

Marek Tłuczykont<sup>1</sup>, Maciej Molsa<sup>1</sup>, Anna Markowicz<sup>1</sup>, Krzysztof Strojek<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup>Oddział 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  $59 \pm 16$  lat, czas trwania cukrzycy  $12 \pm 9$  lat, wskaźnik masy ciała (BMI)  $29 \pm 6$  kg/m<sup>2</sup>. 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  $59 \pm 16$  years, duration  $12 \pm 9$  years, body mass index (BMI)  $29 \pm 6$  kg/m<sup>2</sup>.

**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 Zabrze 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  $59 \pm 16$  lat, czas trwania choroby  $12 \pm 9$  lat, wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*)  $29 \pm 6$  kg/m<sup>2</sup>.

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.

Hipoglikemii 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  $\chi^2$  do oceny częstości.

## Wyniki

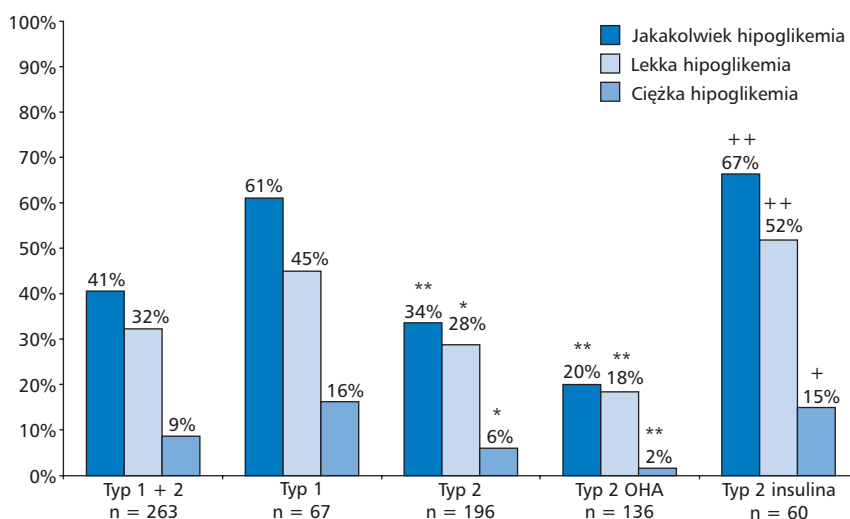
W tabeli 1 i na rycinie 1 przedstawiono częstość występowania hipoglikemii w badanej grupie. Obserwowano ją u istotnie większego odsetka chorych z cukrzycą typu 1 w porównaniu z ogółem chorych na cukrzycę typu 2 i chorymi z cukrzycą typu 2 przyjmującymi leki doustne (OHA, *oral hypoglycaemic agents*) ( $p < 0,001$ ). 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%) <sup>++</sup>
	Lekkie	84 (32%)	30 (45%)	54 (28%)*	24 (18%)**	31 (52%) <sup>++</sup>
	Ciężkie	23 (9%)	11 (16%)	12 (6%)*	3 (2%)**	9 (15%) <sup>+</sup>
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 <sup>++</sup>
	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  $\geq 154$  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  $\geq 154$  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<sub>1c</sub>. Podobną zależność odnotowano w metaanalizie Pontiroli i wsp. obejmującej 67 badań klinicznych [18]. Wykazano, że ryzyko hipoglikemii rośnie wraz z obniżeniem się stężenia HbA<sub>1c</sub>. 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<sub>1c</sub>, 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<sub>1c</sub> 7,0% — wartości różnicującej dobre wyrównanie metaboliczne [13]. Pomimo niezastosowania oznaczenia HbA<sub>1c</sub> 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<sub>1c</sub>.

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<sub>1c</sub> [21]. Nieenzymatyczna glikacja jest procesem jednokierunkowym, tzn. hiperglikemia powoduje wzrost stężenia, natomiast hipoglikemia nie indukuje spadku HbA<sub>1c</sub> [22]. Zatem stężenie HbA<sub>1c</sub> 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.