

Hipoglikemia i cukrzyca: raport grupy roboczej American Diabetes Association i The Endocrine Society

Elizabeth R. Seaquist, MD,¹ John Anderson, MD,² Belinda Childs, ARNP, MN, BC-ADM, CDE,³ Philip Cryer, MD,⁴ Samuel Dagogo-Jack, MD, MBBS, MSc,⁵ Lisa Fish, MD,⁶ Simon R. Heller, MD,⁷ Henry Rodriguez, MD,⁸ James Rosenzweig, MD,⁹ Robert Vigersky, MD,¹⁰

Diabetes Care 2013;36:1384-1395

CEL PRACY

Dokonanie przeglądu danych na temat wpływu hipoglikemii na chorych na cukrzycę, które uzyskano od czasu poprzednich przeglądów dotyczących tej kwestii przeprowadzonych przez American Diabetes Association i The Endocrine Society, a także przedstawienie wskazówek, w jaki sposób te nowe informacje powinny być wykorzystywane w praktyce klinicznej.

UCZESTNICZY

Pięciu członków American Diabetes Association oraz pięciu członków The Endocrine Society zostało zaproszonych przez przewodniczącą, która jest członkiem obu tych towarzystw, do udziału w audiokonferencji oraz dwudniowym spotkaniu, w którym wzięli również udział personel obu organizacji. Grupa autorów składa się z tych zaproszonych ekspertów, którzy wzięli udział w opracowaniu niniejszego raportu w wersji pisemnej. Spotkanie grupy roboczej zostało sfinansowane z grantów edukacyjnych przyznanych American Diabetes Association przez firmy Lilly USA, LLC oraz Novo Nordisk, a także w ramach sponsorowania tego stowarzyszenia przez firmę Sanofi. Sponsorzy nie mieli żadnego wpływu na opracowanie oraz zawartość niniejszego raportu.

¹Department of Medicine, University of Minnesota, Minneapolis, Minnesota; ²The Frist Clinic, Nashville, Tennessee; ³Mid-America Diabetes Associates, Wichita, Kansas; ⁴Division of Endocrinology, Diabetes and Metabolism, Washington University School of Medicine, Saint Louis, Missouri; ⁵Division of Endocrinology, Diabetes and Metabolism, University of Tennessee Health Science Center, Memphis, Tennessee; ⁶Diabetes, Metabolism and Endocrinology/Internal Medicine, Park Nicollet Clinic, Saint Louis Park, Minnesota; ⁷Academic Unit of Diabetes, Endocrinology and Metabolism, School of Medicine and Biomedical Sciences, University of Sheffield, Sheffield, Wielka Brytania; ⁸Diabetes Center, University of South Florida College of Medicine, Tampa, Floryda; ⁹Diabetes Services, Boston Medical Center, Boston University School of Medicine, Boston, Massachusetts; ¹⁰Diabetes Institute, Walter Reed National Military Medical Center, Bethesda, Maryland. Autor, do którego należy kierować korespondencję: Elizabeth R. Seaquist, e-mail: seaqu001@umn.edu.
DOI: 10.2337/dc12-2480

DOWODY

Autorzy uwzględnili dane z niedawnych prób klinicznych i innych badań w celu uaktualnienia wcześniejszego raportu grupy roboczej. Nie wykorzystano nieopublikowanych danych. Niektóre wyciągnięte wnioski zostały oparte na opinii ekspertów.

PROCES UZGADNIANIA WSPÓLNEGO STANOWISKA

Konsensus osiągnięto w trakcie dyskusji grupowych podczas audiokonferencji i bezpośrednich spotkań, a także przez wielokrotne wprowadzanie poprawek do napisanego dokumentu. Niniejszy raport został przeanalizowany i zaakceptowany przez American Diabetes Association Professional Practice Committee w październiku 2012 roku, a następnie zaakceptowany przez Executive Committee of the Board of Directors w listopadzie 2012 roku, oraz przeanalizowany i zaakceptowany przez The Endocrine Society Clinical Affairs Core Committee w październiku 2012 roku, a następnie przez The Endocrine Society Council w listopadzie 2012 roku.

WNIOSKI

Grupa robocza potwierdziła wcześniejsze definicje hipoglikemii w cukrzycy, przeanalizowała dane dotyczące wpływu hipoglikemii na krótko- i długoterminowe wyniki leczenia, rozważyła implikacje hipoglikemii w odniesieniu do wyników leczenia, przedstawiła strategię zapobiegania hipoglikemii, a także zidentyfikowała luki w wiedzy, do których powinny odnieść się przyszłe badania naukowe. Przedstawiono ponadto narzędzia służące chorym do zgłaszania hipoglikemii podczas każdej wizyty, a także umożliwiające klinicytom dokumentowanie prowadzonego poradnictwa.

W 2005 roku grupa robocza ds. hipoglikemii American Diabetes Association ogłosiła raport zatytułowany *Defining and Reporting Hypoglycemia in Diabetes*.¹ Zalecenia zawarte w tym raporcie były skierowane głównie do amerykańskiej Food and Drug Administration (FDA) i dotyczyły sposobu, w jaki należy wykorzystywać hipoglikemii jako punkt końcowy w badaniach nad nowymi

metodami leczenia cukrzycy. W 2009 roku The Endocrine Society ogłosiło wytyczne dotyczące praktyki klinicznej zatytułowane *Evaluation and Management of Adult Hypoglycemic Disorders*, w których podsumowano, w jaki sposób powinni postępować klinicyści w przypadku hipoglikemii u chorych na cukrzycę.² Od tamtego czasu pojawiły się nowe dowody wiążące hipoglikemię z niekorzystnymi wynikami leczenia u starszych chorych na cukrzycę typu 2³⁻⁶ oraz dzieci chorych na cukrzycę typu 1.^{7,8} Aby sformułować wskazówki dotyczące sposobu, w jaki te nowe informacje powinny zostać uwzględnione w praktyce klinicznej, w kwietniu 2012 roku American Diabetes Association i The Endocrine Society powołały nową grupę roboczą ds. hipoglikemii, której celem było udzielenie odpowiedzi na następujące pytania:

1. W jaki sposób należy definiować i zgłaszać hipoglikemię w cukrzycy?
2. Jakie są implikacje hipoglikemii w odniesieniu do krótko- i długoterminowych wyników leczenia u chorych na cukrzycę?
3. Jakie są implikacje hipoglikemii w odniesieniu do celów leczenia u chorych na cukrzycę?
4. Jakie strategie postępowania pozwalają zapobiegać cukrzycy oraz jakie są zalecenia kliniczne odnoszące się do osób zagrożonych hipoglikemią?
5. Czego wciąż nie wiemy na temat hipoglikemii i jakie badania należy podjąć w celu wypełnienia tych luk?

W jaki sposób należy definiować i zgłaszać hipoglikemię w cukrzycy?

Hipoglikemia naraża chorych na ryzyko uszkodzeń ciała i zgonu. Dlatego też grupa robocza definiuje jatrogenną hipoglikemię u chorych na cukrzycę jako wszystkie epizody nieprawidłowo małego stężenia glukozy w osoczu, które narażają chorego na potencjalne szkodliwe następstwa. Nie można określić pojedynczej progowej wartości stężenia glukozy w osoczu, która definiowałaby hipoglikemię u chorych na cukrzycę, ponieważ próg glikemii dla wystąpienia objawów hipoglikemii (wśród innych reakcji) przesuwają się w kierunku mniejszych wartości stężenia glukozy w osoczu po niedawnym epizodzie hipoglikemii,^{9,12} natomiast w kierunku większych wartości stężenia glukozy w osoczu u chorych ze źle kontrolowaną cukrzycą i rzadkimi epizodami hipoglikemii.¹³

Można jednak zdefiniować wartość alarmową, która powinna zwracać uwagę zarówno chorych, jak i ich opiekunów na potencjalne szkodliwe następstwa związane z hipoglikemią. Grupa robocza¹ proponuje, aby chorzy zagrożeni hipoglikemią (tj. ci, którzy są leczeni pochodnymi sulfonylomocznika, glinidami lub insuliną) zwracali uwagę na możliwość wystąpienia hipoglikemii, jeżeli samodzielnie zmierzone stężenie glukozy w osoczu – lub wartość zarejestrowana podczas ciągłego monitorowania stężenia glukozy za pomocą czujnika umieszczonego w tkance podskórnej – wynosi ≤ 70 mg/dl ($\leq 3,9$ mmol/l). Ta wartość alarmowa jest oparta na danych i pragmatyczna.¹⁴ Biorąc pod uwagę ograniczoną dokładność urządzeń do monitorowania, jest to wartość zbliżona do dolnej granicy prawidłowego poabsorpcyjnego (tj. po strawieniu i wchłonięciu pokarmu) stężenia glukozy w osoczu,¹⁵ progowej glikemii powodującej aktywa-

cję układów kontrregulacji stężenia glukozy u osób bez cukrzycy,¹⁵ a także górnej granicy stężenia glukozy w osoczu, które w dotychczasowych badaniach opisywano jako osłabiające kontrregulacyjne odpowiedzi na późniejszą hipoglikemię.¹¹ Ponieważ jest to stężenie większe od progowej glikemii prowadzącej do wystąpienia objawów hipoglikemii zarówno u osób bez cukrzycy, jak i u chorych z dobrze kontrolowaną cukrzycą,^{9,13,14} na ogół zapewnia wystarczający czas, aby zapobiec klinicznemu incydentowi hipoglikemii, a także pozostawia margines bezpieczeństwa w związku z ograniczoną dokładnością urządzeń do monitorowania w sytuacji małego stężenia glukozy we krwi. Chorzy na cukrzycę nie zawsze muszą samodzielnie podejmować działania terapeutyczne, gdy poziom glikemii wynosi ≤ 70 mg/dl ($\leq 3,9$ mmol/l). Możliwości działania inne niż spożycie węglowodanów obejmują powtórzenie badania po upływie krótkiego czasu, zmianę zachowania (np. unikanie prowadzenia samochodu lub planowych wysiłków fizycznych do czasu zwiększenia stężenia glukozy we krwi), a także modyfikację leczenia hipoglikemizującego. Chociaż ta wartość alarmowa była przedmiotem dyskusji,^{9,13,14} stężenie glukozy w osoczu wynoszące ≤ 70 mg/dl ($\leq 3,9$ mmol/l) może być wykorzystywane jako wartość odcięcia w klasyfikacji hipoglikemii w cukrzycy.

Zgodnie z wcześniejszymi zaleceniami¹ grupa robocza proponuje następującą klasyfikację hipoglikemii w cukrzycy:

1. Ciężka hipoglikemia. Ciężka hipoglikemia jest zdarzeniem wymagającym pomocy innej osoby, która aktywnie podaje choremu węglowodany, glukagon lub podejmie inne działania korygujące hipoglikemię. Podczas incydentu informacje na temat stężenia glukozy w osoczu mogą nie być dostępne, ale poprawę stanu neurologicznego po powrocie stężenia glukozy do normy uważa się za wystarczający dowód, iż zdarzenie zostało wywołane przez małe stężenie glukozy w osoczu.

2. Udokumentowana objawowa hipoglikemia. Udokumentowana objawowa hipoglikemia jest zdarzeniem, podczas którego typowym objawom hipoglikemii towarzyszy zmierzone stężenie glukozy w osoczu ≤ 70 mg/dl ($\leq 3,9$ mmol/l).

3. Bezobjawowa hipoglikemia. Bezobjawowa hipoglikemia jest zdarzeniem, któremu nie towarzyszą typowe objawy hipoglikemii, ale zmierzone stężenie glukozy w osoczu wynosi ≤ 70 mg/dl ($\leq 3,9$ mmol/l).

4. Prawdopodobna objawowa hipoglikemia. Prawdopodobna objawowa hipoglikemia jest zdarzeniem, podczas którego nie oznaczono stężenia glukozy podczas objawów typowych dla hipoglikemii, ale prawdopodobnie wynikały one ze stężenia glukozy w osoczu ≤ 70 mg/dl ($\leq 3,9$ mmol/l).

5. Pseudohipoglikemia. Pseudohipoglikemia jest zdarzeniem, podczas którego chory na cukrzycę zgłasza dowolne spośród typowych objawów hipoglikemii, ale zmierzone stężenie glukozy w osoczu wynosi > 70 mg/dl ($> 3,9$ mmol/l), chociaż jest bliskie tej wartości.

PROBLEMY Z DOKŁADNYM OZNACZANIEM STĘŻENIA GLUKOZY

Obecnie dostępne są dwie technologie oznaczenia stężenia glukozy w warunkach ambulatoryjnych: pomiary we krwi włośniczkowej za pomocą przenośnych glukometrów (samodzielne monitorowanie stężenia glukozy we krwi przez

chorych, self-monitored blood glucose, SMBG) oraz pomiary w płynie śródmiąższowym za pomocą urządzeń do ciągłego monitorowania stężenia glukozy (continuous glucose monitor, CGM), które mogą być dokonywane zarówno retrospektywnie, jak i w czasie rzeczywistym. Zgodnie ze standardami International Organization for Standardization (ISO) oraz FDA wymaga się, aby dokładność analityczna glukometrów mieściła się w obrębie $\pm 20\%$ rzeczywistej wartości w 95% próbek, w których stężenie glukozy wynosi ≥ 75 mg/dl, oraz wynosiła ± 15 mg/dl w przypadku próbek, w których stężenie glukozy wynosi < 75 mg/dl. Mimo tej relatywnie dużej dopuszczalnej zmienności Freckmann i wsp.¹⁶ stwierdzili, że tylko 15 spośród 27 glukometrów dostępnych kilka lat temu na rynku w Europie spełniało obecny standard analityczny dokładności ± 15 mg/dl w zakresie stężenia glukozy odpowiadającego hipoglikemii, dwa spośród 27 urządzeń umożliwiały oznaczenia z dokładnością ± 10 mg/dl, a żadne z nich nie pozwalało na pomiary z dokładnością ± 5 mg/dl.

Potrzeba dokładnego dokonywania pomiarów w zakresie stężenia glukozy < 75 mg/dl jest oczywista u chorych leczonych insuliną zarówno w warunkach ambulatoryjnych, jak i szpitalnych, natomiast kwestia ta ma mniejsze znaczenie u tych pacjentów ambulatoryjnych, którzy otrzymują leki rzadko wywołujące hipoglikemię. Na oddziałach intensywnej opieki, w których dokładność glukometrów ma szczególnie duże znaczenie, precyzja pomiarów może być zmniejszana przez leki (naczynioskurczowe, paracetamol), podawanie tlenu oraz stan kliniczny chorego (spadek ciśnienia tętniczego, niedokrwistość).¹⁷ Karon i wsp.¹⁸ posłużyli się modelem symulacyjnym, aby oszacować potencjalne błędy dawkowania insuliny wynikające z tych błędów pomiaru i stwierdzili, że jeżeli łączny błąd pomiaru wynosi 20%, to błędy dawkowania insuliny o jeden i dwa kroki w ramach protokołu ścisłej kontroli glikemii byłyby popełniane odpowiednio w 45 i 6% przypadków. Taka niedokładność może wpływać na bezpieczeństwo wprowadzania protokołów dożylnych wlewów insuliny na oddziałach intensywnej opieki medycznej, a także częściowo tłumaczyć częste występowanie hipoglikemii w większości prób klinicznych, w których oceniano intensywną kontrolę glikemii w warunkach szpitalnych.

Urządzenia do ciągłego monitorowania stężenia glukozy prowadzonego retrospektywnie lub w czasie rzeczywistym są rozwijającą się technologią, której łączna dokładność (zarówno pod względem dokładności poszczególnych odczytów, jak i częstości błędów) znacznie się poprawiła. Dokładność tych urządzeń w zakresie stężenia glukozy odpowiadającego hipoglikemii jest jednak niewielka, czego dowodzą analizy siatki błędów.^{19,20} Obecnie dostępne urządzenia do ciągłego monitorowania stężenia glukozy w czasie rzeczywistym pozwalają na uzyskanie dokładnych pomiarów tylko w 60-73% próbek, w których stężenie glukozy mieści się w przedziale 40-80 mg/dl.^{21,22} Ponieważ na dokładność urządzeń CGM, podobnie jak w przypadku glukometrów, negatywnie wpływa wiele czynników występujących u hospitalizowanych chorych, a ponadto te urządzenia są kalibrowane względem glukometrów podatnych na błędy wynikające z wpływu tych samych czynników, obecnie nie zaleca się wykorzystywania CGM podczas leczenia cukrzycy u hospitalizowanych chorych.¹⁷

Jakie są implikacje hipoglikemii w odniesieniu do krótko- i długoterminowych wyników leczenia chorych na cukrzycę?

Jatrogenna hipoglikemia występuje częściej u chorych z głębokim endogennym niedoborem insuliny, a więc w cukrzycy typu 1 oraz zaawansowanej cukrzycy typu 2, a częstość jej występowania zwiększa się wraz z czasem trwania cukrzycy.²³ Jest ona wywoływana przez pochodne sulfonylomocznika, glinidy oraz insulinę i występuje mniej więcej dwa do trzech razy częściej w cukrzycy typu 1 niż typu 2.^{23,24} Incydenty ciężkiej hipoglikemii u chorych na cukrzycę typu 1 występują z częstością od 115²⁴ do 320²³ razy na 100 pacjentolat, natomiast u chorych na cukrzycę typu 2 ciężka hipoglikemia występuje z częstością od 35²⁴ do 70²³ na 100 pacjentolat. Ponieważ jednak cukrzyca typu 2 występuje znacznie częściej niż cukrzyca typu 1, większość incydentów hipoglikemii, w tym również ciężkiej, występuje u chorych na cukrzycę typu 2.²⁵

Nie ulega wątpliwości, że hipoglikemia może doprowadzić do zgonu.²⁶ Oprócz opisów przypadków zgonów z powodu hipoglikemii chorych na cukrzycę typu 1 i 2 można też przytoczyć cztery niedawne doniesienia na temat śmiertelności w grupach chorych, z których wynika, że hipoglikemia odpowiadała odpowiednio za 4,²⁷ 6,²⁸ 7²⁹ oraz 10%³⁰ zgonów chorych na cukrzycę typu 1. Opisano związek czasowy między skrajnie małym stężeniem glukozy zmierzonym za pomocą czujnika podskórnego a zgonem chorego na cukrzycę typu 1, który nosił urządzenie CGM i został znaleziony martwy w łóżku.³¹ Mimo że głęboka i długotrwała hipoglikemia może być przyczyną śmierci mózgu, większość incydentów śmiertelnej hipoglikemii wynika z innych mechanizmów, takich jak komorowe zaburzenia rytmu serca.²⁶ W dalszych częściach artykułu rozważymy wpływ hipoglikemii na rozwój nieświadomości tego stanu, a także wpływ jatrogennej hipoglikemii na wyniki leczenia w różnych grupach chorych.

NIEŚWIADOMOŚĆ HIPOGLIKEMII I NIEWYDOLNOŚĆ UKŁADU AUTONOMICZNEGO ZWIĄZANA Z HIPOGLIKEMIA

Ostra hipoglikemia u chorych na cukrzycę może prowadzić do splątania, utraty świadomości, drgawek, a nawet zgonu, ale wydaje się, że sposób, w jaki dany chory reaguje na spadek stężenia glukozy, zależy od tego, jak często występuje u niego hipoglikemia. Wykazano, że nawracająca hipoglikemia powoduje obniżenie progu stężenia glukozy, który uruchamia przeciwstawną odpowiedź regulacyjną niezbędną do przywrócenia prawidłowej glikemii podczas następnego epizodu hipoglikemii.¹⁰⁻¹² W rezultacie chorzy z często występującą hipoglikemią nie doświadczają objawów wynikających z odpowiedzi adrenergicznej na spadek stężenia glukozy dopóty, dopóki stężenie glukozy nie spada do coraz mniejszych wartości. U niektórych osób glikemia wyzwalająca objawy staje się wtedy mniejsza od stężenia glukozy wiążącego się już z neuroglikopenią. Pierwszym objawem hipoglikemii u tych chorych jest splątanie i często muszą oni polegać na pomocy innych osób, które rozpoznają hipoglikemię i zastosują odpowiednie leczenie. Mówi się, że u takich osób rozwinęła się nieświadomość hipoglikemii. Nieprawidłowa kontregulacja stężenia glukozy (skutek utraty mechanizmu polegającego na zmniejszeniu

szeniu wytwarzania insuliny i wzroście uwalniania glukagonu w połączeniu z ograniczeniem wzrostu wydzielania adrenaliny) oraz nieświadomość hipoglikemii (skutek osłabienia wzrostu aktywności współczulno-nadnerczowej) są elementami składowymi występującej u chorych na cukrzycę niewydolności układu autonomicznego związanej z hipoglikemią (hypoglycemia-associated autonomic failure, HAAF). HAAF jest postacią czynnościowej niewydolności współczulno-nadnerczowej, której przyczyną jest najczęściej niedawna jatrogenna hipoglikemia.²⁵ Ten stan jest przynajmniej częściowo odwracalny przez skrupulatne unikanie hipoglikemii.^{32,34} Wykazano też, że nawracająca jatrogenna hipoglikemia podtrzymuje HAAF.^{33,34} Wystąpienie HAAF wiąże się z 25-krotnym³⁵ lub jeszcze większym³⁶ wzrostem ryzyka ciężkiej hipoglikemii podczas intensywnego leczenia hipoglikemizującego. Ważne, aby odróżnić HAAF od klasycznej neuropatii autonomicznej, która może być jedną z postaci neuropatii cukrzycowej. Upośledzenie aktywacji współczulno-nadnerczowej ograniczone jest do odpowiedzi na hipoglikemię, natomiast wydaje się, że nie następuje zmiana aktywności układu autonomicznego w innych narządach, takich jak serce, przewód pokarmowy i pęcherz moczowy.

Z perspektywy klinicznej HAAF można postrzegać zarówno jako prawidłową (pożądaną), jak i nieprawidłową adaptację. Z jednej strony chorzy na cukrzycę typu 1 z nieświadomością hipoglikemii uzyskują lepsze wyniki w testach funkcji poznawczych podczas hipoglikemii niż chorzy prawidłowo reagujący na hipoglikemię.³⁷ Wydaje się ponadto, że czas potrzebny do powrotu pełnej sprawności poznawczej po przywróceniu normoglikemii jest krótszy u chorych z nieświadomością hipoglikemii.³⁷ Występująca w HAAF habituacja odpowiedzi współczulno-nadnerczowej na nawracający stres hipoglikemiczny u ludzi³⁸ może być analogiczna do zjawiska habituacji odpowiedzi podwzgorzowo-przysadkowo-nadnerczowej na nawracający stres ograniczenia możliwości ruchu u szczurów.³⁹ U szczurów, u których wielokrotnie wywoływano umiarkowaną hipoglikemię, obserwowano następną ograniczenie śmierci komórek mózgu⁴⁰ oraz mniejszą umieralność⁴¹ podczas epizodu znacznej hipoglikemii lub po nim niż u zwierząt, u których wcześniej nie wywoływano wielokrotnej hipoglikemii.

Z drugiej strony HAAF jest niewątpliwie nieprawidłową adaptacją, ponieważ zaburzenia kontrregulacji stężenia glukozy i nieświadomość hipoglikemii znacznie zwiększają ryzyko ciężkiej hipoglikemii oraz związanej z nią chorobowości i potencjalnej śmiertelności.²⁶ Szczególnie małe stężenie glukozy w osoczu może wyzwać silną, potencjalnie śmiertelną, aktywację współczulno-nadnerczową. Zagrożające życiu epizody hipoglikemii nie muszą być częste, aby miały katastrofalne następstwa.

WPLYW HIPOGLIKEMII NA DZIECI CHORE NA CUKRZYCĘ

Hipoglikemia jest częstym problemem u dzieci chorych na cukrzycę typu 1 ze względu na problemy związane z dawkowaniem insuliny, zmiennością diety, nieregularną aktywnością oraz ograniczoną zdolnością małych dzieci do wykrywania hipoglikemii. Niemowlęta, małe dzieci, a nawet nastolatki typowo odżywiają się nieregularnie – nie zjadają przewidzianej ilości pokarmu podczas posiłku lub odwrotnie, w nieprzewidywalny sposób spożywają przekąski między

posiłkami, a ponadto pozostają przez długi czas bez posiłku w porze nocnej, co zwiększa ryzyko hipoglikemii. Ustalenie właściwej posiłkowej dawki insuliny jest więc często trudne. Bardzo małe zapotrzebowanie na insulinę podstawową i posiłkową nierzadko wymaga stosowania bardzo powolnego podawania insuliny za pomocą pompy czy zwiększania dawek we wstrzyknięciach o pół jednostki. Leczenie rzadko wymaga stosowania rozcieńczonej insuliny, np. w stężeniu 10 jednostek w mililitrze. Niemowlęta i małe dzieci mogą nie rozpoznawać objawów hipoglikemii, a także nie są w stanie skutecznie komunikować odczuwanego zagrożenia. Opiekunowie muszą być szczególnie świadomi tego, że zmiany zachowania, takie jak irytacja i utrata panowania nad sobą, mogą być objawem hipoglikemii.

Dojrzewanie płciowe wiąże się z insulinoopornością, a jednocześnie prawidłowe zjawiska rozwojowe związane z dorastaniem mogą prowadzić do niezwracania uwagi na cukrzycę i wzrostu ryzyka hipoglikemii. W miarę wzrastania dzieci często wykazują dużą zmienność aktywności w ciągu dnia, co naraża je na wystąpienie hipoglikemii. Minimalizacja wpływu hipoglikemii na dzieci chore na cukrzycę wymaga edukacji i zaangażowania rodziców, dzieci oraz innych opiekunów w proces leczenia choroby.^{42,43}

Najmłodszy chorzy są też najbardziej narażeni na niekorzystne skutki hipoglikemii. Trwający proces dojrzewania ośrodkowego układu nerwowego naraża te dzieci na większe ryzyko deficytów poznawczych w następstwie hipoglikemii.⁴⁴ W niedawno przeprowadzonych badaniach oceniono wpływ hipoglikemii na funkcje poznawcze i strukturę mózgu u dzieci i stwierdzono, że jej następstwa wydają się groźniejsze u tych, u których wystąpiła ona przed ukończeniem 5 roku życia, niż u tych, u których wystąpiła później. Odległy wpływ hipoglikemii na funkcje poznawcze przed osiągnięciem 5 roku życia jest nieznan.

WPLYW HIPOGLIKEMII NA DOROSŁYCH CHORYCH NA CUKRZYCĘ TYPU 1

Przełomowe dane na temat wpływu hipoglikemii na dorosłych chorych na cukrzycę typu 1 pochodzą z Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) oraz dalszej obserwacji uczestników tego badania, w ramach której systematycznie oceniano funkcje poznawcze. W tej kohorcie wyniki uzyskane we wszechstronnych testach neuropoznawczych po 18 latach obserwacji były takie same u uczestników z ciężką hipoglikemią i bez ciężkiej hipoglikemii w wywiadzie.²⁸ Mimo takich uspokajających wyników niedawne badanie, w którym posłużono się zaawansowanymi technikami obrazowania, wykazało, że dorośli chorzy na cukrzycę typu 1 w stanie hipoglikemii wykorzystują większą objętość mózgu do wykonania zadania angażującego pamięć roboczą.⁴⁵ Te wyniki pozwalają sądzić, że dorośli chorzy na cukrzycę typu 1 muszą angażować więcej obszarów mózgu w celu zachowania funkcji poznawczych podczas hipoglikemii. Potrzebna jest większa liczba badań, aby wyjaśnić istotność tych obserwacji w odniesieniu do długoterminowego wpływu na zdolności poznawcze dorosłych chorych na cukrzycę typu 1.

WPLYW HIPOGLIKEMII NA CHORYCH NA CUKRZYCĘ TYPU 2

Coraz więcej danych wskazuje, że chorzy na cukrzycę typu 2 mogą być szczególnie podatni na niepożądane zdarzenia

związane z hipoglikemią. W ciągu ostatniej dekady w trzech dużych próbach klinicznych oceniono wpływ leczenia hipoglikemizującego na incydenty sercowo-naczyniowe u chorych na cukrzycę typu 2. Były to badania Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD)), Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Damicron MR Controlled Evaluation (ADVANCE) oraz Veterans Affairs Diabetes Trial (VADT). W sumie 24 000 pacjentów z grupy dużego ryzyka sercowo-naczyniowego zostało losowo przypisanych do intensywnej kontroli glikemii lub standardowego leczenia.^{3,5} W każdym z tych badań wśród pacjentów randomizowanych do grupy intensywnego leczenia wystąpiło więcej incydentów hipoglikemii niż wśród włączonych do grupy standardowego leczenia. W badaniu ACCORD wśród chorych randomizowanych do grupy intensywnego leczenia stwierdzono również wzrost umieralności o 20% i z tego powodu to badanie przedwcześnie przerwano w części dotyczącej kontroli glikemii. Zależności między randomizacją do intensywnej kontroli glikemii a umieralnością nie zaobserwowano w badaniach ADVANCE ani VADT, chociaż to ostatnie nie miało wystarczającej mocy statystycznej do oceny tej zależności. Zaproponowano szereg wyjaśnień dotyczących wyników badania ACCORD, w tym wpływ przypadku, większy przyrost masy ciała oraz działanie poszczególnych leków, ale być może najbardziej przekonującym kandydatem do roli czynnika sprawczego była hipoglikemia, której częstość w grupie intensywnego leczenia w badaniu ACCORD była trzykrotnie większa.⁴

W opinii komitetu weryfikującego w zaślepieniu sposób punkty końcowe, któremu wyznaczono zadanie oceny umieralności w badaniu ACCORD, hipoglikemia odegrała decydującą rolę tylko w jednym zgonie, prawdopodobną w trzech zgonach oraz możliwą w 38 zgonach,⁴⁶ co oznacza rolę w mniej niż 10% zgonów odnotowanych w badanej populacji w trakcie prowadzenia interwencji wpływającej na glikemię. Autorzy badania wyrazili więc pogląd, że hipoglikemia w momencie zgonu prawdopodobnie nie była odpowiedzialna za wzrost umieralności w grupie intensywnego leczenia w badaniu ACCORD. Ponieważ u żadnego z uczestników badania ACCORD nie zmierzono glikemii w momencie zgonu, być może tej kwestii nie uda się nigdy ostatecznie wyjaśnić. Potencjalne letalne mechanizmy, które mogłyby zostać zainicjowane przez hipoglikemię, mogły również prowadzić do zgonów stanowiących pośrednie następstwo incydentu hipoglikemii, co zwiększa trudność wykazania zależności przyczynowo-skutkowej.

We wszystkich trzech próbach klinicznych jednoznacznie wykazano, że wystąpienie incydentu ciężkiej hipoglikemii było związane ze zwiększonym ryzykiem zgonu w trakcie dalszej obserwacji. W badaniu ACCORD wśród chorych, u których wystąpił co najmniej jeden incydent ciężkiej hipoglikemii, w obu grupach leczenia częstość zgonów była większa niż wśród pacjentów bez ciężkiej hipoglikemii (iloraz zagrożeń 1,41; 95% przedział ufności [PU] 1,03-1,93).⁴⁶ Jedna trzecia wszystkich zgonów wynikała z chorób układu krążenia, a hipoglikemia wiązała się z większą umieralnością z przyczyn sercowo-naczyniowych. W badaniu VADT niedawny incydent ciężkiej hipoglikemii był najsilniejszym niezależnym wskaźnikiem predykcyjnym zgonu w ciągu 90 dni.³ Podobną obserwację poczyniono w badaniu

ADVANCE, w którym hipoglikemia występowała rzadko.⁴⁷ Rzecz jasna, na podstawie analiz *post hoc* nie można jednoznacznie wykazać zależności przyczynowo-skutkowej. Jest również możliwe, że obserwowany związek między hipoglikemią a zgonami jest jedynie wskaźnikiem podatności na zgon z dowolnego powodu.

Oceniano również zależność między hipoglikemią a funkcjami poznawczymi u chorych na cukrzycę typu 2. W dużym badaniu populacyjnym epizody hipoglikemii wymagające hospitalizacji lub wizyty na oddziale pomocy doraźnej w latach 1980-2002 wiązały się z około dwukrotnym wzrostem zapadalności na otępienie po 2003 roku.⁶ Ponieważ jednak w badanej populacji przed rokiem 2003 nie wykonywano szczegółowych testów funkcji poznawczych, istnieje również możliwość, że u osób, u których stwierdzono otępienie, niewielkie zaburzenia poznawcze występowały w rzeczywistości jeszcze przed wystąpieniem epizodu(ów) ciężkiej hipoglikemii. Za tym, iż niewielkie zaburzenia poznawcze mogłyby zwiększać ryzyko wystąpienia ciężkiej hipoglikemii, przemawiają analizy danych z badania ACCORD.⁴⁸ W badaniu ACCORD MIND (Memory IN Diabetes), w którym oceniano prospektywnie funkcje poznawcze, nie stwierdzono różnicy w szybkości ich pogarszania się w czasie między osobami randomizowanymi do intensywnego lub standardowego leczenia hipoglikemizującego, mimo że w pierwszej z tych grup hipoglikemia występowała trzykrotnie częściej.⁴⁹ Wyjaśnienie tej kwestii wymaga dalszych badań, ponieważ dostępne dane są nieco sprzeczne.

WPLYW HIPOGLIKEMII NA OSOBY W PODESZŁYM WIEKU

Chorzy w starszych grupach wiekowych są szczególnie podatni na hipoglikemię. Badania epidemiologiczne wskazują, że hipoglikemia jest najczęstszym powikłaniem metabolicznym występującym u osób w podeszłym wieku w Stanach Zjednoczonych.⁵⁰ Mimo że ciężka hipoglikemia jest częsta wśród starszych osób chorych zarówno na cukrzycę typu 1, jak i typu 2, chorzy na cukrzycę typu 2 na ogół przebywają dłużej w szpitalu i generują większe koszty leczenia. Jak wykazano w badaniu przeprowadzonym wśród chorych objętych programem Medicare w stanie Tennessee, najistotniejszymi wskaźnikami predykcyjnymi hipoglikemii są zaawansowany wiek, niedawna hospitalizacja oraz jednoczesne przyjmowanie wielu leków.⁵¹ Następujące z wiekiem pogorszenie czynności nerek i zmniejszenie aktywności enzymów wątrobowych może interferować z metabolizmem pochodnych sulfonilomocznika i insuliny i nasilać hipoglikemizujące działanie tych leków. Podatność na ciężką hipoglikemię może być częściowo związana z następującym z wiekiem stopniowym pogarszaniem się czynności receptorów β -adrenergicznych.⁵² U chorych na cukrzycę w podeszłym wieku opisywano również zależne od wieku upośledzenie kontregulacyjnych odpowiedzi hormonalnych, zwłaszcza dotyczących glukagonu i hormonu wzrostu.⁵³ Częściej występują też w tej grupie objawy neuroglikopenii.⁵⁴ W przypadku długiego trwania cukrzycy typu 2, częstego u chorych w podeszłym wieku, niemal nie występuje już odpowiedź glukagonu na hipoglikemię.⁵⁵ Intensyfikacja kontroli glikemii u chorych w podeszłym wieku wiąże się ze zmniejszeniem progowych wartości stężenia glukozy w osoczu powodujących uwolnienie adrenaliny i pojawienie

się objawów hipoglikemii.⁵⁶ W rezultacie zmiany stopnia kontroli glikemii u osób w podeszłym wieku istotnie wpływają na ryzyko wystąpienia hipoglikemii.

U starszych chorych na cukrzycę występuje nieproporcjonalnie więcej powikłań klinicznych i chorób współistniejących, które hipoglikemia może nasilać, a niekiedy przyczyniają się one też do występowania epizodów hipoglikemii. Starsi chorzy na cukrzycę są znacznie bardziej narażeni na wystąpienie zespołu geriatrycznego, który obejmuje upadki, nietrzymanie moczu, podatność na urazy, upośledzenie funkcji poznawczych oraz objawy depresji.⁵⁷ Zaburzenia poznawcze i wykonawcze związane z zespołem geriatrycznym wpływają na zdolność chorego do właściwego wykonywania zadań związanych z samodzielnym leczeniem oraz przestrzegania zaleconego schematu leczenia.⁵⁸

W celu zminimalizowania ryzyka hipoglikemii u osób w podeszłym wieku niezwykle ważna jest dokładna edukacja dotycząca objawów oraz leczenia hipoglikemii, a także systematyczne powtarzanie działań edukacyjnych, ponieważ wiadomo, że wiedza osób starszych na ten temat może być niepełna.⁵⁹ Duże znaczenie ma również ocenianie stanu czynnościowego osób w podeszłym wieku w ramach ich ogólnej oceny klinicznej, aby właściwie dobrać indywidualne cele leczenia w zakresie kontroli glikemii. Należy unikać arbitralnych nomogramów doraźnego dawkowania krótko działającej insuliny, które są zbyt często stosowane w ośrodkach długoterminowej opieki,⁶⁰ a glibenklamid powinien zostać zastąpiony krócej działającymi lekami zwiększającymi uwalnianie insuliny lub lekami niewywołującymi hipoglikemii. Insulina dawkowana doraźnie według nomogramu oraz glibenklamid znalazły się w opublikowanej w 2012 roku najnowszej wersji listy Beersa wśród leków stosowanych długotrwale, których należy unikać u osób w podeszłym wieku.⁶¹ Złożone schematy postępowania wymagające częstego podejmowania decyzji powinny zostać uproszczone, zwłaszcza u chorych z ograniczoną sprawnością funkcjonalną. Ponadto opiekunowie i personel ośrodków długoterminowej opieki powinni być edukowani w zakresie przyczyn hipoglikemii, związanych z nią zagrożeń, a także właściwego nadzoru oraz jej leczenia.

WPŁYW HIPOGLIKEMII NA HOSPITALIZOWANYCH CHORYCH

Prawdopodobieństwo hospitalizacji wśród chorych na cukrzycę jest trzy razy większe niż wśród osób bez cukrzycy, a w przybliżeniu u 25% hospitalizowanych (w tym również osób bez wcześniej rozpoznanej cukrzycy) występuje hiperglikemia.⁶²⁻⁶⁵ Hiperglikemia u hospitalizowanych chorych wiąże się z wydłużeniem pobytu w szpitalu oraz wieloma niepomyślnymi wynikami leczenia, w tym zgonami.^{64,66-68} Zrozumiałe dążenie do minimalizacji skutków hiperglikemii u hospitalizowanych chorych, w połączeniu z wykazaniem, iż intensywna kontrola glikemii powodowała poprawę wyników leczenia na chirurgicznych oddziałach intensywnej opieki,⁶⁹ doprowadziło do powszechnego wprowadzenia agresywnych schematów leczenia hiperglikemii u chorych leczonych na oddziałach intensywnej opieki. Późniejsze badania wykazały jednak, że takie agresywne zmniejszanie glikemii na oddziałach intensywnej opieki nie zawsze przynosi korzyści, natomiast znacznie zwiększa ryzyko ciężkiej hipoglikemii i może wiązać się ze zwiększeniem umieralności.⁷⁰⁻⁷⁴

Rzeczywista częstość występowania hipoglikemii wśród hospitalizowanych chorych na cukrzycę nie jest dokładnie znana. W retrospektywnym badaniu obejmującym 31 970 chorych przyjętych na oddziały ogólne akademickiego ośrodka medycznego w 2007 roku, co najmniej jeden epizod hipoglikemii (≤ 70 mg/dl) odnotowano łącznie u 3349 (10,5%).⁷⁵ W innym przeglądzie, obejmującym 5365 chorych przyjętych na oddział intensywnej opieki, co najmniej jeden epizod ciężkiej hipoglikemii (< 40 mg/dl) wystąpił u 102 (1,9%).⁷⁶ Czynniki ryzyka hipoglikemii podczas hospitalizacji obejmują starszy wiek, choroby współistniejące, cukrzycę, większą liczbę stosowanych leków przeciwcukrzycowych, ścisłą kontrolę glikemii, wstrząs septyczny, niewydolność nerek, wentylację mechaniczną oraz ciężkość choroby.^{75,76} Jeżeli chodzi o następstwa hipoglikemii, to retrospektywna analiza 4368 hospitalizacji 2582 chorych na cukrzycę przyjętych na oddział ogólny wykazała, że ciężka hipoglikemia (≤ 50 mg/dl) wiązała się z wydłużeniem pobytu w szpitalu oraz większym prawdopodobieństwem zgonu zarówno w czasie pobytu w szpitalu, jak i w ciągu roku od wypisu ze szpitala.⁷⁷

WPŁYW HIPOGLIKEMII PODCZAS CIĄŻY

Utrzymywanie kontroli stężenia glukozy we krwi podczas ciąży na poziomie jak najbliższym glikemii u zdrowych ciężarnych jest ważne ze względu na zminimalizowanie wpływu hiperglikemii na matkę i płód.⁷⁸ Dotyczy to zarówno kobiet chorych na cukrzycę typu 1 lub 2 przed ciążą, jak i kobiet z cukrzycą ciążową. Prawidłowe stężenie glukozy we krwi podczas ciąży jest o 20% mniejsze niż u nieciężarnych,⁷⁹ co utrudnia zdefiniowanie i wykrywanie hipoglikemii. U kobiet chorych na cukrzycę typu 1 ciężka hipoglikemia występuje w pierwszym trymestrze 3-5 razy częściej, a w trzecim trymestrze rzadziej niż w ciągu roku poprzedzającego ciążę.⁸⁰ Czynniki ryzyka ciężkiej hipoglikemii podczas ciąży obejmują ciężką hipoglikemię w ciągu poprzedzającego roku w wywiadzie, zmniejszoną świadomość hipoglikemii, długi czas trwania cukrzycy, małe wartości hemoglobiny A_{1c} (HbA_{1c}) we wczesnej ciąży, zmienne stężenie glukozy w osoczu, a także stosowanie dużych uzupełniających dawek insuliny między posiłkami. Co zaskakujące, nudności i wymioty podczas ciąży nie powodowały istotnego wzrostu ryzyka. Kiedy porównuje się ciężarne i nieciężarne za pomocą ciągłego monitorowania stężenia glukozy, niewielka hipoglikemia (zdefiniowana przez autorów jako stężenie glukozy we krwi < 60 mg/dl) częściej występuje wśród wszystkich ciężarnych niezależnie od tego, czy chorują na cukrzycę przed ciążą lub ciążową, czy też nie.⁸¹ Hipoglikemia zasadniczo nie stwarza zagrożenia dla płodu, chyba że podczas takiego epizodu matka dozna urazu. U kobiet z wcześniej występującą cukrzycą zapotrzebowanie na insulinę zwiększa się stopniowo przez całą ciążę, a następnie zmniejsza gwałtownie w momencie urodzenia łożyska, co wymaga nagłego zmniejszenia dawki insuliny w celu uniknięcia hipoglikemii po porodzie. Karmienie piersią również może być czynnikiem ryzyka hipoglikemii u kobiet chorych na cukrzycę leczonych insuliną.⁸²

WPŁYW HIPOGLIKEMII NA JAKOŚĆ ŻYCIA I CODZIENNĄ AKTYWNOŚĆ

Hipoglikemia oraz obawy przed nią istotnie wpływają na wskaźniki jakości życia chorych na cukrzycę typu 1 i 2.⁸³

Na samopoczucie chorego w ciągu następnego dnia może istotnie wpływać nocna hipoglikemia ze względu na ilość i jakość snu.⁸⁵ Stwierdzono, że u chorych z nawracającą hipoglikemią występują przewlekłe zaburzenia nastroju, w tym depresja i lęk,^{85,86} chociaż trudno wykazać zależność przyczynowo-skutkową między hipoglikemią a zmianami nastroju. W następstwie hipoglikemii u chorych na cukrzycę mogą ucierpieć również relacje interpersonalne. Dokładnie zebrane wywiady w małej grupie poza tym zdrowych młodych dorosłych chorych na cukrzycę typu 1 ujawniły występowanie konfliktów interpersonalnych, w tym obaw o zależność od innych osób i utratę kontroli. Dorośli ci podawali również trudności w rozmowach na tematy związane z hipoglikemią z innymi osobami ważnymi w ich życiu.⁸⁷ Te trudności mogą przenosić się również na życie zawodowe chorych, ponieważ hipoglikemię powiązano ze zmniejszeniem produktywności.⁸⁸ Hipoglikemia wpływa również na zdolność prowadzenia samochodu^{89,91} i w wielu okęgach wymaga się udokumentowania niewystępowania ciężkiej hipoglikemii przed wydaniem prawa prowadzenia pojazdów mechanicznych chorym na cukrzycę.⁹² Nie stwierdzono jednak, aby zmniejszenie świadomości hipoglikemii wiązało się jednoznacznie ze wzrostem ryzyka wypadków samochodowych.⁹²⁻⁹⁵

Jakie są implikacje hipoglikemii w odniesieniu do celów leczenia chorych na cukrzycę?

Docelowa glikemia ustalona dla danego chorego powinna zależeć od jego wieku, oczekiwanej długości życia, chorób współistniejących, preferencji, a także oceny sposobu, w jaki hipoglikemia może wpływać na jego życie. Takie podejście, kładące nacisk na ukierunkowanie działań na konkretnego chorego, wymaga od klinicysty poświęcenia czasu na opracowanie zindywidualizowanego planu leczenia. U bardzo małych dzieci ryzyko wpływu ciężkiej hipoglikemii na rozwój mózgu może wymagać strategii unikania jej za wszelką cenę. U poza tym zdrowych dorosłych chorych na cukrzycę rozsądnym celem leczenia hipoglikemizującego może być najmniejsza wartość HbA_{1c}, która nie wywołuje ciężkiej hipoglikemii, pozwala na zachowanie świadomości hipoglikemii oraz wiąże się z dopuszczalną liczbą udokumentowanych epizodów objawowej hipoglikemii. U chorych na cukrzycę typu 1, którzy dążą do minimalizacji ryzyka wystąpienia mikronaczyniowych powikłań choroby, dostępne sposoby leczenia mogą wykluczać opracowanie takiej strategii postępowania, która pozwoliłaby na całkowite uniknięcie hipoglikemii. Cele leczenia hipoglikemizującego mogą być jednak bardziej liberalne u chorujących od dawna na cukrzycę typu 1 z zaawansowanymi powikłaniami, a także bez powikłań, ale z ograniczoną oczekiwaną długością życia z powodu innego procesu chorobowego. U takich chorych celem leczenia hipoglikemizującego może być uzyskanie stężenia glukozy we krwi zapobiegającego objawom hiperglikemii.

U chorych na cukrzycę typu 2 ryzyko hipoglikemii zależy od stosowanych leków.⁹⁶ Wcześniej w przebiegu choroby leczenie u większości chorych polega na zmianach stylu życia i stosowaniu metforminy i żadna z tych metod nie wywołuje hipoglikemii. Dlatego też u wielu chorych na cukrzycę typu 2 o niedawnym początku właściwa jest docelowa war-

tość HbA_{1c} <7%. W miarę postępu choroby najczęściej konieczne staje się dołączenie leków zwiększających ryzyko hipoglikemii. To, w połączeniu z występowaniem powikłań lub chorób współistniejących, które ograniczają oczekiwaną długość życia, oznacza, że konieczne może być mniej agresywne ustalanie celów leczenia hipoglikemizującego. Chociaż korzyści z uzyskania wartości HbA_{1c} <7% sprawiają, że taki cel leczenia hipoglikemizującego wciąż może być zalecany chorym na cukrzycę typu 2 zagrożonym wystąpieniem powikłań mikronaczyniowych, u których oczekiwana długość życia jest znaczna, mniej agresywne cele leczenia mogą być odpowiednie u osób z rozpoznaną chorobą układu krążenia, istotnymi chorobami współistniejącymi lub ograniczoną oczekiwaną długością życia.

U starszych osób z zaburzeniami chodu i podatnością na urazy upadek podczas epizodu hipoglikemii może być przyczyną urazu o poważnych następstwach dla dalszego funkcjonowania lub nawet życia, dlatego unikanie hipoglikemii u takich chorych ma zasadnicze znaczenie. Pacjenci z zaburzeniami poznawczymi mogą mieć trudności z przestrzeganiem skomplikowanego schematu leczenia mającego na celu uzyskanie małych wartości HbA_{1c}.⁴⁸ Tacy chorzy odniosą korzyści z uproszczenia strategii leczenia w celu maksymalnego zapobiegania hipoglikemii. Co więcej, korzyści z intensywnego leczenia hipoglikemizującego u takich chorych są niejasne.

Jakie strategie postępowania pozwalają zapobiegać hipoglikemii oraz jakie są zalecenia kliniczne odnoszące się do osób nią zagrożonych?

Nawracająca hipoglikemia zwiększa ryzyko ciężkiej hipoglikemii, a także wystąpienia nieświadomości hipoglikemii oraz HAAF. Do skutecznych strategii zmniejszających ryzyko jatrogennej hipoglikemii należą: edukacja chorych, zmiany sposobu odżywiania się i aktywności fizycznej, modyfikacje farmakoterapii, uważne monitorowanie stężenia glukozy przez chorego, a także skrupulatny nadzór ze strony lekarza.

EDUKACJA CHORYCH

Przeprowadzono niewiele badań naukowych na temat wpływu edukacji dotyczącej aktywnego udziału chorych w leczeniu na częstość występowania lub zapobieganie hipoglikemii. Dysponujemy jednak jednoznacznymi dowodami, że edukacja diabetologiczna poprawia wyniki leczenia.⁹⁷⁻⁹⁹ W ramach planu edukacyjnego należy zadbać, aby chory na cukrzycę oraz osoby z nim mieszkające potrafiły rozpoznać objawy hipoglikemii oraz zastosować właściwe leczenie epizodu hipoglikemii za pomocą doustnie podawanych węglowodanów bądź glukagonu. Kwestia hipoglikemii, w tym jej czynników ryzyka oraz leczenia, powinna być rutynowo omawiana z chorymi leczonymi insuliną, pochodnymi sulfonylomocznika lub glinidami, zwłaszcza w przypadku nawracającej hipoglikemii lub zmniejszonej świadomości hipoglikemii w wywiadzie. Chorzy muszą również rozumieć, jak działają przyjmowane przez nich leki, ponieważ pozwoli im to zminimalizować ryzyko hipoglikemii. Należy zadbać, aby chorzy poznawali typową farmakokinetykę tych leków. Kiedy ocenia się relację chorego na temat wystąpienia hi-

poglikemii, należy podczas rozmowy zastosować podejście naprowadzające chorego na właściwą identyfikację czynników wywołujących epizody hipoglikemii. Taki heurystyczny przegląd prawdopodobnych czynników (pominięty lub nieodpowiedni posiłek, nietypowy wysiłek fizyczny, spożycie alkoholu, błąd w dawkowaniu insuliny itd.) występujących w okresie poprzedzającym wystąpienie incydentu może pogłębić rozumienie przez chorego czynników behawioralnych sprzyjających hipoglikemii.

Uzyskano przekonujące dowody, że formalne programy szkolenia, podczas których uczy się chorych „fizjologicznej” substytucji insuliny przez podawanie dawki podstawowej oraz dawek posiłkowych/korekcyjnych, mogą zmniejszać ryzyko ciężkiej hipoglikemii. Po zastosowaniu programów insulinoterapii w połączeniu ze szkoleniem dotyczącym tych kwestii, które opracowali Mühlhauser i Berger,¹⁰⁰ donoszono o poprawie kontroli glikemii podobnej do wyników uzyskanych w badaniu DCCT, ale okupionej mniejszym kosztem, jeżeli chodzi o wzrost częstości występowania ciężkiej hipoglikemii.^{101,102} Te programy zostały skutecznie zastosowane też w innych warunkach^{103,104} i wtedy również uzyskano podobne zmniejszenie ryzyka hipoglikemii.¹⁰⁵ Chorzy z częstą hipoglikemią mogą także odnosić korzyści z włączenia do programu szkolenia na temat świadomości stężenia glukozy we krwi. W ramach takiego programu szkoli się chorych i członków ich rodzin w umiejętności rozpoznawania subtelnych sygnałów i wczesnych wskaźników neuroglikopenicznych rozwijającej się hipoglikemii oraz reagowania na nie, zanim wystąpi hipoglikemia będąca przyczyną poważniejszych zaburzeń.^{106,107}

INTERWENCJA ŻYWIENIOWA

Chorzy na cukrzycę muszą wiedzieć, które produkty żywnościowe zawierają węglowodany, a także rozumieć, w jaki sposób węglowodany zawarte w pożywieniu wpływają na stężenie glukozy we krwi. W celu unikania hipoglikemii chorych otrzymujących długo działające leki stymulujące wydzielanie insuliny lub leczonych insuliną według stałego schematu dawkowania trzeba zachęcać do spożywania posiłków zgodnie z przewidywalnym planem. Leczeni insuliną dawkowaną bardziej elastycznie muszą wiedzieć, że posiłkowe wstrzyknięcia insuliny należy dopasować do pór posiłków. Rozbieżności między spożywaniem posiłków a wstrzyknięciami insuliny prowadzą do dużych wahań stężenia glukozy w osoczu. Chorych przyjmujących dowolne leki wywołujące hipoglikemię należy też instruować, aby zawsze nosili ze sobą węglowodany w celu zwalczania ewentualnej hipoglikemii.

Kwestia tego, co jest najlepszą przekąską do spożycia przed snem w celu zapobiegania nocnej hipoglikemii u chorych na cukrzycę typu 1, była przedmiotem badań, które jednak nie przyniosły jednoznacznych rozstrzygnięć.¹⁰⁸⁻¹¹² Te sprzeczne doniesienia pozwalają sądzić, że spożywanie przekąsek przed snem może wymagać indywidualizacji w ramach wszechstronnej strategii zapobiegania nocnej hipoglikemii (obejmującej zrównoważoną dietę, edukację, optymalizację farmakoterapii oraz poradnictwo dotyczące aktywności fizycznej).

WYSIŁEK FIZYCZNY

Aktywność fizyczna zwiększa zużycie glukozy, co z kolei prowadzi do wzrostu ryzyka hipoglikemii. Czynniki ryzyka

hipoglikemii związanej z wysiłkiem obejmują długi czas trwania wysiłku fizycznego, nietypowo dużą intensywność oraz nieodpowiednią podaż energii w stosunku do chwilowej insulinemii.^{113,114} Zapobieganie lub minimalizacja ryzyka powysiłkowej hipoglikemii są możliwe, jeżeli dokładnie monitoruje się stężenie glukozy przed wysiłkiem oraz w jego trakcie, a także podejmuje odpowiednie działania wyprzedzające. Jeżeli pomiary glikemii wskazują na zmniejszające się stężenie glukozy, przed wysiłkiem należy spożyć przekąskę. Chorzy na cukrzycę powinni nosić ze sobą łatwo wchłaniające się węglowodany, kiedy podejmują wysiłek fizyczny, wliczając w to sporadyczne prace w domu lub ogrodzie. Ze względu na kinetykę insuliny o szybkim i pośrednim czasie działania rozsądne może być empiryczne modyfikowanie dawek w dni planowanego wysiłku fizycznego, zwłaszcza u chorych z dobrze kontrolowaną cukrzycą i hipoglikemią związaną z wysiłkiem fizycznym w wywiadzie.

MODYFIKACJE FARMAKOTERAPII

Epizody hipoglikemii, których nie daje się łatwo wytłumaczyć konwencjonalnymi czynnikami (pominięte lub nieregularne posiłki, nietypowo duże wysiłki fizyczne, spożycie alkoholu itd.), mogą wynikać ze stosowania nadmiernych dawek leków przeciwcukrzycowych. Dokładna analiza wyników oznaczeń stężenia glukozy we krwi może ujawnić występowanie hipoglikemii w określonych porach dnia, co wskazuje na potrzebę modyfikacji obecnie stosowanego schematu leczenia cukrzycy. Takie modyfikacje mogą obejmować zastosowanie szybko działającego analogu insuliny (lispro, aspart, glulizyna) zamiast konwencjonalnej insuliny krótko działającej lub też zastosowanie podstawowej insuliny glarginy lub detemiru zamiast izofanowej w celu zmniejszenia ryzyka hipoglikemii. Ciągły podskórny wlew insuliny zapewnia dużą elastyczność modyfikacji dawkowania i podawania insuliny w celu przeciwdziałania jatrogennej hipoglikemii.¹¹⁵ U chorych na cukrzycę typu 2 doustnymi lekami, które stwarzają największe ryzyko jatrogennej hipoglikemii, są pochodne sulfonilomocznika i w przypadku kłopotliwej hipoglikemii należy rozważyć zastąpienie ich innymi klasami leków doustnych lub nawet analogami peptydu glukagonopodobnego typu 1.⁹⁶ Warto podkreślić, że udana transplantacja całej trzustki lub izolowanych komórek wysp trzustki u chorych na cukrzycę typu 1¹¹⁶⁻¹¹⁸ powoduje znaczną poprawę kontroli glikemii i niemal całkowite zniesienie jatrogennej hipoglikemii.

Rozwijająca się u chorych nieświadomość hipoglikemii jest spowodowana częstymi nawracającymi epizodami hipoglikemii. W celu uniknięcia często występującej hipoglikemii konieczna jest modyfikacja schematu leczenia, która umożliwi skrupulatne jej zapobieganie (tab. 1). W opublikowanych badaniach wymagało to częstego (niemal codziennego) kontaktu klinicysty z chorym, a także modyfikacji wartości energetycznej spożywanych pokarmów oraz schematu leczenia insuliną w zależności od wartości stężenia glukozy we krwi.^{10,119,120} Takie podejście powodowało przywrócenie w ciągu 2 tygodni występowania autonomicznych objawów hipoglikemii, a całkowite ustąpienie nieświadomości hipoglikemii uzyskiwano w ciągu 3 miesięcy. W niektórych, ale nie we wszystkich, doniesieniach stwierdzano, że ponownemu pojawieniu się objawów hipoglikemii towarzyszyła poprawa

wydzielania adrenaliny.^{32,33,120,121} Powrót świadomości hipoglikemii wiązał się z niewielkim zwiększeniem (o blisko 0,5%) wartości HbA_{1c},³³ chociaż inni autorzy donosili, że nie doszło do pogorszenia kontroli glikemii.^{32,43}

MONITOROWANIE STĘŻENIA GLUKOZY

Monitorowanie stężenia glukozy jest niezbędnym elementem postępowania u chorych zagrożonych hipoglikemią. Chorzy leczeni insuliną, pochodnymi sulfonilomocznika lub glinidami powinni sprawdzać stężenie glukozy w każdym przypadku wystąpienia objawów hipoglikemii, aby potwierdzić, że muszą spożyć węglowodany, a także uzyskać informacje, które mogą zostać wykorzystane przez klinicystę do modyfikacji schematu leczenia w celu uniknięcia hipoglikemii w przyszłości. Chorzy leczeni insuliną w postaci dawki podstawowej i bolusów powinni sprawdzać stężenie glukozy przed każdym posiłkiem i uwzględniać tę wartość w obliczeniach dawki szybko działającej insuliny, którą należy przyjąć w danym momencie. Dobieranie dawki insuliny w taki sposób spowoduje prawdopodobnie zmniejszenie ryzyka hipoglikemii.

Najnowsze osiągnięcia technologiczne dostarczyły chorym nowych narzędzi do monitorowania stężenia glukozy. Dzięki wyświetlaniu informacji o kierunku i szybkości zmian glikemii urządzenia do ciągłego monitorowania stężenia glukozy w czasie rzeczywistym dostarczają użytkownikowi pomocnych informacji umożliwiających podejmowanie odpowiednich działań zapobiegających hipoglikemii, np. kiedy należy pomyśleć o spożyciu przekąski lub wstrzymaniu podawania insuliny przez pompę. Dźwiękowe i/lub wibracyjne alarmy generowane przez urządzenia do ciągłego monitorowania stężenia glukozy mogą być szczególnie pomocne w celu unikania ciężkiej hipoglikemii w nocy i przywrócenia jej świadomości. Kiedy alarm informujący o małym stężeniu glukozy we krwi ustawiono na wartość 108 mg/dl, ciągłe monitorowanie stężenia glukozy w czasie rzeczywistym prowadzone przez 4 tygodnie spowodowało przywrócenie odpowiedzi adrenaliny i poprawę objawów adrenergicznych w warunkach kłamry hiperinsulinemiczno-hipoglikemicznej w małej grupie nastolatków chorych na cukrzycę typu 1 nieświadomych hipoglikemii.¹²²

Sztuczna trzustka, czyli połączenie urządzenia do ciągłego monitorowania stężenia glukozy z pompą insulinową wykorzystujące skomplikowane algorytmy predykcyjne, stwarza nadzieję na całkowite wyeliminowanie hipoglikemii. Kilka międzynarodowych grup ekspertów pracuje nad różnymi podejściami do koncepcji sztucznej trzustki. Pierwszym krokiem w tym kierunku jest pompa zawieszająca podawanie insuliny w przypadku małego stężenia glukozy we krwi, która jest dostępna w Europie i oceniana w próbach klinicznych w Stanach Zjednoczonych. To urządzenie przerywa podawanie insuliny na około 2 h od momentu, w którym stężenie glukozy w płynie śródmiąższowym osiągnie uprzednio wyznaczoną wartość progową, co skraca czas hipoglikemii w nocy.¹²³

NADZÓR KLINICZNY

U chorych leczonych insuliną i lekami stymulującymi wydzielanie insuliny klinicyści i instruktorzy muszą oceniać ryzyko hipoglikemii podczas każdej wizyty. Skutecznym sposobem rozpoczęcia takiej oceny może być prośenie

TABELA 1. Strategia przywracania odczuwania hipoglikemii u chorych z niewydolnością układu autonomicznego związaną z hipoglikemią

Monitorowanie i wyznaczanie celów

Należy zachęcać chorych do samodzielnego monitorowania stężenia glukozy we krwi przed posiłkami, przed snem oraz podczas występowania objawów sugerujących hipoglikemię

Należy zachęcać chorych do samodzielnego monitorowania stężenia glukozy we krwi między godziną 2 a 5 nad ranem co najmniej trzy razy w tygodniu

Docelowe przedposiłkowe stężenie glukozy we krwi powinno zostać wyznaczone w przedziale 100-150 mg/dl

Edukacja chorych

Należy edukować chorych w kwestii objawów hipoglikemii oraz roli nawracającej hipoglikemii w rozwoju jej nieświadomości

Należy uspokajać chorych, że nieświadomość hipoglikemii jest odwracalna przez jej unikanie

Należy szkolić chorych w zakresie rozpoznawania wczesnych objawów neuroglikopenii oraz niezwłocznego reagowania na nie

Interwencja żywieniowa

Należy zapewnić odpowiednią podaż kalorii

Należy zalecić spożywanie przekąsek między posiłkami oraz przed snem

Chory powinien mieć stały dostęp do łatwo wchłaniających się węglowodanów

Rozważyć zalecenie spożywania umiarkowanych ilości napojów zawierających ksantynę, jeżeli jest to tolerowane

Poradnictwo dotyczące wysiłków fizycznych

Należy zachęcać chorych do samodzielnego monitorowania stężenia glukozy we krwi przed wysiłkami, w trakcie oraz po ich zakończeniu

Należy zalecać podaż kalorii przed wysiłkiem fizycznym, jeżeli stężenie glukozy we krwi wynosi <140 mg/dl.

Należy zalecać dodatkowe spożycie kalorii w trakcie wysiłku oraz po nim, jeżeli stężenie glukozy we krwi wynosi <140 mg/dl

Modyfikacje farmakoterapii

W celu uzyskania i utrzymania docelowego stężenia glukozy we krwi należy dostosować schemat leczenia insuliną

W celu zmniejszenia ryzyka hipoglikemii między posiłkami należy stosować szybko działające analogi insuliny (lispro, aspart, glulizyna)

W celu zmniejszenia ryzyka nocnej hipoglikemii należy stosować długo działające analogi insuliny (glargina, detemir)

Należy rozważyć zastosowanie pompy do ciągłego podskórnego podawania insuliny, jeżeli to wskazane

Należy rozważyć zastosowanie urządzenia do ciągłego monitorowania stężenia glukozy

Zaadaptowane z poz. piśm. 125

TABELA 2. Kwestionariusz dla chorych dotyczący hipoglikemii

Imię i nazwisko:

Data:

1. Jak często może pani/pan stwierdzić na podstawie występujących u siebie objawów, że ma pani/pan MAŁE stężenie glukozy we krwi?

..... Nigdy Rzadko Czasami Często Zawsze

2. W ciągu typowego tygodnia jak często zdarza się, że stężenie glukozy we krwi zmniejsza się u pani/pana do wartości poniżej 70 mg/dl?

..... razy w tygodniu

3. Kiedy stężenie glukozy we krwi zmniejszy się u pani/pana do wartości poniżej 70 mg/dl, jaki jest zazwyczaj powód takiej sytuacji?

.....

4. Ile razy wystąpił u pani/pana incydent ciężkiej hipoglikemii (kiedy nie mogła pani/nie mógł pan samodzielnie zastosować leczenia hipoglikemii i konieczna była pomoc innej osoby)?

Od czasu ostatniej wizyty: razy

W ciągu ostatniego roku: razy

5. Ile razy wystąpił u pani/pana incydent umiarkowanie nasilonej hipoglikemii (kiedy nie mogła pani/nie mógł pan sprawnie myśleć i właściwie kontrolować swojego ciała, konieczne było przerwanie wykonywanych czynności, ale wciąż była pani/był pan w stanie samodzielnie zastosować leczenie hipoglikemii)?

Od czasu ostatniej wizyty: razy

W ciągu ostatniego roku: razy

6. Jak często nosi pani/pan ze sobą przekąskę lub tabletki (bądź żel) z glukozą, aby w razie potrzeby zastosować w leczeniu hipoglikemii? Proszę zaznaczyć jedną odpowiedź:

Nigdy Rzadko Czasami Często

Prawie zawsze

7. Do jak MAŁEJ wartości musi się u pani/pana zmniejszyć stężenie glukozy we krwi, aby pomyślała pani/pomyślał pan, że musi zastosować leczenie?

Mniej niż mg/dl

8. Co i w jakiej ilości zjada lub wypija pani/pan w celu leczenia małego stężenia glukozy we krwi?

.....

9. Czy zawsze sprawdza pani/pan stężenie glukozy we krwi przed prowadzeniem samochodu? Proszę zaznaczyć jedną odpowiedź:

Tak, zawsze Tak, czasami Nigdy

10. Do jak MAŁEJ wartości musi się u pani/pana zmniejszyć stężenie glukozy we krwi, aby pomyślała pani/pomyślał pan, że nie powinien prowadzić samochodu?

..... mg/dl

11. Ile razy zdarzyło się, że podczas prowadzenia samochodu stężenie glukozy we krwi było u pani/pana mniejsze niż 70 mg/dl?

Od czasu ostatniej wizyty: razy

W ciągu ostatniego roku: razy

12. Jeżeli przyjmuje pani/pan insulinę, to czy ma pani/pan glukagon do wstrzyknięcia w razie nagłej potrzeby?

Tak / Nie

13. Czy małżonek/matżonka, krewny lub inna bliska pani/panu osoba wie, w jaki sposób podaje się glukagon?

Tak / Nie

chorych, aby oczekując na wizytę w poczekalni, wypełniali kwestionariusz przedstawiony w tabeli 2. Analiza wypełnionego kwestionariusza ułatwi klinicyście ocenę, jak często u chorego występuje objawowa i bezobjawowa hipoglikemia, pozwoli upewnić się, że chory wie, jak należy postępować w przypadku hipoglikemii, a także przypomni obu stronom o zagrożeniach związanych z prowadzeniem samochodu w momencie hipoglikemii. Aby mieć pewność, że podczas wizyty zwrócono odpowiednią uwagę na kwestię hipoglikemii, lekarze mogą posługiwać się listą kontrolną dotyczącą tej kwestii (tab. 3).

Podczas każdej wizyty należy również dokładnie ocenić dzienniczek pomiarów glikemii przeprowadzonych przez chorego. Należy odnotowywać datę, przybliżony czas oraz okoliczności towarzyszące niedawnym epizodom hipoglikemii, a także informacje dotyczące świadomości objawów ostrzegających przed hipoglikemią. Wiarygodne dane w wywiadzie wskazujące na osłabienie odpowiedzi układu autonomicznego (drżenie, potliwość, kołatanie serca i głód) podczas hipoglikemii mogą być najpraktyczniejszym sposobem rozpoznawania nieświadomości hipoglikemii. Jeżeli nie ma objawów autonomicznych lub epizody hipoglikemii występują często, w odstępie godzin lub dni, to można sądzić, że u chorego występuje HAAF. Inne wskazówki z wywiadu, na przykład wystąpienie w ciągu ostatniego roku więcej niż jednego epizodu ciężkiej hipoglikemii wymagającego pomocy innych osób, a także informacje od członków rodziny, że coraz częściej obserwują epizody hipoglikemii u chorego, również mogą przemawiać za tym, że rozwinęła się u niego nieświadomość hipoglikemii. Podawane przez chorego osłabienie lub zniesienie percepcji objawów autonomicznych podczas hipoglikemii koreluje silnie z laboratoryjnym potwierdzeniem nieświadomości hipoglikemii.^{33,121,124,125}

Czego wciąż nie wiemy na temat hipoglikemii i jakie badania należy podjąć w celu wypełnienia tych luk?

Od czasu publikacji poprzedniego raportu grupy roboczej ds. hipoglikemii w 2005 roku¹ uzyskaliśmy wiele nowych informacji na temat wpływu hipoglikemii na wyniki leczenia. Hipoglikemia jest jednak wciąż przyczyną znacznej chorobowości, a nawet śmiertelności wśród chorych na cukrzycę. Aby chorzy mogli odnosić korzyści z ograniczenia występowania powikłań mikronaczyniowych, które uzyskuje się po osiągnięciu prawie normoglikemii, potrzebne są dodatkowe badania, które pozwolą zapobiegać występowaniu u takich chorych hipoglikemii i HAAF. Po pierwsze, muszą zostać opracowane nowe metody nadzoru, dzięki którym można będzie w jednolity sposób zgłaszać epizody hipoglikemii, co umożliwi pełną ocenę rezultatów różnych interwencji wykorzystywanych do zapobiegania i leczenia hipoglikemii. Trzeba zwrócić większą uwagę na wyjaśnienie, którzy chorzy są najbardziej zagrożeni hipoglikemią, a także opracowanie nowych strategii edukacyjnych, które skutecznie zmniejszą liczbę epizodów hipoglikemii występujących u chorych z grupy ryzyka. Zarówno dla cukrzycy typu 1, jak i typu 2 muszą zostać opracowane nowe metody leczenia, które nie wywołują hipoglikemii, w tym sztuczna trzustka. Technologie wykorzystywane do monitorowania stężenia glukozy we krwi muszą stać się dokładniej-

sze, bardziej wiarygodne, łatwiejsze w użyciu i tańsze. Trzeba zidentyfikować mechanizmy sprawiąjące, że chorzy nie są w stanie zwiększyć wydzielania glukagonu w odpowiedzi na hipoglikemię, a także odpowiedzialne za rozwój HAAF, aby można było zapewnić, że chorzy będą zawsze odczuwali wczesne objawy ostrzegające przed zagrażającą neuroglikopenią. Wpływ hipoglikemii na krótkoterminowe wyniki leczenia, takie jak śmiertelność, a także długoterminowe, takie jak zaburzenia poznawcze, musi zostać lepiej określony, podobnie jak muszą zostać wyjaśnione mechanizmy leżące u podłoża związków hipoglikemii z tymi wynikami leczenia. Badania naukowe ukierunkowane na te priorytetowe kwestie pozwolą wypełnić luki w obecnej wiedzy na temat hipoglikemii, co ostatecznie doprowadzi do ograniczenia następstw jatrogennej hipoglikemii u chorych na cukrzycę.

Podziękowania

Spotkanie grupy roboczej zostało sfinansowane z grantów edukacyjnych przyznanych American Diabetes Association przez firmy Lilly USA, LLC oraz Novo Nordisk, a także w ramach sponsorowania American Diabetes Association przez firmę Sanofi. Sponsorzy nie mieli żadnego wpływu na opracowanie ani zawartość niniejszego raportu. Nie zgłoszono żadnych innych potencjalnych konfliktów interesów odnoszących się do tego artykułu.

Członkowie grupy roboczej dziękują Stephanie Kutler i Meredith Dyer z The Endocrine Society oraz Sue Kirkman, MD, z American Diabetes Association za wsparcie administracyjne.

Niniejszy raport został przeanalizowany i zaakceptowany przez Professional Practice Committee American Diabetes Association w październiku 2012 roku, a następnie zaakceptowany przez Executive Committee of the Board of Directors w listopadzie 2012 roku, a także przeanalizowany i zaakceptowany przez Clinical Affairs Core Committee The Endocrine Society w październiku 2012 roku, a następnie przez Council w listopadzie 2012 roku.

Niniejszy artykuł został jednocześnie opublikowany w czasopiśmie *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*.

W internecie dostępny jest również zestaw przeźroczy podsumowujących niniejszy artykuł.

©2013 American Diabetes Association oraz The Endocrine Society. Czytelnicy mogą wykorzystywać ten artykuł pod warunkiem, że zostanie on odpowiednio zacytowany, wykorzystany w celach edukacyjnych, a nie zarobkowych, oraz nie będzie modyfikowany. Szczegółowe informacje zamieszczono w internecie pod adresem: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/>.

Copyright 2013 American Diabetes Association. *Diabetes Care*, Vol. 36, No. 5, 2013, p. 1384: Hypoglycemia and diabetes: A report of a Workgroup of the American Diabetes Association and The Endocrine Society. Reprinted with permission from The American Diabetes Association.

Piśmiennictwo

1. American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia. Defining and reporting hypoglycemia in diabetes: a report from the American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia. *Diabetes Care* 2005;28:1245–1249
2. Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB, et al.; Endocrine Society. Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:709–728
3. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al.; VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009;360:129–139

TABELA 3. Lista kontrolna dla klinicysty dotycząca hipoglikemii

Imię i nazwisko:.....
Data:
1. Przeanalizowałem/-am kwestionariusz dla chorego dotyczący hipoglikemii
2. Zapytałem/-am chorego o okoliczności wystąpienia ciężkiej lub umiarkowanej hipoglikemii
3. Omówiłem/-am z chorym strategię unikania hipoglikemii.
4. Dokonałem/-am zmian w leczeniu, jeżeli było to uzasadnione klinicznie
5. Zaleciłem/-am noszenie ze sobą przekąski i/lub tabletek z glukozą, jeżeli było to wskazane, i przekazałem/-am instrukcje dotyczące sposobu wykorzystywania tych środków (należy spożyć 15 g glukozy, odczekać 15 minut, a następnie ponownie oznaczyć stężenie glukozy; powtórzyć w przypadku utrzymywania się hipoglikemii). Jednostronicowa informacja dla chorego dotycząca leczenia hipoglikemii (w języku angielskim) jest dostępna w internecie pod adresem: http://clinical.diabetesjournals.org/content/30/1/38
6. Przepisałem/-am glukagon, jeśli było to wskazane

4. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, et al.; Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2545–2559
5. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al.; ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560–2572
6. Whitmer RA, Karter AJ, Yaffe K, Quesenberry CP, Jr, Selby JV. Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2009; 301:1565–1572
7. Perantie DC, Lim A, Wu J, et al. Effects of prior hypoglycemia and hyperglycemia on cognition in children with type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes* 2008;9: 87–95
8. Perantie DC, Koller JM, Weaver PM, et al. Prospectively determined impact of type 1 diabetes on brain volume during development. *Diabetes* 2011;60:3006–3014
9. Amiel SA, Sherwin RS, Simonson DC, Tamborlane WV. Effect of intensive insulin therapy on glycemic thresholds for counterregulatory hormone release. *Diabetes* 1988;37:901–907
10. Dago-Jack SE, Craft S, Cryer PE. Hypoglycemia-associated autonomic failure in insulin-dependent diabetes mellitus. Recent antecedent hypoglycemia reduces autonomic responses to, symptoms of, and defense against subsequent hypoglycemia. *J Clin Invest* 1993;91:819–828
11. Davis SN, Shavers C, Mosqueda-Garcia R, Costa F. Effects of differing antecedent hypoglycemia on subsequent counterregulation in normal humans. *Diabetes* 1997;46:1328–1335
12. Heller SR, Cryer PE. Reduced neuroendocrine and symptomatic responses to subsequent hypoglycemia after 1 episode of hypoglycemia in nondiabetic humans. *Diabetes* 1991;40:223–226
13. Boyle PJ, Schwartz NS, Shah SD, Clutter WE, Cryer PE. Plasma glucose concentrations at the onset of hypoglycemic symptoms in patients with poorly controlled diabetes and in nondiabetics. *N Engl J Med* 1988;318:1487–1492
14. Cryer PE. Preventing hypoglycaemia: what is the appropriate glucose alert value? *Diabetologia* 2009;52:35–37
15. Cryer P. The prevention and correction of hypoglycemia. In *Handbook of Physiology: Section 7, The Endocrine System, Volume II, The Endocrine Pancreas and Regulation of Metabolism*. Jefferson LS, Cherring AD, Eds. New York, Oxford University Press, 2001, p. 1057–1092
16. Freckmann G, Baumstark A, Jendrike N, et al. System accuracy evaluation of 27 blood glucose monitoring systems according to DIN EN ISO 15197. *Diabetes Technol Ther* 2010;12:221–231
17. Klonoff DC, Buckingham B, Christiansen JS, et al.; Endocrine Society. Continuous glucose monitoring: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:2968–2979
18. Karon BS, Boyd JC, Klee GG. Glucose meter performance criteria for tight glycemic control estimated by simulation modeling. *Clin Chem* 2010;56:1091–1097

19. Clarke WL, Cox D, Gonder-Frederick LA, Carter W, Pohl SL. Evaluating clinical accuracy of systems for self-monitoring of blood glucose. *Diabetes Care* 1987;10: 622–628
20. Parkes JL, Slatin SL, Pardo S, Ginsberg BH. A new consensus error grid to evaluate the clinical significance of inaccuracies in the measurement of blood glucose. *Diabetes Care* 2000;23:1143–1148
21. DexCom Seven Plus Continuous Glucose Monitoring System User's Guide [article online], 2012. Available from http://dexcom.com/sites/dexcom.com/files/seven-plus/docs/SEVEN_Plus_Users_Guide.pdf and http://dexcom.com/sites/dexcom.com/files/LBL-011119_Rev_07_Users_Guide_G4_US.pdf. Accessed 9 April 2012
22. Medtronic Guardian Real-Time Continuous Glucose Monitoring System User Guide [article online], 2012. Available from <http://www.medtronicdiabetes.com/support/download-library/userguides>. Accessed 29 April 2012
23. Heller SR, Choudhary P, Davies C, et al.; UK Hypoglycaemia Study Group. Risk of hypoglycaemia in types 1 and 2 diabetes: effects of treatment modalities and their duration. *Diabetologia* 2007; 50:1140–1147
24. Donnelly LA, Morris AD, Frier BM, et al.; DARTS/MEMO Collaboration. Frequency and predictors of hypoglycaemia in Type 1 and insulin-treated Type 2 diabetes: a population-based study. *Diabet Med* 2005;22:749–755
25. Cryer PE. The barrier of hypoglycemia in diabetes. *Diabetes* 2008;57: 3169–3176
26. Cryer PE. Death during intensive glycemic therapy of diabetes: mechanisms and implications. *Am J Med* 2011;124: 993–996
27. Patterson CC, Dahlquist G, Harjutsalo V, et al. Early mortality in EURODIAB population-based cohorts of type 1 diabetes diagnosed in childhood since 1989. *Diabetologia* 2007;50:2439–2442
28. Jacobson AM, Musen G, Ryan CM, et al.; Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study Research Group. Long-term effect of diabetes and its treatment on cognitive function. *N Engl J Med* 2007;356:1842–1852
29. Feltbower RG, Bodansky HJ, Patterson CC, et al. Acute complications and drug misuse are important causes of death for children and young adults with type 1 diabetes: results from the Yorkshire Register of Diabetes in Children and Young Adults. *Diabetes Care* 2008;31: 922–926
30. Skriverhaug T, Bangstad HJ, Stene LC, Sandvik L, Hanssen KF, Joner G. Longterm mortality in a nationwide cohort of childhood-onset type 1 diabetic patients in Norway. *Diabetologia* 2006;49:298–305
31. Tanenberg RJ, Newton CA, Drake AJ. Confirmation of hypoglycemia in the “dead-in-bed” syndrome, as captured by a retrospective continuous glucose monitoring system. *Endocr Pract* 2010; 16:244–248
32. Cranston I, Lomas J, Maran A, Macdonald I, Amiel SA. Restoration of hypoglycaemia awareness in patients with long-duration insulin-dependent diabetes. *Lancet* 1994; 344:283–287
33. Dagogo-Jack S, Rattarasarn C, Cryer PE. Reversal of hypoglycemia unawareness, but not defective glucose counterregulation, in IDDM. *Diabetes* 1994;43: 1426–1434
34. Fanelli C, Pampanelli S, Epifano L, et al. Long-term recovery from unawareness, deficient counterregulation and lack of cognitive dysfunction during hypoglycaemia, following institution of rational, intensive insulin therapy in IDDM. *Diabetologia* 1994;37:1265–1276
35. White NH, Skor DA, Cryer PE, Levandoski LA, Bier DM, Santiago JV. Identification of type I diabetic patients at increased risk for hypoglycemia during intensive therapy. *N Engl J Med* 1983;308:485–491
36. Bolli GB, De Feo P, De Cosmo S, et al. A reliable and reproducible test for adequate glucose counterregulation in type I diabetes mellitus. *Diabetes* 1984;33: 732–737
37. Zammit NN, Warren RE, Deary IJ, Frier BM. Delayed recovery of cognitive function following hypoglycemia in adults with type 1 diabetes: effect of impaired awareness of hypoglycemia. *Diabetes* 2008;57:732–736
38. Arbelaez AM, Powers WJ, Videen TO, Price JL, Cryer PE. Attenuation of counterregulatory responses to recurrent hypoglycemia by active thalamic inhibition: a mechanism for hypoglycemia-associated autonomic failure. *Diabetes* 2008;57:470–475
39. Jaferi A, Nowak N, Bhatnagar S. Negative feedback functions in chronically stressed rats: role of the posterior paraventricular thalamus. *Physiol Behav* 2003;78:365–373
40. Puente EC, Silverstein J, Bree AJ, et al. Recurrent moderate hypoglycemia ameliorates brain damage and cognitive dysfunction induced by severe hypoglycemia. *Diabetes* 2010;59:1055–1062
41. Reno CM, Tanoli T, Puente EC, et al. Deaths due to severe hypoglycemia are exacerbated by diabetes and ameliorated by hypoglycemic pre-conditioning (Abstract). *Diabetes* 2011;60(Suppl. 1): A81
42. Clarke W, Jones T, Rewers A, Dunger D, Klingensmith GJ. Assessment and management of hypoglycemia in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes* 2009;10(Suppl. 12):134–145
43. Silverstein J, Klingensmith G, Copeland K, et al.; American Diabetes Association. Care of children and adolescents with type 1 diabetes: a statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2005;28:186–212
44. Hannonen R, Tupola S, Ahonen T, Riihonen R. Neurocognitive functioning in children with type-1 diabetes with and without episodes of severe hypoglycaemia. *Dev Med Child Neurol* 2003; 45:262–268
45. Bolo NR, Musen G, Jacobson AM, et al. Brain activation during working memory is altered in patients with type 1 diabetes during hypoglycemia. *Diabetes* 2011;60: 3256–3264
46. 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
47. Zoungas S, Patel A, Chalmers J, et al.; ADVANCE Collaborative Group. Severe hypoglycemia and risks of vascular events and death. *N Engl J Med* 2010; 363:1410–1418
48. Punthakee Z, Miller ME, Launer IJ, et al.; ACCORD Group of Investigators; ACCORD-MIND Investigators. Poor cognitive function and risk of severe hypoglycemia in type 2 diabetes: post hoc epidemiologic analysis of the ACCORD trial. *Diabetes Care* 2012;35: 787–793
49. Launer IJ, Miller ME, Williamson JD, et al.; ACCORD MIND Investigators. Effects of intensive glucose lowering on brain structure and function in people with type 2 diabetes (ACCORD MIND): a randomised open-label substudy. *Lancet Neurol* 2011;10:969–977
50. Bertoni AG, Krop JS, Anderson GF, Brancati FL. Diabetes-related morbidity and mortality in a national sample of U.S. elders. *Diabetes Care* 2002;25:471–475
51. Shorr RI, Ray WA, Daugherty JR, Griffin MR. Incidence and risk factors for serious hypoglycemia in older persons using insulin or sulfonylureas. *Arch Intern Med* 1997;157:1681–1686
52. Heinsimer JA, Lefkowitz RJ. The impact of aging on adrenergic receptor function: clinical and biochemical aspects. *J Am Geriatr Soc* 1985;33:184–188
53. Meneilly GS, Cheung E, Tuokko H. Counterregulatory hormone responses to hypoglycemia in the elderly patient with diabetes. *Diabetes* 1994;43:403–410
54. Sinclair AJ, Paolisso G, Castro M, Bourdel-Marchasson I, Gadsby R, Rodriguez Mañas L; European Diabetes Working Party for Older People. European Diabetes Working Party for Older People 2011 clinical guidelines for type 2 diabetes mellitus. Executive summary. *Diabetes Metab* 2011;37(Suppl. 3):S27–S38
55. Segel SA, Paramore DS, Cryer PE. Hypoglycemia-associated autonomic failure in advanced type 2 diabetes. *Diabetes* 2002;51:724–733
56. Burge MR, Sobhy TA, Qualls CR, Schade DS. Effect of short-term glucose control on glycemic thresholds for epinephrine and hypoglycemic symptoms. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86: 5471–5478
57. Bruce DG, Casey GP, Grange V, et al. Cognitive impairment, physical disability and depressive symptoms in older diabetic patients: the Fremantle Cognition in Diabetes Study. *Diabetes Res Clin Pract* 2003;61:59–67
58. Sinclair AJ, Conroy SP, Bayer AJ. Impact of diabetes on physical function in older people. *Diabetes Care* 2008;31:233–235
59. Strachan MWJ, Deary IJ, Ewing FME, Frier BM. Is type II diabetes associated with an increased risk of cognitive dysfunction? A critical review of published studies. *Diabetes Care* 1997;20:438–445
60. Pandya N, Thompson S, Sambamoorthi U. The prevalence and persistence of sliding scale insulin use among newly admitted elderly nursing home residents with diabetes mellitus. *J Am Med Dir Assoc* 2008;9:663–669
61. American Geriatrics Society 2012 Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2012; 60:616–631
62. American Diabetes Association. Economic costs of diabetes in the U.S. in 2007. *Diabetes Care* 2008;31:596–615
63. Aubert RE, Geiss L, Ballard DJ, Cocanougher B, Herman W. Diabetes-Related Hospitalization and Hospital Utilization. Bethesda, MD, National Institutes of Health, 1995
64. Clement S, Braithwaite SS, Magee MF, et al.; American Diabetes Association Diabetes in Hospitals Writing Committee. Management of diabetes and hyperglycemia in hospitals. *Diabetes Care* 2004;27:553–591
65. Umpierrez GE, Isaacs SD, Bazargan N, You X, Thaler LM, Kitabchi AE. Hypoglycemia: an independent marker of in-hospital mortality in patients with undiagnosed diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:978–982
66. Bucurius J, Gummert JF, Walther T, et al. Impact of diabetes mellitus on cardiac surgery outcome. *Thorac Cardiovasc Surg* 2003;51:11–16
67. Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Pathak P, Gerstein HC. Stress hyperglycemia and prognosis of stroke in nondiabetic and diabetic patients: a systematic overview. *Stroke* 2001;32:2426–2432
68. McCowen KC, Malhotra A, Bistrian BR. Stress-induced hyperglycemia. *Crit Care Clin* 2001;17:107–124
69. van den Bergh G, Wouters P, Weekers F, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 2001; 345:1359–1367
70. Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, et al.; German Competence Network Sepsis (SepNet). Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med* 2008;358:125–139
71. Finfer S, Chittock DR, Su SY, et al.; NICE-SUGAR Study Investigators. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009;360:1283–1297

72. Griesdale DE, de Souza RJ, van Dam RM, et al. Intensive insulin therapy and mortality among critically ill patients: a meta-analysis including NICE-SUGAR study data. *CMAJ* 2009;180:821–827
73. Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, et al. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med* 2006;354: 449–461
74. Wiener RS, Wiener DC, Larson RJ. Benefits and risks of tight glucose control in critically ill adults: a meta-analysis. *JAMA* 2008;300:933–944
75. Boucai L, Southern WN, Zonszein J. Hypoglycemia-associated mortality is not drug-associated but linked to comorbidities. *Am J Med* 2011;124:1028–1035
76. Krinsley JS, Grover A. Severe hypoglycemia in critically ill patients: risk factors and outcomes. *Crit Care Med* 2007;35: 2262–2267
77. Turchin A, Matheny ME, Shubina M, Scanlon JV, Greenwood B, Pendergrass ML. Hypoglycemia and clinical outcomes in patients with diabetes hospitalized in the general ward. *Diabetes Care* 2009;32:1153–1157
78. Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, et al.; HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2008;358:1991–2002
79. Yögev Y, Ben-Haroush A, Chen R, Rosenn B, Hod M, Langer O. Diurnal glycaemic profile in obese and normal weight nondiabetic pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:949–953
80. Ringholm L, Pedersen-Bjergaard U, Thorsteinsson B, Damm P, Mathiesen ER. Hypoglycaemia during pregnancy in women with Type 1 diabetes. *Diabet Med* 2012;29:558–566
81. Mazze R, Yögev Y, Langer O. Measuring glucose exposure and variability using continuous glucose monitoring in normal and abnormal glucose metabolism in pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012;25:1171–1175
82. Riviello C, Mello G, Jovanovic LG. Breastfeeding and the basal insulin requirement in type 1 diabetic women. *Endocr Pract* 2009;15:187–193
83. Barendse S, Singh H, Frier BM, Speight J. The impact of hypoglycaemia on quality of life and related patient-reported outcomes in type 2 diabetes: a narrative review. *Diabet Med* 2012;29:293–302
84. King P, Kong MF, Parkin H, Macdonald IA, Tattersall RB. Well-being, cerebral function, and physical fatigue after nocturnal hypoglycemia in IDDM. *Diabetes Care* 1998;21:341–345
85. Gold AE, Deary IJ, Frier BM. Hypoglycaemia and non-cognitive aspects of psychological function in insulin-dependent (type 1) diabetes mellitus (IDDM). *Diabet Med* 1997;14:111–118
86. Strachan MW, Deary IJ, Ewing FM, Frier BM. Recovery of cognitive function and mood after severe hypoglycemia in adults with insulin-treated diabetes. *Diabetes Care* 2000;23:305–312
87. Ritholz MD, Jacobson AM. Living with hypoglycemia. *J Gen Intern Med* 1998; 13:799–804
88. Davis RE, Morrissey M, Peters JR, Witttrup-Jensen K, Kennedy-Martin T, Currie CJ. Impact of hypoglycaemia on quality of life and productivity in type 1 and type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin* 2005;21:1477–1483
89. Cox DJ, Gonder-Frederick L, Clarke W. Driving decrements in type 1 diabetes during moderate hypoglycemia. *Diabetes* 1993;42:239–243
90. Cox DJ, Gonder-Frederick LA, Kovatchev BP, Julian DM, Clarke WL. Progressive hypoglycemia's impact on driving simulation performance: occurrence, awareness and correction. *Diabetes Care* 2000; 23:163–170
91. Quilliam WC, Cox DJ, Gonder-Frederick LA, Driesen NR, Clarke WL. Reliability of driving performance during moderate hypoglycemia in adults with IDDM. *Diabetes Care* 1994;17:1367–1368
92. The DCCT Research Group. Epidemiology of severe hypoglycemia in the Diabetes Control and Complications Trial. *Am J Med* 1991;90:450–459
93. Cox DJ, Kovatchev B, Vandecar K, Gonder-Frederick L, Ritterband L, Clarke W. Hypoglycemia preceding fatal car collisions. *Diabetes Care* 2006;29:467–468
94. Eadington DW, Frier BM. Type 1 diabetes and driving experience: an eight-year cohort study. *Diabet Med* 1989;6:137–141
95. Lave LB, Songer TJ, LaPorte RE. Should persons with diabetes be licensed to drive trucks? Risk management. *Risk Anal* 1993;13:327–334
96. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2012;35:1364–1379
97. Deakin T, McShane CE, Cade JE, Williams RD. Group based training for self-management strategies in people with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;2:CD003417
98. Norris SL, Engelgau MM, Narayan KM. Effectiveness of self-management training in type 2 diabetes: a systematic review of randomized controlled trials. *Diabetes Care* 2001;24:561–587
99. Norris SL, Lau J, Smith SJ, Schmid CH, Engelgau MM. Self-management education for adults with type 2 diabetes: a meta-analysis of the effect on glycaemic control. *Diabetes Care* 2002;25:1159–1171
100. M€uhlhäuser I, Berger M. Patient education evaluation of a complex intervention. *Diabetologia* 2002;45:1723–1733
101. Bott S, Bott U, Berger M, M€uhlhäuser I. Intensified insulin therapy and the risk of severe hypoglycaemia. *Diabetologia* 1997;40:926–932
102. Sämann A, M€uhlhäuser I, Bender R, Kloos Ch, M€uller UA. Glycaemic control and severe hypoglycaemia following training in flexible, intensive insulin therapy to enable dietary freedom in people with type 1 diabetes: a prospective implementation study. *Diabetologia* 2005;48:1965–1970
103. DAFNE Study Group. Training in flexible, intensive insulin management to enable dietary freedom in people with type 1 diabetes: dose adjustment for normal eating (DAFNE) randomised controlled trial. *BMJ* 2002;325: 746
104. McIntyre HD, Knight BA, Harvey DM, Noud MN, Hagger VL, Gilshenan KS. Dose adjustment for normal eating (DAFNE) and audit of outcomes in Australia. *Med J Aust* 2010;192:637–640
105. Hopkins D, Lawrence I, Mansell P, et al. Improved biomedical and psychological outcomes 1 year after structured education in flexible insulin therapy for people with type 1 diabetes: the U.K. DAFNE experience. *Diabetes Care* 2012;35:1638–1642
106. Cox DJ, Gonder-Frederick L, Ritterband L, Clarke W, Kovatchev BP. Prediction of severe hypoglycemia. *Diabetes Care* 2007;30:1370–1373
107. Fritsche A, Stefan N, Häring H, Gerich J, Stumvoll M. Avoidance of hypoglycemia restores hypoglycemia awareness by increasing beta-adrenergic sensitivity in type 1 diabetes. *Ann Intern Med* 2001; 134:729–736
108. Gray RO, Butler PC, Beers TR, Kryshak EJ, Rizza RA. Comparison of the ability of bread versus bread plus meat to treat and prevent subsequent hypoglycemia in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:1508–1511
109. Kalergis M, Schiffrin A, Gougeon R, Jones PJ, Yale JF. Impact of bedtime snack composition on prevention of nocturnal hypoglycemia in adults with type 1 diabetes undergoing intensive insulin management using lispro insulin before meals: a randomized, placebo-controlled, crossover trial. *Diabetes Care* 2003;26:9–15
110. Kaufman FR, Halvorson M, Kaufman ND. A randomized, blinded trial of uncooked cornstarch to diminish nocturnal hypoglycemia at diabetes camp. *Diabetes Res Clin Pract* 1995;30:205–209
111. Raju B, Arbelaez AM, Breckenridge SM, Cryer PE. Nocturnal hypoglycemia in type 1 diabetes: an assessment of preventive bedtime treatments. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:2087–2092
112. Ververs MT, Rouwé C, Smit GP. Complex carbohydrates in the prevention of nocturnal hypoglycaemia in diabetic children. *Eur J Clin Nutr* 1993;47:268–273
113. Chipkin SR, Klugh SA, Chasan-Taber L. Exercise and diabetes. *Cardiol Clin* 2001;19:489–505
114. Zimman B, Ruderman N, Campaigne BN, Devlin JT, Schneider SH; American Diabetes Association. Physical activity/exercise and diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003;26(Suppl. 1):S73–S77
115. Linkeschova R, Raoul M, Bott U, Berger M, Spraul M. Less severe hypoglycaemia, better metabolic control, and improved quality of life in Type 1 diabetes mellitus with continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) therapy; an observational study of 100 consecutive patients followed for a mean of 2 years. *Diabet Med* 2002; 19:746–751
116. Leitão CB, Tharavani T, Cure P, et al. Restoration of hypoglycemia awareness after islet transplantation. *Diabetes Care* 2008;31:2113–2115
117. Meyer C, Hering BJ, Grossmann R, et al. Improved glucose counterregulation and autonomic symptoms after intraportal islet transplants alone in patients with long-standing type 1 diabetes mellitus. *Transplantation* 1998;66:233–240
118. Paty BW, Lanz K, Kendall DM, Sutherland DE, Robertson RP. Restored hypoglycemic counterregulation is stable in successful pancreas transplant recipients for up to 19 years after transplantation. *Transplantation* 2001;72:1103–1107
119. Amiel SA, Tamborlane WV, Simonson DC, Sherwin RS. Defective glucose counterregulation after strict glycaemic control of insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1987;316:1376–1383
120. Fanelli CG, Epifano L, Rambotti AM, et al. Meticulous prevention of hypoglycemia normalizes the glycaemic thresholds and magnitude of most of neuroendocrine responses to, symptoms of, and cognitive function during hypoglycemia in intensively treated patients with short-term IDDM. *Diabetes* 1993; 42:1683–1689
121. Dagogo-Jack S, Fanelli CG, Cryer PE. Durable reversal of hypoglycemia unawareness in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1999;22:866–867
122. Ly TT, Hewitt J, Davey RJ, Lim EM, Davis EA, Jones TW. Improving epinephrine responses in hypoglycemia unawareness with real-time continuous glucose monitoring in adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2011;34:50–52
123. Choudhary P, Shin J, Wang Y, et al. Insulin pump therapy with automated insulin suspension in response to hypoglycemia: reduction in nocturnal hypoglycemia in those at greatest risk. *Diabetes Care* 2011;34:2023–2025
124. Smith CB, Choudhary P, Pernet A, Hopkins D, Amiel SA. Hypoglycemia unawareness is associated with reduced adherence to therapeutic decisions in patients with type 1 diabetes: evidence from a clinical audit. *Diabetes Care* 2009; 32:1196–1198
125. Dagogo-Jack S. Hypoglycemia in type 1 diabetes mellitus: pathophysiology and prevention. *Treat Endocrinol* 2004;3: 91–103