

Hipoglicemia no diabético[#]

Hypoglycæmia in the diabetic patient

João Barcelos*, Pedro Eurico Lisboa**

Resumo

A hipoglicemia é, actualmente, uma consequência inevitável do tratamento intensivo da diabetes, particularmente nos diabéticos em insulino-terapia.

Os autores fazem uma revisão actualizada da hipoglicemia no diabético. Após uma breve introdução sobre o metabolismo da glicose, a regulação da glicemia e a falência hormonal da contra-regulação, são abordados os sintomas, as principais causas, as suas consequências neurológicas e vasculares, a hipoglicemia inapercebida, os meios disponíveis para a prevenção da hipoglicemia e o seu tratamento.

Palavras chave: hipoglicemia, hipoglicemia inapercebida

Abstract

Today, hypoglycæmia is an inevitable consequence of intensive treatment in diabetes, specially with insulin therapy.

The authors review the clinical aspects of hypoglycæmia in diabetes. After a brief introduction about glucose metabolism, the glucoregulation and counterregulatory failure, they describe the symptoms, causes and consequences, the hypoglycæmia unawareness, its prevention and treatment.

Key words: hypoglycæmia, hypoglycæmia unawareness

Introdução

São numerosas, mais de uma centena, as possíveis causas de hipoglicemia. Muitas são tão raras que nunca são observadas, mesmo por aqueles com mais longa experiência.

A hipoglicemia induzida pelo tratamento da diabetes, essa sim, é frequente e vista diariamente, constituindo,

aliás, o mais importante impedimento para o tratamento intensivo. Pelo contrário, a ausência de episódios hipoglicémicos num diabético tratado com insulina torna suspeita a credibilidade do seu bom tratamento.

Antes de entrar propriamente no tema, faz-se uma breve revisão do metabolismo da glicose, da contra-regulação glicémica e da falência desta na diabetes.

Metabolismo da glicose

No jejum de curta duração, a produção de glicose é utilizada principalmente pelo cérebro, sendo apenas uma pequena parte captada por outros tecidos, como o músculo, que podem utilizar outros combustíveis alternativos. É o glicogénio hepático a principal fonte desta glicose (60-80%), a restante vinda a partir da neoglicogénese, cujos principais substratos são o glicerol e os aminoácidos, o primeiro obtido a partir da hidrólise dos triglicéridos e os segundos a partir das proteínas.

Entretanto, com o avançar do jejum, ocorrem profundas alterações hormonais das quais se destacam uma diminuição drástica da insulina e um aumento do *glucagon*, alterações estas que promovem a glicogenólise e a neoglicogénese, sendo o metabolismo hepático orientado para a cetogénese e favorecendo a transferência dos ácidos gordos para a mitocôndria. No tecido adiposo, aparece uma facilitação da lipólise, não só pela diminuição dos níveis de insulina como também pelo aumento da hormona do crescimento. Ao mesmo tempo, a diminuição da T_3 circulante conduz, por um lado, a uma diminuição do metabolismo basal (< 25%) no sentido de poupar energia e, por outro, a uma limitação da degradação proteica (para cada grama de glicose sintetizada são necessários 1,75g de proteína).

Com o prolongamento do jejum, ocorrem adaptações metabólicas, nomeadamente no Sistema Nervoso Central (SNC) que passa a utilizar os corpos cetónicos como principal fonte de energia. À medida que aumenta a concentração de corpos cetónicos, aumenta a sua utilização, ao ponto de, no jejum prolongado, o cérebro diminuir o consumo de glicose de cerca de 100 para 35 g/dia. Os depósitos de glicogénio esgotam-se e a neoglicogénese constitui a única fonte de glicose. Altera-se a importância relativa dos seus precursores, baixando significativamente a contribuição dos aminoácidos, no sentido da preservação proteica essencial para a vida. O rim já se tornou num órgão neoglicogénico importante, usando a glutamina como o maior substrato.

No diabético em insulino-terapia, a grande diferença, em relação ao indivíduo normal, reside nos níveis relativamente elevados de insulinemia, independentes das glicemias cada vez mais baixas, sendo a hipoglicemia a consequência inevitável, tudo isto agravado na doença de longa duração pela falência da contra-regulação hormonal e o atraso na restauração glicémica.

* Assistente Graduado de Medicina Interna, responsável pela Consulta de Diabetes do Hospital do Arcebispo João Crisóstomo, Cantanhede.

** Médico-Chefe Responsável pela Clínica de Diabetes e Nutrição do Hospital de Santa Maria, Lisboa.

Trabalho apresentado no 1º Ciclo de Estudos Especiais em Diabetologia (1994/95) do Hospital de Santa Maria
Recebido para publicação em 26/06/1995

Regulação da glicemia

A insulina é o factor principal da regulação glicémica, suprimindo a produção endógena de glicose pela diminuição da neoglicogénese, promovendo a formação de glicogénio e a glicólise, além dos seus efeitos no metabolismo das gorduras (estimula a síntese de ácidos gordos pelo fígado e inibe a sua utilização, suprimindo a cetogénese) e das proteínas (estimula a síntese proteica e inibe a proteinólise).

O *glucagon*, a *adrenalina*, a *hormona de crescimento* e o *cortisol* são os factores mais importantes para a contra-regulação glicémica.

O *glucagon* aumenta, na hipoglicemia experimental, cerca de 2-3 vezes, com um início muito rápido (minutos) e um efeito efêmero, rapidamente estimulando a glicogenólise, numa forma transitória, e a neoglicogénese, não tendo qualquer efeito nos metabolismos proteico e lipídico. Na hipoglicemia aguda, a *adrenalina* pode aumentar rapidamente cerca de 20 vezes, com um efeito prolongado, estimulando a produção hepática de glicose e inibindo a sua utilização, ao mesmo tempo que estimula a lipólise e a cetogénese. A *hormona de crescimento* e o *cortisol* aparecem elevados tardiamente (horas), ambos estimulando a produção de glicose, diminuindo a sua utilização e estimulando a lipólise; enquanto a primeira promove a síntese proteica, o último favorece a sua degradação.

Durante a hipoglicemia são libertados neurotransmissores como a *noradrenalina* (simpático pós-ganglionar), com efeitos semelhantes aos da adrenalina, e a *acetilcolina* (parassimpático), com um efeito inibidor da produção hepática de glicose.

Falência da contra-regulação hormonal

É frequente observar diabéticos que vão perdendo a capacidade de ter a resposta sintomática autonómica característica da hipoglicemia.

Das causas da falência hormonal contra-reguladora da glicemia destacam-se a idade, o grau de controlo metabólico, a ocorrência de hipoglicemias repetidamente frequentes, o uso de medicamentos e a neuropatia autonómica. A importância da duração da diabetes foi bem demonstrada por Bolli *et al.*, num estudo em diabéticos do

Quadro I
Sintomas autonómicos
apetite natural, súbito
sudorese ligeira
astenia súbita
sensação de tremor interior
fome intensa, devoradora
palidez
sudorese profusa
taquicardia
palpitações
náuseas
vómitos

Quadro II
Sintomas neuroglicopénicos
confusão ligeira
cefaleia
bradipsiquismo
dificuldade de concentração
bocejos repetidos
expressão apática, 'aparlemada'
astenia intensa
sonolência
disartria
afasia
incontinência emocional
desorientação
parestesias (labiais...)
diplopia
comportamento 'ébrio'
crises psicóticas
movimentos primitivos (sucção...)
catatonia
crises epileptiformes
coma
morte

tipo 1, divididos em 3 grupos (com menos de 1 mês, entre 1-5 anos e com mais de 10 anos de diabetes): no primeiro grupo não havia alteração na resposta contra-reguladora, no segundo havia alteração na resposta do glucagon e, no terceiro, já associado a neuropatia autonómica, havia uma marcada redução nas respostas do glucagon e da adrenalina¹

Se, na diabetes de longa duração, a ocorrência de hipoglicemia é agravada pela demora da contra-regulação hormonal, na diabetes secundária à pancreatectomia essa defesa está particularmente comprometida pela total ausência de *glucagon* pancreático, sendo a mortalidade pelo

coma hipoglicémico incomparavelmente superior à da diabetes insulino-dependente.

Pouco se sabe quanto à contra-regulação na diabetes do tipo 2.

Sintomas de hipoglicemia

Os sintomas de hipoglicemia variam de indivíduo para indivíduo, podendo até variar no mesmo indivíduo devido ao meio que o rodeia, ao sono, etc.

Podem ser divididos em 3 grupos:

1. Autonómicos

São produzidos pela activação das divisões simpática e parassimpática do Sistema Nervoso Autonómico, devido a um efeito directo de estimulação neuronal dos órgãos-alvo, sendo aumentados pela secreção hormonal, particularmente da adrenalina. (**Quadro I**)

Quadro III
Causas mais frequentes de hipoglicemia
Mau fraccionamento das refeições
Erro na dose de insulina
Exercício físico (hipoglicemia imediata e tardia)
Remissão aguda no início do tratamento
Melhoria do controlo metabólico
Perda de peso
Diabética após parto
Insuficiência renal
Insuficiência hepática
Abuso de bebidas alcoólicas
Mudança do local de injeção
Efeitos da temperatura (sauna...)
Profundidade da injeção (IM)
Gastroparesia
Má absorção
Falência da contra-regulação

2. Neuroglicopénicos

Devidos à carência de glicose cerebral, provavelmente influenciados por outros factores ainda não esclarecidos. **(Quadro II)**

3. Inespecíficos

Referidos repetidamente pelos diabéticos, mas sem explicação lógica, como as parestesias da nuca, a visão enevoada, o despertar a meio da noite sem sono, como se fosse manhã avançada, o choro sem motivo, etc.

Muitas influências externas podem influenciar a resposta sintomática à hipoglicemia, como a actividade física, o sono, a temperatura ambiente, a ingestão de álcool, a toma de beta-bloqueantes, de sedativos, a própria postura.

Por exemplo, um diabético em exercício não valoriza a taquicardia, ou um operário vidreiro atribui a sudorese à temperatura do ambiente em que trabalha.

Durante o sono, os diabéticos estão particularmente vulneráveis à hipoglicemia porque o sono altera o limiar para a activação autonómica, não sendo raro os casos de diabéticos que, ao serem acordados, começam a sentir todo o leque de sintomas adrenérgicos ou, sem mais nenhum outro, apenas uma fome devoradora. A própria

posição de decúbito parece contribuir também para a ausência de sintomas².

Durante o sono, alguns diabéticos sofrem hipoglicemias gravíssimas, manifestadas por crises epileptiformes, semelhantes ao *grande mal*, sendo muitas vezes atribuídas a epilepsia idiopática e, erradamente, medicadas como tal. Aliás, o mesmo pode acontecer com o diabético desperto se os sintomas autonómicos estiverem bloqueados pela neuropatia ou por beta-bloqueantes ou, mais frequentemente, devido a “esgotamento da resposta” por repetidas hipoglicemias de longa duração.

O álcool altera fundamentalmente a interpretação dos sintomas e não propriamente o seu reconhecimento³; contrariamente, os beta-bloqueantes podem diminuir ou mesmo abolir as palpações.

Principais causas de hipoglicemia no diabético

As causas mais frequentes de hipoglicemia no diabético são o atraso na ingestão de alimentos, o que acontece frequentemente aquando das consultas médicas, das viagens ou por mau fraccionamento das refeições, os erros na dose de insulina ou a toma de doses inapropriadas de sulfonilureias, o exercício físico inesperado, sem a ingestão suplementar de hidratos de carbono ou redução da terapêutica antidiabética, particularmente se efectuado imediatamente após a injeção de insulina rápida⁴.

O exercício físico pode ser uma causa de hipoglicemia tardia, manifestando-se às vezes muito tempo (6-15 h) depois e causando hipoglicemias nocturnas graves⁵.

A insuficiência renal causa hipoglicemia por vários factores dos quais se destacam a menor *clearance* da insulina e a presença simultânea de anorexia, perda de peso, gastroparesia e o tratamento frequente com beta-bloqueantes para a hipertensão arterial.

O abuso de álcool é uma causa importante de hipoglicemia nos diabéticos, não só por interferir na contra-regulação ao inibir a neoglicogénese hepática, mas também por bloquear o seu reconhecimento pelo diabético; além disso, os sinais de intoxicação alcoólica podem ser semelhantes aos da própria hipoglicemia **(Quadro III)**.

Hipoglicemia inapercebida

Descrita pouco depois da aplicação da insulina por Joslin e col.⁶, a incapacidade de percepção consciente do início da hipoglicemia é largamente observada nos diabéticos de longa duração, que vão progressivamente perdendo as manifestações autonómicas durante a crise, com um predomínio cada vez mais patente de sintomas neuroglicopénicos que se mantêm presentes. A hipoglicemia inapercebida tem uma incidência cada vez mais frequente mesmo nos diabéticos com doença de curta evolução, devido aos tratamentos, ditos “intensivos”, actualmente orientados para uma melhor prevenção das complicações tardias da diabetes.

No DCCT, por exemplo, 36% das hipoglicemias não eram conscientemente reconhecidas pelos diabéticos⁷.

Enquanto, nestes últimos, a recuperação daquela capacidade pode ser facilmente obtida, quase sempre com um afrouxamento do equilíbrio metabólico, nos doentes de longa duração essa recuperação é geralmente impossível, restando apenas a tentativa de evitar no máximo a ocorrência de hipoglicemia (esquemas insulínicos o mais “fisiologicamente” possível, determinação frequente das auto-glicemias capilares, obrigatoriamente ao deitar...).

A causa exacta deste facto não é ainda conhecida; esta-
rá, provavelmente, relacionada com uma “adaptação” ce-
rebral à hipoglicemia nos casos agudos⁸. Obviamente
que o bloqueio neuropático ou iatrogénico da síndrome
autonómica é a causa de alguns casos. A muito lenta des-
cida da glicemia, como acontece com as sulfonilureias e
que foi primeiramente observada com a introdução da 1^a
insulina retardada, a insulina protamina-zinco, esta “len-
ta hipoglicemia” é uma das principais causas deste fenó-
meno. No entanto, é nossa experiência que, de longe, a
principal causa de hipoglicemia inapercebida no diabéti-
co insulino-dependente é a neuroglicopenia sem pródro-
mos vegetativos, com frequentes hipoglicemias de longa
duração, incorrectamente tratadas sem açúcar (mal reser-
vado para sintomas graves...) e com qualquer outro ali-
mento de mais lenta assimilação.

Pouco depois do início da aplicação clínica da insulina
“humana”, foi sugerido que ela seria a responsável por
esta perda de percepção aguda da hipoglicemia. Contu-
do, Jorgensen e col., num estudo envolvendo 39 estudos
clínicos e 12 estudos epidemiológicos, concluíram que
isto era falso, pois apenas um deles demonstrava aque-
le⁹.

Consequências neurológicas da hipoglicemia

A neuroglicopenia grave pode alterar profundamente
o SNC por vários mecanismos, dos quais se evidencia a
carência de glicose pelos neurónios, as alterações secun-
dárias, localizadas, da circulação sanguínea, com isque-
mia neuronal e o edema cerebral, devido ao tratamento.

A *hemiplegia transitória* é observada por vezes no adul-
to, muito raramente na criança. Se, nalguns casos, tem
sido atribuída a lesões ateroscleróticas localizadas, com
desaparecimento dos episódios após a sua remoção, a
sua explicação não é fácil quando aparece nas crianças
ou, alternadamente, em ambos os lados no mesmo dia-
bético em crises hipoglicémicas diferentes (espasmo vas-
cular?).

As *crises convulsivas*, particularmente durante a noite,
são frequentes nos diabéticos tratados com insulina, po-
dendo manifestar alterações electroencefalográficas, tran-
sitórias ou permanentes, semelhantes à epilepsia idiopá-
tica. No diabético tratado com anti-convulsivantes e com
recorrência das crises, será de suspeitar imediatamente

de hipoglicemia como causa primária. Aliás, a associação
hipoglicemia/epilepsia é um “ciclo vicioso” - não só as
hipoglicemias profundas talvez possam desencadear fo-
cos epileptogénicos como, principalmente, na epilepsia
manifesta ou latente, a hipoglicemia só ligeira é convul-
sivante.

Foram descritos casos de fraqueza muscular após hi-
poglicemias graves e repetidas, sendo atribuídos a lesão
do *sistema nervoso periférico*; contudo este sistema não
é absolutamente dependente da glicose (excepção para
os nervos cranianos), podendo utilizar outros combustí-
veis, como os ácidos gordos e os aminoácidos, e aquela
situação será provavelmente devida a necrose dos cor-
nos anteriores da medula¹⁰.

Hipoglicemia e doença vascular

A hipoglicemia pode ter consequências drásticas para
o diabético com doença macrovascular avançada.

É frequente o aparecimento de arritmias cardíacas du-
rante a hipoglicemia, tais como as extrassístoles auricula-
res, ventriculares ou nodais, e a fibrilhação auricular aguda
foi observada repetidamente nos choques insulínicos,
outrora usuais para o tratamento da esquizofrenia, e na
hipoglicemia experimental, desaparecendo quando a gli-
cemia era corrigida. São devidas, por um lado, à liberta-
ção de catecolaminas e conseqüente aumento da activi-
dade ectópica, à hipocaliémia e ao efeito inotrópico po-
sitivo da insulina e, por outro, ao efeito da glicopenia
localizada, tanto no miocárdio como no próprio tecido
de condução.

O aumento da frequência e do débito cardíacos con-
duzem a um maior consumo de oxigénio — no doente
com aterosclerose avançada, com artérias estenosadas,
não poderá haver uma compensação eficaz e a isquemia
miocárdica é a consequência final. Contudo, a angina de
peito não é referida frequentemente, provavelmente pela
coexistência de neuropatia avançada, dado que têm sido
relatados muitos casos de isquemia silenciosa (depres-
são de ST) em doentes monitorizados. O enfarte agudo
do miocárdio poderá acontecer nos casos extremos, em-
bora poucos casos tenham sido descritos.

A hipoglicemia pode também agravar a microangiopa-
tia por efeitos localizados nos tecidos. É bem conhecido
o agravamento da retinopatia nos primeiros meses de tran-
sição do tratamento convencional para o tratamento in-
tensivo⁷, além do desencadeamento de hemorragias do
vítreo pelo abaixamento súbito da pressão ocular devido
à hipoglicemia.

Hipoglicemia no diabético do tipo 2

A sua incidência é muito menor do que na diabetes
insulino-dependente (DID) a tomar insulina, sendo am-
plamente multiplicada no tratamento misto (antidiabéti-
cos orais + insulina).

Das sulfonilureias, são a clorpropamida e a glibenclamida as mais responsáveis por episódios de hipoglicemia, embora qualquer uma tenha potencial risco, nomeadamente a gliquidona que, apesar da sua curta semi-vida (menor do que 2 horas), já foi implicada em casos de coma hipoglicémico.

A clorpropamida é particularmente responsável por casos de hipoglicemia prolongada e recorrente, pela sua longa semivida (20-40 horas), enquanto a glibenclamida, de mais curta duração (10-16 horas), tem um efeito hipoglicémico marcado, não só pela grande supressão do débito hepático de glicose como pela sua acumulação nos ilhéus pancreáticos. Mais do que a longa duração do efeito, é, aliás, a sobredosagem que importa; mesmo com a "velha" tolbutamida de curta duração, a hipoglicemia, uma vez manifestada e tratada, pode recorrer, uma e outra vez, durante os dois dias seguintes. É como se a sulfonilureia funcionasse como um "insulinoma de curta duração"...

Muitos casos de hipoglicemia devida às sulfonilureias não serão certamente valorizados, particularmente nos idosos, sendo atribuídos a demência, psicose, AIT ou mesmo a AVC.

Quando é iniciada a insulino-terapia nos diabéticos do tipo 2, o risco de hipoglicemia e suas conseqüências são grandes, até porque são pacientes mais idosos (a idade, só por si, diminui a contra-regulação glicémica¹¹).

Prevenção da hipoglicemia

A educação do diabético é a base fundamental para a prevenção da hipoglicemia.

O diabético bem educado deverá procurar reconhecer a hipoglicemia nos seus pródromos, tratando-a imediatamente com açúcar e, só depois, com hidratos de carbono de lenta absorção. Deverá fazer uma autocritica após cada episódio, tentando detectar a causa do episódio actual. Cumprir um fraccionamento alimentar obrigatório, ingerindo hidratos de carbono suplementares para o exercício previsto. Ser sempre portador de açúcar (sacarose, glicose...) e de uma identificação elucidadora do tratamento da hipoglicemia (cartão de diabético). Deve ter em casa glucagon injectável, para lhe ser administrado, caso necessário, pelo familiar mais próximo previamente ensinado. Procurar efectuar autoglicemias repetidas, nomeadamente ao deitar.

Tratamento da hipoglicemia

1. Hipoglicemia apercebida pelo próprio diabético

Primeira medida (urgente): ingestão de sacarose (20-25 g) ou de glicose

Desaparecimento completo dos sintomas

Segunda medida (obrigatória): ingestão de HC de lenta absorção

2. Hipoglicemia com alterações moderadas da

consciência

Sacarose em "papa" (pelo perigo de aspiração!) dada com meiguice, com poder de persuasão, atendendo à situação psicológica do doente nessa altura (negativismo, desorientação, agressividade, afirmação do ego).

3. Hipoglicemia com alterações graves da consciência

No domicílio, pelos familiares (relutância de alguns): glucagon = 1 mg (SC, IM.)

O glucagon intranasal (spray) será uma esperança para breve, simplificando a forma de administração.

No hospital, soluto hipertónico de glicose a 50mg% (50 ml = 25 g)

4. Hipoglicemia na criança

Semelhante ao adulto (20-25 g de sacarose).

Glucagon: 0,5 mg nos menores de 6-8 anos; 1 mg nos outros.

Glicose endovenosa:

bólus de glicose hipertónica: 0,2 - 0,5 g/Kg

perfusão de 4-6 mg/Kg/minuto *

5. Hipoglicemia no diabético não insulino-dependente (DNID) a tomar sulfonilureias (e/ou insulina)

Considerações a tomar:

1. Identificar a sulfonilureia (tratamento mais prolongado!)

2. Identificar outros fármacos potenciadores (salicilatos, sulfamidas, varfarina, probenecide, anti-inflamatórios não esteróides...).

3. Inquirir sobre a eventual toma de beta-bloqueantes

4. Não administrar glucagon (pelo seu efeito estimulador insulínico)

5. Recomeçar a administração da sulfonilureia, em dose reduzida, só após 1 a 2 dias de glicosúria permanente.

6. Hipoglicemia no diabético a tomar acarbose em associação com sulfonilureias

Não tratar com sacarose (dissacarídeo).

Tratamento com glicose.

Nunca associar a acarbose à insulino-terapia.

Carência de tratamento adequado pelos diabéticos

Muitas são as causas responsáveis pelo não cumprimento do tratamento adequado da hipoglicemia: bloqueio psicológico na toma de açúcar, falta de ensino adequado, receio da hiperglicemia conseqüente (glicosúria maciça seguinte), o não aporte de sacarose, tratamento com outros HC (bolachas, bolos...), o que vai retardar a recuperação da normoglicemia pela demora da digestão, a não percepção da crise, etc.

* É aconselhável não administrar grandes quantidades de glicose, porque foi implicada como causa de morte num pequeno número de crianças a seguir à indução de hipoglicemia para fins de diagnóstico endocrinológico¹².

Bibliografia

1. Bolli G, De Feo P, Compagnucci P, Cartechini MG, Angeletti G, Santeusano F, Brunetti P, Gerich JE. Abnormal glucose counterregulation in insulin-dependent diabetes mellitus. Interaction of anti-insulin antibodies and impaired glucagon and epinephrine secretion. *Diabetes* 1983; 32: 134-41.
2. Hirsch IB, Heller SR, Cryer PE. Increased symptoms of hypoglycemia in the standing position in insulin-dependent diabetes mellitus. *Clinical Science* 1991;80:583-586.
3. Kerr D, MacDonald IA, Heller SR, Tattersall RB. Alcohol causes hypoglycaemic unawareness in healthy volunteers and patients with Type 1 insulin-dependent diabetes. *Diabetologia* 1990;33:216-221.
4. Kemmer FW, Berger M. Exercise in diabetes: part of treatment, part of life. In *Recent Advances in Diabetes*, pp. 137-143. Edited by Nattrass M, Santiago JV. Churchill Livingstone, Edinburgh, 1984.
5. MacDonald MJ. Postexercise late-onset hypoglycemia in insulin-dependent diabetic patients. *Diabetes Care* 1987; 10:584-588.
6. Joslin EP, Gray H, Root HF. Insulin in hospital and home. *J Metabolic Research* 1922; 2:651-699.
7. DCCT Research Group. Epidemiology of severe hypoglycemia in the Diabetes Control and Complications Trial. *Am J Med* 1991;90:450-459.
8. Clarke W, Gonder-Frederick LA, Richard FE, Cryer PE. Multifactorial origin of hypoglycemic symptoms unawareness in IDDM. Association with defective glucose counterregulation and better glycemic control. *Diabetes* 1991;40:680-685.
9. Jorgensen LN, Dejgaard A, Pramming SK. Human insulin and hypoglycaemia: a literature survey. *Diabetic Medicine* 1994;11:925-934.
10. Harrison MG. Muscle wasting after prolonged hypoglycaemic coma: case report with electrophysiological data. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 1976;39:465-470.
11. Marker JC, Cryer PE, Clutter WE. Attenuated glucose recovery from hypoglycemia in the elderly. *Diabetes* 1992;41:671-678.
12. Shah A, Stanhope R, Matthew D. Hazards of pharmacological test of growth hormone secretion in childhood. *Br Med J* 1992; 304:173-174