtno dokazovanje hipoglikemije pa je težavno, zato so avtorji o prisotnosti predhodne epizode hipoglikemije skleпали na podlagi okoliščin. Ker so nočne hipoglikemije razmeroma pogoste, sindrom *dead-in-bed* pa redek, lahko domnevamo, da so vzročno vpleteni tudi drugi dejavniki, kot npr. s sladkorno boleznijo povzročene motnje v avtonomni inervaciji srca in dedna nagnjenost k podaljšanemu intervalu QT (78).

Hipoglikemija ima tudi neposreden vpliv na žilno steno. Sladkorni bolniki s pogostimi hipoglikemijami (več kot štiri epizode tedensko, več kot dve epizodi hude hipoglikemije v zadnjih dveh letih) imajo v primerjavi z bolniki z redkejšimi hipoglikemijami (manj kot dve epizodi tedensko, brez epizod hude hipoglikemije) značilno nižjo od endotelija odvisno razširitev arterije (79). Med epizodo hipoglikemije so bile izmerjene statistično značilno višje koncentracije nekaterih posrednikov vnetja, kot so: C-reaktivni protein (CRP), interleukini 1, 6 in 8 (IL-1, IL-6, IL-8) in tumorje nekrotizirajoči faktor alfa (TNF- α) (80). Poveča se tudi število limfocitov in nevtrofilcev, slednji se tudi aktivirajo (81). Tako nastalo vnetno stanje bi lahko delovalo aterogeno in zvišalo tveganje za srčno-žilne zaplete (82). Poviša se tudi koncentracija endotelina-1, močnega vazokonstriktorja, ki bi lahko imel vlogo v razvoju mikro- in makrovaskularnih zapletov (83, 84). Vse raziskave, navedene v tem odstavku, so bile kratkotrajne, zato o dolgoročni vlogi in kliničnem pomenu hipoglikemije pri endotelijski disfunkciji, vnetju in hemostazi še ni mogoče narediti zaključkov.

Vloga hipoglikemije pri nastanku mikrovaskularnih zapletov je nepojasnjena in deloma hipotetična. Kljub temu da intenzivirana insulinska terapija in z njo povezana izboljšana urejenost sladkorne bolezni zmanjšuje

verjetnost nastanka in napredovanja mikrovaskularnih zapletov, se je v več raziskavah že obstoječa diabetična retinopatija v prvih mesecih po uvedbi intenzivirane insulinske terapije poslabšala (25, 85). Možen vzrok je večja pogostnost hipoglikemije po uvedbi intenzivirane insulinske terapije. Prehodni hemodinamski učinki hipoglikemije verjetno ne morejo povzročiti mikrovaskularnih zapletov, lahko pa poslabšajo stanje v že prizadeti mikrocirkulaciji (81). Obstaja tudi hipoteza, da ima na pojav mikrovaskularnih zapletov nihanje koncentracije glukoze skozi čas (glikemična variabilnost) večji vpliv kot pa sama koncentracija glukoze. Kljub obetavnim rezultatom predkliničnih raziskav je klinični pomen te hipoteze še nejasen (86).

Hipoglikemija je pomemben zaplet pri bolnišnično zdravljenih bolnikih – tako v enotah intenzivne terapije kot izven njih. Ugotovitev, da je hipoglikemija pogostejša pri bolnikih s strožjim nadzorom glikemije, ni sporna. Intenzivirana insulinska terapija ni izboljšala izida bolnišnične obravnave, na umrljivost bolnikov pa ni vplivala, četudi se izsledki raziskav med seboj razlikujejo (87). Na podlagi rezultatov nedavnih raziskav je mogoče sklepati, da imata spontana in iatrogena hipoglikemija drugačen prognostični pomen. Pojav prve je povezan z višjo umrljivostjo in je posledica resnosti bolezni, zaradi katere je bil bolnik sprejet, medtem ko je druga povezana z antidiabetično terapijo in na umrljivost nima statistično pomembnega vpliva (88). To pa ne pomeni, da se pri bolnišničnih bolnikih ni treba izogibati hipoglikemiji, saj ima tudi druge, težje merljive, škodljive posledice. Nevarnost hipoglikemije je zato omejujoč dejavnik pri postavljanju ciljnih vrednosti glikemije pri bolnišničnih bolnikih.

Osrednje živčevje

Rezultati raziskav o vplivu ponavljajočih se epizod hipoglikemije na osrednje živčevje so različni (89). Pri vrednotenju tovrstnih raziskav je treba upoštevati nekatera dejstva. Večina raziskav je presečnih, kar je lahko vzrok za nekatere oblike pristranosti. Več raziskav zaradi metodoloških omejitev ni moglo ločiti med vplivom hipoglikemije in hiperglikemije na osrednje živčevje. Poleg tega ima

lahko dobra urejenost sladkorne bolezni, sicer ob večji pogostnosti hipoglikemije, na osrednje živčevje pozitiven vpliv in zato deloma prikrije negativen vpliv hipoglikemije. Posebno pri otrocih je pri interpretaciji razlik med tistimi s sladkorno boleznijo in njihovimi zdravimi vrstniki treba upoštevati možnost vpliva socialnih dejavnikov, kot je pogostejša odsotnost od pouka zaradi bolezni (90).

Metaanaliza osmih raziskav (ena prospektivna, sedem retrospektivnih) pri 1675 odraslih ni pokazala statistično značilnih razlik v kognitivnih sposobnostih med bolniki, ki so doživeli hudo hipoglikemijo, in tistimi, ki je niso doživeli. Kljub temu nekatere manjše raziskave pri bolnikih z napredovalimi mikrovaskularnimi zapleti kažejo, da imajo ponavljajoče se epizode hipoglikemije pri tej podskupini lahko večji negativen vpliv kot v neizbrani populaciji (91).

Vpliv ponavljajočih se epizod hipoglikemije na kognitivne sposobnosti je pri otrocih domnevno večji, saj se njihovi možgani še razvijajo (90). Metaanaliza devetih raziskav pri 900 otrocih je pokazala zanemarljivo slabše (do 0,21 standardnega odklona) kognitivne sposobnosti pri otrocih, ki so doživeli epizodo hipoglikemije s konvulzijami, v primerjavi z otroki, ki takšne epizode niso doživeli. Na področju vidnega spomina in učenja so imeli ti otroci celo nekoliko boljše rezultate (do 0,13 standardnega odklona) (92). Povprečno trajanje sladkorne bolezni v raziskavah, vključenih v metaanalizo, je bila 5,23 leta, zato je mogoče, da bi se pri dlje trajajoči sladkorni bolezni učinki ponavljajočih se epizod hipoglikemije bolj izrazili. Navedena metaanaliza zaradi metodoloških omejitev ni odgovorila na vprašanje, ali hipoglikemija s krči negativno vpliva na kognitivne sposobnosti otrok z zgodnejšim začetkom sladkorne bolezni. Študija iz leta 2008 pa je potrdila, da hipoglikemije, ki se pojavljajo pred petim letom starosti, poslabšujejo kognitivne sposobnosti otrok in vplivajo celo na strukturo možganov (93).

UKREPI PRI HIPOGLIKEMIJI

Ukrepi pri hipoglikemiji se razlikujejo glede na težo klinične slike (tabela 3).

Tabela 3. *Ukrepi pri hipoglikemiji. Hipoglikemija je opredeljena kot blaga, če jo bolnik prepozna in jo je sposoben prekiniti sam. Pri hudi hipoglikemiji je potrebna pomoč druge osebe (94).*

Ukrepi	
Blaga hipoglikemija	<ul style="list-style-type: none"> • Bolnik zaužije 15–20 g glukoze oz. katere koli hrane, ki jo vsebuje. Učinek pričakujemo v 15 min. • Zaradi kratkotrajnega učinka po 15 min ponovno izmerimo koncentracijo glukoze in po potrebi ponovimo ukrep. • Če v eni uri po hipoglikemiji ne sledi reden obrok, naj bolnik zaužije dodatnih 15–20 g glukoze.
Huda hipoglikemija	<ul style="list-style-type: none"> • Zdravstveno osebo infundira 20–50 % raztopine glukoze intravensko do zbitrivave zavesti oz. koncentracije glukoze 10 mmol/l. • Možna je tudi uporaba subkutane, intramuskularne ali intravenske injekcije 1 mg glukagona. Nujno ga uporabimo v primeru težav z intravenskim pristopom. • Kadar se bolnik kljub korekciji koncentracije glukoze v krvi ne ovede, iščemo druge vzroke motenj zavesti. • Takoj ko se ovede, naj bolnik zaužije manjši obrok, ki vsebuje veliko ogljikovih hidratov. Če v eni uri ne sledi reden obrok, naj zaužije dodaten obrok s 40 g ogljikovih hidratov. • Bolnikom z visokim tveganjem za hipoglikemijo predpišemo glukagon in o njegovi rabi poučimo osebo, ki ga bo bolniku injicirala. • Bolniku v nekaj tednih po hudi hipoglikemiji priporočimo manj stroge glikemične cilje.

NAČINI PREPREČEVANJA HIPOGLIKEMIJE PRI SLADKORNI BOLEZNI TIPA 1 V KLINIČNI PRAKSI

Pri delu z bolniki se je ob vsakem obisku treba dotakniti področja hipoglikemije na splošno in še podprto z analizo podatkov iz priročnega merilnika za glukozo. Merilnikom skušamo zaupati, čeprav je bila v nedavni študiji dokazana presenetljivo slaba točnost meritev v hipoglikemičnem območju (95).

Če bolnik pove, da ima probleme s hipoglikemijo, je treba najprej preveriti dejavnike tveganja za nastanek hipoglikemije, ki so bili opisani zgoraj. Nato pobliže pogledamo, katere insuline bolnik uporablja. Ločimo humane insuline in njihove analoge. Aminokislinsko zaporedje humanih insulinov je enako kot pri nativnem insulinu, ki ga izloča trebušna slinavka.

Analogi so humanim podobni (analogni), ne pa enaki, saj je aminokislinsko zaporedje v molekuli spremenjeno. Po svojih farmakokinetičnih in farmakodinamičnih lastnostih so, ob podkožnem injiciranju, veliko bolj podobni nativnemu človeškemu insulinu, izločenemu iz trebušne slinavke. Humani kratkodelujoči insulin, apliciran podkožno, namreč prične delovati šele pol ure po injiciranju, vrh delovanja je po eni do treh urah, konec pa po šestih urah, medtem ko insulin-

ski ultrakratkodelujoči analog prične delovati že 15 minut po injiciranju, vrh delovanja ima po pol ure do dveh urah, konec pa po največ štirih urah. Dolgodelujoča insulinska analoga, ki ju imamo trenutno na voljo, delujeta do 24 ur in nimata vrha delovanja, v nasprotju s srednjedolgo delujočim humanim insulinom, ki deluje do 18 ur in ima vrh delovanja po dveh do šestih urah (96). Odsotnost vrha delovanja pri dolgodelujočih analogih omogoča zmanjšano pojavnost nočne hipoglikemije. Terapija s kratko- in dolgodelujočimi insulinskimi analogi, ki jih bolnik zna uporabljati v skladu z njihovimi farmakodinamičnimi lastnostmi, torej vodi v manjšo pojavnost hipoglikemij kot pri humanih insulinih, ki so v devetdesetih letih prejšnjega stoletja predstavljali zlati standard insulinske terapije. Odzivnost telesa s kontraregulacijo je pri analogih identična humanim insulinom (97). Srednjedolgo delujoči humani insulin ima tudi nepredvidljivo absorpcijo iz podkožja, kar je prispevalo k višji incidenci hipoglikemij in posledično razvoju nezavedanja hipoglikemije (98, 99). Pred izumom dolgodelujočih insulinskih analogov je bilo noč z minimalno pojavnostjo hipoglikemije mogoče zagotoviti le z insulinsko črpalko, lahko tudi s priklopom le-te zgolj v nočnem času (100).

Poleg vrste insulina je sam način aplikacije insulina (insulinska shema) pomemben dejavnik, ki dodatno vpliva na pojavnost hipo-

glikemije. Poznamo konvencionalno insulinsko shemo z aplikacijo insulina dva- do trikrat dnevno, ki se je pri zdravljenju ljudi s sladkorno boleznijo tipa 1 uporabljala do sredine osemdesetih let prejšnjega stoletja, sedaj pa le pri ljudeh s sladkorno boleznijo tipa 2 na insulinski terapiji. Intenzivirana insulinska terapija/shema (IIT) pomeni, da si bolnik aplicira kratko/ultrakratkodelujoči insulin pred obroki, srednjedolgo-/dolgodelujoči insulin pa pred spanjem ali dodatno še zjutraj (96). Najbolj fiziološko pa je zdravljenje z insulinsko črpalko.

Pri uporabi insulinske črpalke in tudi pri IIT se je uveljavil princip funkcionalne insulinske terapije (FIT) (101). Ta pristop skuša natančno posnemati fiziološko delovanje trebušne slinavke pri zdravem človeku, kjer se nenehno izloča manjša količina insulina za bazalne potrebe ter hitro in kratkotrajno izloča dodaten insulin ob obroku (prandialni insulin). Pri bolniku tako sprva določimo bazalno potrebo po insulinu, tj. osnovno količino insulina, ki je razporejena prek 24 ur v spremenljivih, človeku lastnih urnih odmerkih, in ni v povezavi s hrano. Opredeljujejo jo telesna teža, trenutni odmerki insulina in trenutna urejenost sladkorne bolezni. Idealni odmerek bazalnega insulina je tisti, ki ohranja stabilno raven glukoze, ne da bi bolnik potreboval dodatni insulin ali hrano. Bazalno potrebo po insulinu v okviru intenzivirane insulinske terapije z mehanskimi injektorji krijemo s srednje dolgo delujočim insulinom ali z dolgodelujočim insulinskim analogom, ki ga praviloma injiciramo zvečer pred spanjem, v določenih primerih poleg večernega še dodatno zjutraj.

Če bolnik uporablja insulinsko črpalko, je edini uporabljeni insulin ultrakratkodelujoči, ki ga črpalka mehansko infundira v bolnikovo podkožje v pogostih manjših odmerkih, kar posledično zagotavlja kontinuirano infuzijo želenega odmerka insulina (101). Prednost insulinske črpalke je v tem, da višino bazalnega odmerka lahko nastavimo tako po količini kot tudi po intervalih (najmanjši je 30 minut), znotraj katerih se odmerki spreminjajo. Ko je bazalni odmerek insulina opredeljen, posameznike naučimo, da si znajo samostojno izračunati in nato v praksi preizkusiti svoje insulinsko/ogljikohidratno razmerje.

To je masa ogljikovih hidratov v gramih, ki jo »pokrije« ena enota prandialnega insulina. Razmerje se razlikuje od posameznika do posameznika. Kot prandialni insulin uporabljamo ultrakratkodelujoči insulin, ki si ga bolnik injicira z mehanskim injektorjem ali pa si aplicira bolus s pomočjo insulinske črpalke. V pogovornem jeziku z bolniki tej veččini rečemo kar »štetje ogljikovih hidratov«. Kdor ga obvlada, razume, kdaj je razlog za hipoglikemijo neustrezen odmerek bazalnega insulina ali pa neustrezno pokritje obroka, tako da je nadaljnje hipoglikemije lažje preprečevati (101). Poleg »čistih« bazalnih in prandialnih insulinov poznamo še t. i. dvofazni insulin, ki vsebuje prandialno in bazalno insulinsko komponento v različnih stalnih razmerjih. Sposobnost prilagajanja odmerka pri slednjih ni dovolj »prožna«, zato se ti insulini pri zdravljenju ljudi s sladkorno boleznijo tipa 1 praviloma ne uporabljajo (96).

V metaanalizi je Pickup s sodelavcem obravnaval 22 študij in pokazal, da je pri zdravljenju s črpalko hudih hipoglikemij bistveno manj kot pri zdravljenju z IIT (102). V tej metaanalizi so prevladoval študije, kjer so bili bolniki zdravljeni s humanimi insulini, tako da izidi niso povsem prevedljivi v sedanjo klinično prakso.

Določen napredek v zdravljenju je prineslo neprekinjeno merjenje glukoze s senzorjem v podkožju, ki ga bolniki uporabljajo skupaj z insulinsko črpalko. V študiji Bergensstala in sodelavcev so tako zdravljenje otrok in odraslih primerjali z IIT in v obeh skupinah bolnikov uporabljali insulinske analoge (103). Pojavnost hude hipoglikemije je bila sicer enaka v obeh skupinah bolnikov, vendar so v skupini s črpalko in senzorjem (uvredena postopno: najprej črpalka in čez dva tedna senzor) ne glede na starost dosegli statistično značilno boljše urejenost glikemije, čemur ni botroval porast v številu hudih in ostalih hipoglikemij, ampak le bolj stabilna glikemija. Ker je v študijah manjšega obsega in trajanja pojavnost hudih hipoglikemij majhna, je pri oceni uspešnosti različnih načinov zdravljenja potrebna določena mera kritičnosti (103, 104). Tudi točnost podkožnih senzorjev je trenutno slabša, kot bi si želeli, saj so meritve v 21 % netočne, če jih primerjamo z meritvami glukoze v plazmi, obenem pa gre

tudi za fiziološki zamik v ravni glikemije med krvjo in podkožjem (105). Če jih oseba vsakodnevno uporablja, podkožni senzori kljub vsemu pomenijo pomemben tehnološki napredek, predvsem pa so nujen sestavni del t. i. zaprte zanke (106). Sistem zaprte zanke omogoča avtomatsko odmerjanje insulina glede na potrebe posameznika in tako pripomore k izogibanju hipoglikemiji kot hiperglikemiji. Trenutno je v splošni uporabi možna avtomatska zaustavitev dovajanja insulina v primeru hipoglikemije, ki že zmanjša pojavnost nočnih hipoglikemij, vendar to še ni prava zaprta zanka, ker se mora bolnik sam odločiti, kdaj bo črpalko ponovno aktiviral (107). Prav v zadnjem času so zelo obetavni rezultati nočne zaprte zanke s pomočjo algoritma *MD-Logic Artificial Pancreas* (MDLAP). V natančno nadzorovanih okoliščinah so tak algoritem primerjali s sistemom za zaustavitev črpalke ob hipoglikemiji in ugotovili, da je bila pri uporabi algoritma zaprte zanke pojavnost nočnih hipoglikemij manjša, bile pa so tudi pomembno krajše (108).

V klinični praksi kljub moderni tehnologiji opazamo, da problem hipoglikemije še ni povsem rešen. Zakaj? Tehnologija je le eden od dejavnikov zdravljenja, ostali so v domeni psihe in socialnega okolja bolnika. Slednjega se strokovnjaki s področja hipoglikemije vedno bolj zavedajo in iščejo načine, kako bi bolnikom olajšali soočanje s hipoglikemijo. Hipoglikemija in strah pred hipoglikemijo vplivata na slabšo urejenost sladkorne bolezni in kakovost življenja, saj hipoglikemija lahko povzroča slabše razpoloženje, konflik-

te v domačem in delovnem okolju ter pri dnevnih aktivnostih, od katerih lahko nekatere vodijo celo v smrtno nevaren zaplet, npr. pri vožnji avtomobila (109). Kako lahko bolnikom pomagamo? Pomembna je strukturirana edukacija in reedukacija o hipoglikemiji, ki so je deležni prav vsi ljudje s sladkorno boleznijo tipa 1. Vključuje poglobljeno ozaveščanje o tem, kako in zakaj hipoglikemija nastane, na kakšne načine se lahko kaže in kako jo je moč preprečiti.

Eden od pomembnih mejnikov edukacije v Sloveniji je bila uvedba FIT, kot je bilo opisano zgoraj (101). Poznamo še trening zavedanja lastnih znakov hipoglikemije, ki jih bolnik lahko uporabi kot ključ za prepoznavanje in posledično uspešno preprečevanje hipoglikemije (110, 111). Še posebej je to znanje pomembno v sklopu reedukacije o hipoglikemiji, saj se pri posamezniku hipoglikemija z leti spreminja. Kljub vsem strategijam za spoprijemanje s hipoglikemijo, ki jih lahko raziskujemo skupaj z našimi bolniki, ostaja še veliko nedorečenega, saj po statistikah vedno ostaja nekaj bolnikov, za katere je hipoglikemija še vedno uganka.

ZAKLJUČEK

Poleg razmeroma hitrega razvoja v smeri zaprte zanke se v moderni diabetologiji zavedamo, da bomo hipoglikemiji slednjič prišli do živega le z integriranjem znanja medicine in izkušenj s področja motivacijske psihologije – ali enostavno rečeno: ne pozabimo pazljivo prisluhniti bolnikovi zgodbi.

LITERATURA

1. Seaquist ER, Anderson J, Childs B, et al. Hypoglycemia and diabetes: a report of a workgroup of the American Diabetes Association and the Endocrine Society. *Diabetes Care*. 2013; 36 (5): 1384–95.
2. Swinnen SG, Mullins P, Miller M, et al. Changing the glucose cut-off values that define hypoglycaemia has a major effect on reported frequencies of hypoglycaemia. *Diabetologia*. 2009; 52 (1): 38–41.
3. Frier BM. Defining hypoglycaemia: what level has clinical relevance? *Diabetologia*. 2009; 52 (1): 31–4.
4. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus [internet]. European Medicines Agency; 2012 [citirano 2013 Apr 30]. Dosegljivo na: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129256.pdf
5. Tesfaye N, Seaquist ER. Neuroendocrine responses to hypoglycemia. *Ann N Y Acad Sci*. 2010; 1212: 12–28.
6. Amiel SA, Sherwin RS, Simonson DC, et al. Effect of intensive insulin therapy on glycemic thresholds for counterregulatory hormone release. *Diabetes*. 1988; 37 (7): 901–7.

7. Mitrakou A, Ryan C, Veneman T, et al. Hierarchy of glycemic thresholds for counterregulatory hormone secretion, symptoms, and cerebral dysfunction. *Am J Physiol.* 1991; 260 (1 Pt 1): E67-E74.
8. Rizza R, Cryer P, Gerich J. Role of glucagon, catecholamines, and growth hormone in human glucose counterregulation. Effects of somatostatin and combined alpha- and beta-adrenergic blockade on plasma glucose recovery and glucose flux rates after insulin induced hypoglycemia. *J Clin Invest.* 1979; 64 (1): 62-71.
9. De Feo P, Perriello G, Torlone E, et al. Contribution of cortisol to glucose counterregulation in humans. *Am J Physiol.* 1989; 257 (1 Pt 1): E35-E42.
10. De Feo P, Perriello G, Torlone E, et al. Demonstration of a role for growth hormone in glucose counterregulation. *Am J Physiol.* 1989; 256 (6 Pt 1): E835-43.
11. Moore MC, Connolly CC, Cherrington AD. Autoregulation of hepatic glucose production. *Eur J Endocrinol.* 1998; 138 (3): 240-8.
12. Towler DA, Havlin CE, Craft S, et al. Mechanism of awareness of hypoglycemia: perception of neurogenic (predominantly cholinergic) rather than neuroglycopenic symptoms. *Diabetes.* 1993; 42 (12): 1791-8.
13. McCrimmon RJ, Sherwin RS. Hypoglycemia in type 1 diabetes. *Diabetes.* 2010; 59 (10): 2333-9.
14. Routh VH. Glucose-sensing neurons: are they physiologically relevant? *Physiol Behav.* 2002; 76 (3): 403-13.
15. McCrimmon R. The mechanisms that underlie glucose sensing during hypoglycaemia in diabetes. *Diabet Med.* 2008; 25 (5): 513-22.
16. Gerich JE, Langlois M, Noacco C, et al. Lack of glucagon response to hypoglycemia in diabetes: evidence for an intrinsic pancreatic alpha cell defect. *Science.* 1973; 182 (4108): 171-3.
17. Asplin CM, Paquette TL, Palmer JP. In vivo inhibition of glucagon secretion by paracrine beta cell activity in man. *J Clin Invest.* 1981; 68 (1): 314-8.
18. Maruyama H, Hisatomi A, Orci L, et al. Insulin within islets is a physiologic glucagon release inhibitor. *J Clin Invest.* 1984; 74 (6): 2296-9.
19. Paranjape SA, Chan O, Zhu W, et al. Influence of insulin in the ventromedial hypothalamus on pancreatic glucagon secretion in vivo. *Diabetes.* 2010; 59 (6): 1521-7.
20. Bolli G, de Feo P, Compagnucci P, et al. Abnormal glucose counterregulation in insulin-dependent diabetes mellitus. Interaction of anti-insulin antibodies and impaired glucagon and epinephrine secretion. *Diabetes.* 1983; 32 (2): 134-41.
21. Borg MA, Borg WP, Tamborlane WV, et al. Chronic hypoglycemia and diabetes impair counterregulation induced by localized 2-deoxy-glucose perfusion of the ventromedial hypothalamus in rats. *Diabetes.* 1999; 48 (3): 584-7.
22. Bottini P, Boschetti E, Pampanelli S, et al. Contribution of autonomic neuropathy to reduced plasma adrenaline responses to hypoglycemia in IDDM: evidence for a nonselective defect. *Diabetes.* 1997; 46 (5): 814-23.
23. Cryer PE, Binder C, Bolli GB, et al. Hypoglycemia in IDDM. *Diabetes.* 1989; 38 (9): 1193-9.
24. Strachan M. Frequency, causes and risk factors for hypoglycaemia in type 1 diabetes. In: Frier BM, Fisher M, eds. *Hypoglycaemia in clinical diabetes.* 2nd ed. Chichester: John Wiley & Sons; 2007. p. 49-81.
25. The Diabetes Control and Complications Trial Study 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 (14): 977-86.
26. Janssen MM, Snoek FJ, de Jongh RT, et al. Biological and behavioural determinants of the frequency of mild, biochemical hypoglycaemia in patients with type 1 diabetes on multiple insulin injection therapy. *Diabetes Metab Res Rev.* 2000; 16 (3): 157-63.
27. Pramming S, Thorsteinsson B, Bendtsen I, et al. Symptomatic hypoglycaemia in 411 type 1 diabetic patients. *Diabet Med.* 1991; 8 (3): 217-22.
28. Pedersen-Bjergaard U, Agerholm-Larsen B, Pramming S, et al. Activity of angiotensin-converting enzyme and risk of severe hypoglycaemia in type 1 diabetes mellitus. *Lancet.* 2001; 357 (9264): 1248-53.
29. Pedersen-Bjergaard U, Agerholm-Larsen B, Pramming S, et al. Prediction of severe hypoglycaemia by angiotensin-converting enzyme activity and genotype in type 1 diabetes. *Diabetologia.* 2003; 46 (1): 89-96.
30. Pedersen-Bjergaard U, Pramming S, Heller SR, et al. Severe hypoglycaemia in 1076 adult patients with type 1 diabetes: influence of risk markers and selection. *Diabetes Metab Res Rev.* 2004; 20 (6): 479-86.
31. Donnelly LA, Morris AD, Frier BM, et al. Frequency and predictors of hypoglycaemia in Type 1 and insulin-treated Type 2 diabetes: a population-based study. *Diabet Med.* 2005; 22 (6): 749-55.
32. Leckie AM, Graham MK, Grant JB, et al. Frequency, severity, and morbidity of hypoglycemia occurring in the workplace in people with insulin-treated diabetes. *Diabetes Care.* 2005; 28 (6): 1333-8.
33. UK Hypoglycaemia Study Group. Risk of hypoglycaemia in types 1 and 2 diabetes: effects of treatment modalities and their duration. *Diabetologia.* 2007; 50 (6): 1140-7.
34. MacLeod KM, Hepburn DA, Frier BM. Frequency and morbidity of severe hypoglycaemia in insulin-treated diabetic patients. *Diabet Med.* 1993; 10 (3): 238-45.
35. Mühlhauser I, Overmann H, Bender R, et al. Risk factors of severe hypoglycaemia in adult patients with type 1 diabetes - a prospective population based study. *Diabetologia.* 1998; 41 (11): 1274-82.

36. ter Braak EW, Appelman AM, van de Laak M, et al. Clinical characteristics of type 1 diabetic patients with and without severe hypoglycemia. *Diabetes Care*. 2000; 23(10): 1467-71.
37. Cryer PE, Davis SN, Shamon H. Hypoglycemia in diabetes. *Diabetes Care*. 2003; 26 (6): 1902-12.
38. McAulay V, Deary IJ, Frier BM. Symptoms of hypoglycaemia in people with diabetes. *Diabet Med*. 2001; 18 (9): 690-705.
39. Cox D, Gonder-Frederick L, Pohl S, et al. Reliability of symptom-blood glucose relationships among insulin-dependent adult diabetics. *Psychosom Med*. 1983; 45 (4): 357-60.
40. Hirsch IB, Heller SR, Cryer PE. Increased symptoms of hypoglycaemia in the standing position in insulin-dependent diabetes mellitus. *Clin Sci (Lond)*. 1991; 80 (6): 583-6.
41. Maggs DG, MacDonald IA. Physiological and symptomatic responses to postural change in non-diabetic subjects during hypoglycaemia. *Clin Sci (Lond)*. 1994; 87 (2): 193-9.
42. Debrah K, Sherwin RS, Murphy J, et al. Effect of caffeine on recognition of and physiological responses to hypoglycaemia in insulin-dependent diabetes. *Lancet*. 1996; 347 (8993): 19-24.
43. Kerr D, MacDonald IA, Heller SR, et al. Beta-adrenoceptor blockade and hypoglycaemia. A randomised, double-blind, placebo controlled comparison of metoprolol CR, atenolol and propranolol LA in normal subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 1990; 29 (6): 685-93.
44. Frier BM. Impaired Awareness of Hypoglycaemia. In: Frier BM, Fisher M, eds. *Hypoglycaemia in clinical diabetes*. 2nd ed. Chichester: John Wiley & Sons; 2007. p. 141-70.
45. Cox DJ, Gonder-Frederick L, Anderson R, et al. Professionals' beliefs about useful symptoms of hypoglycemia. *Diabetes Care*. 1994; 17 (7): 776-7.
46. Hepburn DA, Deary IJ, Frier BM. Classification of symptoms of hypoglycaemia in insulin-treated diabetic patients using factor analysis: relationship to hypoglycaemia unawareness. *Diabet Med*. 1992; 9 (1): 70-5.
47. Cox DJ, Gonder-Frederick L, Antoun B, et al. Perceived symptoms in the recognition of hypoglycemia. *Diabetes Care*. 1993; 16 (2): 519-27.
48. Graveling AJ, Frier BM. Impaired awareness of hypoglycaemia: a review. *Diabetes Metab*. 2010; 36 Suppl 3: S64-74.
49. Geddes J, Schopman JE, Zammit NN, et al. Prevalence of impaired awareness of hypoglycaemia in adults with type 1 diabetes. *Diabet Med*. 2008; 25 (4): 501-4.
50. Arbelaez AM, Powers WJ, Videen TO, et al. Attenuation of counterregulatory responses to recurrent hypoglycemia by active thalamic inhibition: a mechanism for hypoglycemia-associated autonomic failure. *Diabetes*. 2008; 57 (2): 470-5.
51. Sherwin RS. Bringing light to the dark side of insulin: a journey across the blood-brain barrier. *Diabetes*. 2008; 57 (9): 2259-68.
52. Dunn JT, Cranston I, Marsden PK, et al. Attenuation of amygdala and frontal cortical responses to low blood glucose concentration in asymptomatic hypoglycemia in type 1 diabetes: a new player in hypoglycemia unawareness? *Diabetes*. 2007; 56 (11): 2766-73.
53. Criego AB, Tkac I, Kumar A, et al. Brain glucose concentrations in patients with type 1 diabetes and hypoglycemia unawareness. *J Neurosci Res*. 2005; 79 (1-2): 42-7.
54. Swanson RA, Choi DW. Glial glycogen stores affect neuronal survival during glucose deprivation in vitro. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1993; 13 (1): 162-9.
55. Brown AM, Tekkök SB, Ransom BR. Glycogen regulation and functional role in mouse white matter. *J Physiol*. 2003; 549 (Pt 2): 501-12.
56. Oz G, Kumar A, Rao JP, et al. Human brain glycogen metabolism during and after hypoglycemia. *Diabetes*. 2009; 58 (9): 1978-85.
57. Herzog RI, Chan O, Yu S, et al. Effect of acute and recurrent hypoglycemia on changes in brain glycogen concentration. *Endocrinology*. 2008; 149 (4): 1499-504.
58. Cryer PE. Diverse causes of hypoglycemia-associated autonomic failure in diabetes. *N Engl J Med*. 2004; 350 (22): 2272-9.
59. The DCCT Research Group. Epidemiology of severe hypoglycemia in the diabetes control and complications trial. *Am J Med*. 1991; 90 (4): 450-9.
60. Reichard P, Pihl M. Mortality and treatment side-effects during long-term intensified conventional insulin treatment in the Stockholm Diabetes Intervention Study. *Diabetes*. 1994; 43 (2): 313-7.
61. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Hypoglycemia in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes*. 1997; 46 (2): 271-86.
62. Pampanelli S, Fanelli C, Lalli C, 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 (6): 677-86.
63. Bott S, Bott U, Berger M, et al. Intensified insulin therapy and the risk of severe hypoglycaemia. *Diabetologia*. 1997; 40 (8): 926-32.

64. Mühlhauser I, Bruckner I, Berger M, et al. Evaluation of an intensified insulin treatment and teaching programme as routine management of type 1 (insulin-dependent) diabetes. The Bucharest-Düsseldorf Study. *Diabetologia*. 1987; 30 (9): 681-90
65. 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 (9): 485-91.
66. Gold AE, MacLeod KM, Frier BM. Frequency of severe hypoglycemia in patients with type I diabetes with impaired awareness of hypoglycemia. *Diabetes Care*. 1994; 17 (7): 697-703.
67. Clarke WC, Cox DJ, Gonder-Frederick LA, et al. Reduced awareness of hypoglycemia in adults with IDDM. A prospective study of hypoglycemic frequency and associated symptoms. *Diabetes Care*. 1995; 18 (4): 517-22.
68. Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group. Factors predictive of severe hypoglycemia in type 1 diabetes: analysis from the Juvenile Diabetes Research Foundation continuous glucose monitoring randomized control trial dataset. *Diabetes Care*. 2011; 34 (3): 586-90.
69. Galassetti P, Mann S, Tate D, et al. Effects of antecedent prolonged exercise on subsequent counterregulatory responses to hypoglycemia. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2001; 280 (6): E908-17.
70. Kerr D, Macdonald IA, Heller SR, et al. Alcohol causes hypoglycaemic unawareness in healthy volunteers and patients with type 1 (insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia*. 1990; 33 (4): 216-21.
71. Fisher BM, Gillen G, Dargie HJ, et al. The effects of insulin-induced hypoglycaemia on cardiovascular function in normal man: studies using radionuclide ventriculography. *Diabetologia*. 1987; 30 (11): 841-5.
72. Russell RR 3rd, Chyun D, Song S, et al. Cardiac responses to insulin-induced hypoglycemia in nondiabetic and intensively treated type 1 diabetic patients. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2001; 281 (5): E1029-36.
73. Nesto RW, Phillips RT, Kett KG, et al. Angina and exertional myocardial ischemia in diabetic and nondiabetic patients: assessment by exercise thallium scintigraphy. *Ann Intern Med*. 1988; 108 (2): 170-5.
74. Pladziewicz DS, Nesto RW. Hypoglycemia-induced silent myocardial ischemia. *Am J Cardiol*. 1989; 63 (20): 1531-2.
75. Marques JL, George E, Peacey SR, et al. Altered ventricular repolarization during hypoglycaemia in patients with diabetes. *Diabet Med*. 1997; 14 (8): 648-54.
76. Gill GV, Woodward A, Casson IF, et al. Cardiac arrhythmia and nocturnal hypoglycaemia in type 1 diabetes - the «dead in bed» syndrome revisited. *Diabetologia*. 2009; 52 (1): 42-5.
77. Tattersall RB, Gill GV. Unexplained deaths of type 1 diabetic patients. *Diabet Med*. 1991; 8 (1): 49-58.
78. Tu E, Twigg SM, Semsarian C. Sudden death in type 1 diabetes: the mystery of the «dead in bed» syndrome. *Int J Cardiol*. 2010; 138 (1): 91-3.
79. Giménez M, Gilabert R, Monteagudo J, et al. Repeated episodes of hypoglycemia as a potential aggravating factor for preclinical atherosclerosis in subjects with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2011; 34 (1): 198-203.
80. Gogitidze Joy N, Hedrington MS, Briscoe VJ, et al. Effects of acute hypoglycemia on inflammatory and pro-atherothrombotic biomarkers in individuals with type 1 diabetes and healthy individuals. *Diabetes Care*. 2010; 33 (7): 1529-35.
81. Wright RJ, Frier BM. Vascular disease and diabetes: is hypoglycaemia an aggravating factor? *Diabetes Metab Res Rev*. 2008; 24 (5): 353-63.
82. Desouza CV, Bolli GB, Fonseca V. Hypoglycemia, diabetes, and cardiovascular events. *Diabetes Care*. 2010; 33 (6): 1389-94.
83. Wright RJ, Macleod KM, Perros P, et al. Plasma endothelin response to acute hypoglycaemia in adults with type 1 diabetes. *Diabet Med*. 2007; 24 (9): 1039-42.
84. Macrae IM, Robinson MJ, Graham DI, et al. Endothelin-1-induced reductions in cerebral blood flow: dose dependency, time course, and neuropathological consequences. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1993; 13 (2): 276-84.
85. Dahl-Jørgensen K, Brinchmann-Hansen O, Hanssen KF, et al. Rapid tightening of blood glucose control leads to transient deterioration of retinopathy in insulin dependent diabetes mellitus: the Oslo study. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1985; 290 (6471): 811-5.
86. Ceriello A, Kilpatrick ES. Glycemic variability: both sides of the story. *Diabetes Care*. 2013; 36 Suppl 2: S272-5.
87. Kansagara D, Fu R, Freeman M, et al. Intensive insulin therapy in hospitalized patients: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2011; 154 (4): 268-82.
88. Carey M, Boucai L, Zonszein J. Impact of hypoglycemia in hospitalized patients. *Curr Diab Rep*. 2013; 13 (1): 107-13.
89. McNay EC, Cotero VE. Mini-review: Impact of recurrent hypoglycemia on cognitive and brain function. *Physiol Behav*. 2010; 100 (3): 234-8.
90. Perros P, Deary I. Long-term effects of hypoglycaemia on cognitive function and the brain in diabetes. In: Frier BM, Fisher M, eds. *Hypoglycaemia in clinical diabetes*. 2nd ed. Chichester: John Wiley & Sons; 2007. p. 285-308.
91. Brands AM, Biessels GJ, de Haan EH, et al. The effects of type 1 diabetes on cognitive performance: a meta-analysis. *Diabetes Care*. 2005; 28 (3): 726-35.
92. Gaudieri PA, Chen R, Greer TF, et al. Cognitive function in children with type 1 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care*. 2008; 31 (9): 1892-7.

93. Perantie DC, Lim A, Wu J, et al. Effects of prior hypoglycemia and hyperglycemia on cognition in children with type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes*. 2008; 9 (2): 87–95.
94. Medvešček M. Hipoglikemija. In: Medvešček M, Mrevlje F eds. Slovenske smernice za klinično obravnavo sladkorne bolezni tipa 2 pri odraslih osebah. Ljubljana: Diabetološko združenje Slovenije; 2011. p. 60–67.
95. Freckmann G, Schmid C, Baumstark A, et al. System accuracy evaluation of 43 blood glucose monitoring systems for self-monitoring of blood glucose according to DIN EN ISO 15197. *J Diabetes Sci Technol*. 2012; 6 (5): 1060–75.
96. Mrevlje F. Sladkorna bolezen tipa 2: priročnik za zdravnike. Ljubljana: Slovensko osteološko društvo; 2009.
97. Hirsch IB. Insulin analogues. *N Engl J Med*. 2005; 352 (2): 174–83.
98. Lauritzen T, Pramming S, Gale EA, et al. Absorption of isophane (NPH) insulin and its clinical implications. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1982; 285 (6336): 159–62.
99. Bilo H, Heine R, Sikkenk A, et al. Absorption kinetics and action profiles of intermediate acting human insulins. *Diabetes Res*. 1987; 4 (1): 39–43.
100. Kanc K, Janssen MM, Keulen ET, 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 (3): 322–9.
101. Battelino T, Janež A. Insulinska črpalka. Radovljica: Didakta; 2007.
102. Pickup JC, Sutton AJ. Severe hypoglycaemia and glycaemic control in type 1 diabetes: meta-analysis of multiple daily insulin injections compared with continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabet Med*. 2008; 25 (7): 765–74.
103. Richard B, Bergenstal RM, William T, et al. Effectiveness of sensor-augmented insulin-pump therapy in type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2010; 363 (4): 311–20.
104. Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group. Continuous glucose monitoring and intensive treatment of type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2008; 359 (14): 1464–76.
105. Hermanides J, Nørgaard K, Bruttomesso D, et al. Sensor-augmented pump therapy lowers HbA(1c) in suboptimally controlled type 1 diabetes; a randomized controlled trial. *Diabet Med*. 2011; 28 (10): 1158–67.
106. Phillip M, Danne T, Shalitin S, et al. Use of continuous glucose monitoring in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2012; 13 (3): 215–28.
107. Choudhary P, Shin J, Wang Y, et al. Insulin pump therapy with automated insulin suspension in response to hypoglycemia: reduction in nocturnal hypoglycemia for those at greatest risk. *Diabetes Care*. 2011; 34 (9): 2023–5.
108. Phillip M, Battelino T, Atlas E, et al. Nocturnal glucose control with an artificial pancreas at a diabetes camp. *N Engl J Med*. 2013; 368 (9): 824–33.
109. Cox DJ, Irvine A, Gonder-Frederick L, et al. Fear of hypoglycemia: quantification, validation, and utilization. *Diabetes Care*. 1987; 10 (5): 617–21.
110. Cox DJ, Gonder-Frederick L, Polonsky W, et al. Blood glucose awareness training (BGAT-2): long-term benefits. *Diabetes Care*. 2001; 24 (4): 637–42.
111. Smith CB, Choudhary P, Pernet A, et al. Hypoglycemia unawareness is associated with reduced adherence to therapeutic decisions in patients with type 1 diabetes: evidence from a clinical audit. *Diabetes Care*. 2009; 32 (7): 1196–8.

Prispelo 17. 6. 2013