

Hipoglikemia u chorych z cukrzycą typu 2 — czy jest problemem?

Hypoglycemia in patients with type 2 diabetes — is it a problem?

STRESZCZENIE

Pomimo rozwoju diagnostyki i leczenia cukrzycy, ostre powikłania choroby są głównym zagrożeniem dla zdrowia i życia pacjentów. Hipoglikemia jest najczęściej występującym ostrym powikłaniem. Ryzyko hipoglikemii wzrasta podczas intensywnego obniżania stężenia glukozy we krwi. Hipoglikemia jest jedną z głównych barier w optymalizacji kontroli glikemii. Czynnikiem ryzyka skojarzonymi z hipoglikemią u pacjentów z cukrzycą typu 2 są zaawansowany wiek, długi czas trwania choroby, wysoki poziom hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}), leczenie insuliną i pochodną sulfonylomocznika.

Hipoglikemia zwiększa ryzyko wystąpienia chorób układu sercowo-naczyniowego, a także innych schorzeń. W profilaktyce hipoglikemii ważny jest właściwy dobór leków oraz bardzo staranna edukacja chorych.

Forum Medycyny Rodzinnej 2017, tom 11, nr 6, 237–244

Słowa kluczowe: cukrzyca typu 2, ostre powikłania cukrzycy, hipoglikemia

ABSTRACT

Despite of the development in diagnosis and treatment of diabetes mellitus the acute complications of the disease are the main threat for the patients' health and life.

Hypoglycemia is the most frequent acute complication. The increased risk of hypoglycemia during intensive blood glucose lowering. Hypoglycemia is one of the major barriers in optimizing glycemie control.

The risk factor for hypoglycemia in patients with type 2 diabetes is old age, long disease duration, high baseline glycosylated hemoglobin (HbA_{1c}), treatment with insulin and sulphonylurea. Hypoglycemia increases the risk of cardiovascular disease and other conditions. In the prevention of hypoglycemia important is the right choice of medicines and very careful education of the sick.

Forum Medycyny Rodzinnej 2017, vol 11, no 6, 237–244

Key words: type 2 diabetes, acute complications of diabetes, hypoglycemia

Ewa Otto-Buczowska

Specjalistyczne Centrum Medyczne Śląskiej
Fundacji Dzieci i Młodzieży z Cukrzycą
w Gliwicach

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Ewa Otto-Buczowska
Specjalistyczne Centrum Medyczne
ul. Jasnogórska 16, 44–100 Gliwice
e-mail: em.buczowski@pro.onet.pl

WPROWADZENIE

Glukoza odgrywa bardzo ważną rolę w metabolicznej homeostazie organizmu. Homeostaza glukozy jest wypadkową dopływu glukozy do krwi oraz jej zużycia. Do krążenia glukoza dostarczana jest z dwóch źródeł, to jest z przewodu pokarmowego oraz z wątroby i nerek (glikogenoliza i glukoneogeneza).

O utrzymaniu równowagi między produkcją glukozy oraz jej zużyciem decydują przede wszystkim dwa hormony trzustkowe — insulina oraz jej antagonistą — glukagon, w regulacji tej bierze jednak także udział wiele innych czynników.

Poziom glukozy w krążeniu zależy od jej absorpcji w jelitach, produkcji w wątrobie i nerkach oraz jej zużycia przez tkanki.

MECHANIZMY REGULACJI HOMEOSTAZY GLUKOZY

Glikoliza jest to proces oksydacji glukozy, jest głównym szlakiem katabolizmu glukozy, przebiega we wszystkich komórkach.

Glukoneogeneza odbywa się głównie w wątrobie, a częściowo w nerkach. W procesie tym dochodzi do przekształcenia związków niewęglowodanowych w glukozę.

■ Glikogen

Kolejnym etapem metabolizmu węglowodanów jest metabolizm glikogenu. Synteza glikogenu z substratów glukoneogenezy określana jest mianem **glikogenogenezy**. Degradacja glikogenu — **glikogenoliza** — ma na celu zabezpieczenie prawidłowego stężenia glukozy we krwi.

■ Hormony regulujące komórkowe wykorzystanie glukozy

Hormony trzustkowe — wśród hormonów trzustkowych największe znaczenie metaboliczne ma insulina i jej główny antagonistą — glukagon.

Insulina jest jednym z najważniejszych hormonów anabolicznych w organizmie. Jest ona syntetyzowana w komórkach β „narządu

wyspowego” trzustki. Działa na metabolizm glukozy zarówno bezpośrednio przez zwiększenie transportu glukozy, stymulację glikolizy i syntezy glikogenu, jak i pośrednio, przez blokowanie dowozu substratów dla resyntezy glukozy. Kontrola insuliny podlega także metabolizm glukozy w obrębie komórek.

Glukagon jest drugim hormonem, bardzo istotnym dla utrzymania homeostazy glukozy. Produkowany jest on przez komórki α wysp trzustki. Glukagon jest najważniejszym katabolicznym hormonem, działa głównie na wątrobę, stymulując glikogenolizę i glukoneogenezę oraz hamując glikogenogenezę i glikolizę, jego działania zwiększają wątrobowy wyrzut glukozy.

W metabolizmie glukozy odgrywają rolę także inne hormony trzustkowe, przedstawiamy je poniżej.

Hormony żołądkowo-jelitowe stanowią jeden z biegunów osi jelitowo-trzustkowej. Odgrywają bardzo ważną rolę w utrzymaniu homeostazy glukozy, wpływają na wydzielanie enzymów trawiennych, regulują motorykę przewodu pokarmowego, a także wykazują działanie inkretynowe, wpływając na sekrecję insuliny i glukagonu.

■ Inne mechanizmy regulacji homeostazy glukozy

Należy tu wymienić hormony wpływające na sekrecję enzymów trawiennych, a także hormony regulujące motorykę przewodu pokarmowego.

Ważną rolę w homeostazie glukozy odgrywa również oś podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowa (HPA, *hypothalamo pituitary adrenal axis*). Utrzymanie homeostazy glukozy jest bardzo ważne z uwagi na powikłania, do jakich może dojść w następstwie nawet krótkotrwałego jej zaburzenia. Zaburzenia homeostazy glukozy mogą manifestować się dwoma typami ostrych stanów [1–3].

Hiperglikemia może manifestować się kwasicą ketonową (*ketoacidosis*) lub zespołem hiperglikemiczno-hiperosmolalnym (HHS,

hyperosmolar hyperglycemic state), inne typy kwasicy występują rzadziej.

Drugi zespół ostrych zaburzeń metabolizmu glukozy jest wynikiem spadku poziomu glukozy we krwi.

Te zaburzenia związane są głównie z cukrzycą, ale występować mogą również w innych sytuacjach.

HIPOGLIKEMIA

W rozpoznawaniu stanów hipoglikemicznych proponuje się opieranie na tak zwanej triadzie Whipple'a. Zalicza się tu:

- stwierdzenie niskich poziomów glukozy we krwi,
- stwierdzenie objawów towarzyszących niskiemu poziomowi glukozy we krwi,
- poprawa stanu pacjenta po zastosowaniu leczenia hipoglikemii.

W diagnostyce wykorzystuje się całodobowy pomiar glikemii i ocenę poziomów w odniesieniu do przyjmowanych posiłków, aktywności fizycznej, spoczynku nocnego itd. Przy podejrzeniu schorzeń endokrynnych konieczne jest monitorowanie sekrecji hormonów odgrywających rolę w utrzymaniu homeostazy glukozy.

Hipoglikemia jest zespołem objawów towarzyszących obniżeniu stężeń glukozy we krwi, uznanych za wartości graniczne, ustępujących po podaniu glukozy [4]. Objawy hipoglikemii mogą być bardzo różnorodne i występować w różnych połączeniach i w różnym nasileniu, nie zawsze ściśle zależnym od bezwzględnych wartości glikemii. Rozpoznanie hipoglikemii opiera się na obecności objawów klinicznych oraz na parametrach biochemicznych. U wielu chorych nie ma równoległości występowania objawów z wynikami oznaczeń poziomów glikemii. Ciężkość hipoglikemii zależy nie tylko od stężenia glukozy we krwi, ale również od tempa jego obniżania się. Spadek stężenia glukozy we krwi pociąga za sobą występowanie objawów związanych z uruchomieniem reakcji obronnych — **faza alarmowa**, w której dochodzi do stymulacji

układu wegetatywnego, a następnie uruchomione zostają procesy kontrregulacji. Następna faza — **neuroglikopenia** — jest związana z głodem komórkowym, który dotyczy głównie ośrodkowego układu nerwowego, korzystającego prawie wyłącznie z glukozy jako materiału energetycznego. Przyczyny hipoglikemii najogólniej można podzielić na trwałe i przemijające. Mogą być związane z defektami uwarunkowanymi genetycznie, dysfunkcją układu hormonalnego bądź też z niedoborem substratów energetycznych czy niewydolnością układów enzymatycznych.

■ Rodzaje hipoglikemii

Stany hipoglikemiczne, będące wynikiem **hiperinsulinemii**, wyróżnia się hipoglikemie polekowe, hipoglikemie wywołane przez guzy wydzielające się z komórek β wysp trzustki. Stany hipoglikemiczne mogą także występować **bez hiperinsulinemii** i tu wymienić należy niedobory hormonów kontrregulacyjnych, guzy pozatrzustkowe czy choroby metaboliczne. Wyróżnia się również hipoglikemię reaktywną idiopatyczną, a także hipoglikemię u chorych po przebytych operacjach na przewodzie pokarmowym, hipoglikemię w nietolerancji leucyny, w galaktozemii itd.

Wymienione wcześniej ostre zaburzenia homeostazy glukozy związane są głównie z cukrzycą, chociaż występować mogą również w innych stanach chorobowych.

Dawniej w cukrzycy najczęstszym ostrym powikłaniem była hiperglikemia. W miarę zaost్రzania kryteriów wyrównania cukrzycy i dążenia do uzyskiwania „prawie normoglikemii” na plan pierwszy zaczęły wysuwać się stany hipoglikemiczne.

Hipoglikemia jest najczęstszym ostrym powikłaniem cukrzycy. Jako hipoglikemię, zgodnie z najnowszymi zaleceniami Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego, określa się obniżenie stężenia glukozy we krwi poniżej 70 mg/dl (3,9 mmol/l), niezależnie od występowania objawów klinicznych [5]. Objawy kliniczne hipoglikemii u części chorych mogą

wystąpić dopiero przy niższych wartościach glikemii, u części zaś przy wyższych — gdy dochodzi do szybkiego obniżenia stężenia glukozy we krwi. U wielu chorych brak jest równowagi występowania objawów z wynikami oznaczeń poziomów glikemii. Ciężkość hipoglikemii zależy nie tylko od stężenia glukozy w krwi, ale również od tempa jego obniżania się.

Tak zwana nieświadomość hipoglikemii, określana jako nieodczuwanie patologicznie niskich (< 70 mg/dl) wartości glikemii, jest istotnym powikłaniem częstego występowania epizodów hipoglikemii. Nieświadomość hipoglikemii może być także spowodowana neuropatią autonomiczną.

W praktyce hipoglikemię dzieli się na lekką, gdy pacjent jest w stanie sam zareagować, oraz ciężką, wymagającą pomocy innej osoby w celu podania węglowodanów, glukagonu lub podjęcia innych działań.

Znaczenie ścisłej kontroli glikemii w celu ograniczenia ryzyka powikłań cukrzycy jest bezdyskusyjne. Prawidłowa kontrola glikemii jest czynnikiem zapobiegającym, a w każdym razie wyraźnie opóźniającym wystąpienie późnych powikłań cukrzycy, zarówno tych o charakterze mikroangiopatii, jak i makroangiopatii.

Stany hipoglikemiczne wiązane były głównie ze stosowaniem insulinoterapii i omawiane w kontekście cukrzycy typu 1 [6]. Pamiętać jednak należy, że występować mogą również u chorych z cukrzycą typu 2 [7, 8].

Zwykle jednak, jeśli nie są to stany ciężkie, prowadzące do utraty przytomności, mogą ująć uwagę samego chorego, a także jego otoczenia. Takie „nieświadomione” hipoglikemie (*hypoglycemia unawareness*) mogą być spowodowane neuropatią autonomiczną, która u chorych z cukrzycą typu 2 jest dosyć częsta w związku z długotrwałym często przebiegiem nieleczonej lub nieprawidłowo leczonej cukrzycy. Stany takie występować mogą zwłaszcza w nocy. Pamiętać należy, że ciężka hipoglikemia stanowi zawsze zagrożenie

dla życia pacjenta, a w każdym razie stwarza zagrożenie uszkodzenia ważnych dla życia narządów, przede wszystkim ośrodkowego układu nerwowego. Lżejsze postaci cukrzycy, chociaż nie przebiegają tak dramatycznie, niosą ze sobą również zagrożenie uszkodzenia funkcji ośrodkowego układu nerwowego, zaburzenia rytmu serca i wiele innych zaburzeń. Tak więc nie wolno lekceważyć tych pozornie „lekkich stanów hipoglikemicznych”.

Wyróżnia się dwie zasadnicze postaci hipoglikemii, postać biochemiczną i objawową. Pierwsza charakteryzuje się niskim stężeniem glukozy we krwi, przy czym nie zawsze towarzyszą jej objawy kliniczne. W drugiej postaci występują typowe objawy kliniczne, których stopień nasilenia pozwala wyróżnić hipoglikemię łagodną, umiarkowaną i ciężką.

Do objawów hipoglikemii zalicza się: wzmożoną potliwość, uczucie głodu, przyspieszoną czynność serca, błądność powłok, pobudzenie i agresywność, niezdolność do ruchów, utratę orientacji, a w krańcowych przypadkach drgawki i śpiączkę. Jak wspomniano, przyczyną „jatrogennych” hipoglikemii jest niewłaściwe zastosowanie leków, przy czym w pierwszej kolejności wymienić należy insulinę [9].

Bardzo ważnym czynnikiem sprzyjającym występowaniu hipoglikemii jest niedostateczna edukacja chorych. O ile u chorych z cukrzycą typu 1 konieczność prowadzenia intensywnej edukacji nie budzi wątpliwości, to u chorych z cukrzycą typu 2 ten element leczenia jest bardzo często zaniewany. Edukacja u tych chorych ogranicza się zwykle do jednorazowego bardzo skróconego szkolenia, stąd też wiedza większości chorych z cukrzycą typu 2 na temat istoty choroby, jej leczenia i zagrożeń, jakie ze sobą niesie, jest bardzo ograniczona.

Przy wdrożeniu insulinoterapii bardzo ważny jest dobór odpowiednich preparatów insuliny oraz metody prowadzenia insulinoterapii. Zwrócili na to uwagę ostatnio autorzy amerykańscy [10]. Jak wynika z badań autorów chińskich korzystne jest zastosowanie

analogów jako insuliny bazowej [11]. Autorzy angielscy zwrócili uwagę na przydatność oznaczania poziomu peptydu C (rCP, *random non-fasting C-peptide*) jako przydatnego biomarkera oceny ryzyka hipoglikemii u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych insuliną. Autorzy stwierdzili, że niski poziom rCP wiąże się ze zwiększonym ryzykiem hipoglikemii u tych pacjentów [12].

Zagrozenie zwiększonym ryzykiem występowania stanów hipoglikemicznych u pacjentów powyżej 75. roku życia z cukrzycą typu 2 leczonych pochodnymi sulfonilomocznika i/lub insuliną Heald i wsp. wiązali z wahaniami stężenia glukozy u pacjentów przewlekle niewyrównanych z wysokim poziomem HbA_{1c} [13].

Zagrozenie występowaniem hipoglikemii jest jedną z głównych barier optymalizacji leczenia cukrzycy [14].

LEKI DOUSTNE

■ Pochodne sulfonilomocznika

Z leków doustnych wymienić należy leki o działaniu hipoglikemizującym, należą do nich pochodne sulfonilomocznika, które zwiększają sekrecję insuliny endogennej, a także dostępność insuliny do tkanek obwodowych [15]. Na zagrożenie występowaniem stanów hipoglikemicznych po zastosowaniu pochodnych sulfonilomocznika zwracają uwagę Yu i wsp., którzy na podstawie analizy kilkunastoletnich obserwacji, stwierdzili, że wprowadzenie pochodnych sulfonilomocznika, jako terapii inicjującej leczenie w cukrzycy typu 2 wiąże się z 4,5-krotnym wzrostem ryzyka ciężkiej hipoglikemii [16]. Na zwiększeniu ryzyka występowania hipoglikemii po zastosowaniu pochodnych sulfonilomocznika jako leczenia wspomagającego insulinoterapię wskazują także badania innych autorów [17].

■ Metformina

Do grupy innych leków stosowanych w terapii cukrzycy typu 2 zaliczana jest metformina, która obniża stężenie glukozy we krwi poprzez

zmniejszanie wątrobowej produkcji glukozy oraz zwiększanie wrażliwości tkanek obwodowych na działanie insuliny. Metformina jest obecnie coraz szerzej stosowana jako leczenie wspomagające insulinoterapię w cukrzycy typu 1 [18–21].

U pacjentów z cukrzycą typu 2 metformina uważana jest za lek pierwszego rzutu. Zmniejsza stężenie glukozy we krwi na drodze hamowania glukoneogenezy oraz glikogenolizy. Dodatkowym mechanizmem działania metforminy jest ograniczanie jelitowej absorpcji glukozy. Zmniejsza ona stężenie glukozy bez zwiększania stężenia insuliny, stąd nie zwiększa istotnie zagrożenia występowania hipoglikemii.

■ Inne leki hipoglikemizujące

Obecnie w leczeniu cukrzycy jest stosowanych wiele innych grup leków, które obniżają poziom glukozy we krwi, jednak tylko w warunkach, gdy jest on podwyższony, stąd nie stwarzają zagrożenia występowaniem stanów hipoglikemicznych.

Do leków tych należą inhibitory alfa-glukozydazy, które poprawiają zależność czasową między wzrostem w osoczu insuliny oraz stężenia glukozy po posiłku [22]. W związku z tym środki te mogą być stosowane w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2 w monoterapii lub w połączeniu z innymi lekami. Akarboza jest uważana za preparat bezpieczny.

Inną grupą leków stosowanych w terapii cukrzycy typu 2, które nie stwarzają zagrożenia występowaniem hipoglikemii są leki inkretynowe [23, 24]. Inkretyny należą do grupy hormonów jelitowych i są wytwarzane w komórkach K albo L przewodu pokarmowego w odpowiedzi na bodźce pokarmowe. Z tej grupy leków w terapii cukrzycy stosowane są obecnie analogi glukagonopodobnego peptydu 1 (GLP-1) i agoniści receptora GLP-1 oraz inhibitory dipeptydylopeptydazy 4 (DPP-4) [25].

Kolejną grupą leków stosowanych w leczeniu cukrzycy typu 2 są flozyny. Ograniczają one proces zwrotnego wchłaniania glukozy z moczu do krwi, który zachodzi w nerkach

[26]. Zarówno leki inkretynowe, jak i flozyny należą do leków bezpiecznych w kontekście występowania hipoglikemii [27–29].

DYSKUSJA

Rozważając występowanie stanów hipoglikemicznych u chorych z cukrzycą typu 2, trzeba pamiętać, że w chwili obecnej podstawowymi lekami w leczeniu tego typu cukrzycy pozostaje insulina i pochodne sulfonilomocznika, a więc leki mogące powodować ciężkie stany hipoglikemiczne. Aby zmniejszyć to ryzyko, konieczna jest bardzo intensywna edukacja pacjentów i ich opiekunów. Niestety ten warunek ciągle jeszcze bardzo rzadko jest dopełniony. Konieczne jest również rozważanie stosowania możliwie najnowszych preparatów tych leków (analogi insuliny, pochodne sulfonilomocznika drugiej lub trzeciej generacji) [30]. Stosowanie inkretyn i flozyn jest ograniczone ze względów ekonomicznych, leki te nie są dotychczas refundowane. Jednak, kiedy to nie stanowi istotnego ograniczenia dla pacjenta, powinny być szerzej stosowane, pozwalają bowiem na bezpieczniejsze, a jednocześnie efektywniejsze leczenie cukrzycy [31, 32]. Te nowoczesne terapie znacząco zmniejszają liczbę niedocukrzeń przy jednoczesnym uzyskaniu dobrego wyrównania pacjenta.

Stany hipoglikemiczne stanowią jednak nadal poważny problem u chorych z cukrzycą typu 2. Stanowią zagrożenie nie tylko dla ośrodkowego układu nerwowego, ale także dla układu sercowo-naczyniowego, co potwierdza wielu autorów [33–35].

Ze względu na swój często mało charakterystyczny obraz kliniczny stany te często uchodzą uwadze zarówno chorego, jak i jego otoczenia. Pamiętać jednak należy, że dla pacjenta niebezpieczne są nie tylko ciężkie hipoglikemie, ale także to, co określa się „lekkimi stanami hipoglikemicznymi”.

PODSUMOWANIE

W zapobieganiu skutkom stanów hipoglikemicznych, niezależnie od ich podłoża, bardzo

ważna jest profilaktyka. W edukacji pacjentów z rozpoznaną cukrzycą wiele uwagi poświęcić należy tej profilaktyce. Szczególną uwagę zwrócić należy na możliwość występowania skąpoobjawowych stanów hipoglikemii.

U chorych z cukrzycą typu 1 takie zagrożenie występuje zwłaszcza u pacjentów z bardzo restrykcyjną kontrolą glikemii, bowiem pacjent przyzwyczajony do utrzymywania stosunkowo niskich poziomów glukozy we krwi może przeoczyć granicę dzielącą go od hipoglikemii. Zasady postępowania u pacjentów stosujących intensywną insulinoterapię są ściśle określone [5].

U pacjentów z cukrzycą typu 2 upośledzenie odczuwania stanów hipoglikemicznych wiąże się zwykle z długotrwałą, źle wyrównaną cukrzycą. W stanach tych dochodzi bowiem do zaburzeń neurologicznych, które zaburzają odczuwanie hipoglikemii przez pacjenta. Bezobjawowa hipoglikemia jest szczególnie niebezpieczna, kiedy występuje w nocy. Postępowanie terapeutyczne należy wdrożyć natychmiast po stwierdzeniu obniżenia poziomu cukru we krwi, a w razie wystąpienia objawów klinicznych, należy podjąć działania, nawet bez oznaczania poziomu glikemii.

Jeśli mamy do czynienia z lekkim lub średnim stanem hipoglikemicznym, zgodnie z obowiązującym schematem pacjent winien przyjąć 10–20 g glukozy doustnie w postaci tabletek, żelu lub słodzonego płynu. To powinno spowodować wzrost glikemii w ciągu 10–20 minut. Następnie pacjent powinien spożyć węglowodany złożone, a kontrolny pomiar glikemii należy wykonać po 60 minutach.

W razie trudności z doustnym podaniem węglowodanów należy podać glukagon (Glucagen HypoKit 1 mg). **Leku tego nie należy podawać u chorych leczonych pochodnymi sulfonilomocznika.**

U osób z zaburzeniami świadomości konieczne jest podanie dożylnie 20-procentowego roztworu glukozy (0,2 g glukozy/kg m.c.), a następnie wlew 10-procentowego roztworu. W sytuacji trudności dostępu do żył należy

podać domięśniowo lub podskórnie 1 mg glukagonu. Po odzyskaniu przytomności pacjentowi należy podać doustnie węglowodany złożone. U chorych leczonych insuliną lub pochodnymi sulfonilomocznika mogą wystąpić

przedłużające się stany hipoglikemii wymagające przedłużonego wlewu roztworu glukozy. W przypadku ciężkiej hipoglikemii rozważyć należy hospitalizację z uwagi na zagrożenie ciężkimi powikłaniami.

PIŚMIENNICTWO

- Górska-Ciebiada M, Barylski M, Ciebiada M. Stany nagłe w cukrzycy - cukrzycowa kwasica ketonowa i zespół hiperglikemicznohipermolalny. *Anestezjologia i Ratownictwo*. 2011; 5: 327–334.
- Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM, et al. Hyperglycemic Crises in Adult Patients With Diabetes. *Diabetes Care*. 2009; 32(7): 1335–1343, doi: [10.2337/dc09-9032](https://doi.org/10.2337/dc09-9032).
- Szadkowska A. Ostre stany w cukrzycy. *Fam Med Primary Care Rev*. 2012; 14(2): 286–290.
- Halaby LP, Steinkrauss L. Hypoglycemia: symptom or diagnosis? *J Pediatr Nurs*. 2012; 27(1): 97–99, doi: [10.1016/j.pedn.2011.10.005](https://doi.org/10.1016/j.pedn.2011.10.005), indexed in Pubmed: [22064214](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22064214/).
- 2017 Guidelines on the management of diabetic patients. A position of Diabetes Poland. *Clin Diabetes*. 2017; 6(Suppl A): A80–A80, doi: [10.5603/DK.2017.0001](https://doi.org/10.5603/DK.2017.0001).
- Liu J, Wang R, Ganz ML, et al. The burden of severe hypoglycemia in type 1 diabetes. *Curr Med Res Opin*. 2018; 34(1): 171–177, doi: [10.1080/03007995.2017.1391079](https://doi.org/10.1080/03007995.2017.1391079), indexed in Pubmed: [29019269](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29019269/).
- Malkani S, Kotwal A. Frequency and Predictors of Self-Reported Hypoglycemia in Insulin-Treated Diabetes. *J Diabetes Res*. 2017; 2017: 7425925, doi: [10.1155/2017/7425925](https://doi.org/10.1155/2017/7425925), indexed in Pubmed: [28913365](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28913365/).
- Pongrac Barlovič D, Zavrtnik A, Skvarča A, et al. Self-reported Hypoglycaemia in Patients treated with Insulin: A Large Slovenian Retrospectively-prospective Study. *Zdr Varst*. 2017; 56(4): 244–250, doi: [10.1515/sjph-2017-0033](https://doi.org/10.1515/sjph-2017-0033), indexed in Pubmed: [29062399](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29062399/).
- Emral R, Pathan F, Cortés CA, et al. IO HAT Investigator Group. Self-reported hypoglycemia in insulin-treated patients with diabetes: Results from an international survey on 7289 patients from nine countries. *Diabetes Res Clin Pract*. 2017; 134: 17–28, doi: [10.1016/j.diabres.2017.07.031](https://doi.org/10.1016/j.diabres.2017.07.031), indexed in Pubmed: [28951336](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28951336/).
- Liu J, Wang R, Ganz ML, et al. The burden of severe hypoglycemia in type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin*. 2018; 34(1): 179–186, doi: [10.1080/03007995.2017.1391080](https://doi.org/10.1080/03007995.2017.1391080), indexed in Pubmed: [29017368](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29017368/).
- Zhang T, Ji L, Gao Y, et al. Observational Registry of Basal Insulin Treatment in Patients with Type 2 Diabetes in China: Safety and Hypoglycemia Predictors. *Diabetes Technol Ther*. 2017; 19(11): 675–684, doi: [10.1089/dia.2017.0111](https://doi.org/10.1089/dia.2017.0111), indexed in Pubmed: [29090977](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29090977/).
- Hope SV, Knight BA, Shields BM, et al. Random non-fasting C-peptide testing can identify patients with insulin-treated type 2 diabetes at high risk of hypoglycemia. *Diabetologia*. 2018; 61(1): 66–74, doi: [10.1007/s00125-017-4449-2](https://doi.org/10.1007/s00125-017-4449-2), indexed in Pubmed: [28983693](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28983693/).
- Heald AH, Anderson SG, Cortes GJ, et al. Hypoglycaemia in the over 75s: Understanding the predisposing factors in type 2 diabetes (T2DM). *Prim Care Diabetes*. 2017 [Epub ahead of print], doi: [10.1016/j.pcd.2017.08.002](https://doi.org/10.1016/j.pcd.2017.08.002), indexed in Pubmed: [28941578](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28941578/).
- Kong APS, Chan JCN. Hypoglycemia and Comorbidities in Type 2 Diabetes. *Curr Diab Rep*. 2015; 15(10): 80, doi: [10.1007/s11892-015-0646-x](https://doi.org/10.1007/s11892-015-0646-x), indexed in Pubmed: [26338288](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26338288/).
- Grzeszczak W, Gumprecht J. Pochodne sulfonilomocznika oraz charakterystyka poszczególnych preparatów. In: Grzeszczak W. ed. *Farmakoterapia w cukrzycy*. Via Medica, Gdańsk 2007: 58–79.
- Yu O, Azoulay L, Yin H, et al. Sulfonyleureas as Initial Treatment for Type 2 Diabetes and the Risk of Severe Hypoglycemia. *Am J Med*. 2017 [Epub ahead of print], doi: [10.1016/j.amjmed.2017.09.044](https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2017.09.044), indexed in Pubmed: [29032229](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29032229/).
- Vos RC, Rutten GE. Oral Hypoglycemic Agents Added to Insulin Monotherapy for Type 2 Diabetes. *JAMA*. 2017; 318(15): 1489–1490, doi: [10.1001/jama.2017.13463](https://doi.org/10.1001/jama.2017.13463), indexed in Pubmed: [29049639](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29049639/).
- Al Khalifah RA, Alnhdi A, Alghar H, et al. The effect of adding metformin to insulin therapy for type 1 diabetes mellitus children: A systematic review and meta-analysis. *Pediatr Diabetes*. 2017; 18(7): 664–673, doi: [10.1111/pedi.12493](https://doi.org/10.1111/pedi.12493), indexed in Pubmed: [28145083](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28145083/).
- Bacha F, Klinepeter Bartz S. Insulin resistance, role of metformin and other non-insulin therapies in pediatric type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2016; 17(8): 545–558, doi: [10.1111/pedi.12337](https://doi.org/10.1111/pedi.12337), indexed in Pubmed: [26592507](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26592507/).
- Burchardt P, Zawada A, Kaczmarek J, et al. Association between adjunctive metformin therapy in young type 1 diabetes patients with excess body fat and reduction of carotid intima-media thickness. *Pol Arch Med Wewn*. 2016; 126(7-8): 514–520, doi: [10.20452/pamw.3527](https://doi.org/10.20452/pamw.3527), indexed in Pubmed: [27578220](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27578220/).
- Chwalba A, Otto-Buczowska E. New, pediatric indications for metformin therapy – systematic review. *Med Metabol*. 2016; 20(3): 73–77.
- Otto-Buczowska E, Chwalba A. Zastosowanie akarbozy w różnych stanach zaburzeń metabolizmu glukozy. *Forum Medycyny Rodzinnej*. 2015; 9(6): 443–446.

23. Matyaszczyk M, Gawryś J, Banaś I, et al. Leki inkretynowe — nowe horyzonty w terapii cukrzycy typu 2. *Geriatrics*. 2010; 4: 209–213.
24. Stephens JW. Rola układu inkretynowego w leczeniu cukrzycy typu 2. *Medycyna po Dyplomie*. 2011(20): 28–32.
25. Tatoń J. Zastosowanie sitagliptyny w prewencji i leczeniu cukrzycy typu 2 — rekomendacje praktyczne oparte na patofizjologii i zasadach EBM. *Medycyna Metaboliczna*. 2011: 48–56.
26. Otto-Buczowska E. Inhibitory sodozależnego ko-transportera 2 glukozy – nowa grupa leków w leczeniu cukrzycy. *Forum Medycyny Rodzinnej*. 2014; 8(5): 181–184.
27. Drzewoski J. Racjonalne podstawy stosowania doustnych leków przeciwcukrzycowych w terapii cukrzycy typu 2. *Termedia, Poznań* 2013: 343–355.
28. Otto-Buczowska E. Hormony inkretynowe — rola w metabolizmie glukozy i terapeutyczne implikacje. *Lekarz*. 2009; 13(3): 60–64.
29. Otto-Buczowska E. Perspektywy zastosowania leków wspomagających w leczeniu cukrzycy. *Lekarz*. 2009; 13(7-8): 48–53.
30. Grzeszczak W. Znaczenie pochodnych sulfonilomocznika w terapii cukrzycy typu 2. Czy wszystkie leki z tej grupy w jednakowym stopniu wpływają na ryzyko zgonu z przyczyn ogólnych oraz ryzyko sercowo-naczyniowe? *Diabetologia Praktyczna*. 2011; 12: 79–89.
31. Otto-Buczowska E. Leczenie cukrzycy typu 2 - co nowego? Insuliny analogowe i co jeszcze? *General Practitioner*. 2017; 3(3): 183–190.
32. Pawłowski M, Czupryniak L. Aktualnie trwające badania dotyczące wpływu leków inkretynowych na powikłania sercowo-naczyniowe. In: Strojek K. ed. *Układ inkretynowy w cukrzycy typu 2. Patofizjologia i możliwości terapii.* , Warszawa 2011: 99–107.
33. Pieber TR, Marso SP, McGuire DK, et al. DEVOTE Study Group. DEVOTE 3: temporal relationships between severe hypoglycaemia, cardiovascular outcomes and mortality. *Diabetologia*. 2018; 61(1): 58–65, doi: [10.1007/s00125-017-4422-0](https://doi.org/10.1007/s00125-017-4422-0), indexed in Pubmed: [28913543](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28913543/).
34. Rutter MK. Devoting attention to glucose variability and hypoglycaemia in type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2018; 61(1): 43–47, doi: [10.1007/s00125-017-4421-1](https://doi.org/10.1007/s00125-017-4421-1), indexed in Pubmed: [28913602](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28913602/).
35. Zinman B, Marso SP, Poulter NR, et al. DEVOTE Study Group. Day-to-day fasting glycaemic variability in DEVOTE: associations with severe hypoglycaemia and cardiovascular outcomes (DEVOTE 2). *Diabetologia*. 2018; 61(1): 48–57, doi: [10.1007/s00125-017-4423-z](https://doi.org/10.1007/s00125-017-4423-z), indexed in Pubmed: [28913575](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28913575/).