

Mohammad Aghaali<sup>1</sup>, Hossein Saghafi<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Epidemiology, School of Public Health, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

<sup>2</sup>Department of Internal Medicine, Qom University of Medical Sciences, Qom, Iran

# Porównanie częstości występowania epizodów hipoglikemii u chorych na cukrzycę typu 2 z przewlekłą chorobą nerek leczonych insuliną lub glibenklamidem

Comparing the incidence of hypoglycemia episodes in patients with type 2 diabetes and chronic renal failure treated with insulin or glibenclamide

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Aghaali M, Saghafi H, Comparing the incidence of hypoglycemia episodes in patients with type 2 diabetes and chronic renal failure treated with insulin or glibenclamide. Clin Diabetol 2018; 7, 3: 159–163. DOI: 10.5603/DK.2018.0012.

Należy cytować wersję pierwotną.

## STRESZCZENIE

**Wstęp.** Hipoglikemia jest jednym z objawów ubocznych obserwowanych przy stosowaniu glibenklamidu — leku doustnego używanego w leczeniu cukrzycy. Hipoglikemia może występować częściej z powodu obniżonego metabolizmu tego leku u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek. Celem pracy była ocena częstości występowania hipoglikemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek leczonych glibenklamidem w porównaniu z chorymi otrzymującymi insulinę.

**Metody.** Do badania zakwalifikowano 87 pacjentów z cukrzycą typu 2 i niewydolnością nerek w stadium 3.–4. Na podstawie zastosowanego leczenia hipoglikemizującego zostali oni podzieleni na dwie grupy: pacjentów otrzymujących glibenklamid (n = 44) oraz leczonych insuliną (n = 43). Następnie odnotowano dane demograficzne, poziom kreatyniny w surowicy krwi, liczbę epizodów hipoglikemii w ciągu ostatniego roku oraz dane dotyczące liczby zużytych leków. Analizę przeprowadzono za pomocą oprogramowania SPSS Software.

**Wyniki.** Nie obserwowano znamiennej różnicy między badanymi grupami w odniesieniu do wieku i masy ciała pacjentów, poziomu wskaźnika filtracji kłębuszkowej (GFR), czasu trwania cukrzycy oraz jej wyrównania. Ponadto stwierdzono że u 38% pacjentów w grupie leczonych glibenklamidem oraz u 32% chorych z grupy otrzymujących insulinę wystąpił co najmniej jeden epizod hipoglikemii. W obu grupach nie było znamiennej korelacji między dawką przyjmowanego leku a liczbą incydentów hipoglikemii.

**Wnioski.** Badanie wykazało brak istotnej różnicy w liczbie objawowych epizodów hipoglikemii między grupami pacjentów z cukrzycą i przewlekłą chorobą nerek leczonych glibenklamidem a grupą chorych z cukrzycą, i tym samym z powikłaniem, otrzymujących insulinę.

**Słowa kluczowe:** gliburyd, przewlekła choroba nerek, hipoglikemia, cukrzyca

## ABSTRACT

**Introduction.** Hypoglycemia is one of the side effects of glibenclamide, which is administered orally in people with diabetes. Hypoglycemia may occur easily due to the reduced metabolism of this drug in patients with chronic renal failure. The aim of this study was to compare the incidence of hypoglycemia in patients

Adres do korespondencji:

Hossein Saghafi

Department of Internal Medicine,

Qom University of Medical Sciences, Qom, Iran

e-mail: hsaghafi@muq.ac.ir

Tłumaczenie: dr hab. n. med. Anna Korzon-Burakowska

Nadesłano: 24.12.2017

Przyjęto do druku: 12.02.2018

with chronic renal failure who were treated with glibenclamide or insulin.

**Material and methods.** In this study, 87 patients with type 2 diabetes and in stage 3–4 of chronic kidney disease (CKD) were examined. The patients were divided into two groups of glibenclamide (N = 44) and insulin (N = 43) based on the type of blood glucose-lowering therapy. Next, demographic data, serum creatinine level, number of hypoglycemic episodes over the last year and the amount of consumed drugs were recorded in the checklist. Finally, the data analysis was performed using the SPSS Software.

**Results.** There was no significant difference between the two groups in terms of age, estimated glomerular filtration rate (eGFR), weight, duration of diabetes and blood glucose control. In addition, it was indicated that 38% of patients in the glibenclamide group and 32% of patients in the insulin group had at least one hypoglycemic episode. Also, in those two groups, there was no significant correlation between doses of the drug and the number of hypoglycemic episodes.

**Conclusions.** This study showed that there was no significant difference between the patients with chronic renal failure who were treated with insulin and those patients who were treated with glibenclamide in terms of number of symptomatic hypoglycemic episodes.

**Key words:** glyburide, kidney failure, chronic, insulin, hypoglycemia, diabetes mellitus

## Wstęp

Cukrzyca jest najczęściej występującym na świecie schorzeniem endokrynologicznym, a zachorowalność na nią stale rośnie (w 1980 r. cukrzycę stwierdzano u 4,7% osób w wieku powyżej 18. rż., a w 2014 r. ten odsetek wzrósł do 8,5%). W 2015 roku szacowano, że liczba zgonów bezpośrednio spowodowanych cukrzycą wyniosła 1,5 mln, natomiast w 2012 roku stwierdzono 2,2 mln zgonów związanych z wysokim poziomem glikemii [1].

Choroba nerek to jedno z powikłań cukrzycy, a wyniki wielu badań wskazują, że cukrzyca jest pierwotną przyczyną niewydolności nerek u około 25% pacjentów z tym schorzeniem i u około 50% chorych ze schyłkową niewydolnością nerek (ESRD, *end-stage renal disease*) [2, 3]. Poza dążeniem do dobrego wyrównania glikemii u chorych na cukrzycę nie ma innych możliwości zapobiegania progresji niewydolności nerek oraz innych powikłań tego schorzenia. U wielu pacjentów stosuje się w tym celu doustne leki hipoglikemizujące. Zgodnie z danymi *National Health and Examination Survey*

62,9% pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (PChN) w stadium 4.–5. otrzymuje co najmniej jeden doustny lek obniżający glikemię [4]. Metabolizm wielu leków doustnych stosowanych szeroko w cukrzycy ma związek z funkcją nerek. Z tego względu są one przeciwwskazane lub ich stosowanie wymaga korekty dawki w celu zapobiegania epizodom hipoglikemii, rozwojowi kwasicy mleczanowej lub innym możliwym powikłaniom. Ponadto ani w badaniach przeglądowych, ani w dostępnych zaleceniach nie ma konkretnych informacji dotyczących stosowania tych leków [5]. Opinie klinicystów w odniesieniu do ich użycia się różnią.

Badanie przeprowadzono w grupie 301 pacjentów, u których stwierdzono przewlekłą chorobę nerek w stadium 3.–5. [6] i wykazano, że 53% pacjentów przyjmowało leki lub dawki niezgodne z proponowanymi zaleceniami, a 24,4% z nich było leczonych glibenklamidem [7]. W innym badaniu, przeprowadzonym we Francji, stwierdzono, że lekarze rodzinni i diabetolodzy nie brali pod uwagę proponowanych rekomendacji i przepisywali metforminę w przypadku 63% pacjentów ze stadium 3. oraz w wypadku 33% pacjentów w stadium 4. PChN. Stosowali również pochodne sulfonilomocznika u 51% pacjentów w stadium 3. i 61% w stadium 4. PChN [8].

Jak wspomniano, pochodne sulfonilomocznika należą do grupy leków stosowanych niezależnie od proponowanych zaleceń. Leki te obniżają glikemię przez zwiększanie wydzielania insuliny — ten mechanizm działania powoduje podwyższenie u chorego ryzyka wystąpienia niedocukrzenia. Ryzyko hipoglikemii jest związane z obniżeniem wskaźnika GFR. To większe ryzyko niedocukrzenia u chorych z przewlekłą chorobą nerek jest spowodowane obniżeniem klirensu insuliny i leków doustnych [5] oraz zmniejszoną glukoneogenezą wynikającą z mniejszej masy nerek [9]. Z tego powodu wielu badaczy uważa, że nie należy stosować glibenklamidu u pacjentów z PChN w stadium 3.–5. [10].

Ze względu na brak akceptacji przez niektórych pacjentów proponowanej insulinoterapii, a także koszty związane ze stosowaniem innych leków doustnych, wielu pacjentów z chorobą nerek nadal stosuje — mimo świadomości związanego z tym ryzyka wystąpienia objawów ubocznych — takie leki, jak glibenklamid.

W związku z powyższym celem pracy było porównanie częstości występowania hipoglikemii u chorych z niewydolnością nerek przyjmujących glibenklamid oraz u pacjentów stosujących insulinę.

## Material i metody

Badanie przeprowadzono w sposób retrospektywny. Analizowano dokumentację medyczną wszystkich pacjentów z PChN w stadium 3. i 4., którzy zostali

skierowani do poradni nefrologicznych w okręgu Qom w okresie od 21 marca 2011 roku do 21 września 2015 roku. Łącznie uzyskano dokumentację 107 pacjentów leczonych glibenklamidem lub insuliną, a zapisy w dokumentacji analizowano w okresie co najmniej 1 roku pod kątem kontroli glikemii. Do badania włączono dokumentację, która zawierała dane z co najmniej 10 konsultacji odbytych w tym okresie. Pozostałe historie chorób wyłączone z badania. Ostatecznie — na podstawie kryteriów włączenia — zakwalifikowano 87 historii chorób. Dokumentację pozostałych 20 pacjentów również poddano analizie. Opierając się na dostępnych danych oraz kontakcie z pacjentami, stwierdzono, że nie było znamienych różnic w odniesieniu do występowania hipoglikemii między chorymi opisanymi w tych 20 historiach chorób a osobami, których dane znajdowały się w analizowanych 87 zbiorach dokumentacji.

Chorzy, u których obserwowano upośledzenie funkcji nerek przez okres co najmniej 3 miesięcy, zostali zakwalifikowani jako pacjenci z PChN. Zgodnie z tym wszyscy chorzy będący co najmniej w stadium 3. zostali włączeni do badania. Dodatkowo obliczano wskaźnik GFR, stosując wzór Cockcrofta-Gaulta z uwzględnieniem płci, masy ciała, wieku i stężenia kreatyniny w surowicy krwi (SCr):

Następnie dokumentację pacjentów analizowano pod kątem danych demograficznych, sposobu leczenia cukrzycy oraz częstości występowania hipoglikemii w ciągu wybranego roku obserwacji w celu określenia częstości występowania hipoglikemii. Brano pod uwagę objawy neurologiczne i neuroglikopeniczne, jak również uwagi pacjentów. Epizod hipoglikemii definiowano jako zdarzenie z objawami mogącymi odpowiadać niedocukrzeniu w połączeniu z poziomem glikemii poniżej 50 mg/dl lub ustąpieniem objawów po spożyciu węglowodanów albo po podaniu dożylnym glukozy.

Wszyscy pacjenci na początku leczenia zostali poinformowani o możliwych objawach ubocznych stosowanych leków, a także objawach hipoglikemii, i podczas każdej wizyty pytano ich o występujące objawy i/lub przebyte incydenty niedocukrzenia.

Po zebraniu niezbędnych informacji podjęto analizę danych z zastosowaniem oprogramowania SPSS (wersja 22). W odniesieniu do danych ilościowych obliczano średnią i odchylenie standardowe, a dla danych jakościowych — względną i bezwzględną częstość. W analizie tej próbowano wykorzystać rozkład częstości oraz wskaźniki zapadalności, jak również test T oraz Chi-kwadrat, przyjmując za poziom istotności wartość poniżej 0,05. Dodatkowo stosowano regresję logistyczną w celu określenia wpływu wspomnianych wcześniej czynników, takich jak typ leczenia na występowanie hipoglikemii. Wreszcie korelację między dawką leku

**Tabela 1. Rozkład danych pacjentów w zależności od sposobu leczenia oraz stosowanej dawki**

Leczenie	Częstość	Odsetek	Odsetek kumulacyjny
Glibenklamid 5 mg	13	14,9	14,9
Glibenklamid 7,5 mg	5	5,7	20,6
Glibenklamid 10 mg	8	9,2	29,8
Glibenklamid 12,5 mg	1	0,1	29,9
Glibenklamid 15 mg	6	6,9	36,8
Glibenklamid 20 mg	11	12,6	49,4
Insulina	43	50,6	100

a liczbą epizodów hipoglikemii oceniano za pomocą współczynnika korelacji Spearmana. Wszystkie informacje uzyskano anonimowo, a wyniki przedstawiono w formacie grupowym.

Pacjenci byli w pełni świadomi możliwych powikłań związanych ze stosowaniem glibenklamidu, ale ponieważ nie wyrażali zgody na insulinoterapię, utrzymano u nich leczenie doustne.

## Wyniki

W badaniu analizowano dane 87 pacjentów z cukrzycą i PChN w stadium 3. i 4., wśród których 43 było leczonych insuliną, a 44 otrzymywało glibenklamid. W tabeli 1 przedstawiono rozkład danych pacjentów w zależności od sposobu leczenia oraz stosowanej dawki. Analizowanych chorych podzielono na dwie grupy w zależności od rodzaju terapii hipoglikemizującej: stosujących glibenklamid ( $n = 44$ ) oraz przyjmujących insulinę ( $n = 43$ ). Rozkład danych pacjentów w zależności od sposobu leczenia oraz stosowanej dawki przedstawiono w tabeli 1. Stwierdzono, że oprócz rozkładu związanego z płcią nie było znamienych różnic między grupami w odniesieniu do zmiennych analizowanych w badaniu (wiek, GFR, masa ciała i czas trwania cukrzycy). Ponadto nie było też istotnej różnicy między obiema grupami w kontroli glikemii (tab. 2).

Stwierdzono, że u 17 pacjentów (38,6%) w grupie otrzymujących glibenklamid i u 14 pacjentów (32,6%) w grupie przyjmujących insulinę wystąpiła w ciągu roku obserwacji objawowa hipoglikemia, przy czym różnica ta nie była jednak znamieną statystycznie ( $p = 0,557$ ). Badanie wykazało, że nie było istotnych różnic między analizowanymi grupami w odniesieniu do liczby epizodów hipoglikemii. Średnia liczba epizodów w grupie pacjentów leczonych glibenklamidem wynosiła  $1,89 \pm 1,33$ , a w grupie pacjentów otrzymujących insulinę —  $1,98 \pm 1,61$  ( $p = 0,776$ ).

Na podstawie wartości współczynnika korelacji Spearmana stwierdzono, że nie występowała korelacja

Tabela 2. Porównanie dwóch grup pod kątem analizowanych w badaniu zmiennych

Zmienna	Grupa stosująca glibenklamid	Grupa stosująca insulinę	Wartość p
Wskaźnik mężczyźni/kobiety	2,76	1,05	0,038
Wiek (lata), średnia ± SD	69,02 ± 9,77	64,58 ± 17,48	0,146
Waga [kg], średnia ± SD	75,73 ± 12,16	75,37 ± 14,6	0,902
Czas trwania cukrzycy (lata), średnia ± SD	13,43 ± 8,33	15,1 ± 10,52	0,360
GFR (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ), średnia ± SD	35,57 ± 16,37	31,82 ± 15,95	0,282
Glikemia na czczo [mg/dl], średnia ± SD	110,02 ± 61,4	120,07 ± 77,4	0,547
HbA <sub>1c</sub> (%), średnia ± SD	5,54 ± 3,66	5,32 ± 3,67	0,774

Wartość p — test dwustronny dla zmiennych niezależnych. SD (*standard deviation*) — odchylenie standardowe; GFR (*glomerular filtration rate*) — wskaźnik filtracji kłębuszkowej; HbA<sub>1c</sub> — hemoglobina glikowana

Tabela 3. Wpływ zmiennych analizowanych w badaniu na występowanie epizodów hipoglikemii — analiza regresji logistycznej

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% CI dla Exp(B)	
							Dolny	Górny
Sposób leczenia (glibenklamid)	0,039	0,478	0,007	1	0,936	1,039	0,408	2,651
Płeć (mężczyźni)	0,457	0,502	0,831	1	0,362	1,580	0,591	4,224
Wiek (lata)	0,046	0,024	3,857	1	0,050	1,048	1,000	1,097
GFR [ml/min]	0,005	0,015	0,095	1	0,757	1,005	0,976	1,034
Stała	-4,229	1,815	5,429	1	0,020	0,015		

GFR (*glomerular filtration rate*) — wskaźnik filtracji kłębuszkowej; S.E. (*standard error*) — błąd standardowy; df (*degrees of freedom*) — stopnie swobody; Sig. (*significance*) — istotność statystyczna; CI (*confidence interval*) — przedział ufności

między dawką glibenklamidu ( $r = 0,103$ ,  $p = 0,504$ ) lub dawką insuliny ( $r = 0,124$ ,  $p = 0,253$ ) a liczbą epizodów niedocukrzenia.

Analiza regresji logistycznej wykazała, że spośród analizowanych zmiennych istotny statystycznie związek występował jedynie między epizodami hipoglikemii a wiekiem pacjenta (tab. 3).

## Dyskusja

Badanie przeprowadzono ze względu na to, że wielu pacjentów z niewydolnością nerek woli przyjmować glibenklamid mimo ryzyka wystąpienia najbardziej poważnego powikłania terapii, jakim jest hipoglikemia. Pomimo zakazu stosowania glibenklamidu u chorych z PChN (w stadium 3. i wyższych) wielu pacjentów odmawia insulinoterapii z obawy przed problemami, których doświadczają, stosując insulinę. Z drugiej strony, leki doustne znajdujące zastosowanie w tej grupie pacjentów są albo trudno dostępne, albo znacznie droższe. Wyniki tego badania wskazują, że wielu chorych nadal przyjmuje glibenklamid mimo świadomości ryzyka wystąpienia objawów ubocznych związanych ze stosowaniem leków z tej grupy. Prowadzone wcześniej badania wykazały, że 18–61% pacjentów z PChN w stadium 3. lub wyższym stosowało pochodne sulfonilomocznika, chociaż są one u nich przeciwwskazane [7, 8, 11].

Ten brak zastosowania się do zaleceń może być spowodowany wieloma przyczynami. W niektórych badaniach przyczyna leżała po stronie lekarza — brak wiedzy oraz informacji. W przedstawionym tu badaniu jednak zarówno lekarze, jak i pacjenci byli świadomi istniejących przeciwwskazań. W pozostałych badaniach wymieniano inne przyczyny; przykładowo, pacjenci twierdzili, że leki doustne są skuteczne i łatwiejsze w użyciu i w odróżnieniu od insuliny nie wymagają codziennego dostosowywania dawek. Ponadto insulinoterapia u pacjentów z niewydolnością nerek jest również związana z ryzykiem wystąpienia hipoglikemii [9, 12, 13].

Wyniki przedstawianego badania nie wykazały istotnych różnic między pacjentami przyjmującymi glibenklamid a stosującymi insulinę w odniesieniu do częstości występowania objawowej hipoglikemii, różnicę taką stwierdzano jednak w innych badaniach. W pracach prowadzonych w grupach pacjentów z cukrzycą i prawidłową funkcją nerek leczonych pochodnymi sulfonilomocznika opisywano występowanie hipoglikemii na poziomie 0,2–1,8/100 osobolat [14–16]. Spośród pięciu prac, w których badano występowanie hipoglikemii spowodowanej stosowaniem pochodnych sulfonilomocznika u chorych z niewydolnością nerek, tylko w jednej (podobnej do naszej) nie obserwowano

no związku między przyjmowaniem glibenklamidu a występowaniem hipoglikemii [17]. W czterech pozostałych wykazano, że ryzyko niedocukrzenia było wyższe u pacjentów stosujących pochodne sulfonylomocznika niż u chorych przyjmujących inne leki [18–20].

Van Daal i współpracownicy zaobserwowali występowanie związku między stosowaniem pochodnych sulfonylomocznika i ryzykiem hipoglikemii. Częstość występowania niedocukrzenia u pacjentów, którzy właśnie rozpoczęli przyjmowanie leku, wynosiła 13,5/1000 osobolat, a u tych, którzy niedawno zaczęli stosować lek — 4,6/1000 osobolat. Ponadto autorzy stwierdzili, że częstość występowania hipoglikemii u chorych, którzy już lek przyjmowali, kształtowała się na poziomie 0,6/1000 osobolat [21]. Różnicę między wynikami tych badań a wynikami przedstawionej tu analizy można tłumaczyć faktem, że wszyscy pacjenci byli już leczeni lekami z tej grupy.

Istnieją dowody na to, że pochodnych sulfonylomocznika nie należy stosować u pacjentów z PChN w stadium 3.–5. Uważa się, że ryzyko hipoglikemii jest wysokie u pacjentów z niewydolnością nerek, ponieważ w tej grupie chorych klirens pochodnych sulfonylomocznika oraz insuliny jest obniżony. Dodatkowo z powodu zmniejszonej glukoneogenezy nerkowej chorzy ci gorzej radzą sobie z niskim poziomem glikemii. Również gorszy apetyt, będący skutkiem uremii, zwiększa ryzyko wystąpienia niedocukrzenia [17, 22–24]. Wyniki badań wskazują również, że ciężka hipoglikemia niekorzystnie wpływa na rokowanie — wskaźnik śmiertelności u chorych, którzy raz doświadczyli ciężkiej hipoglikemii, jest 1,4 razy wyższy niż u pozostałych pacjentów [25]. Również ryzyko zgonu jest bardzo wysokie w okresie 90 dni po wystąpieniu ciężkiego niedocukrzenia [26].

Z drugiej strony, istnieją też dane (np. wyniki przedstawionego badania), które przemawiają przeciw całkowitemu zakazowi stosowania pochodnych sulfonylomocznika u chorych z PChN w stadium 3. lub wyższym. Weir i współpracownicy stwierdzili w swojej pracy brak związku między chorobą nerek a ryzykiem wystąpienia hipoglikemii wywołanej przez glibenklamid [17]. Co ciekawe, w badaniach, w których stwierdzono istnienie związku między zgonem a hipoglikemią, nie udało się wykazać, że między tymi zjawiskami istnieje związek przyczynowy [27]. Ponadto badania farmakokinetyczne glibenklamid wykazały brak korelacji między klirensem kreatyniny (29–131 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) a klirensem glibenklamid [28].

## Wnioski

Biorąc pod uwagę wyniki przedstawionego tu badania i obserwacje innych autorów, którzy opublikowali ostatnio podobne prace dotyczące doustnych leków

obniżających glikemię, takich jak glibenklamid, wskazane byłoby ponowne rozważenie kwestii zakazu stosowania pochodnych sulfonylomocznika w stadium 3. i wyższych PChN.

Do ograniczeń omówionego badania można zaliczyć brak porównania stopnia nasilenia hipoglikemii w obu badanych grupach oraz obserwacji dotyczących przeżycia pacjentów. Aspekty te można uwzględnić w kolejnych badaniach. Jeżeli to mylne przekonanie o wysokim ryzyku stosowania glibenklamid u pacjentów z chorobą nerek ulegnie skorygowaniu, lekarze będą mogli zalecać ten niedrogi preparat wielu pacjentom z cukrzycą, u których rozpoznano przewlekłą chorobę nerek na tle nefropatii cukrzycowej.

## Podziękowania

Artykuł ten powstał na podstawie tez zaakceptowanych w Qom University of Medical Sciences.

## Konflikt interesów

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów w związku z artykułem.

## PIŚMIENICTWO

1. Organization WH. Health topic — Diabetes Mellitus, 2015. [www.who.int/topics/diabetes\\_mellitus/en/](http://www.who.int/topics/diabetes_mellitus/en/) (2015).
2. Cooper L. USRDS. 2001 Annual Data Report. Nephrol News Issues. 2001; 15(10): 31, 34–35, 38 passim, indexed in Pubmed: 12098974.
3. Mirchi E, Saghafi H, Gharehbeiglou M, et al. Association Between 25-Hydroxyvitamin D Level and Inflammatory and Nutritional Factors in Hemodialysis and Peritoneal dialysis Patients in Qom, Iran. Iran J Kidney Dis. 2016; 10(4): 205–212, indexed in Pubmed: 27514767.
4. Koro CE, Lee BoH, Bowlin SJ. Antidiabetic medication use and prevalence of chronic kidney disease among patients with type 2 diabetes mellitus in the United States. Clin Ther. 2009; 31(11): 2608–2617, doi: 10.1016/j.clinthera.2009.10.020, indexed in Pubmed: 20110005.
5. Kajbaf F, Arnouts P, de Broe M, et al. Metformin therapy and kidney disease: a review of guidelines and proposals for metformin withdrawal around the world. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2013; 22(10): 1027–1035, doi: 10.1002/pds.3501, indexed in Pubmed: 23960029.
6. Guideline development group. Clinical Practice Guideline on management of patients with diabetes and chronic kidney disease stage 3b or higher (eGFR < 45 mL/min). Nephrol Dial Transplant. 2015; 30 Suppl 2: ii1–142, doi: 10.1093/ndt/gfv100, indexed in Pubmed: 25940656.
7. Muller C, Dimitrov Y, Imhoff O, et al. CERRENE, CERRENE study group. Oral antidiabetics use among diabetic type 2 patients with chronic kidney disease. Do nephrologists take account of recommendations? J Diabetes Complications. 2016; 30(4): 675–680, doi: 10.1016/j.jdiacomp.2016.01.016, indexed in Pubmed: 26900098.
8. Penfornis A, Blicklé JF, Fiquet B, et al. How are patients with type 2 diabetes and renal disease monitored and managed? Insights from the observational OREDIA study. Vasc Health Risk Manag. 2014; 10: 341–352, doi: 10.2147/VHRM.S60312, indexed in Pubmed: 24966684.
9. Lalau JD, Arnouts P, Sharif A, et al. Metformin and other antidiabetic agents in renal failure patients. Kidney Int. 2015; 87(2): 308–322, doi: 10.1038/ki.2014.19, indexed in Pubmed: 24599253.

10. Betônico CCR, Titan SMO, Correa-Giannella ML, et al. Management of diabetes mellitus in individuals with chronic kidney disease: therapeutic perspectives and glycemic control. *Clinics (Sao Paulo)*. 2016; 71(1): 47–53, doi: [10.6061/clinics/2016\(01\)08](https://doi.org/10.6061/clinics/2016(01)08), indexed in Pubmed: [26872083](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26872083/).
11. Solini A, Penno G, Bonora E, et al. Renal Insufficiency and Cardiovascular Events Study Group. Age, renal dysfunction, cardiovascular disease, and antihyperglycemic treatment in type 2 diabetes mellitus: findings from the Renal Insufficiency and Cardiovascular Events Italian Multicenter Study. *J Am Geriatr Soc*. 2013; 61(8): 1253–1261, doi: [10.1111/jgs.12381](https://doi.org/10.1111/jgs.12381), indexed in Pubmed: [23889588](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23889588/).
12. Mak RH, DeFronzo RA. Glucose and insulin metabolism in uremia. *Nephron*. 1992; 61(4): 377–382, doi: [10.1159/000186953](https://doi.org/10.1159/000186953), indexed in Pubmed: [1501732](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1501732/).
13. Rave K, Heise T, Pfützner A, et al. Impact of diabetic nephropathy on pharmacodynamic and Pharmacokinetic properties of insulin in type 1 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2001; 24(5): 886–890, doi: [10.2337/diacare.24.5.886](https://doi.org/10.2337/diacare.24.5.886), indexed in Pubmed: [11347749](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11347749/).
14. van Staa T, Abenham L, Monette J. Rates of hypoglycemia in users of sulfonylureas. *J Clin Epidemiol*. 1997; 50(6): 735–741, doi: [10.1016/s0895-4356\(97\)00024-3](https://doi.org/10.1016/s0895-4356(97)00024-3), indexed in Pubmed: [9250272](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9250272/).
15. Leese GP, Wang J, Broomhall J, et al. DARTS/MEMO Collaboration. 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(4): 1176–1180, doi: [10.2337/diacare.26.4.1176](https://doi.org/10.2337/diacare.26.4.1176), indexed in Pubmed: [12663593](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12663593/).
16. Stahl M, Berger W. Higher incidence of severe hypoglycaemia leading to hospital admission in Type 2 diabetic patients treated with long-acting versus short-acting sulphonylureas. *Diabet Med*. 1999; 16(7): 586–590, doi: [10.1046/j.1464-5491.1999.00110.x](https://doi.org/10.1046/j.1464-5491.1999.00110.x), indexed in Pubmed: [10445835](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10445835/).
17. Weir MA, Gomes T, Mamdani M, et al. Impaired renal function modifies the risk of severe hypoglycaemia among users of insulin but not glyburide: a population-based nested case-control study. *Nephrol Dial Transplant*. 2011; 26(6): 1888–1894, doi: [10.1093/ndt/gfq649](https://doi.org/10.1093/ndt/gfq649), indexed in Pubmed: [20974644](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20974644/).
18. Holstein A, Hammer C, Hahn M, et al. Severe sulfonylurea-induced hypoglycemia: a problem of uncritical prescription and deficiencies of diabetes care in geriatric patients. *Expert Opin Drug Saf*. 2010; 9(5): 675–681, doi: [10.1517/14740338.2010.492777](https://doi.org/10.1517/14740338.2010.492777), indexed in Pubmed: [20553106](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20553106/).
19. Schloot NC, Haupt A, Schütt M, et al. Risk of severe hypoglycemia in sulfonylurea-treated patients from diabetes centers in Germany/Austria: How big is the problem? Which patients are at risk? *Diabetes Metab Res Rev*. 2016; 32(3): 316–324, doi: [10.1002/dmrr.2722](https://doi.org/10.1002/dmrr.2722), indexed in Pubmed: [26409039](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26409039/).
20. Greco D, Pisciotta M, Gambina F, et al. Severe hypoglycaemia leading to hospital admission in type 2 diabetic patients aged 80 years or older. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2010; 118(4): 215–219, doi: [10.1055/s-0029-1241823](https://doi.org/10.1055/s-0029-1241823), indexed in Pubmed: [20072965](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20072965/).
21. van Dalem J, Brouwers MC, Stehouwer CDA, et al. Risk of hypoglycaemia in users of sulphonylureas compared with metformin in relation to renal function and sulphonylurea metabolite group: population based cohort study. *BMJ*. 2016; 354: i3625, doi: [10.1136/bmj.i3625](https://doi.org/10.1136/bmj.i3625), indexed in Pubmed: [27413017](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27413017/).
22. Gerich JE, Meyer C, Woerle HJ, et al. Renal gluconeogenesis: its importance in human glucose homeostasis. *Diabetes Care*. 2001; 24(2): 382–391, doi: [10.2337/diacare.24.2.382](https://doi.org/10.2337/diacare.24.2.382), indexed in Pubmed: [11213896](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11213896/).
23. Biesenbach G, Raml A, Schmekal B, et al. Decreased insulin requirement in relation to GFR in nephropathic Type 1 and insulin-treated Type 2 diabetic patients. *Diabet Med*. 2003; 20(8): 642–645, doi: [10.1046/j.1464-5491.2003.01025.x](https://doi.org/10.1046/j.1464-5491.2003.01025.x), indexed in Pubmed: [12873291](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12873291/).
24. Snyder RW, Berns JS. Use of insulin and oral hypoglycemic medications in patients with diabetes mellitus and advanced kidney disease. *Semin Dial*. 2004; 17(5): 365–370, doi: [10.1111/j.0894-0959.2004.17346.x](https://doi.org/10.1111/j.0894-0959.2004.17346.x), indexed in Pubmed: [15461745](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15461745/).
25. Bonds DE, Miller ME, Bergenstal RM, et al. The association between symptomatic, severe hypoglycaemia and mortality in type 2 diabetes: retrospective epidemiological analysis of the ACCORD study. *BMJ*. 2010; 340: b4909, doi: [10.1136/bmj.b4909](https://doi.org/10.1136/bmj.b4909), indexed in Pubmed: [20061358](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20061358/).
26. Seaquist ER, Anderson J, Childs B, et al. Hypoglycemia and diabetes: a report of a workgroup of the American Diabetes Association and the Endocrine Society. *Diabetes Care*. 2013; 36(5): 1384–1395, doi: [10.2337/dc12-2480](https://doi.org/10.2337/dc12-2480), indexed in Pubmed: [23589542](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23589542/).
27. Yun JS, Ko SH. Risk Factors and Adverse Outcomes of Severe Hypoglycemia in Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes Metab J*. 2016; 40(6): 423–432, doi: [10.4093/dmj.2016.40.6.423](https://doi.org/10.4093/dmj.2016.40.6.423), indexed in Pubmed: [27766794](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27766794/).
28. Pearson JG, Antal EJ, Raehl CL, et al. Pharmacokinetic disposition of 14C-glyburide in patients with varying renal function. *Clin Pharmacol Ther*. 1986; 39(3): 318–324, doi: [10.1038/clpt.1986.46](https://doi.org/10.1038/clpt.1986.46), indexed in Pubmed: [3081293](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3081293/).