

# DIABETES RELACIONADA COM FIBROSE QUÍSTICA: O VALOR DA MONITORIZAÇÃO CONTÍNUA DA GLICOSE *VERSUS* PROVA DE TOLERÂNCIA À GLICOSE ORAL

## CYSTIC FIBROSIS-RELATED DIABETES: CONTINUOUS SUBCUTANEOUS GLUCOSE MONITORING COMPARED TO ORAL GLUCOSE TOLERANCE TEST

Marta Santalha<sup>1</sup>, Telma Barbosa<sup>2</sup>, Brígida Amaral<sup>2</sup>, Teresa Borges<sup>3</sup>, Luís Ribeiro<sup>3</sup>, Maria João Oliveira<sup>3</sup>, Helena Cardoso<sup>3</sup>, Virgílio Senra<sup>2</sup>, Herculano Rocha<sup>2</sup>

1. Serviço de Pediatria do Centro Hospitalar do Alto Ave, Guimarães

2. Serviço de Pediatria do Centro Hospitalar do Porto

3. Unidade de Endocrinologia Pediátrica do Serviço de Pediatria do Centro Hospitalar do Porto

*Acta Pediatr Port* 2014;45:183-188

## ABSTRACT

**Introduction:** Diabetes is an important complication of cystic fibrosis (CF) and if left untreated, can lead to deterioration of nutritional and pulmonary status.

**Methods:** Assessment of blood glucose profile with a continuous glucose monitoring system (CGMS) in patients with CF followed in a tertiary paediatric centre and comparison of these results with oral glucose tolerance testing (OGTT) and HbA1c measurement. Exclusion criteria were patients younger than 10 years, current systemic corticosteroids, immunosuppressive treatment, transplant patients and those diagnosed with diabetes.

**Results:** Nine patients were included, five male, mean age 14.8 years. Three patients were homozygous for the  $\Delta F508$  CF mutation. One case had impaired fasting glucose and the others had normal OGTT. Median HbA1c was  $5.4 \pm 0.3\%$  (5.1-5.9%). Mean CGMS glucose was  $102.7 \pm 8.2$  mg/dl and lowest and highest glucose values were  $63.2 \pm 13.7$  mg/dl (47-87 mg/dl) and  $164.5 \pm 27.4$  mg/dl (132-218 mg/dl), respectively. In seven patients CGMS showed glucose peaks higher than 140 mg/dl and one individual had values above 200 mg/dl despite normal OGTT. We also found asymptomatic hypoglycaemia in five patients during CGMS.

**Conclusions:** Most patients had a glucose profile during CGMS with values below 200 mg/dl. However, abnormal glucose values were observed in more than half of the patients. The asymptomatic hypoglycaemia found in this study may reflect inadequate insulin secretion. The authors believe that CGMS allows earlier detection of glucose metabolism abnormalities in patients with CF compared to OGTT.

**Keywords:** Cystic fibrosis; Glucose metabolism disorders; Continuous glucose monitoring.

## RESUMO

**Introdução:** A diabetes é uma importante complicação da fibrose quística e, se não tratada, condiciona deterioração do estado nutricional e pulmonar. O objectivo deste trabalho foi avaliar o perfil de glicemia dos doentes com fibrose quística seguidos num centro pediátrico terciário, através de dois métodos diferentes.

**Métodos:** Avaliou-se o perfil de glicemia dos doentes através do sistema de monitorização contínua da glicose, comparando com os resultados obtidos na prova de tolerância à glicose oral e doseamento da HbA1c. Foram excluídos os doentes com idade inferior a 10 anos, a realizar terapêutica imunossupressora ou corticoterapia sistémica, transplantados ou com o diagnóstico já estabelecido de diabetes.

**Resultados:** Foram incluídos nove doentes, cinco do sexo masculino, com idade média de 14,8 anos. A mutação  $\Delta F508$  em homozigotia estava presente em três casos. A prova de tolerância à glicose oral foi normal em oito casos e num caso revelou anomalia da glicemia em jejum. O valor médio da HbA1c foi de  $5,4 \pm 0,3\%$

[5,1-5,9%]. Na monitorização contínua da glicose o valor médio global da glicose, da glicose mínima e máxima foi de  $102,7 \pm 8,2$  mg/dL,  $63,2 \pm 13,7$  mg/dL e  $164,5 \pm 27,4$  mg/dL, respetivamente. Verificaram-se picos de glicose superiores a 140 mg/dL em sete doentes, num dos quais superior a 200 mg/dL. Em cinco doentes ocorreram hipoglicemias assintomáticas.

**Conclusões:** A maioria dos doentes obteve um perfil de glicose durante a monitorização contínua com valores inferiores a 200 mg/dL. Contudo, observaram-se valores patológicos em mais de metade dos casos. As hipoglicemias assintomáticas encontradas no estudo podem refletir uma secreção inapropriada de insulina. Os autores consideram que a monitorização contínua da glicose permite a deteção mais precoce de anomalias no metabolismo da glicose em doentes com fibrose quística comparativamente à prova de tolerância à glicose oral.

**Palavras-chave:** Fibrose quística; Transtornos do metabolismo da glicose; Monitorização contínua da glicose.

## INTRODUÇÃO

A fibrose quística (FQ) é uma doença hereditária, autossômica recessiva, causada por uma mutação no cromossoma sete (7q31.2), que afeta 1:2500 a 1:4000 recém-nascidos<sup>1,2</sup>.

Várias mutações já foram descritas, sendo a mais frequente a deleção de um resíduo de fenilalanina no codão 508 ( $\Delta F508$ )<sup>1</sup>.

A disfunção dos canais de cloro nas membranas celulares de glândulas exócrinas condiciona uma produção excessiva de secreções viscosas, com obstrução dos canais pancreáticos e fibrose pancreática progressiva, que, por sua vez, contribui para a disrupção e destruição da arquitetura dos ilhéus pancreáticos com perda da função das células beta pancreáticas e consequente evolução para alterações da tolerância à glicose e diabetes<sup>1-3</sup>.

O tratamento multidisciplinar da doença permitiu melhorar a sobrevivência, mas contribuiu para o aumento de complicações como a diabetes relacionada com a fibrose quística (DRFQ)<sup>4</sup>.

A prevalência da DRFQ aumenta com a idade, sendo de 9% aos 5-9 anos, 26% aos 10-20 anos e 50% aos 30 anos<sup>2</sup>. Na DRFQ verifica-se uma deficiência grave de insulina, mas não uma completa ausência. Embora a insulina em jejum e o peptídeo C possam ser normais, existe um atraso no pico da secreção da insulina, bem como resistência à sua ação<sup>2,5</sup>.

A DRFQ apresenta usualmente um curso clínico insidioso, sendo que os doentes podem ser assintomáticos durante vários anos. A cetoacidose diabética é rara e sintomas como astenia, perda ponderal e desidratação podem não ser reconhecidos como manifestação de DRFQ, uma vez que podem ser também manifestações de doença pulmonar<sup>1,6</sup>.

Dado o curso insidioso e assintomático torna-se fundamental o rastreio de diabetes em doentes com fibrose quística, pois a identificação precoce da DRFQ com instituição atempada de terapêutica com insulina evita o declínio da função pulmonar e diminui a recorrência de infeções pulmonares, melhorando a sobrevivência<sup>6</sup>.

A *American Diabetes Association* e a *International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes* (ISPAD) recomendam o rastreio anual com prova de tolerância à glicose oral (PTGO) a partir dos 10 anos de idade, uma vez que a deterioração nutricional e da função pulmonar se inicia seis a 24 meses antes do diagnóstico de DRFQ<sup>2,7</sup>. As recomendações inglesas sugerem iniciar a realização anual da PTGO aos 12 anos<sup>8</sup>.

Atualmente, a possibilidade de recorrer a sistemas de monitorização contínua de glicose intersticial (MCG), capazes de detetar flutuações de glicemia continuamente ao longo de vários dias, poderá permitir a deteção mais

precoce de anomalias do metabolismo da glicose<sup>2,4</sup>.

A evidência de uma boa correlação entre os valores de glicose intersticial e da glicemia venosa e capilar, tanto em doentes com FQ como em indivíduos saudáveis, tem sido demonstrada em vários estudos<sup>9-11</sup>. A utilização de MCG está aprovada para uso em crianças e adolescentes com FQ<sup>5</sup>. O objetivo do estudo consistiu na avaliação da utilidade da MCG para a deteção de alterações do metabolismo da glicose em doentes com FQ e, paralelamente, comparou-a com os métodos HbA1c e PTGO.

## MÉTODOS

Dos doentes com FQ seguidos em consulta de pneumologia de um hospital terciário, foram selecionados todos os que apresentavam idade superior ou igual a 10 anos. Destes, foram excluídos todos os que se encontrassem com intercorrência infecciosa, sob terapêutica atual ou nos últimos seis meses com corticoides sistémicos ou imunossuppressores, submetidos a transplante, ou que já apresentassem o diagnóstico de DRFQ.

Os doentes selecionados foram submetidos a determinação de HbA1c em jejum e PTGO no primeiro dia de avaliação, seguido de colocação de MCG durante cinco dias.

A PTGO foi realizada com determinações aos zero e a cada 30 minutos até aos 120 minutos, estando o doente em repouso durante esse período e com ingestão de solução com glicose dissolvida em água (1,75 g/kg de peso, com um máximo de 75 g de glicose). Posteriormente, foram classificados, de acordo com o resultado da PTGO em:

- PTGO normal: se glicemia em jejum inferior a 100 mg/dL e após duas horas inferior a 140 mg/dL, sem valores intermédios superiores a 200 mg/dL;
  - Tolerância à glicose anormal com anomalia indeterminada da glicemia: se valores intermédios na prova superiores a 200 mg/dL;
  - Anomalia da tolerância à glicose: se valores após duas horas entre 140-199 mg/dL com glicemia em jejum inferior a 100 mg/dL;
  - Alterações da glicemia em jejum: se valores entre 100-125 mg/dL;
  - DRFQ sem hiperglicemia em jejum: se valores aos zero minutos inferiores a 126 mg/dL com determinações superiores ou iguais a 200 mg/dL após 120 minutos;
  - DRFQ com hiperglicemia em jejum: quando presenciada glicemia em jejum igual ou superior a 126 mg/dL com valores após as duas horas iguais ou superiores a 200 mg/dL.
- A presença de resultados sugestivos de DRFQ na PTGO, principalmente na ausência de sintomatologia

de diabetes, implicava confirmação por segunda determinação realizada 24 horas depois. Foram consideradas hipoglicemias valores de glicemia iguais ou inferiores a 70 mg/dL.

A monitorização contínua da glicose intersticial (iPro™ 2, Medtronic®) foi realizada através da inserção de um sensor na região glútea. Para efeitos de calibração do sensor foram realizadas quatro determinações da glicemia capilar ao longo do dia. A monitorização foi realizada em ambulatório, inserida na rotina diária dos doentes.

Após os cinco dias, os dados da MCG eram transferidos para o sistema informático através de um *software* específico (CareLink iPro2™, Medtronic®). A partir destes dados procedeu-se à avaliação dos valores médios de glicose intersticial, valores máximos, mínimos e respetivas médias de glicose, bem como número de leituras efetuadas pelo sensor.

Foram também analisadas outras variáveis, incluindo: idade atual, idade na altura do diagnóstico de FQ, sexo, mutação identificada, evidência ecográfica e/ou analítica de disfunção hepática, estudo da função pancreática exócrina e manifestações clínicas de diabetes.

Todos os doentes e familiares foram alvo de esclarecimento verbal e escrito, participando no estudo após assinatura de consentimento informado.

MCG (um) e caso social que inviabilizou a deslocação ao local de realização do estudo (um). A idade média dos doentes foi de 14,8 anos (mínimo 10 e máximo 21 anos).

A idade média dos doentes na altura do diagnóstico de FQ foi de 45,7 meses (mínimo 2 e máximo 164 meses). Dos doentes analisados, seis (66,7%) apresentavam a mutação  $\Delta F508$ , dos quais três (50%) em homozigotia. Apenas um doente evidenciava disfunção hepática com hepatomegalia, infiltração esteatósica e aumento das transaminases e cinco apresentavam insuficiência pancreática exócrina, avaliada por método indireto através do doseamento da elastase fecal. As características dos doentes referem-se na Tabela 1.

Um doente (nº 6) apresentava alterações da glicemia em jejum na PTGO, sendo que os restantes evidenciaram uma prova normal. Os valores de HbA1c foram inferiores a 6,5% em todos os casos, verificando-se uma média de  $5,4 \pm 0,3\%$ . A MCG decorreu sem complicações e verificou-se que sete doentes (77,8%) apresentavam pelo menos um valor de glicose intersticial superior a 140 mg/dL, um dos quais (14,3%) superior a 200 mg/dL (Figura 1). Destes sete doentes, quatro (57,1%) eram do sexo masculino.

Tabela 1. Características gerais dos doentes

Doente	Sexo	Idade atual (anos)	Mutação	Idade no diagnóstico de FQ (meses)	Disfunção hepática*	Insuficiência pancreática exócrina	Manifestações clínicas de diabetes
1	M	14	$\Delta F508 / \Delta F508$	18	N	S	N
2	F	16	N1303K / R334W	164	N	N	N
3	F	14	$\Delta F508 / \Delta F508$	6	S	S	N
4	M	12	$\Delta F508 / \Delta F508$	36	N	S	N
5	F	21	$\Delta F508 / \Delta 561E$	2	N	S	N
6	F	15	R1066C / R334W	144	N	N	N
7	M	17	$\Delta F508 / 2184 \text{ insA}$	3	N	N	N
8	M	14	G542X / Q110P	2	N	S	N
9	M	10	$\Delta F508 / S1235R$	36	N	N	N

F, feminino; M, masculino; N, não; S, sim.

\* Aumento das transaminases duas vezes superior ao normal; alterações ecográficas.

## RESULTADOS

De 17 doentes com idade superior ou igual a dez anos seguidos em consulta hospitalar, nove (53%) foram incluídos no estudo, dos quais cinco (55,5%) eram do sexo masculino. Os motivos de exclusão do presente estudo incluíram corticoterapia na altura da realização do estudo (dois), transplantados (três), diagnóstico já estabelecido de DRFQ (um), não colaboração com a

Registaram-se hipoglicemias assintomáticas em cinco doentes (55,5%), sendo o menor valor de glicose de 47 mg/dL.

Todos os doentes com a mutação  $\Delta F508$  em homozigotia apresentavam valores máximos de glicose intersticial superiores a 140 mg/dL. Em relação às hipoglicemias assintomáticas, três ocorreram em doentes com a mutação  $\Delta F508$ . Os resultados das provas de PTGO, HbA1c e MCG referem-se na Tabela 2.

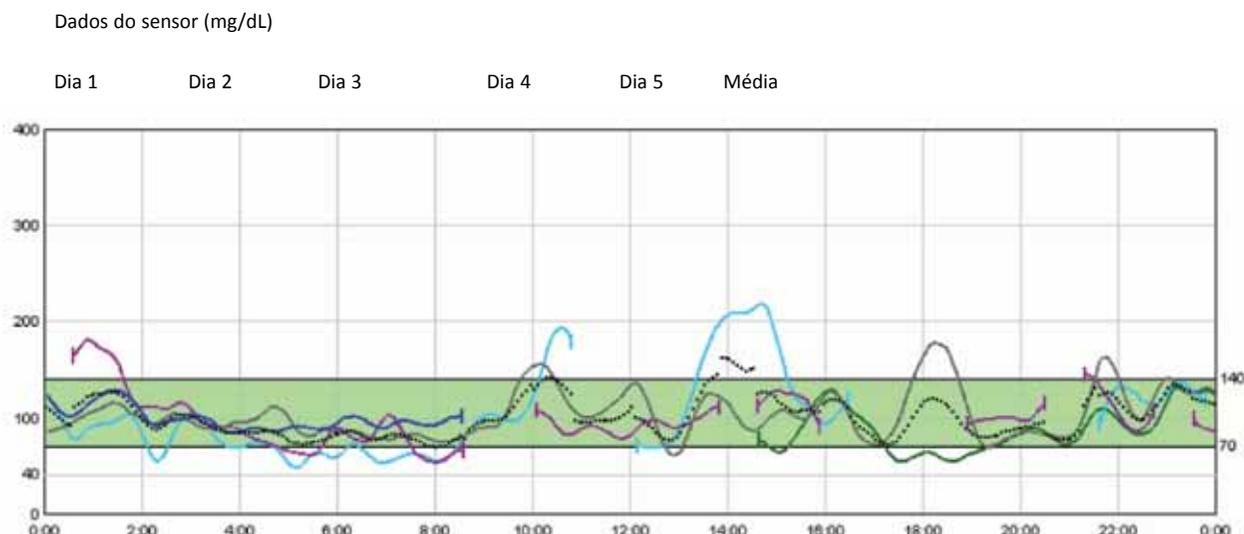


Figura 1. Doente nº 4 com valores de glicose intersticial superiores a 200 mg/dL apesar de PTGO normal.

Tabela 2. Resultados da PTGO, HbA1c e MCG

Doente	HbA1c		PTGO			MCG						
	Valor de HbA1c (%)	Glicemia em jejum (mg/dL)	Glicemia após duas horas (mg/dL)	Valores intermédios >200 mg/dL	Classif. da PTGO	Média global da glicose intersticial (mg/dL)	Valor máximo de glicose intersticial (mg/dL)	Valor mínimo de glicose intersticial (mg/dL)	Tempo total de leituras > 140 mg/dL (%)	Tempo total de leituras entre 70-140 mg/dL (%)	Tempo total de leituras < a 70 mg/dL (%)	Número de leituras
1	5,9	90	137	N	Normal	109	155	73	6	94	0	1087
2	5,5	88	64	N	Normal	102	156	63	1	97	2	730
3	5,2	85	108	N	Normal	112	194	73	8	92	0	1074
4	5,8	89	122	N	Normal	100	218	48	8	80	12	917
5	5,3	81	88	N	Normal	101	166	48	4	93	3	942
6	5,1	101	116	N	AGJ	90	132	47	0	83	17	1098
7	5,6	84	71	N	Normal	97	158	59	1	96	3	1136
8	5,4	81	108	N	Normal	116	169	85	5	95	0	1062
9	5,1	81	120	N	Normal	97	133	73	0	100	0	1098
<b>Média ± DP</b>	<b>5,4 ± 0,3</b>	<b>86,7 ± 6,4</b>	<b>103,8 ± 24,5</b>	--	--	<b>102,7 ± 8,2</b>	<b>164,5 ± 27,4</b>	<b>63,2 ± 13,7</b>	--	--	--	<b>1016 ±130,1</b>

AGJ, alterações da glicemia em jejum; DP, desvio padrão; HbA1c, hemoglobina glicosilada; MCG, monitorização contínua de glicose intersticial; N, não; PTGO, prova de tolerância à glicose oral.

## DISCUSSÃO

Neste estudo verificou-se uma maior frequência de valores alterados da glicose na MCG, comparativamente com a PTGO e a HbA1c.

Apenas um doente revelou alterações na PTGO, comparativamente com sete em que se evidenciaram valores de glicose intersticial superiores a 140 mg/dL na MCG. No doente com alteração da glicemia em jejum, registaram-se hipoglicemias na MCG, facto que poderá refletir uma desregulação da secreção de insulina basal. Num estudo efetuado com treze adolescentes com FQ

e alterações do metabolismo da glicemia detetadas na PTGO, verificou-se uma maior sensibilidade na identificação de valores alterados da glicose na MCG em comparação com a PTGO, tendo sido diagnosticados sete casos de DRFQ na MCG e apenas um caso na PTGO<sup>4</sup>. Outros estudos obtiveram resultados similares; por exemplo, num estudo com 49 doentes, verificou-se que oito (36%) de 22 com PTGO normal apresentavam valores de glicose superior a 200 mg/dL pelo menos uma vez no período pós-prandial<sup>5</sup>.

Todos os casos do presente estudo com mutação ΔF508 em homozigotia apresentavam valores máximos de

glicose intersticial superiores a 140 mg/dL, o que está de acordo com a literatura, sendo considerada a existência da referida mutação como um fator de risco para o desenvolvimento de DRFQ<sup>4,12,13</sup>.

Ao contrário de alguns estudos que consideram o sexo feminino como um fator de risco para DRFQ<sup>12-14</sup>, nesta amostra não se verificou predomínio do sexo feminino nos casos com valores alterados de glicose.

O doseamento da HbA1c é geralmente normal na altura do diagnóstico de DRFQ, tal como se concluiu num estudo que mostrou que em apenas 16% dos casos se constata alteração da HbA1c no diagnóstico, não a considerando assim útil para o rastreio<sup>15</sup>.

A hiperglicemia em jejum é um evento tardio na DRFQ, pelo que a glicemia em jejum não deve ser utilizada como método de rastreio<sup>4</sup>.

A existência de hipoglicemias assintomáticas, já referidas noutros estudos<sup>4,16</sup>, reflete, provavelmente, uma secreção inadequada de insulina, embora a sua etiologia ainda não esteja completamente esclarecida. A existência de insuficiência pancreática exócrina, ao condicionar uma secreção deficitária de glucagon, poderá contribuir para as hipoglicemias. Contudo, vários estudos consideram pouco provável que estes défices isolados na secreção de glucagon possam causar hipoglicemias<sup>16,17</sup>.

A presença de disfunção hepática, condicionando aumento da resistência à insulina, é um dos fatores de risco para DRFQ, o que neste estudo se reflete pela presença de valores mais elevados de glicemia média verificados no doente com alteração da função hepática (nº 3).

Embora na atualidade os consensos sejam uníssonos, na recomendação da PTGO para o rastreio de DRFQ, a realização da MCG, ao detetar flutuações da glicose intersticial ao longo de 24 horas e estando inserida no meio ambiente do doente, pode permitir a identificação mais precoce de alterações da tolerância à glicose ou mesmo de diabetes, condicionando uma vigilância clínica mais estreita destes doentes.

No presente estudo o pequeno número de casos inviabiliza a extrapolação de conclusões com significado estatístico. Contudo, os autores consideram que os resultados obtidos traduzem a necessidade de se proceder a investigações mais abrangentes, englobando um maior número de casos submetidos a MCG, no sentido de avaliar a necessidade de alterar o método de rastreio de diabetes nos doentes com FQ.

#### CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

#### FONTES DE FINANCIAMENTO

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

#### AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem à Medtronic® pela disponibilização dos sistemas de monitorização contínua da glicose.

#### APRESENTAÇÕES PRÉVIAS E PRÉMIOS

O presente trabalho foi apresentado na forma de poster no 36th European Cystic Fibrosis Conference, Lisboa, 12-15 de junho de 2013 e no 9th Joint Meeting of Paediatric Endocrinology, Milão, Itália, 19-22 de setembro de 2013.

#### CORRESPONDÊNCIA

Marta Santalha  
msantalha@gmail.com

**Recebido:** 17/11/2013

**Aceite:** 09/06/2014

## REFERÊNCIAS

1. Manna TD, Setian N, Rodrigues JC. O Diabetes melito na fibrose cística: uma comorbidade cada vez mais freqüente. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2008;188-197.
2. O'Riordan SMP, Robinson PD, Donaghue KC, Moran A. Management of cystic fibrosis-related diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* 2009;10 Suppl 1:43-50. doi: 10.1111/j.1399-5448.2009.00587.x.
3. Alves CAD, Aguiar RA, Alves ACS, Santana MA. Diabetes melito: uma importante comorbidade da fibrose cística. *J Bras Pneumol* 2007;33:213-221.
4. Martín-Frías M, Lamas FA, Alcol EC, Gómez MAA, Valverde RY, Castellanos RB. Monitorización continua de glucosa para cribado de alteraciones hidrocarbonadas en fibrose quística. *An Pediatr (Barc)* 2009;70:120-125. doi: 10.1016/j.anpedi.2008.10.012.
5. Moreau F, Weiller MA, Rosner V, Weiss L, Hasselmann M, Pinget M, *et al.* Continuous glucose monitoring in cystic fibrosis patients according to the glucose tolerance. *Horm Metab Res* 2008;40:502-506. doi: 10.1055/s-2008-1062723.
6. O'Riordan SM, Hindmarsh P, Hill NR, Matthews DR, George S, Grealley P, *et al.* Validation of continuous glucose monitoring in children and adolescentsa prospective cohort study. *Diabetes Care* 2009;32:1020-1022. doi: 10.2337/dc08-1925.
7. Moran A, Brunzell C, Cohen RC, Katz M, Marshall BC, Onady G, *et al.* Clinical care guidelines for cystic fibrosis-related diabetes: a position statement of the American Diabetes Association and a clinical practice guideline of the Cystic Fibrosis Foundation, endorsed by the Pediatric Endocrine Society. *Diabetes Care* 2010;33:2697-2708. doi: 10.2337/dc10-1768.
8. Management of cystic fibrosis related diabetes mellitus. Report of the UK Cystic Fibrosis Trust Diabetes Working Group. June 2004. <http://www.fqmadrid.org/>. Acesso em Outubro de 2013.
9. Bantle JP, Thomas W. Glucose measurement in patients with diabetes mellitus with dermal interstitial fluid. *J Lab Clin Med* 1997;130:436-441.
10. Mastrototaro JJ. The MiniMed continuous glucose monitoring system. *Diabetes Technol Ther* 2000;2 Suppl 1:S13-S18.
11. Aalders AL, Schmidt FJ, Schoonen AJ, Broek IR, Maessen AG, Doorenbos H. Development of a wearable glucose sensor; studies in healthy volunteers and in diabetic patients. *Int J Artif Organs* 1991;14:102-108.
12. Rosenecker J, Eichler I, Kühn L, Harms HK, Von der Hardt H. Genetic determination of diabetes mellitus in patients with cystic fibrosis. Multicenter Cystic Fibrosis Study Group. *J Pediatr* 1995;27:441-443.
13. Marshall BC, Butler SM, Stoddard M, Moran AM, Liou TG, Morgan WJ. Epidemiology of cystic fibrosis related diabetes. *J Pediatr* 2005;146:681-687.
14. Lombardi F, Raia V, Spagnuolo MI, Nugnes R, Valerio G, Ciccarelli G, *et al.* Diabetes in an infant with cystic fibrosis. *Pediatr Diabetes* 2004;5:199-201.
15. Lanng S, Hansen A, Thorsteinsson B, Nerup J, Koch C. Glucose tolerance in patients with cystic fibrosis: five year prospective study. *BMJ* 1995;311:655-659.
16. Battezzati A, Battezzati PM, Costantini D, Seia M, Zazzeron L, Russo MC, *et al.* Spontaneous hypoglycaemia in patients with cystic fibrosis. *Eur J Endocrinol* 2007;156:369-376.
17. Cryer PE. Glucose counterregulation: prevention and correction of hypoglycemia in humans. *Am J Physiol* 1993;264:E149-E155.