

Internamento por Hipoglicémias – Fatores de Risco e Evolução

Hospitalization Due to Hypoglycemia – Risk Factors and Evolution

R. Fonseca¹, J. Duarte¹, C. Bello¹, F. Santos¹, C. Vasconcelos¹

¹ - Hospital Egas Moniz, Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, Lisboa, Portugal.

Resumo

Introdução: A hipoglicemia é uma complicação frequente da terapêutica da Diabetes *Mellitus*, estando associada a maior risco de mortalidade.

Métodos: Análise retrospectiva dos internamentos por hipoglicemia, entre 2006 e 2012, num hospital central, decorrentes de terapêutica antidiabética (oral/insulina). Foram avaliados os registos clínicos, glicémias capilares, valores laboratoriais e prescrições de terapêuticas.

Resultados: Nos internamentos analisados (n=239), a idade média foi de 76,2 ± 10,4 anos, a maioria dos doentes apresentava diabetes com longa duração (18,7 ± 12,0 anos), várias comorbilidades, insuficiência económica (54,8%) e deterioração da função renal à admissão. No conjunto, 28,0% estavam insulino-tratados e 71,6% sob antidiabéticos orais (83,9% dos quais com sulfonilureias). A glicemia pré-hospitalar era de 34 ± 12mg/dl e a HbA1c de 7,1 ± 1,7% (HbA1c ≤ 7% em 57,6%). A duração média do internamento foi de 10,5 dias, com uma taxa de mortalidade de 1,7%. Após a alta hospitalar verificou-se elevada mortalidade (39%), que se associou à presença de doença cardiovascular (p < 0,001), pior função renal à admissão (p = 0,01), duração da diabetes (p = 0,005) e do internamento (p = 0,025).

Conclusão: Internamentos por hipoglicémias graves ocorreram em doentes mais frágeis, idosos, com múltiplas comorbilidades, insuficiência socioeconómica e longa duração da diabetes, sob sulfonilureias e insulina. A taxa de mortalidade após a alta hospitalar foi muito elevada.

Palavras-chave: diabetes *mellitus*, hipoglicemias graves, mortalidade hospitalar após a alta hospitalar

Abstract

Introduction: Hypoglycemia is a frequent complication of Diabetes *Mellitus* therapy and is associated with an increased risk of mortality.

Methods: Retrospective analysis of hospitalizations due to hypoglycemia between 2006 and 2012, in a central hospital, due to antidiabetic therapy (oral/insulin). Clinical records, capillary glycemia, laboratory values and therapeutic prescriptions were evaluated.

Results: In the analyzed hospitalizations (n = 239), the mean age was 76.2 ± 10.4 years, the majority of patients had diabetes with a long duration (18.7 ± 12.0 years), several comorbidities, economic insufficiency (54.8%) and deterioration of renal function on admission. Overall, 28.0% were insulinotreated and 71.6% were under oral antidiabetic drugs (83.9% of them with sulfonylureas). Prehospitalization blood glucose was 34 ± 12mg / dl and HbA1c was 7.1 ± 1.7% (HbA1c ≤ 7% in 57.6%). The mean duration of hospitalization was 10.5 days, with a mortality rate of 1.7%. After hospital discharge, there was a high mortality rate (39%), which was associated with cardiovascular disease (p < 0.001), worse renal function at admission (p = 0.01), diabetes duration (p = 0.005), and hospitalization duration (p = 0.025).

Conclusion: Hospitalizations for severe hypoglycaemia occurred in more fragile, elderly patients with multiple comorbidities, socioeconomic insufficiency and long duration of diabetes, under sulphonylureas and insulin. The mortality rate after hospital discharge was very high.

Keywords: diabetes *mellitus*, severe hypoglycaemia, mortality rate after hospital discharge

CORRESPONDÊNCIA

Ricardo C. Fonseca
Hospital Egas Moniz – Endocrinologia
Rua da Junqueira 126
1349-019 Lisboa, Portugal
E-mail: ricardocastrofonseca@gmail.com
Tel: 967915337

> INTRODUÇÃO

Em doentes com Diabetes tipo 2 (DM2), a hipoglicémia pode ser definida como um valor de glicémia plasmática inferior a 70mg/dl, sendo classificada como grave quando requer assistência de terceiros para a sua correção. ⁽¹⁾ A hipoglicémia faz-se acompanhar de várias consequências negativas. É o principal fator limitante no controlo glicémico de doentes com diabetes, ⁽²⁾ quer pela ansiedade e medo que provoca nos doentes, mas também representa uma barreira na intensificação da terapêutica pela classe médica. A hipoglicémia grave esteve

associada a um aumento das complicações macrovasculares e da mortalidade no estudo ADVANCE⁽³⁾ e é possivelmente um dos fatores implicados no aumento da mortalidade no estudo ACCORD.⁽⁴⁾ Para além disso, a hipoglicémia grave, num grupo de doentes com DM2 e idade igual ou superior a 65 anos, esteve associada a um aumento do risco de demência.⁽⁵⁾ Pode também causar vários efeitos nefastos, quando responsável por quedas, acidentes de viação ou outras complicações.⁽⁶⁾

Continua a ser uma entidade frequente no tratamento da DM2, ocorrendo habitualmente no contexto de terapêutica com insulina ou secretagogos de insulina, como as sulfonilureias e glinidas.⁽⁷⁾ Vários fatores estão implicados no aumento do risco de hipoglicémia grave, como duração da DM2 e do tratamento com insulina, tratamento intensivo da DM, idade avançada, agravamento da função renal, neuropatia periférica, menor nível educacional e hipoglicémia grave prévia.^(8,9,10)

No estudo nacional Hipos-ER, verificou-se uma elevada taxa de internamento (44%) nos doentes que se apresentaram no serviço de urgência com hipoglicémia grave.⁽¹¹⁾ A presença de hipoglicémia no internamento está também associada a uma maior duração do mesmo e da mortalidade.⁽¹²⁾

> MÉTODOS

Desenho do Estudo

Análise retrospectiva dos episódios de internamento por hipoglicémia, entre 2006 e 2012. Foram identificados e selecionados todos os episódios de internamento codificados com a causa externa de admissão “terapêutica com insulina e/ou antidiabéticos orais” (código E9323 CID-9), com data de alta entre 1 de Janeiro de 2006 e 31 de Dezembro de 2012, no Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental. Analisámos o registo clínico do serviço de urgência e internamento (processo eletrónico/papel) e o registo informático de resultados laboratoriais. Foram excluídos os casos em que não havia referência a hipoglicémia.

Variáveis Estudadas

Recolhemos dados demográficos, acerca do tipo e duração da diabetes, glicémia à entrada no serviço de urgência e pré-hospitalar, HbA1c, função renal (creatinina à admissão e cálculo da taxa de filtração glomerular através da fórmula MDRD), comorbilidades, terapêutica realizada, tempo de internamento, registo de óbito e presença de insuficiência económica (definida como isenção

superior a 85%, registada no processo informático pelo serviço social).

Relativamente ao tipo de terapêutica, foi registado o grupo farmacológico e especificado qual o fármaco dentro de cada classe. No que diz respeito à glicémia, o valor pré-hospitalar baseou-se na determinação da glicémia capilar através de glicómetros e o valor à admissão no Serviço de Urgência (SU) baseou-se no doseamento sérico.

Foi realizada a comparação da taxa de internamentos por hipoglicémia ao longo dos anos e a evolução da prescrição das diferentes classes de antidiabéticos orais e de insulina, após recolha dos dados nacionais do INFAR-MED no mesmo período.

Para determinação do custo do internamento, foi recolhida a codificação GDH de cada episódio e leitura do valor correspondente (€), publicado em Diário da República (2009).

Análise Estatística

Foram utilizados métodos estatísticos descritivos, como média, desvio padrão, mediana e percentagens. Na avaliação das diferenças entre as médias de determinadas variáveis (ou medianas no caso das variáveis sem distribuição normal) entre dois grupos foi utilizado o teste t independente (ou teste de Mann-Whitney no caso de variáveis sem distribuição normal). Na avaliação da correlação entre variáveis contínuas foi utilizada a correlação de Pearson (ou correlação de Spearman em caso de variáveis sem distribuição normal). Foi utilizado o teste qui-quadrado (χ^2) para avaliar diferenças de variáveis categóricas. Foi utilizado o programa informático IBM® SPSS® Statistics (versão 20.0.0) na aplicação destes métodos.

> RESULTADOS

Entre 2006 e 2012, ocorreram 239 internamentos por hipoglicémia, secundária a terapêutica com antidiabéticos orais ou insulina no nosso centro Hospitalar, referentes a um total de 220 doentes. A caracterização da população e do internamento pode ser observada no Quadro I. A idade média foi de $76,2 \pm 10,35$ anos (43-94), com maior predomínio do género feminino (65.7%). A esmagadora maioria dos doentes eram diabéticos tipo 2 (96,2%), com menor frequência de diabetes tipo 1 (2,9%) e secundária (0,8%). A duração média da DM foi de 18,7 anos (4-53), contudo esse registo apenas estava disponível em 101 casos.

A glicémia pré-hospitalar era de 34 ± 12 mg/dl e à entra-

da no serviço de urgência, após correção pela equipa de emergência externa ao hospital, de 100 ± 97 mg/dl (7-609mg/dl), com uma mediana de 66mg/dl. A HbA1c média era de $7,1 \pm 1,7\%$, com 57,6% dos indivíduos a apresentarem HbA1c $\leq 7\%$.

Quadro I - Características da população.

Caraterísticas	N (%) ou média
Idade (anos)	76,2 \pm 10,35
Género Feminino	157 (65,7%)
DM2 (%)	230 (96,2%)
DM1 (%)	7 (2,9%)
Duração Diabetes (anos)	18,7 \pm 12,0
Glicémia pré-hospitalar (mg/dl)	34 \pm 12
HbA1c (%)	7,1 \pm 1,7%
Duração internamento (dias)	10,5 \pm 13,5 dias
Mortalidade no internamento	4 (1,7%)
Mortalidade após o internamento	92 (39%)
Creatinina à admissão (mg/dl)	1,53 \pm 1,19
TFGe – MDRD (mL/min/1.73 m ²)	55 \pm 38
< 60	154 (64,3%)
< 30	58 (24,2%)
Insulina	67 (28,0%)
Sulfonilureias	151 (63,2%)
Carência sócio-económica	131 (54,8%)
Doença cardiovascular	161 (67,4%)
Neuropatia periférica	54 (22,6%)

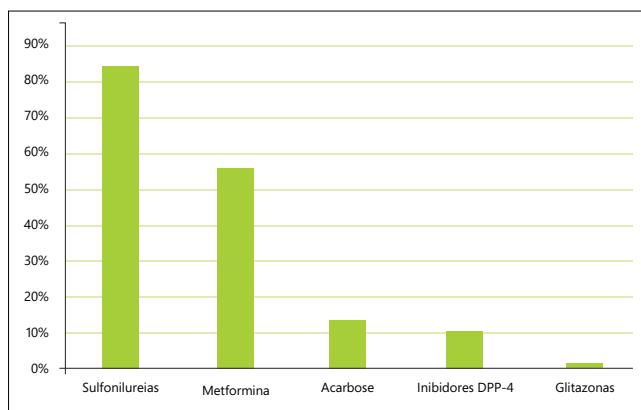


Figura 1 - Antidiabéticos orais à admissão (%).

No que diz respeito à terapêutica realizada, em 28,0% dos internamentos os doentes estavam insulino-tratados, 71,6% estavam medicados com antidiabéticos orais, não existindo registo de qual a terapêutica em 22 casos (7%). Verificou-se associação de terapêutica oral e insulina em 9% dos internamentos.

Relativamente aos internamentos de doentes sob terapêutica com antidiabéticos orais (Figura 1), a classe farmacológica mais frequente era a das sulfonilureias (83,9%), seguida da metformina (55,7%), acarbose (13,2%) e inibidores da DPP-4 (10,3%). Apenas 3 doentes estavam medicados com pioglitazona e 2 com nateglinida. A metformina encontrava-se sempre associada a outro antidiabético oral e/ou insulina, exceto em 7 casos em que era descrita no processo como a única terapêutica.

Dentro do grupo tratado com sulfonilureias, verificou-se a seguinte distribuição: glibenclamida (67,3%), gliclazida (18%), glimepirida (14,7%) e glipizida (0,70%). Um doente recebia tratamento com duas sulfonilureias diferentes. Quanto ao esquema de insulina utilizado, era usada insulina basal em 45,3%, pré-misturas em 39,1% e basal/bolus em 15,6%.

Das comorbilidades presentes, verificou-se uma elevada prevalência de deterioração da função renal, traduzindo uma creatinina média de $1,53 \pm 1,19$ mg/dl (0,25-12,4), com uma taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) de 55 ± 38 ml/min/1.73 m². Em 64,3% dos casos, a TFGe era inferior a 60ml/min/1.73 m² e em 24,2% inferior a 30 ml/min/1,73 m². A prevalência de doença cardiovascular era de 67,4% e de neuropatia periférica de 22,6%. A insuficiência económica era muito prevalente (54,8%).

A duração média do internamento foi de $10,5 \pm 13,5$ dias (1-123 dias) e a mediana foi de 6 dias. Os níveis de creatinina correlacionaram-se positivamente com a duração de internamento (correlação de Spearman: $r_s = 0,245$, $p < 0,001$). Registaram-se 4 óbitos durante o período de internamento. Avaliando o diagnóstico principal do internamento, codificado pelo sistema CID-9, 71,1% foi atribuído à Diabetes, 12,1% a patologia cardiovascular (descompensação de insuficiência cardíaca e arritmia), 12,5% a patologia infecciosa (foco pulmonar, urinário ou cutâneo) e 4,7% a outros diagnósticos. Em todos, estava registada a causa externa de admissão de efeitos adversos decorrente de terapêutica com insulina ou ADO. Aqueles com diagnóstico principal atribuído à diabetes tiveram internamentos menos prolongados (mediana de 4,0 dias vs. 12,0 dias; teste de Mann-Whitney: $U = 2,79$, $p < 0,001$) e melhor função renal à entrada (TFGe 58,0 vs. 38,0 ml/min/1.73 m²; teste de Mann-Whitney: $U = 7,50$, $p < 0,001$).

Na avaliação posterior ao internamento, verificou-se um total de 92 óbitos (39%; no período entre o internamento e o levantamento do registo de óbito, realizado até 5 anos depois do internamento), 58% dos quais no grupo com diagnóstico principal de diabetes. No grupo da mortalidade encontrámos maior duração da diabetes (média de 25,4 anos vs. 17,8 anos; teste t independente: $t(99) = 2,9$, $p = 0,005$), presença de doença cardiovascular (80,4% vs. 68,0%; $X^2 = 11,6$, $p = 0,001$, Phi 0,221), pior TFGe à admissão (mediana de 39 vs. 54 ml/min/1.73 m²; teste de Mann-Whitney: $U = 4,79$, $p = 0,01$) e maior duração do internamento (mediana de 7,5 dias vs. 5 dias; teste de Mann-Whitney: $U = 7,93$, $p = 0,025$) (Quadro II). Não se verificou associação estatisticamente significativa entre a mortalidade e a utilização de sulfonilureias (53 medicados vs. 40 não medicados; $X^2 = 2,85$, $p = 0,091$).

Avaliando os sete anos de internamentos, verificamos que a taxa de internamento por hipoglicémia (Figura 2)

Quadro II - Fatores implicados na mortalidade após o internamento.

Características	Mortalidade (n=92)	Sem mortalidade (n=128)	Valor-p
Idade (anos)	76,9 ± 9,7	75,8 ± 10,7	$p = 0,421$
Duração da Diabetes (anos)	25,4 ± 10,7	17,8 ± 11,9	$p = 0,005^*$
Doença Cardiovascular	74	87	$p < 0,001^*$
Neuropatia periférica	21	33	$p = 0,534$
Creatinina (mg/dL)	1,7 ± 1,0	1,4 ± 1,3	$p = 0,095$
TFGe (mediana, ml/min/1,73m ²)	39,0	54,0	$p = 0,010^*$
Glicémia à admissão (mg/dL)	33,3 ± 11,1	35,0 ± 11,9	$p = 0,446$
HbA1c (%)	7,2 ± 1,8	7,0 ± 1,6	$p = 0,637$
Sulfonilureia	52	99	$p = 0,091$
Insulina	23	44	$p = 0,411$
Duração Internamento (mediana, dias)	7,5	5,0	$p = 0,025^*$

evoluiu em função da verificada em 2006 (24 casos = 100%): 121% em 2007, 179% em 2008, 175% em 2009, 175% em 2010, 137% em 2011, 83% em 2012. A demora média do internamento diminuiu após 2009.

> DISCUSSÃO

Verificou-se um elevado número de internamentos associados a hipoglicémias graves. Apesar dos internamentos por hipoglicémias, secundárias a sulfonilureias ou insulina, necessitem em teoria de um período relativamente curto, o nosso grupo de doentes teve uma média e mediana de internamento prolongada (10,5 e 6 dias, respetivamente), inclusivamente no subgrupo em que a DM foi o diagnóstico principal do internamento (mediana de 4 dias vs 12 dias; $p < 0,001$), no qual estaria preconizado uma duração até 48h, o que poderá estar relacionado com complicações durante o internamento ou com a descompensação de comorbilidades (nesta época não se assinalavam com clareza as patologias presentes na admissão).

A maioria dos doentes tinha diabetes tipo 2 (96,2%), com poucos casos de diabetes tipo 1, o que provavelmente se deve à maior autonomia dos diabéticos tipo 1 na gestão da terapêutica, bem como a menor duração de ação das insulinas de ação rápida e análogos rápidos, comparativamente com as sulfonilureias.

Avaliando as características desta população, constata-se idade avançada (média de 76,2 anos), duração prolongada da diabetes (média de 18,7 anos), várias comorbilidades e carência económica (54,8%). Isto traduz a fragilidade da população estudada. Contudo, atendendo ao valor médio de HbA1c (7,1%), com 57,6% abaixo dos 7%, podemos inferir algum excesso de intensidade terapêutica nesta população, para a qual se preconiza atualmente alvos glicémicos menos rigorosos. É fundamental a necessidade de adaptar os alvos de HbA1c a cada doente.

A mortalidade no internamento foi de 1,7%. A avaliação posterior dos registos clínicos permitiu identificar uma mortalidade de 39% nos restantes casos, a qual esteve associada à coexistência de doença cardiovascular ($p < 0,001$), mas também pior função renal à entrada, maior duração da diabetes ($p = 0,005$) e tempo de internamento ($p = 0,025$), mais uma vez traduzindo a fragilidade e os fatores de risco presentes nesta população. Contudo, não foi possível esclarecer a causa de morte em todos os doentes.

A função renal à entrada no serviço de urgência encontrava-se deteriorada numa elevada percentagem de doentes, inferior a 30 ml/min/1.73 m² em 24,2%, que con-

trairiam a maioria das opções terapêuticas entre os antidiabéticos orais. Contudo, apenas avaliamos a função renal à entrada, pelo que desconhecemos a função basal. Assim, não podemos concluir se a sua descompensação foi de facto um fator desencadeante da hipoglicémia ou se estes doentes estariam incorretamente medicados.

Em termos de terapêutica, apenas 28,0% estavam insulino-tratados, o que poderá estar relacionado com a curta semivida de insulinas de ação rápida e intermédias, controladas no serviço de urgência, sem necessidade de internamento. Relativamente aos antidiabéticos orais, as sulfonilureias foram as mais implicadas, como relatado noutros estudos em Portugal, ⁽¹³⁾ sobretudo a glibenclamida, a qual está mais associada a hipoglicémias graves do que outras sulfonilureias mais recentes como a gliclazida e glimepirida. ⁽¹⁴⁾ A manutenção desse grupo terapêutico, em doentes com compromisso da função renal, em muito contribuiu provavelmente para os resultados. Não conseguimos avaliar outros fatores que podem causar interferência, como omissão de refeições ou interações medicamentosas. Em 7 casos, apenas era descrita terapêutica com metformina, não sendo possível precisar se existiria tratamento com outro fármaco não descrito à admissão.

Ao longo do tempo do estudo, após um aumento inicial verifica-se uma diminuição do número de internamentos devido a hipoglicémias, de 2008 até à atualidade

(Figura 2). O mesmo poderá estar relacionado com uma modificação dos hábitos de prescrição dos antidiabéticos orais, com aumento do uso de inibidores da DPP-4 em detrimento de sulfonilureias, no mesmo período (Figura 3), ou eventual maior consciencialização por parte da classe médica numa menor intensificação terapêutica em subgrupos que beneficiem menos dela.

Houve também um enorme impacto económico, pela avaliação do custo GDH atribuído a cada internamento, com valores entre 2012 e 5359 €. Terapêuticas mais recentes, sem risco de hipoglicémia associado, podem de facto reduzir os custos associados com o internamento por hipoglicémias. Contudo, estas são mais pesadas fi-

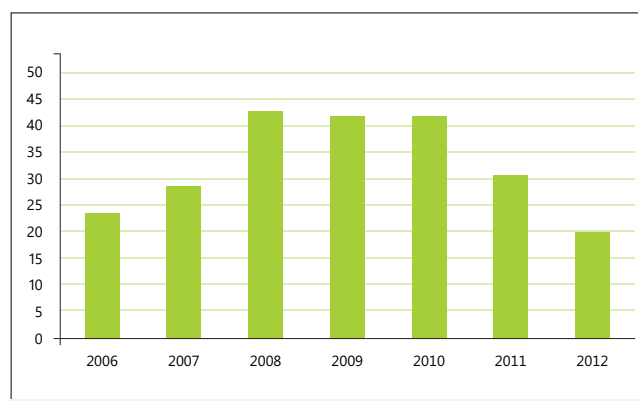


Figura 2 - Número de internamentos ao longo dos anos.

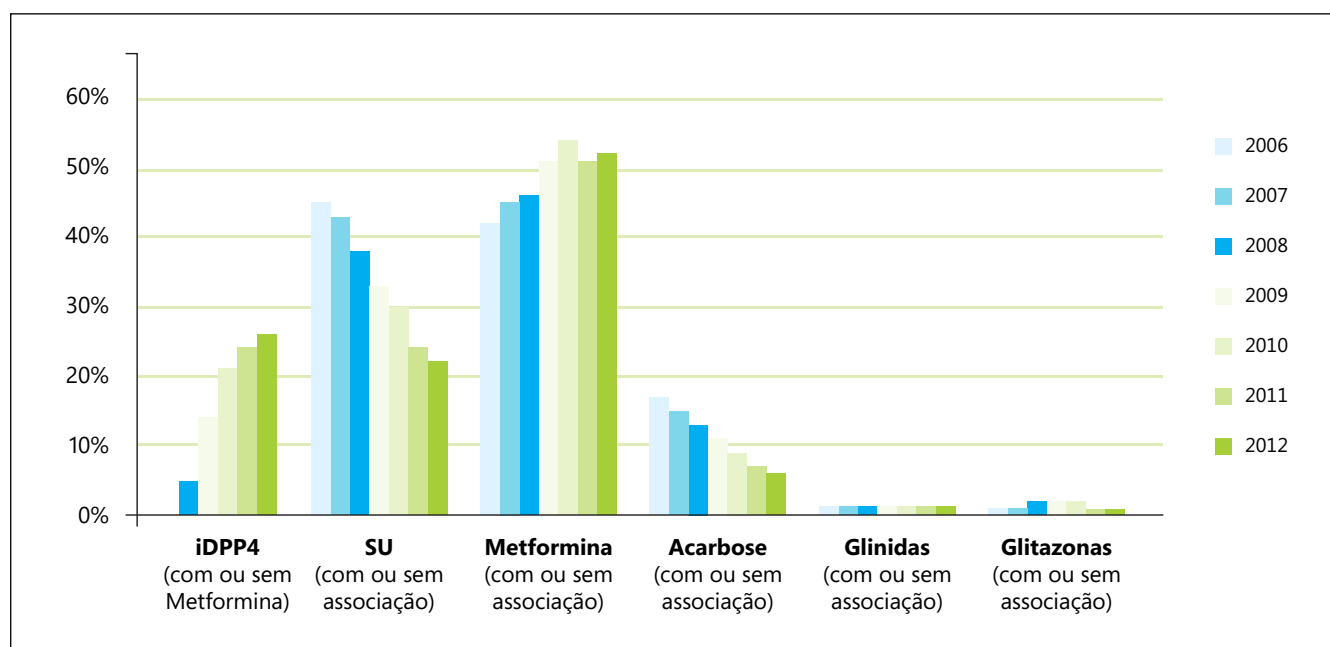


Figura 3 - Número de embalagens de antidiabéticos orais vendidos entre 2006 e 2012 (%).

nanceiramente para os sistemas de saúde, pelo que é fundamental identificar os doentes que podem beneficiar com a sua utilização e sobretudo identificar os grupos de risco nos quais as terapêuticas associadas a hipoglicémias não devem ser utilizadas.

> CONCLUSÃO

Os internamentos por hipoglicémias graves ocorreram em doentes com idade avançada, longa duração de diabetes, função renal deteriorada à entrada e tratamento com insulina e sulfonilureias (particularmente glibenclamida). A mortalidade durante o internamento foi baixa (1,4%), contudo nos anos seguintes foi muito elevada (39%) neste conjunto de doentes, o que se associou à presença de doença cardiovascular, maior duração de diabetes, pior função renal e maior duração do internamento. Trata-se de uma população frágil, com controlo metabólico além do preconizado. É fundamental estabelecer alvos glicémicos apropriados a cada doente. Nos últimos anos, houve um decréscimo do número de internamentos, o que poderá estar relacionado com a mudança nos hábitos de prescrição. <

Proteção de pessoas e animais

Os autores declaram que para esta investigação não se realizaram experiências em pessoas ou animais.

Confidencialidade dos dados

Os autores declaram que não aparecem dados pessoais de doentes neste artigo.

Conflitos de interesses / financiamento

Os autores declaram não ter nenhum conflito de interesses, nem qualquer fonte de financiamento externo na realização deste artigo.

BIBLIOGRAFIA

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 May; 28(5): 1245-9.
2. Cryer P. The Barrier of Hypoglycemia in Diabetes. *Diabetes*. 2008 Dec; 57(12): 3169-3176.
3. Zoungas S, Patel A, Chalmers J, de Galan BE, Li Q, Billot L, et al;

- ADVANCE Collaborative Group. Severe hypoglycemia and risks of vascular events and death. *N Engl J Med*. 2010 Oct 7; 363(15): 1410-8.
4. Bonds DE, Miller ME, Bergenstal RM, Buse JB, Byington RP, Cutler JA, et al. The association between symptomatic, severe hypoglycaemia and mortality in type 2 diabetes: retrospective epidemiological analysis of the ACCORD study. *BMJ*. 2010 Jan 8; 340: b4909.
5. 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 Apr 15; 301(15): 1565-72.
6. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes 2016. *Diabetes Care*. 2016; 39 (Suppl. 1):S52-S59.
7. Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB, Heller SR, Montori VM, Seaquist ER, Service FJ; Endocrine Society. Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009 Mar; 94(3): 709-28.
8. Davis TM, Brown SG, Jacobs IG, Bulsara M, Bruce DG, Davis WA. Determinants of severe hypoglycemia complicating type 2 diabetes: the Fremantle diabetes study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010 May; 95(5): 2240-7.
9. Sarkar U, Karter AJ, Liu JY, Moffet HH, Adler NE, Schillinger D. Hypoglycemia is more common among type 2 diabetes patients with limited health literacy: the Diabetes Study of Northern California (DISTANCE). *J Gen Intern Med*. 2010 Sep; 25(9): 962-8.
10. Yun JS, Ko SH. Risk Factors and Adverse Outcomes of Severe Hypoglycemia in Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes Metab J*. 2016 Dec; 40(6): 423-432.
11. Conceição J, Dores J, Araújo F, Laires P, Carr R, Brodovicz K, Radican L, Nogueira AM. Hipos-ER (Hypoglycemia in Portugal Observational Study - Emergency Room): Clinical Outcomes in the Emergency Room. *Value Health*. 2014 Nov; 17(7):A332.
12. 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 Jul; 32(7): 1153-7.
13. Conceição J, Laires P, Dores J, Araújo F, Carr R, Brodovicz K, Radican L, Vicente V, Nogueira AM. Hipos-ER (Hypoglycemia in Portugal Observational Study - Emergency Room): Outcomes with Different Anti-Hyperglycemic Agents. *Value Health*. 2014 Nov; 17(7): A332.
14. Zammitt N, Frier B. Hypoglycemia in Type 2 Diabetes - Pathophysiology, frequency, and effects of different treatment modalities. *Diabetes Care*. December 2005; 12: 2948-2961.