

# Rámcový pohled na epidemiologii hypoglykemie u diabetes mellitus 1. a 2. typu

Jan Brož<sup>1</sup>, Jana Urbanová<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Interní klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

<sup>2</sup>Centrum pro výzkum diabetu, metabolismu a výživy, II. interní klinika 3. LF UK a FN Královské Vinohrady, Praha

## Souhrn

Hypoglykemie, zejména těžká, je významným vedlejším účinkem léčby diabetes mellitus, který má své negativní korelace ve vlivu na kvalitu života i na mortalitu pacientů. Snaha o minimalizaci rizika hypoglykemií by měla být jedním z důležitých aspektů při hledání vhodné léčby. Nejvyšší riziko hypoglykemií je spojeno s léčbou inzulinem, za ním následují deriváty sulfonylurey a glinidy. V observačních studiích bylo riziko těžké hypoglykemie v porovnání s ostatními typy léčby u pacientů léčených deriváty sulfonylurey 2–3krát vyšší a inzulinem 3–4krát vyšší. Významně se riziko těžké hypoglykemie zvyšuje u pacientů starších 75 let, při delším trvání léčby inzulinem a též při léčbě více typy antidiabetik současně.

**Klíčová slova:** diabetes mellitus 1. typu – diabetes mellitus 2. typu – epidemiologie – hypoglykemie

## A general view of epidemiology of hypoglycemia in type 1 and type 2 diabetes mellitus

### Summary

Hypoglycemia particularly severe one is important side effect of diabetes therapy with impact on patient's quality of life and mortality. The highest risk of hypoglycemia is connected with insulin therapy followed by derivatives of sulfonylurea (SU) and glinides. The risk of hypoglycemia found in observational studies were 2–3 times higher in patients treated with SU and 3–4 higher when treated with insulin compared with other types of antidiabetics. The risk of hypoglycemia is increased in patients over 75 years of age, with longer period of treatment with insulin and in those treated with several types of antidiabetics.

**Key words:** epidemiology – hypoglycemia – type 1 diabetes – type 2 diabetes

### Úvod

Pohlédneme-li zpět do historie diabetologie, uvidíme, že snaha o dosažení co nejlepších hodnot glykovaného hemoglobinu (HbA<sub>1c</sub>) nebyla vždy věcí úplně samozřejmou. Zvýšené procento HbA<sub>1c</sub> ve vztahu k celkovému hemoglobinu bylo poprvé u diabetiků prokázáno v roce 1968 [1], do klinické praxe bylo sledování hodnot HbA<sub>1c</sub> postupně zaváděno v 70. letech minulého století [2,3]. Těsný vztah této hodnoty k dlouhodobým komplikacím diabetu však jasně prokázaly až studie DCCT [4] a UKPDS [5] a postulovaly tak nutnost tento parametr léčbou normalizovat či se k normě alespoň co nejvíce přiblížit. Dobu, která těmito studiemi započala, můžeme s trochou nadsázky nazvat obdobím „boje o hodnotu HbA<sub>1c</sub>“. V budoucnu nás, až dojde k rozšíření prostředků kontinuální monitorace glykemie, patrně čeká období „boje za nízkou glykemickou variabilitu“. Nicméně, současná doba je v diabetologii charakteri-

zována nástupem nových účinných léků, které snížení hodnot HbA<sub>1c</sub> skutečně umožnily, na druhé straně však tím také vedly k akcentaci dalšího prvku souvisejícího s léčbou – hypoglykemie. Současnost diabetologie bychom tedy mohli nazvat obdobím „boje proti hypoglykemii“.

Pojem hypoglykemie je dostatečně objasněn v několika článcích tohoto čísla Vnitřního lékařství, proto se popisu jeho obsahu detailněji věnovat nebudeme. Jen poznamenejme, že budeme pracovat s termíny, jako je dokumentovaná hypoglykemie (v pracích, které zde uvádíme, je to glykemie  $\leq 3,9$  mmol/l\* ověřená měřením, nejčastěji glukometrem), dále mírná hypoglykemie (hypoglykemie, se kterou si pacient dokáže poradit sám) a těžká hypoglykemie (při které je nutná pomoc další osoby).

\*Pozn.: V budoucnu to ve studiích bude na základě doporučení International Hypoglycemia Study Group velmi

pravděpodobně většinou hodnota  $\leq 3,0$  mmol/l, která je považována za hodnotu hypoglykemie klinicky signifikantní (tedy znamenající reálný nedostatek glukózy jako zdroj energie pro mozek) [6].

Převážná většina publikovaných studií na téma frekvence výskytu hypoglykemie u diabetiků byla provedena ve vyspělých zemích s pacienty kavkazské populace. Výsledky se však v různých studiích liší. U studií retrospektivních jsou většinou pacienti zařazování konsekutivně bez větších omezení, limitující roli zde však hraje paměť pacientů. Zatímco zjišťování frekvence těžkých hypoglykemií je v retrospektivních studiích snazší, pacienti si je většinou dokáží vybatit přibližně 1 rok zpětně, u mírných hypoglykemií je to s retrospektivitou složitější, jelikož v paměti pacienta zůstanou většinou jen asi týden, a získání přesných údajů je obtížnější [7,8]. Studie prospektivní jsou naopak z hlediska průkazu frekvence hypoglykemií přesnější, avšak bývají často omezeny výběrovými kritérii pro pacienty, a nemohou tak poskytnout skutečný obraz odpovídající klinické realitě průměrného pacienta s diabetem. Svoji roli samozřejmě hraje i doba studie a léčebné prostředky v ní dostupné (inzulinová analoga, kontinuální monitorace, inzulinové pumpy, uzavřený okruh).

Článek není systematickou analýzou všech dostupných studií, ale klade si za cíl co nejlépe ilustrovat aktuální znalosti o frekvenci hypoglykemií ve spojení s DM1T a DM2T především na pozadí aktuálních základních terapeutických možností.

## Epidemiologie hypoglykemií u diabetes mellitus 1. typu

Jednou z prvních studií, které systematicky sledovaly incidenci těžkých hypoglykemií, byla již zmíněná studie DCCT. V ní se na velké skupině diabetiků závislých na inzulinu testovala účinnost intenzifikovaného inzulinového režimu (IIT), tj. léčba 3 a více dávkami inzulinu nebo inzulinovou pumpou, se systematickým použitím selfmonitoringu glykemií a porovnávala ho s konvenční léčbou (tj. léčbou 1 či 2 injekcemi inzulinu denně). Pacienti do ní byli zařazováni v letech 1983–1989 a sledováni do roku 1993 [4,9,10]. Nejvyšší incidence těžkých hypoglykemií (0,62 na pacienta a rok) byla zaznamenána ve skupině s IIT, tj. 3krát více než ve skupině s konvenční léčbou (při průměrné dosažené hodnotě  $HbA_{1c}$  7 % vs 9 % dle DCCT (pozn.: pro zachování přesnosti uvádíme hodnoty  $HbA_{1c}$  v jednotkách DCCT, 6 % = 42,1 mmol/mol, 7 % = 53 mmol/mol, 8 % = 63,9 mmol/mol, 9 % = 74,9 mmol/mol)). Jejich incidence proporcionálně stoupala s klesající hodnotou  $HbA_{1c}$  (tedy čím lepší kompenzace diabetu, tím častější výskyt těžkých hypoglykemií). Důležitým zjištěním bylo i to, že se incidence těžkých hypoglykemií s postupem času snižovala, zřejmě tím, jak se pacienti učili správně IIT a selfmonitoring glykemií používat [11]. Limitací studie ovšem byla přísná kritéria pro vstup pacientů, nebyli např. zařazeni pacienti s anamézou těžké hypoglykemie. Studie tedy neposkytla obraz odpovídající běžné populaci diabetiků 1. typu.

Přesnější představu o frekvenci těžkých hypoglykemií ve výše uvedeném ohledu poskytlo až několik dal-

**Tab. Srovnání frekvence těžkých hypoglykemií při léčbě inzulinovými analogy v randomizovaných a „real-world“ studiích. Upraveno podle [45].**

kategorie hypoglykemie	real-world studie		randomizované studie	
	počet studií	počet hypoglykemických epizod na pacienta a rok (rozsah)	počet studií	počet hypoglykemických epizod na pacienta a rok (rozsah)
<b>DM1T</b>				
mírné/dokumentované	2	91,0–136,8	3	39,17–88,3
těžké	2	0,7–1,59	4	0,15–0,5
noční	1	20,0	4	3,71–10,0
<b>DM2T – perorální antidiabetika a bazální inzulin</b>				
mírné/dokumentované	7	0,224–35,3	10	0,286–16,4
těžké	6	0,000–0,12	5	0,00–0,07
noční	6	0,277–13,4	9	0,18–7,7
<b>DM2T – intenzifikovaný inzulinový režim (bazál-bolus)</b>				
mírné/dokumentované	3	2,95–38,9	4	9,28–26,6
těžké	2	0,00–0,2	1	0,05–0,06
noční	3	0,42–8,5	3	0,05–0,06
<b>DM2T – režim s premixovanými inzuliny</b>				
mírné/dokumentované	4	1,04–27,0	5	7,08–20,8
těžké	4	0,00–0,2	2	0,03–0,26
noční	4	0,20–7,3	3	2,5–8,15

ších studií z počátku tohoto tisíciletí, ve kterých nebyla vstupní kritéria pro pacienty tak přísná. Tyto studie prokázaly, že incidence těžkých hypoglykemií je v reálné populaci pacientů s DM1T daleko vyšší, a to 1,5 [12], 1,3 [13], 1,1 [14], resp. 2,6 [15] případů na pacienta a rok, a navíc, že těžká hypoglykemie je přibližně ve 25 % případů provázena kómatem [12,13].

Důležitý poznatek přinesla studie UK Hypoglycaemia Study Group, a to, že vyšší riziko těžkých hypoglykemií mají pacienti s delším trváním diabetu. Ve skupině s délkou trvání diabetu do 5 let byla jejich incidence 1,1 případů na pacienta a rok, zatímco ve skupině pacientů s trváním diabetu déle než 15 let již 2,6 případů na pacienta a rok [15].

### Analoga inzulínu

Použití preprandálních rychle působících analog inzulínu v léčbě diabetu snižují riziko těžké hypoglykemie o 20 % [16]. Dlouhodobě působící analoga inzulínu snižují riziko nočních hypoglykemií [17–19]. Jejich vliv na frekvenci těžkých hypoglykemií v běžné praxi však není úplně konzistentní, existuje velký rozdíl mezi výsledky randomizovaných a „real-world“ studií. Mezi důvody opět patří to, že z randomizovaných studií jsou často vyloučeni pacienti s v různých ohledech problematickými hypoglykemiemi, pacienti s renální insuficiencí, vysokým věkem apod. [20]. Srovnání frekvence těžkých hypoglykemií mezi oběma typy studií nabízí tab.

### Léčba pomocí moderních technologií

Tato oblast si zaslouží podrobný rozbor a samostatný článek. V tomto příspěvku jen krátce zmíníme, že ačkoliv první studie zabývající se účinností a bezpečností léčby inzulínovými pumpami neprokázaly snížení frekvence těžkých hypoglykemií [21], pozdější studie již ano [22,23]. Výskyt těžkých hypoglykemií u pacienta s DM1T proto patří mezi indikace léčby inzulínovou pumpou. Nicméně zajímavá studie REPOSE svými výsledky upozorňuje na to, že před zahájením léčby inzulínovou pumpou z důvodů vysoké frekvence hypoglykemií je vhodné ještě při léčbě inzulínovými pery provést strukturovanou edukaci, neboť následně dojde často ke snížení jejich incidence a terapie pumpou pak není nutná [24].

Systémy pumpa – senzor vybavené možností automatického zastavení dodávky inzulínu prokázaly schopnost snížení nočních hypoglykemií o 38 % [25,26], ve studiích s dětmi a adolescenty došlo i ke snížení těžkých hypoglykemií [27]. Detailní a opakovaná edukace je však k využití všech možností výše uvedených systému nezbytná.

### Epidemiologie hypoglykemií u diabetes mellitus 2. typu

Pokud bychom hledali studii znamenající začátek moderní éry s ohledem na sledování hypoglykemií u DM2T, pak by nejvážnějším kandidátem byla opět již zmíněná studie UKPDS, která probíhala v letech 1977–1991. Do této studie byli randomizováni nově diagnostikovaní pacienti s DM2T, bez známek mikrovaskulárních nebo makrovaskulárních komplikací, a dále randomizováni do větve s in-

tenzivní léčbou k nasazení metforminu, derivátu sulfonylurey nebo inzulínu s cílem léčby dosažení lačné glykemie < 6 mmol/l, či do větve konvenční, která představovala dietu (zde zůstali, pokud byla lačná glykemie < 15 mmol/l a pacienti byli asymptomaticí) [1,2]. Těžké hypoglykemie se objevily ve skupině léčené dietou v průměru 0,1 na SPR (SPR = sto pacient-roků), ve skupině léčených derivátem sulfonylurey u 0,4–0,6 na SPR a 2,3 na SPR ve skupině léčené inzulínem [2]. Alespoň jednu mírnou hypoglykemií hlásilo 0,8/100 pacientů ve skupině s dietou, 1,7/100 ve skupině s metforminem, 7,9/100 pacientů ve skupině se sulfonylureou, 21,2/100 pacientů léčených bazálním inzulínem a 32,6/100 pacientů léčených ITT. I v tomto případě byla u pacientů léčených IIT frekvence těžkých hypoglykemií nižší (0,1 epizody na pacienta a rok), byla-li doba léčby inzulínem do 2 let oproti těm, kteří byli léčeni déle než 5 let (0,7 epizody na pacienta a rok) [30].

### Hypoglykemie a kardiovaskulární riziko

Přibližně před 10 lety byly publikovány výsledky 3 studií – ACCORD [31], ADVANCE [32] a VADT [33], které výrazně změnilo pohled na význam těžkých hypoglykemií. Všechny testovaly v jedné větvi intenzivní léčbu (zahrnující též inzulínovou terapii) směřující k těsné kompenzaci diabetu danou nízkou cílovou hodnotou HbA<sub>1c</sub> (6 % u ADVANCE a VADT, 6,5 % u ACCORD), a ve druhé větvi standardní léčbu s méně striktními cíli (HbA<sub>1c</sub> 7,0–7,9 % u ACCORD, u ADVANCE – lokální doporučení). S ohledem na incidence těžkých hypoglykemií bylo výsledkem více než 2násobné zvýšení jejich četnosti ve větvi s intenzivní léčbou [31–33]. Navíc bylo prokázáno jejich spojení s vyšší kardiovaskulární mortalitou i mortalitou celkovou, a to bez ohledu na terapeutickou větev, do které byli pacienti zařazeni. Hypoglykemie však nebyly bezprostřední příčinou úmrtí (např. ve studii ACCORD byla těžká hypoglykemie bezprostřední příčinou smrti u jediného ze 451 úmrtí) [34,35].

Četnost těžkých hypoglykemií (intenzivní větve vs standardní) byla 0,7 vs 0,4 na SPR ve studii ADVANCE (definovány jako hodnota pod 2,8 mmol/l) [32], 12,0 vs 4,0 na SPR ve VADT (definovány jako zhoršení či úplná ztráta vědomí) [33] a 3,1 vs 1,0 na SPR v ACCORD (definovány jako nutnost zdravotnického zásahu) [31]. Mírných hypoglykemií bylo zachyceno ve studii ADVANCE 120 vs 90 na SPR [32]. Ve VADT činila četnost všech hypoglykemií 1 566 vs 432 na SPR [33].

### Nové lékové skupiny a hypoglykemie

#### Výsledky z randomizovaných studií

Základní výsledky většiny posledních randomizovaných studií s GLP1 receptorovými agonisty (GLP1 RA), gliptiny (inhibitory DPP4) a SGLT2 blokátory: EMPA-REG OUTCOME (empagliflozin), CANVAS (kanagliflozin), LEADER (liraglutid), SAVORTIMI (saxagliptin), TECOS (sitagliptin), EXAMINE (alogliptin), ELIXA (lixisenatid) a SUSTAIN-6 (semaglutid) a které přehledně shrnul Silbert et al [36]. Tyto studie nebyly primárně zaměřeny na těsnou kompenzaci dia-

betu, pacienti byli většinou léčeni podle standardních doporučení ve všech větvích. I proto se pokles  $HbA_{1c}$  ve skupinách se studijní medikací od skupin s placebem nelišil o více než 0,5 %. Většina pacientů měla vstupní hodnoty  $HbA_{1c} > 8\%$  (s výjimkou studií TECOS a ELIXA, ve kterých byla průměrná hodnota  $HbA_{1c}$  7,2 % a 7,6 %). Výsledky stran hypoglykemií byly reportovány různými způsoby, uvádíme je souhrnně [36]. Těžké hypoglykemie se objevily u 1,3 % empagliflozinem léčených pacientů (vs 1,5 % ve skupině s placebem; medián sledování 3,1 roku) [37], u 2,4 % pacientů léčených liraglutidem (vs 3,3 % v placebové skupině; medián sledování 3,8 roku) [38], u 2,1 % pacientů léčených saxagliptinem (vs 1,7 % v placebové skupině; medián sledování 2,1 roku) [39] a u 0,7 % pacientů léčených alogliptinem (vs 0,6 % ve skupině s placebem; medián sledování 1,5 roku) [40]. Ve studii TECOS se těžká hypoglykemie u pacientů léčených sitagliptinem objevila ve frekvenci 0,8 vs 0,7 na SPR ve skupině s placebem [41]. Hypoglykemie s hodnotou  $\leq 3,0$  mmol/l se objevila u 14,2 % pacientů se saxagliptinem (vs 12,5 % ve skupině s placebem) [39] a s hodnotou  $< 3,9$  mmol/l u 27,9 % pacientů léčených empagliflozinem (vs 27,8 % ve skupině s placebem) [42]. Jakákoliv hypoglykemie se objevila u 6,7 % pacientů léčených alogliptinem (vs 6,5 % ve skupině s placebem) [40] a u 21,7–23,1 % pacientů léčených semaglutidem (vs 21–21,5 % v placebové skupině; medián sledování 2,1 roku) [43]. Ve studii CANVAS byla frekvence hypoglykemií (bez rozlišení tíže) 5,0 na SPR ve skupině léčené kanagliflozinem a 4,6 na SPR ve skupině s placebem [44].

### Výsledky z tzv. real-world studií

Výše uvedené výsledky získané z randomizovaných studií samozřejmě nelze jednoduše transponovat do běžné praxe. Již jsme uvedli, že pacienti v těchto studiích jsou většinou motivovaní, mají vyšší adherenci k daným doporučením, jsou lépe a častěji monitorováni. Navíc do žádné z výše uvedených studií nebyli zařazeni pacienti s anamnézou těžké hypoglykemie, špatným zdravotním stavem či významnými kardiovaskulárními komorbiditami.

Realitu běžné praxe mnohem více přibližují tzv. real-world studie. Těch proběhla celá řada a bylo by komplikované je rozebírat jednu po druhé. Výsledky, které ukazují na rozdíly ve frekvenci hypoglykemií v léčbě pacientů s DM1T i DM2T, jsou uspořádány v tab. U pacientů s DM2T byla frekvence mírných, těžkých i nočních hypoglykemií v real-world studiích vždy vyšší než ve studiích randomizovaných, byť rozdíl není tak výrazný jako v případě pacientů s DM1T [45].

### Odhad stratifikace rizika hypoglykemie pro některé lékové skupiny

Nejvyšší riziko hypoglykemií je spojeno s léčbou inzulínem, za ním následují deriváty sulfonylurey a glinidy. V observačních studiích bylo riziko těžké hypoglykemie v porovnání s ostatními typy léčby u pacientů léčených deriváty sulfonylurey 2–3krát vyšší a inzulínem 3–4krát vyšší [46–48]. V randomizovaných studiích,

jakou byla např. ORIGIN, bylo toto riziko u léčby sulfonylureou 2,5krát vyšší a u inzulínu 4,5krát vyšší [49].

Inzuliny glargin (U100) a detemir mají nižší riziko hypoglykemií při stejném vlivu na hodnotu  $HbA_{1c}$  ve srovnání s NPH inzulínem [50–52]. Inzuliny druhé generace glargin U300 a degludek mají podle výsledků aktuálních studií ve srovnání s inzulínem glargin U100 kromě účinku na  $HbA_{1c}$  též nižší riziko hypoglykemií nočních i těžkých a u glarginu U300 též nižší riziko hypoglykemií po celý den (24 hod) – kritériem hypoglykemií byly ve studiích s inzulínem degludek hodnoty  $< 3,1$  mmol/l, u inzulínu glargin U300 pak hodnoty  $< 3,0$  mmol/l [53–55]. U inzulínu glargin U300 je tento benefit zvláště vyjádřen v titračním období [56,57].

Glinidy jsou většinou analyzovány v jedné skupině s deriváty sulfonylurey, jedna studie jim přisuzuje přibližně poloviční riziko těžkých hypoglykemií v porovnání s deriváty sulfonylurey [46]. Významně se riziko těžké hypoglykemie zvyšuje u pacientů starších než 75 let a též při léčbě více typy antidiabetik současně [47,48,58]. Křivka rizika hypoglykemie má ve vztahu k hodnotám  $HbA_{1c}$  tvar písmene „U“, tedy stoupá směrem k nižším hodnotám i k hodnotám vyšším [59]. Riziko hypoglykemie je tedy vyšší i mezi pacienty s vyšším  $HbA_{1c}$  ( $\geq 9\%$ ), zřejmě díky vyšší míře nedisciplinovanosti, kterou hodnota  $HbA_{1c}$  pravděpodobně symbolizuje.

### Závěr

Hypoglykemie, zejména těžké, jsou významným aspektem léčby DM, který má své negativní korelace ve vlivu na kvalitu života i na mortalitu. Snaha o minimalizaci rizika hypoglykemií by měla být jedním z důležitých aspektů při hledání vhodné léčby.

*Článek byl podpořen grantem GA UK – č. projektu 362217.*

### Literatura

1. Rahbar S. An abnormal hemoglobin in red cells of diabetics. Clin Chim Acta 1968; 22(2): 296–298.
2. Goldstein DE. Is glycosylated hemoglobin clinically useful? N Engl J Med 1984; 310(6): 384–385.
3. Nathan DM, Singer DE, Hurxthal K et al. The clinical information value of the glycosylated hemoglobin assay. N Engl J Med 1984; 310(6): 341–346.
4. Nathan DM, Genuth S, Lachin J et al. [Diabetes Control and Complications Trial Research Group]. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 1993; 329(14): 977–986. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199309303291401>.
5. [UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) group]. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet 1998; 352(9131): 837–853. Erratum in Lancet 1999; 354(9178): 602.
6. [International Hypoglycaemia Study Group]. Glucose Concentrations of Less Than 3.0 mmol/L (54 mg/dL) Should Be Reported in Clinical Trials: A Joint Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care 2017; 40(1): 155–157. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/dc16–2215>.

7. Pramming S, Thorsteinsson B, Bendtsen I et al. Symptomatic hypoglycaemia in 411 type 1 diabetic patients. *Diabet Med* 1991; 8(3): 217–222.
8. Akram K, Pedersen-Bjergaard U, Carstensen B et al. Frequency and risk factors of severe hypoglycaemia in insulin-treated type 2 diabetes: a cross-sectional survey. *Diabet Med* 2006; 23(7): 750–756. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1464-5491.2006.01880.x>>.
9. Epidemiology of severe hypoglycemia in the Diabetes Control and Complications Trial. The DCCT Research Group. *Am J Med* 1991; 90(4): 450–459.
10. Hypoglycemia in the Diabetes Control and Complications Trial. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *Diabetes* 1997; 46(2): 271–286.
11. Frier BM. Hypoglycaemia in diabetes mellitus: epidemiology and clinical implications. *Nat Rev Endocrinol* 2014; 10(12): 711–722. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/nrendo.2014.170>>.
12. ter Braak EW, Appelman AM, van de Laak M et al. Clinical characteristics of type 1 diabetic patients with and without severe hypoglycemia. *Diabetes Care* 2000; 23(10): 1467–1471.
13. Pedersen-Bjergaard U, Pramming S, Heller SR et al. Severe hypoglycaemia in 1,076 adult patients with type 1 diabetes: influence of risk markers and selection. *Diabetes Metab Res Rev* 2004; 20(6): 479–486. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/dmrr.482>>.
14. Pedersen-Bjergaard U, Agerholm-Larsen B, Pramming S et al. Prediction of severe hypoglycaemia by angiotensin-converting enzyme activity and genotype in type 1 diabetes. *Diabetologia* 2003; 46(1): 89–96. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00125-002-0969-4>>.
15. [UK Hypoglycaemia Study Group]. Risk of hypoglycaemia in types 1 and 2 diabetes: effects of treatment modalities and their duration. *Diabetologia* 2007; 50(6): 1140–1147. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00125-007-0599-y>>.
16. Gururaj Setty S, Crasto W, Jarvis J et al. New insulins and newer insulin regimens: a review of their role in improving glycaemic control in patients with diabetes. *Postgrad Med J* 2016; 92(1085): 152–164. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/postgradmedj-2015-133716>>.
17. Singh SR, Ahmad F, Lal A et al. Efficacy and safety of insulin analogues for the management of diabetes mellitus: a meta-analysis. *CMAJ* 2009; 180(4): 385–397. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1503/cmaj.081041>>.
18. Mullins P, Sharplin P, Yki-Jarvinen H et al. Negative binomial meta-regression analysis of combined glycosylated hemoglobin and hypoglycemia outcomes across eleven Phase III and IV studies of insulin glargine compared with neutral protamine Hagedorn insulin in type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Clin Ther* 2007; 29(8): 1607–1619. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.clinthera.2007.08.020>>.
19. Vague P, Selam JL, Skeie S et al. Insulin detemir is associated with more predictable glycaemic control and reduced risk of hypoglycemia than NPH insulin in patients with type 1 diabetes on a basal-bolus regimen with premeal insulin aspart. *Diabetes Care* 2003; 26(3): 590–596.
20. Choudhary P, Amiel S. Hypoglycaemia in type 1 diabetes: technological treatments, their limitations and the place of psychology. *Diabetologia* 2018; 61(4): 761–769. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00125-018-4566-6>>.
21. Yeh HC, Brown TT, Maruthur N et al. Comparative effectiveness and safety of methods of insulin delivery and glucose monitoring for diabetes mellitus: a systematic review and metaanalysis. *Ann Intern Med* 2012; 157(5): 336–347. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-157-5-201209040-00508>>.
22. Beato-Vibora P, Yeoh E, Rogers H et al. Sustained benefit of continuous subcutaneous insulin infusion on glycaemic control and hypoglycaemia in adults with type 1 diabetes. *Diabet Med* 2015; 32(11): 1453–1459. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/dme.12869>>.
23. Quiros C, Gimenez M, Rios P et al. Long-term outcome of insulin pump therapy: reduction of hypoglycaemia and impact on glycaemic control. *Diabet Med* 2016; 33(10): 1422–1426. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/dme.13094>>.
24. [REPOSE Study Group]. Relative effectiveness of insulin pump treatment over multiple daily injections and structured education during flexible intensive insulin treatment for type 1 diabetes: cluster randomised trial (REPOSE). *BMJ* 2017; 356: j1285. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.j1285>>.
25. Bergenstal RM, Klonoff DC, Garg SK et al. Threshold-based insulin-pump interruption for reduction of hypoglycemia. *N Engl J Med* 2013; 369(3): 224–232. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1303576>>.
26. Weiss R, Garg SK, Bode BW et al. Hypoglycemia Reduction and Changes in Hemoglobin A1c in the ASPIRE In-Home Study. *Diabetes Technol Ther* 2015; 17(8): 542–547. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1089/dia.2014.0306>>.
27. Ly TT, Nicholas JA, Retterath A et al. Effect of sensor-augmented insulin pump therapy and automated insulin suspension vs standard insulin pump therapy on hypoglycemia in patients with type 1 diabetes: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013; 310(12): 1240–1247. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2013.277818>>.
28. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998; 352(9131): 854–865. Erratum in *Lancet* 1998; 352(9139): 1558.
29. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998; 352(9131): 837–853. Erratum in *Lancet* 1999; 354(9178): 602.
30. Wright AD, Cull CA, Macleod KM et al. Hypoglycemia in type 2 diabetic patients randomized to and maintained on monotherapy with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin for 6 years from diagnosis: UKPDS73. *J Diabetes Complicat* 2006; 20(6): 395–401. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2005.08.010>>.
31. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP et al. [ACCORD – Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study]. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358(24): 2545–2559. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0802743>>.
32. Aroup AC, Patel A, MacMahon S et al. [ADVANCE Collaborative Group]. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358(24): 2560–2572. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0802987>>.
33. Duckworth W, Abraira C, Moritz T et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009; 360(2): 129–139. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0808431>>. Erratum in *N Engl J Med* 2009; 361(10): 1028. Veterans Affairs diabetes trial—corrections. [*N Engl J Med*. 2009].
34. Zoungas S, Patel A, Chalmers J et al. Severe hypoglycemia and risks of vascular events and death. *N Engl J Med* 2010; 363(15): 1410–1418. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1003795>>.
35. 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. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.b4909>>.
36. Silbert R, Salcido-Montenegro A, Rodriguez-Gutierrez R et al. Hypoglycemia Among Patients with Type 2 Diabetes: Epidemiology, Risk Factors, and Prevention Strategies. *Curr Diab Rep* 2018; 18(8): 53. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s11892-018-1018-0>>.
37. Zinman B, Wanner C, Lachin JM et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373(22): 2117–2128. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1504720>>.
38. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375(4): 311–322. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1603827>>.
39. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013; 369(14): 1317–1326. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1307684>>.
40. White WB, Cannon CP, Heller SR et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013; 369(14): 1327–1335. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1305889>>.

41. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373(3): 232–242. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1501352>>. Erratum in Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. [*N Engl J Med*. 2015].
42. Zinman B, Wanner C, Lachin JM et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373(22): 2117–2128. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1504720>>.
43. Marso SP, Bain SC, Consoli A et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375(19): 1834–1844. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1607141>>.
44. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377(7): 644–657. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1611925>>.
45. Elliott L, Fidler C, Ditchfield A et al. Hypoglycemia event rates: a comparison between real-world data and randomized controlled trial populations in insulin-treated diabetes. *Diabetes Ther* 2016; 7(1): 45–60. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s13300-016-0157-z>>.
46. Quilliam BJ, Simeone JC, Ozbay AB. Risk factors for hypoglycemia-related hospitalization in patients with type 2 diabetes: a nested case-control study. *Clin Ther* 2011; 33(11): 1781–1791. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.clinthera.2011.09.020>>.
47. Misra-Hebert AD, Pantalone KM, Ji X et al. Patient characteristics associated with severe hypoglycemia in a type 2 diabetes cohort in a large, integrated health care system from 2006 to 2015. *Diabetes Care* 2018; 41(6): 1164–1171. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc17-1834>>.
48. Davis TM, Brown SG, Jacobs IG et al. Determinants of severe hypoglycemia complicating type 2 diabetes: the Fremantle Diabetes Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95(5): 2240–2247. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2009-2828>>.
49. [ORIGIN Trial Investigators]. Predictors of nonsevere and severe hypoglycemia during glucose-lowering treatment with insulin glargine or standard drugs in the ORIGIN trial. *Diabetes Care* 2015; 38(1): 22–28. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc14-1329>>.
50. Rosenstock J, Dailey G, Massi-Benedetti M et al. Reduced hypoglycemia risk with insulin glargine: a meta-analysis comparing insulin glargine with human NPH insulin in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28(4): 950–955.
51. Horvath K, Jeitler K, Berghold A et al. Long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (2): CD 005613. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD005613.pub3>>.
52. Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Long-acting insulin analogues versus NPH human insulin in type 2 diabetes. A meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2008; 81(2): 184–189. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2008.04.007>>.
53. Roussel R, Ritzel R, Boëlle-Le Corfec E et al. Clinical perspectives from the BEGIN and EDITION programmes: Trial-level meta-analyses outcomes with either degludec or glargine 300 U/ml vs glargine 100 U/ml in T2DM. *Diabetes Metab* 2018; 44(5): 402–409. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.diabet.2018.02.002>>.
54. Zinman B, Philis-Tsimikas A, Cariou B et al. Insulin degludec versus insulin glargine in insulin-naïve patients with type 2 diabetes: a 1-year, randomized, treat-to-target trial (BEGIN Once Long). *Diabetes Care* 2012; 35(12): 2464–2471. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc12-1205>>.
55. Ritzel R, Roussel R, Giaccari A et al. Better glycaemic control and less hypoglycaemia with insulin glargine 300 U/mL vs glargine 100 U/mL: 1-year patient-level meta-analysis of the EDITION clinical studies in people with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2018; 20(3): 541–548. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/dom.13105>>.
56. Ritzel R, Roussel R, Bolli GB et al. Patient-level meta-analysis of the EDITION 1, 2 and 3 studies: glycaemic control and hypoglycaemia with new insulin glargine 300 U/ml versus glargine 100 U/ml in people with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2015; 17(9): 859–867. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/dom.12485>>.
57. Mauricio D, Hramiak I. Second-Generation Insulin Analogues – a Review of Recent Real-World Data and Forthcoming Head-to-Head Comparisons. *Eur Endocrinol* 2018; 14(Suppl 1): 2–9. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.17925/EE.2018.14suppl1.2>>.
58. McCoy RG, Lipska KJ, Yao X et al. Intensive treatment and severe hypoglycemia among adults with type 2 diabetes mellitus: a population-based study. *JAMA Intern Med* 2016; 176(7): 969–978. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jamainternmed.2016.2275>>.
59. Lipska KJ, Warton EM, Huang ES et al. HbA1c and risk of severe hypoglycemia in type 2 diabetes: the Diabetes and Aging Study. *Diabetes Care* 2013; 36(11): 3535–3542. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc13-0610>>.

**MUDr. Jan Brož**

✉ [ZORB@seznam.cz](mailto:ZORB@seznam.cz)

Interní klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha  
[www.fnmotol.cz](http://www.fnmotol.cz)

*Doručeno do redakce 3. 10. 2018*

*Přijato po recenzi 31. 1. 2019*