

Pomůže nám nový SGLT2 inhibitor empagliflozin snížit riziko hypoglykemie?

Terezie Pelikánová

Centrum diabetologie IKEM Praha, přednostka prof. MUDr. Terezie Pelikánová, DrSc.

Souhrn

Hypoglykemie provází pravidelně léčbu diabetika 2. typu, pokud jsou v léčbě použity inzulin nebo deriváty sulfonylurey. Kromě toho, že hypoglykemie jsou nejdůležitější překážkou, která znemožňuje dosáhnout žádoucí kompenzace cukrovky, má hypoglykemie řadu závažných klinických důsledků. Dlouhotrvající těžká hypoglykemie může vést k náhlému úmrtí, kardiovaskulární příhodě či nevratnému poškození mozku. Klinicky významné jsou však i lehké či asymptomatické hypoglykemie, které významně negativně ovlivňují kvalitu života nemocného. Využití moderních technologií pro kontinuální monitoraci glykemií ukázalo, že výskyt asymptomatických hypoglykemií je o mnoho vyšší, než jsme se domnívali a že se jedná zejména o hypoglykemie noční. Hypoglykemie jsou spojeny se zvýšenou mírou deprese, úzkosti, nespokojenosti s léčbou a počtu návštěv lékaře. Noční hypoglykemie mají negativní dopad na spánek, mohou snížit kognitivní funkce a pracovní výkonnost nemocného další den. Prevence hypoglykemií je proto jedním ze základních cílů léčby diabetu a nízké riziko hypoglykemií patří mezi hlavní požadavky, které klademe na nově vyvíjená antidiabetika. Zanedbatelné riziko hypoglykemií, které je srovnatelné s placebem jak v monoterapii, tak i ve většině kombinací s dnes dostupnými antidiabetiky, dokládají data ze studií provedených s empagliflozinem. Ukazují, že nízké riziko hypoglykemií je jednou z výhod gliflozinů, které jsou novou lékovou skupinou s unikátním mechanismem účinku a které se relativně nedávno objevily na našem trhu.

Klíčová slova: diabetes mellitus 2. typu – glifloziny – hypoglykemie

Will the new SGLT2 inhibitor empagliflozin help us reduce the risk of hypoglycemia?

Summary

The treatment of patients with type 2 diabetes is typically accompanied by hypoglycemia, if insulin or derivatives of sulfonylurea are used within the treatment. Apart from the fact that hypoglycemia are the major obstacle to achieving the desirable compensation of diabetes, hypoglycemia also has a number of serious clinical consequences. A long term serious hypoglycemia may lead to a sudden death, heart attack or irreversible brain damage. Clinically significant are also the light or asymptomatic hypoglycemia which in a considerably negative way affect the patient's quality of life. The use of modern technologies in continuous monitoring of glycemia has shown that the occurrence of asymptomatic hypoglycemia is much higher than we anticipated and that they largely involve nocturnal hypoglycemia. Hypoglycemia is associated with an increased level of depression, anxiety, dissatisfaction with the treatment and with a greater number of physician office visits. Nocturnal hypoglycemia has a negative impact on the quality of sleep, it may impair cognitive functions and performance efficiency next day. The prevention of hypoglycemia is therefore one of the basic goals of diabetes treatment and the low risk of hypoglycemia is among the main requirements that we place on the newly developed antidiabetic drugs. The negligible risk of hypoglycemia, which is comparable to placebo both in monotherapy and in most combinations with the antidiabetic drugs available today, is evidenced by the data from the studies undertaken with empagliflozin. It shows that the low risk of hypoglycemia is one of the benefits of gliflozins, the new group of medications with a unique mechanism of effect which has quite recently appeared on our market.

Key words: diabetes mellitus type 2 – gliflozins – hypoglycemia

Úvod

Klinické důsledky hypoglykemií, které jsou standardním průvodcem života diabetika, jsou v posledních letech živě diskutovaným tématem v diabetologii. Více zájmu se hypoglykemiím věnuje v souvislosti s novými technologiemi kontinuálního monitoringu glykemií, které rozšiřují možnosti jejich diagnostiky, ale zejména v souvislosti s vývojem nových perorálních antidiabetik, jejichž podávání riziko hypoglykemií nezvyšuje.

Definice hypoglykemie

Hypoglykemií obvykle rozumíme soubor klinických příznaků, které jsou vázány na nízkou hladinu glykemie, a které mizí po podání glukózy. Definice obsahuje atribut klinický a biochemický, přičemž přesné stanovení kritické hladiny glukózy, při které budeme hovořit o hypoglykemii, je velmi diskutabilní. Stejně tak je modifikována přítomnost klinických příznaků a jejich závažnost řadou vlivů, jako je rychlost poklesu glykemie, délka trvání hypoglykemie, „adaptace“ na dlouhodobou hyperglykemii a celkový stavem organismu.

Příznaky hypoglykemie obvykle rozdělujeme na **sympatoadrenální** a **neuroglykopenické**. U zdravého člověka dochází v průběhu poklesu glykemie zhruba na hodnoty 3,9 mmol/l a 3,6 mmol/l k aktivaci kontraregulačních hormonů, jako je glukagon a adrenalin, k nimž se postupně přidává i růstový hormon a kortizol. Sympatoadrenální příznaky se objevují při hladinách glykemie okolo hodnoty 3,3 mmol/l a příznaky neuroglykopenie obvykle až při poklesu glykemie pod hodnotu 2,8 mmol/l.

Podle doporučení Americké diabetické asociace je obvyklou dolní hranicí pro normální glykemii hodnota 3,9 mmol/l [1]; pro definici závažné hypoglykemie není v literatuře jednotný názor a častou hranicí, která se používá, je hodnota < 3,1 mmol/l nebo < 2,9 mmol/l [1,2]. V české literatuře je obvyklou hranicí, při níž hovoříme o hypoglykemii, glykemie v žilní plazmě < 3,3 mmol/l [3,4]. V definicích se opíráme o hodnoty v žilní plazmě měřené standardní laboratorní metodou, ale pro běžnou klinickou praxi je důležité, že domácí měření glukometrem včetně kontinuálního monitoringu glykemií je zatíženo technickou chybou. Odchylka přesnosti měření glukometrem se pohybuje okolo 15 % a u starších přístrojů až okolo 20 % (ovšem i tyto starší přístroje nemocní používají). Také kalibrace přístroje pro kontinuální monitoring glykemií se provádí podle měření na glukometru. Při hodnotě glykemie < 6 mmol/l je přípustná chyba asi $\pm 0,8$ mmol/l, což prakticky znamená, že při skutečné glykemii 4,5 mmol/l může glukometr ukázat hodnoty 3,7–5,3 mmol/l. To vše je třeba vzít v úvahu při interpretaci výsledků a při diagnostice hypoglykemie opakovat měření nejméně 2krát.

Podle klinické symptomatologie rozdělujeme hypoglykemii na **symptomatické** a **asymptomatické**.

V rámci symptomatických hypoglykemií rozlišujeme těžké, lehké dokumentované, lehké pravděpodobné a „domnělé“.

▪ **Těžká hypoglykemie** je spojena s vážnou alterací vědomí a je nutná pomoc druhé osoby.

- **Lehká hypoglykemie** znamená, že nemocný je schopen ji sám zvládnout.
 - **Lehká dokumentovaná hypoglykemie** předpokládá, že zároveň byla potvrzena hodnota glykemie < 3,9 mmol/l.
 - **Pravděpodobná lehká hypoglykemii** – hovoříme o ní, pokud nebyla glykemie stanovena
- **Domnělá (relativní) hypoglykemie.** Klinické příznaky hypoglykemie se mohou dostavit i při hodnotách glykemie > 3,9 mmol/l, často v rozmezí 8–10 mmol/l. Roli hraje rychlost poklesu glykemie či „adaptace“ na dlouhodobou hyperglykemii. S domnělou hypoglykemii se často setkáváme u obézních dlouhodobě dekompenzovaných nemocných trpících diabetem 2. typu (DM2T), u nichž komplikuje pokusy o redukci tělesné hmotnosti a snahy o zlepšení kompenzace.
- **Asymptomatická hypoglykemie.** Nemocný nemá žádné klinické příznaky a je ověřena glykemie < 3,9 mmol/l. Záchyt těchto hypoglykemií roste s používáním kontinuálních monitorací glykemie (continuous glucose monitoring – CGM). Otázkou je, zda není pro praktické účely hranice 3,9 mmol/l zbytečně přísná a zda by nebylo vhodnější volnější kritérium, např. 3,3 mmol/l.

Podle denní doby výskytu rozlišujeme hypoglykemii „**denní**“ a „**noční**“. Noční hypoglykemie jsou hypoglykemie registrované mezi 24. hodinou a 6. hodinou ráno.

Klinický význam hypoglykemií Bariéra v intenzifikaci léčby

Hypoglykemie jsou nejdůležitější limitací našich snah o dosažení doporučených hodnot kompenzace diabetu. Tato skutečnost platí nejen u nemocných trpících diabetes mellitus 1. typu (DM1T), ale i diabetiků 2. typu. Všechny velké intervenční mortalitní studie zaměřené na DM2T ukázaly, že intenzivní léčba cílená k hodnotám HbA_{1c} < 6,5 % (DCCT) zvyšuje riziko hypoglykemie více než 2krát ve srovnání se standardní léčbou [5–7]. Klinicky důležité je, že roli může hrát nejen reálná hypoglykemie, ale i obavy nemocného z ní. Ukazuje se, že více než polovina nemocných má z hypoglykemie „velký strach“, což negativně ovlivňuje adherenci k léčbě [8,9]. Antidiabetickou léčbu, především inzulinem, je třeba vést velmi opatrně, protože závažná hypoglykemie záhy po zahájení inzulinoterapie je závažnou bariérou k dosažení cílových hodnot při léčbě. Nemocného pak velmi těžko přesvědčujeme k intenzifikaci léčby, protože negativní zážitek z hypoglykemie je natolik emoční, že další spolupráce a vedení k cílovým hodnotám jsou velmi problematické.

Mortalita a hypoglykemie

Dlouhotrvající těžká hypoglykemie může vést k náhlému úmrtí na podkladě srdeční arytmie či nevratného poškození mozku [10]. Mezi mechanismy, které se na vzniku maligních arytmií mohou podílet, patří prodloužení QT intervalu, hypokalemie či zvýšená aktivita sympatiku.

Od 90. let minulého století se diskutuje o tom, že hypoglykemie stojí za nejasnými náhlými úmrtími mladých

diabetiků 1. typu, u nichž nebyla objektivně nalezena žádná jiná příčina. V literatuře je takové úmrtí označováno jako dead-in-bed syndrom. Důkaz pro toto tvrzení přinesla v posledních letech publikovaná kazuistika diabetika, u něhož byl post mortem vyhodnocen záznam CGM, který ukázal hodnoty glykemie < 1,7 mmol/l [11]. Předpokládá se, že hypoglykemie je u diabetiků 1. typu přímou příčinou úmrtí asi v 10 % případů [10]. Obdobná mortalita pro hypoglykémii (tj. 10 %) byla popsána i u diabetiků 2. typu, kteří byli léčeni deriváty sulfonylurey [12].

Kardiovaskulární komplikace a hypoglykemie

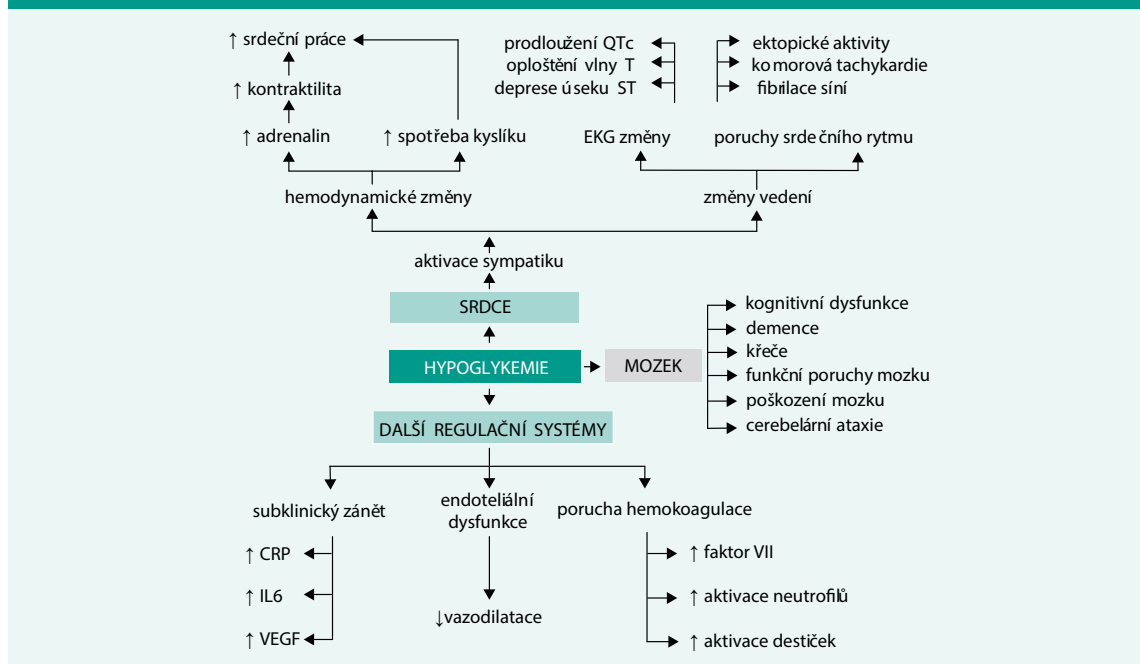
Data z experimentálních, epidemiologických i intervenčních studií dokládají, že hypoglykemie zvyšuje riziko kardiovaskulárních (KV) a mozkových cévních příhod. V experimentu vede hypoglykemie ke zvýšení koncentrace prozánětlivých cytokinů, k endoteliální dysfunkci, k řadě abnormit krevní srážlivosti, aktivaci sympatiku a již zmíněnému prodloužení QT intervalu [2]. Fyziologické a patofyziologické důsledky hypoglykemie s dopadem na funkci KV systému ukazuje schéma. K dispozici je řada dat z epidemiologických sledování. Např. v retrospektivní observační studii, která analyzovala asociaci mezi hypoglykemickými příhodami a výskytem akutních KV příhod u 860 845 diabetiků, bylo zjištěno, že nemocní s potvrzenou hypoglykemií mají o 79 % vyšší riziko akutní KV příhody než nemocní bez těžké hypoglykemie v průběhu 1ročního sledování [13]. Také v již zmíněné studii VADT (Veterans Affairs Diabetes Trial) byla těžká hypoglykemie v následujících 3 měsících silným predikto-

rem KV příhody [7]. Všechny velké intervenční mortalitní studie zaměřené na DM2T ukázaly, že intenzivní léčba cílená k hodnotám $HbA_{1c} < 6,5 \%$ (DCCT) zvyšuje riziko hypoglykemie více než 2krát ve srovnání se standardní léčbou [5–7]. Právě z uvedeného důvodu se v těchto studiích nepodařilo prokázat kardiovaskulární přínos těsné kompenzace diabetu. Subanalýza studie ACCORD, která byla předčasně zastavena pro vyšší mortalitu v intenzivně léčené větvi, však dokládá, že ve skupině standardně léčených nemocných, pokud nemocní prodělali těžkou hypoglykémii, pak na ni většinou zemřeli [14]. Jinak řečeno, pokud jsou nemocní neuspokojivě dlouhodobě kompenzováni, pak pokud prodělají těžkou hypoglykémii, mají větší riziko úmrtí, než nemocní léčení intenzivně (graf 1).

Hypoglykemie a mozek

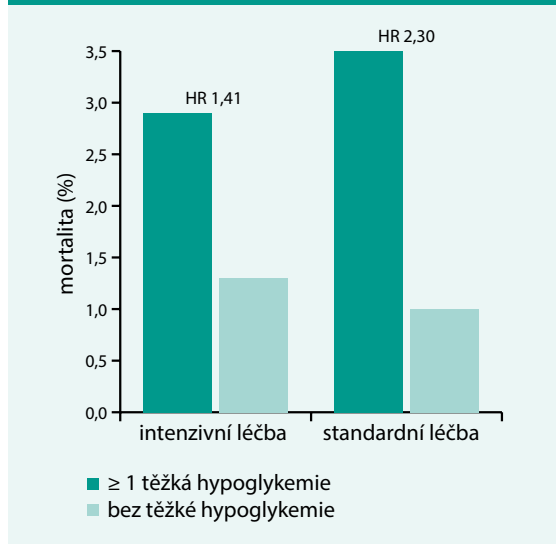
Glukóza je nepostradatelným energetickým substrátem pro mozek a pestré projevy neuroglykopenie, včetně akutní kognitivní dysfunkce, patří k obvyklým projevům závažné hypoglykemie. Důkazy pro dlouhodobé zhoršení kognitivních funkcí po opakovaných epizodách těžké hypoglykemie jsou k dispozici pouze u dětských pacientů do 5 let věku [15]. Naopak u dospělých diabetiků 1. typu nebyla podle výsledků prodloužené studie DCCT/EDIC nalezena asociace mezi opakovanými hypoglykemiemi a poklesem v žádné z kognitivních schopností [16]. Nevyřešená také zůstává případná souvislost mezi hypoglykemiemi a rozvojem demence u geriatrických pacientů trpících DM2T [17,18].

Schéma. Fyziologické a patofyziologické důsledky hypoglykemie s dopadem na funkci kardiovaskulárního systému.



CRP – C reaktivní protein IL – interleukin VEGF – vaskulární endoteliální růstový faktor ↑ – zvýšení odezvy ↓ – snížení odezvy

Graf 1. Asociace mezi výskytem těžké hypoglykemie a mortalitou nemocných s DM2T (ACCORD).
Upraveno podle [13]



Kvalita života a důsledky nočních hypoglykemií

Hypoglykemie jsou spojeny se snížením kvality života a se zvýšenou mírou deprese, úzkosti, nespokojenosti s léčbou a počtu návštěv lékaře [19]. Zcela nepochybně platí uvedená konstatování pro hypoglykemie symptomatické, a to zejména těžké. Klinicky významné jsou však i lehké či asymptomatické hypoglykemie. Výraznou změnu v epidemiologických odhadech o četnostech těchto hypoglykemií přinesla možnost používání kontinuálních senzorů. S využitím těchto technologií se ukázalo, že výskyt asymptomatických hypoglykemií je o mnoho vyšší, než jsme se domnívali a že se jedná zejména o hypoglykemie noční. Riziko rozvoje hypoglykemie je v nočních hodinách vyšší než ve dne, protože nemocný často zaspí varovné příznaky a zároveň je v noci fyziologicky snížena odezva katecholaminů [9,20]. Noční hypoglykemie mají negativní dopad na spánek, mohou snížit kognitivní funkce a pracovní výkonnost nemocného další den [21]. Jsou spojeny se snížením kvality života a se zvýšenou mírou deprese, úzkosti, nespokojenosti s léčbou a s vyšší četností návštěv lékaře. Four-country survey [22], která probíhala ve Spojených státech, Velké Británii, Německu a Francii, sledovala kvalitu života a výskyt symptomatických lehkých nočních hypoglykemií (non-severe nocturnal hypoglycemic events – NSNHE) pomocí dotazníku na internetu. Zařazeno bylo 6 756 diabetiků ve věku nad 18 let. Z nich 1 086 uvádělo výskyt nejméně 1 NSNHE v posledním měsíci s následujícími důsledky:

- 25,7 % s DM1T a 18,5 % s DM2T kontaktovalo lékaře
- 13,3 % s DM1T a 13,4 % s DM2T nemohlo znovu usnout,
- 71 % osob udávalo únavnost následující den
- 18,4 % s DM1T a 28,1 % s DM2T nešlo do práce

- 8,7 % s DM1T a 14,4 % s DM2T vynechalo pracovní schůzku

Každá hypoglykemická příhoda navíc zvyšuje riziko další hypoglykemie a rozvoje syndromu poruchy vnímání hypoglykemie [23].

Výskyt hypoglykemií

Hypoglykemie jsou relativně časté u obou typů nemocných s diabetem. Jejich počet uváděný v různých zdrojích se liší v závislosti na použité definici. Symptomatické hypoglykemie udává 24–60 % diabetiků [21].

Diabetik 1. typu má v průměru 2 lehké symptomatické hypoglykemie za týden a 1 těžkou hypoglykemií za rok [9,24]. Jejich výskyt je v případě DM1T asi 3násobně vyšší než v případě DM2T [24], u kterého velmi závisí na způsobu léčby. Pokud je diabetik 2. typu léčen intenzifikovaným inzulinovým režimem, je riziko hypoglykemie u obou typů diabetu srovnatelné. Obecně vysoké riziko hypoglykemie mají nemocní léčení inzulinem a/nebo deriváty sulfonylurey (DSU). Např. ve studii Millera et al byla prevalence hypoglykemie 8,6 % při léčbě samotným metforminem, 30,5 % při podávání samotného inzulinu a 61,5 % při trojkombinaci inzulinu s metforminem a DSU [25].

Využití nových technologií kontinuálního monitoringu glykemií (CGM) ukázalo na do té doby neregistrovaný problém, a to na výskyt asymptomatických hypoglykemií, zejména v nočních hodinách.

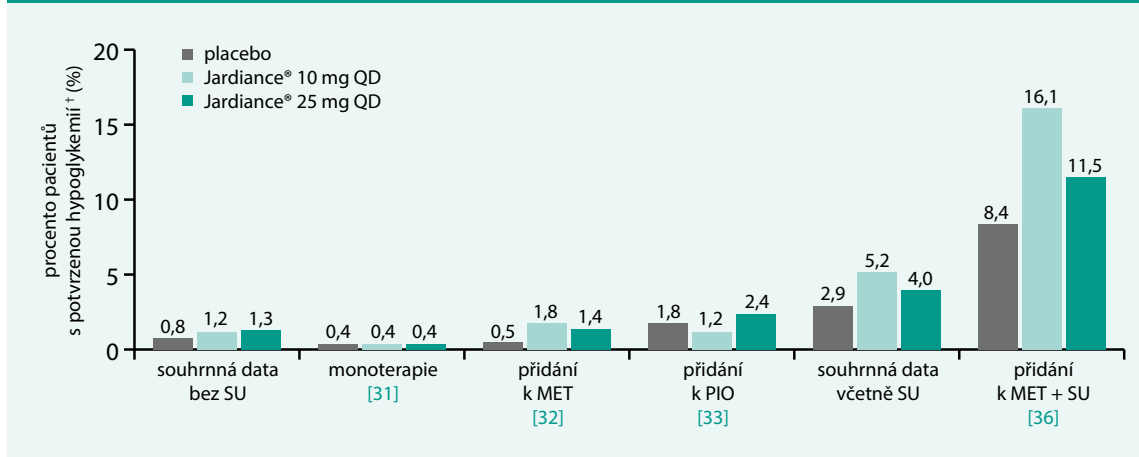
Asymptomatické hypoglykemie, definované jako glykemie pod 3,3 mmol/l, byly potvrzeny při použití CGM u 63 % nemocných s DM1 a 47 % nemocných s DM2 léčených inzulinem. Přitom plných 74 % asymptomatických hypoglykemií bylo registrováno v noci [26].

Závažné je, že většina hypoglykemií je právě asymptomatických. V práci Webera et al, který testoval 31 diabetiků 2. typu, 83 % hypoglykemií detekovaných CGM nemocný vůbec nezaregistroval, 54 % hypoglykemií bylo nočních a žádná z nich nebyla pacientem zaznamenána [27].

CGM doložilo, že diabetik 1. typu stráví v hypoglykemiích < 2,8 mmol/l až 10 % času [28]. Obdobné jsou i naše výsledky ze studie DiaAdvisor, která testuje poradní algoritmus pro úpravu dávkování inzulinu. Naši pacienti s DM1T strávili v hypoglykemiích (glykemie ≤ 3,9 mmol/l) 10 % času, pokud byl poradní a predikční algoritmus inaktivní. S aktivním poradním a predikčním systémem (DiaAdvisor) poklesl čas strávený v hypoglykemiích na 5 %.

Prevence hypoglykemií

Vzhledem k výše uvedeným rizikům je prevence hypoglykemií zásadním požadavkem v léčbě diabetu. Mezi základní prostředky, které používáme, patří edukace nemocného. Diabetik by měl být poučen v souladu s použitým typem léčby o příznacích a rizicích hypoglykemie a zejména o tom, jak jí předcházet. Součástí edukace je osvětlení vlivu fyzické zátěže, diety, alkoholu a případně dalších léků, které nemocný užívá. Pokud je nemocný

Graf 2. Výskyt hypoglykemických příhod při léčbě empagliflozinem v dávce 10 mg a 25 mg denně ve srovnání s placebem. Upraveno podle [31–33,36]

MET – metformin PIO – pioglitazon QD – 1krát denně (quaque die) SU – sulfonyleurea.

† – potvrzené případy; glykemie $\leq 3,9$ mmol/l a/nebo vyžadující pomoc druhé osoby

léčen inzulínem či DSU, je nezbytná edukace nemocného v selfmonitoringu glykemií a v úpravách dávek inzulínu a PAD před a v průběhu fyzické aktivity a užitečnosti selfmonitoringu během nočních hodin.

Při léčbě diabetika bychom měli upřednostňovat antidiabetika s nižším rizikem hypoglykemie. U inzulínem léčených nemocných bychom měli zvážit použití inzulínových analog, která mají riziko hypoglykemií nižší. Výskyt hypoglykemií je také jasnou indikací léčby kontinuální subkutánní infuzí inzulínu inzulinovou pumpou (CSII) ideálně v kombinaci s kontinuální monitorací glykemie a s funkcí automatického přerušování dávkování při hypoglykemii [29]. Ve výjimečných případech u diabetiků 1. typu se syndromem poruchy vnímání hypoglykemie můžeme uvažovat o transplantaci pankreatu či izolovaných Langerhansových ostrůvků [30].

U diabetiků 2. typu můžeme vybírat z řady antidiabetik, které mají nízké riziko hypoglykemií. Standardně je relativně bez rizika hypoglykemií metformin a pioglitazon. V posledních letech se spektrum těchto farmak rozšířilo o látky s inkretinovým účinkem a zcela recentně o glifloziny. Mechanismus účinku těchto látek a jejich efekty popisuje podrobně souhrnné sdělení prof. Z. Rušavého v minulém čísle tohoto časopisu [37]. Mezi příznivé vlastnosti všech látek této skupiny patří velmi nízké riziko hypoglykemií. Z gliflozinů jsou v Evropě registrované dapagliflozin, kanagliflozin a v květnu roku 2014 byl registrován také empagliflozin. Ve studiích fáze 3 byl při léčbě empagliflozinem v dávkách 10 mg a 25 mg výskyt lehkých hypoglykemií srovnatelný s placebem nejen v monoterapii [31], ale také při přidání empagliflozinu k metforminu [32] nebo pioglitazonu s nebo bez metforminu [33]. Srovnatelný výskyt lehkých hypoglykemií byl pozorován po 78 týdnech léčby také při přidání empagliflozinu k terapii bazální inzulínem s nebo bez metforminu, přitom zároveň došlo k významnému poklesu

dávek bazálního inzulínu ve skupinách léčených empagliflozinem [34]. Podobně i u pacientů, kterým byl empagliflozin přidán k léčbě více denními dávkami inzulínu byla frekvence lehkých hypoglykemií po 52 týdnech léčby srovnatelná u empagliflozinu a placeba opět s poklesem dávek inzulínu u pacientů léčených empagliflozinem ve srovnání s placebem [35]. Zvýšená frekvence lehkých hypoglykemií byla pozorována ve studiích, kde byl empagliflozin podáván v kombinaci s metforminem a derivátem sulfonyleurey [36].

Výskyt hypoglykemií vyžadujících léčbu byl srovnatelný s placebem při monoterapii empagliflozinem [31], při přidání empagliflozinu k metforminu [32], při přidání empagliflozinu k pioglitazonu s nebo bez metforminu [33], ale také při přidání empagliflozinu k metforminu a derivátu sulfonyleurey [36] nebo přidání empagliflozinu k více denním dávkám inzulínu [34,35]. Zvýšený výskyt hypoglykemií vyžadujících léčbu byl pozorován po přidání empagliflozinu 25 mg k bazálnímu inzulínu s nebo bez metforminu [34]. Výskyt hypoglykemií při léčbě empagliflozinem souhrnně ukazuje graf 2.

Výše uvedená data ze studií provedených s empagliflozinem ukazují jednu z výhod gliflozinů, tedy zanedbatelné riziko hypoglykemií, které je srovnatelné s placebem jak v monoterapii, tak i ve většině kombinací s dnes dostupnými antidiabetiky.

Text článku byl podpořen společnostmi Boehringer Ingelheim a Eli Lilly.

Literatura

1. Workgroup on Hypoglycemia, American Diabetes Association. Defining and reporting hypoglycemia in diabetes: a report from the American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia. *Diabetes Care* 2005; 28(5): 1245–1249.
2. Oyer DS. The science of hypoglycemia in patients with diabetes. *Curr Diabetes Rev* 2013; 9(3): 195–208.

3. Pelikánová T, Bartoš V. Praktická diabetologie. 5th ed. Maxdorf: Praha 2012. ISBN 978–80–7345–244–5.
4. Škrha J. Hypoglykemie. Od patofyziologie ke klinické praxi. Maxdorf: Praha 2013. ISBN 978–80–7345–319–0.
5. 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(24): 2560–2572.
6. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358(24): 2545–2559.
7. 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.
8. Desouza CV, Bolli GB, Fonseca V. Hypoglycemia, diabetes, and cardiovascular events. *Diabetes Care* 2010; 33(6): 1389–1394.
9. Cryer PE. Glycemic goals in diabetes: trade-off between glycemic control and iatrogenic hypoglycemia. *Diabetes* 2014; 63(7): 2188–2195.
10. Cryer PE. Severe hypoglycemia predicts mortality in diabetes. *Diabetes Care* 2012; 35(9): 1814–1816.
11. Tanenberg RJ, Newton CA, Drake AJ. Confirmation of hypoglycemia in the “dead-in-bed” syndrome, as captured by a retrospective continuous glucose monitoring system. *Endocr Pract* 2010; 16(2): 244–248.
12. Holstein A, Egberts EH. Risk of hypoglycaemia with oral antidiabetic agents in patients with Type 2 diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2003; 111(7): 405–414.
13. Johnston SS, Conner C, Aagren M et al. Evidence linking hypoglycemic events to an increased risk of acute cardiovascular events in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2011; 34(5): 1164–1170.
14. 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://doi:10.1136/bmj.b4909>>.
15. Asvold BO, Sand T, Hestad K et al. Cognitive function in type 1 diabetic adults with early exposure to severe hypoglycemia: a 16-year follow-up study. *Diabetes Care* 2010; 33(9): 1945–1947.
16. Jacobson AM, Musen G, Ryan CM et al. Long-term effect of diabetes and its treatment on cognitive function. *N Engl J Med* 2007; 356(18): 1842–1852.
17. 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(9): 1808–1815.
18. 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(15): 1565–1572.
19. Williams SA, Pollack MF, Dibonaventura M. Effects of hypoglycemia on health-related quality of life, treatment satisfaction and healthcare resource utilization in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2011; 91(3): 363–370.
20. Jones TW, Porter P, Sherwin RS et al. Decreased epinephrine responses to hypoglycemia during sleep. *N Engl J Med* 1998; 338(23): 1657–1662.
21. Brod M, Christensen T, Thomsen TL et al. The impact of non-severe hypoglycemic events on work productivity and diabetes management. *Value Health* 2012; 14(5): 665–671.
22. Brod M, Christensen T, Bushnell DM. Impact of nocturnal hypoglycemic events on diabetes management, sleep quality, and next-day function: results from a four-country survey. *J Med Econ* 2012; 15(1): 77–86.
23. Cryer PE. Mechanisms of hypoglycemia-associated autonomic failure in diabetes. *N Engl J Med* 2013; 369(4): 362–372.
24. Donnelly LA, Morris AD, Frier BM et al. Frequency and predictors of hypoglycaemia in Type 1 and insulin-treated Type 2 diabetes: a population-based study. *Diabet Med* 2005; 22(6): 749–755.
25. Miller CD, Phillips LS, Ziemer DC et al. Hypoglycemia in patients with type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2001; 161(13): 1653–1659.
26. Chico A, Vidal-Rios P, Subira M et al. The continuous glucose monitoring system is useful for detecting unrecognized hypoglycemia in patients with type 1 and type 2 diabetes but is not better than frequent capillary glucose measurements for improving metabolic control. *Diabetes Care* 2003; 26(4): 1153–1157.
27. Weber KK, Lohmann T, Busch K et al. High frequency of unrecognized hypoglycaemias in patients with Type 2 diabetes is discovered by continuous glucose monitoring. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2007; 115(8): 491–494.
28. Cryer PE. Hypoglycemia, functional brain failure, and brain death. *J Clin Invest* 2007; 117(4): 868–870.
29. 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.
30. Saudek F. Transplantační léčba diabetu: příručka pro pacienty s diabetem a jejich blízké. Maxdorf: Praha 2010. ISBN 978–80–7345–222–3.
31. Roden M, Weng J, Eilbracht J et al. Empagliflozin monotherapy with sitagliptin as an active comparator in patients with type 2 diabetes: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2013; 1(3): 208–219.
32. Haring HU, Merker L, Seewaldt-Becker E et al. Empagliflozin as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Care* 2014; 37(6): 1650–1659.
33. Kovacs CS, Seshiah V, Swallow R et al. Empagliflozin improves glycaemic and weight control as add-on therapy to pioglitazone or pioglitazone plus metformin in patients with type 2 diabetes: a 24-week, randomized, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab* 2014; 16(2): 147–158.
34. Rosenstock J, Seman LJ, Jelaska A et al. Efficacy and safety of empagliflozin, a sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor, as add-on to metformin in type 2 diabetes with mild hyperglycaemia. *Diabetes Obes Metab* 2013; 15(12): 1154–1160.
35. Rosenstock J, Jelaska A, Frappin G et al. Improved glucose control with weight loss, lower insulin doses, and no increased hypoglycemia with empagliflozin added to titrated multiple daily injections of insulin in obese inadequately controlled type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2014; 37(7): 1815–1823.
36. Haring HU, Merker L, Seewaldt-Becker E et al. Empagliflozin as add-on to metformin plus sulfonylurea in patients with type 2 diabetes: a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Care* 2013; 36(11): 3396–3404.
37. Rušavý Z. Nový SGLT2 inhibitor empagliflozin: moderní a bezpečná léčba diabetu. *Vnitř Lék* 2014; 60(11): 926–930.

prof. MUDr. Terezie Pelikánová, DrSc.

✉ terezie.pelikanova@medicon.cz

Centrum diabetologie IKEM, Praha

www.ikem.cz

Doručeno do redakce 12. 9. 2014

Přijato po recenzi 13. 11. 2014