



Ipoglicemia: fisiopatologia e clinica

Francesca Porcellati, Paola Lucidi, Anna Marinelli Andreoli,
Geremia B. Bolli, Carmine G. Fanelli

Dipartimento di Medicina, Sezione di Endocrinologia e Metabolismo, Università di Perugia

INTRODUZIONE

L'ipoglicemia è la complicanza più comune e di gran lunga la più temuta dai pazienti in terapia con insulina e sulfoniluree. L'ipoglicemia è praticamente assente con altri trattamenti (insulino sensibilizzanti, incretine, gliflozine). L'ipoglicemia è responsabile di una significativa compromissione dell'attività intellettuale e fisica e, se prolungata e/o grave, può determinare una neuroglicopenia così marcata da poter causare convulsioni, coma, danni neurologici permanenti e, infine, morte. Anche nei casi di ipoglicemia lieve (trattata e risolta dal paziente), la disfunzione cognitiva dura diverse decine di minuti dopo il recupero della normoglicemia. Pertanto, i pazienti che desiderano guidare una macchina o utilizzare macchinari, dovrebbero astenersi dal farlo per almeno una o due ore dopo l'episodio di ipoglicemia. L'ipoglicemia aumenta il rischio di eventi cardiovascolari (1-2), di demenza (3), di fratture (4) e la mortalità (5). Riduce anche la qualità della vita (6-7), genera paura rispetto al trattamento anti-iperglicemizzante (8) e, di conseguenza, costituisce un limite al raggiungimento di un buon controllo glicemico. Direttamente e indirettamente, l'ipoglicemia aumenta la spesa del diabete (9). La prevenzione del rischio di ipoglicemia è quindi un obiettivo importante che pazienti e diabetologi devono perseguire costantemente nel corso della terapia, soprattutto se intensiva. Ne consegue che oggi la definizione di un buon

controllo glicemico o di un controllo glicemico ottimizzato non significa solo raggiungere e mantenere una glicemia quasi normale con emoglobina glicata <7,0%, ma anche minimizzare il rischio di ipoglicemia. Di conseguenza, gli operatori sanitari dovrebbero tenere a mente non solo l'importanza complessiva del livello di emoglobina glicata raggiunta da un determinato trattamento, ma anche il rischio ipoglicemico che tale terapia può comportare per quel determinato individuo con diabete.

FAD ECM "il Diabete"

Questa rassegna fa parte di un percorso di **formazione a distanza** accreditato a livello nazionale e disponibile gratuitamente nell'aula virtuale della SID (www.fad.siditalia.it).

Per partecipare al corso occorre:

1. Leggere la rassegna (disponibile anche on-line)
2. Registrarsi all'aula e iscriversi al corso "il Diabete"
3. Rispondere on-line al quiz di verifica e compilare il questionario di valutazione dell'evento FAD.

Una volta eseguito con successo il test di valutazione e compilato il questionario di valutazione dell'evento, sarà cura della Segreteria ECM della SID far pervenire l'attestato ECM del corso ai diretti interessati nei tempi e nelle modalità stabiliti dalla regolamentazione vigente.

Per ulteriori informazioni: www.fad.siditalia.it

DIMENSIONE DEL PROBLEMA NEL DIABETE MELLITO DI TIPO 1 (DMT1)

L'ipoglicemia lieve, se ricorrente, ha implicazioni cliniche rilevanti. Infatti, l'ipoglicemia ricorrente lieve, moderata in poco tempo induce inconsapevolezza dell'ipoglicemia e altera la contro-regolazione glucidica. Questo a sua volta predispone i pazienti a ipoglicemia grave. Il numero di episodi lievi di ipoglicemia risulta indubbiamente sottostimato dai pazienti. La drammaticità dell'ipoglicemia grave (la necessità di assistenza da parte di una terza parte e/o la necessità di ospedalizzazione) rendono ragione di un facile richiamo dai pazienti o dai loro familiari. Di contro gli episodi di ipoglicemia lieve, spesso notturni e generalmente trattati dal paziente stesso possono essere facilmente dimenticati. La frequenza di ipoglicemia lieve può essere stimata in circa 0,7-2 episodi/paziente a settimana (10-11).

Nel DCCT, la frequenza di ipoglicemia grave, aumentava di ~ 3 volte nel braccio in terapia insulinica intensiva rispetto a quello in trattamento convenzionale (~0,6 vs ~0,2 episodi/anno paziente (12). In uno studio osservazionale eseguito da parte del gruppo di studio dell'ipoglicemia nel Regno Unito, il tasso di ipoglicemia grave variava da 1,1 a 3,2 episodi/anno-paziente in base alla durata del trattamento con insulina (<15 anni e >15 anni, rispettivamente) (10). Questo dato, risulta sostanzialmente più alto di quanto riportato nello studio DCCT (12), indicando come i tassi di ipoglicemia sono spesso più elevati nelle popolazioni non selezionate rispetto a quelle reclutate negli studi clinici in cui, quasi sempre, le persone con fattori di rischio per ipoglicemia grave rappresentano fattori di esclusione.

In uno studio retrospettivo multicentrico osservazionale italiano l'incidenza di ipoglicemia grave è stata di 0,49 episodi/anno paziente (13). Il rischio relativo di ipoglicemia risultava più alto nei pazienti con precedenti episodi di ipoglicemia grave (3,71; 2,28-6,04), neuropatia (4,16; 2,14-8,05), lunga durata (>20 anni, 2,96; 1,60-5,45), e politerapia (1,24; 1,13-1,36).

Attualmente, l'incidenza dell'ipoglicemia è ridotta grazie all'uso di analoghi dell'insulina (rispetto all'era DCCT in cui era disponibile solo l'insulina umana sia prandiale che ritardo, quest'ultima NPH), pompe per insulina e implementazione di un'educazione strutturata. Le riduzioni sono dell'ordine del 15-75% nelle persone con perdita

dei sintomi che di solito sperimentano la maggior parte degli episodi di ipoglicemia grave. Le riduzioni degli eventi ipoglicemici per queste persone sono accompagnate da un miglioramento della sintomatologia dell'ipoglicemia, nel senso di un recupero dei sintomi che vengono percepiti prima e per un calo più modesto della glicemia (14).

DIABETE MELLITO DI TIPO 2 (DMT2)

Nella letteratura internazionale, il numero di eventi di ipoglicemia grave varia da 0 a 0,73 episodi per paziente-anno (15) con notevole differenza tra gli studi. Per esempio, lo studio di Kumamoto, che ha valutato pazienti di tipo 2 non obesi trattati con insulina, non ha riportato episodi di ipoglicemia grave in otto anni di osservazioni (16). In altri studi, come quello del gruppo VA CSDM (17) e lo UKPDS (18), la frequenza dell'ipoglicemia grave risulta molto più bassa di quella riportata nello studio DCCT. Uno studio da parte del gruppo di studio dell'ipoglicemia nel Regno Unito ha trovato una frequenza di ipoglicemia grave pari a 0,7 episodi e 0,1 episodi per paziente/anno in terapia insulinica >5 anni e <2 anni, rispettivamente (10). Nello studio italiano Hypos-1 il rischio di ipoglicemia grave era di 0,09 eventi per 100 paziente/anno (variando da 0,04 paziente/anno eventi per la terapia con farmaci orali non secretagoghi a 0,29 paziente/anno eventi per la terapia insulinica basal-bolus), mentre il rischio di ipoglicemia sintomatica risultava pari a 9,3 eventi per paziente/anno (19). La frequenza di ipoglicemia aumenta con la durata di malattia e la conseguente progressione del deficit di secrezione endogena di insulina, a cui si può associare una compromissione della controregolazione glucidica analogamente a quanto osservato nel diabete di tipo 1 (20-21). Il fisiologico processo d'invecchiamento, l'eventuale presenza di comorbilità, la polifarmacoterapia, così come l'intensificazione del controllo glicemico e l'utilizzo di insulina e sulfoniluree, aumentano il rischio di ipoglicemia (19).

DEFINIZIONE DI IPOGLICEMIA

L'ipoglicemia nelle persone con diabete include tutti gli episodi caratterizzati da valori glicemici bassi al punto tale da esporre l'individuo a un potenziale danno (22-23). L'ipoglicemia nel diabete è classificata in cinque distinte

Tabella 1 ◆ Classificazione dell'ipoglicemia. Adattato da (22), (23), (31)

Classificazione dell'ipoglicemia nel diabete da parte delle American Diabetes Association e Endocrine Society
Ipoglicemia grave. Un evento che richiede assistenza da parte di un'altra persona al fine di somministrare carboidrati, glucagone o attuare altre azioni correttive. La glicemia può non essere disponibile nel corso dell'evento, ma il recupero dello stato di coscienza attribuibile al ripristino della normoglicemia è considerato una evidenza sufficiente per stabilire che l'evento stesso sia stato indotto dall'ipoglicemia
Ipoglicemia documentata. Un evento durante il quale i sintomi tipici dell'ipoglicemia sono associati alla misurazione di una glicemia ≤ 70 mg/dL ($\leq 3,9$ mmol/L)
Ipoglicemia asintomatica. Un evento senza i tipici sintomi dell'ipoglicemia ma con una glicemia documentata ≤ 70 mg/dL ($\leq 3,9$ mmol/L)
Ipoglicemia probabile sintomatica. Un evento durante il quale i tipici sintomi fanno sospettare una glicemia ≤ 70 mg/dL ($\leq 3,9$ mmol/L), che però non è possibile determinare in quel momento
Ipoglicemia relativa (o pseudo ipoglicemia). Un evento durante il quale una persona con diabete riferisce i sintomi tipici dell'ipoglicemia e li interpreta come indicativi di ipoglicemia ma che sono associati un valore di glicemia > 70 mg/dL ($> 3,9$ mmol/L)
The Joint Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes
Una glicemia di 54 mg/dL (3,0 mmol/L) è sufficientemente bassa da indicare una condizione di ipoglicemia pericolosa, clinicamente significativa

categorie: 1) ipoglicemia grave); 2) ipoglicemia sintomatica documentata; 3) ipoglicemia asintomatica; 4) probabile ipoglicemia sintomatica; 5) pseudo-ipoglicemia (22-23) (Tab. 1).

L'individuazione di un valore puntuale che definisca l'ipoglicemia non è semplice perché le soglie glicemiche per la generazione dei sintomi dell'ipoglicemia (e della controregolazione glucidica) sono influenzate dai livelli glicemici medi prevalenti, dei giorni/settimane precedenti che, qualora influenzati da ipoglicemie ricorrenti, si spostano a valori sensibilmente più bassi (24-27). Tuttavia, ai fini della prevenzione degli episodi di ipoglicemia grave e della sindrome da ridotta percezione dei sintomi all'ipoglicemia, è stato definito come ipoglicemia un valore di glicemia il cui livello dovrebbe allarmare il soggetto e spingerlo a ricontrizzare a breve la glicemia e, eventualmente, correggere con l'assunzione di carboidrati (22). Questo valore di glicemia, rilevato all'automonitoraggio glicemico (sangue capillare) o in corso di monitoraggio sottocutaneo in continuo del glucosio è stato stabilito a ≤ 70 mg/dL ($\leq 3,9$ mmol/l) è valido anche per la definizione di ipoglicemia nei bambini (28) ed è stato accettato dalle principali agenzie regolatorie come FDA (29) e EMA (30). Più recentemente, è stato proposto che un valore di 54 mg/dl (3,0 mmol/l) rilevato all'automonitoraggio glicemico

(sangue capillare) o in corso di monitoraggio sottocutaneo in continuo del glucosio (per almeno 20 minuti) o in seguito a determinazione su plasma, identifichi una ipoglicemia clinicamente importante, che dovrebbe essere riportata negli studi clinici nei quali siano impiegati farmaci per il trattamento del diabete. Ciò consentirebbe di catturare episodi ipoglicemici di maggiore rilevanza clinica e di confrontare più adeguatamente l'efficacia degli interventi terapeutici nel ridurre tali eventi negli studi clinici (31) (Tab. 1). Infine, del tutto recente è la proposta di espandere la classificazione della definizione di ipoglicemia grave a tutte quelle condizioni in cui la glicemia risulti < 50 mg/dl (2,8 mmol/l) (32) senza la richiesta di assistenza da parte di terzi (requisito necessario attualmente per la definizione di ipoglicemia grave) che, nel caso in cui dovesse essere recepita dalle società scientifiche e enti regolatori, costituirebbe un secondo criterio di definizione di ipoglicemia grave.

CERVELLO COME ORGANO SENSORE DEL GLUCOSIO E GENERATORE DELLE RISPOSTE NEUROENDOCRINE ALL'IPOGLICEMIA

Il glucosio rappresenta il substrato energetico obbligato per il metabolismo cerebrale, però il cervello non è in gra-

do di produrlo e possiede riserve minime di glicogeno tali da sostenere la funzione cerebrale solo per pochi minuti. Pertanto, è richiesto un continuo apporto di glucosio dalla circolazione arteriosa.

Il passaggio del glucosio circolante nelle cellule cerebrali è un processo insulino-indipendente che richiede la presenza di proteine di trasporto che facilitano la diffusione trans-membrana del glucosio con il risultato di stabilire una relazione lineare tra le concentrazioni di glucosio nel plasma e i livelli di glucosio cerebrali (33). Recentemente, questa relazione è stata documentata anche nell'ambito dei valori ipoglicemici nei soggetti sani e in soggetti con diabete di tipo 1 (34). Estrapolando questa relazione lineare al di sotto dei livelli plasmatici di circa 45 mg/dl (2,5 mmol/L), il glucosio cerebrale si avvicina a zero a un livello glicemico di circa 21 mg/dl (1,2 mmol/L) (34). Il primo trasportatore del glucosio in questo processo è il GLUT1 (isoforma 55-kDa), localizzato in microvasi della barriera emato-encefalica. Trasporta il glucosio dal lume capillare all'interstizio cerebrale. Una volta che il glucosio raggiunge l'interstizio, viene trasportato nei neuroni e nelle cellule gliali tramite i trasportatori GLUT3 e GLUT1 (45-kDa) (35). L'espressione di GLUT1 nell'endotelio dei microvasi può essere regolata, in parte, dalla glicemia media prevalente. In effetti, il trasporto e l'utilizzo del glucosio cerebrale e l'espressione di GLUT1 (isoforma 55-kDa) sono stati trovati essere aumentati in ratti cronicamente ipoglicemici (36).

Il cervello è considerato il centro principale per il rilevamento dell'ipoglicemia (37-40), anche se è stato documentato come cellule sensori del glucosio (glucosenensori) si trovino anche nella periferia, es. vena porta (41). I sensori di glucosio si trovano in molte aree del cervello, tuttavia, l'ipotalamo, in particolare l'ipotalamo ventromediale (IVM), sembra costituire il centro glucosensore principale nel nostro organismo (42).

L'induzione di ipoglicemia sistemica durante la prevenzione della glucopenia nel IVM, mediante infusione di glucosio intra-carotide, sopprime il rilascio di ormoni controregolatori di circa 85% (43). Nel IVM, dove appunto ci sono i neuroni "sensori" del glucosio (42, 44), si riconoscono due sottotipi di neuroni definiti come neuroni eccitati dal glucosio (GE) e inibiti dal glucosio (GI), le cui attività sono aumentate (aumento della depolarizzazione ed aumento della loro frequenza di scarica) e ridotte, rispettivamente, da un aumento del glucosio extracellu-

lare (45). I neuroni GE richiedono i canali del K⁺ sensibili all'ATP (K_{ATP}) per rilevare il glucosio (46), in maniera simile alla cellula-β pancreatici, e attivare la controregolazione glucidica (47-49). (Per una revisione dettagliata delle tecniche di neuroimaging funzionale e metabolica e del metabolismo cerebrale durante l'ipoglicemia, vedi bibliografia [50]).

RISPOSTE NEUROENDOCRINE ALL'IPOGLICEMIA

Il mantenimento della concentrazione plasmatica di glucosio oltre una determinata soglia, sotto la quale si determina neuroglicopenia, è cruciale per la funzione cerebrale (e per la sopravvivenza dell'organismo intero). Diversi meccanismi cooperano per prevenire l'ipoglicemia negli esseri umani, specialmente in condizioni avverse, come il digiuno prolungato, l'insufficienza di organi vitali (rene, cuore, fegato) o dopo la somministrazione di farmaci che riducono la glicemia. Questi meccanismi protettivi includono, in primo luogo, l'attivazione di ormoni controregolatori (51-52), in secondo luogo la generazione di sintomi specifici (53), infine una risposta comportamentale, verosimilmente mediata dall'attivazione dei neuroni oreossigeni NPY/AGRP nel nucleo arcuato dell'ipotalamo, che promuove l'assunzione di cibo (54). Queste risposte fisiologiche sono sequenziali e configurano la gerarchia della contro-regolazione (55) (Fig. 1). Gli studi di fisiologia in soggetti non diabetici dimostrano che il primo meccanismo di difesa dall'ipoglicemia è la soppressione della secrezione endogena di insulina che limita l'iperinsulinemia portale e l'ipoglicemia limitando la soppressione della produzione epatica di glucosio. Questo rende più efficienti gli effetti degli ormoni controregolatori. Il secondo meccanismo è un'aumentata secrezione di ormoni controregolatori, anche se ormoni distinti possono essere importanti in momenti diversi (fase precoce e/o tardiva) e coinvolgere diversi meccanismi (aumento della produzione di glucosio, soppressione dell'utilizzo del glucosio, o entrambi) (56). Una maggiore disponibilità di substrati (ad esempio acidi grassi) può inoltre contribuire alla controregolazione dell'ipoglicemia (57). Il terzo meccanismo è l'attivazione di risposte comportamentali volte alla correzione dell'ipoglicemia mediante l'ingestione di carboidrati. La generazione e la percezione dei sintomi dell'ipoglicemia sono passag-

Figura 1 ◆ Risposte neuroendocrine all'ipoglicemia e relative soglie glicemiche di attivazione

Risposte fisiologiche di difesa all'ipoglicemia

• Attivazione della controregolazione

(\downarrow insulina, \uparrow glucagone, \uparrow adrenalina, \uparrow GH, \uparrow Cortisolo)

• Generazione di sintomi

Autonomici

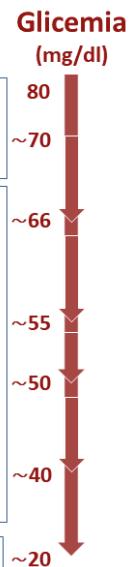
Neuroglicopenici

• Iniziale alterazione delle funzioni cognitive

• Deterioramento delle funzioni cognitive

• Sopore

• Coma, convulsioni



gi fondamentali in questo terzo meccanismo difensivo all'ipoglicemia.

I sintomi dell'ipoglicemia sono classificati come autonomi (ansia, palpitazioni, tremore mediate dalle catecolamine, e fame, sudorazione, parestesie mediate dall'acetylcolina) (53) e neuroglicopenici (vertigini, parestesie, visione offuscata, difficoltà di concentrazione, astenia). Fra questi due estremi, si collocano una varietà di segni e sintomi, dai disturbi visivi alla sonnolenza, confusione, disturbi comportamentali, incapacità a svolgere compiti semplici, incoordinamento motorio, parola rallentata, fame, deficit neurologici focali (diplopia, emiparesi). Le convulsioni sono più frequenti in età pediatrica che adulta. Sintomi aspecifici, cioè non specificamente attribuibili all'attivazione autonomica e/o alla neuroglicopenia, sono l'astenia, la cefalea, secchezza delle fauci, nausea e vomito. I sintomi autonomi sono in gran parte il risultato dell'attivazione neurale simpatica, piuttosto che della midollare del surrene (58).

Gli ormoni controregolatori (glucagone, adrenalina, cortisolo, ormone della crescita) vengono rilasciati a una soglia di glicemia (arteriosa) di circa 65 mg/dL (~3,5 mmol/l), i sintomi (sia autonomi che neuroglicopenici) compaiono solo dopo quando la glicemia diminuisce a circa 54-50 mg/dL (~3,0-2,8 mmol/l) e la funzione cognitiva

si deteriora a concentrazioni di glicemia di ~ 52-45 mg/dL (~2,9-2,5 mmol/l) (55, 59) (Fig. 1). Tuttavia, come sopra menzionato, queste soglie di glucosio non sono fisse ma piuttosto dinamiche e influenzate dalla glicemia antecedente prevalente in modo tale che le soglie di glucosio si spostino verso il basso (cioè a concentrazioni di glucosio plasmatico più basse) dopo una recente ipoglicemia di poche ore prima, o ricorrente (per esempio giornaliera, nei pazienti con DMT1) o cronica (come nei pazienti con insulinoma) (60-63, 25, 64, 27, 24, 26). In questi casi, le risposte all'ipoglicemia richiedono che la glicemia raggiunga livelli più bassi del valore soglia fisiologico. Ciò aumenta il rischio di ipoglicemia grave perché la disfunzione cognitiva insorge prima che il paziente abbia sintomi e corregga l'ipoglicemia assumendo carboidrati (65).

L'importanza clinica di questa osservazione deriva dal fatto che i pazienti possono o meno sperimentare sintomi di ipoglicemia, a seconda del loro recente controllo antecedente della glicemia. Ad esempio, se i pazienti hanno avuto episodi ricorrenti di ipoglicemia, è probabile che non siano in grado di riconoscere l'ipoglicemia (inconsapevolezza dell'ipoglicemia) o che ne siano consapevoli a una concentrazione plasmatica di glucosio inferiore a quella usuale (54-50 mg/dL). D'altra parte, le persone con diabete scarsamente controllato, hanno soglie per queste

risposte spostate verso l'alto a livelli di glucosio più alti del normale (66).

Le modificazioni neurocognitive associate all'ipoglicemia interessano soprattutto processi quali l'attenzione, sia selettiva che sostenuta, la coordinazione visuo-motoria, i tempi di reazione, la flessibilità mentale e aspetti della memoria a breve termine.

Una considerazione pratica che non può essere ignorata, sulla base dei risultati di questi studi, è che nelle persone anziane l'ipoglicemia può sfuggire alla diagnosi. Infatti, l'ipoglicemia può non essere rilevata perché può presentarsi con sintomi aspecifici come vertigini, disturbi visivi o instabilità (80) o, a causa del precoce deterioramento neurologico e cognitivo, con segni di disfunzione cerebrovascolare, neurologica o cognitiva.

FISIOPATOLOGIA DELL'IPOGLICEMIA

L'iperinsulinemia terapeutica, assoluta o relativa, a seguito di insulina esogena durante la terapia insulinica o dopo terapia con farmaci secretagoghi è la causa scatenante dell'ipoglicemia nel diabete. Tuttavia, quando persone con T1DM e soggetti non diabetici sono esposti sperimentalmente a una iperinsulinemia di pari livello, l'ipoglicemia è più grave e prolungata nel primo gruppo (67).

Chiaramente, i meccanismi di difesa contro l'ipoglicemia sono compromessi nel T1DM (51). Il difetto più comune è la ridotta risposta del glucagone all'ipoglicemia (51). Anche negli adolescenti con DMT1 di recente insorgenza, la risposta di glucagone all'ipoglicemia risulta attenuata entro il primo anno di malattia, mentre non lo è la risposta di adrenalina (68).

La perdita di risposta del glucagone all'ipoglicemia nelle persone con diabete di tipo 1 sembra essere un difetto della cellula- α pancreatica selettivo per l'ipoglicemia. In effetti, la risposta ad altri stimoli diversi dalla glicemia come gli aminoacidi, all'arginina e all'alanina è ampiamente mantenuta (69). Quindi la cellula- α pancreatica sintetizza e secerne glucagone (per esempio anche in modo esagerato durante depravazione insulinica nel DMT1, contribuendo alla chetoacidosi) ma perde la sua vitale funzione fisiologica di rispondere all'ipoglicemia. Attualmente, il/i meccanismo/i che sottendono alla secrezione difettosa di glucagone in risposta all'ipoglicemia nelle persone con DMT1 non è/sono noto/i. In queste

condizioni, è la risposta dell'ormone adrenalina, che assume fondamentale importanza per la prevenzione e/o correzione dell'ipoglicemia (51). Tuttavia, molte persone con DMT1 soffrono anche di una risposta ridotta di adrenalina, specialmente dopo ipoglicemia ricorrente (70), e/o in presenza di durata di malattia superiore a 10-20 anni (60). I difetti combinati dell'assenza della secrezione di glucagone e la ridotta risposta di adrenalina nel contesto di iperinsulinemia terapeutica configurano la sindrome clinica della controllazione glucidica difettosa che rappresenta un forte fattore predittivo di episodi di ipoglicemica grave durante terapia insulinica intensiva (71-72).

L'ipoglicemia nel DMT2 è meno frequente rispetto al DMT1 a causa della resistenza all'insulina e di una controllazione efficace, almeno nelle persone con una breve durata del diabete. Con l'aumentare della durata e il progressivo deterioramento della funzione delle cellule- β pancreatiche, la risposta di glucagone all'ipoglicemia può risultare deficitaria in modo simile al DMT1 (73, 10). Pertanto, l'ipoglicemia occorre anche nel DMT2, specialmente se il trattamento è diretto al raggiungimento degli obiettivi della terapia intensiva con insulina e/o sulfonilurea (74-76). Inoltre, l'ipoglicemia antecedente riduce le risposte autonomiche e sintomatiche alla successiva ipoglicemia anche nel DMT2 allo stesso modo del DMT1 (73).

Le persone anziane hanno maggiori probabilità di sviluppare ipoglicemia iatrogena rispetto ai non anziani (77). Una ragione è che gli anziani sani presentano una ridotta risposta di glucagone, adrenalina e una ridotta intensità dei sintomi autonomi all'ipoglicemia rispetto ai soggetti più giovani (78). L'intervallo glicemico che normalmente esiste tra percezione soggettiva dell'ipoglicemia e l'insorgenza della disfunzione cognitiva (allungamento dei tempi di reazione) è sostanzialmente perso nei più anziani (60-70 anni) rispetto ai giovani (22-26 anni) (79). Di conseguenza, nei pazienti più anziani, durante la caduta della glicemia, la disfunzione cognitiva può presentarsi quasi simultaneamente alla percezione soggettiva dei sintomi di allarme autonomici dell'ipoglicemia, con il rischio di compromettere o ritardare una risposta appropriata di tipo comportamentale difensiva quale quella di assumere dei carboidrati.

Negli anziani con diabete di tipo 2 in terapia insulinica, è stato osservato che l'espressione e la percezione dei sin-

tomi ipoglicemici sono diversi da quelli osservati nei soggetti diabetici più giovani (80). La disfunzione cognitiva (prolungamento dei tempi di reazione) tendeva ad essere maggiore nelle persone con diabete di tipo 2 con età >65 anni (77). È interessante notare che, non solo l'ipoglicemia causa disfunzione cognitive, ma una grave disfunzione cognitiva raddoppia il rischio di ipoglicemia grave (81). A tale riguardo, un fattore aggiuntivo che interferisce con il riconoscimento e il trattamento dell'ipoglicemia nelle persone anziane affette da diabete è che il danno cognitivo generalizzato si verifica più frequentemente negli anziani. In uno studio, le persone con diabete di tipo 2 trattate con insulina, di età pari o superiore a 75 anni, erano generalmente in grado di gestire il diabete con insulina correttamente e di identificare le misure da adottare in caso di ipoglicemia (assunzione di spuntini o bevande zuccherate), sebbene un sottogruppo di individui con compromissione cognitiva, che rappresentava circa un quarto del gruppo totale, mostrava difficoltà maggiore nell'intervento correttivo ed era peraltro incline ad intensificare il trattamento (82).

INCONSAPEVOLEZZA DELL'IPOGLICEMIA O SINDROME DELLA PERDITA DEI SINTOMI ALL'IPOGLICEMIA (HYPOGLYCAEMIA UNAWARENESS)

Si stima che nel 17-36% delle persone con diabete di tipo 1 la capacità di avvertire i sintomi di allarme dell'ipoglicemia sia compromessa con il risultato di percepire i sintomi in maniera attenuata o di non percepirla affatto. Generalmente, questo fenomeno tende ad aumentare con la durata del diabete (12, 83-85). Nel diabete di tipo 2, circa il 6-8% delle persone sviluppa questa condizione, essendo più frequente nei soggetti in terapia intensiva (86-87). Una alterata capacità di avvertire i sintomi di allarme dell'ipoglicemia nelle persone con diabete è in gran parte il risultato di episodi di ipoglicemie antecedenti e ricorrenti che attenua la risposta autonomica all'ipoglicemia e, con questa, anche i sintomi.

La mancata capacità di avvertire i sintomi di allarme dell'ipoglicemia impedisce al paziente di correggere l'ipoglicemia all'esordio prima della comparsa della neuroglicopenia e dell'ipoglicemia grave. Infatti, questa condizione, se presente, espone il soggetto a un rischio stimato di ipoglicemia grave iatrogena aumentato di cir-

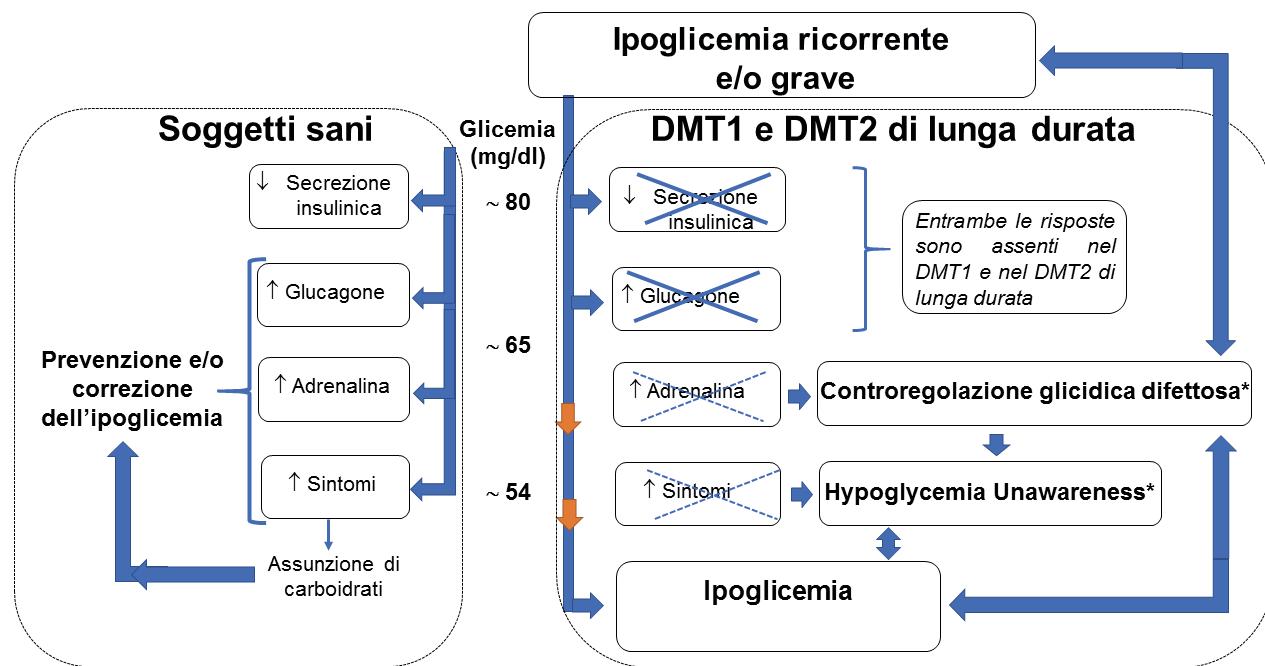
ca 6 volte nel diabete di tipo 1 (88, 84) e di 9 volte nel diabete di tipo 2 (86).

SINDROME DI CRYER (IPOGLICEMIA ASSOCIATA A DEFICIT DEL SISTEMA AUTONOMICO – HAAF)

Studi sperimentali in soggetti volontari sani hanno dimostrato che due episodi di ipoglicemia insulinica moderata e di breve durata (~ 50 mg/dl, ~2.7 mmol/l per 90 minuti, un episodio al mattino, l'altro nel pomeriggio) (24), o un singolo episodio di ipoglicemia notturna (63, 25), attenuano le risposte ormonali (compresa la risposta di adrenalina) e dei sintomi all'ipoglicemia insulinica indotta il giorno successivo. Osservazioni simili sono state condotte nel DMT1 (64) e nel DMT2 con lunga durata di malattia (73).

Ulteriori ricerche hanno stabilito che la prevenzione meticolosa dell'ipoglicemia nelle persone con diabete di tipo 1 con breve durata di malattia e che soffrono di ipoglicemie ricorrenti è seguita da un rapido recupero dei sintomi (sia autonomici che neuroglicopenici) e delle risposte controregolatorie (in particolare adrenalina, meno glucagone) (70). Risultati simili sul recupero dei sintomi sono stati successivamente confermati in persone con una durata più lunga del diabete (60, 89-90). Sulla base di queste osservazioni, Cryer ha proposto il concetto di ipoglicemia associata a un deficit del sistema autonomico (*Hypoglycemia-Associated Autonomic Failure – HAAF*) nel diabete, ipotizzando che l'ipoglicemia antecedente sia la causa primaria sia della controregolazione glicidica difettosa sia della inconsapevolezza dell'ipoglicemia, instaurando un circolo vizioso in cui l'ipoglicemia antecedente può favorire il verificarsi di una successiva ipoglicemia (24, 91-92, 15, 20). Infatti, l'ipoglicemia ricorrente che si verifica inevitabilmente nel corso della terapia insulinica per effetto sia dell'iperinsulinemia iatrogena, dovuta alla non fisiologica sostituzione dell'insulina (nel sottocute invece che a livello portale) e della controregolazione glucidica difettosa, causa una riduzione ulteriore della secrezione di adrenalina e la condizione di inconsapevolezza dell'ipoglicemia. Sia la risposta attenuata di adrenalina che l'inconsapevolezza dell'ipoglicemia, a loro volta, favoriscono l'ipoglicemia ricorrente (Fig. 2).

Figura 2 ◆ Risposte degli ormoni controregolatori e dei sintomi all’ipoglicemia insulinica e relative soglie glicemiche nei soggetti non diabetici (pannello di sinistra) e nei soggetti con diabete mellito di tipo 1 (DMT1) e con diabete mellito di tipo 2 (DMT2) con lunga durata di malattia (pannello di destra). *L’associazione della controregolazione glicidica difettosa e della inconsapevolezza dell’ipoglicemia (hypoglycemia unawareness) configura la sindrome di Cryer (HAAF)



L’ipoglicemia associata al deficit del sistema autonomo è in gran parte un disturbo ampiamente funzionale distinto dalla classica neuropatia diabetica autonomica (26). È interessante notare che l’ipoglicemia antecedente compromette anche il controllo autonomo della funzione cardiovascolare (92). Oltre all’ipoglicemia antecedente, HAAF, oggi nota anche come “sindrome di Cryer” (93) si associa anche all’attività fisica e al sonno (94-95). Infatti, l’attività fisica determina una attenuazione della risposta autonomica nelle ore successive, con rischio di ipoglicemia spesso durante la notte, mentre durante il sonno l’attivazione del sistema autonomico in risposta all’ipoglicemia è attenuata con minore probabilità di risveglio del soggetto.

I meccanismi alla base della HAAF hanno polarizzato l’interesse di molte ricerche, anche se non sono stati ancora definiti. Per quanto riguarda gli elementi essenziali della HAAF, cioè la controregolazione glicidica difettosa e l’inconsapevolezza dell’ipoglicemia, le evidenze sono a supporto di ipotesi che includono un aumento della captazione cerebrale di glucosio, un possibile ruolo di un

mediatore sistematico come il cortisolo (l’aumento della concentrazione di cortisolo durante ipoglicemia antecedente sarebbe responsabile di una risposta autonomica attenuata durante una ipoglicemia successiva, una sorta di adattamento allo stress antecedente), una ridotta sensibilità beta-adrenergica (96), alterazioni dei meccanismi glucosensori ipotalamici e, infine, l’attivazione di una rete di aree cerebrali in cui durante l’ipoglicemia aumenta l’attività sinaptica e che potrebbe coinvolgere aree cerebrali interconnesse che comprendono la corteccia prefrontale mediale, la corteccia laterale prefrontale orbitale, il talamo e il globo pallido (91, 97-98). Per esempio, utilizzando la PET è stato dimostrato in persone con diabete di tipo 1, con e senza inconsapevolezza dell’ipoglicemia e deficit della controregolazione, che l’ipoglicemia moderata (47 mg/dl, 2,6 mmol/l) si associa a una diversa captazione cerebrale regionale del [(18F)]-fluorodesosiglucosio (FDG). In particolare, i soggetti con inconsapevolezza dell’ipoglicemia presentavano una captazione di FDG attenuata nell’amigdala e nella corteccia occipitale (99). Considerando che l’amigdala è notoriamente l’area

cerebrale coinvolta nella acquisizione ed espressione della paura e promuove la messa in atto di comportamenti di reazione al pericolo o a situazioni minacciose (l'ipoglicemia è una situazione minacciosa) attivando la risposta autonomica e endocrina allo stress, gli autori interpretano la ridotta attivazione dell'amigdala in soggetti con inconsapevolezza dell'ipoglicemia come la premessa meccanicistica per una ridotta attivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene e diminuita risposta controregolatoria all'ipoglicemia in questo gruppo (99).

ASPETTI CLINICI DELL'IPOGLICEMIA

Oltre a causare HAAF, che ne rappresenta una importante complicanza, l'ipoglicemia, in relazione alla gravità, durata e frequenza (acuta vs ricorrente) e presenza di comorbilità, può causare importanti e pericolose conseguenze, di natura psicologica, neurologica, cognitiva e cardiovascolare (23). Le conseguenze psicologiche a breve termine possono essere ansia, irritabilità e/o imbarazzo, mentre a lungo termine stress, depressione, paura dell'ipoglicemia (che può rappresentare una barriera al raggiungimento di un buon controllo glicemico), isolamento sociale, conflitti nelle relazioni con altre persone in famiglia e nell'ambiente di lavoro o scolastico. Le conseguenze neurologiche includono coma, emiplegia transitoria, convulsioni e il danno che può direttamente derivare da questi eventi come quello relativo a traumi e fratture (100).

L'impatto a lungo termine dell'ipoglicemia sulla funzione cognitiva non è completamente accertato e molti fattori, come l'età di esordio, la durata del diabete, il grado di controllo glicemico e la presenza di complicanze microvascolari possono influire sul suo reale impatto. Nello studio DCCT/EDIC, l'aumentata frequenza di ipoglicemia grave nel gruppo in terapia intensiva (vs terapia convenzionale) non era associata a deficit cognitivi in pazienti che erano stati seguiti per una media di 18 anni (101). Invece, deficit cognitivi associati all'ipoglicemia grave sono stati dimostrati nei bambini nei quali l'ipoglicemia si presentava prima dei 5 anni (102). Questi dati suggeriscono che il cervello dei bambini piccoli in via di sviluppo è più vulnerabile agli effetti deleteri della ipoglicemia grave. Negli anziani con diabete di tipo 2 l'ipoglicemia può essere associata a demenza (3). Questa a sua volta si può associare ad un aumentato rischio di ipoglicemia (103).

Negli ultimi anni, è stato dato molto rilievo alle possibili connessioni tra ipoglicemia e rischio cardiovascolare. L'ipoglicemia può aumentare il rischio cardiovascolare e la mortalità attraverso diversi meccanismi (2). Infatti, l'ipoglicemia stimola il rilascio di catecolamine che aumentano la contrattilità miocardica e la gittata cardiaca con aumento del consumo di ossigeno. Quest'ultimo può essere tollerato nel giovane con coronarie indenni, ma induce ischemia miocardica in pazienti con malattia delle coronarie, frequente nel DMT1 di lunga durata e nel DMT2 (104). Diversi studi hanno dimostrato che l'ipoglicemia è associata ad un significativo allungamento dell'intervallo QT corretto (QTc) in soggetti con e senza diabete (105-106). Altre anomalie elettrocardiografiche osservate durante l'ipoglicemia comprendono una diminuzione dell'intervallo PR e depressioni del segmento ST moderate (106). Queste modificazioni all'ECG sono dovute all'aumentato rilascio di catecolamine durante l'ipoglicemia. Il prolungamento del QTc in particolare potrebbe portare ad un alto rischio di tachicardia ventricolare e morte improvvisa (107). Il beta-blocco previene questo tipo di alterazione elettrocardiografica (107). Un altro effetto della aumentata risposta adrenergica all'ipoglicemia è l'ipopotassiemia che, a sua volta, amplifica le anomalie della ripolarizzazione cardiaca. Anche la neuropatia autonomica è associata ad un aumento della mortalità. Gli effetti dell'ipoglicemia antecedente sulla regolazione autonomica cardiaca potrebbero contribuire alla comparsa di eventi avversi cardiaci (92).

È stato dimostrato che le concentrazioni plasmatiche di numerosi marker infiammatori comprendenti la proteina C-reattiva (CRP), l'interleuchina 6 (IL-6), l'interleuchina 8 (IL-8), il fattore di necrosi tumorale alfa (TNF- α) e l'endotelina-1 aumentano durante l'ipoglicemia (108-109). L'aumento di queste citochine infiammatorie potrebbe avere un ruolo nel danno endoteliale e nel determinare anomalie della coagulazione, con conseguente aumento del rischio di eventi cardiovascolari. La rigidità della parete dei vasi aumenta durante l'ipoglicemia in pazienti con diabete di tipo 1 con durata di malattia maggiore rispetto a quelli con una durata più breve (110). Inoltre, l'aumento dei livelli di adrenalina durante ipoglicemia determina un aumento dell'attivazione piastrinica, della mobilizzazione dei leucociti e della coagulabilità del sangue (111).

L'infiammazione, l'attivazione piastrinica, lo stato pro-coagulativo e la disfunzione endoteliale sono strettamente interdipendenti. Queste anomalie potrebbero potenzialmente essere fattori aggravanti e contribuire ad aumentare il rischio cardiovascolare durante l'ipoglicemia grave, specialmente nei pazienti con malattie cardiovascolari preesistenti, con lunga durata di diabete e grave neuropatia autonomica. Pertanto l'ipoglicemia può aumentare il rischio di eventi cardiovascolari, specialmente in sottogruppi di pazienti. Per esempio, nello studio ACCORD (74), in pazienti con diabete mellito di tipo 2 a elevato rischio cardiovascolare, l'associazione tra ipoglicemia e mortalità è risultata essere complessa, dal momento che tra i partecipanti che avevano sperimentato almeno un episodio di ipoglicemia, il rischio di morte era più basso nei partecipanti del gruppo trattato intensivamente rispetto al gruppo in trattamento standard. Quindi, è verisimile che l'ipoglicemia grave in un paziente con controllo glicemico non adeguato, quale quello di un controllo non intensivo, determini effetti più devastanti in misura di un aumento del rischio di gravi eventi cardiovascolari e morte rispetto a paziente in controllo ottimizzato. Una spiegazione per questa osservazione potrebbe risiedere nel fatto che la risposta della controregolazione all'ipoglicemia e la risposta di adrenalina, che come si è detto e influenzata dalla glicemia media prevalente nel senso che aumenta con l'iperglycemia cronica e diminuisce con l'ipoglicemia cronica, potrebbe essere stata più robusta nel gruppo in terapia standard generando una maggiore risposta adrenergica e una maggiore espressione di fenomeni pro-aterotrombotici di cui sopra, con rischio aumentato di aritmie cardiache e di ischemia miocardica, rispettivamente (112-113). La mortalità risultava più elevata nei soggetti più anziani, con una durata più lunga del diabete, con valori di HbA1C più elevati e un elevato rapporto albumina/creatina.

L'IMPATTO ECONOMICO DELL'IPOGLICEMIA

L'ipoglicemia è associata a costi significativi e rappresenta un onere economico molto rilevante per i sistemi sanitari nazionali. I costi dell'ipoglicemia comprendono i costi diretti, indiretti e intangibili. I costi associati all'ipoglicemia grave sono più elevati a causa della necessità di ricovero ospedaliero e di assistenza da parte dei servizi di emergenza/ambulanza rispetto a quelli associati all'i-

poglicemia non grave. Tuttavia, poiché l'ipoglicemia non grave è più comune, i costi reali dell'ipoglicemia risultano rilevanti e generalmente sottostimati (114). L'ipoglicemia in ambiente ospedaliero è associata ad un aumento dei costi principalmente a causa del trattamento e del prolungamento dei tempi di degenza (115-117). In alcuni paesi europei, il costo medio del trattamento per un singolo episodio di ipoglicemia grave è stato stimato variare da € 1.677 (118) a € 1.911 (119) e, per il caso in cui l'ipoglicemia grave richieda il ricovero ospedaliero, variabile da € 1.300 a € 3.300 (115) a € 5.317 (119). Il costo totale associato all'ipoglicemia in Italia (costi diretti e indiretti) è stato stimato in 107 milioni di euro all'anno (120). Sebbene il confronto del costo economico dell'ipoglicemia tra i diversi paesi sia complesso a causa delle differenze nei sistemi sanitari, è evidente come sia l'ipoglicemia grave che quella non grave aumentino notevolmente i costi economici per ciascun sistema sanitario, sottraendo così risorse che potrebbero essere utilizzate per migliorare l'assistenza alle persone con diabete. È stato di fatto stimato come, prevenendo un ricovero per ipoglicemia grave, si rendano disponibili risorse economiche per curare 2 persone con diabete per un intero anno. Inutile dire che non è possibile stimare i costi intangibili dell'ipoglicemia perché riguardano aspetti più soggettivi e di natura psicologica con ripercussioni pesanti sulla qualità della vita per le persone con diabete (121, 7).

PRINCIPI GENERALI DI PREVENZIONE DELL'IPOGLICEMIA

Considerato il fatto che l'ipoglicemia nel diabete è essenzialmente una complicanza iatrogena, i regimi terapeutici dovrebbero mirare non solo a raggiungere obiettivi glicemici necessari a prevenire le complicanze micro-e-macrovascolari a lungo termine, ma anche a ridurre al minimo il rischio di ipoglicemia. La prevenzione dell'ipoglicemia grave è ovviamente l'obiettivo primario, ma la prevenzione dell'ipoglicemia lieve/moderata è altrettanto importante in quanto, soprattutto se ricorrente, avvia il ciclo viziose di "adattamento" all'ipoglicemia stabilendo la condizione di HAAF (inconsapevolezza dell'ipoglicemia e controregolazione difettosa) e rischio di ipoglicemia grave.

Tabella 2 ◆ Fattori di rischio per l'ipoglicemia grave nelle persone con diabete

Pregressi episodi di ipoglicemia grave
Inconsapevolezza dell'ipoglicemia (Hypoglycemia unawareness)
Valori bassi di HbA1c, obiettivi glicemici molto stretti
Durata del diabete
Deficit insulinico completo
Neuropatia diabetica
Politerapia
Sonno
Esercizio fisico
Neoplasie

Al fine di minimizzare il rischio di ipoglicemia, è utile considerare i seguenti punti. Innanzitutto, la necessità che i pazienti siano istruiti sul rischio di ipoglicemia come verrà sottolineato successivamente. L'educazione del paziente dovrebbe includere informazioni sul rischio di ipoglicemia legato all'uso dell'insulina/sulfoniluree, sui fattori di rischio, nonché sull'uso dell'auto-monitoreggio glicemico per l'accertamento dell'ipoglicemia e le modalità di trattamento. Ogni visita dovrebbe includere una valutazione approfondita degli episodi ipoglicemici per determinarne la gravità e, per gli episodi non gravi, definirne la presentazione clinica (sintomatica vs asintomatica), determinarne la frequenza e accertarne i fattori di rischio che vi abbiano contribuito. In secondo luogo, è fondamentale individualizzare gli obiettivi glicemici per il singolo individuo, secondo i principi del trattamento intensivo e non intensivo (122). Occorre prestare attenzione alle patologie concomitanti, come le malattie cardiovascolari, che possono peggiorare a causa dell'ipoglicemia. Ciò è particolarmente rilevante per i pazienti con diabete di lunga durata nei quali la malattia cardiovascolare e la neuropatia autonomica possono rappresentare fattori aggiuntivi e aggravare le conseguenze dell'ipoglicemia. Infine, sono ben noti i fattori di rischio che possono predisporre all'ipoglicemia. Tra questi, la storia di pregressi episodi di ipoglicemia grave, l'inconsapevolezza dell'ipoglicemia, un valore basso di HbA1c (dovrebbe far sospettare la presenza di ipoglicemie ricorrenti) e la concomitanza di neuropatia autonomica. Pertanto, nei pazienti

con fattori di rischio per l'ipoglicemia, l'obiettivo glicemico della terapia non dovrebbe essere la normoglicemia o A1C <7,0%. Invece, il target glicemico dovrebbe essere definito a un livello un po' più elevato, HbA1c >7,0%, comunque da individuare e adattare nel singolo soggetto, in base agli obiettivi della terapia non intensiva (122). Un approccio simile, che preveda un obiettivo glicemico con HbA1c >8,0% dovrebbe essere adottato anche per i pazienti anziani fragili o per le persone con breve aspettativa di vita in terapia insulinica.

PREVENZIONE DELL'IPOGLICEMIA NEL DIABETE DI TIPO 1 IN TERAPIA INTENSIVA

L'ipoglicemia è favorita dalla presenza di fattori di rischio e di fattori precipitanti (Tab. 2 e Tab. 3). Tra i fattori di rischio, la storia di pregressi episodi di ipoglicemia grave e l'inconsapevolezza dell'ipoglicemia sono i più importanti perché aumentano notevolmente il rischio di ipoglicemia grave (circa 6 volte), mentre, gran parte dei fattori precipitanti possono essere corretti fornendo un'adeguata educazione al paziente. Infatti, il paziente ben informato è in grado di gestire meglio sia il controllo della glicemia sia la prevenzione dell'ipoglicemia.

Il paziente deve essere informato e conoscere le caratteristiche dei preparati insulinici utilizzati, nonché i tempi della giornata a maggior rischio di ipoglicemia; dovrebbe essere istruito sull'utilità dell'autocontrollo glicemico come guida nella scelta della dose di insulina; dovrebbe essere in grado di stabilire il potenziale impatto glicemico dei pasti in relazione al loro contenuto di carboidrati; dovrebbe essere in grado di gestire correttamente l'esercizio fisico; e dovrebbe essere consapevole degli effetti ipoglicemici dell'alcol. Altre misure comportamentali che il paziente deve conoscere sono quelli di controllare la glicemia in presenza di sintomi suggestivi di ipoglicemia, come correggere correttamente l'ipoglicemia con carboidrati a rapido assorbimento, portare sempre con sé bustine di zucchero, tenere sempre il glucagone a domicilio e rendere consapevoli i familiari o gli amici del rischio di ipoglicemia addestrandoli a iniettare glucagone o chiamare un'ambulanza per il ricovero in caso di perdita di coscienza; non mettersi alla guida immediatamente dopo un episodio di ipoglicemia poiché alcuni aspetti cognitivi, alterati durante l'ipoglicemia, si risolvono completamente solo dopo 1-2 ore; infine, misurare

Tabella 3 ◆ Fattori precipitanti l'ipoglicemia grave nelle persone con diabete

Fattori precipitanti l'ipoglicemia grave nelle persone con diabete	Meccanismi
Eccessiva dose di insulina o di farmaci insulino-secretagoghi (sulfoniluree)	↑ utilizzazione di glucosio ↓ produzione di glucosio
Ridotto apporto di carboidrati	↑ sensibilità insulinica
Esercizio fisico	↑ utilizzazione di glucosio ↑ utilizzazione di glucosio (che persiste dopo l'esercizio)
Assunzione di alcol	↓ produzione di glucosio ↓ controllare la glicidica
Periodo notturno	↑ sensibilità insulinica
Calo ponderale	↑ sensibilità insulinica
Miglioramento del controllo glicemico	↑ sensibilità insulinica
Farmaci che migliorano la sensibilità insulinica	
Iniezione profonda (intramuscolare)	↑ utilizzazione di glucosio ↓ produzione di glucosio
Sito di iniezione	↑ sensibilità insulinica
Temperatura	↑ sensibilità insulinica
Lipoiperstrofia	↑ variabilità dell'assorbimento di insulina
Ridotta funzione renale	↓ clearance dell'insulina ↓ produzione di glucosio

la glicemia prima della guida. In ambulatorio, ad ogni visita, è importante rivalutare il controllo glicemico con particolare attenzione agli eventi ipoglicemici e alla loro frequenza. Se si sono verificate ipoglicemie è necessario comprendere la relazione temporale tra l'evento ipoglicemico e la somministrazione di insulina (prandiale vs basale), la dose di insulina, il contenuto di carboidrati del pasto precedente, se l'ipoglicemia era stata preceduta dall'attività fisica o da ingestione di alcol. È importante sapere se il paziente è in grado di riconoscere l'ipoglicemia all'esordio; quali sono i sintomi avvertiti e a che valori di glicemia questi sintomi si manifestano per escludere che il paziente sia affetto da inconsapevolezza dell'ipoglicemia; stabilire se è presente l'ipoglicemia notturna (sudorazioni notturne, incubi, cefalea mattutina potrebbero essere tutte manifestazioni di ipoglicemie inavvertite verificatesi durante la notte); stabilire se l'ipoglicemia viene corretta in modo appropriato o se si siano verificati episodi di ipoglicemia grave.

Attenzione particolare deve essere dedicata da parte degli operatori all'ispezione dei siti di iniezione al fine di escludere la presenza di aree di lipoiperstrofia. In particolare, nei casi di inspiegabile ipoglicemia, un motivo potrebbe essere rappresentato dalla rotazione del sito di

iniezione da una zona con lipoiperstrofia a un'area non lipoiperstrofica (per le stesse dosi di insulina) con il risultato di favorire un aumentato assorbimento di insulina e anche l'ipoglicemia.

Per minimizzare il rischio di ipoglicemia nel diabete di tipo 1 è importante che il trattamento con insulina riproduca il più fedelmente possibile la fisiologia della secrezione insulinica endogena dei soggetti non diabetici (123; 122). Questo obiettivo può essere raggiunto più facilmente con analoghi dell'insulina piuttosto che con le insuline umane. Gli analoghi dell'insulina attualmente disponibili, sia ad azione rapida che a lunga durata hanno proprietà farmacocinetiche e farmacodinamiche che consentono il raggiungimento di obiettivi glicemici intensivi con un minor rischio di ipoglicemia rispetto alle preparazioni di insulina umana sia nel periodo postprandiale che a digiuno. Gli analoghi dell'insulina a lunga durata degludec e glargin U-300, più recentemente commercializzati determinano un'ulteriore riduzione del rischio di ipoglicemia notturna rispetto a glargin U-100 e detemir (124) e sono una buona opzione per le persone in terapia con glargin o detemir in cui l'ipoglicemia notturna rappresenta un problema significativo. L'insulina degludec è stata confrontata con l'insulina

glargine U-100 in uno studio, con disegno cross-over, che ha arruolato persone con diabete di tipo 1 e di tipo 2 che presentavano fattori di rischio per l'ipoglicemia dimostrando un rischio ridotto, per entrambe le popolazioni, di ipoglicemia sintomatica, ipoglicemia notturna e ipoglicemia grave (125-126).

Per le persone che soffrono di inconsapevolezza dell'ipoglicemia, frequenti episodi di ipoglicemia clinicamente significativa o ipoglicemia grave, la terapia insulinica mediante microinfusore (CSII) può risultare particolarmente utile (127). Quindi, questa opzione terapeutica dovrebbe essere presa in considerazione e proposta al paziente. Inoltre, se integrata con la determinazione in continuo del glucosio interstiziale in tempo reale (RT-CGM), riduce il tempo trascorso in ipoglicemia (<63 mg/dl, 3,5 mmol/l) e contribuisce alla diminuzione della HbA1c nei bambini e negli adulti con diabete di tipo 1 (128-129).

Sebbene l'effetto dell'uso del CGM sul rischio di ipoglicemia grave non sia stato accertato, i pazienti che soffrono di HAAF e di gravi episodi di ipoglicemia notturna possono beneficiare della funzione di sospensione della erogazione di insulina (LGS) del microinfusore (130), come peraltro sostenuto recentemente dal NICE (istituto nazionale britannico per l'eccellenza nella salute) (131) o, per i soggetti che soffrono di inconsapevolezza dell'ipoglicemia, della più avanzata funzione di sospensione predittiva (prima che si arrivi all'ipoglicemia) dell'erogazione basale di insulina attivata dal sensore (132).

PREVENZIONE DELL'IPOGLICEMIA NEL DIABETE DI TIPO 2

Il rischio di ipoglicemia nel diabete di tipo 2 è associato all'uso di insulina e sulfoniluree. Altri agenti anti-iperglicemizzanti comunemente usati presentano un basso rischio di ipoglicemia. La maggior parte dei pazienti con DMT2 viene inizialmente avviata a un trattamento non insulinico, anche se, nell'arco di alcuni anni molti di questi pazienti andranno incontro a un fallimento terapeutico (133). Il trattamento insulinico deve essere preso in considerazione ogni qualvolta le altre forme di terapia non permettano di raggiungere il target glicemico individuale. Inoltre, in pazienti scompensati ($\text{HbA1c} > 9\%$) il trattamento insulinico all'esordio, anche temporaneo, garantisce un'efficacia terapeutica. Oltre alla sua efficacia nel controllo della glicemia, un trattamento precoce

con insulina potrebbe risultare vantaggioso in termini di protezione β -cellulare e remissione clinica del diabete per un periodo più prolungato rispetto a altri farmaci (134). Il mantenimento della funzione β -cellulare, vale a dire la presenza di una riserva insulinica residua, non è solo vantaggioso in termini di controllo glicemico, ma è anche importante nel prevenire l'ipoglicemia perché la secrezione di insulina si riduce durante l'ipoglicemia e, nello stesso tempo, rappresenta un segnale fisiologico per la secrezione di glucagone (135).

L'insulina può essere iniziata in un'unica somministrazione giornaliera di una formulazione basale la cui dose è titolata per correggere l'iperglicemia a digiuno, il principale fattore che contribuisce all'iperglicemia quando il valore di HbA1c è superiore all'8,0% (136). L'insulina basale è preferibile a quella prandiale (egualmente efficace nel ridurre l'A1C) perché comporta un rischio minore di ipoglicemia (137-138). L'insulina NPH ha dimostrato di essere efficace quanto glargine o detemir nel ridurre l'HbA1c con obiettivo glicemico del 7,0%, ma si associa a un rischio più elevato di ipoglicemia notturna (139-140). Per questo motivo gli analoghi dell'insulina a lunga durata d'azione, dovrebbero essere utilizzati come insulina basale nel diabete di tipo 2. Nei soggetti nei quali la terapia con insulina basale permette di raggiungere l'obiettivo di glicemia a digiuno, ma nei quali i valori di HbA1c si collocano sopra il 7,0% la causa va individuata nell'iperglicemia post-prandiale. In queste circostanze, un analogo dell'insulina ad azione rapida deve essere aggiunto ogni volta che viene consumato un pasto ricco di carboidrati (141). Sicuramente un'alternativa attraente, è quella che vede l'associazione dell'agonista recettoriale del GLP-1 all'insulina basale al fine di controllare l'iperglicemia postprandiale, nel contempo riducendo il rischio di ipoglicemia e contenendo l'incremento ponderale (142-143). La combinazione di insulina e sulfonilurea, anche se costituisce una possibile associazione nell'ambito delle raccomandazioni di terapia ipoglicemizzante per i pazienti con diabete di tipo 2 (127), dovrebbe essere evitata perché veicola il più alto rischio di ipoglicemia. Va notato che l'ipoglicemia indotta dalla sulfonilurea può essere di lunga durata e pericolosa per la vita. Il rischio di ipoglicemia grave associato all'uso della glibenclamide è superiore a quello di altri tipi di sulfoniluree (144). Inoltre, oltre ad aumentare il rischio di ipoglicemia, la terapia con sulfonilurea potrebbe aumentare il rischio di eventi cardio-

vascolari rispetto ad altri farmaci anti-iperglycemicizzanti (145). L'elevata frequenza di ipoglicemia grave indotta dall'utilizzo delle sulfoniluree rimane tuttora una pesante realtà clinica, ed è paradossale ricordare come la categoria numericamente più colpita risulti essere quella degli anziani, ove il fisiologico processo d'invecchiamento, l'eventuale presenza di comorbilità, polifarmacoterapia, barriere psico-fisiche e sociali possono rappresentare un pericoloso background in grado di condizionare *per se* un elevato rischio di ipoglicemia e delle sue conseguenze. In contrasto con le sulfoniluree, l'uso di agenti insulino-sensibilizzanti come la metformina, GLP1-RA, inibitori della dipeptidil peptidasi-4, pioglitazone e inibitori di SGLT2 sono particolarmente vantaggiosi nel ridurre il rischio di ipoglicemia nel diabete di tipo 2. La tabella 4 riassume un approccio generale per prevenire l'ipoglicemia nel diabete.

TRATTAMENTO DELLA CONDIZIONE DI INCONSAPEVOLEZZA DELL'IPOGLICEMIA

La condizione di inconsapevolezza dell'ipoglicemia può essere trattata con l'istituzione di un programma di prevenzione meticolosa dell'ipoglicemia, che inizialmente può basarsi sull'innalzamento degli obiettivi glicemici a digiuno, prima dei pasti e durante la notte nell'ordine di ~40 mg/dl (1,2-2,2 mmol/l) per un breve periodo di tempo, di solito 2-3 settimane. Generalmente, l'eliminazione delle ipoglicemie durante questo periodo ripristina ampiamente la consapevolezza dell'ipoglicemia nella maggior parte dei soggetti (70, 90, 146). Questo approccio è entrato nella pratica clinica (standard di cura) come un modo efficace per correggere la condizione di inconsapevolezza dell'ipoglicemia e per ridurre il rischio di ulteriori episodi di ipoglicemia (127). Tra le altre strategie per il trattamento dell'inconsapevolezza dell'ipoglicemia si richiamano forme di interventi psicoeducativi finalizzati a migliorare l'accuratezza dei pazienti nel riconoscere e interpretare i sintomi indicativi di variazione della glicemia, e di comprendere altri fattori utili ad evitare l'ipoglicemia grave (*blood glucose awareness training*, BGAT) (147). Il programma BGAT ha dimostrato di produrre benefici a lungo termine con riduzione di episodi di ipoglicemia grave e degli incidenti automobilistici (148). Un programma di terapia insulinica intensiva per il diabete di tipo 1 basato su un intervento educativo strutturato ha dimo-

strato di migliorare il controllo glicemico, la qualità di vita, la consapevolezza dell'ipoglicemia e di ridurre la frequenza di ipoglicemia (*dose adjustment for normal eating*, DAFNE) (149). Dati preliminari molto interessanti vengono dal programma (DAFNE-HART, *hypoglycemia awareness restoration training*), che incorpora un intervento psicologico sull'educazione delle persone con diabete ed è stato progettato specificamente per trattare l'inconsapevolezza dell'ipoglicemia nei pazienti nei quali questa condizione sia presente nonostante sia ottimizzata la (auto)-gestione della terapia insulinica (150). Pertanto, sembra che un programma educativo strutturato che incorpori interventi psicologici sia uno strumento terapeutico utile per migliorare e, eventualmente mantenere la consapevolezza dell'ipoglicemia in quelle persone con tendenza a manifestare l'ipoglicemia. Approcci basati sulla tecnologia, come il monitoraggio continuo della glicemia in tempo reale (RT-CGM), possono avere il potenziale di ripristinare la risposta di adrenalina all'ipoglicemia nelle persone con diabete di tipo 1 con inconsapevolezza dell'ipoglicemia (151). Per pazienti selezionati l'uso del CSII e del RT-CGM può essere l'approccio migliore. Una recente revisione sistematica e una meta-analisi che ha valutato gli interventi educativi, tecnologici e farmacologici volti a ripristinare la consapevolezza dell'ipoglicemia negli adulti con diabete di tipo 1, hanno dimostrato l'efficacia di un approccio a gradini nella gestione dei pazienti con alterata consapevolezza dell'ipoglicemia, iniziando con l'educazione strutturata delle persone, che può, ove possibile, incorporare interventi psicoterapeutici e comportamentali, progredendo verso l'uso della tecnologia mediante l'uso di sensori e pompe per insulina (14).

TRATTAMENTO DELL'IPOGLICEMIA

Il trattamento dell'ipoglicemia nelle persone in grado di deglutire segue la ben nota "regola del 15", che consiste nel dare 15 g di carboidrati a rapido assorbimento, come 150-200 ml di succo di frutta puro o altra bevanda contenente zucchero o zucchero dissolto in acqua. Le glicemia deve essere ripetuta 15 minuti dopo l'ingestione dello zucchero e il trattamento andrà ripetuto, fino a tre volte a intervalli di 15 minuti, se necessario, fino a quando la glicemia risulti >70 mg/ dl (4,0 mmol/l). Per le persone che non sono in grado di deglutire o incoscienti, l'assunzione di zucchero per os deve essere evitato a causa del

Tabella 4 ◆ Elementi chiave per prevenire l'ipoglicemia nel diabete

Stabilire il possibile rischio di ipoglicemia, inclusa l'ipoglicemia notturna, e adottare il trattamento e gli obiettivi glicemici più sicuri possibili per quel determinato individuo
È auspicabile frequenti contatti tra i componenti del team diabetologico e la persona con il diabete
Controllare frequentemente la glicemia
Periodiche misurazioni della glicemia anche di notte (soprattutto nei soggetti con inconsapevolezza dell'ipoglicemia)
Obiettivo prevenire l'ipoglicemia (trattare tutti i valori glicemici <70 mg/dl; 3.9 mmol/l)
Se presente, trattare l' <i>hypoglycemia unawareness</i>
Se necessario, usa la tecnologia per ricercare e correggere l'ipoglicemia
Assicurare una educazione strutturata per la prevenzione e la terapia dell'ipoglicemia

rischio di aspirazione. Invece, andrà somministrato da parte di un parente glucagone i.m. (1 mg negli adulti, 0,5 mg nei bambini). Dopo il recupero dello stato di coscienza, andranno assunti carboidrati complessi. In alternativa al glucagone e nei casi di grave ipoglicemia (coma, convulsioni), deve essere somministrato glucosio per via endovenosa 16-20 g (per es., 50 ml di glucosio 33% o 80-100 ml di glucosio al 20%) in pochi minuti e ripetuto fino al recupero dello stato di coscienza, eventualmente seguito da infusione continua alla velocità di 60-80 ml/h (generalmente necessaria nelle ipoglicemie gravi causate dalle sulfoniluree) fino a quando la glicemia è stabile e il paziente è in grado di alimentarsi.

CONCLUSIONI

L'ipoglicemia nella persona con diabete riconosce essenzialmente una causa iatrogena. Le sue conseguenze cliniche coinvolgono una molteplicità di organi e apparati e possono essere devastanti. L'ipoglicemia paga un contributo rilevante in termini di morbilità, rischio di mortalità e aggravio della spesa sanitaria. Ultimo, ma non meno importante, l'ipoglicemia impatta in maniera pesante sulla qualità di vita delle persone con diabete, e ostacola il raggiungimento del buon controllo glicemico. La ricerca negli ultimi decenni ha enormemente ampliato la conoscenza delle cause, dei rischi e delle conseguenze dell'ipoglicemia. I progressi dell'industria farmaceutica e della tecnologia hanno consegnato alla pratica clinica preparazioni insuliniche e devices che hanno permesso la riduzione del rischio di ipoglicemia permettendo ai

pazienti di migliorare la qualità di vita. Tuttavia, l'educazione dei pazienti per prevenire, riconoscere e trattare tempestivamente l'ipoglicemia, rimane un fattore chiave per la riduzione del rischio a lungo termine dell'ipoglicemia. Considerando che l'ipoglicemia è il fattore limitante nel raggiungimento dell'obiettivo glicemico ottimale, la selezione degli obiettivi glicemici in ogni paziente deve essere individualizzata al livello più basso di HbA1c che non causi ipoglicemia grave, che preservi la consapevolezza dell'ipoglicemia, che eviti le complicanze micro- e macrovascolare a lungo termine e mantenga una buona qualità della vita.

BIBLIOGRAFIA

1. Johnston SS, Conner C, Aagren M, Smith DM, Bouchard J, Brett J. Evidence linking hypoglycemic events to an increased risk of acute cardiovascular events in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 34: 1164-1170, 2011.
2. Desouza CV, Bolli GB, Fonseca V: Hypoglycemia, Diabetes, and Cardiovascular events. *Diabetes Care* 33: 1389-1394, 2010.
3. Whitmer RA, Karter AJ, Yaffe K, Quesenberry CP Jr, Selby JV. Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 301: 1565-1572, 2009.
4. Johnston SS, Conner C, Aagren M, Ruiz K, Bouchard J. Association between hypoglycemic events and fall-related fractures in Medicare-covered patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 14: 634-643, 2012.
5. McCoy RG, Van Houten HK, Ziegenfuss JY, Shah ND, Wermers RA, Smith SA. Increased mortality of patients

- with diabetes reporting severe hypoglycemia. *Diabetes Care* 35: 1897-1901, 2012.
6. Green AJ, Fox KM, Grandy S; SHIELD Study Group. Self-reported hypoglycemia and impact on quality of life and depression among adults with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 96: 313-318, 2012.
 7. Nicolucci A, Pintaudi B, Rossi MC, Messina R, Dotta F, Frontoni S, Caputo S, Lauro R. The social burden of hypoglycemia in the elderly. *Acta Diabetol* 52: 677-685, 2015.
 8. Leiter LA, Yale J-F, Chiasson JL, Harris S, Kleinstiver P, Sauriol L. Assessment of the Impact of Fear of Hypoglycemic Episodes on Glycemic and Hypoglycemia Management. *Canadian Journal Diabetes* 29: 186-192, 2005.
 9. Frier BM. The economic costs of hypoglycemia. *Br J Diabetes Vasc Dis*, 11:(Suppl 1) S10-S12, 2011.
 10. UK Hypoglycemia Study Group. Risk of hypoglycemia in types 1 and 2 diabetes: effects of treatment modalities and their duration. *Diabetologia* 50: 1140-1147, 2007.
 11. Pedersen-Bjergaard U, Pramming S, Heller SR, Wallace TM, Rasmussen AK, Jørgensen HV, Matthews DR, Hougaard P, Thorsteinsson B. Severe hypoglycemia in 1076 adult patients with type 1 diabetes: influence of risk markers and selection. *Diabetes Metab Res Rev* 20: 479-486, 2004.
 12. DCCT research group. Epidemiology of severe hypoglycemia in the diabetes control and complications trial. The DCCT Research Group. *Am J Med* 90: 450-459, 1991.
 13. Giorda CB, Ozzello A, Gentile S, Aglialoro A, Chiambretti A, Baccetti F, Gentile FM, Lucisano G, Nicolucci A, Rossi MC; HYPOS-1 Study Group of AMD. Incidence and risk factors for severe and symptomatic hypoglycemia in type 1 diabetes. Results of the HYPOS-1 study. *Acta Diabetol* 52: 845-853, 2015.
 14. Yeoh E, Choudhary P, Nwokolo M, Ayis S, Amiel SA. Interventions That Restore Awareness of Hypoglycemia in Adults With Type 1 Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis. *Diabetes Care* 38: 1592-1609, 2015.
 15. Cryer PE. Hypoglycemia in Diabetes: Pathophysiology, Prevalence, and Prevention. 3rd Ed. Alexandria, VA, American Diabetes Association, 2016, pp. 3-8.
 16. Shichiri M, Kishikawa H, Ohkubo Y, Wake N. Long term results of the Kumamoto study on optimal diabetes control in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 23: B21-B29, 2000.
 17. Abraira C, Henderson W, Colwell J, et al. VA CSDM Group. Response to intensive therapy steps and to glipizide dose in combination with insulin in type 2 diabetes (VA feasibility study). *Diabetes Care* 21: 574-579, 1998.
 18. The UKPDS Research Group. Overview of 6 years of therapy of type II diabetes: a progressive disease. *Diabetes* 44: 1249-1258, 1995.
 19. Giorda CB, Ozzello A, Gentile S, Corsi A, Iannarelli R, Baccetti F, Lucisano G, Nicolucci A, Rossi MC, On behalf the HYPOS-1 Study Group Incidence and Correlates of Hypoglycemia in Type 2 Diabetes. The Hypos-1 Study. *J Diabetes Metab* 3: 2-8, 2014.
 20. Segel SA, Paramore DS, Cryer PE. Hypoglycemia-associated autonomic failure in advanced type 2 diabetes. *Diabetes* 51: 724-733, 2002.
 21. Hepburn DA, MacLeod KM, Pell ACH, Scougal IJ, Frier BM. Frequency and symptoms of hypoglycemia experienced by patients with type 2 diabetes treated with insulin. *Diabetic Med* 10: 231-237, 1993.
 22. Workgroup on Hypoglycemia, American Diabetes Association. Defining and reporting hypoglycemia in diabetes: a report from the American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia. *Diabetes Care* 28: 1245-1249, 2005.
 23. Seaquist ER, Anderson J, Childs B, Cryer P, Dagogo-Jack S, Fish L, Heller SR, Rodriguez H, Rosenzweig J, Vigersky R. Hypoglycemia and diabetes: a report of a workgroup of the American Diabetes Association and the Endocrine Society. *Diabetes Care* 36: 1384-1395, 2013.
 24. Heller S, Cryer PE. Reduced neuroendocrine and symptomatic responses to subsequent hypoglycemia after one episodes of hypoglycemia in nondiabetic humans. *Diabetes* 40: 223-226, 1991.
 25. Veneman T, Mitrakou A, Mokan M, Cryer P, Gerich JE. Induction of hypoglycemia unawareness by asymptomatic nocturnal hypoglycemia. *Diabetes* 42: 1233-1237, 1993.
 26. Dagogo-Jack SE, Cryer PE. Hypoglycemia-associated autonomic failure in insulin-dependent diabetes mellitus. Recent antecedent hypoglycemia reduces autonomic responses to, symptoms of, and defense against subsequent hypoglycemia. *J Clin Invest* 91: 819-818, 1993.
 27. Ovalle F, Fanelli CG, Paramore DS, Hershey T, Craft S, Cryer PE. Brief twice-weekly episodes of hypoglycemia reduce detection of clinical hypoglycemia in type 1 diabetes mellitus. *Diabetes* 47: 1472-1479, 1998.
 28. Ly TT, Maahs DM, Rewers A, Dunger D, Oduwole A, Jones TW. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines - Hy-

- poglycemia: Assessment and management of hypoglycemia in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes*(Suppl 20): 180-192, 2014.
29. FDA: Guidance for Industry Diabetes Mellitus: Developing Drugs and Therapeutic Biologics for Treatment and Prevention, 2008. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/ucm071624.pdf>; accessed 1 february 2017.
 30. Ema. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus. European Medicine Agency, 2012. accessed 1 february 2017.
 31. International Hypoglycemia Study Group. Glucose concentrations of less than 3.0 mmol/L (54 mg/dL) should be reported in clinical trials: a joint position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 40: 155-157, 2017.
 32. Cryer PE. Individualized Glycemic Goals and an Expanded Classification of Severe Hypoglycemia in Diabetes. *Diabetes Care* 40: 1641-1643, 2017.
 33. Gruetter R, Ugurbil K, Seaquist ER. Steady-state cerebral glucose concentrations and transport in the human brain. *J Neurochem* 70: 397-408, 1998.
 34. van de Ven KC, van der Graaf M, Tack CJ, Heerschap A, de Galan BE. Steady-state brain glucose concentrations during hypoglycemia in healthy humans and patients with type 1 diabetes. *Diabetes* 61: 1974-1977, 2012.
 35. Vannucci SJ, Maher F, Simpson IA. Glucose transporter proteins in brain: delivery of glucose to neurons and glia. *Glia* 21: 2-21, 1997.
 36. McCall A, Fixman L, Fleming N, Tornheim K, Click W, Ruderman NB. Chronic hypoglycemia increases brain glucose transport. *Am J Physiol* 251: E442-E447, 1986.
 37. Di Rocco R, Grill H. The forebrain is not essential for sympathoadrenal hyperglycemic response to glucoprivation. *Science* 204: 1112-1114, 1979.
 38. Frohman L, Nagai K. Central nervous system-mediated stimulation of glucagon secretion in the dog following 2-deoxyglucose. *Metabolism* 25: 1449-1452, 1976.
 39. Ritter R, Slusser P, Stone S. Glucoreceptors controlling feeding and blood glucose: location in the hindbrain. *Science* 213: 451-452, 1981.
 40. Shimazu T, Fukuda A, Ban T. Reciprocal influence of the ventro-medial and lateral hypothalamic nuclei on blood glucose level and liver glycogen content. *Nature* 210: 1178-1179, 1966.
 41. Donovan CM, Watts AG. Peripheral and central glucose sensing in hypoglycemic detection. *Physiology (Bethesda)* 29: 314-324, 2014.
 42. Routh VH. Glucosensing neurons in the ventromedial hypothalamic nucleus (VMN) and hypoglycemia-associated autonomic failure (HAAF). *Diabetes Metab Res Rev* 19: 348-356, 2003.
 43. Borg MA, Sherwin RS, Borg WP, Tamborlane WV, Shulman GI. Local ventromedial hypothalamus glucose perfusion blocks counterregulation during systemic hypoglycemia in awake rats. *J Clin Invets* 99: 361-365, 1997.
 44. Song Z, Levin BE, McArdle JJ, Bakhos N, Routh VH. Convergence of pre- and postsynaptic influences on glucosensing neurons in the ventromedial hypothalamic nucleus. *Diabetes* 50: 2673-2681, 2001.
 45. Levin BE. Glucosensing neurons: the metabolic sensors of the brain? *Diabetes Nutr Metab* 15: 274-280, 2002.
 46. Routh VH. Glucose sensing neurons in the ventromedial hypothalamus. *Sensors (Basel)* 10: 9002-9025, 2010.
 47. Evans ML, McCrimmon RJ, Flanagan DE, Keshavarz T, Fan X, McNay EC, Jacob RJ, Sherwin RS. Hypothalamic ATP-sensitive K⁺ channels play a key role in sensing hypoglycemia and triggering counterregulatory epinephrine and glucagon responses. *Diabetes* 53: 2542-2551, 2004.
 48. Beall C, Hamilton DL, Gallagher J, Logie L, Wright K, Soutar MP, Dadak S, Ashford FB, Haythorne E, Du Q, Jovanović A, McCrimmon RJ, Ashford ML. Mouse hypothalamic GT1-7 cells demonstrate AMPK-dependent intrinsic glucose-sensing behaviour. *Diabetologia* 55: 2432-2444, 2012.
 49. Chan O, Sherwin R. Influence of VMH fuel sensing on hypoglycemic responses. *Trends Endocrinol Metab* 24: 616-624, 2013.
 50. Rooijackers HM, Wiegers EC, Tack CJ, van der Graaf M, de Galan BE. Brain glucose metabolism during hypoglycemia in type 1 diabetes: insights from functional and metabolic neuroimaging studies. *Cell Mol Life Sci* 73: 705-722, 2016.
 51. Bolli GB. From physiology of glucose counterregulation to prevention of hypoglycemia in type 1 diabetes mellitus. *Diab Nutr Metab* 4: 333-349, 1990.

52. Bolli GB, Fanelli CG. Physiology of glucose counterregulation to hypoglycemia. *Endocrinol Metab Clin North Am* 28: 467-493, 1999.
53. Towler DA, Havlin CE, Craft S, Cryer P. Mechanism of awareness of hypoglycemia. Perception of neurogenic (predominantly cholinergic) rather than neuroglycopenic symptoms. *Diabetes* 42: 1791-1798, 1993.
54. Coiro V, Volpi R, Cataldo S, Magotti MG, Giumelli C, Russo F, Stella A, Chiodera P. Glucoreceptors located in the brain mediate NPY release induced by hypoglycemia in normal men. *Regul Pept* 172: 41-43, 2011.
55. Mitrakou A, Ryan C, Veneman T, Mokan M, Jenssen T, Kiss I, Durrant J, Cryer P, Gerich J. Hierarchy of glycemic thresholds for counterregulatory hormone secretion, symptoms, and cerebral dysfunction. *Am J Physiol* 260: E67-E74, 1991.
56. De Feo P, Perriello G, De Cosmo S, et al. Comparison of glucose counterregulation during short-term and prolonged hypoglycemia in normal humans. *Diabetes* 35: 563-569, 1986.
57. Fanelli C, Calderone S, Epifano L, De Vincenzo A, Modarelli F, Panpanelli S, Perriello G, De Feo P, Brunetti P, Gerich JE, Bolli GB. Demonstration of a critical role for free fatty acids in mediating counterregulatory stimulation of gluconeogenesis and suppression of glucose utilization in humans. *J Clin Invest* 92: 1617-1622, 1993.
58. DeRosa MA, Cryer PE. Hypoglycemia and the sympathetic-adrenal system: neurogenic symptoms are largely the result of sympathetic neural, rather than adrenomedullary, activation. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 287: E32-41, 2004.
59. Fanelli C, Panpanelli S, Epifano L, Rambotti AM, Ciofetta M, Modarelli F, Di Vincenzo A, Annibale B, Lepore M, Lalli C, Del Sindaco P, Brunetti P, Bolli GB. Relative roles of insulin and hypoglycemia on induction of neuroendocrine responses to, symptoms of, and deterioration of cognitive function in hypoglycemia in male and female humans. *Diabetologia* 37: 797-807, 1994.
60. Fanelli C, Panpanelli S, Lalli C, Del Sindaco P, Ciofetta M, Lepore M, Porcellati F, Bottini P, Di Vincenzo A, Brunetti P, Bolli GB. Long-term intensive therapy of IDDM diabetic patients with clinically overt autonomic neuropathy: effects on awareness of, and counterregulation to hypoglycemia. *Diabetes* 46: 1172-1181, 1997.
61. Mitrakou A, Fanelli C, Veneman T, Perriello G, Calderone S, Platanisiotis D, Rambotti A, Raptis S, Brunetti P, Cryer P, Bolli GB. Reversibility of unawareness of hypoglycemia in patients with insulinomas. *N Engl J Med* 329: 834-839, 1993.
62. Fruehwald-Schultes B, Born J, Kern W, Peters A, Fehm HL. Adaptation of cognitive function to hypoglycemia in healthy men. *Diabetes Care* 23: 1059-1066, 2000.
63. Hvidberg A, Fanelli CG, Hershey T, Cryer PE. Impact of recent antecedent hypoglycemia on hypoglycemic cognitive dysfunction in nondiabetic humans. *Diabetes* 45: 1030-1026, 1996.
64. Fanelli CG, Paramore DS, Hershey T, et al. Impact of nocturnal hypoglycemia on hypoglycemic cognitive dysfunction in type 1 diabetes. *Diabetes* 47: 1920-1927, 1998.
65. Fanelli CG, Panpanelli S, Porcellati F. Cognitive function in hypoglycemia. *Diabetes Nutr Metab* 15: 367-372, 2002.
66. Boyle PJ, Schwartz NS, Shah SD, Clutter WE, Cryer PE. Plasma glucose concentrations at the onset of hypoglycemic symptoms in patients with poorly controlled diabetes and in nondiabetics. *N Engl J Med* 318: 1487-1492, 1988.
67. Bolli GB, Dimitriadis CD, Pehling GB, Baker BA, Haymond MW, Cryer PE, Gerich JE. Abnormal glucose counterregulation after subcutaneous insulin in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 310: 1706-1711, 1984.
68. Arbelaez AM, Xing D, Cryer PE, Kollman C, Beck RW, Sherr J, Ruedy KJ, Tamborlane WV, Mauras N, Tsakikian E, Wilson DM, White NH; Diabetes Research in Children Network (DirecNet) Study Group. Blunted glucagon but not epinephrine responses to hypoglycemia occurs in youth with less than 1 yr duration of type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes* 15: 127-134, 2014.
69. Rossetti P, Porcellati F, Busciantella Ricci N, Candeloro P, Cioli P, Nair KS, Santeusanio F, Bolli GB, Fanelli CG. Effect of oral amino acids on counterregulatory responses and cognitive function during insulin-induced hypoglycemia in nondiabetic and type 1 diabetic people. *Diabetes* 57: 1905-1917, 2008a.
70. Fanelli C, Epifano L, Rambotti A, Panpanelli S, Di Vincenzo A, Modarelli F, Lepore M, Ciofetta M, Bottini P, Porcellati F, Scionti L, Santeusanio F, Brunetti P, Bolli GB. Meticulous prevention of hypoglycemia normalizes the glycemic thresholds and magnitude of most of neuroendocrine responses to, symptoms of, and cognitive function during hypoglycemia in intensively treated

- patients with short-term IDDM. *Diabetes* 42: 1683-1689, 1993a.
71. White NH, Skor DA, Cryer PE, Levadoski LA, Bier DM, Santiago JV. Identification of type I diabetic patients at increased risk for hypoglycemia during intensive therapy. *N Engl J Med* 308: 485-491, 1983.
 72. Bolli GB, De Feo P, De Cosmo S, Perriello G, Ventura MM, Benedetti MM, Santeusanio F, Gerich JE, Brunetti P. A reliable and reproducible test for adequate glucose counterregulation in type I diabetes mellitus. *Diabetes* 33: 732-737, 1984.
 73. Segel SA, Paramore DS, Cryer PE. Hypoglycemia-associated autonomic failure in advanced type 2 diabetes. *Diabetes* 51: 724-733, 2002.
 74. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC, Jr., Bigler JT, Buse JB, Cushman WC, Genuth S, Ismail-Beigi F, Grimm RH, Jr., Probstfield JL, Simons-Morton DG, Friedewald WT: Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 358: 2545-2559, 2008.
 75. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, Marre M, Cooper M, Glasziou P, Grobbee D, Hamet P, Harrap S, Heller S, Liu L, Mancia G, Mogensen CE, Pan C, Poulter N, Rodgers A, Williams B, Bompain S, de Galan BE, Joshi R, Travert F: Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 358: 2560-2572, 2008.
 76. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, Zieve FJ, Marks J, Davis SN, Hayward R, Warren SR, Goldman S, McCarren M, Vitek ME, Henderson WG, Huang GD: Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 360: 129-139, 2009.
 77. Bremer JP, Jauch-Chara K, Hallschmid M, Schmid S, Schultes B. Hypoglycemia unawareness in older compared with middle-aged patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 32: 1513-1517, 2009.
 78. Meneilly GS, Cheung E, Tuokko H. Altered responses to hypoglycemia of healthy elderly people. *J Clin Endocrinol Metab* 78: 1341-1348, 1994.
 79. Matyka K1, Evans M, Lomas J, Cranston I, Macdonald I, Amiel SA. Altered hierarchy of protective responses against severe hypoglycemia in normal aging in healthy men. *Diabetes Care* 20: 135-141, 1997.
 80. Jaap AJ, Jones GC, McCrimmon RJ, Deary IJ, Frier BM. Perceived symptoms of hypoglycemia in elderly type 2 diabetic patients treated with insulin. *Diabet Med* 15: 398-401, 1998.
 81. de Galan BE, Zoungas S, Chalmers J, Anderson C, Dufouil C, Pillai A, Cooper M, Grobbee DE, Hackett M, Hamet P, Heller SR, Lisheng L, MacMahon S, Mancia G, Neal B, Pan CY, Patel A, Poulter N, Travert F, Woodward M; ADVANCE Collaborative Group. Cognitive function and risks of cardiovascular disease and hypoglycemia in patients with type 2 diabetes: the Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation (ADVANCE) trial. *Diabetologia* 52: 2328-2336, 2009.
 82. Hewitt J, Smeeth L, Chaturvedi N, Bulpitt CJ, Fletcher AE. Self management and patient understanding of diabetes in the older person. *Diabet Med* 28: 117-122, 2011.
 83. Gerich JE, Mokan M, Veneman T, Korytkowski M, Mitroukou A. Hypoglycemia unawareness. *Endocr Rev* 12: 356-371, 1991.
 84. Geddes J, Schopman JE, Zammit NN, Frier BM. Prevalence of impaired awareness of hypoglycemia in adults with Type 1 diabetes. *Diabet Med* 25: 501-504, 2008.
 85. Olsen SE, Asvold BO, Frier BM, Aune SE, Hansen LI, Bjørgaas MR. Hypoglycemia symptoms and impaired awareness of hypoglycemia in adults with Type 1 diabetes: the association with diabetes duration. *Diabet Med* 31: 1210-1217, 2014.
 86. Henderson JN, Allen KV, Deary IJ, Frier BM. Hypoglycemia in insulin-treated Type 2 diabetes: frequency, symptoms and impaired awareness. *Diabet Med* 20: 1016-1021, 2003.
 87. Seaquist ER, Miller ME, Bonds DE, Feinglos M, Goff DC Jr, Peterson K, Senior P; ACCORD Investigators. The impact of frequent and unrecognized hypoglycemia on mortality in the ACCORD study. *Diabetes Care* 35: 409-414, 2012.
 88. Gold AE, MacLeod KM, Frier BM. Frequency of severe hypoglycemia in patients with type I diabetes with impaired awareness of hypoglycemia. *Diabetes Care* 17: 697-703, 1994.
 89. Cranston I, Lomas J, Maran A, Macdonald I, Amiel SA. Restoration of hypoglycemia awareness in patients with long-duration insulin-dependent diabetes. *Lancet* 344: 283-287, 1994.
 90. Dagogo-Jack S, Rattarasarn C, Cryer PE. Reversal of hypoglycemia unawareness, but not defective glucose counterregulation, in IDDM. *Diabetes* 43: 1426-1434, 1994.

91. Cryer PE. Mechanisms of hypoglycemia-associated autonomic failure and its component syndromes in diabetes. *Diabetes* 54: 3592-3601, 2005.
92. Adler GK, Bonyhay I, Failing H, Waring E, Dotson S, Freeman R. Antecedent hypoglycemia impairs autonomic cardiovascular function: implications for rigorous glycemic control. *Diabetes* 58: 360-366, 2009.
93. Dagogo-Jack S, Philip E, Cryer, MD: Seminal Contributions to the Understanding of Hypoglycemia and Glucose Counterregulation and the Discovery of HAAF (Cryer Syndrome). *Diabetes Care* 38: 2193-2199, 2015.
94. Cryer PE. Exercise-related hypoglycemia-associated autonomic failure in diabetes. *Diabetes* 58: 1951-1952, 2009.
95. Banarer S, Cryer PE. Sleep-related hypoglycemia-associated autonomic failure in type 1 diabetes: reduced awakening from sleep during hypoglycemia. *Diabetes* 52: 1195-1203, 2003.
96. Fritzsche A, Stefan N, Häring H, Gerich J, Stumvoll M. Avoidance of hypoglycemia restores hypoglycemia awareness by increasing beta-adrenergic sensitivity in type 1 diabetes. *Ann Intern Med* 134: 729-736, 2001.
97. Cryer PE. Mechanisms of hypoglycemia-associated autonomic failure in diabetes. *N Engl J Med* 369: 362-372, 2013.
98. Mangia S, Tesfaye N, De Martino F, Kumar AF, Kollasch P, Moheet AA, Eberly LE, Seaquist ER. Hypoglycemia-induced increases in thalamic cerebral blood flow are blunted in subjects with type 1 diabetes and hypoglycemia unawareness. *J Cereb Blood Flow Metab* 32: 2084-2090, 2012.
99. Dunn JT, Cranston I, Marsden PK, Amiel SA, Reed LJ. 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* 56: 2766-2773, 2007.
100. Johnston SS, Conner C, Aagren M, Ruiz K, Bouchard J. Association between hypoglycemic events and fall-related fractures in Medicare-covered patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 14: 634-643, 2012.
101. Long-term effect of diabetes and its treatment on cognitive function. Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study Research Group, Jacobson AM, Musen G, Ryan CM, Silvers N, Cleary P, Waberski B, Burwood A, Weinger K, Bayless M, Dahms W, Harth J. *N Engl J Med* 356(18): 1842-1852, 2007.
102. Hershey T, Perantie DC, Warren SL, Zimmerman EC, Sadler M, White NH. Frequency and timing of severe hypoglycemia affects spatial memory in children with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 28: 2372-2377, 2005.
103. Yaffe K, Falvey CM, Hamilton N, Harris TB, Simonsick EM, Strotmeyer ES, Shorr RI, Metti A, Schwartz AV; Health ABC Study. Association between hypoglycemia and dementia in a biracial cohort of older adults with diabetes mellitus. *JAMA Intern Med* 173: 1300-1306, 2013.
104. Fisman EZ, Motro M, Tenenbaum A, Leor J, Boyko V, Mandelzweig L, Sherer Y, Behar S: Is hypoglycemia a marker for increased long-term mortality risk in patients with coronary artery disease? An 8-year follow-up. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 11: 135-143, 2004.
105. Gill GV, Woodward A, Casson IF, Weston PJ: Cardiac arrhythmia and nocturnal hypoglycemia in type 1 diabetes--the 'dead in bed' syndrome revisited. *Diabetologia* 52: 42-45, 2009.
106. Laitinen T, Lyyra-Laitinen T, Huopio H, Vauhkonen I, Halonen T, Hartikainen J, Niskanen L, Laakso M: Electrocardiographic alterations during hyperinsulinemic hypoglycemia in healthy subjects. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 13: 97-105, 2008.
107. Robinson RT, Harris ND, Ireland RH, Lee S, Newman C, Heller SR: Mechanisms of abnormal cardiac repolarization during insulin-induced hypoglycemia. *Diabetes* 52: 1469-1474, 2003.
108. Galloway PJ, Thomson GA, Fisher BM, Semple CG: Insulin-induced hypoglycemia induces a rise in C-reactive protein. *Diabetes Care* 23: 861-862, 2000.
109. Razavi Nematollahi L, Kitabchi AE, Stentz FB, Wan JY, Larijani BA, Tehrani MM, Gozashti MH, Omidfar K, Taheri E: Proinflammatory cytokines in response to insulin-induced hypoglycemic stress in healthy subjects. *Metabolism* 58: 443-448, 2009.
110. Sommerfield AJ, Wilkinson IB, Webb DJ, Frier BM: Vessel wall stiffness in type 1 diabetes and the central hemodynamic effects of acute hypoglycemia. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 293: E1274-1279, 2007.
111. Fisher BM, Hepburn DA, Smith JC, Frier BM: Responses of peripheral blood cells to acute insulin-induced hypoglycemia in humans: effect of alpha-adrenergic blockade. *Horm Metab Res(Suppl 26)*: 109-110, 1992.
112. Avogaro A. Ipoglicemia e rischio cardiovascolare. *G Ital Cardiol* 15(12 Suppl. 2): 4S-12S, 2014.

113. Davis IC, Ahmadizadeh I, Randell J, Younk L, Davis SN. Understanding the impact of hypoglycemia on the cardiovascular system. *Expert Rev Endocrinol Metab* 12: 21-33, 2017.
114. Östenson CG, Geelhoed-Duijvestijn P, Lahtela J, Weitgasser R, Markert Jensen M, Pedersen-Bjergaard U. Self-reported non-severe hypoglycemic events in Europe. *Diabet Med* 31: 92-101, 2014.
115. Hammer M, Lammert M, Mejías SM, Kern W, Frier BM. Costs of managing severe hypoglycemia in three European countries. *J Med Econ* 12: 281-290, 2009.
116. Hulkower RD, Pollack RM, Zonszein J. Understanding hypoglycemia in hospitalized patients. *Diabetes Manag (Lond)* 4: 165-176, 2014.
117. Marchesini G, Veronese G, Forlani G, Ricciardi LM, Italian Society of Emergency Medicine SIMEU. Italian Society of Emergency Medicine SIMEU. The management of severe hypoglycemia by the emergency system: the HYPOTHESIS study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 24: 1181-1188, 2014.
118. Barranco RJ, Gomez-Peralta F, Abreu C, Delgado M, Palomares R, et al. Incidence and care-related costs of severe hypoglycemia requiring emergency treatment in Andalusia (Spain): the PAUEPAD project. *Diabet Med* 32: 1520-1526, 2015.
119. Veronese G, Marchesini G, Forlani G, Saragoni S, Degli Esposti L, et al. Costs associated with emergency care and hospitalization for severe hypoglycemia. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 26: 345-351, 2016.
120. Giorda CB, Rossi MC, Ozzello O, Gentile S, Aglialoro A, Chiambretti A, Baccetti F, Gentile FM, Romeo F, Lusciano G, Nicolucci A; HYPOS-1 Study Group of AMD. Healthcare resource use, direct and indirect costs of hypoglycemia in type 1 and type 2 diabetes, and nationwide projections. Results of the HYPOS-1 study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 27: 209-216, 2017.
121. Lundkvist J, Berne C, Bolinder B, Jönsson L. The economic and quality of life impact of hypoglycemia. *Eur J Health Econ* 6: 197-202, 2005.
122. Bolli GB, Porcellati F, Lucidi P, Fanelli CG. Glucose control in diabetes: targets and therapy. In: *Technological Advances in the Treatment of Type 1 Diabetes*. Volume editors Bruttomesso D., Grassi G. *Frontiers in diabetes* 24: 1-10, 2015.
123. Rossetti P, Porcellati F, Bolli GB, Fanelli CG. Prevention of hypoglycemia while achieving good glycemic control in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 31(Suppl 2): S113-S120, 2008b.
124. Woo VC. A Review of the Clinical Efficacy and Safety of Insulin Degludec and Glargin 300 U/mL in the Treatment of Diabetes Mellitus. *Clin Ther* pii: S0149-2918(17)30040-1, 2017.
125. Lane W, Bailey TS, Gerety G, Gumprecht J, Philis-Tsimikas A, Hansen CT, Nielsen TSS, Warren M; Group Information; SWITCH 1. Effect of Insulin Degludec vs Insulin Glargin U100 on Hypoglycemia in Patients With Type 1 Diabetes: The SWITCH 1 Randomized Clinical Trial. *JAMA* 318: 33-44, 2017.
126. Lane W, Bailey TS, Gerety G, Gumprecht J, Philis-Tsimikas A, Hansen CT, Nielsen TSS, Warren M; Group Information; SWITCH 1. Effect of Insulin Degludec vs Insulin Glargin U100 on Hypoglycemia in Patients With Type 1 Diabetes: The SWITCH 1 Randomized Clinical Trial. *JAMA* 318: 33-44, 2017.
127. American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes 2017. *Diabetes Care* 40(Suppl. 1): S64-S74, 2017.
128. Battelino T, Phillip M, Bratina N, Nimri R, Oskarsson P, Bolinder J. Effect of continuous glucose monitoring on hypoglycemia in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 34: 795-800, 2011.
129. Choudhary P, Ramasamy S, Green L, Gallen G, Pender S, Brackenridge A, Amiel SA, Pickup JC. Realtime continuous glucose monitoring significantly reduces severe hypoglycemia in hypoglycemia unaware patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 36: 4160-4162, 2013.
130. Choudhary P, Shin J, Wang Y, Evans ML, Hammond PJ, Kerr D, Shaw JA, Pickup JC, Amiel SA. Insulin pump therapy with automated insulin suspension in response to hypoglycemia: reduction in nocturnal hypoglycemia in those at greatest risk. *Diabetes Care* 34: 2023-2025, 2011.
131. Integrated sensor-augmented pump therapy systems for managing blood glucose levels in type 1 diabetes (the MiniMed Paradigm Veo system and the Vibe and G4 PLATINUM CGM system). <https://www.nice.org.uk/guidance/dg21>.
132. Choudhary P, Olsen BS, Conget I, Welsh JB, Vorink L, Shin JJ. Hypoglycemia Prevention and User Acceptance of an Insulin Pump System with Predictive Low Glucose Management. *Diabetes Technol Ther* 18: 288-291, 2016.
133. Gale EA. Glucose control in the UKPDS: what did we learn? *Diabet Med* 25(Suppl 2): 9-12, 2008.

134. Weng J, Li Y, Xu W, Shi L, Zhang Q, Zhu D, Hu Y, Zhou Z, Yan X, Tian H, Ran X, Luo Z, Xian J, Yan L, Li F, Zeng L, Chen Y, Yang L, Yan S, Liu J, Li M, Fu Z, Cheng H. Effect of intensive insulin therapy on beta-cell function and glycaemic control in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a multicentre randomised parallel-group trial. *Lancet* 371: 1753-1760, 2008.
135. Banarer S, McGregor VP, Cryer PE. Intraislet hyperinsulinemia prevents the glucagon response to hypoglycemia despite an intact autonomic response. *Diabetes* 51: 958-965, 2002.
136. Monnier L, Lapinski H, Colette C. Contributions of fasting and postprandial plasma glucose increments to the overall diurnal hyperglycemia of type 2 diabetic patients: variations with increasing levels of HbA(1c). *Diabetes Care* 26: 881-885, 2003.
137. Bretzel RG, Nuber U, Landgraf W, Owens DR, Bradley C, Linn T. Once-daily basal insulin glargine versus thrice-daily prandial insulin lispro in people with type 2 diabetes on oral hypoglycaemic agents (APOLLO): an open randomised controlled trial. *Lancet* 371: 1073-1084, 2008.
138. Holman RR, Thorne KI, Farmer AJ, Davies MJ, Keenan JF, Paul S, Levy JC; 4-T Study Group. Addition of biphasic, prandial, or basal insulin to oral therapy in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 357: 1716-1730, 2008.
139. Riddle MC, Rosenstock J, Gerich J. The treat-to-target trial: randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 26: 3080-3086, 2003.
140. Hermansen K, Davies M, Derezinski T, Martinez Ravn G, Clauson P, Home P. A 26-week, randomized, parallel, treat-to-target trial comparing insulin detemir with NPH insulin as add-on therapy to oral glucose lowering drugs in insulin-naive people with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 29: 1269-1274, 2006.
141. Owens DR, Zinman B, Bolli GB. Insulins today and beyond. *Lancet* 358: 739-746, 2001.
142. Porcellati F, Lucidi P, Bolli GB, Fanelli CG. GLP-1 RAs as compared to prandial insulin after failure of basal insulin in type 2 diabetes: lessons from the 4B and Get-Goal DUO 2 trials. *Diabetes Metab* 41(6 Suppl 1): 6S16-6S20, 2015.
143. Wysham CH, Lin J, Kuritzky L. Safety and efficacy of a glucagon-like peptide-1 receptor agonist added to basal insulin therapy versus basal insulin with or without a rapid-acting insulin in patients with type 2 diabetes: results of a meta-analysis. *Postgrad Med* 15: 1-10, 2017.
144. Shorr RI, Ray WA, Daugherty JR, Griffin MR. Individual sulfonylureas and serious hypoglycemia in older people. *J Am Geriatr Soc* 44: 751-755, 1996.
145. Bain S, Druyts E, Balijepalli C, Baxter CA, Currie CJ, Das R, Donnelly R, Khunti K, Langerman H, Leigh P, Siliman G, Thorlund K, Toor K, Vora J, Mills EJ. Cardiovascular events and all-cause mortality associated with sulfonylureas compared with other antihyperglycaemic drugs: A Bayesian meta-analysis of survival data. *Diabetes Obes Metab* 19: 329-335, 2017.
146. Cranston I, Lomas J, Maran A, Macdonald I, Amiel SA. Restoration of hypoglycaemia awareness in patients with long-duration insulin-dependent diabetes. *Lancet* 344(8918): 283-287, 1994.
147. Cox D, Conder-Frederick L, Polonsky W, Schlundt D, Julian D, Clarke W. A multicenter evaluation of blood glucose awareness training-II. *Diabetes Care* 18: 523-528, 1995.
148. Cox DJ, Conder-Frederick L, Julian DM, Clarke W. Long-term follow-up evaluation of blood glucose awareness training. *Diabetes Care* 17: 1-5, 1994.
149. Hopkins D, Lawrence I, Mansell P, Thompson G, Amiel S, Campbell M, Heller S. Improved biomedical and psychological outcomes 1 year after structured education in flexible insulin therapy for people with type 1 diabetes: the U.K. DAFNE experience. *Diabetes Care* 35: 1638-1642, 2012.
150. de Zoysa N, Rogers H, Stadler M, Gianfrancesco C, Beveridge S, Britneff E, Choudhary P, Elliott J, Heller S, Amiel SA. A psychoeducational program to restore hypoglycemia awareness: the DAFNE-HART pilot study. *Diabetes Care* 37: 863-866, 2014.
151. Ly TT, Hewitt J, Davey RJ, Lim EM, Davis EA, Jones TW. Improving epinephrine responses in hypoglycemia unawareness with real-time continuous glucose monitoring in adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 34: 50-52, 2011.