

Quản lý hạ đường huyết trong khi điều trị đái tháo đường

Author: Philip E Cryer, MD Section

Editor: Irl B Hirsch, MD Deputy

Editor: Jean E Mulder, MD

Hạ đường huyết là một vấn đề quan trọng ở đái tháo đường type 1, đặc biệt là ở những bệnh nhân được điều trị can thiệp insulin tích cực, với nguy cơ hạ đường huyết nặng tăng gấp ba lần ([hình 1](#)) [[1-4](#)]. Ít phổ biến hơn, hạ đường huyết cũng có thể xảy ra ở bệnh nhân đái tháo đường type 2 dùng sulfonylurea hoặc meglitinide hoặc insulin.

TIÊU CHUẨN — Trong năm 2013, một nhóm làm việc của American Diabetes Association (ADA) và Endocrine Society đã xác nhận lại các tiêu chuẩn đã được công bố trước đây về việc xác định và phân loại lâm sàng hạ đường huyết ở bệnh nhân đái tháo đường [[3](#)].

Định nghĩa — Ở những bệnh nhân đái tháo đường, hạ đường huyết được định nghĩa là tất cả các giai đoạn có nồng độ glucose huyết tương thấp bất thường (có hoặc không có triệu chứng) có khả năng gây hại [[3](#)]. Nhóm làm việc khuyến cáo rằng những người mắc đái tháo đường nên bắt đầu được chú ý về khả năng hạ đường huyết khi mức tự theo dõi đường máu mao mạch (SMBG) ≤ 70 mg / dL (3,9 mmol / L). Trong khi giá trị đó cao hơn giá trị được sử dụng để chẩn đoán hạ đường huyết ở những người không mắc đái tháo đường, nó gần bằng giới hạn dưới của khoảng nhìn ăn sinh lý, ngưỡng đường huyết bình thường để tiết hormone chống điều hoà, và mức đường huyết thấp cao nhất được báo cáo làm giảm phản ứng giao cảm thượng thận với hạ đường huyết sau đó [[1](#)].

Giá trị ngưỡng này đã được thảo luận, với một số ý kiến ủng hộ giá trị < 63 mg / dL (3,5 mmol / L) để tránh tình trạng hạ đường huyết được chẩn đoán quá mức ở những bệnh nhân không triệu chứng [[5-8](#)]. Tuy nhiên, khi giá trị SMBG ≤ 70 mg / dL, điều đó không có nghĩa là bệnh nhân phải luôn tự điều chỉnh. Các lựa chọn bao gồm đo lại trong thời gian ngắn, tránh các công việc quan trọng, chẳng hạn như lái xe, điều chỉnh phác đồ điều trị sau đó hoặc ăn carbohydrate.

Phân loại lâm sàng — Nhóm làm việc của ADA và Endocrine Society về hạ đường huyết khuyến nghị phân loại hạ đường huyết ở bệnh nhân đái tháo đường như sau [[3](#)]:

- Hạ đường huyết nặng - Một trường hợp đòi hỏi sự giúp đỡ của người khác để chủ động dùng carbohydrate, [glucagon](#), hoặc các hành động hồi sức khác được phân loại là một trường hợp hạ đường huyết nặng. Đo glucose huyết tương có thể không có sẵn trong một trường hợp như vậy, nhưng phục hồi thần kinh khi glucose huyết tương trở về mức bình thường được coi là bằng chứng thích đáng cho nguyên nhân do nồng độ glucose huyết tương thấp.
- Hạ đường huyết có triệu chứng - Một biến cố trong đó có các triệu chứng điển hình của hạ đường huyết đi kèm với đo nồng độ glucose huyết tương ≤ 70 mg / dL (3,9 mmol / L).
- Hạ đường huyết không triệu chứng - Hạ đường huyết không triệu chứng là một trường hợp không kèm theo các triệu chứng điển hình của hạ đường huyết nhưng có nồng độ glucose huyết tương đo được ≤ 70 mg / dL (3,9 mmol / L).
- Hạ đường huyết có triệu chứng có thể xảy ra – là một biến cố trong đó các triệu chứng điển hình của hạ đường huyết không đi kèm với nồng độ glucose huyết tương được xác định (nhưng có lẽ do nồng độ glucose huyết tương ≤ 70 mg / dL [3,9 mmol / L]).
- Giả hạ đường huyết – là một trường hợp trong đó người có đái tháo đường biểu hiện các triệu chứng điển hình của hạ đường huyết nhưng có nồng độ glucose huyết tương đo được > 70 mg / dL (3,9 mmol / L). Loại này khẳng định lại thực tế rằng những bệnh nhân có kiểm soát đường huyết kém kéo dài có thể biểu hiện các triệu chứng hạ đường huyết ở nồng độ glucose huyết tương > 70 mg / dL (3,9 mmol / L) khi nồng độ glucose giảm

xuống trong mức sinh lý.

CHIẾN LƯỢC ĐỂ NGĂN NGỪA HẠ ĐƯỜNG HUYẾT — Năm 2009, Endocrine Society đã công bố các guideline dựa trên bằng chứng để đánh giá và quản lý các rối loạn hạ đường huyết ở người lớn [1]. Chúng được cập nhật vào năm 2013 bởi một nhóm làm việc chung của American Diabetes Association (ADA) và Endocrine Society [3]. Cách tiếp cận của chúng tôi đối với việc quản lý hạ đường huyết được nêu ở đây phù hợp với các guideline này.

Phòng ngừa hạ đường huyết liên quan đến việc đánh giá các yếu tố nguy cơ và điều chỉnh phác đồ điều trị để giảm nguy cơ. Giảm nguy cơ hạ đường huyết trong khi duy trì hoặc cải thiện kiểm soát đường huyết liên quan đến việc áp dụng các nguyên tắc của liệu pháp đường huyết tích cực ở những bệnh nhân đái tháo đường [1,2,4,34]. Những nguyên tắc này bao gồm giáo dục bệnh nhân và làm cho bệnh nhân có khả năng thường xuyên tự theo dõi đường huyết (SMBG), dùng phác đồ insulin (và các loại thuốc khác) một cách linh hoạt và hợp lý, cá thể hoá mục tiêu đường huyết, hướng dẫn và hỗ trợ liên tục bởi các chuyên gia [3].

SMBG là rất quan trọng đối với việc quản lý đường huyết ở bệnh nhân không điều trị can thiệp (insulin nền / bolus) cả ở đái tháo đường type 2 cũng như đái tháo đường type 1. Theo dõi glucose liên tục có thể tạo thuận lợi hơn nữa cho việc kiểm soát đường huyết vì các cảm biến chính xác và đáng tin cậy đã trở nên khả dụng.

Đường huyết mục tiêu—Kiểm soát đường huyết có thể giảm thiểu nguy cơ đối với bệnh lý võng mạc, thận, và thần kinh ở cả đái tháo đường type 1 và type 2 và có thể làm giảm nguy cơ bệnh lý tim mạch. Mức A1C mục tiêu ở bệnh nhân đái tháo đường type 1 và 2 cần được điều chỉnh cho từng cá thể, cân bằng sự cải thiện các biến chứng mạch máu nhỏ với nguy cơ hạ đường huyết [35-38]. Mục tiêu điều trị ít nghiêm ngặt hơn có thể thích hợp cho những bệnh nhân có tiền sử hạ đường huyết nặng, bệnh nhân có tuổi thọ trung bình hạn chế, trẻ nhỏ hoặc người lớn tuổi, và những người có bệnh đồng mắc.

Phác đồ Insulin — Ở bệnh nhân đái tháo đường type 1 hoặc type 2, việc sử dụng insulin analog tác dụng kéo dài (ví dụ, glargine, detemir, degludec) làm insulin nền và insulin analog tác dụng nhanh (ví dụ, lispro, aspart, glulisine) làm insulin bolus trước bữa ăn làm giảm nguy cơ hạ đường huyết, đặc biệt là hạ đường huyết về đêm. Mặc dù nhiều bác sĩ lâm sàng tin rằng truyền insulin liên tục dưới da (CSII) là tốt hơn, ở mức A1C có thể so sánh, CSII đã không cho thấy làm giảm nguy cơ hạ đường huyết so với phác đồ basal-bolus với insulin analog. Tuy nhiên, CSII tăng cường đã được báo cáo là có thể đạt được mức A1C thấp hơn mà không làm tăng nguy cơ hạ đường huyết.

Tiếp cận hành vi—Tránh hạ đường huyết nghiêm trọng đòi hỏi sự nhận biết các dấu hiệu và triệu chứng sớm của bệnh nhân (và bởi những người xung quanh họ). Các triệu chứng thần kinh thực vật bao gồm đổ mồ hôi, run, đói và lo âu, trong khi các dấu hiệu thần kinh bao gồm khó tập trung, mất phối hợp, yếu, thờ ơ, mờ mắt và lú lẫn.

Tuy nhiên, tập hợp các triệu chứng này biểu hiện khác nhau giữa các bệnh nhân cũng như ở cùng một bệnh nhân vào những thời điểm khác nhau [39]. Các yếu tố như rượu, mệt mỏi và thuốc chẹn beta có thể ảnh hưởng đến việc những triệu chứng nào có thể xảy ra và chúng được nhận biết như thế nào. Ví dụ, thuốc chẹn beta có thể che giấu các triệu chứng cảnh báo sớm của hạ đường huyết [40]; phát hiện các triệu chứng cũng ít có khả năng xảy ra nếu người đó đang ngủ, mệt mỏi hoặc bị phân tâm bởi chuyện khác.

Hạ đường huyết không nhận thức—Nếu có một tiền sử hạ đường huyết không nhận thức, một khoảng thời gian từ hai đến ba tuần thận trọng tránh hạ đường huyết là thích hợp [43-49]. Điều đó có thể được thực hiện bằng sự tham vấn chuyên sâu (ví dụ, qua điện thoại); trong thực hành lâm sàng, có thể cần mục tiêu đường huyết cao hơn trong ngắn hạn.

Ngăn ngừa hạ đường huyết về đêm—Đồ ăn nhẹ trước khi đi ngủ là chiến lược truyền thống để ngăn ngừa hạ đường huyết về đêm. Đồ ăn nhẹ có chứa protein chưa được chứng minh là có hiệu quả hơn carbohydrate đơn độc [50]. Một nghiên cứu ở 21 bệnh nhân đái tháo đường type 1 được điều trị bằng các phác đồ insulin cho thấy rằng ăn nhẹ trước khi đi ngủ, đồ ăn nhẹ cộng thêm [acarbose](#), hoặc bột ngô không hiệu quả hơn là không can thiệp vào việc ngăn ngừa hạ đường huyết về đêm [19].

Các phương pháp thử nghiệm khác bao gồm truyền [glucagon](#) qua đêm và giảm liều insulin [37]. Không có phương pháp nào trong số những phương pháp này được chứng minh là an toàn và hiệu quả trong các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên.

Ngăn ngừa hạ đường huyết do tập luyện—Tập luyện làm tăng sử dụng glucose bởi cơ và, do đó, có thể gây hạ đường huyết ở những bệnh nhân đái tháo đường thiếu hụt insulin có mức glucose huyết tương gần như bình thường hoặc chỉ tăng vừa phải khi bắt đầu tập luyện [1,2,4,12,34].

Hạ đường huyết trong hoặc ngay sau khi tập luyện có thể được ngăn ngừa bởi SMBG thường xuyên và, khi được chỉ định, giảm liều insulin, ăn carbohydrate, hoặc cả hai trước khi tập luyện. Bởi vì hạ đường huyết sau khi tập luyện có thể xảy ra nhiều giờ sau đó, bệnh nhân vẫn nên thận trọng và xem xét hành động để ngăn ngừa hạ đường huyết về đêm.

Lo sợ hạ đường huyết—Hạ đường huyết có thể là một biến chứng đáng sợ, khó chịu, và có khả năng đe dọa tính mạng và, do đó, sợ hạ đường huyết là điều dễ hiểu. Tốt nhất, sự lo lắng này nên thúc đẩy bệnh nhân đái tháo đường nhận thức được các triệu chứng sớm và ăn carbohydrate trước khi các triệu chứng tiến triển. Tuy nhiên, trong một số trường hợp, sợ hạ đường huyết có thể trở thành rào cản chính trong việc làm giảm nồng độ glucose máu đáng kể. Trong một cuộc khảo sát, những bệnh nhân có một đợt hạ đường huyết nghiêm trọng trong năm trước thường trở nên sợ hãi đến nỗi họ giữ lượng đường trong máu quá cao trong vài tháng sau đó [52]. Như vậy, điều quan trọng là phải xem xét trải nghiệm trước đây của bệnh nhân với hạ đường huyết trước khi bắt tay vào một phác đồ insulin tăng cường.

ĐIỀU TRỊ HẠ ĐƯỜNG HUYẾT

Không triệu chứng — Khi tự theo dõi đường huyết (SMBG) cho thấy đường huyết ≤ 70 mg / dL (3,9 mmol / L), đó là thời điểm thích hợp đối với người mắc đái tháo đường đang điều trị bằng thuốc để xem xét các hành động phòng ngừa. Các tùy chọn bao gồm đo lại trong thời gian ngắn, tránh các công việc quan trọng như lái xe, ăn carbohydrate và điều chỉnh phác đồ điều trị [8].

Có triệu chứng — Để điều trị các triệu chứng sớm của hạ đường huyết, bệnh nhân nên chắc chắn rằng carbohydrate tác dụng nhanh (như viên nén glucose, kẹo, hoặc nước ép trái cây ngọt) luôn có sẵn. Mười lăm đến 20 gram thường là đủ để tăng lượng đường trong máu về mức an toàn mà không gây tăng đường huyết. Sau đó có thể dùng carbohydrate tác dụng kéo dài để ngăn ngừa các triệu chứng tái phát.

Ở những bệnh nhân dùng insulin hoặc một loại thuốc kích thích tiết insulin kết hợp với thuốc ức chế alpha-glucosidase ([acarbose](#), [miglitol](#), [voglibose](#)), chỉ có dextrose nên được sử dụng để điều trị hạ đường huyết có triệu chứng. Các dạng carbohydrate khác, chẳng hạn như sucrose, sẽ ít hiệu quả hơn trong việc tăng lượng đường trong máu vì các thuốc ức chế alpha-glucosidase làm chậm quá trình tiêu hóa các carbohydrate khác.

Nặng — Điều trị hạ đường huyết nặng khi bệnh nhân mất ý thức hoặc không thể ăn carbohydrate đòi hỏi bạn thân hoặc người thân được đào tạo để nhận biết và điều trị biến chứng này. Đối diện với một người thân yêu trở nên nhợt nhạt, vã mồ hôi, hành động theo kiểu kỳ lạ, hoặc bất tỉnh và co giật thường là một tình huống đáng sợ, nhưng những điều đó có thể được đảo ngược bằng cách tiêm [glucagon](#).

Các lựa chọn điều trị hạ đường huyết nặng bao gồm:

- Tiêm dưới da hoặc tiêm bắp từ 0,5 đến 1,0 mg [glucagon](#) thường sẽ dẫn đến sự phục hồi ý thức trong khoảng 15 phút, mặc dù sau đó có thể buồn nôn hoặc thậm chí là nôn ói.
- Bệnh nhân được đưa đến bệnh viện có thể được điều trị nhanh hơn bằng cách dùng 25g glucose 50 phần trăm (dextrose) tiêm tĩnh mạch (IV). Truyền glucose sau đó (hoặc thực phẩm, nếu bệnh nhân có thể ăn) thường cần thiết, tùy thuộc vào nguyên nhân gây hạ đường huyết.
- Không có dữ liệu về an toàn hoặc hiệu quả để hướng dẫn việc quản lý hạ đường huyết nặng (trong khi chờ nhân viên cấp cứu) ở những bệnh nhân suy giảm ý thức và không được dùng [glucagon](#) hoặc IV dextrose ngay lập tức. Trong một nghiên cứu của các tình nguyện viên có đường huyết bình thường, sự hấp thu đường miệng của glucose là tối thiểu [56]. Tuy nhiên, trong trường hợp không có các lựa chọn khác cho những bệnh nhân như vậy, một số chuyên gia, bao gồm một số tác giả và biên tập viên của UpToDate, cho rằng trong khi chờ nhân viên cấp cứu, các thành viên gia đình có thể dùng glucose gel (ví dụ: Insta-Glucose) hoặc bánh phủ kem vào khoảng trống giữa răng và niêm mạc miệng, giữ đầu của bệnh nhân nghiêng nhẹ sang một bên. Nếu không có glucose gel hoặc bánh phủ kem, một số người ủng hộ việc rải đường cát dưới lưỡi vì đường cát đã được báo cáo là làm tăng nồng độ glucose huyết tương ở một mức độ nào đó ở trẻ bị sốt rét [57,58].

Tuy nhiên, các chuyên gia khác, bao gồm cả tác giả của chủ đề này, sẽ không dùng các chế phẩm hoặc thực phẩm đường miệng hoặc dưới lưỡi, vì thiếu bằng chứng hỗ trợ [56] và mối lo ngại về hít sặc.

TÓM TẮT VÀ KHUYẾN CÁO — Cách tiếp cận của chúng tôi đối với bệnh nhân được điều trị bằng insulin hoặc thuốc kích thích tiết insulin như sau:

Đánh giá yếu tố nguy cơ

- Hỏi về hạ đường huyết ở mỗi lần tiếp xúc bệnh nhân, đặc biệt là chi tiết về các đợt hạ đường huyết trước đó; các triệu chứng kèm theo; tần số của các đợt; thời gian của các bữa ăn, tập luyện và thuốc điều trị trước khi hạ đường huyết; và cách điều trị các đợt hạ đường huyết.
- Xem xét lại báo cáo tự theo dõi lượng đường trong máu (SMBG) để ước tính tần suất hạ đường huyết và điều chỉnh ngược thích hợp, đặc biệt trước khi bắt đầu liệu pháp insulin can thiệp hoặc nếu có tiền sử các đợt hạ đường huyết trước đó. Xem lại bất kỳ dữ liệu theo dõi glucose liên tục nào thu được.

Phòng ngừa

- Hạ đường huyết có thể xảy ra ở bất kỳ mức nào, nhưng nguy cơ tăng lên với liệu pháp can thiệp. Mục đích là để mức đường huyết trung bình tốt nhất có thể đạt được một cách an toàn. Chúng tôi xem xét các mục tiêu khiêm tốn hơn cho giá trị A1C ở những bệnh nhân có một hoặc nhiều đợt hạ đường huyết nặng trước đó, hoặc ở những người có ít lợi ích từ việc kiểm soát đường huyết. Chúng tôi liên tục đánh giá lại bệnh nhân xem liệu các lợi ích của việc cải thiện kiểm soát đường huyết có xứng đáng với số lượng các đợt hạ đường huyết đang xảy ra hay không.
- Cung cấp thông tin cho ~~bệnh nhân~~ về các dấu hiệu nhận biết và điều trị hạ đường huyết. Bệnh nhân nên được thông báo là cần đặc biệt thận trọng sau một đợt hạ đường huyết vì cả các dấu hiệu hạ đường huyết và đáp ứng chống điều hoà với nó đều sẽ bị suy giảm trong thời gian này.
- Đối với bệnh nhân hạ đường huyết không nhận thức, tránh hạ đường huyết trong 2-3 tuần có thể phục hồi nhận thức.

Điều trị

- Đối với người mắc đái tháo đường điều trị bằng thuốc, chúng tôi đề nghị các biện pháp phòng ngừa khi tự theo dõi đường huyết cho thấy mức glucose ≤ 70 mg / dL (3.9 mmol / L) (**Grade 2C**). Các hành động bao gồm đo lại trong thời gian ngắn, tránh các công việc quan trọng như lái xe, ăn carbohydrate và điều chỉnh phác đồ điều trị.
- Bệnh nhân hạ đường huyết không triệu chứng hoặc có triệu chứng nên ăn carbohydrate. Mười lăm đến 20 gram glucose đường uống thường là đủ. Glucose có thể được dùng ở dạng viên nén, nước trái cây, sữa, các món ăn nhẹ khác, hoặc một bữa ăn.
- Để điều trị hạ đường huyết ở một người bị suy giảm ý thức và không có đường truyền tĩnh mạch (IV), chúng tôi đề nghị sử dụng **glucagon** ngay lập tức, thay vì chờ đợi để thiết lập đường truyền (**Grade 2B**). Liều thông thường là 0,5-1,0 mg tiêm dưới da hoặc tiêm bắp. Giáo dục và huấn luyện cho các bác sĩ lâm sàng, bạn bè và gia đình về việc nhận biết và điều trị hạ đường huyết nghiêm trọng, bao gồm cả việc sử dụng glucagon, là cần thiết.
- IV dextrose (25g glucose 50 phần trăm [dextrose]) có thể được dùng để điều trị hạ đường huyết ở những bệnh nhân suy giảm ý thức và đã có đường truyền tĩnh mạch (thường ở bệnh viện).
- Trong các thiết lập sau này, việc truyền glucose sau đó (hoặc thức ăn, nếu bệnh nhân có thể ăn) thường là cần thiết, tùy thuộc vào nguyên nhân gây hạ đường huyết, để ngăn ngừa tái phát triệu chứng.

Nguyễn Phúc Thiện

Group “Cập nhật kiến thức y khoa

REFERENCES

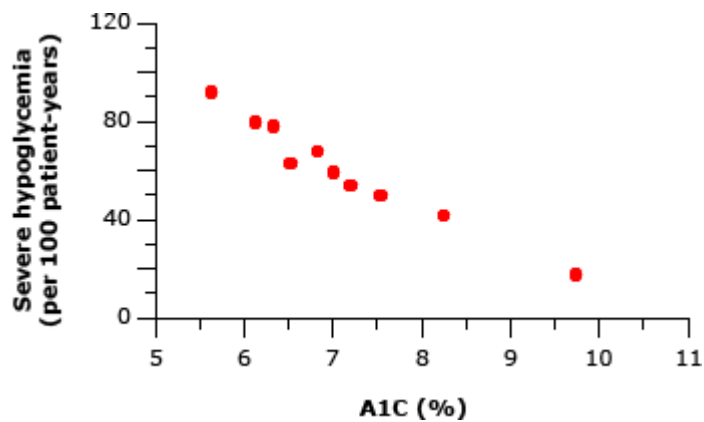
1. Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB, et al. Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:709.
2. Cryer PE. The barrier of hypoglycemia in diabetes. *Diabetes* 2008; 57:3169.
3. Seaquist ER, Anderson J, Childs B, et al. Hypoglycemia and diabetes: a report of a workgroup of the American Diabetes Association and the Endocrine Society. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98:1845.
4. Cryer PE. Hypoglycemia in Diabetes. Pathophysiology, Prevalence, and Prevention, 3rd ed. American Diabetes Association. Alexandria 2016
5. Frier BM. Defining hypoglycaemia: what level has clinical relevance? *Diabetologia* 2009; 52:31.
6. Swinnen SG, Mullins P, Miller M, et al. Changing the glucose cut-off values that define hypoglycaemia has a major effect on reported frequencies of hypoglycaemia. *Diabetologia* 2009; 52:38.
7. Amiel SA, Dixon T, Mann R, Jameson K. Hypoglycaemia in Type 2 diabetes. *Diabet Med* 2008; 25:245.
8. Cryer PE. Preventing hypoglycaemia: what is the appropriate glucose alert value? *Diabetologia* 2009; 52:35.
9. UK Hypoglycaemia Study Group. Risk of hypoglycaemia in types 1 and 2 diabetes: effects of treatment modalities and their duration. *Diabetologia* 2007; 50:1140.
10. Hypoglycemia in the Diabetes Control and Complications Trial. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *Diabetes* 1997; 46:271.
11. Donnelly LA, Morris AD, Frier BM, et al. Frequency and predictors of hypoglycaemia in Type 1 and insulin-treated Type 2 diabetes: a population-based study. *Diabet Med* 2005; 22:749.
12. Holstein A, Plaschke A, Egberts EH. Clinical characterisation of severe hypoglycaemia--a prospective population-based study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2003; 111:364.
13. Leese GP, Wang J, Broomhall J, et al. Frequency of severe hypoglycemia requiring emergency treatment in type 1 and type 2 diabetes: a population-based study of health service resource use. *Diabetes Care* 2003; 26:1176.
14. Gangji AS, Cukierman T, Gerstein HC, et al. 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.
15. Zammitt NN, Frier BM. Hypoglycemia in type 2 diabetes: pathophysiology, frequency, and effects of different treatment modalities. *Diabetes Care* 2005; 28:2948.
16. Phung OJ, Scholle JM, Talwar M, Coleman CI. Effect of noninsulin antidiabetic drugs added to metformin therapy on glycaemic control, weight gain, and hypoglycemia in type 2 diabetes. *JAMA* 2010; 303:1410.
17. Vasilakou D, Karagiannis T, Athanasiadou E, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2013; 159:262.
18. Bode BW, Schwartz S, Stubbs HA, Block JE. Glycemic characteristics in continuously monitored patients with type 1 and type 2 diabetes: normative values. *Diabetes Care* 2005; 28:2361.
19. Raju B, Arbelaez AM, Breckenridge SM, Cryer PE. Nocturnal hypoglycemia in type 1 diabetes: an assessment of preventive bedtime treatments. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:2087.
20. Amiel SA. Hypoglycemia: from the laboratory to the clinic. *Diabetes Care* 2009; 32:1364.
21. McCrimmon RJ, Sherwin RS. Hypoglycemia in type 1 diabetes. *Diabetes* 2010; 59:2333.
22. Patterson CC, Dahlquist G, Harjutsalo V, et al. Early mortality in EURODIAB population-based cohorts of type 1 diabetes diagnosed in childhood since 1989. *Diabetologia* 2007; 50:2439.
23. Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study Research Group, Jacobson AM, Musen G, et al. Long-term effect of diabetes and its treatment on cognitive function. *N Engl J Med* 2007; 356:1842.

24. Feltbower RG, Bodansky HJ, Patterson CC, et al. Acute complications and drug misuse are important causes of death for children and young adults with type 1 diabetes: results from the Yorkshire Register of diabetes in children and young adults. *Diabetes Care* 2008; 31:922.
25. Skriverhaug T, Bangstad HJ, Stene LC, et al. Long-term mortality in a nationwide cohort of childhood-onset type 1 diabetic patients in Norway. *Diabetologia* 2006; 49:298.
26. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Study Research Group. Mortality in Type 1 Diabetes in the DCCT/EDIC Versus the General Population. *Diabetes Care* 2016; 39:1378.
27. Holstein A, Egberts EH. Risk of hypoglycaemia with oral antidiabetic agents in patients with Type 2 diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2003; 111:405.
28. Goto A, Arah OA, Goto M, et al. Severe hypoglycaemia and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis with bias analysis. *BMJ* 2013; 347:f4533.
29. Effects of intensive diabetes therapy on neuropsychological function in adults in the Diabetes Control and Complications Trial. *Ann Intern Med* 1996; 124:379.
30. Yaffe K, Falvey CM, Hamilton N, et al. Association between hypoglycemia and dementia in a biracial cohort of older adults with diabetes mellitus. *JAMA Intern Med* 2013; 173:1300.
31. Cryer PE. Mechanisms of hypoglycemia-associated autonomic failure in diabetes. *N Engl J Med* 2013; 369:362.
32. Murad MH, Coto-Yglesias F, Wang AT, et al. Clinical review: Drug-induced hypoglycemia: a systematic review. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:741.
33. Cox DJ, Gonder-Frederick L, Ritterband L, et al. Prediction of severe hypoglycemia. *Diabetes Care* 2007; 30:1370.
34. Cryer PE, Davis SN, Shamon H. Hypoglycemia in diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26:1902.
35. Pogach L, Aron D. Balancing hypoglycemia and glycemic control: a public health approach for insulin safety. *JAMA* 2010; 303:2076.
36. Yudkin JS, Richter B, Gale EA. Intensified glucose lowering in type 2 diabetes: time for a reappraisal. *Diabetologia* 2010; 53:2079.
37. Cryer PE. Elimination of hypoglycemia from the lives of people affected by diabetes. *Diabetes* 2011; 60:24.
38. Cryer PE. Glycemic goals in diabetes: trade-off between glycemic control and iatrogenic hypoglycemia. *Diabetes* 2014; 63:2188.
39. Cox DJ, Gonder-Frederick L, Antoun B, et al. Perceived symptoms in the recognition of hypoglycemia. *Diabetes Care* 1993; 16:519.
40. Hirsch IB, Boyle PJ, Craft S, Cryer PE. Higher glycemic thresholds for symptoms during beta-adrenergic blockade in IDDM. *Diabetes* 1991; 40:1177.
41. Cox DJ, Kovatchev B, Koev D, et al. Hypoglycemia anticipation, awareness and treatment training (HAATT) reduces occurrence of severe hypoglycemia among adults with type 1 diabetes mellitus. *Int J Behav Med* 2004; 11:212.
42. de Zoysa N, Rogers H, Stadler M, et al. A psychoeducational program to restore hypoglycemia awareness: the DAFNE-HART pilot study. *Diabetes Care* 2014; 37:863.
43. Fanelli CG, Epifano L, Rambotti AM, et al. Meticulous prevention of hypoglycemia normalizes the glycemic thresholds and magnitude of most of neuroendocrine responses to, symptoms of, and cognitive function during hypoglycemia in intensively treated patients with short-term IDDM. *Diabetes* 1993; 42:1683.
44. Cranston I, Lomas J, Maran A, et al. Restoration of hypoglycaemia awareness in patients with long-duration insulin-dependent diabetes. *Lancet* 1994; 344:283.
45. Fanelli C, Pampanelli S, Epifano L, et al. Long-term recovery from unawareness, deficient counterregulation and lack of cognitive dysfunction during hypoglycaemia, following institution of rational, intensive insulin therapy in IDDM. *Diabetologia* 1994; 37:1265.

46. Dagogo-Jack S, Rattarasarn C, Cryer PE. Reversal of hypoglycemia unawareness, but not defective glucose counterregulation, in IDDM. *Diabetes* 1994; 43:1426.
47. Lingenfelser T, Buettner U, Martin J, et al. Improvement of impaired counterregulatory hormone response and symptom perception by short-term avoidance of hypoglycemia in IDDM. *Diabetes Care* 1995; 18:321.
48. Fritsche A, Stefan N, Häring H, et al. Avoidance of hypoglycemia restores hypoglycemia awareness by increasing beta-adrenergic sensitivity in type 1 diabetes. *Ann Intern Med* 2001; 134:729.
49. Fanelli C, Pampanelli S, Lalli C, et al. Long-term intensive therapy of IDDM patients with clinically overt autonomic neuropathy: effects on hypoglycemia awareness and counterregulation. *Diabetes* 1997; 46:1172.
50. Gray RO, Butler PC, Beers TR, et al. Comparison of the ability of bread versus bread plus meat to treat and prevent subsequent hypoglycemia in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:1508.
51. Bergenstal RM, Klonoff DC, Garg SK, et al. Threshold-based insulin-pump interruption for reduction of hypoglycemia. *N Engl J Med* 2013; 369:224.
52. Irvine AA, Cox D, Gonder-Frederick L. Fear of hypoglycemia: relationship to physical and psychological symptoms in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Health Psychol* 1992; 11:135.
53. Pontiroli AE. Intranasal glucagon: a promising approach for treatment of severe hypoglycemia. *J Diabetes Sci Technol* 2015; 9:38.
54. Rickels MR, Ruedy KJ, Foster NC, et al. Intranasal Glucagon for Treatment of Insulin-Induced Hypoglycemia in Adults With Type 1 Diabetes: A Randomized Crossover Noninferiority Study. *Diabetes Care* 2016; 39:264.
55. Haymond MW, Redondo MJ, McKay S, et al. Nonaqueous, Mini-Dose Glucagon for Treatment of Mild Hypoglycemia in Adults With Type 1 Diabetes: A Dose-Seeking Study. *Diabetes Care* 2016; 39:465.
56. Gunning RR, Garber AJ. Bioactivity of instant glucose. Failure of absorption through oral mucosa. *JAMA* 1978; 240:1611.
57. Barennes H, Valea I, Nagot N, et al. Sublingual sugar administration as an alternative to intravenous dextrose administration to correct hypoglycemia among children in the tropics. *Pediatrics* 2005; 116:e648.
58. Graz B, Dicko M, Willcox ML, et al. Sublingual sugar for hypoglycaemia in children with severe malaria: a pilot clinical study. *Malar J* 2008; 7:242.

GRAPHICS

Increased risk of hypoglycemia with strict glycemc control



In the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT), there was a progressive increase in the incidence of severe hypoglycemic episodes (per 100 patient-years) at lower attained A1C values during intensive insulin therapy in patients with type 1 diabetes.

A1C: glycated hemoglobin.

Data from: Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 1993; 329:977.

Graphic 59452 Version 4.0

Contributor Disclosures

Philip E Cryer, MD Consultant/Advisory Boards: Novo Nordisk [Diabetes (Insulin degludec)]. **Irl B Hirsch, MD** Grant/Research/Clinical Trial Support: Medtronic [Diabetes (Insulin pump/sensor)]. Consultant/Advisory Boards: Abbott [Diabetes (Blood glucose meters)]; Adocia [Diabetes (insulin)]; Roche [Diabetes (Blood glucose meters)]; Bigfoot Biomedical [Diabetes (Insulin pump)]. **Jean E Mulder, MD** Nothing to disclose

Contributor disclosures are reviewed for conflicts of interest by the editorial group. When found, these are addressed by vetting through a multi-level review process, and through requirements for references to be provided to support the content. Appropriately referenced content is required of all authors and must conform to UpToDate standards of evidence.

[Conflict of interest policy](#)