

A Hipoglicemia no Diabético – Fisiopatologia, Fatores de Risco e Prevenção

Hypoglycemia in the Diabetic Patient – Pathophysiology, Risk Factors and Prevention

C. Esteves¹, C. Neves², D. Carvalho³

1- Licenciado em Medicina; Interno de Formação Específica de Endocrinologia no Serviço de Endocrinologia do Centro Hospitalar São João, Porto, Portugal

2- Licenciado em Medicina; Assistente Hospitalar, Serviço de Endocrinologia do Centro Hospitalar São João, Porto, Portugal; Docente da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Porto, Portugal

3- Doutorado em Medicina; Director do Serviço de Endocrinologia do Centro Hospitalar São João, Porto, Portugal; Professor da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Porto, Portugal

Resumo

A hipoglicemia é uma das maiores barreiras à obtenção do bom controlo metabólico da diabetes *mellitus*. A sua incidência é maior na diabetes *mellitus* tipo 1 e na diabetes *mellitus* tipo 2 com maior duração da doença, particularmente quando insulinotratada. Os mecanismos fisiológicos de contrarregulação da hipoglicemia estão frequentemente inibidos nos indivíduos de risco, motivo pelo qual estes se apresentam ocasionalmente com hipoglicemia recorrente ou grave. A prevenção da hipoglicemia envolve uma abordagem cuidadosa da temática junto do doente e da sua família, contribuindo para a redução da frequência dos episódios, a minimização do atingimento da qualidade de vida resultante, sem perder de vista os objetivos glicémicos propostos. Os fatores de risco de hipoglicemia na diabetes devem ser sempre abordados, e deverão ser tomadas medidas que permitam reduzir o risco de hipoglicemia na sua presença. Em situações excecionais é necessário excluir outras causas de hipoglicemia, habitualmente descritas em indivíduos não diabéticos. Estão em curso ensaios clínicos com fármacos que poderão reduzir a incidência da hipoglicemia na diabetes por via da estimulação das vias de contrarregulação e/ou promoção da recuperação da sintomatologia associada.

Abstract

Hypoglycemia is one of the major barriers to good metabolic control in diabetes *mellitus*. Its incidence is higher in type 1 and in long duration type 2 diabetes *mellitus*, particularly in individuals treated with insulin. The physiological mechanisms against hypoglycemia are frequently inhibited in individuals at risk, and that is the reason why they suffer recurrent or severe hypoglycemia. The prevention of hypoglycemia starts with a careful approach of the problem with the patient and his family, in order to obtain a reduction in the frequency of episodes and their impact on quality of life, without losing sight on individualized glycaemic goals. The risk factors for hypoglycemia in diabetes should always be excluded and measures to reduce the frequency of episodes should be directed to individual risk factors whenever possible. Rarely, it is necessary to exclude other causes of hypoglycemia, not related to diabetes, in individuals with diabetes. There are several drugs under investigation for the prevention of hypoglycemia, acting through stimulation of regulatory pathways and/or associated symptoms.

> INTRODUÇÃO

A hipoglicemia é uma das complicações mais temidas pelos indivíduos com diabetes. É habitualmente interpretada como decorrente da terapêutica hipoglicemiante que a maior parte dos diabéticos cumprem para prevenir as complicações crónicas da diabetes, particu-

larmente daqueles que estão associados a aumento dos níveis de insulina circulantes ^[1,2]. As classes farmacológicas mais frequentemente associadas à hipoglicemia no diabético são as insulinas e os antidiabéticos orais secretagogos, isto é as sulfonilureias e as glinidas ^[3]. Neste artigo de revisão cobriremos as principais causas e fatores de risco para a hipoglicemia na diabetes e algumas causas menos frequentes que o clínico deve ter em mente quando avalia quadros de hipoglicemias frequentes.

CORRESPONDÊNCIA

César Esteves
Serviço de Endocrinologia
Centro Hospitalar São João
Alameda Prof. Hernani Monteiro
4200-319 Porto
Tlm: +351 965 881 138
E-mail: cme1983@gmail.com

> FISIOPATOLOGIA

A hipoglicemia é o resultado do excesso relativo ou absoluto de insulina em circulação com ou sem atingimento da resposta fisiológica e comportamental aos

níveis baixos de glicose [4]. Para compreender os mecanismos associados à hipoglicemia na diabetes é necessário lembrar os mecanismos de contrarregulação à hipoglicemia em indivíduos não diabéticos. Os mecanismos fisiológicos consistem na: 1) redução da secreção da insulina; 2) aumento da secreção de glicagina; 3) aumento da secreção de adrenalina. Em resposta à hipoglicemia prolongada ocorre também aumento da secreção do cortisol e da hormona de crescimento [5,6]. O mecanismo comportamental consiste na ingestão de hidratos de carbono em resposta à sintomatologia associada à hipoglicemia. É de notar que a sintomatologia resulta da ativação simpática neural, ao passo que a resposta hemodinâmica é resultado da ativação simpática adrenomedular [7], via mediação do sistema nervoso central.

A hipoglicemia ocorre mais frequentemente em indivíduos com diabetes *mellitus* tipo 1 e diabetes *mellitus* tipo 2 de longa duração. O aumento da frequência nestes indivíduos está relacionado com a progressão para a deficiência absoluta de insulina endógena e a necessidade de tratar a diabetes com uma dose de insulina exógena mais elevada e substitutiva da totalidade das necessidades do organismo [5]. Por conseguinte, na iminência de uma redução da glicose sérica para níveis inferiores ao desejável, o organismo não tem capacidade de reduzir o nível de insulina circulante. Por outro lado, a manutenção do nível de insulina constitui um sinal inibitório da secreção de glicagina pelas células α pancreáticas. A secreção de adrenalina também está frequentemente atenuada, em resultado da exposição prévia a episódios de hipoglicemia, sono ou atividade física.

A incapacidade para diminuir o nível de insulina em circulação, associada à inibição da secreção de glicagina e da resposta adrenomedular resultam em deficiente contrarregulação da hipoglicemia, associada ao aumento em 25 vezes do risco de hipoglicemia [8]. A atenuação da resposta simpática neural, com conseqüente diminuição da intensidade ou da ocorrência dos sintomas de hipoglicemia resulta em redução da percepção sintomática da hipoglicemia, o que acarreta um aumento em 6 vezes do risco de hipoglicemia [9]. A associação frequente da deficiente contrarregulação da hipoglicemia e da perda da percepção sintomática da hipoglicemia, conceito de insuficiência autonómica associada à hipoglicemia [5], observada não só em indivíduos com diabetes, mas também já documentada em indivíduos não diabéticos, após exposição a períodos de hipoglicemia [10]. A incidência é maior na diabetes *mellitus* tipo 1, mas os indivíduos com diabetes tipo 2, particularmente aqueles com maior duração da doença e, portanto, maior grau de deficiência absoluta da secreção endógena de insulina, também estão em risco de a desenvolver [4]. Por

constituírem alterações funcionais, tanto a deficiente contrarregulação da hipoglicemia como a redução da percepção sintomática da hipoglicemia são parcialmente reversíveis com a evicção cuidadosa de novos episódios de hipoglicemia durante um período de 2 a 3 semanas [11].

> INCIDÊNCIA E COMPLICAÇÕES ASSOCIADAS

Em diabéticos tipo 1, a incidência da hipoglicemia ligeira é de cerca de 1 a 2 episódios por semana [12]. A incidência da hipoglicemia grave é de 35¹³ a 320¹⁴ episódios/100 doentes.ano em diabéticos tipo 1 e 7¹⁵ a 35¹⁶ episódios/100 doentes.ano em diabéticos tipo 2, sendo de registar aumento da incidência proporcional à duração da doença. Trata-se um problema com uma prevalência elevada, tendo em atenção os custos emocionais envolvidos para o doente e para a sua família, e os custos financeiros suportados pela sociedade, tanto em termos de cuidados de saúde como de abstenção laboral [17].

Relativamente às complicações associadas, constitui uma causa de morte, particularmente em diabéticos tipo 1, população em que poderá estar associada a 2 a 10% dos falecimentos [1,18], por um mecanismo que, presumivelmente, envolve a indução de arritmia durante o episódio de hipoglicemia [19]. Por outro lado, a ocorrência de episódios de hipoglicemia poderá estar relacionada com o excesso de mortes de presumível etiologia cardiovascular nos grupos de tratamento intensivo dos estudos ACCORD [20], ADVANCE [21] e VADT [22]. O risco de morte cerebral é baixo, uma vez que habitualmente só é objetivável no contexto de hipoglicemia grave e prolongada – i.e. valor inferior a 20 mg/dL durante pelo menos 5 horas [23,24]. No entanto, o risco acrescido de demência não é de menosprezar, particularmente em diabéticos tipo 2, nos quais a ocorrência de hipoglicemia grave foi associada ao duplicar do risco de demência [25].

> FATORES DE RISCO ASSOCIADOS À HIPOGLICEMIA NA DIABETES

Os fatores de risco associados à hipoglicemia podem ser divididos em convencionais, isto é, associados a excesso relativo ou absoluto de insulina, e os fatores de risco associados a insuficiência autonómica associada à diabetes [1,4]. Os fatores de risco convencionais são aqueles que estão relacionados com a presença de hiperinsulinismo absoluto ou relativo, como sejam: 1) o uso de doses excessivas, formulações de insulina inadequadas ou *timing* de administração inapropriado para o perfil metabólico do doente; 2) a redução da exposição a hidratos de carbono no horário previsto, como por exemplo, na sequência de omissão de refeição; 3) a utilização au-

mentada da glicose (p. ex. atividade física); 4) a diminuição da glicogenólise e gliconeogénese (p. ex. após ingestão de bebidas alcoólicas); 5) o aumento da sensibilidade à insulina (p. ex. na sequência de perda ponderal, melhoria recente do controlo metabólico ou intensificação do programa regular de atividade física); 6) a diminuição da *clearance* de insulina (p. ex. insuficiência renal crónica, insuficiência cardíaca). Alguns dos fatores de risco convencionais podem também ser identificados como causa de hipoglicemia em indivíduos não diabéticos. Os fatores de risco relacionados com a insuficiência autonómica associada à hipoglicemia remetem para os mecanismos fisiopatológicos referidos anteriormente: 1) grau de deficiência de insulina endógena - proporcional à duração da doença; 2) história de hipoglicemia grave, redução da perceção sintomática da hipoglicemia associada a história recente de hipoglicemia, atividade física, ou sono; 3) alvo glicémico estrito (HbA1c ou glicemias alvo baixos).

> PREVENÇÃO DA HIPOGLICEMIA NO DIABÉTICO

A prevenção da ocorrência de episódios de hipoglicemia começa com a abordagem do problema junto do doente, em todas as consultas, particularmente nos indivíduos medicados com insulina ou antidiabéticos orais secretagogos [2,4,26]. O doente deverá ser questionado sobre a ocorrência de episódios de hipoglicemia sintomática, assintomática documentada e provável. O contacto com familiares ou acompanhantes, assim como a revisão dos dados do glucómetro individual são importantes, dado que frequentemente estes doentes não referem a ocorrência de episódios recorrentes de hipoglicemia, incluindo episódios graves [27,28]. A identificação da insuficiência autonómica associada à diabetes, a ocorrência de episódios de hipoglicemia grave ou o diagnóstico de défice cognitivo deverão ser sinais indicativos para uma revisão do regime terapêutico e monitorização mais estrita. A terapêutica antidiabética deverá ser individualizada de forma a obter a maior redução da HbA1c sem que daí resulte um risco inaceitável de hipoglicemia. Nesse sentido, os receios e preocupações do doente em relação ao risco de ocorrência de hipoglicemia deverão ser abordados, uma vez que frequentemente constituem um impedimento ao pleno cumprimento do esquema terapêutico pelo doente e, consequentemente, à obtenção do melhor controlo metabólico possível. Porém, em alguns doentes poderá haver lugar à revisão dos alvos glicémicos e da HbA1c, incluindo um período transitório de relaxamento dos objetivos glicémicos tendo em vista a recuperação da sintomato-

logia associada à hipoglicemia em indivíduos com redução da sintomatologia neurogénica. Há lugar ao reforço da educação terapêutica e da capacitação do indivíduo com diabetes. O doente deverá ser instruído sobre as estratégias para a prevenção da hipoglicemia e, se necessário, poderá ser entregue um glucómetro para autovigilância da glicemia capilar. A educação da família é essencial na prevenção e gestão dos episódios e, em doentes com episódios recorrentes, é adequada a prescrição de glicagina para administração intramuscular pelo familiar.

Em diabéticos tipo 1 poderá ser feita a recomendação para o uso de um monitor contínuo de glicose intersticial. Porém, a ausência de comparticipação pelo Serviço Nacional de Saúde e o elevado preço tornam esta estratégia proibitiva para a maior parte dos doentes. Por outro lado, o uso da terapêutica de infusão subcutânea contínua de insulina em diabéticos tipo 1 é uma opção prevista pela Direção-Geral da Saúde [29]. É salutar, sempre que possível, o uso de esquemas de insulino terapia flexíveis que permitam ao doente ajustar a dose de insulina ao padrão de ingestão de refeições e à intensidade da atividade física em cada dia, como por exemplo com o uso de esquema basal-bólus. O uso de análogos de insulina lenta e de insulina de ação rápida está associado à redução do risco de hipoglicemia [30,31]. A adequação terapêutica é um aspecto frequentemente subavaliado, nomeadamente no que diz respeito ao uso de secretagogos em indivíduos com insuficiência renal crónica ou outras comorbilidade que constituam contraindicação relativas para o seu uso. Por outro lado, mesmo em indivíduos com função renal normal, o uso de glibenclamida está associado a uma frequência aumentada de hipoglicemia em comparação com os outros secretagogos [32]. Em indivíduos com risco elevado de hipoglicemia poderá ser desejável a preferência pelo uso de fármacos associados ao menor risco de hipoglicemia (i.e. biguanidas, inibidores da α -glicosidase, tiazolidinedionas ou inibidores da DPP-IV).

Face à recorrência da hipoglicemia ou ocorrência de um episódio de hipoglicemia grave sem identificação de causa aparente, é mandatório considerar os referidos fatores de risco convencionais e relacionados com a insuficiência autonómica associada à hipoglicemia [1,4]. A identificação de quaisquer destes fatores de risco deve acompanhar-se de medidas que permitam reestruturar a terapêutica no que diz respeito ao ténue equilíbrio entre os objetivos glicémicos e o risco aceitável de hipoglicemia. É de notar que os doentes com história de hipoglicemia recorrente habitualmente apresentam vários fatores de risco.

Quadro I - Outras causas de hipoglicemia, infrequentemente associadas a hipoglicemia em indivíduos com diabetes.

Categories	Causas de hipoglicemia
<i>Indivíduo com doença crónica ou sob medicação</i>	
Medicação (excluindo fármacos antidiabéticos) e outras substâncias	Pentamidina, indometacina, gatifloxacina, glucagon Álcool
Deficiências hormonais	Insuficiência suprarrenal: - cortisol - adrenalina - glucagon (incapacidade de secreção na diabetes <i>mellitus</i> tipo 1 e tipo 2 avançada) Deficiência em hormona de crescimento
Neoplasias	Tumores mesenquimatosos produtores de pro-IGF-II
<i>Indivíduo sem outras comorbilidades</i>	
Hiperinsulinismo endógeno	Insulinoma (+ jejum) Distúrbios funcionais da célula β (Nesidioblastose): - Hipoglicemia pancreatogénica não insulinoma (++) pós-prandial) - Pós-bypass gástrico (++) pós-prandial) Hipoglicemia autoimune: - Anticorpos anti-insulina - Anticorpos anti-receptor de insulina
Hipoglicemia factícia (incluindo ingestão subreptícia de sulfonilureias)	

> CAUSAS RARAS DE HIPOGLICEMIA NA DIABETES

Pontualmente, alguns doentes apresentam uma frequência ou padrão temporal de hipoglicemias não sugestivo de relação com a terapêutica antidiabética utilizada, ou sem resposta ao ajuste da terapêutica de acordo com os fatores eventualmente identificados. Alguns destes doentes encontram-se medicados com doses muito baixas de fármacos antidiabéticos, e por vezes apenas com fármacos de baixo risco de hipoglicemia. Nessa eventualidade, é de ponderar a presença de outras causas de hipoglicemia, habitualmente descritas na literatura como associadas a hipoglicemia em indivíduos não diabéticos^[1,4] (Quadro I). Já a presença de doenças crónicas como insuficiência renal, hepática ou cardíaca é contemplada enquanto fator de risco convencional de hipoglicemia em indivíduos com diabetes. A insuficiência renal crónica tem um lugar particular enquanto fator predisponente à hipoglicemia, tendo em atenção que é uma das comorbilidades mais frequentes em indivíduos com diabetes *mellitus* e hipoglicemia grave^[33,34]. Não só está associada à diminuição da *clearance* dos fármacos antidiabéticos mas também, em estadios mais avançados, à anorexia, com consequente diminuição da ingestão alimentar, perda ponderal e redução da gliconeogénese renal e hepática, e gliconeólise hepática^[35]. Adicionalmente, nestes doentes ocorre frequentemente inibição dos mecanismos de contrarregulação, assim como reduzida percepção sintomá-

tica da hipoglicemia. Dados estes mecanismos, foram inclusivamente documentados episódios de hipoglicemia espontânea em indivíduos com insuficiência renal crónica não medicados com fármacos antidiabéticos^[36,37]. Na ausência dos outros fatores de risco, alguns autores classificaram este tipo de episódios como de hipoglicemia urémica^[35]. A hipoproteinemia e o uso de salicilatos também contribuem para aumentar os níveis circulantes de alguns antidiabéticos orais, e a elevada incidência de sépsis nesta população aumenta o risco de hipoglicemia durante os períodos de infeção. Por outro lado, o uso de banhos de diálise com alto teor de glicose está associado a hiperinsulinismo reativo e hipoglicemia espontânea após a sessão de diálise^[35]. A exclusão de causas de hipoglicemia associadas a hiperinsulinismo endógeno é difícil neste contexto dada a interferência da função renal com os níveis de peptídeo C e insulina circulantes^[38].

Com a exceção da deficiência de secreção de glicagina e adrenalina no contexto de deficiente contrarregulação da hipoglicemia, a deficiência hormonal é uma causa rara de hipoglicemia em indivíduos com diabetes^[1]. Por outro lado, mesmo na presença de deficiências hormonais, habitualmente só ocorre hipoglicemia na presença de outros fatores de risco. Porém, no contexto de redução inexplicada das necessidades de insulina, perda ponderal, hiperpigmentação cutânea ou outros sinais e sintomas, pode ser pertinente a realização de prova com ACTH recombinante ou hipoglicemia insulínica pa-

ra exclusão de insuficiência suprarrenal primária ou secundária [39-41].

É de notar que, dado o aumento do número de doentes submetidos a cirurgia de *bypass* gástrico, incluindo indivíduos com diabetes *mellitus* tipo 2, é provável que a hipoglicemia associada a distúrbio funcional das células β tenha vindo a tornar-se mais frequente [42]. No entanto, para além da ocorrência de nesidioblastose, há descrição na literatura da ocorrência de insulinomas na sequência da realização de cirurgia de *bypass* gástrico [43]. O insulinoma é a causa mais frequente de hipoglicemia associada a hiperinsulinismo endógeno e manifesta-se habitualmente por hipoglicemia em jejum. Classicamente é descrita em indivíduos de resto saudáveis, mas já foi descrita em indivíduos com diabetes *mellitus* tipo 2 [44-46] e tipo 1 [47]. A hipoglicemia pancreatogénica não insulinoma é uma causa infrequente de hipoglicemia, apesar de alguns autores sugerirem uma frequência maior do que previamente descrito, na ordem dos 4% dos doentes com evidência de hipoglicemia associada a hiperinsulinismo endógeno [48]. O quadro clínico cursa mais frequentemente com episódios pós-prandiais. O estudo dos doentes com suspeita de hiperinsulinismo endógeno passa pela realização de uma prova de jejum prolongado de 72 horas (na presença de hipoglicemias de jejum) ou de uma prova de refeição mista (na presença de hipoglicemias pós-prandiais). A prova é considerada positiva sob a constatação da ocorrência de hipoglicemia sintomática associada a valor de glicose sérica < 55 mg/dL, insulinemia $\geq 0,3$ μ UI/mL, nível de peptídeo C $\geq 0,2$ nmol/L, hidroxibutirato $\leq 2,7$ mmol/L e elevação da glicose sérica em mais de 25 mg/dL após administração de glicagina. Deverá ser confirmada ausência de administração ou níveis séricos de sulfonilureias e anticorpos anti-insulina, se clinicamente justificado. Na sequência da documentação de hipoglicemia por hiperinsulinismo endógeno, na suspeita de insulinoma há indicação para a localização da lesão por imagem (tomografia computadorizada - TC, ressonância magnética - RM ou ecografia transabdominal) [1,4], tendo em atenção que são exames de imagem mais sensíveis que a cintigrafia com análogo da somatostatina. Na presença de imagem negativa com alta suspeição de insulinoma, a ecografia pancreática endoscópica é um exame complementar viável, dada a sua elevada sensibilidade - superior a 90%. A realização de PET com 18-F-dihidroxifenilalanina é um exame de imagem alternativo, que permite localizar insulinomas após realização de TC e RM com resultado negativo, e estados de hiperplasia das células β [49]. Um estudo recente demonstrou que o uso de SPECT/CT com um ligando do recetor do GLP-1 – ^{111}In -DTPA-exendina-4 -

poderá ser uma boa opção de segunda linha para a localização pré-operatória dos insulinomas [50]. No caso da hipoglicemia por hiperinsulinismo endógeno associado a distúrbios funcionais da célula β , uma vez que caracteristicamente não são visualizáveis lesões nos exames imagiológicos, a injeção intra-arterial de cálcio é o exame de eleição. O tratamento de eleição do insulinoma é remoção cirúrgica, com o recurso à terapêutica médica com diazóxido ou octreótido se esta não for viável. No caso dos distúrbios funcionais da célula β , a terapêutica médica com dieta fraccionada, inibidores da α -glicosidase, diazóxido ou octreótido é preferível à ocasional necessidade de realização de pancreatemia parcial [1,4].

> PERSPETIVAS FUTURAS

O uso de novos fármacos, associados a menor risco de hipoglicemia, tem sido uma das principais linhas de investigação em curso. Os principais grupos farmacológicos envolvidos são os inibidores da DPP-IV, análogos de GLP-1 e inibidores da SGLT-2. Outros investigadores têm procurado minimizar a ocorrência da síndrome de insuficiência autonómica associada à hipoglicemia. Os grupos farmacológicos mais investigados são os inibidores da recaptção da serotonina, β -bloqueadores, antagonistas dos recetores opióides, frutose e agonistas seletivos dos canais K_{ATP} [51]. Também têm sido estudados os β_2 -agonistas, antagonistas da adenosina (p. ex. cafeína) e aminoácidos usados como substrato da gliconeogénese, como a alanina.

> CONCLUSÕES

A hipoglicemia no indivíduo com diabetes é habitualmente consequência da presença de múltiplos fatores de risco, que resultam na presença de hiperinsulinismo absoluto ou relativo no contexto de alterações dos mecanismos de contrarregulação à hipoglicemia. Na sequência de episódios recorrentes ou graves de hipoglicemia é essencial a reavaliação da estratégia terapêutica, tanto em termos de fármacos utilizados, dose e *timing* de administração, mas também dos alvos glicémicos e de HbA1c. A contextualização dos episódios com as comorbilidades subjacentes pode ajudar na reestruturação da estratégia terapêutica. Por vezes é necessário investigar eventuais intercorrências de novo, infrequentemente associadas aos quadros de hipoglicemia no diabético. A abordagem da hipoglicemia no indivíduo com diabetes deve envolver o próprio e os seus familiares, de forma a prevenir novos episódios e minimizar a influência que

esta complicação da terapêutica antidiabética possa ter no controlo metabólico.

Têm sido abertas novas linhas de investigação, particularmente farmacológicas, no sentido de prevenir os episódios de hipoglicemia ou minimizar a ocorrência da insuficiência autonómica associada à diabetes. Eventualmente será possível diminuir a incidência desta complicação, cuja ocorrência é sempre preocupante para os indivíduos com diabetes, os seus familiares e os profissionais de saúde envolvidos no cuidado da diabetes e é frequentemente um fator de impedimento à obtenção do bom controlo da diabetes e de atingimento da qualidade de vida do diabético. <

BIBLIOGRAFIA

1. Cryer PE. Hypoglycemia. In: Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Williams Textbook of Endocrinology. Philadelphia. Saunders Elsevier. 2011; 1552-1577.
2. Seaquist ER, Anderson J, Childs B, et al. Hypoglycemia and Diabetes: A Report of a Workgroup of the American Diabetes Association and the Endocrine Society. *Diabetes Care*. 2013; 36: 1384-1395.
3. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2012; 35(6): 1364-79.
4. Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB, et al. Evaluation and Management of Adult Hypoglycemic Disorders: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocr Metab*. 2009; 94(3): 709-728.
5. Cryer PE. Mechanisms of Hypoglycemia-Associated Autonomic Failure in Diabetes. *N Engl J Med*. 2013; 369: 362-372.
6. Seaquist ER, Anderson J, Childs B, et al. Hypoglycemia and Diabetes: A Report of a Workgroup of the American Diabetes Association and The Endocrine Society. *Diabetes Care*. 2013; 36: 1384-1395.
7. DeRosa MA, Cryer PE. Hypoglycemia and the sympathoadrenal system: neurogenic symptoms are largely the result of sympathetic neural, rather than adrenomedullary activation. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2004; 287(1): E32-41.
8. White NH, Skor DA, Cryer PE, et al. Identification of type 1 diabetic patients at increased risk for hypoglycemia during intensive therapy. *N Engl J Med*. 1983; 308: 485-491.
9. Gold AE, MacLeod KM, Frier BM. Frequency of severe hypoglycemia in patients with type 1 diabetes with impaired awareness of hypoglycemia. *Diabetes Care*. 1994; 17: 697-703.
10. Heller SR, Cryer PE. Reduced neuroendocrine and symptomatic responses to subsequent hypoglycemia after 1 episode of hypoglycemia in nondiabetic humans. *Diabetes*. 1991; 40(2): 223-229.
11. Fanelli CG, Epifano L, Rambotti AM, et al. Meticulous prevention of hypoglycemia normalizes the glycemic thresholds and magnitude of most neuroendocrine responses to, symptoms of, and cognitive function during hypoglycemia in intensively treated patients with short-term IDDM. *Diabetes*. 1993; 42(11): 1683-1692.
12. Pramming S, Throsteinsson B, Bendtsen I, Binder C. Symptomatic hypoglycaemia in 411 type 1 diabetic patients. *Diabet Med*. 1991; 8(3): 217-222.
13. The DCCT Research Group: Epidemiology of severe hypoglycemia in the Diabetes Control and Complications Trial. *Am J Med*. 1991; 90: 450-459.
14. UK Hypoglycaemia Study Group: Risk of hypoglycemia in types 1 and 2 diabetes: effects of treatment modalities and their duration. *Diabetologia*. 2007; 50: 1140-1147.
15. UKPDS Study Group: UKPDS 16: Overview of 6 years therapy of type 2 diabetes. *Diabetes*. 1995; 44: 1249-1258.
16. Donnelly LA, Morris AD, Frier BM, et al. Frequency and predictors of hypoglycemia in type 1 and insulin-treated type 2 diabetes: a population-based study. *Diabet Med*. 2005; 22: 745-755.
17. Hammer M, Lammert M, Mejías SM, Kern W, Frier BM. Costs of managing severe hypoglycaemia in three European countries. *J Med Econ*. 2009; 12(4): 281-290.
18. Cryer PE. The Barrier of Hypoglycemia in Diabetes. *Diabetes*. 2008; 57(12): 3169-3176.
19. Gill GV, Woodward A, Casson F, Weston PJ. Cardiac arrhythmia and nocturnal hypoglycemia in type 1 diabetes – the “dead in bed” syndrome revisited. *Diabetologia*. 2009; 52: 42-45.
20. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group: Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008; 358(24): 2545-2559.
21. The ADVANCE Collaborative Group: Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008; 358(24): 2560-2572.
22. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2009; 360: 129-168.
23. Cryer PE. Hypoglycemia, functional brain failure, and brain death. *J Clin Invest*. 2007; 117: 868-870.
24. Kahn KJ, Myers RE. Insulin-induced hypoglycaemia in the non-human primate. I. Clinical consequences in Brain hypoxia. Briery JB, Meldrum BS, ed. William Heinemann Medical Books Ltd. London, United Kingdom. 185-194.
25. Whitmer R, Karter A, Yaffe K, Quesenberry C, Selby J. Hypo-

- glycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA*. 2009; 301(15): 1565-1572.
26. American Diabetes Association: Standards of Medical Care in Diabetes – 2013. *Diabetes Care*. 2013; 36(Suppl 1): S11-66.
 27. Pramming S, Thorsteinsson B, Bendtson I, Binder C. Symptomatic hypoglycaemia in 411 type 1 diabetic patients. *Diabet Med*. 1991; 8(3): 217-239.
 28. Pedersen-Bjergaard U, Pramming S, Thorsteinsson B. Recall of severe hypoglycaemia and self-estimated state of awareness in type 1 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2003; 19: 232-240.
 29. Direção-Geral da Saúde: Gestão Integrada da Diabetes – Elegibilidade dos doentes para tratamento através de perfusão subcutânea contínua de insulina. Circular normativa nº17/DSCS/DGID, 2008; URL: <http://www.dgs.pt/paginaRegisto.aspx?back=1&id=16408>
 30. Gough SC. A review of human and analogue insulin trials. *Diabetes Res Clin Pract*. 2007; 77: 1-15.
 31. Horvath K, Jeitler K, Berghold A, et al. 2007 Long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*: CD005613
 32. Gangji AS, Cukierman T, Gerstein HC, Goldsmith CH, Clase CM. A systematic review and meta-analysis of hypoglycemia and cardiovascular events: a comparison of glyburide with other secretagogues and with insulin. *Diabetes Care*. 2007; 30: 389-394.
 33. Muhlhauser I, Toth G, Sawicki PT, Berger M. Severe hypoglycemia in type I diabetic patients with impaired kidney function. *Diabetes Care*. 1991; 14: 344-346.
 34. Moen MF, Zhan M, Hsu VD, et al. Frequency of Hypoglycemia and Its Significance in Chronic Kidney Disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009; 4(6): 1121-1127.
 35. Arem R. Hypoglycemia associated with renal failure. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1989; 18(1): 103-121.
 36. Langlois M, Robert G, Nawar T, Caron C. Spontaneous hypoglycemia and chronic kidney insufficiency. *CMAJ*. 1978; 118(9): 1083-1086.
 37. Rutsky EA, McDaniel HG, Tharpe DL, et al. Spontaneous Hypoglycemia in Chronic Renal Failure. *Arch Intern Med*. 1978; 138(9): 1364-1368.
 38. Jaspan JB, Mako ME, Kuzuya H, et al. Abnormalities in Circulating Beta Cell Peptides in Chronic Renal Failure: Comparison of C-Peptide, Proinsulin and Insulin. *J Clin Endocrinol Metab*. 1977; 45(3): 441-446.
 39. Likhari T, Magzoub S, Griffiths MJ, Buch HN, Gama R. Screening for Addison's disease in patients with type 1 diabetes mellitus and recurrent hypoglycaemia. *Postgrad Med J*. 2007; 83(980): 420-421.
 40. McAulay V, Frier BM. Addison's disease in type 1 diabetes presenting with recurrent hypoglycaemia. *Postgrad Med J*. 2000; 76: 230-232.
 41. Lee P, Chrysostomou A, Tress B, Ebeling PR. Lymphocytic hypophysitis: a rare causa of hypoglycaemia in a man with type 2 diabetes mellitus. *Intern Med J*. 2005; 35(4): 254-7.
 42. Foster-Schubert KE. Hypoglycemia complicating bariatric surgery. *Curr Opin Endocrinol Diabetes*. 2011; 18(2): 129-133.
 43. Service FJ, Thompson GB, Service FJ, et al. Hyperinsulinemic Hypoglycemia with Nesidioblastosis after Gastric-Bypass Surgery. *N Engl J Med*. 2005; 353: 249-254.
 44. Cander S, Gul OO, Yildirim N, et al. A rare cause of hypoglycemia in a type 2 diabetic patient: insulinoma. *J Diabetes Complications*. 2012; 26(1): 65-67.
 45. Munir A, Toh SL, Arutchelvam V. Insulinoma in a patient with type 2 diabetes. *Practical Diabetes*. 2011; 28(5): 226-227.
 46. Hameed MF, Hoyle GE, Muir Z. A mysterious case of normalising blood sugar: insulinoma in a long-standing diabetic patient. *Age Ageing*. 2006; 35(3): 317-318.
 47. Oikawa Y, Katsuki T, Kawasaki M, et al. Insulinoma may mask the existence of Type 1 diabetes. *Diabetic Medicine*. 2012; 29(7): e138-e141.
 48. Anlauf M, Wieben D, Perren A, et al. Persistent hyperinsulinemic hypoglycemia in 15 adults with diffuse nesidioblastosis: diagnostic criteria, incidence, and characterization of beta-cell changes. *Am J Surg Pathol*. 2005; 29(4): 524-533.
 49. Kauhanen S, Seppanen M, Minn H, et al. Fluorine-18-L-Dihydroxyphenylalanine (18F-DOPA) Positron Emission Tomography as a Tool to Localize an Insulinoma or β -Cell Hyperplasia in Adult Patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92(4): 1237-1244.
 50. Christ E, Wild D, Ederer S, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor imaging for the localization of insulinomas: a prospective multicenter imaging study. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2013; 1(2): 115-122.
 51. Cryer PE. Elimination of hypoglycemia from the lives of people affected by diabetes. *Diabetes*. 2011; 60: 24-7.