

Aleksandra Modlińska

Zakład Medycyny Paliatywnej, Gdański Uniwersytet Medyczny, Gdańsk, Polska  
Hospicjum Caritas św. Józefa, Sopot, Polska

# Pacjent z rozpoznaniem cukrzycy w opiece paliatywnej

## Diabetic patient in palliative care

### Streszczenie

Leczenie pacjentów z rozpoznaniem cukrzycy w zaawansowanej fazie choroby stanowi szczególne zadanie zespołów opieki paliatywnej. Po pierwsze głównym celem pozostaje troska o jakość życia chorych. Decyzje terapeutyczne i dietetyczne powinny być podejmowane w zależności od stanu pacjenta i rokowania. Farmakoterapia może obejmować stosowanie leków doustnych i/lub podawanie insuliny. Należy unikać stanów dekompensacji, takich jak częsta i/lub głęboka hipoglikemia, jawne klinicznie odwodnienie, cukrzycowa kwasica ketonowa lub uporczywa hiperglikemia, szczególnie w przypadku przewlekłych ran, odleżyn lub owrzodzeń nowotworowych. Opierając się na dostępnych publikacjach, opiniach ekspertów i własnych doświadczeniach, zaproponowano zalecane zakresy glikemii i sposoby podejmowania decyzji terapeutycznych, w kontekście ograniczonego oczekiwanego czasu przeżycia chorych.

*Palliat Med Pract 2018; 12, 1: 11–20*

**Słowa kluczowe:** cukrzyca, opieka paliatywna, decyzje terapeutyczne

### Abstract

Diabetes management of the patients with advanced diseases is a significant task for palliative care team. First of all, the main aim is preservation of quality of life. Therapeutic and diet decisions should be provided on an appropriate level of intervention according to patient's condition and prognosis. The pharmacologic therapy may include oral agents or/and insulin treatment. We should avoid metabolic de-compensation, like frequent and/or deep hypoglycaemia, symptomatic clinical dehydration, diabetic ketoacidosis, or persistent hyperglycaemia, especially in the case of chronic wounds, bed sores or cancer ulceration. Based on available publications, expert opinions and own experience, some glucose control target ranges and ways of making therapeutic decision in the context of limited life expectancy are suggested.

*Palliat Med Pract 2018; 12, 1: 11–20*

**Key words:** diabetes, palliative care, therapeutic decisions

### Wstęp

U większości pacjentów objętych opieką paliatywną występują liczne schorzenia współistniejące, do których należy między innymi cukrzyca. W artykule omówiono obowiązujące zasady rozpoznawania stanów

hiperglikemii, podstawowe zasady kontroli i leczenia z uwzględnieniem specyfiki sytuacji chorych w opiece paliatywnej. Przedstawione zalecenia postępowania dla zespołów opiekujących się chorymi dotyczą głównie pacjentów w zaawansowanej fazie choroby, często po zakończeniu leczenia przyczynowego.

**Adres do korespondencji:** Aleksandra Modlińska  
Zakład Medycyny Paliatywnej, Gdański Uniwersytet Medyczny, Gdańsk, Polska  
e-mail: [aleksandra.modlinska@gumed.edu.pl](mailto:aleksandra.modlinska@gumed.edu.pl)



Palliative Medicine in Practice 2018; 12, 1, 11–20  
Copyright © Via Medica, ISSN 2545–0425

## Rozpoznanie stanów hiperglikemii

Zgodnie z przyjętą definicją cukrzyca to „grupa chorób metabolicznych charakteryzujących się hiperglikemią wynikającą z defektu wydzielania lub działania insuliny” [1]. W diagnostyce wykorzystuje się ocenę poziomu glukozy na czczo (FPG, *fasting plasma glucose*), obecność lub brak charakterystycznych objawów towarzyszących oraz wynik doustnego testu obciążenia glukozą (OGTT, *oral glucose tolerance test*; tzw. krzywa cukrowa). Kryteria rozpoznawania stanów hiperglikemii przedstawiono w tabeli 1. Warto zwrócić uwagę na dwie dość częste w praktyce klinicznej sytuacje. Jeśli nie występują objawy hiperglikemii (wzmoczone pragnienie, wielomocz, senność), a w przypadkowym badaniu stwierdzono poziom glukozy co najmniej 200 mg%, ( $\geq 11,1$  mmol/l), konieczne jest oznaczenie poziomu glukozy na czczo. Glikemia powyżej 125 mg% (6,9 mmol/l) potwierdza rozpoznanie cukrzycy. Jeśli występują objawy hiperglikemii, ale glikemia przygodna wynosi poniżej

200 mg% (poniżej 11,1 mmol/l), należy dwukrotnie (każde oznaczenie innego dnia) wykonać oznaczenie glikemii na czczo. Należy podkreślić, że w przypadku potwierdzenia cukrzycy w OGTT nie ma uzasadnienia powtarzania testu, na przykład co kilka lat, o co niekiedy proszą pacjenci.

## Klasyfikacja cukrzycy

Według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) przyjęto podział cukrzycy na kilkanaście typów (tab. 2). Wśród diabetyków objętych opieką paliatywną największą grupę stanowią pacjenci z typem 2 choroby (DM 2, *diabetes mellitus 2*), czemu sprzyja rosnąca z wiekiem współchorobowość. Wzrost zachorowalności na cukrzycę obserwowany jest powyżej 45. roku życia. Częstość DM 2 po 65. roku życia, a więc w grupie wiekowej pacjentów najczęściej obejmowanych opieką paliatywną, oceniana jest na 25–30%, przy czym w ósmej dekadzie życia wzrasta do 40%.

Tabela 1. Rozpoznanie stanów hiperglikemii

Norma	Prawidłowa glikemia na czczo	60–99 mg% (3,4–5,5 mmol/l)
Stan przedcukrzycowy ( <i>prediabetes</i> ) IFG i/lub IGT	Nieprawidłowa glikemia na czczo (IFG)	100–125 mg% (5,6–6,9 mmol/l)
	Nieprawidłowa tolerancja glukozy (IGT)	140–199 mg% (7,8–11 mmol/l) w drugiej godzinie OGTT
Cukrzyca	Dwukrotnie (w różnych dniach) glikemia na czczo $\geq 126$ mg% ( $\geq 7,0$ mmol/l)	
	Lub glikemia w 120. min. OGTT $\geq 200$ mg% ( $\geq 11,1$ mmol/l)	
	Glikemia przygodna $\geq 200$ mg% ( $\geq 11,1$ mmol/l) i objawy hiperglikemii	
	Glikemia przygodna $\geq 200$ mg% ( $\geq 11,1$ mmol/l) bez objawów hiperglikemii i jeden raz (innego dnia) glikemia na czczo $\geq 126$ mg% ( $\geq 7,0$ mmol/l)	

IFG (*impaired fasting glucose*) — nieprawidłowa glikemia na czczo; IGT (*impaired glucose tolerance*) — nieprawidłowa tolerancja glukozy; OGTT (*oral glucose tolerance test*) — tzw. krzywa cukrowa

Tabela 2. Klasyfikacja cukrzycy

I	Cukrzyca typu 1	Wywołana procesem immunologicznym Idiopatyczna
II	Cukrzyca typu 2	Insulinooporność — względny niedobór insuliny
III	Inne określone typy cukrzycy	Defekty genetyczne czynności komórek beta
		Defekty genetyczne działania insuliny
		Choroby wewnątrzwydzielniczej części trzustki
		Endokrynopatie
		Cukrzyca wywołana przez leki lub inne substancje chemiczne
		Zakażenie
		Rzadkie postacie wywołane procesem immunologicznym
	Inne zespoły genetyczne, niekiedy związane z cukrzycą	
IV	Cukrzyca ciążowa	

Występowaniu stanów hiperglikemii sprzyja stres, zabiegi chirurgiczne, częste infekcje, stosowane leki, między innymi glikokortykosteroidy, niektóre cytostatyki, leki neuroleptyczne i lokalizacja nowotworu w obrębie trzustki. Na skuteczność leczenia wpływają zaburzenia czynności nerek i wątroby, trudności w połykaniu i często trudna do przewidzenia ilość przyjmowanego pokarmu.

## Cele leczenia cukrzycy. Rola samokontroli

Prawidłowa kontrola choroby w ogólnej populacji diabetyków oznacza osiągnięcie założonych celów w zakresie glikemii, utrzymanie prawidłowego ciśnienia krwi, lipidogramu i masy ciała. Jednak w omawianej grupie chorych, z oczywistych względów (anoreksja, kacheksja, osłabienie) powyższe cele nie odgrywają tak istotnej roli. Utrata masy ciała o 5–7%, w odniesieniu do wartości wyjściowej, przynosi na ogół poprawę kontroli glikemii [2]. Z drugiej strony, zwłaszcza u chorych, którzy przez wiele lat przywiązywali wagę do właściwej kontroli choroby, rezygnacja z leków hipoglikemicznych, antyhiperlipemicznych, czy przeciwnadciśnieniowych w zaawansowanej fazie choroby wymaga wyjaśnienia sytuacji chorym i opiekunom [2]. Przedstawienie przyczyn rezygnacji z uporczywego dążenia do utrzymania ograniczeń dietetycznych, czy parametrów laboratoryjnych na rzecz lepszego komfortu życia, ułatwia współpracę i chroni przed zarzutami o brak troski o pacjenta [3–5]. Warto omówić wpływ braku łaknienia i zmniejszenia masy ciała na obniżenie poziomów glikemii, wyjaśnić następstwa głębokich niedocukrzeń, czy powody włączenia bardziej liberalnej diety zwłaszcza wtedy, kiedy w przypadku anoreksji węglowodany proste pozostają jedynym źródłem energii [5].

Docelowe wartości glikemii chorych objętych opieką paliatywną budzą wiele kontrowersji wynikających między innymi z bardzo różnego stanu ogólnego pacjentów. Wszystkie decyzje winny być podejmowane we współpracy z chorym i opiekunami, z uwzględnieniem opinii całego zespołu [6, 7]. Sytuacja pacjentów w poradniach medycyny paliatywnej jest na ogół bardzo różna od chorych leczonych w oddziałach stacjonarnych. Diabetycy w podeszłym wieku obciążeni są wysokim ryzykiem pogorszenia funkcji poznawczych i rozwoju otępienia, a co za tym idzie konieczności korzystania z instytucjonalnych form opieki [8, 9]. W 2013 r. *International Diabetes Federation* (IDF) przedstawiła wytyczne, w których uwzględniono sytuację pacjentów w zależności od stopnia samodzielności i rokowania. Dokonano podziału na osoby czynnościowo niezależne, zależne i chorych

u schyłku życia, co ma pomóc w planowaniu właściwego postępowania [10]. W grupie chorych u schyłku życia uwzględniono pacjentów, których przewidywany czas przeżycia wynosi poniżej jednego roku i na ogół niezdolnych do samodzielnej egzystencji. Zarówno ta grupa, jak i chorzy czynnościowo zależni wymagają przejścia przez opiekunów kontroli poziomu glukozy, przyjmowanych leków i diety [11].

Personel opieki paliatywnej prezentuje na ogół dwa odmienne poglądy. Pierwszy to rezygnacja z dążenia do wyrównania poziomu glikemii wobec przewidywanego krótkiego czasu przeżycia, trudności w utrzymaniu ograniczeń dietetycznych i jakości życia pacjentów. Drugi to przekonanie o konieczności utrzymania dotychczasowych celów i zasad postępowania. W tym miejscu warto przypomnieć zalecenia dotyczące chorych na cukrzycę.

O ile proces rozpoznania cukrzycy oparty jest na oznaczaniu poziomu glukozy w krwi żyłnej, o tyle podstawę leczenia chorych stanowi ocena glikemii we krwi tętniczkowej za pomocą glukometru (samokontrola). Większość obecnie dostępnych urządzeń wymaga niewielkiej kropli krwi (zwykle pobieranej z opuszki palca) absorbowanej, a nie nakładanej przez pasek diagnostyczny. Warto uprzedzić chorych i opiekunów o różnicach w oznaczaniu glikemii z krwi żyłnej i tętniczkowej. Należy przypomnieć, że ręce przed pomiarem powinny być ogrzane i dokładnie umyte, aby uniknąć zanieczyszczenia próbki, i dobrze wysuszone, lecz nie dezynfekowane. Dezynfekcję skóry przeprowadza się po, a nie przed pomiarem [12]. Chociaż, jak wspomniano, najczęściej do pomiaru wykorzystywane są boczne części opuszek palców, możliwe jest pobieranie krwi z płatka ucha. Wskazane jest unikanie pobierania krwi z kciuka i palca wskazującego ręki dominującej. Niektóre urządzenia posiadają nakładkę umożliwiającą nakłucie skóry uda, przedramienia, kłębu kciuka, czy powierzchni brzucha [12]. Część glukometrów wyposażona jest w oświetlenie portu na paski testowe, pomocne w wykonaniu badania przez osoby z zaburzeniami ostrości wzorku, czy w ograniczonym oświetleniu. Zgodnie z zaleceniami diabetologicznych towarzystw naukowych dla ogółu pacjentów, docelowa wartość glikemii na czczo i przed posiłkami w samokontroli wynosi — według różnych stanowisk — 70–130 mg%, po posiłku 70–180 mg% [13]. Monitorowaniu przebiegu choroby służy między innymi kontrola poziomu hemoglobiny glikowanej (HbA<sub>1c</sub>). Ilość HbA<sub>1c</sub> w erytrocytach wskazuje na średnie stężenie glukozy we krwi w czasie życia erytrocytów, to jest w okresie poprzednich 120 dni. Około 60% obecnej we krwi HbA<sub>1c</sub> jest syntetyzowana w okresie ostatniego miesiąca przed wykonaniem badania.

Podstawowe wartości docelowe HbA<sub>1c</sub> wynoszą [1]:

- HbA<sub>1c</sub> ≤ 6,5% dla chorych na cukrzycę typu 1, o ile nie prowadzi to do zwiększenia ryzyka hipoglikemii, czy pogorszenia jakości życia pacjentów;
- HbA<sub>1c</sub> < 8,0% u chorych w wieku podeszłym i/lub cukrzycą z powikłaniami o charakterze makroangiopatii (przebyte zawał serca i/lub udar mózgu) i/lub licznymi chorobami towarzyszącymi;
- HbA<sub>1c</sub> ≤ 7,0% dla pozostałych grup pacjentów, z wyjątkiem kobiet ciężarnych, dla których obowiązują odrębne zalecenia.

Zgodnie z zaleceniami *American Diabetes Association* (ADA) na 2018 rok starsi dorośli, w dość dobrym stanie ogólnym, z kilkoma współistniejącymi chorobami przewlekłymi i bez zaburzeń funkcji poznawczych i stanu funkcjonowania, powinni osiągać lepsze cele HbA<sub>1c</sub> < 7,5% (58 mmol/mol) [13]. Chorym z wieloma współistniejącymi chorobami przewlekłymi, zaburzeniami poznawczymi lub zależnością funkcjonalną należy wyznaczać mniej rygorystyczne wartości glikemii (HbA<sub>1c</sub> < 8,0–8,5%; 64–69 mmol/mol) [13]. W oparciu o wynik HbA<sub>1c</sub> można określić szacunkową wartość średnich poziomów glikemii (tab. 3). Wartość badania spada, gdy cukrzyca przebiega z bardzo skrajnymi poziomami glikemii. Nawracające hipo- i hiperglikemie mogą prowadzić do pozornie prawidłowych wartości średnich HbA<sub>1c</sub>. U chorych w opiece paliatywnej pomiar zaburza również częste występowanie niedokrwistości czy hiperbilirubinemii [14].

Oznaczanie poziomu HbA<sub>1c</sub> stało się łatwiejsze dzięki dostępności szybkich testów do pomiaru w domu, czy w gabinecie, co ułatwia ocenę na przykład nieznanego dotychczasowego przebiegu choroby (pacjent nowo przyjęty), czy niepewnej kontroli, kiedy zauważyć można różnice między wartościami deklarowanymi w samokontroli a średnią. Wobec stanowiska Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD), według naczelnej zasady, jaką jest indywidualizacja celów leczenia, u osób starszych z licznymi schorzeniami

**Tabela 3. Szacunkowa wartość średnich poziomów glikemii na podstawie o HbA<sub>1c</sub> [14]**

HbA <sub>1c</sub> %	Glikemia mg%	Glikemia mmol/l
5	97 (76–120)	5,4 (4,2–6,7)
6	126 (100–152)	7,0 (5,5–8,5)
7	154 (123–185)	8,6 (6,8–10,3)
8	183 (147–217)	10,2 (8,1–12,1)
9	212 (170–249)	11,8 (9,4–13,9)
10	240 (193–282)	13,4 (10,7–15,7)
11	269 (217–314)	14,9 (12,0–17,5)
12	298 (240–347)	16,5 (13,3–19,3)

współistniejącymi, gdy przewidywany czas przeżycia nie przekracza 10 lat, kryteria wyrównania (w zakresie glikemii, ciśnienia tętniczego, lipidogramu i masy ciała) powinny być złagodzone do stopnia, który nie pogarsza jakości życia chorych, co dotyczy obejmowanych opieką paliatywną pacjentów, zwłaszcza w zaawansowanej fazie choroby [1].

Rekomendacje ADA na 2018 rok uwzględniają indywidualizację postępowania z chorymi na cukrzycę w wieku podeszłym w celu zmniejszenia ryzyka hipoglikemii, polipragmazji i złagodzenia ograniczeń w dążeniu do ustalonych dla chorych docelowych poziomów glukozy. Zalecenia znajdują zastosowanie w grupie pacjentów obejmowanych opieką paliatywną, zarówno ze względu na przeciętny wiek chorych, jak i ocenę kliniczną pacjentów młodszych. ADA uznaje za docelowe wartości HbA<sub>1c</sub> < 8,0–8,5% (64–69 mmol/mol) i rozważne złagodzenie celów leczenia u części pacjentów. Podkreślono jednak konieczność unikania stanów hiperglikemii, mogących prowadzić do ostrych powikłań cukrzycy. Należy zwracać uwagę na te powikłania, które pogarszają sprawność chorych. Stosowanie profilaktyki sercowo-naczyniowej (leki antyhiperlipemiczne, kwas acetylosalicylowy) ma sens u osób z przewidywanym dłuższym czasem przeżycia [13].

Liberalizacja celów postępowania ma na celu między innymi zapobieganie negatywnym skutkom niewłaściwej kontroli glikemii, w tym pogorszenia funkcji poznawczych [15]. Istotną rolę odgrywa zapobieganie stanom hipoglikemii, których konsekwencje są poważniejsze u osób w starszym wieku, z zaburzeniami układu krążenia i/lub nerwowego. W opiece paliatywnej zalecane jest utrzymanie stężenia glukozy we krwi poniżej progu nerkowego (< 180 mg/dl) z wartościami do 250 mg%, niekiedy do 360 mg% w pomiarach przygodnych [16–20]. Autorzy zwracają uwagę na nadrzędny cel, jakim jest jakość życia chorych, i na fakt, iż objawy hiperglikemii, które mogą być uciążliwe dla pacjentów (polidypsja, suchość śluzówek, poliuria) występują zwykle przy poziomie glukozy powyżej 15 mmol/l (270 mg%) [16–18].

## Leczenie farmakologiczne

Z praktycznego punktu widzenia istotna jest odpowiedź na pytanie, jaki rodzaj leczenia (leki doustne, insulina) należy wybrać, aby osiągnąć przyjęte cele leczenia (kontroli glikemii). U chorych z zaburzeniami funkcji poznawczych kluczowe jest uproszczenie leczenia i aktywizacja opiekunów pacjentów [1, 8, 9, 15]. Stosowane w cukrzycy leki wykazują znaczną, średnią lub niewielką siłę działania hipoglikemicznego [1]. Kryterium wyboru pozostaje często wpływ na stężenie

nie glukozy na czczo (FPG) i na glikemię poposiłkową (PPG, *postprandial glucose*). W kontroli FPG pomocna jest metformina (MET) i insuliny średnio-, czy długodziałające (insulina NPH [*neutral protamin Hagedorn*]) oraz analogi bezszczytowe. Największy wpływ na PPG wykazują pochodne sulfonilomocznika (SU), insuliny krótkodziałające i analogi szybko działające [21]. Do najstarszych leków doustnych należą SU i MET.

**Metformina** jest obecnie wiodącym lekiem doustnym, zalecanym na każdym etapie leczenia cukrzycy typu 2, szczególnie u pacjentów z nadwagą, czy otyłością. Do ograniczeń stosowania leku zaliczane są głównie objawy dyspeptyczne (nudności, wrażenie pełności, biegunka) i upośledzona czynność nerek. Ryzyko kwasicy mleczanowej jest znikome i oceniane na 1/1 mln leczonych. Dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego łagodzić może stopniowe zwiększanie dawki o 500 mg tygodniowo, począwszy od 500 mg wieczorem do maksymalnie 3000 mg na dobę w czasie lub bezpośrednio po posiłkach. Obserwowane są różnice w tolerancji leku zależne od wyboru zamienników leku. Dostępne są zarówno produkty MET o przedłużonym uwalnianiu, jak i formy rozpuszczalne leku, stosowane u chorych z zaburzeniami połykania, żywionych przez zgłębnik lub drogą przetok pokarmowych. Tabletki MET o przedłużonym uwalnianiu (podobnie jak wszystkie inne leki w formach retard, forte, [XR, *Extended Release*] czy [SR, *Sustained Release*]) nie mogą być kruszone ani rozcierane.

Podeszły wiek nie stanowi obecnie przeciwwskazania do podawania MET, zalecana jest jednak ostrożność i kontrola parametrów nerkowych przed włączeniem leku i 2–4 tygodnie po rozpoczęciu leczenia. Decyzję odnośnie do kontynuacji leczenia MET u chorych z niewydolnością nerek, zależnie od wartości eGFR, ułatwiają aktualne zalecenia PTD (tab. 4) [1]. Przeciwwskazania obejmują ponadto ciężką niewydolność serca (NYHA III i IV, *New York Heart Association* III, IV), niewydolność oddechową, niewydolność wątroby i nadużywanie alkoholu. Należy odstawić MET w okresie ostrych, ciężkich infekcji (zalecana insulinoterapia) i 48 godzin przed planowanym badaniem radiologicznym z zastosowaniem środka kontrastowego.

**Pochodne sulfonilomocznika (SU)** stanowią drugą, po metforminie i zwykle do niej dodawaną, najczęściej stosowaną grupę leków doustnych. Mimo bezsprzecznie najważniejszej pozycji, jaką w leczeniu cukrzycy typu 2 stanowi MET, SU są dość rzadko stosowane jako leki pierwszej linii u chorych bez nadwagi, z zachowaną czynnością komórek beta, a więc w praktyce u pacjentów, u których lek jest wystarczający dla zapewnienia dobrej kontroli glikemii. Pochodne sulfonilomocznika (gliklazyd, glimepiryd, glipizyd, rzadziej glikwidon) charakteryzuje znaczna siła działania hipoglikemizującego, leki są skuteczne zwłaszcza przy wzroście poziomu glukozy po posiłkach. Gliklazyd dodatkowo wykazuje działanie naczyniowe, poprzez zmniejszanie agregacji płytek i nasilanie fibrynolizy [22]. Pochodne sulfonilomocznika wykazują jednak ryzyko hipoglikemii dwu- lub trzykrotnie wyższe w porównaniu do innych leków. Dawki leków należy zwiększać powoli. Pochodne sulfonilomocznika nie powinny być zalecane u chorych, u których brak pewności co do przyjęcia kolejnego posiłku. Dotyczy to zwłaszcza produktów o przedłużonym, kontrolowanym uwalnianiu. Przyjęty w pojedynczej, porannej dawce lek działa zarówno w porze śniadania, jak i posiłku głównego — w polskich warunkach zwykle około godziny 13.00–15.00. Chory, który po przyjęciu śniadania skarży się na dolegliwości dyspeptyczne i odmawia przyjęcia obiadu, jest narażony na hipoglikemię w godzinach popołudniowych [23, 24]. Zgodnie z wynikami badania GUIDE (*GIUcose control In type 2 diabetes: Diamicron MR versus glimepiride*) ryzyko hipoglikemii jest różne dla poszczególnych SU [25]. Wykazano, że gliklazyd powodował o połowę mniej epizodów hipoglikemii niż glimepiryd. Incydenty hipoglikemii występowały rzadziej, kiedy chorzy, co często występuje u pacjentów w opiece paliatywnej, nie mogli przyjąć posiłku. Wśród badanych chorych z upośledzoną wydolnością nerek bezpieczeństwo stosowania gliklazydu, w porównaniu z glimepirydem, było czterokrotnie większe [23].

Interakcje SU z innymi lekami mogą zwiększyć ryzyko wystąpienia hipoglikemii, co dotyczy stosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych (konkuren-

Tabela 4. Dawkowanie metforminy zależnie od stopnia wydolności nerek

eGFR ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	Stosowanie metforminy	Kontrola parametrów nerek (eGFR)
≥ 60	Brak przeciwwskazań	Raz w roku
45–59	Bez przeciwwskazań; zachować ostrożność	Co 3–6 miesięcy
30–44	Zmniejszyć dawkę o połowę; nie rozpoczynać u nowych chorych	Co 3 miesiące
< 30	Nie stosować	



cja z białkami osocza), salicylanów, sulfonamidów, allopurinolu (hamowanie wydalania) i antagonistów receptora H<sub>2</sub>, antykoagulantów, inhibitorów MAO, nieselektywnych beta-adrenolityków i alkoholu. Działanie SU osłabiają między innymi glikokortykosteroidy, diuretyki, estrogeny, indometacyna i rifampicyna.

Istotne ograniczenie stosowania SU stanowi niewydolność nerek. Należy uwzględnić wyższe ryzyko przedłużających się hipoglikemii. Glipizyd i gliklazyd mogą być z ostrożnością stosowane u chorych z umiarkowaną niewydolnością nerek. Spośród SU glikwidon nie wydalana się przez nerki, wydaje się więc najbezpieczniejszy w 3. i 4. stadium przewlekłej choroby nerek (PChN). Ryzyko hipoglikemii jest mniejsze dla krótkodziałających SU o nieaktywnych metabolitach (glipizyd) [2]. Pochodne sulfonilomocznika są przeciwskazane w ciężkiej niewydolności wątroby czy nerek.

Coraz częściej stosowane i osiągalne, również pod względem finansowym, stają się doustne leki przeciwcukrzycowe nowej generacji: inhibitory dipeptydylopeptydazy IV (DPP-IV; gliptyny), inhibitory kotransportera sodowo-glukozowego (inhibitory SGLT-2), czy tiazolidynediony (pioglitazon). Dostępne są również połączenia metforminy z gliptynami i z inhibitorami SGLT-2. Warto rozważyć korzyści ze stosowania powyższych połączeń, zwłaszcza u chorych poniżej 75. roku życia, którzy nie posiadają uprawnień do pełnej refundacji metforminy.

**Inhibitory kotransportera sodowo-glukozowego** (inhibitory SGLT-2, *sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors*), nazywane flozynami (FL), hamują wchłanianie zwrotne glukozy z przesączą kłębuszkowego w cewkach bliższych nefronów, co powoduje zwiększenie wydalania glukozy i wody oraz sodu przez nerki [24, 25]. Dotychczasowe wyniki stosowania FL u starszych diabetyków wskazują na ich korzystny profil skuteczności i bezpieczeństwa, brak jednak wieloletnich doświadczeń takiego leczenia [13]. Flozyny mogą być stosowane zarówno w monoterapii, jak i w połączeniu z innymi lekami doustnymi i insuliną, powodują spadek stężenia hemoglobiny glikowanej i niewielką redukcję masy ciała o 1–3 kg [26]. Zmniejszenie masy ciała (niekorzystne u osób z niedowagą czy wyniszczonych) jest związane z mechanizmem działania FL (glukozuria, utrata kalorii). Stosowanie leku u chorych w opiece paliatywnej wymaga dalszych doświadczeń, należy jednak oczekiwać, że zmniejszenie masy ciała nie będzie postępowało u pacjentów z glikemią poniżej progu nerkowego (150–180 mg%).

Obecność glukozy w moczu u chorych leczonych FL stanowi naturalną konsekwencję mechanizmu działania leku i nie powinno budzić niepokoju. Wydalanie cukru z moczem zwiększa jednak ryzyko infekcji dróg moczowo-płciowych. Stosowanie FL jest związane z ko-

niecznością działań profilaktycznych: właściwej higieny okolic intymnych i zwiększenia ilości przyjmowanych płynów. Ze względu na niewielkie ryzyko wywołania hipoglikemii FL uznawane są za leki bezpieczne. Należy jednak pamiętać o działaniu moczopędnym, z czym związane jest większe prawdopodobieństwo odwodnienia i spadku ciśnienia (zawroty głowy, upadki). Wyniki badania EMPA-REG OUTCOME (*Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes trial*) wskazują, że dołączenie empagliflozyny do typowego leczenia chorych na cukrzycę typu 2 ze znacznym ryzykiem ze strony układu krążenia pozwala na 38% zmniejszenie ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych [26, 27]. W Polsce dostępne są również dapagliflozyna i kanagliflozyna, a prowadzone obecnie badania mają odpowiedzieć na pytanie, czy korzystny wpływ na układ sercowo-naczyniowy można uznać za efekt klasy [26]. Stosowanie FL jest przeciwwskazane u osób powyżej 75. roku życia, z upośledzoną funkcją nerek z wartością GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> i otrzymujących diuretyki pętlowe [26]. Empa- i kanagliflozyna mogą być stosowane w niższej dawce u chorych z eGFR 45–60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, jednak w tej grupie pacjentów bezpieczniej odstąpić od stosowania FL przy eGFR < 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, co jest zalecane dla dapagliflozyny [24, 25].

Działanie hipoglikemizujące **inhibitorów dipeptydylopeptydazy IV** (inhibitory DPP-IV; gliptyny) oparte jest o tak zwany efekt inkretynowy. Gliptyny zwiększają sekrecję insuliny za pośrednictwem glukagonopodobnego peptydu 1 (GLP-1, *glucagon-like peptide 1*) i hamują wydzielanie glukagonu. Wykazują niewiele działań niepożądanych i niewielką tendencję do powodowania hipoglikemii, ze względu na glukozozależny mechanizm działania. Leki są dobrze tolerowane i nie zwiększają ryzyka niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych [13, 28]. Działanie cytoprotekcyjne pozwala na dłuższe zachowanie wydzielania endogennej insuliny. Zaletą jest możliwość podawania raz dziennie o dowolnej porze, wadą wysoki koszt gliptyn. W Polsce dostępna jest saks-, sita-, wilda- i linagliptyna. Ta ostatnia może być stosowana w niezmięnionej dawce u chorych z niewydolnością nerek, u pozostałych pacjentów zalecane jest zmniejszenie dawki o połowę przy wartości eGFR < 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Wiek chorych nie wpływa na dawkowanie leku.

**Inhibitory PPAR-γ** (tiazolidynediony) poprzez działanie na receptor jądrowy zmniejszają insulinoooporność. Brak wpływu na wydzielanie insuliny wiąże się z niskim ryzykiem wystąpienia hipoglikemii. Leki są przeciwwskazane u chorych z niewydolnością serca, ze względu na zwiększoną retencję płynów. Dodatkowe ryzyko stanowi rosnące wraz z długim okresem stosowania ryzyko złamań z powodu zmniejszania

gęstości mineralnej kości. W Polsce dostępny jest jedynie piogliatazon. Zastosowanie tiazolidynedionów w omawianej grupie chorych z ryzykiem niewydolności serca, czy skłonnością do upadków lub urazów winno być bardzo ograniczone [13].

## Insulinoterapia

Wśród chorych leczonych na cukrzycę typu 2 decyzja o włączeniu insuliny spotyka się zwykle ze znacznym oporem zarówno ze strony chorego, jak i często lekarza. Konieczność insulinoterapii może wynikać z naturalnego przebiegu wieloletniej cukrzycy, czy braku możliwości kontynuowania leczenia drogą doustną (przeciwwskazania, działania niepożądane, utrata możliwości połykania) [29]. W zaawansowanej chorobie nowotworowej zmianę formy leczenia determinują zaburzenia apetytu, jakościowe i ilościowe zaburzenia świadomości oraz częsta dekompensacja cukrzycy (infekcje, steroidoterapia). Brak specyficznych wskazań lub przeciwwskazań do insulinoterapii dotyczy również chorych po 65. roku życia, co więcej nie należy odwlekać leczenia insulinią, jeśli występują ku temu przesłanki. Nadrzędnym celem insulinoterapii jest poprawa kontroli glikemii w zakresie przyjętych celów leczenia. Jak wspomniano, cele leczenia budzą najczęściej kontrowersji. Warto ponownie wrócić do założeń leczenia ogólnej populacji chorych na cukrzycę.

Według PTD wskazania leczenia insulinią w cukrzycy typu 2 obejmują niedawno rozpoznaną cukrzycę z glikemią  $\geq 300$  mg% przy współistniejących objawach hiperglikemii lub nieskuteczność dotychczasowego leczenia (bez insulinoterapii), pomimo wykluczenia błędów dietetycznych, infekcji i stresu [1]. W badaniach Ford-Dunn i wsp. przeprowadzonych w Wielkiej Brytanii w 2004 roku, porównano opinie konsultantów diabetologii i medycyny paliatywnej. Zdania różniły się nie tylko zależnie od specjalizacji, ale i reprezentowanego ośrodka. Respondentów łączyło przekonanie o potrzebie mniej agresywnego postępowania wobec pacjentów w opiece paliatywnej. Konsultanci w tej dziedzinie byli jednak skłonni rozpoczynać insulinoterapię dopiero dla glikemii powyżej 20 mmol/l (360 mg%), podczas kiedy dla diabetologów poziom ten wynosił 15 mmol/l, a dla co czwartego diabetologa 10 mmol/l (odpowiednio 270 i 180 mg%) [20, 28, 30].

Rozpoczynając lub modyfikując insulinoterapię należy rozważyć jak najmniejszą liczbę wstrzyknięć i stosować produkty o najmniejszym ryzyku hipoglikemii. W tabeli 5 przedstawiono dostępne produkty insuliny i jej analogów. Obecnie oczekuje się na pojawienie nowych produktów. W omawianej grupie chorych, wobec realnej sytuacji ośrodków w Polsce, warto zauważyć, że o ile najbardziej korzystne jest

kontynuowanie leczenia produktem, który chory zna i przyjmuje od dawna, o tyle jeśli jest to związane z dostępnością leku, nie stanowi istotnego błędu zamiana jednego leku na inny w ramach tej samej grupy, na przykład analogów krótkodziałających czy mieszanek insuliny ludzkiej i analogowych, nazywanych dalej dla uproszczenia mieszanekami.

U większości chorych leczenie rozpoczyna się od jednego, na ogół wieczornego, wstrzyknięcia insuliny o pośrednim czasie działania lub analogu długodziałającego. Dla wybranych pacjentów alternatywą jest podanie mieszanki w jednej dawce przed głównym posiłkiem. Warto wykorzystać ten sposób na przykład u chorych pozostających pod opieką rodzin w domach, gdzie często wspólnym posiłkiem jest obiadokolacja.

Insuliny o pośrednim czasie działania (IN) i analogi długodziałające oraz bezszczytowe (AN) są pomocne w uzyskaniu prawidłowego poziomu glukozy na czczo. Istotną zaletą AN jest brak nasilonego działania hipoglikemizującego (tzw. szczytu) po kilku godzinach od podania. Wadę stanowi wysoki koszt leczenia AN, choć zmienia się wraz z aktualizacją wskazań refundacyjnych, w tym leków dla seniorów. Wstępna dawka IN/AN to 0,1–0,2 j.m. na kg masy ciała lub 10 j.m. s.c. [1]. Liczba jednostek zaleconych wieczorem jest równa glikemii stwierdzonej na czczo (FPG) wyrażonej w mmol/l. Chory, u którego glikemia na czczo wynosi 180 mg%, to jest 11 mmol/l ( $198 : 18 = 11$ ), otrzyma 10 j.m. IN na noc. Po wdrożeniu IN/AN należy codziennie kontrolować FPG i zwiększać dawkę o 2 j.m. co 3–5 dni do uzyskania glikemii 70–130 mg% [1]. Jeśli FPG wynosi wstępnie powyżej 10 mmol/l, a chory przyjmuje posiłki i ryzyko hipoglikemii jest niewielkie, można zwiększyć dawkę o 4 j.m. [31].

W przypadku konieczności włączenia insuliny w domu warto wykorzystać formy SoloStar (glulizyna, glargina). Wstrzykiwacze (tzw. peny) zawierają fiolkę z insulinią, przy czym nie jest konieczna wymiana wkładu; po zużyciu insuliny wstrzykiwacz wyrzuca się i zastępuje kolejnym. O ile brak przeciwwskazań, należy kontynuować podawanie MET. Jeśli zapotrzebowanie przekracza 30 j.m. na dobę, a nie uzyskano poprawy kontroli glikemii, na przykład rano do około 100–120 mg%, a w czasie dnia poniżej progu nerkowego, należy zintensyfikować leczenie przez włączenie mieszanek dwa razy dziennie (należy odstawić IN/AN) lub dołączyć insulinię krótkodziałającą bądź analog szybko działający do jednego, zwykle głównego lub wszystkich podstawowych posiłków w czasie dnia [1].

Chory leczeni za pomocą dwóch wstrzyknięć mieszanek insuliny/analogowych wymaga kontroli glikemii, co najmniej dwukrotnie, to jest przed śniadaniem i przed kolacją. Wysoki poziom glukozy przed kolacją często jest związany ze zbyt niską dawką leku

przed śniadaniem i — podobnie — wysoka glikemia przed śniadaniem stanowi efekt podania zbyt niskiej dawki przed kolacją. Oczywiście jest to znaczne uproszczenie. Wysoki poziom glukozy przed posiłkiem wieczornym może być skutkiem obfitego obiadu, czy licznych przekąsek po południu. Upewnienie się, co do związku czasowego pomiędzy przyjętym pokarmem a pomiarem pozwala uniknąć zbyt pochopnych decyzji o zmianie dawki leku. Podstawę doboru dawki insuliny doposiłkowej (podawanej zwykle razem z IN/AN) stanowi ocena poziomu glukozy dwie godziny po posiłku. Istotna jest pewność, że chory nie przyjął w tym czasie innych węglowodanów (płyny, przekąski). Nie ma potrzeby dalszego podawania SU, leczenie MET warto kontynuować u pacjentów z nadwagą.

Jeżeli główny problem stanowi izolowany wzrost poziomu glukozy po posiłku, a FPG pozostaje w przyjętych granicach, można zastosować jedynie niewielkie dawki doposiłkowe insuliny krótkodziałających lub szyb-

kodziałających analogów przed głównymi posiłkami, bez podawania insuliny bazowej. Zdarza się to między innymi w leczeniu cukrzycy wywołanej lub zdekompensowanej przez podawanie glikokortykoidów. Główny mechanizm stanowi insulinooporność, a efekt diabetogenny zależy od stanu ogólnego pacjenta, czasu podania, dawki leku i drogi podania — największy dla steroidów podawanych w iniekcjach i drogą doustną, nieco mniejszy, a jednak niekiedy bardzo wyraźny, po podaniu dostawowym lub drogą wziewną. Początkowo obserwuje się jedynie wzrost glikemii poposiłkowych, stąd preferowaną metodą jest metoda wielokrotnych wstrzyknięć. Warto rozważyć zastosowanie insuliny NPH (bazalnej) rano. Brak dowodów przewagi jakiegokolwiek preparatu insuliny krótkodziałającej lub analogu szybko działającego nad innym. Stosowanie leków doustnych nie przynosi zwykle zamierzonego efektu [1].

Zaletą analogów szybko działających jest możliwość podania leku zarówno 10–15 minut przed, jak i w czasie

Tabela 5. Przegląd najczęściej stosowanych rodzajów insuliny

Grupa	Rodzaj	Nazwa fabryczna/handlowa
Insuliny o pośrednim czasie działania	Neutral protamin Hagedorn (NPH)	Humulin N
		Insulatard
		Gensulin N
		Polhumin N
		Insuman Basal
Analogi bezszczytowe	Glargina	Lantus, Abasaglar
Analogi długodziałające	Detemir	Levemir
Analogi szybko działające	Insulina lispro	Humalog, Liprolog, Insulin lispro Sanofi
	Insulina aspart	NovoRapid
	Glulizyna	Apidra
Insuliny krótkodziałające	Regular	Humulin R
		Actrapid
		Gensulin R
		Polhumin R
		Insuman R
Mieszanki insulinowe od 10/90 do 50/50*	NPH/Regular	Humulin M30, M50
		Mixtard 10 do Mixtard 50
		Gensulin M 10 do M 50
		Polhumin Mix 2 do Mix 5
		Insuman Comb
Mieszanki analogowe**	Lispro protaminowa (NPL)/Regular	Humalog Mix 25, Mix 50
		NovoMix 30, NovoMix 50

\* Liczba przy nazwie handlowej produktu informuje o stosunku procentowym lub częściowym (Polhumin) insuliny krótkodziałającej do insuliny o pośrednim czasie działania, na przykład mieszanka Mixtard 30 zawiera 30% formy R (krótkodziałająca) i 70% N (o pośrednim czasie działania). Zlecenie 15 j.m. przed śniadaniem oznacza w tym przypadku 4,5 j.m. insuliny krótkodziałającej do śniadania i 10,5 j.m. o pośrednim czasie działania — przewidywanym do kolejnego wstrzyknięcia przed kolacją

\*\* Liczby przy nazwie leku — analogicznie jak dla mieszanek insuliny ludzkiej — stosunek analogu szybko działającego do długodziałającego, na przykład NovoMix 30, to 30% szybko działającego i 70% długodziałającego analogu insuliny



lub bezpośrednio po posiłku. Ta ostatnia sytuacja ma miejsce u chorych ze zmniejszeniem apetytu, czy zaburzeniami świadomości, gdy objętość posiłku jest trudna do przewidzenia. Z kolei u chorych z dobrym apetytem, spożywających liczne, drobne przekąski między podstawowymi posiłkami, bardziej uzasadnione jest stosowanie insulin krótkodziałających, których aktywność jest dłuższa od analogów i utrzymuje się poza porą śniadania, obiadu, czy kolacji.

Jedno z najczęstszych uchybień stanowi rezygnacja z podawania porannej, zaleconej dawki insuliny, wobec właściwych poziomów glikemii na czczo. Nie jest rzadkością informacja ze strony opiekunów o niepodaniu dawki („przecież miał rano dobry cukier”), mimo iż chory przyjmuje posiłki w ciągu dnia, co powoduje znaczny wzrost poposiłkowego poziomu glukozy i trudności z ustaleniem stabilnego schematu postępowania. Insuliny należy podawać drogą podskórną i zmieniać miejsca wkłucia tak, by to samo miejsce było wykorzystywane nie częściej niż raz w miesiącu. Lek nie powinien być deponowany w tkance tłuszczowej, dlatego nie ma uzasadnienia stosowania dłuższych igieł u chorych otyłych.

## Hipoglikemia

Występowanie niskich poziomów glukozy u chorych objętych opieką paliatywną jest zwykle spowodowane niewspółmiernym do ilości spożytego pokarmu stosowaniem leków, co często jest związane z pogorszeniem stanu ogólnego pacjentów, zaburzeniami połykania, czy brakiem przyjęcia posiłku. W razie wystąpienia hipoglikemii u chorego przytomnego, z zachowaną zdolnością przyjmowania posiłków i płynów należy podać 10–20 g glukozy (1–2 WW) w postaci tabletek, czy żelu zawierającego glukozę lub w formie słodkiego napoju (100 ml soku lub coli). Zazwyczaj następuje widoczny, ale krótkotrwały wzrost glikemii, co wymaga również spożycia węglowodanów złożonych (kanapka), kontroli poziomu glukozy po godzinie i monitorowania stanu chorych, zwłaszcza wobec związku epizodu ze stosowaniem długodziałających pochodnych sulfonylomocznika czy insuliny.

Pomoc choremu z zaburzeniami świadomości/połykania lub nieprzytomnemu polega na podaniu drogą dożylną 20% glukozy (0,2 g glukozy/kg masy ciała, do 100 ml), następnie 10% glukozy we wlewie drogą dożylną. Jeżeli niemożliwe jest uzyskanie dostępu dożylnego należy podać 1 mg glukagonu drogą domięśniową lub podskórną. Po odzyskaniu przytomności należy podać węglowodany złożone drogą doustną.

U chorych pozostających pod opieką hospicjów domowych należy pamiętać o zaopatrzeniu w glukagon, jeśli występują trudności w dostępie do żyły, i zwrócić

uwagę na konieczność hospitalizacji pacjentów leczonych insuliną i pochodnymi SU z przedłużającymi się epizodami hipoglikemii, które niekiedy wymagają długotrwałego wlewu glukozy.

## Podsumowanie

Ze względu na rosnącą liczbę chorych na cukrzycę i czynniki sprzyjające dekompensacji choroby wielu diabetyków leczonych jest przez specjalistów medycyny paliatywnej. Zróżnicowany i zmieniający się w przebiegu choroby stan ogólny pacjentów powoduje kontrowersje odnośnie do sposobu kontroli glikemii i wdrażanego leczenia. Według autorki artykułu bezpieczna i mniej uciążliwa dla chorych jest zasada utrzymywania poziomu glukozy po posiłkach poniżej tak zwanego progu nerkowego, czyli 160–180 mg%, z dopuszczeniem przygodnych epizodów do 250 mg% i unikaniem niekorzystnych spadków glikemii poniżej 100 mg% [32]. Na ile to możliwe, należy kontynuować leczenie doustne w cukrzycy typu 2. Podstawę rozpoznania insulinoterapii stanowi zasada jak najmniejszej liczby wstrzyknięć i wykorzystanie szybko działających analogów insuliny wobec niepewności co do przyjęcia posiłku. Leczeniu cukrzycy w zaawansowanej fazie choroby nowotworowej powinna towarzyszyć naczelną zasadą opieki paliatywnej, czyli troską o dobrą jakość życia chorych.

## Piśmiennictwo

1. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. *Diabetol Prakt.* 2017; 3(supl. A): A21-A23 A56-A57.
2. Angelo M, Ruchalski C, Sproge BJ. An approach to diabetes mellitus in hospice and palliative medicine. *J Palliat Med.* 2011; 14(1): 83–87, doi: [10.1089/jpm.2010.0191](https://doi.org/10.1089/jpm.2010.0191), indexed in Pubmed: [21194302](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21194302/).
3. McCoubrie R, Jeffrey D, Paton C, et al. Managing diabetes mellitus in patients with advanced cancer: a case note audit and guidelines. *Eur J Cancer Care (Engl).* 2005; 14(3): 244–248, doi: [10.1111/j.1365-2354.2005.00564.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2354.2005.00564.x), indexed in Pubmed: [15952968](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15952968/).
4. McPherson ML. Management of diabetes at end of life. *Home Healthc Nurse.* 2008; 26(5): 276–278, doi: [10.1097/01.NHH.0000318942.85409.a4](https://doi.org/10.1097/01.NHH.0000318942.85409.a4), indexed in Pubmed: [18469600](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18469600/).
5. Zyllic Z. Management of diabetes mellitus in terminally ill cancer patients. *Adv Pall Med.* 2010; 9: 99–102.
6. Ford-Dunn S, Smith A, Quin J. [Management of diabetes during the last days of life: attitudes of consultant diabetologists and consultant palliative care physicians in the UK. *Palliat Med.* 2006; 20(3): 197–203, doi: [10.1191/0269216306pm11280a](https://doi.org/10.1191/0269216306pm11280a), indexed in Pubmed: [16764224](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16764224/).
7. Poulson J. The management of diabetes in patients with advanced cancer. *J Pain Symptom Manage.* 1997; 13(6): 339–346, doi: [10.1016/s0885-3924\(96\)00326-0](https://doi.org/10.1016/s0885-3924(96)00326-0), indexed in Pubmed: [9204654](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9204654/).
8. Cukierman T, Gerstein HC, Williamson JD. Cognitive decline and dementia in diabetes—systematic overview of

- prospective observational studies. *Diabetologia*. 2005; 48(12): 2460–2469, doi: [10.1007/s00125-005-0023-4](https://doi.org/10.1007/s00125-005-0023-4), indexed in Pubmed: [16283246](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16283246/).
9. Roberts RO, Knopman DS, Przybelski SA, et al. Association of type 2 diabetes with brain atrophy and cognitive impairment. *Neurology*. 2014; 82(13): 1132–1141, doi: [10.1212/WNL.0000000000000269](https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000269), indexed in Pubmed: [24647028](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24647028/).
  10. International Diabetes Federation Working Group: Managing older people with type 2 diabetes; global guideline. Bruksela, International Diabetes Federation Bruksela, 2013.
  11. Płaczkiewicz-Jankowska E, Czupryniak L. Postępowanie u chorych na cukrzycę typu 2 w wieku podeszłym: podsumowanie wytycznych International Diabetes Federation 2013 – cz. II. *Med Prakt*. 2014; 5: 40–45.
  12. Pickering D, Marsden J. How to measure blood glucose. *Community Eye Health*. 2014; 27(87): 56–57, indexed in Pubmed: [25918470](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25918470/).
  13. 11. Older Adults: Standards of Medical Care in Diabetes — 2018. *Diabetes Care*. 2017; 41(Supplement 1): S119–S125, doi: [10.2337/dc18-s011](https://doi.org/10.2337/dc18-s011).
  14. Nathan DM, Kuenen J, Borg R, et al. A1c-Derived Average Glucose Study Group. Translating the A1C assay into estimated average glucose values. *Diabetes Care*. 2008; 31(8): 1473–1478, doi: [10.2337/dc08-0545](https://doi.org/10.2337/dc08-0545), indexed in Pubmed: [18540046](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18540046/).
  15. Yaffe K, Falvey C, Hamilton N, et al. Diabetes, glucose control, and 9-year cognitive decline among older adults without dementia. *Arch Neurol*. 2012; 69(9): 1170–1175, doi: [10.1001/archneurol.2012.1117](https://doi.org/10.1001/archneurol.2012.1117), indexed in Pubmed: [22710333](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22710333/).
  16. Poulson J. The management of diabetes in patients with advanced cancer. *J Pain Symptom Manage*. 1997; 13(6): 339–346, doi: [10.1016/s0885-3924\(96\)00326-0](https://doi.org/10.1016/s0885-3924(96)00326-0), indexed in Pubmed: [9204654](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9204654/).
  17. Osborne C, Wilding J. Treating diabetes mellitus in palliative care patients. *Eur J Palliat Care*. 2003; 10: 186–188.
  18. McCoubrie R, Jeffrey D, Paton C, et al. Managing diabetes mellitus in patients with advanced cancer: a case note audit and guidelines. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2005; 14(3): 244–248, doi: [10.1111/j.1365-2354.2005.00564.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2354.2005.00564.x), indexed in Pubmed: [15952968](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15952968/).
  19. Ford-Dunn S, Smith A, Quin J. Blood glucose levels in diabetic patients during the terminal phase: is continuation of treatment necessary? *Palliat Med*. 2004; 18: 161.
  20. Ford-Dunn S, Smith A, Quin J. [Management of diabetes during the last days of life: attitudes of consultant diabetologists and consultant palliative care physicians in the UK. *Palliat Med*. 2006; 20(3): 197–203, doi: [10.1191/0269216306pm1128oa](https://doi.org/10.1191/0269216306pm1128oa), indexed in Pubmed: [16764224](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16764224/).
  21. Modlińska A, Wolnik B. Chory z zaburzeniami kontroli glikemii w opiece paliatywnej. *Med Paliat*. 2013; 5: 1–7.
  22. Rodriguez A, Muller DC, Engelhardt M, et al. Contribution of impaired glucose tolerance in subjects with the metabolic syndrome: Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Metabolism*. 2005; 54(4): 542–547, doi: [10.1016/j.metabol.2004.11.010](https://doi.org/10.1016/j.metabol.2004.11.010), indexed in Pubmed: [15798964](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15798964/).
  23. Scherthner G, Grimaldi A, Di Mario U, et al. GUIDE study: double-blind comparison of once-daily gliclazide MR and glimepiride in type 2 diabetic patients. *Eur J Clin Invest*. 2004; 34(8): 535–542, doi: [10.1111/j.1365-2362.2004.01381.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.2004.01381.x), indexed in Pubmed: [15305887](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15305887/).
  24. Bays H. Sodium Glucose Co-transporter Type 2 (SGLT2) Inhibitors: Targeting the Kidney to Improve Glycemic Control in Diabetes Mellitus. *Diabetes Ther*. 2013; 4(2): 195–220, doi: [10.1007/s13300-013-0042-y](https://doi.org/10.1007/s13300-013-0042-y), indexed in Pubmed: [24142577](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24142577/).
  25. Tahrani A, Barnett A, Bailey C. SGLT inhibitors in management of diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2013; 1(2): 140–151, doi: [10.1016/s2213-8587\(13\)70050-0](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(13)70050-0), indexed in Pubmed: [24622320](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24622320/).
  26. Strojek K, Rokicka D, Szymborska-Kajaneck A, et al. Empagliflozin. Results of the EMPA-REG OUTCOME trial. A breakthrough in treatment of type 2 diabetes? *Clin Diabet*. 2016; 5(3): 107–110, doi: [10.5603/dk.2016.0018](https://doi.org/10.5603/dk.2016.0018).
  27. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015; 373(22): 2117–2128, doi: [10.1056/NEJMoa1504720](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504720), indexed in Pubmed: [26378978](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26378978/).
  28. Rotz ME, Ganetsky VS, Sen S, et al. Implications of incretin-based therapies on cardiovascular disease. *Int J Clin Pract*. 2015; 69(5): 531–549, doi: [10.1111/ijcp.12572](https://doi.org/10.1111/ijcp.12572), indexed in Pubmed: [25363540](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25363540/).
  29. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2015; 38(1): 140–149, doi: [10.2337/dc14-2441](https://doi.org/10.2337/dc14-2441), indexed in Pubmed: [25538310](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25538310/).
  30. Ford-Dunn S, Smith A, Quin J. Management of diabetes during the last days of life a retrospective survey of dying patients in the hospital and hospice settings. *Diabetic Med*. 2004; 21: 83.
  31. Strojek K. *Diabetologia. Praktyczny poradnik*. Termedia, Poznań 2014: 199–207.
  32. End of Life Diabetes Care: Clinical Care Recommendations. Commissioned by Diabetes UK. Second Edition October 2013; p.7 2013.