

Hypoglykemi – en fryktet komplikasjon ved diabetes

TEMA

MARIT BJØRGAAS

Seksjon for nyresykdommer
Medisinsk avdeling
7006 Regionsykehuset i Trondheim

Hypoglykemi er en hyppig bivirkning ved insulinbehandling av pasienter med type 1-diabetes. Ved type 2-diabetes forekommer hypoglykemi sjeldnere ved bruk av perorale antidiabetika av sulfonylureagruppen enn ved insulinbehandling. Hos de fleste pasienter vil stram blodsukkerregulering øke risikoen for hypoglykemi, men denne risikoen kan reduseres ved god opplæring av pasientene og individualisert insulinbehandling. Manglende egenproduksjon av insulin og tidligere alvorlig hypoglykemi er viktige risikofaktorer for nye episoder.

Pasienter med lang diabetesvarighet og dårlige varselsymptomer er spesielt utsatt for alvorlig hypoglykemi, som kan medføre bevisstløshet og kramper. Diabetespasienter har reduserte kjøreferdigheter ved relativ mild hypoglykemi, og bilførere med diabetes bør ikke starte å kjøre hvis blodsukkernivået er 4 – 5 mmol/l uten å spise først. De bør ha sukkerholdig mat eller drikke lett tilgjengelig i bilen, og de bør avbryte kjøringen hvis de får begynnende hypoglykemi.

Det er holdepunkter for at gjentatte alvorlige hypoglykemianfall kan medføre kognitive funksjonsforstyrrelser og redusert intellektuell kapasitet.

Målsettingen med diabetesbehandlingen må derfor individualiseres slik at fordelene ved stram blodsukkerregulering veies mot risikoen for alvorlig hypoglykemi.

Symptomkomplekset hypoglykemi ble erkjent kort tid etter at insulinet ble tatt i klinisk bruk tidlig i 1920-årene (1).

Insulinbehandlingen er nå atskillig mer differensiert enn i 1920-årene, men insulinbehandling er substitusjonsbehandling, og pasienter som bruker insulin mangler de reguleringsmekanismene for blodsukkeret som personer med egen insulinproduksjon har. Hypoglykemi er fortsatt en hyppig bivirkning ved

insulinbehandling av pasienter med type 1-diabetes (2 – 5) (tab 1). Ved type 2-diabetes forekommer hypoglykemi sjeldnere ved bruk av perorale antidiabetika av sulfonylureagruppen enn ved insulinbehandling (6), men sulfonylureaindusert hypoglykemi kan være en alvorlig og langvarig tilstand. Det er vist at diabetespasienter frykter alvorlig hypoglykemi like mye som diabetiske senkomplikasjoner (7).

Definisjon og forekomst

Mild hypoglykemi kan defineres som episoder med typiske symptomer som går over ved raskt inntak av mat eller drikke, men der pasienten klarer seg selv (7). Slike episoder forekommer hyppig (7) og må ansees som nærmest uunngåelige ved insulinbehandlet diabetes.

Alvorlig hypoglykemi defineres ofte som episoder med kramper eller bevissthetstap (5) eller som episoder med blodsukker under 2,8 mmol/l og bedring etter behandling med glukose intravenøst eller glukagoninjeksjon (3). I noen studier inkluderes episoder der pasienten trenger hjelp av en annen person for å komme seg (2, 4, 7). Ulike definisjoner kan være noe av forklaringen på at forekomsten i større studier varierer fra 4,8 til 160 episoder per 100 pasientår (tab 1). Forekomsten hos barn (5) synes ikke å være høyere enn hos voksne. Pasienter har tendens til å glemme sine hypoglykemiepisoder (7), og man regner med at den reelle forekomsten er høyere enn det som fremgår av retrospektive studier.

Risikofaktorer

Intensivert insulinbehandling med bedring av blodsukkerreguleringen reduserer senkomplikasjonene ved diabetes, men synes å øke risikoen for alvorlig hypoglykemi (2, 6, 8). Hvis pasientene får tilbud om strukturert opplæring ved overgangen til slik insulinbehandling, og hvis oppfølgingen av pasientene er god, er det imidlertid vist at blodsukkerreguleringen kan forbedres uten at forekomsten av hypoglykemi øker (3). Lang diabetesvarighet, høy insulindose, manglende egenproduksjon av insulin og tidligere hypoglykemiepisoder øker også risikoen (3, 4).

Det har vært hevdet at behandling med humant insulin øker risikoen for hypoglykemi (9), men dette er tilbakevist i kliniske studier (10, 11). De senere årene har det knyttet seg stor interesse til bruk av nye insulinanaloger, og det synes å være godt dokumentert at bruk av den hurtigvirkende analogen lispro i ulike kombinasjoner med middels langsomtvirkende insulin kan gi bedret blodsukkerregulering uten økt risiko for hypoglykemi (12, 13).

Diabetespasienter er spesielt utsatt for hypoglykemi under søvn. Langvarige nattlige hypoglykemiepisoder er sannsynligvis ikke uvanlig og vekker ikke alltid pasienten (14). Pasientene får ofte dårlig søvnkvalitet, hodepine om morgenen og føler seg generelt uopplagt etter nattlig hypoglykemi. Den mest effektive måten å unngå dette på er å spise ekstra hvis blodsukkernivået ved sengetid er under 6 – 7 mmol/l (14).

Perorale antidiabetika og hypoglykemi

Hos type 2-diabetikere forekommer hypoglykemi sjeldnere hos pasienter som bruker perorale antidiabetika av sulfonylureagruppen enn hos insulinbehandlede pasienter (6). Sulfonylureapreparater virker ved å øke insulinsekresjonen. Metabolisme og utskilling av sulfonylureapreparater reduseres hos pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon, og multifarmasi kan også forsterke den blodsukkersenkende effekten av sulfonylureapreparater (15). Eldre pasienter kan derfor være utsatt for å få hypoglykemi ved bruk av sulfonylureapreparater, og det er spesielt advart mot bruk av sulfonylureapreparater med lang virkningstid da disse kan føre til langvarig og alvorlig

hypoglykemi (15, 16).

Repaglinid er det første preparatet i en ny gruppe perorale antidiabetika. Repaglinid stimulerer også insulinsekresjonen, men har raskere innsettende effekt og kortere virkningstid enn sulfonylureapreparater, og bruk av dette preparatet synes å medføre noe lavere risiko for hypoglykemi enn bruk av sulfonylureapreparater (17). Hypoglykemi forekommer ikke ved bruk av metformin eller alfa-glukosidasehemmere når disse ikke kombineres med andre blodsukkersenkende medikamenter (15).

Tabell 1 Forekomst av alvorlig hypoglykemi hos pasienter med insulinavhengig (type 1) diabetes i nyere studier		
Studie	Antall pasienter	Antall episoder per 100 pasientår
DCCT ¹ (2)		
Intensiv ²	711	60
Konvensjonell	730	20
Bott og medarbeidere (3)		
Før opplæringsprogram ³	538	28
Etter opplæringsprogram	538	17
MacLeod og medarbeidere ⁴ (4)	600	160
Davis og medarbeidere ⁵ (5)	657	4,8
• ¹ The Diabetes Control and Complications Trial Research Group • ² Intensiv behandling definert som insulintilførsel tre eller flere ganger daglig • ³ Før deltakelse i opplæringsprogram ved overgang til intensivt insulinbehandling • ⁴ Inkludert 56 pasienter med type 2-diabetes som ble behandlet med insulin • ⁵ Barn og ungdom (0 – 18 år)		

Årsaker til hypoglykemi

Hypoglykemi hos diabetikere skyldes alltid et relativt eller absolutt overskudd av insulin, det vil si at insulinnivået er for høyt i forhold til tilgangen av glukose. For stor insulindose, for lite eller forsinket matinntak, eller mye fysisk aktivitet kan hver for seg eller sammen forårsake hypoglykemi. Alkohol øker risikoen for hypoglykemi både ved å hemme glukoseproduksjonen i lever og ved å redusere pasientens oppmerksomhet på de tidlige varselsymptomene (4). Pasienter med redusert nyrefunksjon har nedsatt utskilling både av insulin og av sulfonylureapreparater og dermed økt risiko for hypoglykemi. Økt hudtemperatur, for eksempel ved opphold i badstu eller på badestranden, kan øke absorpsjonen av insulin og forårsake hypoglykemi (18). Hos gravide med type 1-diabetes er hypoglykemi hyppig forekommende i første trimester, noe som dels kan forklares av insulinfølsomheten da er økt (19). Pasienter med binyrebarksvikt kan ha økt risiko for alvorlig hypoglykemi på grunn av kortisolmangel.

Symptomer

Symptomene ved hypoglykemi inndeles vanligvis i autonome symptomer, som forårsakes av aktivering av det autonome nervesystem, og nevroglykopene symptomer, som forårsakes av glukosemangel i hjernen (20, 21) (tab 2). De autonome symptomene svette, skjelving og hjertebank er varselsymptomer for pasienten og er viktige fordi pasienten gjenkjenner symptomene og kan forhindre ytterligere blodsukkerfall ved å spise. Symptomene varierer noe fra person til person og svekkes ofte ved lang diabetesvarighet (7). Hypoglykemi hos barn er ofte ledsaget av irritabilitet eller atferdsforandringer (22). Det er beskrevet forbigående hemiplegi forårsaket av hypoglykemi (23), og hos eldre pasienter kan hypoglykemiepisoder bli mistolket som forbigående cerebral iskemi. Det er velkjent at alvorlig hypoglykemi kan føre til kramper og bevissthetstap (4, 7).

Tabell 2 Vanlige symptomer ved akutt hypoglykemi hos diabetespasienter (20, 21)	
Autonome symptomer	Nevroglykopene symptomer
Svette	Svimmelhet
Tremor	Konsentrasjonsvansker
Hjertebank	Slapphet, svakhet
Angst, uro	Synsforstyrrelser
Sult	

Hormonell motregulering ved hypoglykemi

Hjernen kan ikke lagre eller nydanne glukose, men er avhengig av kontinuerlig glukosetilførsel, og derfor øker blodforsyningen til hjernen ved fallende blodsukker (24). Ved blodsukkernivå rundt 3,5 mmol/l aktiveres det autonome nervesystemet, katekolaminnivået øker og pasienten opplever deretter de klassiske varselsymptomene (20, 21) (fig 1). I tillegg stimuleres utskillingen av glukagon, veksthormon og kortisol (20, 21). Disse hormonene virker sammen og hever blodsukkernivået primært ved å øke glukoseproduksjonen i leveren. Den hormonelle motreguleringen mot hypoglykemi svekkes med tiden hos de fleste diabetespasienter (21, 25). Pasienter med kort diabetesvarighet, men med stram blodsukkerregulering kan også ha svekket hormonforsvar og svekkede varselsymptomer (26, 27), og slik reduksjon av hormonforsvar og symptomer forekommer også forbigående etter hypoglykemi (28). Tilstanden kalles på engelsk "hypoglycaemia unawareness", og slike pasienter har betydelig økt risiko for alvorlige hypoglykemiepisoder. Dette synes til en viss grad å være en reversibel tilstand da kliniske studier har vist at den hormonelle motreguleringen og varselsymptomene ved hypoglykemi kan bedres ved at gjennomsnittlig blodsukkernivå økes og ved at pasienten unngår stadige hypoglykemier (29, 30). Slike pasienter må derfor motiveres for hyppige egenkontroller av blodsukkerverdier, de bør tilstrebe et blodsukkernivå rundt 6–7 mmol/l før måltidene og være ekstra påpasselige med å justere insulindosene i forhold til aktuelt blodsukkernivå, forventet matinntak og aktivitet.

Kognitiv og nevrofysiologisk dysfunksjon

Hvis insulinnivået er for høyt i forhold til tilgangen av glukose, vil den hormonelle motreguleringen ikke kunne forhindre at blodsukkeret faller. Kognitiv dysfunksjon oppstår ved blodsukkernivå på 3–2,5 mmol/l (31, 32). Hukommelse, innlæringsevne, oppmerksomhet og evne til problemløsning svekkes, reaksjonstiden forlenges, og pasientene kan få problemer med å gjennomføre oppgaver de ellers mestrer (31, 32). Dette kan ha stor betydning i skole- eller arbeidssituasjonen, og av denne grunn har skoleelever med diabetes rett til forlenget eksamenstid.

EEG-forandringer med økt mengde langsom aktivitet og epileptiform aktivitet oppstår ved blodsukker rundt 2 mmol/l hos voksne (33). Hos barn er det påvist omfattende EEG-forandringer allerede ved blodsukker 3 mmol/l (34). Ytterligere blodsukkerfall kan medføre krampeanfall og eventuelt hypoglykemisk koma (4, 7) (fig 1).

Bilkjøring

Enkelte bilførere med diabetes har hyppige hypoglykemianfall, og noen blir involverte i trafikkulykker som en direkte konsekvens av at de har hypoglykemi under bilkjøring (4). Ved bruk av kjøresimulator er det funnet at mange diabetespasienter har dårligere kjøreferdigheter allerede ved blodsukkernivå på 4–3,3 mmol/l enn ved normoglykemi (35). I den aktuelle undersøkelsen var de fleste pasientene oppmerksom på sine reduserte kjøreferdigheter. Likevel var det bare halvparten av pasientene som stanset bilkjøringen for å spise, og de øvrige ventet med å spise til blodsukkernivået i gjennomsnitt var under 2,8 mmol/l (35).

Selv om hypoglykemi er en potensiell risiko hos bilførere med diabetes, er det ikke funnet

at personer med diabetes har større risiko for trafikkulykker enn befolkningen generelt (36). Risikoen for trafikkulykker hos diabetespasienter som tidligere har hatt alvorlig hypoglykemi er imidlertid betydelig økt (36). Det er laget spesielle treningsprogrammer for at diabetespasienter skal være bevisst sitt blodsukkernivå og spesielt gjenkjenne de tidlige symptomene ved hypoglykemi (37), og deltakelse i slike programmer synes å redusere risikoen for å bli involvert i trafikkulykker (38). Dette tilbudet finnes ikke i Norge.

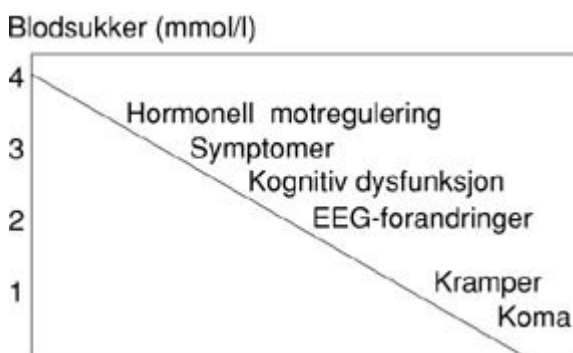
I forhold til denne problemstillingen må legens rolle først og fremst være å informere om faren ved hypoglykemi i forbindelse med bilkjøring. Personer med diabetes bør ikke starte å kjøre hvis blodsukkernivået er 4–5 mmol/l uten å spise først. De bør ha sukkerholdig mat eller drikke lett tilgjengelig i bilen, og de bør avbryte kjøringen hvis de får begynnende hypoglykemi. Det er viktig å identifisere pasienter med dårlige varselsymptomer og hyppige alvorlige hypoglykemianfall. Hvis denne tilstanden ikke kan bedres, og legen finner at pasienten ikke oppfyller førerkortforskriftenes helsekrav, skal pasienten orienteres om dette muntlig og skriftlig med gjenpart til Fylkeslegen. Slike pasienter skal oppfordres til å avstå fra bilkjøring så lenge tilstanden varer og til å levere inn førerkortet til politiet (jf. førerkortforskriften § 8 samt legeloven § 48 med forskrift).

Morbiditet og mortalitet ved hypoglykemi

Langvarig og alvorlig hypoglykemi kan føre til hjerneskade eller død, og det er beregnet at 2–4 % av alle dødsfall hos diabetikere er forårsaket av hypoglykemi når selvpåført insulinoverdose inkluderes (39). Stor frigjøring av katekolaminer ved hypoglykemi kan sannsynligvis utløse hjerneslag og akutt hjerteinfarkt hos diabetespasienter med makrovaskulær sykdom (40), og det er holdepunkter for at hypoglykemi kan være årsak til plutselig uventet død hos unge diabetikere (41). I tillegg kan hypoglykemi med bevissthetsreduksjon føre til frakturer og andre skader (4).

En viktig spørsmålsstilling er hvorvidt gjentatte hypoglykemianfall medfører kognitive funksjonsforstyrrelser eller redusert intellektuell kapasitet. I retrospektive undersøkelser av voksne er det funnet holdepunkter for dette (42, 43), men det er ikke bekreftet prospektivt (8, 44). Disse prospektive undersøkelsene hadde imidlertid relativt kort oppfølgingstid og en viss seleksjon av deltakerne, og det er derfor reist tvil angående resultatene. Ved MR av hjernen er det funnet mild kortikal atrofi hos relativt unge diabetespasienter med gjentatte alvorlige hypoglykemiepisoder (45), noe som støtter antakelsen om at slike anfall kan medføre permanent skade.

Barn med tidlig diabetesdebut og hypoglykemi før skolealder synes å ha lette kognitive funksjonsforstyrrelser vesentlig i form av oppmerksomhetssvikt (46). Dette understreker betydningen av å unngå alvorlig hypoglykemi hos barn med diabetes og å sette individuelle mål for blodsukkerreguleringen avhengig av tidligere sykehistorie og av barnets evne til å mestre sykdommen.



Figur 1 Skjematisk fremstilling av hormonrespons, symptomer og neurologiske konsekvenser av akutt hypoglykemi

Behandling og forebygging

Akutt hypoglykemi behandles med sukkerholdig mat eller drikke hvis pasienten er våken og kan samarbeide. Hvis pasienten har redusert bevissthet, eller ikke samarbeider, gir man 50 % glukose intravenøst inntil pasienten våkner og kan spise eller drikke selv. Hos semikomatøse pasienter kan man forsøke å smøre honning, sirup eller syltetøy inni pasientens munn da det er en viss absorpsjon av glukose over mucosa (47). Glukose gitt rektalt kan også forsøkes i nødsfall selv om effekten er usikker.

Pårørende bør opplæres til å sette glukagon subkutan eller intramuskulært i tilfelle pasienten ikke kan få i seg noe per os og legebehandling ikke er umiddelbart tilgjengelig. Glukagon hever blodsukkernivået ved å stimulere nedbrytningen av glykogen i leveren og vil derfor ikke ha effekt hvis glykogendepotene er oppbrukt, for eksempel ved langvarig hypoglykemi. Glukagon kan gi forbigående kvalme og brekninger, men disse bivirkningene er doseavhengige. Det kan derfor være lurt å gi 0,5 mg i første omgang og eventuelt gi 0,5 mg på nytt hvis det ikke er bedring i løpet av 10 – 15 minutter. Det er viktig at pasienten spiser så snart han er i stand til det for å motvirke nytt blodsukkerfall.

Opplæring av diabetespasienter og deres pårørende er det viktigste tiltaket for å unngå hypoglykemi. Pasientene må forstå at blodsuktermåling er nyttig først og fremst fordi de da kan gjøre fornuftige justeringer av insulindosen i forhold til matinntak og forventet aktivitet. Videre må de opplæres til å gjenkjenne varselsymptomene ved begynnende hypoglykemi og til hvordan de kan forhindre at mild hypoglykemi blir alvorlig. De bør bære et kort eller en SOS-kapsel der det fremgår at de har diabetes og behandles med insulin eller perorale antidiabetika. Pårørende må også lære å gjenkjenne de tidlige tegnene på at pasienten har hypoglykemi og hvordan de skal behandle pasienten både ved moderat og alvorlig hypoglykemi. Diabetesbehandlingen må individualiseres, og hos noen pasienter kan bruk av nye insulinanaloger eller nye perorale antidiabetika bedre blodsukkerreguleringen uten å føre til økt risiko for hypoglykemi. Målsettingen for blodsukkerkontroll må modifiseres hos pasienter som har hatt gjentatte hypoglykemianfall eller som har manglende varselsymptomer.

Konklusjon

Hypoglykemi er en hyppig og fryktet bivirkning ved insulinbehandling av pasienter med type 1-diabetes. Ved type 2-diabetes forekommer hypoglykemi sjeldnere ved bruk av perorale antidiabetika av sulfonylureagruppen enn ved insulinbehandling, men sulfonylureainduert hypoglykemi kan være langvarig og alvorlig. Pasienter med lang diabetesvarighet og svekkede varselsymptomer er særlig utsatt for å få alvorlig hypoglykemi. Det er holdepunkter for at gjentatte alvorlige hypoglykemianfall kan medføre permanent sekvele med kognitive funksjonsforstyrrelser eller redusert intellektuell kapasitet. Målsettingen med diabetesbehandlingen må derfor individualiseres slik at fordelene ved stram blodsukkerregulering veies mot risikoen for alvorlig hypoglykemi.

LITTERATUR:

1. Fletcher AA, Campbell WR. The blood sugar following insulin administration and the symptom complex hypoglycemia. *J Metab Res* 1922; 2: 637 – 49.
2. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329: 977 – 86.
3. Bott S, Bott U, Berger M, Mühlhauser I. Intensified insulin therapy and the risk of severe hypoglycaemia. *Diabetologia* 1997; 40: 926 – 32.
4. MacLeod KM, Hepburn DA, Frier BM. Frequency and morbidity of severe hypoglycaemia in insulin-treated diabetic patients. *Diabetic Med* 1993; 10: 238 – 45.

5. Davis EA, Keating B, Byrne GC, Russell M, Jones TW. Hypoglycemia: incidence and clinical predictors in a large population-based sample of children and adolescents with IDDM. *Diabetes Care* 1997; 20: 22 – 5.
6. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulfonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. *Lancet* 1998; 352: 832 – 3.
7. Pramming S, Thorsteinsson B, Bendtson I, Binder C. Symptomatic hypoglycaemia in 411 Type 1 diabetic patients. *Diabetic Med* 1991; 8: 217 – 22.
8. Reichard P, Berglund A, Britz A, Levander S, Rosenqvist U. Hypoglycemic episodes during intensified insulin treatment: increased frequency but no effect on cognitive function. *J Intern Med* 1991; 229: 9 – 16.
9. Teuscher A, Berger WB. Hypoglycaemia unawareness in diabetics transferred from beef/porcine insulin to human insulin. *Lancet* 1987; 2: 382 – 5.
10. Orchard TJ, Maser RE, Becker DJ, Dorman JS, Drash AL. Human insulin use and hypoglycaemia: insights from the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. *Diabetic Med* 1991; 8: 469 – 74.
11. Mühlhauser I, Heinemann L, Fritsche E, von Lennep K, Berger M. Hypoglycemic symptoms and frequency of severe hypoglycemia in patients treated with human and animal insulin preparations. *Diabetes Care* 1991; 14: 745 – 9.
12. Lalli C, Ciofetta M, Del-Sindaco P, Torlone E, Pampanelli S, Compagnucci P et al. Long-term intensive treatment of type 1 diabetes with the short-acting insulin analog lispro in variable combination with NPH insulin at mealtime. *Diabetes Care* 1999; 22: 468 – 77.
13. Colombel A, Murat A, Krempf M, Kuchly-Anton B, Charbonnel B. Improvement of blood glucose control in Type 1 diabetic patients treated with lispro and multiple NPH injections. *Diabetic Med* 1999; 16: 319 – 24.
14. Pramming S, Thorsteinsson B, Bendtson I, Ronn B, Binder C. Nocturnal hypoglycaemia in patients receiving conventional treatment with insulin. *BMJ* 1985; 291: 376 – 9.
15. Scheen AJ, Lefebvre PJ. Oral antidiabetic agents. A guide to selection. *Drugs* 1998; 55: 225 – 36.
16. Seltzer HS. Drug-induced hypoglycemia: a review based on 473 cases. *Diabetes* 1972; 21: 955 – 66.
17. Owens DR. Repaglinide – prandial glucose regulator: a new class of oral antidiabetic drugs. *Diabetic Med* 1998; 15 (suppl 4): 28 – 36.
18. Koivisto VA, Fortney S, Hendler R, Felig P. A rise in ambient temperature augments insulin absorption in diabetic patients. *Metabolism* 1981; 30: 402 – 5.
19. Garner P. Type 1 diabetes mellitus and pregnancy. *Lancet* 1995; 346: 157 – 61.
20. Mitrakou A, Ryan C, Veneman T, Mookan M, Jenssen T, Kiss I et al. Hierarchy of glycemic thresholds for counterregulatory hormone secretion, symptoms, and cerebral dysfunction. *Am J Physiol* 1991; 260: E67 – E74.
21. Bjørgaas M, Vik T, Sand T, Birkeland K, Sager G, Veia H et al. Counterregulatory hormone and symptom responses to hypoglycaemia in diabetic children. *Diabetic Med* 1997; 14: 433 – 41.
22. McCrimmon RJ, Gold AE, Deary IJ, Kelnar CJH, Frier BM. Symptoms of hypoglycaemia in children with IDDM. *Diabetes Care* 1995; 18: 858 – 61.
23. Foster JW, Hart RG. Hypoglycaemic hemiplegia: two cases and a clinical review. *Stroke* 1987; 18: 944 – 6.
24. Robinson PJ, Rapaport SI. Glucose transport and metabolism in the brain. *Am J Physiol* 1986; 250: 127 – 36.
25. Bolli G, DeFeo P, Compagnucci P, Cartechini MG, Angeletti G, Santeusano F et al. Abnormal glucose counterregulation in insulin-dependent diabetes mellitus. Interaction of anti-insulin antibodies and impaired glucagon and epinephrine secretion. *Diabetes* 1983; 32: 134 – 41.
26. Amiel SA, Tamborlane WV, Simonson DC, Sherwin RS. Defective glucose counterregulation after strict glycemic control of insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1987; 316: 1376 – 83.

27. Lager I, Atval S, Blohme G, Smith U. Altered recognition of hypoglycaemia symptoms in type 1 diabetes during intensified control with subcutaneous insulin infusion. *Diabetic Med* 1986; 3: 322 – 5.
28. Veneman T, Mitrakou A, Mogan M, Cryer PE, Gerich J. Induction of hypoglycaemia unawareness by asymptomatic nocturnal hypoglycaemia. *Diabetes* 1993; 42 : 610 – 8.
29. Cranston I, Lomas J, Maran A, Macdonald PI, Amiel SA. Restoration of hypoglycaemia awareness in patients with long-duration insulin dependent diabetes. *Lancet* 1994; 344: 283 – 7.
30. Fanelli C, Pampanelli S, Epifano L, Rambotti AM, Di Vincenzo A, Modarelli F et al. Long-term recovery from unawareness, deficient counterregulation and lack of cognitive dysfunction during hypoglycaemia, following institution of rational, intensive insulin therapy in IDDM. *Diabetologia* 1994; 37: 1265 – 76.
31. Pramming S, Thorsteinsson B, Theilgaard A, Pinner EM, Binder C. Cognitive function during hypoglycaemia in type 1 diabetes mellitus. *BMJ* 1986; 292: 647 – 50.
32. Wirsén A, Tallroth G, Lindgren M, Agardh CD. Neuropsychological performance differs between type 1 diabetic and normal men during insulin-induced hypoglycaemia. *Diabetic Med* 1992; 9: 156 – 65.
33. Pramming S, Thorsteinsson B, Stigsby B, Binder C. Glycaemic thresholds for changes in electroencephalograms during hypoglycemia in patients with insulin dependent diabetes. *BMJ* 1988; 296: 665 – 7.
34. Bjørgaas M, Sand T, Vik T, Jorde R. Quantitative EEG during controlled hypoglycaemia in diabetic and non-diabetic children. *Diabetic Med* 1998; 15: 30 – 7.
35. Cox DJ, Gonder-Frederick LA, Kovatchev BP, Julian DM, Clarke WL. Progressive hypoglycemia's impact on driving simulation performance. *Diabetes Care* 2000; 23: 163 – 70.
36. MacLeod KM. Diabetes and driving: towards equitable, evidence-based decision-making. *Diabetic Med* 1999; 16: 282 – 90.
37. Cox DJ, Gonder-Frederick L, Lee JH, Julian D, Carter WR, Clarke WL. Effects and correlates of blood glucose awareness training among patients with IDDM. *Diabetes Care* 1989; 12: 313 – 8.
38. Veneman TF. Diabetes mellitus and traffic incidents. *Neth J Med* 1996; 48: 24 – 8.
39. Tattersall RB, Gale EAM. Mortality. I: Frier BM, Fisher BM, red. Hypoglycaemia and diabetes: clinical and physiological aspects. London: Edward Arnold, 1993: 190 – 7.
40. Fisher BM, Frier BM. Effect on vascular disease. I: Frier BM, Fisher BM, red. Hypoglycaemia and diabetes: clinical and physiological aspects. London: Edward Arnold, 1993: 355 – 61.
41. Tattersall RB, Gill GV. Unexplained deaths of Type 1 diabetic patients. *Diabetic Med* 1991; 8: 49 – 58.
42. Wredling R, Levander S, Adamson U, Lins PE. Permanent neuropsychological impairment after recurrent episodes of severe hypoglycemia in man. *Diabetologia* 1990; 33: 152 – 7.
43. Langan SJ, Deary IJ, Hepburn DA, Frier BM. Cumulative cognitive impairment following recurrent severe hypoglycemia in adult patients with insulin-treated diabetes mellitus. *Diabetologia* 1991; 34: 337 – 44.
44. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Effect of intensive treatment on the development and progression of long-term complications in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus: Diabetes Control and Complications Trial. *J Pediatr* 1994; 125: 177 – 88.
45. Perros P, Deary IJ, Sellar RJ, Best JJK, Frier BM. Brain abnormalities demonstrated by magnetic resonance imaging in adult IDDM patients with and without a history of recurrent severe hypoglycemia. *Diabetes Care* 1997; 20: 1013 – 8.
46. Rovet J, Alvarez M. Attentional functioning in children and adolescents with IDDM. *Diabetes Care* 1997; 20: 803 – 10.
47. Slama G, Traynard PY, Desplanque N, Pudar H, Dhunputh I, Letanoux M et al. The search for an optimized treatment of hypoglycaemia. Carbohydrates in tablets, solution, or gel for the correction of insulin reactions. *Arch Intern Med* 1990; 150: 589 – 93.

