

# Mechanizmy niewydolności układu autonomicznego związanej z hipoglikemią u chorych na cukrzycę

Philip E. Cryer, MD

N Engl J Med 2013; 369: 362-372

**J**atrogenna hipoglikemia jest głównym czynnikiem ograniczającym leczenie hipoglikemizujące w cukrzycy.<sup>1</sup> Jest ona przyczyną nawracających incydentów u większości chorych na cukrzycę typu 1 oraz wielu chorych na zaawansowaną cukrzycę typu 2, a czasami bywa śmiertelna. Zasadniczo uniemożliwia ona utrzymanie normoglikemii w ciągu całego okresu występowania cukrzycy i w związku z tym uzyskanie pełnych korzyści z kontroli glikemii. Przyczyną błędnego koła nawracającej hipoglikemii są różne mechanizmy omówione w niniejszym przeglądzie.

## Upośledzone mechanizmy obrony przed hipoglikemią

Kiedy zmniejsza się stężenie glukozy we krwi, do fizjologicznych mechanizmów obrony przed hipoglikemią<sup>1,2</sup> należy ograniczenie wydzielania hormonu komórek  $\beta$  trzustki o działaniu powodującym zmniejszenie stężenia glukozy, insuliny, nasilenie wydzielania hormonu komórek  $\alpha$  trzustki o działaniu zwiększającym stężenie glukozy, glukagonu, a jeżeli nie dochodzi do wzrostu stężenia glukagonu, zwiększa się wydzielanie adrenaliny – hormonu rdzenia nadnerczy, który również zwiększa stężenie glukozy we krwi. Fizjologiczną obroną behawioralną jest spożycie węglowodanów, stymulowane przez objawy neurogenne (autonomiczne), które są w znacznej mierze pochodną odpowiedzi współczulnego układu nerwowego.<sup>1</sup> Te mechanizmy obronne zilustrowano na rycinie 1. Ich skuteczność zapewnia stały dopływ glukozy do mózgu.<sup>1</sup>

U chorych na cukrzycę do epizodu hipoglikemii może doprowadzić nadmiar insuliny spowodowany leczeniem insuliną, pochodnymi sulfonylomocznika lub glinidami. Znaczny bezwzględny nadmiar insuliny, do którego doszło podczas leczenia, może niekiedy być przyczyną hipoglikemii u chorych z zachowanymi mechanizmami obrony przed hipoglikemią<sup>1</sup>

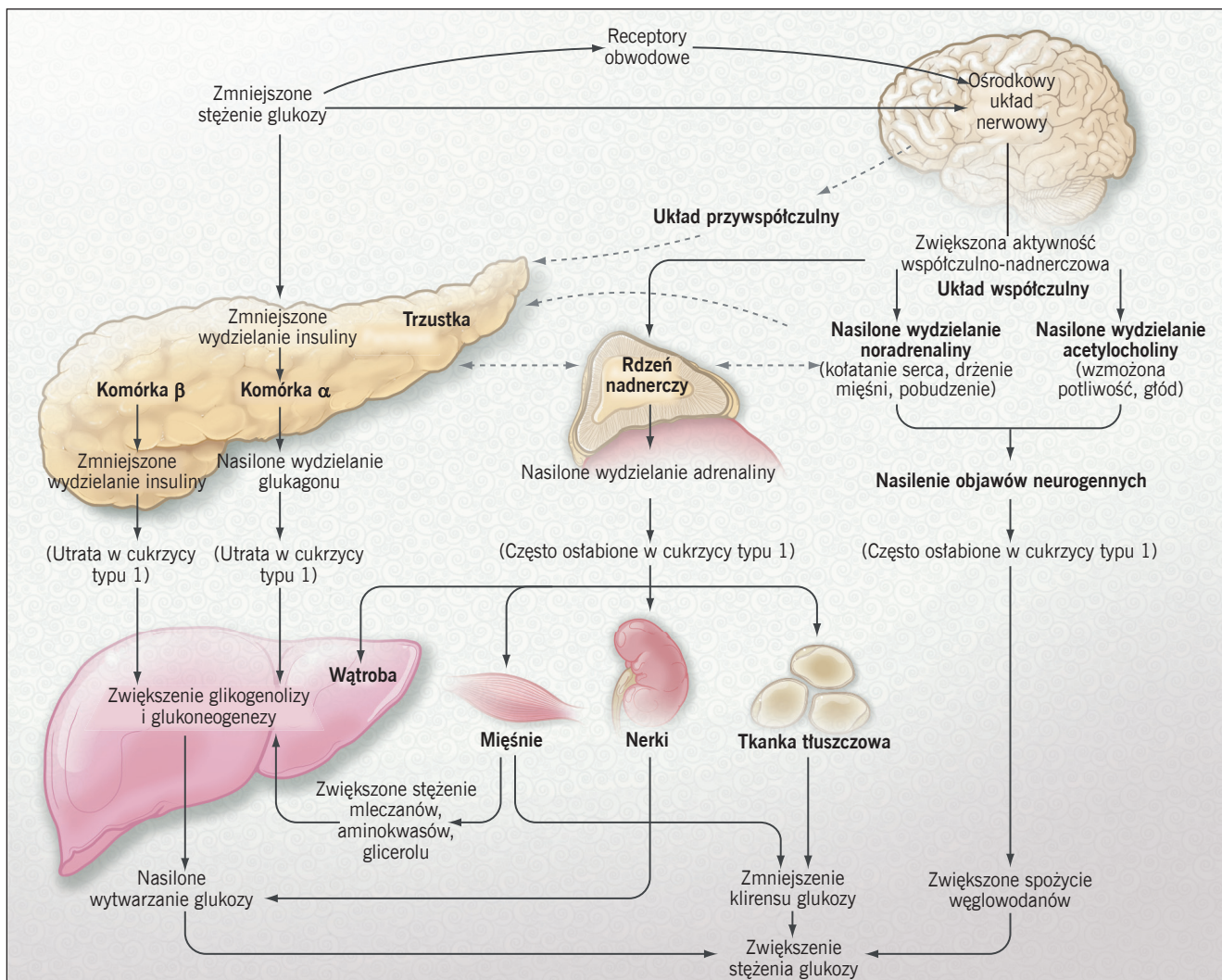
(ryc. 2). Typowo jednak do hipoglikemii dochodzi w przypadku mniej nasilonego lub jedynie względnego nadmiaru insuliny podczas leczenia (stężenie insuliny niewystarczające do wywołania hipoglikemii w większości sytuacji, ale wystarczająco duże, aby ją spowodować w przypadku zmniejszenia podaży egzogennej glukozy lub endogennej wytwarzania glukozy, zwiększonego zużycia glukozy lub zwiększonej wrażliwości tkanek na insulinę)<sup>1</sup> u pacjentów z upośledzonymi mechanizmami obrony przed hipoglikemią. U takich pacjentów – z rozwiniętą cukrzycą typu 1 lub zaawansowaną cukrzycą typu 2<sup>1</sup> – występuje niewydolność komórek  $\beta$  lub bezwzględny niedobór endogennej insuliny (ryc. 2). Kiedy zmniejsza się stężenie glukozy w osoczu, zaburzenia fizjologicznych mechanizmów obronnych mogą obejmować brak spadku stężenia insuliny (kiedy nie ma endogennej wydzielania insuliny, jej stężenie w krwioobiegu jest tylko pochodną wchłaniania i eliminacji wstrzykniętej insuliny), brak wzrostu stężenia glukagonu<sup>1,5,6</sup> oraz zmniejszenie wydzielania adrenaliny<sup>1,7-9</sup> (ryc. 2). Ta kombinacja upośledzonych fizjologicznych mechanizmów obronnych jest przyczyną klinicznego zespołu wadliwej kontregulacji stężenia glukozy, który powoduje zwiększenie ryzyka nawracającej ciężkiej hipoglikemii o 25 lub więcej razy.<sup>1</sup>

Zaburzenie obrony behawioralnej w sytuacji spadku stężenia glukozy w osoczu przejawia się tym, że chory nie spożywa węglowodanów ze względu na niewystępowanie objawów hipoglikemii, a ich brak odzwierciedla z kolei zmniejszenie odpowiedzi współczulno-nadnerczowej (następującej głównie za pośrednictwem współczulnego układu nerwowego)<sup>1</sup> (ryc. 2). To osłabienie odpowiedzi układu współczulnego jest przyczyną klinicznego zespołu nieświadomości hipoglikemii (lub zmniejszenia jej świadomości), który zwiększa ryzyko nawracającej ciężkiej hipoglikemii o 6 lub więcej razy.<sup>1</sup>

Kluczowym odkryciem było stwierdzenie, że hipoglikemia osłabia mechanizmy chroniące przed późniejszą hipoglikemią (w tym zwiększenie wydzielania adrenaliny oraz mechanizmy obronne zależne od objawów hipoglikemii) u osób bez cukrzycy,<sup>10</sup> a także u chorych na cukrzycę typu 1.<sup>7</sup> Doprowadziło to do opracowania koncepcji niewydolności układu autonomicznego związanej z hipoglikemią (hypoglycemia-associated autonomic failure, HAAF) u chorych na cukrzycę. Zgodnie z tą koncepcją niedawna hipoglikemia

*Division of Endocrinology, Metabolism, and Lipid Research, Washington University School of Medicine, St. Louis, Missouri.*

*Adres do korespondencji: Dr Cryer, Campus Box 8127, Washington University School of Medicine, 660 S. Euclid Ave., St. Louis, MO 63110, USA; e-mail: pcrayer@wustl.edu.*



**RYCINA 1. Fizjologiczne i behawioralne mechanizmy obrony przed hipoglikemią u ludzi.**

Fizjologiczne mechanizmy przeciwdziałające zmniejszającemu się stężeniu glukozy we krwi obejmują osłabienie wydzielania insuliny, nasilenie wydzielania glukagonu oraz nasilenie wydzielania adrenaliny. Do behawioralnych mechanizmów obronnych należy spożycie węglowodanów stymulowane przez objawy neurogenne. Wszystkie te mechanizmy są upośledzone u chorych z bezwzględnym niedoborem endogennej insuliny. Zaadaptowane z Cryer.<sup>66</sup>

mia (a także sen lub wysiłek fizyczny) wywołuje zarówno wadliwą kontrregulację stężenia glukozy (przez zmniejszenie wydzielania adrenaliny z rdzenia nadnerczy w sytuacji, gdy stężenie insuliny się nie zmniejsza, a wydzielanie glukagonu nie zwiększa), a także nieświadomość hipoglikemii (głównie przez osłabienie odpowiedzi współczulnego układu nerwowego), co prowadzi do powstania błędnego koła nawracającej hipoglikemii.<sup>1,7,8</sup> W kwestii patofizjologicznych mechanizmów HAAF wyjaśnić trzeba nie tylko brak spadku stężenia insuliny i wzrostu stężenia glukagonu, ale również osłabienie odpowiedzi współczulno-nadnerczowej – ze strony rdzenia nadnerczy i współczulnego układu nerwowego – na zmniejszające się stężenie glukozy.

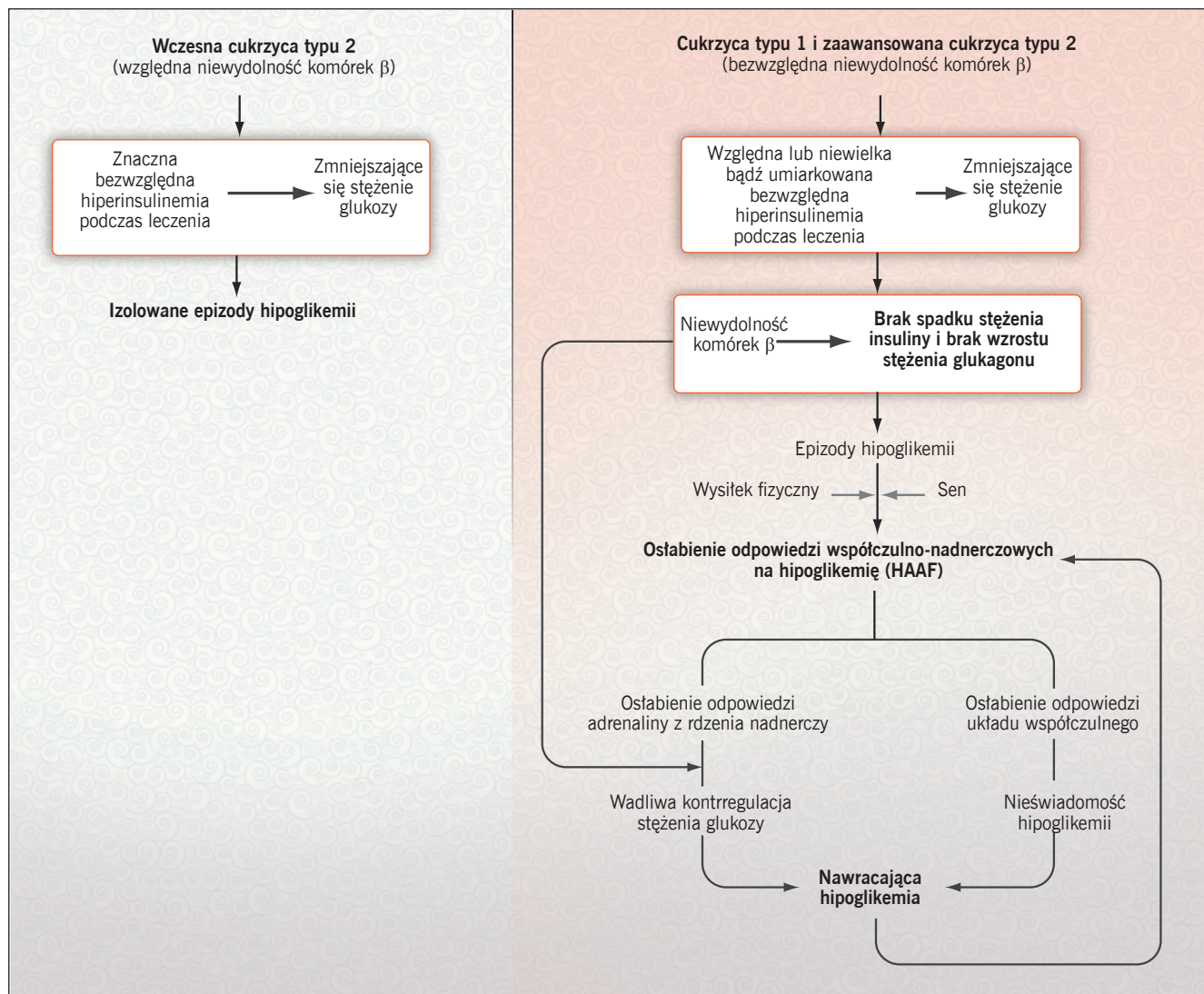
#### UTRATA ODPOWIEDZI INSULINY I GLUKAGONU

Mechanizm leżący u podłoża niezmnieszenia się stężenia insuliny w krwioobiegu w odpowiedzi na spadek stężenia

glukozy u chorych na cukrzycę typu 1 lub zaawansowaną cukrzycę typu 2 jest prosty. W sytuacji zahamowania endogennego wydzielania insuliny (niewydolność komórek β) stężenie insuliny w krwioobiegu jest po prostu pochodną wchłaniania i eliminacji wstrzykniętej insuliny.<sup>1</sup>

Mechanizm braku wzrostu stężenia glukagonu różni się od mechanizmu osłabienia odpowiedzi współczulno-nadnerczowej.<sup>1</sup> Utrata odpowiedzi glukagonu występuje wcześniej niż osłabienie odpowiedzi adrenaliny,<sup>1,6,11</sup> nie zależy od cukrzycowej neuropatii autonomicznej<sup>1,7</sup> ani nie jest korygowana przez skrupulatne unikanie hipoglikemii.<sup>1,12</sup>

Zahamowanie wydzielania glukagonu przez komórki α również można przypisywać niewydolności komórek β, a ściślej brakowi osłabienia sygnału hamującego komórki α, którego rolę pełni insulina wydzielana przez komórki β<sup>1,13</sup> (ryc. 3). Dowody przemawiające za tym wnioskiem były przedmiotem wcześniejszego przeglądu<sup>13</sup> i zostaną tutaj



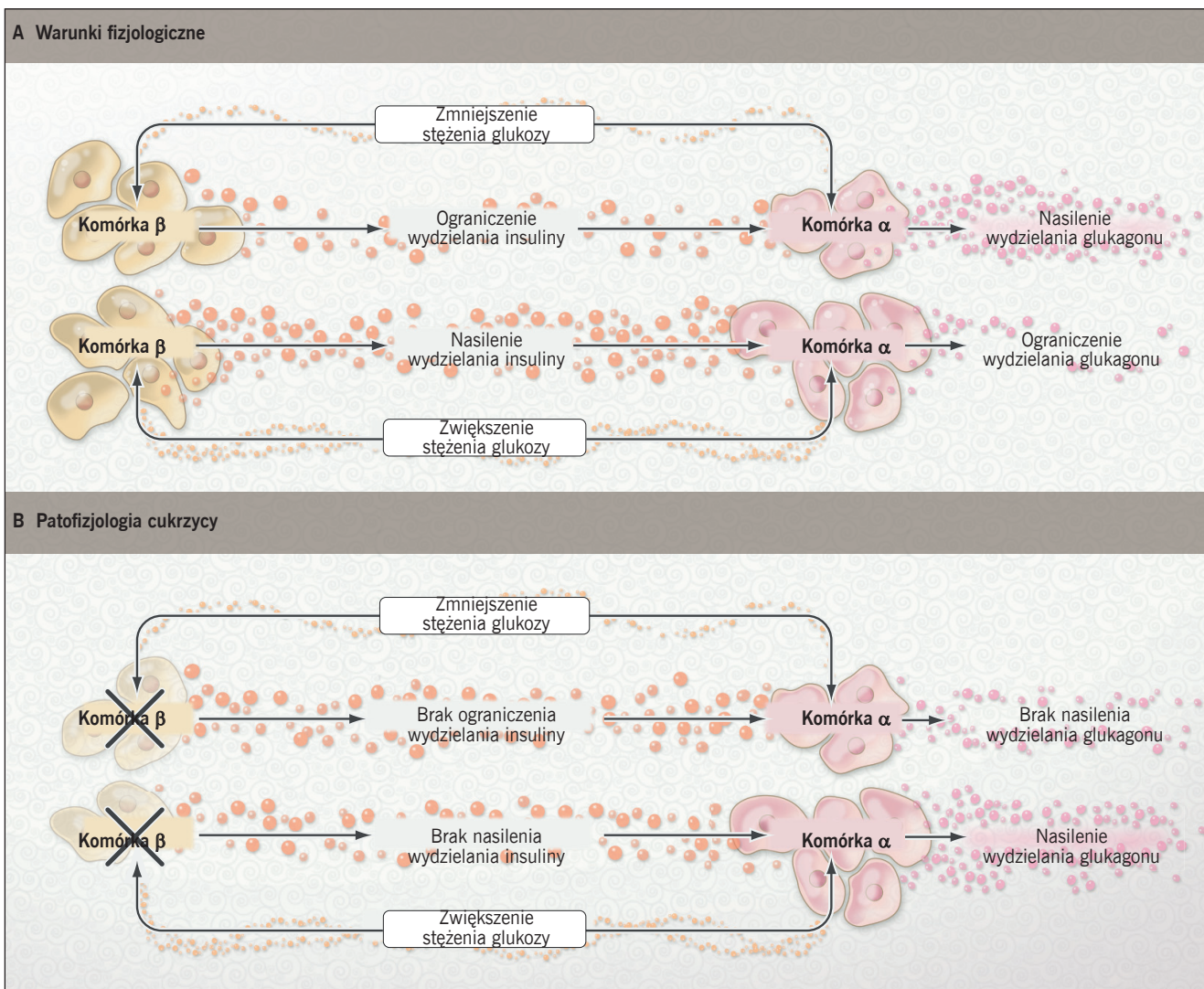
**RYCINA 2.** Schemat niewydolności układu autonomicznego związanej z hipoglikemią (HAAF) u chorych na cukrzycę.

Znaczny wzrost stężenia insuliny może niekiedy wywołać epizody hipoglikemii u pacjentów ze względną niewydolnością komórek β, natomiast mniej nasilony nadmiar insuliny wywołuje często hipoglikemię u pacjentów z niewydolnością układu autonomicznego związaną z hipoglikemią (wadliwa kontrregulacja stężenia glukozy i nieświadomość hipoglikemii). Zaadaptowane z Cryer.<sup>66</sup>

tylko podsumowane. Po pierwsze, utraty odpowiedzi insuliny i odpowiedzi glukagonu wykazują korelację<sup>6,11,14,15</sup> i rozwijają się wczesnie w przebiegu cukrzycy typu 1,<sup>6,11</sup> natomiast późno w przebiegu cukrzycy typu 2.<sup>8</sup> Po drugie, odpowiedź glukagonu na hipoglikemię nie jest krytycznie zależna od unerwienia. Prawidłowe wydzielanie glukagonu w odpowiedzi na hipoglikemię występuje u ludzi z przeszczepioną (odnerwioną) trzustką,<sup>16</sup> a także u ludzi po przecięciu rdzenia kręgowego<sup>17</sup> (a więc bez sygnałów docierających drogą współczulno-nadnerczową z mózgu do wysp trzustki) oraz psów z odnerwioną trzustką.<sup>18</sup> Wydzielanie glukagonu jest również prawidłowe w perfundowanej trzustce gryzoni oraz perfundowanych wyspach trzustkowych gryzoni i człowieka. Utraty odpowiedzi glukagonu nie można więc przypisywać odnerwieniu wysp, a nieprawidłowość będąca jej przyczyną

w cukrzycy typu 1 i zaawansowanej cukrzycy typu 2 musi dotyczyć samych wysp.

Po trzecie, ponieważ u chorych na cukrzycę typu 1 obserwuje się odpowiedź glukagonu na podawane aminokwasy,<sup>5,19,20</sup> utrata odpowiedzi glukagonu na hipoglikemię musi być następstwem osłabienia sygnału pobudzającego funkcjonujące komórki α do wydzielania glukagonu podczas hipoglikemii. Po czwarte, ponieważ u ludzi<sup>20,25</sup> i zwierząt laboratoryjnych insulina normalnie reguluje wydzielanie glukagonu w sposób odwrotnie proporcjonalny, można z tego wywnioskować, że utrata zdolności wydzielania insuliny przez komórki β spowoduje utratę sygnału, jakim jest zmniejszenie stężenia insuliny powodujące zwiększenie wydzielania glukagonu przez komórki α, mimo że stężenie glukozy w komórkach α jest małe (ryc. 3). Ten mechanizm utraty odpowiedzi glukagonu



### RYCINA 3. Mechanizmy utraty odpowiedzi glukagonu.

Na rycinie A przedstawiono fizjologiczny skutek ograniczenia wydzielania insuliny w połączeniu z małym stężeniem glukozy we krwi, co pobudza wydzielanie glukagonu przez komórki  $\alpha$ , natomiast na rycinie B przedstawiono patofizjologiczne następstwa niewydolności komórek  $\beta$ , która prowadzi do braku ograniczenia wydzielania insuliny oraz braku nasilenia wydzielania glukagonu mimo małego stężenia glukozy we krwi. Zaadaptowane z Cryer.<sup>13</sup>

na hipoglikemię nie wyklucza możliwości dodatkowych mechanizmów wewnątrzwyspowych, takich jak nadmierne wydzielanie somatostatyny przez komórki  $\delta$ .<sup>26</sup>

Te dane przemawiają za wnioskiem, iż w cukrzycy charakteryzującej się bezwzględnym zahamowaniem endogennego wydzielania insuliny – tj. w cukrzycy typu 1 oraz zaawansowanej cukrzycy typu 2 – niezmnijszanie wydzielania insuliny przez komórki  $\beta$  prowadzi do braku wzrostu wydzielania glukagonu przez komórki  $\alpha$  w sytuacji, w której stężenie glukozy zmniejsza się w odpowiedzi na terapeutyczną hiperinsulinemię.<sup>1</sup> Brak spadku stężenia insuliny oraz brak wzrostu stężenia glukagonu są niezbędnymi warunkami wstępnymi wadliwej kontrregulacji stężenia glukozy, ale same nie wywołują ani wadliwej kontrregulacji stężenia glukozy, ani nieświadomości hipoglikemii. Te dwa elementy składowe HAAF w cukrzycy występują tylko wtedy, kiedy dojdzie do zmniejszenia

współczulno-nadnerczowej i objawowej odpowiedzi na hipoglikemię<sup>1</sup> (ryc. 2).

#### OSŁABIENIE ODPOWIEDZI WSPÓŁCZULNO-NADNERCZOWEJ

Oslabienie odpowiedzi współczulno-nadnerczowej na hipoglikemię jest często spowodowane przez niedawną hipoglikemię,<sup>1,7,8,10</sup> ale może również zostać wywołane przez sen<sup>27,28</sup> lub wcześniejszy wysiłek fizyczny.<sup>29</sup> W przeciwieństwie do utraty odpowiedzi insuliny i glukagonu, do której dochodzi na poziomie samych wysp trzustkowych, zmiany powodujące osłabienie odpowiedzi współczulno-nadnerczowej muszą następować w obrębie ośrodkowego układu nerwowego (OUN) lub jego połączeń aferentnych bądź eferentnych.

Ograniczeniem badań nad mechanizmami leżącymi u podłoża osłabienia odpowiedzi współczulno-nadnerczowej u ludzi był brak nieinwazyjnych metod oceny czynności ludz-

kiego mózgu. Jak omówiono niżej, nowe techniki pozytonowej tomografii emisyjnej (PET), rezonansu magnetycznego oraz spektroskopii rezonansu magnetycznego pozwalają obecnie zaspokoić tę potrzebę. Innym ograniczeniem jest to, że w wielu badaniach nie udokumentowano, u których chorych na cukrzycę występowała HAAF (wykazanie zmniejszenia wzrostu stężenia adrenaliny w osoczu oraz osłabienia neurogennej reakcji objawowych w odpowiedzi na kontrolowaną hipoglikemię), a u których nie. Nie badano również domniemanych mechanizmów HAAF ani w grupach chorych, ani w grupach kontrolnych bez cukrzycy. Bardziej efektywnym podejściem jest ocena domniemanego mechanizmu HAAF u osób bez cukrzycy przed epizodem hipoglikemii, kiedy można udokumentować prawidłowe zmiany stężenia adrenaliny w osoczu oraz występowanie neurogennej objawów w odpowiedzi na kontrolowaną hipoglikemię, a następnie po epizodzie hipoglikemii, kiedy można udokumentować osłabienie tych odpowiedzi.<sup>10,30,31</sup> Przy okazji obserwacje, że osłabienie współczulno-nadnerczowych i objawowych odpowiedzi na hipoglikemię może zostać wywołane poprzez niedawną hipoglikemię u osób bez cukrzycy,<sup>10,30,31</sup> a jednocześnie działania te można odwrócić poprzez skrupulatne unikanie hipoglikemii u chorych na cukrzycę,<sup>1,12</sup> podkreślają czynnościowe, a nie strukturalne (tj. wynikające z neuropatii) podłoże tych głównych cech HAAF.<sup>1</sup>

Wśród hipotez dotyczących zależnych od OUN mechanizmów osłabienia odpowiedzi współczulno-nadnerczowych na hipoglikemię, które są przyczyną HAAF, można wymienić hipotezę mediatorów układowych, hipotezę transportu paliwa do mózgu, hipotezę metabolizmu mózgu oraz hipotezę sieci mózgowej.<sup>1,32,33</sup>

### Hipoteza mediatorów układowych

Zgodnie z tą hipotezą zwiększone stężenie kortyzolu lub być może jakiegoś innego czynnika w krwioobiegu, które wystąpiło podczas niedawnej hipoglikemii, działa na mózg w sposób hamujący współczulno-nadnerczowe i objawowe odpowiedzi na późniejszą hipoglikemię.<sup>34,35</sup> Nie stwierdzono jednak, aby wcześniejszy wzrost stężenia kortyzolu podobny do tego, do którego dochodzi podczas hipoglikemii,<sup>36,37</sup> i zahamowanie odpowiedzi kortyzolu na wcześniejszą hipoglikemię za pomocą metyraponu<sup>37</sup> zapobiegały zahamowaniu wzrostu stężenia adrenaliny i odpowiedzi objawowych podczas późniejszej hipoglikemii u ludzi.

### Hipoteza transportu paliwa do mózgu

Zgodnie z tą hipotezą niedawna hipoglikemia zwiększa transport glukozy (lub alternatywnego paliwa metabolicznego) z krwi do mózgu i w ten sposób zmniejsza współczulno-nadnerczowe i objawowe odpowiedzi na późniejszą hipoglikemię.<sup>1</sup> Ta hipoteza opierała się początkowo na obserwacji, że hipoglikemia utrzymująca się przez 3 dni<sup>38</sup> lub dłużej<sup>39</sup> powoduje zwiększenie ekspresji przenośnika glukozy typu 1 (glucose transporter 1, GLUT-1) w naczyniach mózgu oraz wzrost wychwytu glukozy przez mózg u szczurów. Stwierdzono jednak, że hipoglikemia trwająca zaledwie 2 godziny również powoduje osłabienie współczulno-nadnerczowej i objawowej odpowiedzi na późniejszą hipoglikemię u ludzi.<sup>10</sup> Stwierdzono również, że wychwyt glukozy przez mózg (obliczony metodą Kety'ego-Schmidta na pod-

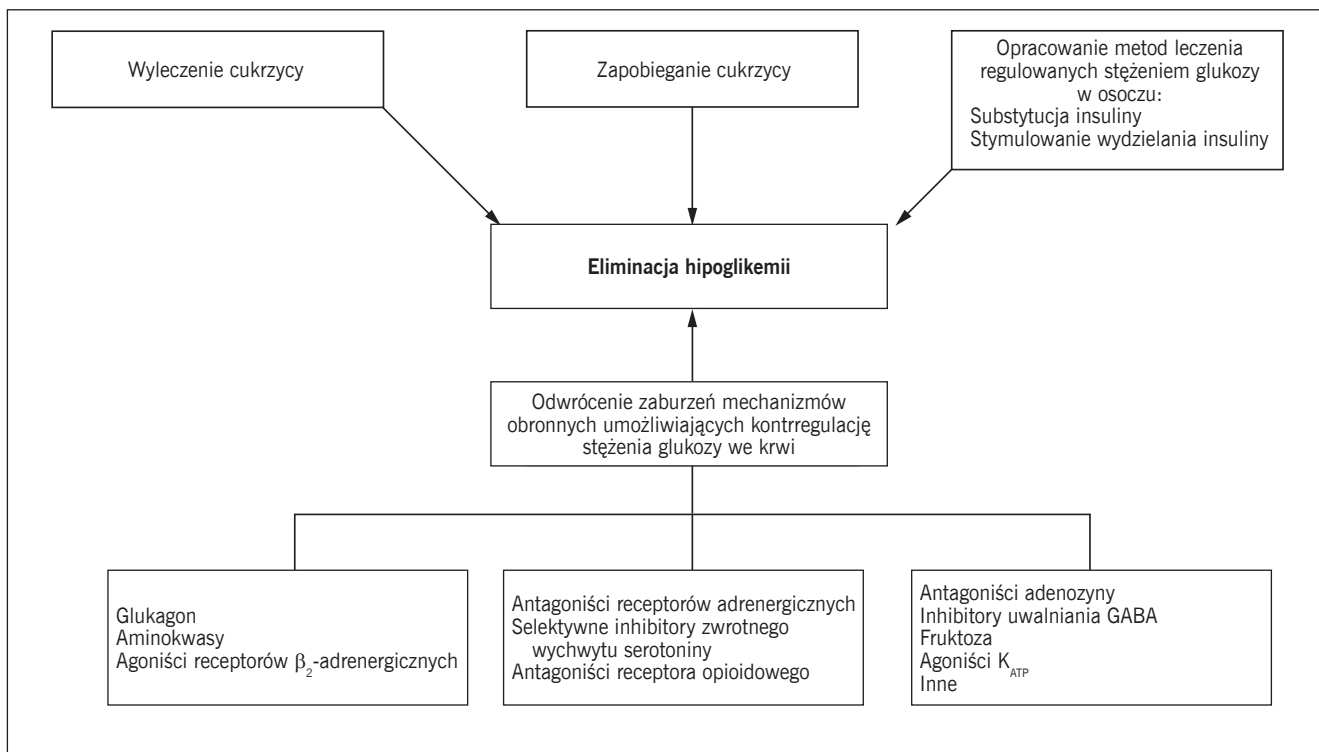
stawie tętniczo-żylny różnicy stężenia glukozy w mózgu oraz oszacowanego przepływu mózgowego) był zachowany podczas późniejszego epizodu hipoglikemii u osób bez cukrzycy, u których wcześniej wywołano epizod hipoglikemii,<sup>40</sup> a także u chorych na cukrzycę typu 1 ze stosunkowo małym stężeniem hemoglobiny glikowanej, a więc prawdopodobnie częstszym występowaniem hipoglikemii w poprzedzającym okresie.<sup>41</sup> W obu przypadkach różnica obliczonego wychwytu glukozy przez mózg wynikała jednak ze zwiększenia oszacowanego przepływu mózgowego, a nie ze zwiększenia tętniczo-żylny różnicy stężenia glukozy w mózgu.

Hipoteza transportu glukozy nie znajduje potwierdzenia w pomiarach dokonywanych z wykorzystaniem PET. Globalny transport glukozy z krwi do mózgu mierzony za pomocą PET z użyciem 1-<sup>11</sup>C-glukozy nie był zmniejszony u chorych na źle kontrolowaną cukrzycę typu 1<sup>42</sup> ani nie zwiększał się po prawie 24 godzinach między posiłkowej hipoglikemii,<sup>30</sup> która jest modelem HAAF (w tym osłabionej odpowiedzi adrenaliny i objawów neurogennej na hipoglikemię) u osób bez cukrzycy.<sup>30,31</sup> Co więcej, globalny transport <sup>11</sup>C-3-O-metyloglukozy<sup>43</sup> oraz <sup>18</sup>F-deoksyglukozy,<sup>44</sup> w obu przypadkach oceniany za pomocą PET, nie był natężony u chorych na cukrzycę typu 1, których uważano za wykazujących nieświadomość hipoglikemii.

Hipoteza transportu paliwa do mózgu może być oparta na błędnych przesłankach. U jej podłoża leży założenie, że hipoglikemia spowalnia metabolizm glukozy, co z kolei zwiększa aktywność współczulno-nadnerczową, a wcześniejsza hipoglikemia może jakoś zwiększać transport glukozy do mózgu, minimalizując w ten sposób spowolnienie metabolizmu glukozy i w związku z tym ograniczając wzrost aktywności współczulno-nadnerczowej. Nie ma jednak dowodów, że spowolnienie metabolizmu glukozy wywołuje wzrost aktywności współczulno-nadnerczowej (ta odpowiedź mogłaby być zdarzeniem sygnałowym) i nie jest jasne, jak małe musi być stężenie glukozy w osoczu, aby doszło do ograniczenia metabolizmu tlenowego w mózgu, ale ta wartość może być dość mała. U ludzi szybkość transportu glukozy z krwi do mózgu przekracza szybkość metabolizmu glukozy w mózgu nawet przy stężeniu glukozy w osoczu wynoszącym 65 mg/dl (3,6 mmol/l).<sup>30,42</sup>

Van de Ven i wsp.<sup>45</sup> dokonali ekstrapolacji liniowej zależności między stężeniem glukozy w osoczu i mózgu (tym drugim mierzonym za pomocą spektroskopii rezonansu magnetycznego z użyciem węgla <sup>13</sup>C) u osób bez cukrzycy i chorych na cukrzycę typu 1 podczas normoglikemii i hipoglikemii. Na podstawie tej ekstrapolacji można sądzić, że stężenie glukozy w osoczu, przy którym stężenie glukozy w mózgu wyniosłoby zero – a więc metabolizm glukozy w mózgu musiałby się zmniejszyć – wynosi mniej niż 36 mg/dl (2,0 mmol/l). Zwiększenie transportu glukozy z krwi do mózgu nie spowodowałoby zatem nasilenia metabolizmu glukozy w mózgu, chyba że nastąpiłoby wtedy przesunięcie od wartości poniżej do powyżej tego nieznanego, ale najwyraźniej niskiego progu glikemii.

W badaniu, które przeprowadzili van de Ven i wsp.,<sup>45</sup> nie stwierdzono istotnej różnicy stężenia glukozy w mózgu między osobami bez cukrzycy a chorymi na cukrzycę typu 1, co wskazuje na brak różnic transportu glukozy z krwi do mózgu. Przyjmując, że u chorych na cukrzycę typu 1 nie występowała



#### RYCINA 4. Eliminacja hipoglikemii z życia chorych na cukrzycę.

Hipoglikemię wyeliminowałyby zapobieganie lub wyleczenie cukrzycy, a także leczenie polegające na substytucji insuliny lub stymulowaniu jej wydzielania w sposób regulowany stężeniem glukozy w osoczu. Do tego czasu dostępne leki mogłyby zmniejszyć obciążenia spowodowane jatrogenną hipoglikemią. GABA – kwas  $\gamma$ -aminomasłowy,  $K_{ATP}$  – kanał potasowy wrażliwy na adenylozotryfosforan. Zaadaptowane za Cryer.<sup>66</sup>

HAAF (odpowiedź adrenaliny u tych pacjentów była podobna jak u osób bez cukrzycy, natomiast danych na temat objawów hipoglikemii nie podano), komentatorzy wyrazili pogląd, że wychwyt glukozy z krwi do mózgu mógłby być większy u pacjentów z HAAF, gdyby tacy zostali włączeni do tego badania.<sup>46</sup> Ten wniosek był oparty na dwóch obserwacjach: o 15% większym stężeniu glukozy w korze potylicznej u chorych na cukrzycę typu 1 niż u osób bez cukrzycy, które zmierzono za pomocą spektroskopii rezonansu magnetycznego z użyciem wodoru  $^1H$  w niefizjologicznych warunkach (wlew somatostatyny, insuliny oraz 50% roztworu glukozy), u których wywoływano hiperglikemię (w przybliżeniu 300 mg/dl [16,7 mmol/l]),<sup>47</sup> oraz braku istotnej różnicy metabolizmu glukozy w korze mózgu mierzonego za pomocą spektroskopii rezonansu magnetycznego z użyciem węgla  $^{13}C$  w podobnych niefizjologicznych warunkach hiperglikemii między chorymi na cukrzycę typu 1 a osobami bez cukrzycy.<sup>48</sup> Chociaż założono, że u chorych na cukrzycę typu 1 występowała HAAF, nie wykazano u nich osłabienia odpowiedzi adrenaliny ani osłabienia objawowej reakcji na hipoglikemię.

Warto zauważyć, że ta sama grupa badaczy nie stwierdziła wpływu powtarzanych epizodów hipoglikemii, które stanowiły model HAAF (osłabienie odpowiedzi adrenaliny i objawów neurogennych na hipoglikemię), na stężenie glukozy w mózgu zmierzone za pomocą spektroskopii rezonansu magnetycznego z użyciem wodoru  $^1H$  w podobnych niefizjologicznych warunkach hiperglikemii.<sup>49</sup> Ponieważ

stężenie glukozy w mózgu jest wprost proporcjonalne do stężenia glukozy w osoczu,<sup>45</sup> stwierdzenie niezmiennego stężenia glukozy w mózgu nie potwierdza wniosku, iż zwiększony transport glukozy z krwi do mózgu mógłby być mechanizmem HAAF.<sup>46</sup>

Jeżeli znacznie zwiększy się normalnie mała pula glikogenu w astrocytach mózgu<sup>1</sup> (odzwierciedlając superkompensację glikogenu) po hipoglikemii, to takie zwiększone źródło glukozy w obrębie mózgu mogłoby spowodować osłabienie odpowiedzi współczulno-nadnerczowej podczas późniejszej hipoglikemii.<sup>50</sup> W badaniu na szczurach nie stwierdzono jednak, aby po hipoglikemii następował znaczny wzrost zawartości glikogenu w mózgu,<sup>51</sup> a hipoteza superkompensacji glikogenu nie została potwierdzona u ludzi.<sup>52</sup> Zawartość glikogenu w mózgu nie była zwiększona u chorych na cukrzycę typu 1 dobranych ze względu na występowanie nieświadomości hipoglikemii. Ponieważ synteza glikogenu w mózgu jest wprost proporcjonalna do stężenia glukozy w osoczu oraz transportu glukozy z krwi do mózgu, zwiększenie tego ostatniego powinno spowodować wzrost zawartości glikogenu w mózgu. Nie stwierdzono tego jednak u pacjentów dobranych ze względu na występowanie nieświadomości hipoglikemii.<sup>52</sup>

Neurony utleniają mleczan,<sup>53</sup> ale powstają one głównie z glukozy już w samym mózgu.<sup>1</sup> Zwiększenie transportu mleczanów z krwi do mózgu mogłoby więc być mechanizmem HAAF, chociaż, jak omówiono to wyżej w odniesieniu do glu-

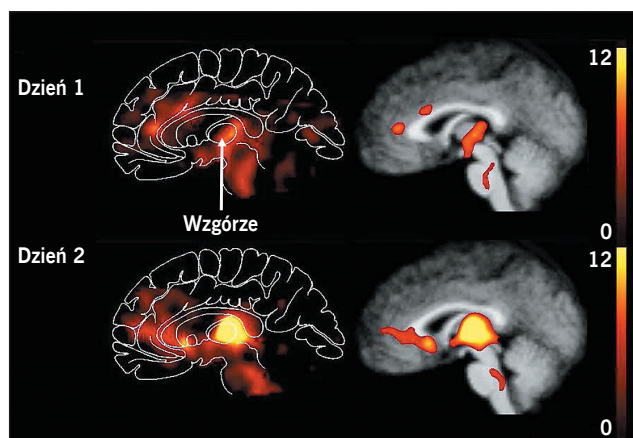
kozy, ta koncepcja opiera się na założeniu, że spowolnienie metabolizmu tlenowego w mózgu prowadzi do zwiększenia aktywności współczulno-nadnerczowej, a jeżeli tak jest, to metabolizm mleczanów musiałby być wystarczający do zwiększenia metabolizmu tlenowego w mózgu. Wlew mleczanów powodujący mniej więcej czterokrotne zwiększenie ich stężenia w krwioobiegu u osób bez cukrzycy<sup>54</sup> oraz w przybliżeniu dwukrotne zwiększenie stężenia mleczanów w krwioobiegu u osób bez cukrzycy i chorych na cukrzycę typu 1<sup>55,56</sup> spowodował osłabienie odpowiedzi adrenaliny i objawowej reakcji na hipoglikemię zarówno u osób bez cukrzycy, jak i u chorych na cukrzycę typu 1. W okresie hiperinsulinemii stężenie mleczanów w osoczu zwiększa się mniej więcej dwukrotnie.<sup>20</sup> Pomiar stężenia we krwi tętniczej i żyłnej ujawniły uwalnianie mleczanów z mózgu w stanie normoglikemii oraz albo brak wychwytu mleczanów,<sup>57</sup> albo jedynie niewielki wychwyty mleczanów, wystarczający do skompensowania tylko około 25% obliczonego deficytu energetycznego glukozy w mózgu<sup>58</sup> podczas hipoglikemii hiperinsulinemicznej u ludzi.

Badania, w których dokonywano pomiarów za pomocą spektroskopii rezonansu magnetycznego z wykorzystaniem węgla <sup>13</sup>C w trakcie wlewu mleczanów, wykazały nasilenie wychwytu mleczanów przez mózg, kiedy ich stężenie we krwi tętniczej zwiększyło się czterokrotnie, a w drugim przypadku wzrost transportu mleczanów do mózgu, kiedy ich stężenie w osoczu zwiększyło się dwukrotnie.<sup>59,60</sup> Donoszono, że u chorych na cukrzycę typu 1 wzrost stężenia mleczanów w mózgu następował bez wzrostu ich utleniania.<sup>61</sup> Stwierdzono, że wlew mleczanów powodujący tylko niewielkie nasilenie metabolizmu mleczanów w mózgu powodował podtrzymanie metabolizmu glukozy w mózgu podczas późniejszej hipoglikemii u szczurów, u których wywoływano nawracającą hipoglikemię.<sup>62</sup>

### Hipoteza metabolizmu mózgu

Zgodnie z tą hipotezą niedawna hipoglikemia zmienia regulację metaboliczną w OUN, powodując osłabienie odpowiedzi współczulno-nadnerczowej na zmniejszające się stężenie glukozy w osoczu, a w rezultacie prowadząc do wystąpienia HAAF. Badania dotyczące komórkowej i molekularnej biologii oraz patofizjologii ośrodkowej kontroli kontrregulacji stężenia glukozy w modelach u gryzoni koncentrowały się głównie, chociaż nie wyłącznie, na brzuszno-przyśrodkowej części podwzgórza. Potencjalne mechanizmy<sup>32,33,63-65</sup> obejmują osłabienie wyczuwania glukozy przez neurony pobudzone lub hamowane glukozą w podwzgorzu, gdzie indziej w mózgu oraz na obwodzie; zmniejszoną aktywność kinazy zależnej od adenylozynomonofosforanu (AMP); zwiększoną aktywność glukokinazy; utratę mechanizmu zmniejszenia stężenia kontrregulacyjnego inhibitora, kwasu  $\gamma$ -aminomasłowego; utratę mechanizmu wzrostu stężenia kontrregulacyjnego czynnika pobudzającego, glutaminy; nasilone uwalnianie urokortyny; a także osłabione działanie insuliny na mózgu.

Jedna lub więcej z tych podstawowych wskazówek z badań może ostatecznie doprowadzić do opracowania klinicznych strategii zapobiegania hipoglikemii. Do tego czasu dysponujemy również pewnymi wskazówkami z badań u ludzi, które także mogą prowadzić do strategii niwelujących barierę hipoglikemii w cukrzycy<sup>66</sup> (ryc. 4).



**RYCINA 5.** Nasilona odpowiedź podwzgórza na hipoglikemię w modelu niewydolności układu autonomicznego związanej z hipoglikemią (HAAF).

Model HAAF u ludzi ukazuje zwiększenie aktywacji w obrębie grzbietu wzgórza w linii pośrodkowej, mierzony za pomocą pozytonowej tomografii emisyjnej z oceną wody znakowanej tlenem <sup>15</sup>O, podczas hipoglikemii w drugim dniu eksperymentu w porównaniu do hipoglikemii w pierwszym dniu, z hipoglikemią międzyposiłkową występującą między pomiarami w dniach 1 i 2. Obszary największej aktywności zaznaczono kolorem żółtym, a obszary najmniejszej aktywności kolorem ciemnoczerwonym. Zaadaptowane z Arbeláez i wsp.<sup>31</sup>

Wiadomo, że stężenie glukozy jest zwiększane przez kilka leków, takich jak glukagon, aminokwasy stymulujące glukagon, agoniści receptorów  $\beta_2$ -adrenergicznych (np. terbutalina) oraz antagoniści adenylozyny (np. kofeina). Potencjał terapeutyczny tych leków jest ograniczony, ponieważ ich działanie powodujące wzrost stężenia glukozy nie zwiększa się w odpowiedzi na spadek glikemii.<sup>66</sup> Ostrożne stosowanie tych leków mogłoby jednak okazać się korzystne, gdyby ich skuteczność i bezpieczeństwo zostały wykazane w randomizowanych próbach klinicznych.

Szczególnie zainteresowanie budzi pięć potencjalnych metod odwracania zaburzeń kontrregulacji stężenia glukozy: stosowanie selektywnych inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny (SSRI),<sup>67,68</sup> antagonistów receptorów adrenergicznych,<sup>69</sup> antagonisty receptora opioidowego,<sup>70,71</sup> fruktozy<sup>72</sup> oraz selektywnego antagonisty kanału potasowego wrażliwego na adenylozynotrifosforan ( $K_{ATP}$ ).<sup>73</sup> Wszystkie te środki nasilają kontrregulacyjne odpowiedzi na zmniejszające się stężenie glukozy.<sup>66</sup>

Leki z grupy SSRI nasilają kontrregulacyjną odpowiedź na hipoglikemię u ludzi<sup>67</sup> i szczurów.<sup>68</sup> Uzasadniona może być randomizowana próba kliniczna dla oceny stosowania SSRI w celu zapobiegania jatrogennej hipoglikemii. Połączona blokada receptorów  $\alpha$ - i  $\beta$ -adrenergicznych zapobiega u ludzi osłabieniu odpowiedzi współczulno-nadnerczowych następnego dnia po wystąpieniu hipoglikemii.<sup>69</sup> Gdyby zostało wykazane, że jest to głównie wynik blokady receptorów  $\beta_1$ -adrenergicznych, próba kliniczna dla oceny stosowania antagonisty receptorów  $\beta_1$ -adrenergicznych w celu zapobiegania hipoglikemii u chorych na cukrzycę typu 1 byłaby roz-

sądna, a takie leczenie mogłoby zmniejszać umieralność.<sup>74</sup> Blokada receptorów  $\beta_1$ -adrenergicznych nie osłabiałaby działania katecholamin na receptory  $\beta_2$ -adrenergiczne, w tym ich działania zwiększającego stężenie glukozy oraz generującego objawy hipoglikemii. Wlew antagonisty receptora opioidowego, naloksonu, nasila wzrost stężenia adrenaliny w osoczu w odpowiedzi na hipoglikemię, a kiedy nalokson podaje się podczas hipoglikemii, zapobiega to osłabieniu odpowiedzi adrenaliny w osoczu na późniejszą hipoglikemię u ludzi.<sup>70,71</sup> Wlew fruktozy nasila odpowiedzi adrenaliny i glukagonu oraz wytwarzanie glukozy podczas hipoglikemii u ludzi.<sup>72</sup> Stwierdzono wreszcie, że podawanie selektywnego agonisty podjednostek Kir6.2 i SUR-1 kanału  $K_{ATP}$  nasila odpowiedź adrenaliny na hipoglikemię u szczurów.<sup>73</sup> Systemowe podawanie nieselektywnego agonisty kanału  $K_{ATP}$ , diazoksydu, powoduje jednak zahamowanie odpowiedzi glukagonu i nie wywiera wpływu na odpowiedź adrenaliny na hipoglikemię u osób bez cukrzycy.<sup>22</sup>

### Hipoteza sieci mózgowej

Zgodnie z tą hipotezą niedawna hipoglikemia działa za pośrednictwem sieci wzajemnie powiązanych obszarów mózgu, hamując aktywację podwzgórza i w ten sposób osłabiając współczulno-nadnerczową i objawową odpowiedź na późniejszą hipoglikemię.<sup>1,31</sup> Hipoteza sieci mózgowej jest w znacznym stopniu oparta na wynikach czynnościowego obrazowania mózgu u ludzi podczas hipoglikemii,<sup>43,44</sup> a zwłaszcza pomiarów regionalnego przepływu w mózgu za pomocą PET z oceną wody znakowanej tlenem <sup>15</sup>O jako wskaźnika regionalnej aktywności synaptycznej,<sup>31,75,76</sup> a także psychologicznej koncepcji habituacji na stres i jej proponowanego mechanizmu.<sup>77</sup> Jądro przykomorowe tylne wzgórza jest tym obszarem mózgu, w którym wcześniejszy stres, na przykład spowodowany fizycznym ograniczeniem możliwości poruszania się zwierząt, tłumia odpowiedzi na późniejsze epizody tego stresu u szczurów.<sup>78</sup> Uszkodzenie jądra przykomorowego tylnego wzgórza hamuje habituację odpowiedzi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej na powtarzane ograniczenie możliwości ruchu.<sup>78</sup> U szczurów udokumentowano również habituację odpowiedzi współczulno-nadnerczowej na powtarzany stres wynikający z ograniczenia możliwości ruchu.<sup>79</sup>

Niedawna hipoglikemia osłabia odpowiedź współczulno-nadnerczową na późniejszą hipoglikemię u osób bez cukrzycy<sup>10</sup> i chorych na cukrzycę,<sup>7</sup> co jest przykładem habituacji odpowiedzi współczulno-nadnerczowej na hipoglikemię u ludzi. Stwierdzono, że hipoglikemia zwiększa u ludzi aktywność synaptyczną w obrębie grzbietu wzgórza w linii pośrodkowej, a także w innych obszarach mózgu,<sup>31,75,76</sup> natomiast po niedawnej hipoglikemii zwiększa aktywność synaptyczną tylko w obrębie grzbietu wzgórza w linii pośrodkowej (ryc. 5),<sup>31</sup> a więc w miejscu, w którym znajduje się jądro przykomorowe tylne wzgórza.<sup>78</sup> Nieco subfizjologiczne stężenie glukozy (65 mg/dl) u ludzi zwiększa aktywność synaptyczną głównie, być może selektywnie, właśnie w obrębie grzbietu wzgórza w linii pośrodkowej.<sup>80</sup> Aktywacja synaps w obrębie wzgórza może więc odgrywać rolę w patogenezie osłabienia współczulno-nadnerczowej i objawowej odpowiedzi na hipoglikemię, które jest główną cechą HAAF w cukrzycy.<sup>31,80</sup>

Donoszono, że inaktywacja pośrodkowej kory przedczołowej również zapobiega habituacji na stres wywołany

u szczurów przez ograniczenie możliwości ruchu.<sup>81</sup> Podczas hipoglikemii u ludzi dochodzi do zwiększenia aktywności synaps w obrębie przyśrodkowej części kory przedczołowej (przednia część zakrętu obręczy).<sup>31,75,76</sup> Pośrodkowa kora przedczołowa wraz z innymi obszarami może więc być częścią sieci mózgowej uczestniczącej w hamowaniu współczulno-nadnerczowej i objawowej odpowiedzi na hipoglikemię, które charakteryzuje HAAF w cukrzycy.

W badaniach z użyciem PET stwierdzono istotniejsze zmniejszenie wychwytu <sup>18</sup>F-fluorodeoksyglukozy w obrębie podwzgórza podczas hipoglikemii u chorych na cukrzycę typu 1 z nieświadomością hipoglikemii w porównaniu z pacjentami bez nieświadomości hipoglikemii.<sup>44</sup> Mnogość obszarów, w których stwierdza się różnicę wychwytu <sup>18</sup>F-fluorodeoksyglukozy podczas hipoglikemii między pacjentami z nieświadomością hipoglikemii a pacjentami świadomymi hipoglikemii,<sup>44</sup> jest zgodna z hipotezą udziału szerokiej sieci mózgowej w patogenezie HAAF w cukrzycy.

### Podsumowanie

Główną cechą HAAF w cukrzycy jest osłabienie odpowiedzi współczulno-nadnerczowej na hipoglikemię, które najczęściej jest spowodowane niedawną hipoglikemią. W sytuacji, w której podczas hipoglikemii nie dochodzi do zmniejszenia stężenia insuliny ani wzrostu stężenia glukagonu – a i jedno, i drugie można najprawdopodobniej przypisywać niewydolności komórek  $\beta$  – osłabienie odpowiedzi adrenaliny jest przyczyną wadliwej kontrregulacji stężenia glukozy. Główną przyczyną nieświadomości hipoglikemii jest osłabienie odpowiedzi współczulnego układu nerwowego. Dokładne mechanizmy osłabienia odpowiedzi współczulno-nadnerczowej nie są znane, ale uzyskano różne interesujące wskazówki na ten temat, od danych wskazujących na to, że dostępne leki mogą zmniejszać obciążenie jatrogenną hipoglikemią, a mleczany mogą wpływać na metabolizm mózgu, do koncepcji zakładającej, że w patogenezie HAAF uczestniczą zmiany obejmujące całą sieć mózgową.

Dotarczone przez autora formularze dotyczące potencjalnych konfliktów interesów są dostępne razem z pełnym tekstem artykułu na stronie internetowej NEJM.org.

From the New England Journal of Medicine 2013;369:362-72. Translated and reprinted in its entirety with permission of the Massachusetts Medical Society. Copyright ©2013 Massachusetts Medical Society. All rights reserved.

### Piśmiennictwo

1. Cryer P. Hypoglycemia in diabetes: pathophysiology, prevalence and prevention. 2nd ed. Alexandria, VA: American Diabetes Association, 2012.
2. Cryer PE, Gerich JE. Glucose counterregulation, hypoglycemia, and intensive insulin therapy in diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1985;313:232-41.
3. Cryer PE. Mechanisms of sympathoadrenal failure and hypoglycemia in adults. *J Clin Invest* 2006;116:1470-3.
4. Idem. Diverse causes of hypoglycemia-associated autonomic failure in diabetes. *N Engl J Med* 2004;350:2272-9.
5. Gerich JE, Langlois M, Noacco C, Karam JH, Forsham PH. Lack of glucagon response to hypoglycemia in diabetes: evidence for an intrinsic pancreatic alpha cell defect. *Science* 1973;182:171-3.
6. Arbeláez AM, Tsalikian E, Mauras N, et al. Counterregulatory hormone responses in youth with short duration of type 1 diabetes. *Diabetes* 2012;61:Suppl: A320. abstract.



7. Dagogo-Jack SE, Craft S, 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* 1993;91:819-28.
8. Segel SA, Paramore DS, Cryer PE. Hypoglycemia-associated autonomic failure in advanced type 2 diabetes. *Diabetes* 2002;51:724-33.
9. White NH, Skor DA, Cryer PE, Levandoski LA, Bier DM, Santiago JV. Identification of type I diabetic patients at increased risk for hypoglycemia during intensive therapy. *N Engl J Med* 1983;308: 485-91.
10. Heller SR, Cryer PE. Reduced neuroendocrine and symptomatic responses to subsequent hypoglycemia after 1 episode of hypoglycemia in nondiabetic humans. *Diabetes* 1991;40:223-6.
11. Bolli G, de Feo P, Compagnucci P, et al. Abnormal glucose counterregulation in insulin-dependent diabetes mellitus: interaction of anti-insulin antibodies and impaired glucagon and epinephrine secretion. *Diabetes* 1983;32: 134-41.
12. Dagogo-Jack S, Rattarasarn C, Cryer PE. Reversal of hypoglycemia unawareness, but not defective glucose counterregulation, in IDDM. *Diabetes* 1994;43: 1426-34.
13. Cryer PE. Glucagon in the pathogenesis of hypoglycemia and hyperglycemia in diabetes. *Endocrinology* 2012;153:1039-48.
14. Fukuda M, Tanaka A, Tahara Y, et al. Correlation between minimal secretory capacity of pancreatic beta-cells and stability of diabetic control. *Diabetes* 1988; 37:81-8.
15. Menge BA, Grüber L, Jørgensen SM, et al. Loss of inverse relationship between pulsatile insulin and glucagon secretion in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2011;60:2160-8.
16. Diem P, Redmon JB, Abid M, et al. Glucagon, catecholamine and pancreatic polypeptide secretion in type I diabetic recipients of pancreas allografts. *J Clin Invest* 1990;86:2008-13.
17. Palmer JP, Henry DP, Benson JW, Johnson DG, Ensink JW. Glucagon response to hypoglycemia in sympathectomized man. *J Clin Invest* 1976;57:522-5.
18. Sherck SM, Shiota M, Saccomando J, et al. Pancreatic response to mild non-insulin-induced hypoglycemia does not involve extrinsic neural input. *Diabetes* 2001;50:2487-96.
19. Wiethop BV, Cryer PE. Glycemic actions of alanine and terbutaline in IDDM. *Diabetes Care* 1993;16:1124-30.
20. Cooperberg BA, Cryer PE. Insulin reciprocally regulates glucagon secretion in humans. *Diabetes* 2010;59:2936-40.
21. Banarar S, McGregor VP, Cryer PE. Intraislet hyperinsulinemia prevents the glucagon response to hypoglycemia despite an intact autonomic response. *Diabetes* 2002;51:958-65.
22. Raju B, Cryer PE. Loss of the decrement in intraislet insulin plausibly explains loss of the glucagon response to hypoglycemia in insulin-deficient diabetes: documentation of the intraislet insulin hypothesis in humans. *Diabetes* 2005; 54:757-64.
23. Gosmanov NR, Szoke E, Israeli Z, et al. Role of the decrement in intraislet insulin for the glucagon response to hypoglycemia in humans. *Diabetes Care* 2005; 28:1124-31.
24. Israeli Z, Gosmanov NR, Szoke E, et al. Increasing the decrement in insulin secretion improves glucagon responses to hypoglycemia in advanced type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:2691-6.
25. Cooperberg BA, Cryer PE.  $\beta$ -cell-mediated signaling predominates over direct  $\alpha$ -cell signaling in the regulation of glucagon secretion in humans. *Diabetes Care* 2009;32:2275-80.
26. Yue JT, Burdett E, Coy DH, Giacca A, Efendic S, Vranic M. Somatostatin receptor type 2 antagonism improves glucagon and corticosterone counterregulatory responses to hypoglycemia in streptozotocin-induced diabetic rats. *Diabetes* 2012; 61:197-207.
27. Jones TW, Porter P, Sherwin RS, et al. Decreased epinephrine responses to hypoglycemia during sleep. *N Engl J Med* 1998;338:1657-62.
28. Banarar S, Cryer PE. Sleep-related hypoglycemia-associated autonomic failure in type 1 diabetes: reduced awakening from sleep during hypoglycemia. *Diabetes* 2003;52:1195-203.
29. Ertl AC, Davis SN. Evidence for a vicious cycle of exercise and hypoglycemia in type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Res Rev* 2004;20:124-30.
30. Segel SA, Fanelli CG, Dence CS, et al. Blood-to-brain glucose transport, cerebral glucose metabolism, and cerebral blood flow are not increased after hypoglycemia. *Diabetes* 2001;50:1911-7.
31. Arbeláez AM, Powers WJ, Videen TO, Price JL, Cryer PE. Attenuation of counterregulatory responses to recurrent hypoglycemia by active thalamic inhibition: a mechanism for hypoglycemia-associated autonomic failure. *Diabetes* 2008;57: 470-5.
32. McCrimmon RJ, Sherwin RS. Hypoglycemia in type 1 diabetes. *Diabetes* 2010;59:2333-9.
33. Beall C, Ashford ML, McCrimmon RJ. The physiology and pathophysiology of the neural control of the counterregulatory response. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2012;302:R215-R223.
34. Davis SN, Shavers C, Costa F, Mosqueda-Garcia R. Role of cortisol in the pathogenesis of deficient counterregulation after antecedent hypoglycemia in normal humans. *J Clin Invest* 1996;98:680-91.
35. Davis SN, Shavers C, Davis B, Costa F. Prevention of an increase in plasma cortisol during hypoglycemia preserves subsequent counterregulatory responses. *J Clin Invest* 1997;100:429-38.
36. Raju B, McGregor VP, Cryer PE. Cortisol elevations comparable to those that occur during hypoglycemia do not cause hypoglycemia-associated autonomic failure. *Diabetes* 2003;52:2083-9.
37. Goldberg PA, Weiss R, McCrimmon RJ, Hintz EV, Dziura JD, Sherwin RS. Antecedent hypercortisolemia is not primarily responsible for generating hypoglycemia-associated autonomic failure. *Diabetes* 2006;55:1121-6.
38. McCall AL, Fixman LB, Fleming N, Tornheim K, Chick W, Ruderman NB. Chronic hypoglycemia increases brain glucose transport. *Am J Physiol* 1986;251: E442-E447.
39. Simpson IA, Appel NM, Hokari M, et al. Blood-brain barrier glucose transporter: effects of hypo- and hyperglycemia revisited. *J Neurochem* 1999;72:238-47.
40. Boyle PJ, Nagy RJ, O'Connor AM, Kempers SF, Yeo RA, Qualls C. Adaptation in brain glucose uptake following recurrent hypoglycemia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994;91:9352-6.
41. Boyle PJ, Kempers SF, O'Connor AM, Nagy RJ. Brain glucose uptake and unawareness of hypoglycemia in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1995;333:1726-31.
42. Fanelli CG, Dence CS, Markham J, et al. Blood-to-brain glucose transport and cerebral glucose metabolism are not reduced in poorly controlled type 1 diabetes. *Diabetes* 1998;47:1444-50.
43. Bingham EM, Dunn JT, Smith D, et al. Differential changes in brain glucose metabolism during hypoglycaemia accompany loss of hypoglycaemia awareness in men with type 1 diabetes mellitus: an [ $^{11}$ C]-3-O-methyl-D-glucose PET study. *Diabetologia* 2005;48:2080-9.
44. Dunn JT, Cranston I, Marsden PK, Amiel SA, Reed IJ. Attenuation of amygdala and frontal cortical responses to low blood glucose concentration in asymptomatic hypoglycemia in type 1 diabetes: a new player in hypoglycemia unawareness? *Diabetes* 2007;56:2766-73.
45. van de Ven KCC, 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* 2012;61:1974-7.
46. Seaquist ER, Öz G. Sweet and low: measuring brain glucose during hypoglycemia. *Diabetes* 2012;61:1918-9.
47. Criego AB, Tkac I, Kumar A, Thomas W, Gruetter R, Seaquist ER. Brain glucose concentrations in patients with type 1 diabetes and hypoglycemia unawareness. *J Neurosci Res* 2005;79:42-7.
48. Henry P-G, Criego AB, Kumar A, Seaquist ER. Measurement of cerebral oxidative glucose consumption in patients with type 1 diabetes mellitus and hypoglycemia unawareness using  $^{13}$ C nuclear magnetic resonance spectroscopy. *Metabolism* 2010;59:100-6.
49. Criego AB, Tkac I, Kumar A, Thomas W, Gruetter R, Seaquist ER. Brain glucose concentrations in healthy humans subjected to recurrent hypoglycemia. *J Neurosci Res* 2005;82:525-30.
50. Gruetter R. Glycogen: the forgotten cerebral energy store. *J Neurosci* 2003; 24:179-83.
51. Herzog RI, Chan O, Yu S, Dziura J, McNay EC, Sherwin RS. Effect of acute and recurrent hypoglycemia on changes in brain glycogen concentration. *Endocrinology* 2008;149:1499-504.
52. Öz G, Tesfaye N, Kumar A, Deelchand DK, Eberly LE, Seaquist ER. Brain glycogen content and metabolism in subjects with type 1 diabetes and hypoglycemia unawareness. *J Cereb Blood Flow Metab* 2012;32:256-63.
53. Itoh Y, Esaki T, Shimoji K, et al. Dichloroacetate effects on glucose and lactate oxidation by neurons and astroglia in vitro and on glucose utilization by brain in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100:4879-84.
54. Veneman T, Mitrakou A, Mokan M, Cryer P, Gerich J. Effect of hyperketonemia and hyperlactacidemia on symptoms, cognitive dysfunction, and counterregulatory hormone responses during hypoglycemia in normal humans. *Diabetes* 1994;43:1311-7.
55. Maran A, Cranston I, Lomas J, Macdonald I, Amiel SA. Protection by lactate of cerebral function during hypoglycaemia. *Lancet* 1994;343:16-20.
56. Maran A, Crepaldi C, Trupiani S, et al. Brain function rescue effect of lactate following hypoglycaemia is not an adaptation process in both normal and type 1 diabetic subjects. *Diabetologia* 2000;43: 733-41.
57. Wahren J, Ekberg K, Fernqvist-Forbes E, Nair S. Brain substrate utilisation during acute hypoglycaemia. *Diabetologia* 1999;42:812-8.
58. Lubow JM, Pinon IG, Avogaro A, et al. Brain oxygen utilization is unchanged by hypoglycemia in normal humans: lactate, alanine, and leucine uptake are not sufficient to offset energy deficit. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006;290:E149-E153.
59. van Hall G, Strömstad M, Rasmussen P, et al. Blood lactate is an important energy source for the human brain. *J Cereb Blood Flow Metab* 2009;29: 1121-9.

60. Boumezbeur F, Petersen KF, Cline GW, et al. The contribution of blood lactate to brain energy metabolism in humans measured by dynamic <sup>13</sup>C nuclear magnetic resonance spectroscopy. *J Neurosci* 2010;30:13983-91.
61. De Feyter HM, Mason GF, Shulman GI, Rothman DL, Petersen KF. Increased brain lactate concentrations without increased lactate oxidation during hypoglycemia in type 1 diabetic individuals. *Diabetes* 2013 May 28 (Epub ahead of print).
62. Herzog RI, Jiang L, Herman P, et al. Lactate preserves neuronal metabolism and function following antecedent recurrent hypoglycemia. *J Clin Invest* 2013;123:1988-98.
63. Levin BE, Becker TC, Eiki J, Zhang BB, Dunn-Meynell AA. Ventromedial hypothalamic glucokinase is an important mediator of the counterregulatory response to insulin-induced hypoglycemia. *Diabetes* 2008;57:1371-9.
64. Diggs-Andrews KA, Zhang X, Song Z, Daphna-Iken D, Routh VH, Fisher SJ. Brain insulin action regulates hypothalamic glucose sensing and the counterregulatory response to hypoglycemia. *Diabetes* 2010;59:2271-80.
65. Puente EC, Daphna-Iken D, Bree AJ. Impaired counterregulatory response to hypoglycemia and impaired glucose tolerance in brain glucose transporter 4 (GLUT4) knockout mice. *Diabetes* 2009;58: Suppl:A13. abstract.
66. Cryer PE. Elimination of hypoglycemia from the lives of people affected by diabetes. *Diabetes* 2011;60:24-7.
67. Briscoe VJ, Ertl AC, Tate DB, Davis SN. Effects of the selective serotonin reuptake inhibitor fluoxetine on counterregulatory responses to hypoglycemia in individuals with type 1 diabetes. *Diabetes* 2008;57:3315-22.
68. Sanders NM, Wilkinson CW, Taborsky GJ Jr, et al. The selective serotonin reuptake inhibitor sertraline enhances counterregulatory responses to hypoglycemia. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2008;294:E853-E860.
69. Ramanathan R, Cryer PE. Adrenergic mediation of hypoglycemia-associated autonomic failure. *Diabetes* 2011;60:602-6.
70. Caprio S, Gerety G, Tamborlane WV, et al. Opiate blockade enhances hypoglycemic counterregulation in normal and insulin-dependent diabetic subjects. *Am J Physiol* 1991;260:E852-E858.
71. Vele S, Milman S, Shamooh H, Gabriely I. Opioid receptor blockade improves hypoglycemia-associated autonomic failure in type 1 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:3424-31.
72. Gabriely I, Hawkins M, Vilcu C, Rossetti L, Shamooh H. Fructose amplifies counterregulatory responses to hypoglycemia in humans. *Diabetes* 2002;51:893-900.
73. Fan X, Ding Y, Cheng H, Gram DX, Sherwin RS, McCrimmon RJ. Amplified hormonal counterregulatory responses to hypoglycemia in rats after systemic delivery of a SUR-1-selective K(+) channel opener? *Diabetes* 2008;57:3327-34.
74. Cryer PE. Death during intensive glycemic therapy of diabetes: mechanisms and implications. *Am J Med* 2011;124:993-6.
75. Teves D, Videen TO, Cryer PE, Powers WJ. Activation of human medial prefrontal cortex during autonomic responses to hypoglycemia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101:6217-21.
76. Teh MM, Dunn JT, Choudhary P, et al. Evolution and resolution of human brain perfusion responses to the stress of induced hypoglycemia. *Neuroimage* 2010;53:584-92.
77. Grissom N, Bhatnagar S. Habituation to repeated stress: get used to it. *Neurobiol Learn Mem* 2009;92:215-24.
78. Bhatnagar S, Huber R, Nowak N, Trotter P. Lesions of the posterior paraventricular thalamus block habituation of hypothalamic-pituitary-adrenal responses to repeated restraint. *J Neuroendocrinol* 2002;14:403-10.
79. Konarska M, Stewart RE, McCarty R. Predictability of chronic intermittent stress: effects on sympathetic-adrenal medullary responses of laboratory rats. *Behav Neural Biol* 1990;53:231-43.
80. Arbeláez AM, Rutlin JR, Hershey T, Powers WJ, Videen TO, Cryer PE. Thalamic activation during slightly subphysiological glycemia in humans. *Diabetes Care* 2012;35:2570-4.
81. Weinberg MS, Johnson DC, Bhatt AP, Spencer RL. Medial prefrontal cortex activity can disrupt the expression of stress response habituation. *Neuroscience* 2010;168:744-56.