

Marek Tłuczykont¹, Maciej Molsa¹, Anna Markowicz¹, Krzysztof Strojek²

¹Koło Naukowe STN przy Oddziale Klinicznym Chorób Wewnętrznych, Diabetologii i Chorób Kardiometabolicznych w Zabrze, Śląskie Centrum Chorób Serca, Śląski Uniwersytet Medyczny

²Oddział Kliniczny Chorób Wewnętrznych, Diabetologii i Chorób Kardiometabolicznych w Zabrze, Śląskie Centrum Chorób Serca, Śląski Uniwersytet Medyczny

Częstość objawów hipoglikemii u chorych na cukrzycę w warunkach ambulatoryjnych

The prevalence of hypoglycemic symptoms in diabetic patients treated in outpatient conditions

STRESZCZENIE

Wstęp. Chorzy na cukrzycę są narażeni na ryzyko hipoglikemii, która może prowadzić do nieodwracalnych następstw. Celem pracy była ocena częstości hipoglikemii w zależności od typu cukrzycy, sposobu leczenia i wyrównania glikemii.

Materiał i metody. W badaniu uczestniczyło 263 chorych, w tym 67 z cukrzycą typu 1 oraz 196 z cukrzycą z typu 2. Średnia wieku wynosiła 59 ± 16 lat, czas trwania cukrzycy 12 ± 9 lat, wskaźnik masy ciała (BMI) 29 ± 6 kg/m². Badani w trakcie wizyty w Poradni Diabetologicznej wypełniali ankietę zawierającą dane demograficzne, dotyczące sposobu leczenia oraz informacje na temat wystąpienia i stopnia ciężkości hipoglikemii (lekka vs. ciężka) w ciągu poprzedniego tygodnia, miesiąca, roku.

Wyniki. W ciągu ostatniego roku odnotowano 855 hipoglikemii u 107 chorych, co stanowi 41% badanej populacji. Wykazano znamienne częstsze występowanie hipoglikemii u chorych z cukrzycą typu 1 w stosunku do chorych z cukrzycą typu 2 (61% z cukrzycą typu 1 vs. 34% z cukrzycą typu 2, $p < 0,001$). Pacjenci z cukrzycą typu 1 doświadczający hipoglikemii wy-

kazują istotnie wyższy odsetek hipoglikemii (ogółem) niż chorzy z cukrzycą typu 2 ($7,51 \pm 24,11/\text{rok}$ vs. $1,82 \pm 5,17/\text{rok}$, $p < 0,01$). W grupie chorych z cukrzycą typu 2 leczonych insuliną w stosunku do przyjmujących leki doustne hipoglikemie zdarzają się istotnie częściej (66% vs. 20%, $p < 0,001$). Istotnie wyższy odsetek pacjentów z cukrzycą typu 1 i średnią glikemią w ciągu ostatniego roku powyżej 154 mg/dl doświadcza hipoglikemii (ogółem) w stosunku do pacjentów z cukrzycą typu 1 i średnią glikemią w ciągu ostatniego roku poniżej 154 mg/dl (71% vs. 52%, $p < 0,05$).

Wnioski. Uzyskane wyniki wskazują na konieczność korekty programów edukacyjnych i większą intensyfikację zaleceń terapeutycznych, tak aby uzyskiwanie wyrównania glikemii nie odbywało się „kosztem” zwiększenia odsetka niedocukrzeń. (Diabet. Klin. 2014; 3, 2: 57–61)

Słowa kluczowe: cukrzyca, hipoglikemia

ABSTRACT

Introduction. Patients with diabetes mellitus are at risk of hypoglycaemia, which can lead to irreversible consequences. **Objective:** to evaluate the prevalence of hypoglycaemia, depending on the type of diabetes, treatment method and plasma glucose control.

Material. 263 patients, including 67 with type 1 diabetes mellitus, and 196 with type 2. Mean age 59 ± 16 years, duration 12 ± 9 years, body mass index (BMI) 29 ± 6 kg/m².

Methods. Subjects completed a questionnaire including demographic data, information on treatment,

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Krzysztof Strojek

Oddział Kliniczny Chorób Wewnętrznych, Diabetologii i Schorzeń Kardiometabolicznych Śląski Uniwersytet Medyczny ul. Marii Curie-Skłodowskiej 9, 41-800 Zabrze

Tel.: +48 (32) 373 38 64, faks: +48 (32) 278 43 34

e-mail: kstrojek@sum.edu.pl

Diabetologia Kliniczna 2014, tom 3, nr 2, 57–61

Copyright © 2014 Via Medica

Nadesłano: 24.12.2013

Przyjęto do druku: 06.02.2014

and the occurrence of hypoglycaemia (mild vs. severe). Results. Over the last year, 855 hypoglycaemic episodes occurred in 107 (41%). The incidence of hypoglycaemia is significantly higher in patients with type 1 compared to type 2 diabetes (61% vs. 34% respectively, $p < 0.001$). In patients with type 2 diabetes treated with insulin compared to those treated with oral drugs, hypoglycaemia occurred in a significantly higher number of subjects (66% vs. 20%, $p < 0.001$). Hypoglycaemia was reported in a significantly more frequent in type 1 and mean plasma glucose more than 154 mg/dl vs. below 154 mg/dl over the last year (71% vs. 52%, respectively, $p < 0,05$).

Conclusions. The results indicate the need for modification of educational programs and a greater intensification of treatment guidelines, so that plasma glucose control is not obtained at an expense of an increase in the incidence of hypoglycaemia. (Diabet. Klin. 2014; 3, 2: 57–61)

Key words: diabetes, hypoglycemia

Wstęp

Późne powikłania cukrzycy w przebiegu mikro- i makroangiopatii są jednym z głównych problemów współczesnej medycyny [1, 2]. Duże próby kliniczne prowadzone w ciągu ostatnich 20 lat pozwoliły na wypracowanie algorytmów terapeutycznych, które umożliwiają znaczącą redukcję ryzyka tych powikłań [3–5].

Jednym z elementów terapii, który pozwala na redukcję liczby późnych powikłań, jest normalizacja stężenia glukozy. Zaowocowało to znaczącą poprawą efektów leczenia pod postacią zmniejszenia stężenia hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}) w populacji chorych [6, 7]. Jednocześnie intensyfikacja leczenia hipoglikemizującego spowodowała jednak zwiększoną liczbę hipoglikemii wśród pacjentów z cukrzycą. Leki hipoglikemizujące, obok leków przeciwwzakrzepowych, stanowią najczęstszą przyczynę zgłaszania się chorych na oddziały ratunkowe [8]. Nawracające hipoglikemie mogą prowadzić do poważnych następstw zdrowotnych w postaci urazów, ryzyka rozwoju powikłań czy uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego [9–11]. W opublikowanym ostatnio konsensusie Amerykańskiego i Europejskiego Towarzystwa Naukowego wśród celów powikłanie terapii zdefiniowano jako jeden z kluczowych elementów prawidłowego sposobu leczenia, a obecność epizodów nawet lekkiej hipoglikemii stanowi przesłankę do przedefiniowania docelowych wartości glikemii [12].

Celem przedstawionej pracy była ocena częstości występowania objawów hipoglikemii u chorych prowadzonych w warunkach ambulatoryjnych.

Material i metody

Badanie przeprowadzono w grupie kolejnych 263 chorych zgłaszających się na wizytę kontrolną w 2 poradniach diabetologicznych (w Zabrzu i w Gliwicach).

W badanej populacji znalazło się 67 (25%) chorych na cukrzycę typu 1 i 196 (75%) chorych na cukrzycę typu 2. Wiek badanych wynosił 59 ± 16 lat, czas trwania choroby 12 ± 9 lat, wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*) 29 ± 6 kg/m².

Typ cukrzycy rozpoznawano na podstawie dokumentacji medycznej oraz danych klinicznych. Chorzy uczestniczący w badaniu wypełniali ankietę, która zawierała dane demograficzne, informacje na temat sposobu leczenia, stężeń glukozy zarejestrowanych w samokontroli oraz liczby i ciężkości epizodów hipoglikemii w ciągu ostatniego roku.

Hipoglikemię na potrzeby badania definiowano jako wystąpienie objawów adrenergicznych lub objawów neuroglikopenii, które ustępowały po podaży węglowodanów. Rozrózono 2 typy hipoglikemii — lekką, przy której chory samodzielnie spożywał węglowodany, oraz ciężką, gdy potrzebna była pomoc osoby drugiej, a zatem leczenie pozajelitowe.

Do oceny wpływu stopnia wyrównania metabolicznego na częstość występowania hipoglikemii przyjęto wartość graniczną średniej glikemii, zarejestrowanej na 3 kolejnych wizytach, na poziomie 154 mg%. Jest to glikemia odpowiadająca odsetkowi HbA_{1c} wynoszącemu 7% [13].

Analizę statystyczną przeprowadzono z wykorzystaniem testu t-Studenta dla danych parametrycznych oraz χ^2 do oceny częstości.

Wyniki

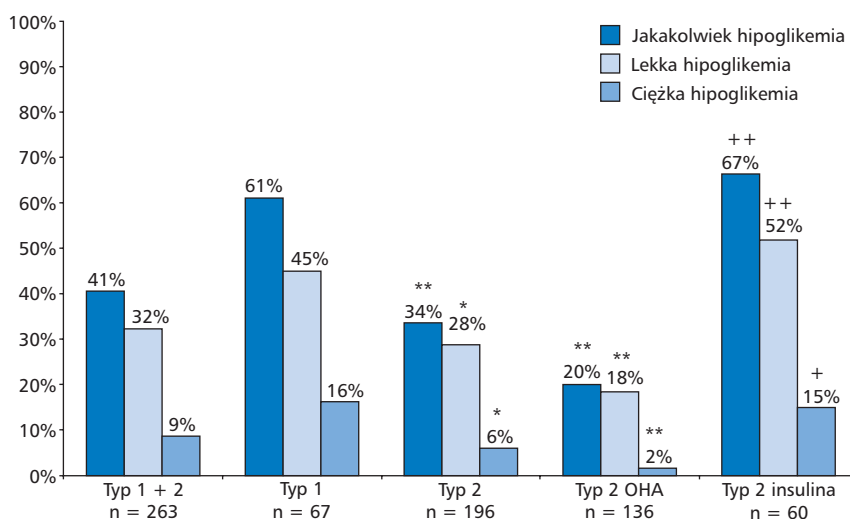
W tabeli 1 i na rycinie 1 przedstawiono częstość występowania hipoglikemii w badanej grupie. Obserwowano ją u istotnie większego odsetka chorych z cukrzycą typu 1 w porównaniu z ogółem chorych na cukrzycę typu 2 i chorymi z cukrzycą typu 2 przyjmującymi leki doustne (OHA, *oral hypoglycaemic agents*) ($p < 0,001$). Stwierdzono także wyższy odsetek chorych z hipoglikemiami wśród osób z cukrzycą typu 2 leczonych insuliną niż osób z cukrzycą typu 2 stosujących OHA ($p < 0,001$). Podobną zależność obserwowano w przypadku epizodów lekkich ($p < 0,01$ chorzy z cukrzycą typu 1 vs. chorzy z cukrzycą typu 2 ogółem; $p < 0,001$ chorzy z cukrzycą typu 1 vs. chorzy z cukrzycą typu 2 przyjmujący OHA; oraz $p < 0,001$ chorzy z cukrzycą typu 2 stosujący insulinę vs. chorzy z cukrzycą typu 2 stosujący OHA) oraz epizodów ciężkich (odpowiednio $p < 0,01$, $p < 0,001$ i $p < 0,01$).

Ogólna liczba epizodów hipoglikemii w przeliczeniu na pacjenta/rok była istotnie większa u chorych z cukrzycą typu 1 w porównaniu z chorymi z cukrzycą

Tabela 1. Liczba oraz częstość epizodów hipoglikemii w badanych grupach pacjentów

		Ogółem n = 263	Chorzy na cukrzycę typu 1 n = 67	Chorzy na cukrzycę typu 2 n = 196	Chorzy na cukrzycę typu 2 leczeni lekami doustnymi n = 136	Chorzy na cukrzycę typu 2 leczeni insuliną n = 60
Liczba epizodów	Ogółem	855	503	357	115	239
	Lekkie	812	481	336	110	223
	Ciężkie	42	21	21	5	16
Liczba chorych z epizodami n (%)	Ogółem	107 (41%)	41 (61%)	66 (34%)**	27 (20%)**	40 (67%) ⁺⁺
	Lekkie	84 (32%)	30 (45%)	54 (28%)*	24 (18%)**	31 (52%) ⁺⁺
	Ciężkie	23 (9%)	11 (16%)	12 (6%)*	3 (2%)**	9 (15%) ⁺
Liczba epizodów/pacjenta/rok	Ogółem	3,25 ± 13,13	7,51 ± 24,11	1,82 ± 5,17*	0,85 ± 3,14**	3,98 ± 7,64 ⁺⁺
	Lekkie	3,1 ± 13,12	7,18 ± 24,12	1,71 ± 5,11	0,81 ± 3,12	3,72 ± 7,62
	Ciężkie	0,16 ± 0,66	0,33 ± 0,96	0,11 ± 0,09	0,04 ± 0,28	0,27 ± 0,8

*p < 0,01 vs. chorzy na cukrzycę typu 1; **p < 0,001 vs. chorzy na cukrzycę typu 1; +p < 0,01 vs. chorzy na cukrzycę typu 2 leczeni lekami doustnymi; ++p < 0,001 vs. chorzy na cukrzycę typu 2 leczeni lekami doustnymi



Rycina 1. Odsetek pacjentów doświadczających lekkich i ciężkich epizodów hipoglikemii. *p < 0,01 vs. chorzy na cukrzycę typu 1; **p < 0,001 vs. chorzy na cukrzycę typu 1; +p < 0,01 vs. chorzy na cukrzycę typu 2 leczeni lekami doustnymi; ++p < 0,001 vs. chorzy na cukrzycę typu 2 leczeni lekami doustnymi

typu 2 ogółem i chorymi z cukrzycą typu 2 leczonymi OHA (odpowiednio p < 0,01 i p < 0,001). U chorych z cukrzycą typu 2 leczonych insuliną występowało istotnie więcej epizodów hipoglikemii niż u chorych z cukrzycą typu 2 przyjmujących OHA (p < 0,001). Podobną znamienność obserwowano w odniesieniu do epizodów lekkich. Epizody ciężkie stwierdzano istotnie częściej u chorych z cukrzycą typu 1 niż u chorych z cukrzycą typu 2 (p < 0,01) i u chorych z cukrzycą typu 2 w trakcie insulinoterapii niż u osób z cukrzycą typu 2 leczonych OHA (p < 0,01).

W tabeli 2 przedstawiono liczbę chorych z epizodami hipoglikemii w zależności od średniej glikemii obliczonej z zarejestrowanych w dokumentacji stężeń glukozy w ciągu ostatnich 12 miesięcy (minimum 3 wizyty w poradni). W omawianej analizie zaznaczała się tendencja do większego odsetka chorych z hipoglikemiami w podgrupie ze średnią glikemią ≥ 154 mg% w porównaniu z chorymi ze średnią glikemii < 154 mg%. Liczba chorych z hipoglikemiami ogółem była istotnie mniejsza wśród pacjentów z cukrzycą typu 1 i średnią glikemią ≥ 154 mg% niż chorych z cukrzycą typu 1 i glikemią < 154 mg% (p < 0,05).

Tabela 2. Liczba chorych z epizodami hipoglikemii w zależności od średniej glikemii (MPG)

	MPG < 154 mg/dl				MPG ≥ 154 mg/dl			
	n	Ogółem	Lekkie	Ciężkie	n	Ogółem	Lekkie	Ciężkie
Ogółem n = 263	195	76 (39%)	60 (31%)	17 (9%)	68	31 (46%)	25 (37%)	6 (9%)
Chorzy na cukrzycę typu 1 (n = 67)	46	24 (52%)	18 (39%)	6 (13%)	21	15 (71%)*	11 (52%)	4 (19%)
Chorzy na cukrzycę typu 2 ogółem (n = 196)	149	48 (32%)	38 (26%)	10 (7%)	47	16 (34%)	14 (30%)	2 (4%)
Chorzy na cukrzycę typu 2 leczeni lekami doustnymi (n = 136)	109	24 (22%)	20 (18%)	3 (3%)	27	2 (7%)	2 (7%)	0
Chorzy na cukrzycę typu 2 leczeni insuliną (n = 60)	40	24 (60%)	17 (43%)	7 (18%)	20	14 (70%)	12 (60%)	2 (10%)

*p < 0,05 vs. MPG < 154 mg/dl

Dyskusja

W niniejszym badaniu przeprowadzonym w grupie chorych leczonych ambulatoryjnie autorzy stwierdzili, że w ciągu ostatniego roku częstość hipoglikemii sięgała 40%. Częstość epizodów jest najwyższa w grupie chorych leczonych insuliną zarówno w cukrzycy typu 1, jak i typu 2.

Badanie zostało przeprowadzone w grupie chorych zgłaszających się do 2 specjalistycznych poradni diabetologicznych. Do badania kwalifikowano chorych według kolejności zgłaszania bez żadnych kryteriów wykluczających, stąd można przyjąć, że uzyskane wyniki mogą odzwierciedlać ogólną częstość badanego zjawiska. W prezentowanej pracy badano częstość objawów hipoglikemii bez analizy tych przypadków niedocukrzeń, które były weryfikowane przez oznaczenie stężenia glukozy. Wprowadza to możliwość pewnego przekłamania wyników przez objęcie analizą objawów pseudohipoglikemii [14]. Jednocześnie jako hipoglikemii określano stan, w którym objawy ustępowały bezpośrednio po spożyciu węglowodanów lub leczeniu pozajelitowym. Dlatego też wydaje się, że prawdopodobieństwo przeszacowania częstości hipoglikemii jest niewielkie. Ponadto w większości opracowań częstość hipoglikemii szacowano właśnie na podstawie objawów klinicznych. Podobne wyniki uzyskali Alveres-Guisasola i wsp. w badaniu RECAP prowadzonym w 7 krajach europejskich. Objawy kliniczne hipoglikemii stwierdzono u 38% chorych, w tym u 5% ciężkie epizody. Czynnikiem ryzyka wystąpienia epizodu były obecność powikłań sercowo-naczyniowych i brak aktywności fizycznej [15]. W przekrojowym, wielośrodkowym badaniu przeprowadzonym przez Pedersen-Bjergaard i wsp. częstość hipoglikemii u chorych z cukrzycą typu 1 wynosiła 36%, zaś epizodów ciężkich 1,3 epizodu/pacjenta/rok [16].

W wykonanym przez autorów niniejszej pracy badaniu uzyskano wyższe odsetki chorych z epizodami hipoglikemii (61%, w tym ciężkich) i 7,18 epizodu/pacjenta/rok. Różnica może wynikać z różnej definicji epizodu hipoglikemii ciężkiej. W opisanym badaniu do tej kategorii zaliczono chorych, którzy wymagali asysty bez względu na to, czy byli leczeni doustnie czy pozajelitowo.

Niższy odsetek hipoglikemii obserwowali autorzy, którzy analizowali częstość hipoglikemii u chorych na cukrzycę typu 2 w rejestrze niemieckim *DiaRegis* [17]. W tym badaniu stwierdzono, że predykatorem hipoglikemii było stężenie HbA_{1c}. Podobną zależność odnotowano w metaanalizie Pontiroli i wsp. obejmującej 67 badań klinicznych [18]. Wykazano, że ryzyko hipoglikemii rośnie wraz z obniżeniem się stężenia HbA_{1c}. Zależność tę potwierdzono w odniesieniu do chorych z cukrzycą typu 1 w badaniu *Diabetes Control and Complication Trial* (DCCT) [19]. W niniejszej pracy stwierdzono, że wśród chorych z cukrzycą typu 1 hipoglikemia występuje częściej u osób z gorszym wyrównaniem niż u chorych ze średnią glikemią ciągu ostatniego roku niższą niż 154 mg%. W przedstawionym badaniu autorzy nie mieli możliwości uzyskania kompletnych wyników oznaczenia HbA_{1c}, dlatego posłużyli się wartością średniej glikemii wyliczonej ze wszystkich wyników odnotowanych w dokumentacji chorego w ciągu roku, w którym zbierano dane dotyczące hipoglikemii. Wartość glikemii 154 mg% według *A1c-Derived Average Glucose* (ADAG) *Study Group* odpowiada wartości HbA_{1c} 7,0% — wartości różnicującej dobre wyrównanie metaboliczne [13]. Pomimo niezastosowania oznaczenia HbA_{1c} do oceny wyrównania metabolicznego wydaje się, że określenie średniej rocznej glikemii ma również swoje zalety, ponieważ odzwierciedla wyrównanie w ciągu ostatniego

roku, a nie kilku miesięcy, jak to się dzieje w przypadku oceny HbA_{1c}.

W niniejszym badaniu autorzy stwierdzili, że u chorych z cukrzycą typu 1 i gorszym wyrównaniem metabolicznym występuje więcej epizodów hipoglikemii. Podobne wyniki uzyskali Lipska i wsp., którzy analizując zależność wyrównania cukrzycy i częstości hipoglikemii u chorych z cukrzycą typu 2, stwierdzili tendencje do zwiększonej częstości ciężkich hipoglikemii u chorych ze złą kontrolą metaboliczną [19].

Wynik ten można tłumaczyć faktem, iż hipoglikemii towarzyszy zjawisko „odbicia”, które przez indukowanie przejściowej hiperglikemii po epizodzie hipoglikemii wpływa na wzrost stężenia HbA_{1c} [21]. Nieenzymatyczna glikacja jest procesem jednokierunkowym, tzn. hiperglikemia powoduje wzrost stężenia, natomiast hipoglikemia nie indukuje spadku HbA_{1c} [22]. Zatem stężenie HbA_{1c} jest „średnią” hiperglikemii, a nie średnią glikemii (hiper- i hipoglikemii). Wśród chorych z cukrzycą typu 2 nie obserwowano znamiennej zależności pomiędzy wyrównaniem i częstością hipoglikemii.

Wnioski

Uzyskane wyniki wskazują na konieczność korekty programów edukacyjnych i większą intensyfikację zaleceń terapeutycznych, tak aby uzyskiwanie wyrównania glikemii nie odbywało się „kosztem” zwiększenia odsetka niedocukrzeń.

Oświadczenie o konflikcie interesów

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

PIŚMIENNICTWO

1. Wild S., Roglic G., Green A. i wsp. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004; 27: 1047–1053.
2. Zimmet P., Alberti K.G.M.M., Shaw J. Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature* 2001; 414: 782–778.
3. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837–853.
4. The 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; 29: 977–986.
5. Gaede P., Vedel P., Parving H.H., Pedersen O. Intensified multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358: 580–591.
6. Stark C., Fradkin J., Saydach S. i wsp. The prevalence of meeting A1C, blood pressure, and LDL goals among people with diabetes, 1988–2010. *Diabetes Care* 2013; 36: 2271–2279.
7. Neugebauer R., Firemen B., Roy J.A. i wsp. Impact of specific glucose-control strategies on microvascular and macrovascular outcomes in 58,000 adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care* published online July 22, 2013.
8. Budnitz M., Lovegrove M., Shehab N. i wsp. Emergency Hospitalizations for Adverse Drug events in Older Americans. *N. Engl. J. Med.* 2011; 365: 2002–2012.
9. Goto A., Arach O., Goto M. i wsp. Severe hypoglycaemia and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis with bias analysis. *BMJ* 2013; 347: f4533. DOI: 10.1136/bmj.f4533 (Published 30 July 2013).
10. Lin C.H., Sheu H.H. Hypoglycaemic episodes and risk of dementia in diabetes mellitus: 7-year follow-up study. *Journal of Internal Medicine* 2013; 273: 102–110.
11. Wright R.J., Frier B.M. Vascular disease and diabetes: is hypoglycaemia an aggravating factor? *Diabetes Metab. Res.* 2008; 24: 353–363.
12. 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: 1364–1379.
13. The A1c-Derived Average Glucose (ADAG) Study Group: Translating the A1c assay into estimated average glucose values. *Diabetes Care* 2008; 31: 1473–1478.
14. Seaquist E., Anderson J., Childs B. Hypoglycemia and diabetes: A Report of a Workgroup of the American Diabetes Association and The Endocrine Society. *Diabetes Care* 2013; 36: 1384–1395.
15. Alvarez-Guisasola F., Tofe Povedano S., Krishnarajah G. i wsp. Hypoglycaemic symptoms, treatment satisfaction, adherence and their associations with glycaemic goal in patients with type 2 diabetes mellitus: findings from the Real-Life Effectiveness and Care Patterns of Diabetes Management (RECAP-DM) Study. *Diabetes Obesity and Metabolism* 2008; 10 (supl. 1): 25–32.
16. Pedersen-Bjergaard U., Pramming S., Heller S.R. i wsp. Severe hypoglycaemia in 1076 adult patients with type 1 diabetes: influence of risk markers and selection. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2004; 20: 479–486.
17. Tschöpe D., Bramlage P., Binz C. i wsp. Antidiabetic pharmacotherapy and anamnestic hypoglycemia in a large cohort of type 2 diabetic patients — an analysis of the DiaRegis registry. *Cardiovascular Diabetology* 2011; 10: 66.
18. Pontiroli A.E., Miele L., Morabito A. Metabolic control and risk of hypoglycaemia during the first year of intensive insulin treatment in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obesity and Metabolism* 2012; 14: 433–446.
19. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Hypoglycemia in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes* 1997; 46: 271–286.
20. Lipska K., Warton E.M., Huang E.S. i wsp. HbA1c and risk of severe hypoglycemia in type 2 diabetes, The Diabetes and Aging Study. *Diabetes Care* Publish Ahead of Print, published online July 30, 2013. DOI: 10.2337/dc13-0610.
21. Bolli G.B., Gottesman I.S., Campbell P.J. i wsp. Glucose counter-regulation and waning of insulin in the Somogyi phenomenon (posthypoglycemic hyperglycemia). *N. Engl. J. Med.* 1984; 311: 1214–1219.
22. Scheetz M.J., King G.L. Molecular understanding of hyperglycemia's adverse effects for diabetic complications. *JAMA* 2002; 288: 2579–2588.