

Υπογλυκαιμία και σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2

Hypoglycemia and type 2 diabetes mellitus

Α.Κ. Παπαζαφειροπούλου, Ι. Παπαγεωργίου,
Δ.Φ. Σφαντού, Σ.Ι. Παππάς

A.K. Papazafiropoulou, I. Papageorgiou,
D.F. Sfadou, S.I. Pappas

Γ' Παθολογικό Τμήμα & Διαβητολογικό Κέντρο,
ΓΝ Νίκαιας «Άγιος Παντελεήμων», Πειραιάς

3rd Department of Internal Medicine and Center of Diabetes,
General Hospital of Nikaia "Ag. Panteleimon", Piraeus, Greece

ΠΕΡΙΛΗΨΗ: Η υπογλυκαιμία εξακολουθεί να αποτελεί μεγάλη πρόκληση για τους κλινικούς ιατρούς. Ο κίνδυνος υπογλυκαιμίας είναι αυξημένος σε ηλικιωμένους ασθενείς, σε άτομα με μεγαλύτερη διάρκεια διαβήτη, και στα άτομα στα οποία γίνεται προσπάθεια επίτευξης αυστηρού γλυκαιμικού ελέγχου. Η εντατική θεραπεία αυξάνει τον κίνδυνο υπογλυκαιμίας και μερικές φορές και τη σοβαρότητα της υπογλυκαιμίας. Η υπογλυκαιμία έχει σημαντικές κλινικές επιπτώσεις όσον αφορά τη θνησιμότητα, τη νοσηρότητα και την ποιότητα ζωής. Αρκετές επιδημιολογικές μελέτες και μικρότερες προοπτικές μελέτες έχουν συνδέσει την υπογλυκαιμία με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο. Πρόσφατες μεγάλες τυχαιοποιημένες μελέτες, που στόχο είχαν να διερευνήσουν την επίδραση του εντατικού γλυκαιμικού ελέγχου στην ολική θνησιμότητα, έδειξαν αντικρουόμενα αποτελέσματα. Οι επιπτώσεις του κόστους των σοβαρών υπογλυκαιμικών επεισοδίων, τόσο το άμεσο όσο και το έμμεσο κόστος από τις συνέπειες της υπογλυκαιμίας, είναι σημαντικές. Η υπογλυκαιμία και ο φόβος της υπογλυκαιμίας περιορίζουν την ικανότητα των σημερινών αντιδιαβητικών αγωγών να επιτύχουν και να διατηρήσουν γλυκαιμικό έλεγχο.

Λέξεις ευρετηρίου: Υπογλυκαιμία, σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2, καρδιαγγειακός κίνδυνος, κόστος, ποιότητα ζωής.

ABSTRACT: Hypoglycemia still remains a great challenge to the clinicians. The risk of hypoglycemia is increased in older patients, those with longer diabetes duration and perhaps in the drive for strict glycemic control. Hypoglycemia has substantial clinical impact, in terms of mortality, morbidity, and quality of life. Intensive glucose control invariably increases the risk of hypoglycemia and sometimes the severity of hypoglycemia. Several epidemiological studies and smaller prospective studies have linked hypoglycemia to increased cardiovascular risk. Recent large randomized trials looking at intensive glycemic control have either shown no benefit or increased all-cause mortality. The cost implications of severe episodes –both direct hospital costs and indirect costs– are considerable. Hypoglycemia and fear of hypoglycemia limit the ability of current diabetes medications to achieve and maintain optimal levels of glycemic control.

Key words: Hypoglycemia, type 2 diabetes, cardiovascular risk, cost, quality of life.

Αθανασία Παπαζαφειροπούλου, MD PhD
Γ' Παθολογικό Τμήμα & Διαβητολογικό Κέντρο,
ΓΝ Νίκαιας «Άγιος Παντελεήμων», Πειραιάς
Δ. Μαντούβαλου 3, 184 54 Νίκαια, Πειραιάς
Τηλ.: 213-207 7662, Fax: 213-207 6404
e-mail: pathan@ath.forthnet.gr

Athanasia Papazafiropoulou, MD PhD
3rd Department of Internal Medicine
and Center of Diabetes, General Hospital of Nikaia
"Ag. Panteleimon", Piraeus, Greece
3 D. Mantouvalou street, GR-184 54 Nikaia, Piraeus, Greece
Tel.: (+30) 213-207 2662, Fax: (+30) 213-207 6404
e-mail: pathan@ath.forthnet.gr

1. Εισαγωγή

Στα υγιή άτομα, οι συγκεντρώσεις της γλυκόζης πλάσματος διατηρούνται μέσα σε ένα πολύ στενό εύρος τιμών, παρά τις μεγάλες διακυμάνσεις που παρατηρούνται μετά από κάθε γεύμα.¹ Τα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (ΣΔτ2) χαρακτηρίζονται από αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης καθώς και ανεπαρκή έκκριση ινσουλίνης ως απάντηση στις υψηλές συγκεντρώσεις γλυκόζης πλάσματος, τόσο μεταγευματικά όσο και σε κατάσταση νηστείας. Η θεραπεία του ΣΔτ2 εστιάζεται στην επίτευξη ευγλυκαιμίας που στοχεύει στον έλεγχο των διαβητικών συμπτωμάτων και στην μακροχρόνια ελαχιστοποίηση του κινδύνου αγγειακών επιπλοκών.¹ Ωστόσο, οι υπάρχουσες αντιδιαβητικές αγωγές, ινσουλίνη και ινσουλινοεκκριτικά δισκία, έχουν ως αποτέλεσμα την πρόκληση υπογλυκαιμίας. Τα υπογλυκαιμικά επεισόδια αποτελούν οδυνηρή κατάσταση για τα διαβητικά άτομα και συνδέονται με σημαντικό οικονομικό κόστος, τόσο για το ίδιο το άτομο όσο και για τις υπηρεσίες υγείας.¹

2. Ορισμός της υπογλυκαιμίας

Δεν υπάρχει σαφής ορισμός της υπογλυκαιμίας, και για τον λόγο αυτόν έχει χρησιμοποιηθεί ποικιλία από κριτήρια για τον καθορισμό του υπογλυκαιμικού επεισοδίου. Ένα από τα βασικά και πολύ πρακτικό κριτήριο της παρουσίας υπογλυκαιμίας είναι η παρουσία της τριάδας του Whipple: η μείωση της γλυκόζης του πλάσματος, συμπτώματα και σημεία συμβατά με υπογλυκαιμία, και ταχεία υποχώρηση των εν λόγω συμπτωμάτων από τη διόρθωση των χαμηλών τιμών γλυκόζης πλάσματος (χορήγηση γλυκόζης). Ορισμοί της υπογλυκαιμίας έχουν δοθεί από την American Diabetes Association (ADA)² και το European Medicines Agency (EMA)³ σε μια προσπάθεια να καθορισθεί ένα κατώτερο όριο των επιπέδων γλυκόζης πλάσματος κάτω από το οποίο είναι εμφανή τα συμπτώματα της υπογλυκαιμίας. Το κατώτερο αυτό όριο των επιπέδων γλυκόζης πλάσματος για την εμφάνιση των συμπτωμάτων της υπογλυκαιμίας ποικίλει ανάλογα με τον ορισμό από <70 mg/dL σε <55 mg/dL. Η μη ύπαρξη ομοφωνίας ως προς το κατώτερο όριο των επιπέδων γλυκόζης πλάσματος για την εμφάνιση υπογλυκαιμίας κάνει δύσκολη την ακριβή εκτίμηση της συχνότητας της υπογλυκαιμίας στα άτομα με ΣΔτ2.⁴

Σύμφωνα με την ADA, ως υπογλυκαιμία ορίζεται η πτώση της συγκέντρωσης γλυκόζης στο πλάσμα <70 mg/dL που συνοδεύεται από μείωση της ενδογενώς παραγόμενης ινσουλίνης και αύξηση των επιπέδων της

γλυκαγόνης πλάσματος.² Εντούτοις, η γλυκόζη πλάσματος είναι δυνατόν να πέσει σε χαμηλότερα από τα παραπάνω επίπεδα στα υγιή άτομα, ειδικά στις γυναίκες.⁵ Επιπλέον, τα διαβητικά άτομα με μεγάλη χρονική διάρκεια της νόσου έχουν χάσει την ικανότητα να μεταβάλλουν τα επίπεδα της ινσουλίνης ή της γλυκαγόνης πλάσματος ως απάντηση στην υπογλυκαιμία, και εξαρτώνται από την ενεργοποίηση του αυτόνομου νευρικού συστήματος και την έκκριση αδρεναλίνης για να προστατευθούν από τη σοβαρή υπογλυκαιμία.⁵ Ο ορισμός της υπογλυκαιμίας με βάση την τιμή γλυκόζης πλάσματος των <70 mg/dL είναι πιθανό να οδηγήσει σε υπερεκτίμηση της κλινικά σημαντικής υπογλυκαιμίας που σχετίζεται με τις διάφορες αντιδιαβητικές θεραπείες. Ο EMA προτείνει την τιμή των <55 mg/dL προκειμένου να αξιολογηθεί ο κίνδυνος εμφάνισης υπογλυκαιμίας από τα διάφορα θεραπευτικά σχήματα. Κάτω από αυτό το όριο αρχίζει να εμφανίζεται η διαταραχή των γνωστικών λειτουργιών του εγκεφάλου.³

Σύμφωνα με μια άλλη θεώρηση της υπογλυκαιμίας, αυτή ορίζεται με βάση τα συμπτώματα και μόνον, με αποτέλεσμα να έχουμε τους παρακάτω ορισμούς: ως σοβαρή υπογλυκαιμία ορίζεται το επεισόδιο στο οποίο η πνευματική κατάσταση του ασθενούς είναι τόσο διαταραγμένη ώστε να μην είναι σε θέση να αντιμετωπίσει μόνος του το επεισόδιο αυτό και χρειάζεται για την ανάταξή του τη βοήθεια άλλων ατόμων. Τεκμηριωμένη ή συμπτωματική υπογλυκαιμία (συμπτώματα και γλυκόζη πλάσματος <70 mg/dL), ανεπίγνωστη υπογλυκαιμία (γλυκόζη πλάσματος <70 mg/dL χωρίς συμπτώματα είτε διότι οι ασθενείς δεν εμφανίζουν νευρογενή συμπτώματα είτε, όταν τα εμφανίζουν, έχουν ήδη νευρογλυκοπενία και δεν τα αντιλαμβάνονται), πιθανή υπογλυκαιμία (συμπτώματα χωρίς μέτρηση γλυκόζης πλάσματος), σχετική υπογλυκαιμία (συμπτώματα και γλυκόζη πλάσματος >70 mg/dL), αυτόματη υπογλυκαιμία (μη ιατρογενή), έχουμε σε περιπτώσεις ινσουλινωμάτων, ενδοκρινικών νόσων (υποφυσιακή, επινεφριδιακή ανεπάρκεια), υποθυρεοειδισμού και αντιδραστικής υπογλυκαιμίας μετά τα γεύματα επί γαστρεκτομής, γαστροπάρεσης, δυσαπορρόφησης.¹⁻⁴

Γίνεται κατανοητό, λοιπόν, ότι η υπογλυκαιμία ταξινομείται με βάση την ανάγκη παροχής βοήθειας από άλλο πρόσωπο, με υποδιαιρέσεις τις περιπτώσεις όπου απαιτείται παρεντερική θεραπεία ή επέρχεται σύγχυση ή κώμα. Η ήπια υπογλυκαιμία περιλαμβάνει όλα τα άλλα επεισόδια που αναγνωρίζονται εύκολα από τον ασθενή και μπορεί να τα αντιμετωπίσει μόνος του. Εδώ θα πρέπει να σημειωθεί ότι πολλές φορές τα διαβητικά άτομα αναφέρουν ως σοβαρά επεισόδια υπογλυκαιμίας εκεί-

να που με βάση τους παραπάνω ορισμούς είναι ήπια, εξαιτίας του φόβου που συνοδεύει τα υπογλυκαιμικά επεισόδια.¹⁻⁵

3. Παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση υπογλυκαιμίας

Η πιο κοινή αιτία της υπογλυκαιμίας στα άτομα με ΣΔτ2, που έχει ως αποτέλεσμα σημαντική σωματική και ψυχοκοινωνική νοσηρότητα, είναι ιατρογενής και οφείλεται στη θεραπεία με ινσουλίνη ή εκκριταγωγά αντιδιαβητικά δισκία, με κυριότερο εκπρόσωπο τις σουλφονουλουρίες.⁶ Στο σημείο αυτό θα πρέπει να τονισθεί ότι οι ασθενείς που εμφανίζουν υπογλυκαιμία από εκκριταγωγά αντιδιαβητικά δισκία θα πρέπει να νοσηλεύονται για τουλάχιστον 48 ώρες. Αντίθετα, οι ασθενείς στους οποίους η υπογλυκαιμία οφείλεται σε θεραπεία με ινσουλίνη συνήθως αντιμετωπίζονται στο τμήμα επειγόντων περιστατικών και δεν χρήζουν νοσηλείας. Στα αίτια της υπογλυκαιμίας στα διαβητικά άτομα συγκαταλέγεται και η συχνά παρατηρούμενη ανεπάρκεια των αντισταθμιστικών μηχανισμών διατήρησης των επιπέδων γλυκόζης πλάσματος, με βασικότερο την ανεπαρκή έκκριση γλυκαγόνης ως απάντηση στην υπογλυκαιμία.⁷ Η διαταραχή της έκκρισης γλυκαγόνης έχει ως αποτέλεσμα την εμφάνιση υπογλυκαιμίας σε ορισμένους διαβητικούς ασθενείς σε στρεσογόνες συνθήκες.⁷

Στους παράγοντες κινδύνου εμφάνισης υπογλυκαιμίας σε ασθενείς με ΣΔτ2, περιλαμβάνονται και άλλοι παράγοντες, με πιο γνωστό την παράλειψη γεύματος ή τα ακατάλληλα γεύματα.^{8,9} Άλλοι παράγοντες σχετικοί με τον τρόπο ζωής των διαβητικών ασθενών περιλαμβάνουν την κατάχρηση αλκοόλ, την άσκηση όταν δεν τηρούνται συγκεκριμένες οδηγίες, και λάθη στη χορηγούμενη αντιδιαβητική αγωγή ως προς τον χρόνο χορήγησης και τη δοσολογία.⁶ Άλλοι παράγοντες που σχετίζονται με αυξημένη συχνότητα εμφάνισης υπογλυκαιμίας περιλαμβάνουν τη μεγάλη ηλικία, τη μεγάλη διάρκεια του διαβήτη, την παρουσία συνοδών νοσημάτων, τη νεφρική ανεπάρκεια, την ηπατική νόσο, την απώλεια της εναπομένουσας έκκρισης ινσουλίνης, και την απώλεια της ευαισθητοποίησης στα συμπτώματα της υπογλυκαιμίας. Όταν υπάρχει έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας, οι από του στόματος χορηγούμενοι υπογλυκαιμικοί παράγοντες (κυρίως οι σουλφονουλουρίες) χρειάζονται ιδιαίτερη προσοχή καθώς ο μεταβολισμός τους μπορεί να επηρεαστεί, με αποτέλεσμα την εμφάνιση υπογλυκαιμίας. Η χρήση άλλων κατηγοριών φαρμάκων (βαρφαρίνη, φιμπράτες, διακοπή κορτικοστεροειδών) μπορεί επίσης να αυξήσει τη συχνότητα

εμφάνισης υπογλυκαιμίας, κάτι ιδιαίτερα συχνό στα διαβητικά άτομα λόγω των ποικίλων παθήσεων που συχνά συνυπάρχουν με τον διαβήτη.¹⁰⁻¹⁴ Επίσης, υπογλυκαιμία μπορεί να εμφανιστεί 4-48 ώρες μετά την άσκηση λόγω της αυξημένης ευαισθησίας στην ινσουλίνη η οποία προκαλείται από την άσκηση που διαρκεί για αρκετές ώρες. Η πρόληψή της περιλαμβάνει τη λήψη επαρκούς ποσότητας υδατάνθρακα πριν, κατά τη διάρκεια και μετά την άσκηση.¹⁰⁻¹⁴

Η ηλικία του ασθενούς επηρεάζει επίσης την υποκειμενική αντίληψη της υπογλυκαιμίας. Στους ηλικιωμένους ασθενείς, τα νευρογλυκοπενικά συμπτώματα που σχετίζονται ειδικά με την άρθρωση της ομιλίας (δυσarthρία), τον συντονισμό των κινήσεων (ασυνέργεια), την αστάθεια και τη θολή ή διπλή όραση (θάμβος όρασης και διπλωπία) συχνά ελλείπουν. Η εντατικοποίηση των θεραπευτικών στόχων θεραπείας συνδέεται επίσης με αυξημένη συχνότητα υπογλυκαιμίας, γεγονός που εξαρτάται από την κατηγορία των αντιδιαβητικών σκευασμάτων που χρησιμοποιούνται.¹⁵ Τα υπάρχοντα επιδημιολογικά δεδομένα δείχνουν ότι η επίπτωση της υπογλυκαιμίας είναι μεγαλύτερη σε ασθενείς με ΣΔτ2 που λαμβάνουν ινσουλίνη. Η μελέτη UKPDS έδειξε ότι η συχνότητα της σοβαρής υπογλυκαιμίας αυξήθηκε όταν η διάρκεια του διαβήτη ήταν μεγαλύτερη από 9 χρόνια.¹²

Σε δική μας αναδρομική μελέτη επί 2.858 νοσηλευθέντων στο Γ' Παθολογικό Τμήμα την τριετία 1996-1999 διαγνώστηκαν 207 (7,2%) νοσηλείες με σοβαρή υπογλυκαιμία, εκ των οποίων το 70,5% προσήλθε σε κωματώδη κατάσταση. Οι κυριότερες φαρμακευτικές αιτίες υπογλυκαιμίας ήταν η θεραπεία με ινσουλίνη (35%), σουλφονουλουρίες (63%) και συνδυασμό ινσουλίνης και σουλφονουλουριών (3%). Από τις σουλφονουλουρίες στην πλειοψηφία των περιπτώσεων ευθυνόταν η γλιβενκλαμίδα. Αίτια ήταν η παράλειψη γεύματος (30%), η χρόνια νεφρική ανεπάρκεια (22%), η άσκηση (11%), η κατανάλωση αλκοόλ (8%), η λάθος δόση (6%) και άγνωστα αίτια σε ποσοστό (23%).⁹

4. Κλινικές συνέπειες της υπογλυκαιμίας

Οι ήπιες συμπτωματολογίας υπογλυκαιμίες δεν φέρεται να έχουν σοβαρές κλινικές επιπτώσεις, εκτός από τον κίνδυνο εμφάνισης ανεπίγνωστης υπογλυκαιμίας μετά από συνεχή υπογλυκαιμικά επεισόδια. Παρόλ' αυτά, τα άτομα με διαβήτη φοβούνται την εμφάνιση υπογλυκαιμίας, ακόμη και όταν αυτή έχει ήπια συμπτώματα και είναι εύκολη η έγκαιρη αντιμετώπισή της.

Η σοβαρή υπογλυκαιμία είναι ιδιαίτερα συχνή στους ηλικιωμένους διαβητικούς. Σε μια προοπτική μελέτη σε άτομα με ΣΔτ2 ηλικίας μεγαλύτερης των 80 ετών, με καλό γλυκαιμικό έλεγχο (μέση τιμή HbA1c 5,1%), βρέθηκε ότι το 25% των εισαγωγών τους σε νοσοκομεία που σχετίζονται με τον διαβήτη και τις επιπλοκές του οφειλόταν σε σοβαρή υπογλυκαιμία. Οι ασθενείς αυτοί είχαν σημαντική συννοσηρότητα (καρδιαγγειακές παθήσεις, άνοια ή επιπλοκές του διαβήτη).¹⁶ Σε μια αναδρομική μελέτη με ηλικιωμένους ασθενείς (μέση ηλικία 78 ετών) που παρουσιάστηκαν σε τμήμα επειγόντων περιστατικών σε νοσοκομείο των ΗΠΑ με υπογλυκαιμία, σχεδόν όλοι οι ασθενείς εμφάνισαν νευρογλυκοπενικά συμπτώματα, ενώ το 49% παρουσίασε απώλεια της συνείδησης. Περίπου 5% των υπογλυκαιμιών σχετιζόνταν με αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, έμφραγμα του μυοκαρδίου, παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο, τραυματισμό ή θάνατο, παρόλο που η σχέση αιτίου-αιτιατού δεν ήταν σαφής.¹⁰

Για περιπτώσεις σοβαρής υπογλυκαιμίας που προκαλούνται από τη μονοθεραπεία με σουλφονουλουρία, το συνολικό ποσοστό θνητότητας εκτιμάται ότι είναι περίπου 9%. Ελλείμματα στη γνωστική λειτουργία (άνοια) έχουν βρεθεί να εμφανίζονται κατά τη διάρκεια της υπογλυκαιμίας.¹⁷ Σε μια μελέτη πάνω από το 1/5 των ασθενών με ΣΔτ2 παρουσίασε απώλεια της συνείδησης κατά τη διάρκεια ενός σοβαρού υπογλυκαιμικού επεισοδίου.¹⁸ Μια αναδρομική μελέτη σε 102 ασθενείς (90% με ΣΔτ2) που εισήχθησαν στο νοσοκομείο με υπογλυκαιμικό κώμα λόγω της λαμβανόμενης αγωγής αποκάλυψε ποσοστό θνησιμότητας της τάξης του 4,9% (n=5) (όλοι οι θάνατοι παρατηρήθηκαν σε ασθενείς με ΣΔτ2). Ωστόσο, οι συγγραφείς της μελέτης δεν ήταν δυνατόν να επιβεβαιώσουν εάν οι θάνατοι οφείλονται στην υπογλυκαιμία, δεδομένου και οι πέντε ασθενείς είχαν σοβαρά συνοδά νοσήματα.¹⁹

Στο Ηνωμένο Βασίλειο παρατηρούνται πέντε θανατηφόρα τροχαία ατυχήματα κάθε χρόνο και 45 σοβαρά περιστατικά κάθε μήνα, ως αποτέλεσμα της υπογλυκαιμίας. Παρά το γεγονός ότι τα δεδομένα δεν κάνουν διάκριση μεταξύ υπογλυκαιμίας σε ασθενείς με ΣΔτ1 ή ΣΔτ2, είναι πιθανό ότι το μεγαλύτερο μέρος από αυτά τα επεισόδια αφορά ασθενείς με ΣΔτ2.²⁰ Η εμφάνιση υπογλυκαιμίας σε άτομα με ΣΔτ2 έχει δυσμενείς συνέπειες στην ποιότητα ζωής τους. Η μελέτη UKPDS έδειξε ότι ασθενείς με ΣΔτ2 που εμφάνισαν περισσότερα από δύο υπογλυκαιμικά επεισόδια κατά τη διάρκεια της μελέτης παρουσίασαν περισσότερες διαταραχές της διάθεσης (κούραση, κατάθλιψη και θυμό) σε σύγκριση με εκείνους που δεν ανέφεραν κανένα επεισόδιο υπογλυκαιμίας.

α.²¹ Επιπλέον, τα άτομα αυτά εκδήλωναν μεγαλύτερη ανησυχία για τη ζωή τους και τη ρύθμιση του ΣΔ σε σύγκριση με εκείνα που δεν ανέφεραν κανένα επεισόδιο υπογλυκαιμίας.^{22,23}

5. Σχέση υπογλυκαιμίας και καρδιαγγειακής νόσου

Τα υπάρχοντα βιβλιογραφικά δεδομένα σχετικά με τη συσχέτιση της υπογλυκαιμίας με την καρδιαγγειακή νόσο είναι αντικρουόμενα. Στη μελέτη Bezafibrate Infarction Prevention, που διεξήχθη στο Ισραήλ για την εκτίμηση της αποτελεσματικότητας της bezafibrate στη μείωση των στεφανιαίων επεισοδίων σε σύνολο 14.670 ασθενών με στεφανιαία νόσο με μέση παρακολούθηση οκτώ ετών, βρέθηκε ότι η υπογλυκαιμία (<70 mg/dL) ήταν παράγοντας κινδύνου αυξημένης ολικής θνητότητας (σχετικός κίνδυνος 1,84) αλλά όχι αυξημένης θνητότητας από στεφανιαία νόσο.²⁴ Η μελέτη Veterans Affairs Cooperative, σε post-hoc ανάλυση των αποτελεσμάτων της για την εκτίμηση της συσχέτισης του γλυκαιμικού ελέγχου και των επιπλοκών του ΣΔτ2, έδειξε ότι τα περισσότερα καρδιακά συμβάματα παρατηρήθηκαν στην ομάδα των ασθενών με εντατικό γλυκαιμικό έλεγχο έναντι εκείνων που έλαβαν τη συνήθη αγωγή (32% έναντι 20%).²⁵ Ωστόσο, στο σημείο αυτό πρέπει να τονισθεί ότι η παραπάνω διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική, καθώς η μελέτη δεν είχε σχεδιασθεί προκειμένου να απαντήσει στο ερώτημα αυτό.²⁵ Αντίθετα, στη μελέτη BARI 2D (Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes), παρόλο που η συχνότητα εμφάνισης σοβαρής υπογλυκαιμίας ήταν μεγαλύτερη στην ομάδα που ελάμβανε ινσουλίνη (9,2%) σε σχέση με την ομάδα που ελάμβανε ευαισθητοποιητές ινσουλίνης (5,9%), τα μείζονα καρδιαγγειακά συμβάματα δεν διέφεραν σημαντικά μεταξύ των δύο ομάδων.²⁶

Για να δώσουν απάντηση στο ερώτημα της ύπαρξης συσχέτισης μεταξύ υπογλυκαιμίας και καρδιαγγειακής νόσου πραγματοποιήθηκαν μελέτες που χρησιμοποίησαν συνεχή ΗΚΓγραφική παρακολούθηση καθώς και συνεχή παρακολούθηση των επιπέδων γλυκόζης πλάσματος. Οι Desouza et al έδειξαν ότι σε σύνολο 54 επεισοδίων υπογλυκαιμίας τα 10 σχετίζονται με συμπτώματα ή ΗΚΓγραφικά ευρήματα ισχαιμίας, ενώ μόνο ένα επεισόδιο θωρακικού πόνου συνέβη κατά τη διάρκεια 59 επεισοδίων υπεργλυκαιμίας.²⁷ Λιγότερο μελετημένο είναι το σύνδρομο "dead-in-bed" στον ΣΔτ1, το οποίο ορίζεται ως αιφνίδιος θάνατος κατά τη διάρκεια της νύχτας. Σε μια μελέτη εξετάστηκαν 24 θάνατοι ασθενών

ηλικίας <50 ετών με ΣΔτ1.²⁸ Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι δύο ασθενείς είχαν μη αναστρέψιμη εγκεφαλική βλάβη η οποία αποδόθηκε σε υπογλυκαιμία.²⁹ Οι Gill et al έδειξαν ότι στους ασθενείς με ΣΔτ1 η βαριά υπογλυκαιμία σχετιζόταν με παράταση του διορθωμένου διαστήματος QT και ότι σε οκτώ από αυτά τα επεισόδια παρατηρήθηκαν διαταραχές στον καρδιακό ρυθμό.²⁹

Είναι γνωστό ότι η σοβαρή υπογλυκαιμία προκαλεί εστιακά νευρολογικά ελλείμματα και παροδικά ισχαιμικά επεισόδια τα οποία είναι αναστρέψιμα με τη διόρθωση των επιπέδων της γλυκόζης στο αίμα. Ωστόσο, το ερώτημα εάν η υπογλυκαιμία συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια και άνοια παραμένει αναπάντητο. Νεότερα ευρήματα υποστηρίζουν ότι οι συχνές και σοβαρές υπογλυκαιμίες προδιαθέτουν στην εμφάνιση άνοιας. Οι Whitmer et al διεξήγαγαν μια μελέτη κοόρτης με 16.667 ασθενείς με ΣΔτ2 προκειμένου να εκτιμήσουν τη σχέση μεταξύ υπογλυκαιμίας και άνοιας. Στη μελέτη διαπιστώθηκε ότι ο σχετικός κίνδυνος εμφάνισης άνοιας μεταξύ των ατόμων με ιστορικό υπογλυκαιμίας ήταν 2,4% το έτος.³⁰ Μάλιστα, βρέθηκε ότι οι ασθενείς με πολλαπλά επεισόδια υπογλυκαιμίας παρουσίαζαν μεγαλύτερη αύξηση του κινδύνου εμφάνισης άνοιας.³⁰ Αντιστρόφως, η παρουσία σοβαρής έκπτωσης των νοητικών λειτουργιών συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο υπογλυκαιμίας.³² Στη μελέτη Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation (ADVANCE) βρέθηκε ότι η έκπτωση των νοητικών λειτουργιών αυξάνει τον κίνδυνο σοβαρής υπογλυκαιμίας (σχετικός κίνδυνος 2,1) σε ασθενείς με ΣΔτ2.³¹ Η μελέτη Fremantle έδειξε ότι η άνοια αποτελεί παράγοντα κινδύνου για υπογλυκαιμία, χωρίς ωστόσο η υπογλυκαιμία per se να αυξάνει τον κίνδυνο άνοιας.³² Μελέτες σε ασθενείς με ΣΔτ1 έδειξαν μεταβολή στην τοπική εγκεφαλική αιματική ροή σε ασθενείς με σοβαρή υπογλυκαιμία, η οποία ωστόσο ήταν παροδική και αναστρέψιμη.³³

Τελευταία δημοσιεύθηκαν τα αποτελέσματα μεγάλων τυχαιοποιημένων μελετών που εξέτασαν την επίδραση του γλυκαιμικού ελέγχου στα καρδιαγγειακά συμβάματα.³⁴⁻³⁶ Στη μελέτη Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) 10.251 συμμετέχοντες με ιστορικό καρδιαγγειακών συμβαμάτων ή υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου τυχαιοποιήθηκαν σε δύο ομάδες γλυκαιμικού ελέγχου, την ομάδα της εντατικής και την ομάδα της συμβατικής θεραπείας.³⁴ Η μελέτη ACCORD διεκόπη πρόωρα εξαιτίας της σημαντικής αύξησης της συνολικής και της καρδιαγγεια-

κής θνητότητας στην ομάδα της εντατικής θεραπείας. Συγκεκριμένα, παρατηρήθηκε αυξημένη συχνότητα υπογλυκαιμικών επεισοδίων στην ομάδα της εντατικής παρέμβασης σε σχέση με εκείνη της συμβατικής (16,2% έναντι 5,1%), καθώς και αύξηση του σωματικού βάρους (3,5% έναντι 0,4%). Ως γνωστόν στην ομάδα της εντατικοποιημένης αγωγής με HbA1c<6,5% παρουσιάστηκε αυξημένος αριθμός καρδιαγγειακών θανάτων. Μια ανάλυση που μελέτησε τη σχέση μεταξύ υπογλυκαιμίας και θνησιμότητας με βάση τα αποτελέσματα της μελέτης ACCORD έδειξε στατιστικά σημαντική αύξηση κατά 1,22 της ολικής θνησιμότητας και κατά 0,52 φορές του προσαρμοσμένου ποσοστού θνησιμότητας στους ασθενείς στο εντατικό σκέλος της θεραπείας, οι οποίοι παρουσίασαν σοβαρή υπογλυκαιμία. Οι ασθενείς στην εντατική ομάδα θεραπείας παρουσίασαν σημαντική αύξηση του σωματικού βάρους (ποσοστό 27,8% παρουσίασε αύξηση του σωματικού βάρους >10 kg, με μέση αύξηση του σωματικού βάρους κατά 3,5 kg στα 3 χρόνια παρακολούθησης). Αυτή η αύξηση του σωματικού βάρους μπορεί να αποδοθεί στη θεραπεία με θειαζολιδινεδιόνες (ροσιγλιταζόνη) και ινσουλίνη. Ωστόσο δεν διευκρινίστηκε αν οι ασθενείς με τη μεγαλύτερη αύξηση του σωματικού βάρους παρουσίασαν τα υψηλότερα ποσοστά κλινικών εκδηλώσεων σε σύγκριση με τους ασθενείς με τη μικρότερη αύξηση του σωματικού βάρους.³⁴

Στη μελέτη Veterans Affairs Diabetes Trial (VADT) συμμετείχαν 1791 ασθενείς με ΣΔτ2 οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν στην ομάδα της εντατικής θεραπείας και στην ομάδα της συμβατικής θεραπείας.³⁶ Στο τέλος της μελέτης δεν υπήρχε σημαντική διαφορά όσον αφορά τα καρδιαγγειακά συμβάματα μεταξύ των δύο ομάδων. Όπως ήταν αναμενόμενο, παρατηρήθηκε αυξημένη συχνότητα εμφάνισης σοβαρής υπογλυκαιμίας στην ομάδα που ακολούθησε την εντατική θεραπεία. Στους παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση υπογλυκαιμίας περιλαμβάνονταν η διάρκεια του διαβήτη, η ινσουλινοθεραπεία, ο χαμηλός δείκτης μάζας σώματος, το ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου και ο υψηλός λόγος αλβουμίνης προς κρεατινίνη.

Στη μελέτη ADVANCE συμμετείχαν 11.140 ασθενείς με ΣΔτ2 οι οποίοι, και εδώ, τυχαιοποιήθηκαν στην ομάδα της εντατικής θεραπείας και στην ομάδα της συμβατικής θεραπείας.³⁵ Παρόλο που παρατηρήθηκε υψηλή συχνότητα εμφάνισης υπογλυκαιμίας στην ομάδα της εντατικής θεραπείας, δεν υπήρξε συσχέτιση μεταξύ υπογλυκαιμίας και καρδιαγγειακής θνητότητας.³⁵ Μια πιθανή ερμηνεία για την παρατηρούμενη αυτή διαφορά σε σχέση με τα ευρήματα της μελέτης ACCORD είναι

ότι στη μελέτη ADVANCE ο αριθμός των ασθενών που ανέφεραν βαριά υπογλυκαιμία στην ομάδα της εντατικής θεραπείας ήταν μικρός (<3%). Επίσης, οι ασθενείς στη μελέτη ADVANCE είχαν 2 με 3 χρόνια μικρότερη διάρκεια διαβήτη καθώς και χαμηλότερη τιμή HbA1c από ό,τι οι ασθενείς στη μελέτη ACCORD. Ο αριθμός των ασθενών που έλαβαν ινσουλίνη στην εντατική ομάδα έναντι της συμβατικής ήταν 77% έναντι 55% στη μελέτη ACCORD, 90% έναντι 74% στη μελέτη VADT και 41% έναντι 24% στη μελέτη ADVANCE, αντίστοιχα. Συνεπώς, στη μελέτη ADVANCE συμμετείχε μικρότερο ποσοστό ασθενών υπό ινσουλινοθεραπεία από ό,τι στις μελέτες ACCORD και VADT, γεγονός που θα μπορούσε εν μέρει να εξηγήσει το χαμηλό ποσοστό υπογλυκαιμίας στην ομάδα εντατικής θεραπείας της μελέτης ADVANCE (<3%) έναντι των μελετών ACCORD (16%) και VADT (21%).

Η μελέτη Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) συμπεριέλαβε ασθενείς με ΣΔτ1 υπό ινσουλινοθεραπεία. Σε αντίθεση με τις μελέτες UK Diabetes Prospective Study, VADT, και ACCORD, η μελέτη DCCT έδειξε σχετικά μεγάλο κίνδυνο εμφάνισης σοβαρής υπογλυκαιμίας στην ομάδα της συμβατικής θεραπείας (0,19 επεισόδιο/ασθενή/έτος) και τριπλάσιο κίνδυνο στην ομάδα της εντατικής θεραπείας (0,62 επεισόδιο/ασθενή/έτος). Ενδιαφέρον είναι το γεγονός ότι η αυξημένη συχνότητα σοβαρής υπογλυκαιμίας στην ομάδα εντατικής θεραπείας δεν συσχετίστηκε με αυξημένη καρδιαγγειακή θνητότητα.³⁷

6. Επιπτώσεις στο κόστος θεραπείας

Εκτός από τις δυσμενείς επιπτώσεις της υπογλυκαιμίας στη νοσηρότητα και θνητότητα των διαβητικών ασθενών, εξίσου σημαντικό είναι το οικονομικό κόστος της. Σε μια βρετανική μελέτη, διάρκειας 6 εβδομάδων, το κόστος της θεραπευτικής αντιμετώπισης της ήπιας/μέτριας υπογλυκαιμίας ανερχόταν από 92 £ σε 287,50 £, ανάλογα με την ιατρική παροχή (αντιμετώπιση από παθολόγο ή νοσηλεύτρια). Οι αντίστοιχοι αριθμοί για τη σοβαρή υπογλυκαιμία κυμαίνονταν από 330 £ σε 105,60 £.^{24,38} Ωστόσο, σε μια канаδική μελέτη βρέθηκε ότι σε ασθενείς που παρουσιάζουν από ήπια/μέτρια μέχρι σοβαρή υπογλυκαιμία, το 84,5% και το 83,1%, αντίστοιχα, αντιμετωπίζουν το επεισόδιο μόνοι τους. Μόνο το 3,4% των ατόμων που ανέφεραν σοβαρή υπογλυκαιμία κάλεσαν ασθενοφόρο, και μόνο το 5,5% επισκέφθηκαν το τμήμα επειγόντων περιστατικών νοσοκομείου.³⁹ Δεδομένα από τη Σκοτία δείχνουν ότι το 7,3% των ασθενών που έλαβε ινσουλίνη και το 0,8% που έλαβε θεραπεία με σουλφονουλορίες παρουσίασαν σοβαρό επεισόδιο υ-

πογλυκαιμίας για το οποίο σε ποσοστό μεγαλύτερο του 80% απαιτήθηκε η κλήση ασθενοφόρου, και σε ποσοστό 66% παραπομπή στο τμήμα επειγόντων περιστατικών.¹³

Το ετήσιο κόστος της φροντίδας της σοβαρής υπογλυκαιμίας υπολογίζεται σε πέραν των 13.000.000 £ για όλους τους ασθενείς με ΣΔ στο Ηνωμένο Βασίλειο. Από τα 244 επεισόδια που αναφέρθηκαν στη μελέτη, το 57% ήταν σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2. Η εκτίμηση του κόστους της υπογλυκαιμίας που οφείλονται στον ΣΔ τύπου 2 ανερχόταν σε περίπου 7.400.000 £. Η μελέτη περιελάμβανε το κόστος των ασθενοφόρων, της χρήσης των υπηρεσιών των επειγόντων περιστατικών και των θαλάμων νοσηλείας σε 127 £, 89 £ και 218 £ ανά ημέρα, αντίστοιχα, αλλά δεν συμπεριέλαβε το σχετικό κόστος από τραυματισμό, αναπηρία ή την απώλεια εργασίας, που συνδέονται με την υπογλυκαιμία.¹³

Μια γερμανική μελέτη υπολόγισε ότι το κόστος της υπογλυκαιμίας σε ασθενείς με ΣΔτ2 ήταν σημαντικά υψηλότερο σε σχέση με τους ασθενείς με ΣΔτ1 (44.300 \$ έναντι 8000 \$), γεγονός που αντικατοπτρίζει την παρουσία, λόγω της μεγάλης ηλικίας, της ύπαρξης σημαντικής συννοσηρότητας και πολυφαρμακίας. Στοιχεία που προέρχονται από τις βάσεις δεδομένων DARTS-MEMO δείχνουν ότι το 28% των επεισοδίων σοβαρής υπογλυκαιμίας οδήγησαν σε εισαγωγή στο νοσοκομείο. Η μέση διάρκεια της νοσηλείας ήταν 4,4 ημέρες, με κόστος 218 £ ανά ημέρα, που αντιστοιχούσε σε μεγαλύτερο κόστος (959 £ ανά ημέρα) για τη νοσηλεία που οφειλόταν σε σοβαρή υπογλυκαιμία.⁴⁰ Άλλες μελέτες έχουν αναφέρει ότι η μέση διάρκεια της νοσηλείας που οφείλεται σε σοβαρή υπογλυκαιμία ανέρχεται σε 6,6 και 9,5 ημέρες. Υπάρχουν στοιχεία που δείχνουν ότι τα άτομα με ΣΔτ2 χάνουν κατά μέσον όρο 3 παραγωγικές ημέρες λόγω σοβαρής υπογλυκαιμίας. Σε μια μελέτη διάρκειας 6 εβδομάδων, η εμφάνιση σοβαρής υπογλυκαιμίας είχε ως αποτέλεσμα την απώλεια κατά μέσον όρο 8,6 παραγωγικών ημερών σε ασθενείς με ΣΔτ2.⁴¹

7. Ο φόβος της υπογλυκαιμίας και η υπογλυκαιμία ως εμπόδιο για την επίτευξη γλυκαιμικού ελέγχου

Η υπογλυκαιμία αποτελεί έναν σημαντικό περιοριστικό παράγοντα στην επίτευξη γλυκαιμικού ελέγχου και ένα σημαντικό εμπόδιο όσον αφορά τη συμμόρφωση στη λαμβανόμενη αγωγή. Σε μια μελέτη βρέθηκε ότι τα άτομα με ΣΔτ2, ιδίως οι γυναίκες, παρουσιάζουν υψηλά ποσοστά φόβου της υπογλυκαιμίας, γεγονός που

παρουσιάζει αυξητική τάση ανάλογα με τον αριθμό των επεισοδίων ήπιας ή σοβαρής υπογλυκαιμίας.⁴² Ο φόβος της υπογλυκαιμίας μπορεί να αποτελέσει σημαντικό περιοριστικό παράγοντα στην επιθετική προσπάθεια επίτευξης γλυκαιμικού ελέγχου, με απώτερες επιπτώσεις όσον αφορά τις μικρο- και μακροαγγειακές επιπλοκές του διαβήτη. Σε μια μελέτη, άτομα με ΣΔτ2 και τιμές HbA1c < 8,0% που έλαβαν γλιβενκλαμίδη, παρουσίασαν έως και 4,8 φορές συχνότερα επεισόδια υπογλυκαιμίας σε σύγκριση με τους ασθενείς που είχαν HbA1c > 8,0%.⁴³ Στη μελέτη UKPDS η ομάδα της εντατικής θεραπείας παρουσίασε μεγαλύτερη συχνότητα υπογλυκαιμίας σε σχέση με την ομάδα της συμβατικής θεραπείας.¹²

Ο φόβος της υπογλυκαιμίας αποτελεί τροχοπέδη και για τους ιατρούς, προκειμένου να εφαρμόσουν επιθετική θεραπευτική αγωγή σε πρώιμα στάδια του διαβήτη.⁴⁴ Επίσης, συχνά παρατηρείται το φαινόμενο οι ιατροί να μην ενημερώνουν τους ασθενείς τους σχετικά με τα συμπτώματα της υπογλυκαιμίας καθώς και για τις αγωγές που παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο πρόκλησης υπογλυκαιμίας στις αρχικές επισκέψεις. Σε έρευνα που πραγματοποιήθηκε στο Ηνωμένο Βασίλειο οι ασθενείς ανέφεραν ότι έλαβαν ελλιπή πληροφόρηση και καθοδήγηση από τους ιατρούς τους σχετικά με τις δυσμενείς επιπτώσεις της υπογλυκαιμίας. Μόνο το 5% από τους 165 ασθενείς με ΣΔτ2 που συμμετείχαν στη μελέτη ήταν σε θέση να δώσουν τις σωστές απαντήσεις σε ερωτήσεις σχετικά με τις αρνητικές επιπτώσεις της θεραπείας με σουλφονουλουρίες, και μόνο το 10% των ατόμων που ελάμβαναν σουλφονουλουρίες γνώριζαν ότι θα μπορούσαν να υποστούν ένα επεισόδιο υπογλυκαιμίας.⁴⁵

8. Συμπεράσματα

Ο κίνδυνος της υπογλυκαιμίας είναι αυξημένος σε ηλικιωμένους ασθενείς, σε όσους η διάρκεια του διαβήτη είναι μεγαλύτερη, έχουν λιγότερα αποθέματα ινσουλίνης και άλλες συννοσηρές καταστάσεις, περιλαμβανομένων της νεφρικής βλάβης και του υποθυρεοειδισμού. Ο κίνδυνος ίσως είναι μεγαλύτερος στην προσπάθεια για εντατική θεραπεία και για αυστηρό γλυκαιμικό έλεγχο. Η υπογλυκαιμία έχει σημαντική κλινική επίδραση από άποψη θνητότητας, νοσηρότητας και ποιότητας ζωής. Οι επιπτώσεις του κόστους των σοβαρών επεισοδίων, το άμεσο νοσοκομειακό κόστος και το έμμεσο κόστος λόγω ανικανότητας για εργασία, είναι σημαντικά. Ίσως το σημαντικότερο είναι ότι η υπογλυκαιμία και ο φόβος της υπογλυκαιμίας περιορίζουν την ικανότητα των σύγχρονων διαβητικών φαρμάκων να επιτύχουν

και να διατηρήσουν τον βαθμό του γλυκαιμικού ελέγχου που προβλέπεται για την πρόληψη του αυξημένου κινδύνου διαβητικών επιπλοκών.

Βιβλιογραφία

- Amiel SA, Dixon T, Mann R et al. Hypoglycaemia in Type 2 diabetes. *Diabet Med* 2008, 25:245–254
- American Diabetes Association (ADA) Workgroup on Hypoglycaemia. Defining and reporting hypoglycaemia in diabetes. *Diabetes Care* 2005, 28:1245–1249
- European Agency for Evaluation of Medicinal Products (EMA). Note for guidance on clinical investigation of medicinal products in the treatment of diabetes mellitus. 2006. Available at <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/ewp/108000en.pdf> Last accessed 1 December 2013
- Holstein A, Plaschke A, Egberts EH. Clinical characterization of severe hypoglycaemia—a prospective population based study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2003, 111:364–369
- Cryer PE, Davis SN, Shamon H. Hypoglycaemia in diabetes. *Diabetes Care* 2003, 26: 1902–1912.
- Banarer S, Cryer PE. Hypoglycemia in type 2 diabetes. *Med Clin North Am* 2004, 88:1107–1116
- Segal SA, Paramore DS, Cryer PE. Hypoglycemia-associated autonomic failure in advanced type 2 diabetes. *Diabetes* 2002, 51:724–733
- Nattrass M, Lauritzen T. Review of prandial glucose regulation with repaglinide: a solution to the problem of hypoglycemia in the treatment of type 2 diabetes? *Int J Obesity* 2000, 24(Suppl 3): S21–S31
- Sotiropoulos A, Skliros EA, Tountas C et al. Risk factors for severe hypoglycemia in type 2 diabetic patients admitted to hospital in Piraeus, Greece. *East Mediterr Health J* 2005, 11:485–489
- Shorr RI, Ray WA, Daugherty JR et al. Incidence and risk factors for serious hypoglycemia in older persons using insulin or sulfonylureas. *Arch Intern Med* 1997, 157:1681–1686
- van Staa T, Abenhaim L, Monette J. Rates of hypoglycemia in users of sulphonylureas. *J Clin Epidemiol* 1997, 50:735–741
- UKPDS 33. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. *Lancet* 1998, 352:837–853
- Leese GB, Wang J, Broomhall J et al. For the DARTS/MEMO Collaboration. Frequency of severe hypoglycemia requiring emergency treatment in type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003, 26:1176–1180
- Henderson JN, Allen KV, Deary IJ et al. Hypoglycaemia in insulin-treated Type 2 diabetes: frequency, symptoms and impaired awareness. *Diabet Med* 2003, 20:1016–1021
- Matyka K, Evans M, Lomas J et al. Altered hierarchy of protective responses against severe hypoglycemia in normal aging in healthy men. *Diabetes Care* 1997, 20:135–141
- Greco D, Angileri G. Drug induced severe hypoglycemia in type 2 diabetic patients aged 80 years or older. *Diab Nutr Metab* 2004, 17:23–26
- Campbell IW. Metformin and the sulphonylureas: the comparative risk. *Horm Metab Res Suppl* 1985, 15: 105–111
- Maran A, Lomas J, Macdonald IA et al. Lack of preservation of higher brain function during hypoglycaemia in patients with intensively treated insulin dependent diabetes mellitus. *Diabetologia* 1995, 38:1412–1418

19. Ben-Ami H, Nagachandran P, Mendelson A et al. Drug-induced hypoglycemic coma in 102 diabetic patients. *Arch Intern Med* 1999, 159:281–284
20. Hitchen L. Doctors are failing to tell diabetic people about UK driving rules. *BMJ* 2006, 332:812
21. Lundkvist J, Berne C, Bolinder B et al. The economic and quality of life impact of hypoglycemia. *Eur J Health Econ* 2005, 50:197–202
22. Davis RE, Morrissey M, Peters JR et al. Impact of hypoglycaemia on quality of life and productivity in type 1 and type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin* 2005, 21:1477–1483
23. UKPDS 37. Quality of life in type 2 diabetic patients is affected by complications not by intensive policies to improve blood glucose or blood pressure control. *Diabetes Care* 1999, 22:1125–1136
24. Fisman EZ, Motro M, Tenenbaum A et al. Is hypoglycaemia a marker for increased long-term mortality risk in patients with coronary artery disease? An 8-year follow-up. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2004, 11:135–143
25. Abaira C, Colwell J, Nuttall F et al. Cardiovascular events and correlates in the Veterans Affairs Diabetes Feasibility Trial. Veterans Affairs Cooperative Study on Glycemic Control and Complications in Type II Diabetes. *Arch Intern Med* 1997, 157:181–188
26. BARI 2D Study Group, Frye RL, August P, Brooks MM et al. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009, 360:2503–2515
27. Desouza C, Salazar H, Cheong B et al. Association of hypoglycemia and cardiac ischemia: a study based on continuous monitoring. *Diabet Care* 2003, 26:1485–1489
28. Tattersall RB, Gill GV. Unexplained deaths of type 1 diabetic patients. *Diabet Med* 1991, 8:49–58
29. Gill GV, Woodward A, Casson IF et al. Cardiac arrhythmia and nocturnal hypoglycaemia in type 1 diabetes: the 'dead in bed' syndrome revisited. *Diabetologia* 2009, 52:42–45
30. Whitmer RA, Karter AJ, Yaffe K et al. Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2009, 301:1565–1572
31. de Galan BE, Zoungas S, Chalmers J et al. Cognitive function and risks of cardiovascular disease and hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes: the Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation (ADVANCE) trial. *Diabetologia* 2009, 52:2328–2336
32. Bruce DG, Davis WA, Casey GP et al. Severe hypoglycaemia and cognitive impairment in older patients with diabetes: the Fremantle Diabetes Study. *Diabetologia* 2009, 52:1808–1815
33. MacLeod KM, Hepburn DA, Deary IJ et al. Regional cerebral blood flow in IDDM patients: effects of diabetes and of recurrent severe hypoglycaemia. *Diabetologia* 1994, 37:257–263
34. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, Byington RP et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008, 358:2545–2559
35. ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008, 358:2560–2572
36. 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
37. Hypoglycemia in the Diabetes Control and Complications Trial. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *Diabetes* 1997, 46:271–286
38. Curtis L, Netten A. *Unit Costs of Health and Social Care*. Canterbury: PSSRU University of Kent, 2006
39. Leiter LA, Yale J-F, Chiasson J-L et al. Assessment of the impact of fear of hypoglycemic episodes on glycemic and hypoglycemic management. *Can J Diabetes* 2005, 29:186–192
40. Holstein A, Plaschke A, Egberts EH. Incidence and costs of severe hypoglycemia. *Diabetes Care* 2002, 25:2109
41. Allicar M, Megas F, Houzard S et al. Frequency and costs of hospital stays for hypoglycemia in France in 1995. *Presse Med* 2000, 29:657–661
42. Cox DJ, Irvine A, Gonder-Frederick L et al. Fear of hypoglycemia: quantification, validation and utilization. *Diabet Care* 1987, 10:617–621
43. Garber A, Marre M, Blonde L et al. Influence of initial hyperglycemia, weight and age on the blood glucose lowering efficacy and incidence of hypoglycaemic symptoms with a single-tablet metformin-glibenclamide therapy (Glucovance) in type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2003, 5:171–179
44. Ritholz MD, Jacobson AM. Living with hypoglycemia. *J Gen Intern Med* 1998, 13:799–804
45. Browne D, Avery L, Turner BC et al. What do patients with diabetes know about their tablets? *Diabet Med* 2000, 17:528–531

Ημερομηνία Υποβολής 23/02/2014

Ημερομηνία Έγκρισης 24/04/2014