proLékaře.cz | 13.12.2025



# Syndróm neuvedomovania si hypoglykémie: jeho manažment a skúsenosti zo Sheffieldu

## Impaired awareness of hypoglycaemia: management and experience from Sheffield

Peter Novodvorský[1,2], Andrei Oprescu[3], Jackie Elliott[1,3], Simon R Heller[1,3]
[1]Metabolické centrum s.r.o., Trenčín
[2]Department of Oncology & Metabolism, Medical School, University of Sheffield, United Kingdom
[3]Sheffield Teaching Hospitals NHS Foundation Trust, Sheffield, United Kingdom

**Súhrn**
Syndróm neuvedomovania si hypoglykémie (angl. „impaired awareness of hypoglycaemia" – IAH) je závažnou komplikáciou diabetu 1. typu. IAH zvyšuje riziko závažnej hypoglykémie približne 6-násobne, zhoršuje kvalitu života a zvyšuje morbiditu a mortalitu u ľudí s diabetom. Jeho patofyziologickou podstatou je zoslabenie hormonálnej a symptomatickej odpovede na hypoglykémiu v dôsledku opakovaných a častých hypoglykémií. Z klinického aspektu je dôležité, že IAH je potenciálne reverzibilný stav, ktorého manažment vyžaduje striktné sa vyhýbanie hypoglykémii po určitú dobu. V nasledujúcej práci autori uvádzajú stručný prehľad terapeutických intervencií zameraných na obnovu uvedomovania sa hypoglykémie a prezentujú vlastné skúsenosti zo špecializovanej ambulancie na manažment IAH z Northern General Hospital v Sheffielde (UK), v ktorej sme vykonali klinický audit jej činnosti po dobu 24 mesiacov od októbra 2015 do septembra 2017.

**Kľúčové slová**: hypoglykémia – klinický audit – syndróm neuvedomovania si hypoglykémie – závažná hypoglykémia (ZH)

**Summary**
Impaired awareness of hypoglycaemia (IAH) is a serious complication of type 1 diabetes which increases the risk of severe hypoglycaemia approximately sixfold, leads to impaired quality of life and increases morbidity and mortality of those affected. It is caused by impaired hormonal and symptomatic responses to hypoglycaemia as a consequence of recurrent hypoglycemic episodes. From clinical perspective it's important that IAH is a potentially reversible condition by strict avoidance of hypoglycaemia for a period of time. In this work we briefly summarize the interventions aimed at restoration of the awareness of hypoglycaemia and present data from the IAH clinic run in the Northern General Hospital in Sheffield, UK in a form of a clinical audit covering the period of 24 months from October 2015 to September 2017.

**Keywords:** clinical audit – hypoglycaemia – IAH – impaired awareness of hypoglycaemia – severe hypoglycaemia

✉ **MUDr. Peter Novodvorský PhD., MRCP** | p.novodvorsky@sheffield.ac.uk | www.sheffield.ac.uk
Doručené do redakcie | Received 7. 9. 2020
Prijaté po recenzii | Accepted 7. 10. 2020

## Syndróm neuvedomovania si hypoglykémie: patofyziológia, základné princípy diagnostiky a manažmentu

Normálna funkcia centrálneho nervového systému (CNS) je závislá na kontinuálnom prísune glukózy z krvi. Preto sa počas evolúcie vyvinulo niekoľko fyziologických obranných mechanizmov, ktoré udržujú glykémiu v pomerne úzkom rozsahu hodnôt a zabraňujú poklesu glykémie na hodnoty, ktoré by viedli k porušeniu funkcie CNS. Prvým obranným mechanizmom proti hypoglykémii je zníženie sekrécie inzulínu beta-bunkami pankreasu nasledované

proLékaře.cz | 13.12.2025

zvýšením sekrécie glukagónu alfa-bunkami pankreasu (sčasti regulované parakrinným mechanizmom – znížením sekrécie inzulínu beta-bunkami a následným znížením jeho koncentrácie v Langerhansovom ostrovčeku pankreasu). Pokiaľ tieto dva mechanizmy nezabránia poklesu glykémie, nastupuje vyplavenie katecholamínov z drene nadobličky, čo predstavuje tretí a zároveň posledný obranný mechanizmus voči hypoglykémii [1]. Špecifickým problémom pri diabetes mellitus 1. typu (DM1T), najmä pri jeho dlhšom trvaní je fakt, že prvé dva obranné mechanizmy neexistujú, resp. sú značne oslabené, a preto je obrana proti hypoglykémii závislá na sympatoadrenálnej aktivácii [1]. Táto sa ale opakovanými stimulmi (hypoglykémiami) môže oslabiť, a zvýšiť tak riziko ďalšej hypoglykémie. Cryer s Hellerom už v roku 1991 ukázali, že len jediná epizóda hypoglykémie vedie k zníženej sympatoadrenálnej a symptomatickej odpovedi na nasledujúcu hypoglykémiu [2], a predisponuje tak pacienta k ďalšej hypoglykémii (hypoglycaemia begets hypoglycaemia). Zaujímavým faktom je aj to, že táto pilotná práca sa uskutočnila na zdravých ľuďoch bez diabetu, a teda sa jedná o pomerne univerzálnu odpoveď organizmu na opakovaný stimulus vo forme hypoglykémie.

Slovenský názov pre klinickú jednotku „syndróm neuvedomovania si hypoglykémie" je prekladom pôvodného anglického termínu „hypoglycaemia unawareness". Anglická terminológia sa ale neskôr zmenila na výraz „impaired awareness of hypoglycaemia" (IAH), teda po slovensky doslovne preložené ako „porušené uvedomovanie si hypoglykémie". Nejedná sa len o hru slov, ale táto zmena terminológie vyplýva z poznatkov, že u veľkej väčšiny pacientov sa nejedná o úplnú stratu uvedomovania si hypoglykémie, ako sa pôvodne predpokladalo, ale presnejšie o menšie, alebo väčšie porušenie jej uvedomovania. IAH podľa takejto definície postihuje približne 30 % ľudí s DM1T [3].

Klinické dôsledky IAH sú závažné. Pacient s IAH nemá dostatok času na to, aby na existujúcu hypoglykémiu adekvátne zareagoval (napríklad urýchleným príjmom potravy alebo zmenou činnosti, akou môže byť napríklad odstavenie vozidla na krajnici) a riziko progresie do závažnej hypoglykémie (ZH; definovaná ako hypoglykémia, ktorej zvládnutie vyžaduje pomoc inej osoby) s častokrát tragickými následkami sa zvyšuje. IAH zvyšuje riziko ZH približne 6-násobne, zhoršuje kvalitu života a zvyšuje morbiditu a mortalitu u ľudí s DM1T [3].

Formálna diagnostika IAH je založená na dotazníkovej forme, či už na veľmi jednoduchom „Gold score" [4]. Gold skóre (pomenované podľa Ann E. Gold, prvej autorky práce) pozostáva len z jednej otázky „Do you know when your hypos are commencing?", teda po slovensky „Dokážete rozpoznať, kedy vám začínajú hypoglykémie?". Na túto otázku je pacient vyzvaný zakrúžkovať jedno z čísel na Likertovej stupnici od 1 do 7, pričom 1 znamená vždy a 7 nikdy (obr). Odpoveď ≥ 4 je spojená s diagnózou IAH [4]. Clarke score predstavuje komplexnejší dotazník, ale keďže bolo dokázané, že miera konkordancie v identifikácii pacientov s IAH je medzi Gold score a Clarke score vysoká (Spearman's r = 0,868, p = 0,001) [6], používame v našej praxi jednoduchšie Gold score. Silné podozrenie na diagnózu IAH môže byť vyslovené aj klinickým pozorovaním bez použitia týchto dotazníkov napr. u pacientov s opakovanými ZH alebo pri iných situáciách, kedy je zrejmé, že si pacient nebol vedomý prítomnej hypoglykémie. Použitie zaslepeného kontinuálneho monitorovania hladiny glukózy (CGM) u ľudí s DM1T nám ukázalo, že množstvo hypoglykémií, ktoré sú asymptomatické je aj u ľudí bez formálnej diagnózy IAH prekvapujúco vysoké [7], a teda je výskyt IAH častejší ako sa predpokladalo.

Pri manažmente IAH využívame stupňovitý postup, tak ako vyplýva z metaanalýz a terapeutických odporúčaní [8,9], schéma. V týchto algoritmoch je na prvom mieste štruktúrovaná edukácia pacienta a optimalizácia inzulínovej terapie inzulínovými analógmi nasledovaná použitím technológií ako CGM a CSII (s funkciou LGS alebo aj closed hybrid loop system; v tejto oblasti ide vývoj technológií veľmi rýchlo dopredu) a pri najťažších prípadoch sa odporúča zvážiť transplantáciu Langerhansových ostrovčekov alebo pankreasu (schéma). Príkladom štruktúrovanej edukácie je program DAFNE (Dose Adjustment For Normal Eating) [10], ktorý vychádza z pôvodného nemeckého

**Obr | Dotazník Gold score pre diagnostiku IAH**

Dokážete rozpoznať, kedy vám začínajú hypoglykémie? Zakrúžkujte, prosím, príslušné číslo na stupnici:

| | uvedomujem si vždy | | | | | | neuvedomujem si nikdy |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| uvedomovanie si hypoglykémie | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |

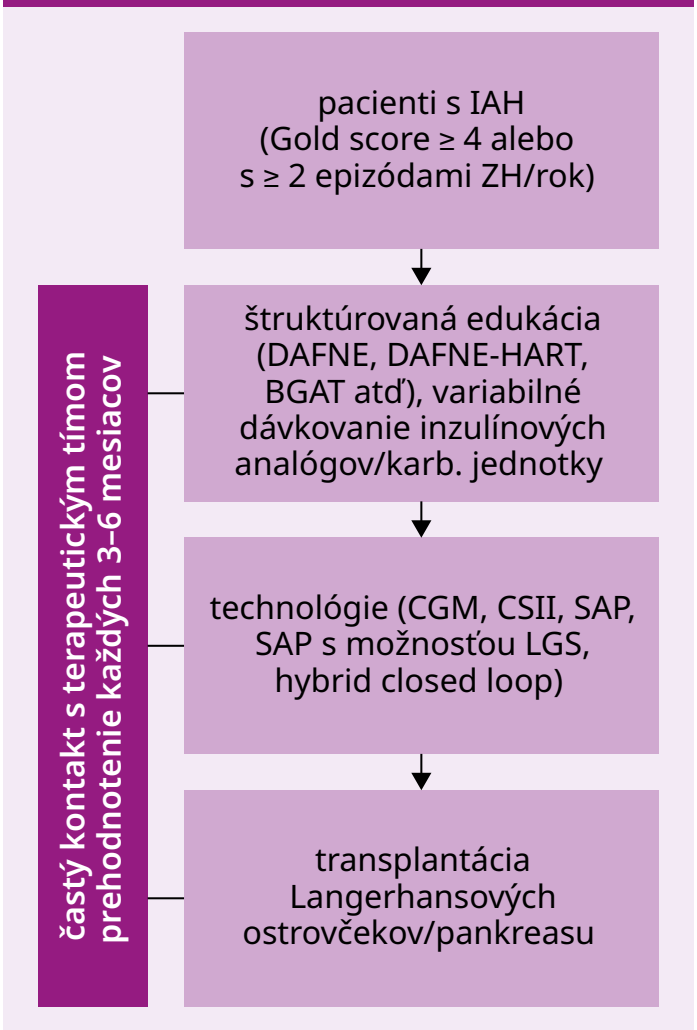
proLekare.cz | 13.12.2025

programu DTTP (Diabetes Treatment and Training Program) [11]. Pri programoch ako DTTP a DAFNE sa dá u zmiešanej populácie pacientov s DM1T (s a bez diagnózy IAH) 1 rok po ich absolvovaní očakávať redukcia výskytu ZH o približne polovicu pri súčasnej redukcii hodnôt $HbA_{1c}$ v rozmedzí medzi 0,27–0,7 % [10,12]. Pri DAFNE zároveň 43 % pacientov s IAH uviedlo po 1 roku zlepšenie uvedomovania si hypoglykémie [10]. Iné programy sú založené na psychoedukačných princípoch, ako napr. BGAT (Blood Glucose Awareness Training) [13] alebo DAFNE-HART (Hypoglycaemia Awareness Restoration Training) v ktorom sa využíva motivačné interview a kognitívne behaviorálne techniky na zvládnutie behaviorálnych problémov, ktoré podporujú a potencujú existenciu IAH [14].

U niekoľkých malých štúdií na populácii pacientov s IAH bola preukázaná reverzibilita IAH dosiahnutá striktným vyhýbaním sa hypoglykémie pomocou úprav dávok inzulínu, zvýšených cieľových hodnôt glykémie a intenzívneho kontaktu s terapeutický tímom [15].

Vo všeobecnosti sa dá povedať že CGM vo viacerých štúdiách priniesla konzistentný efekt na zníženie výskytu ZH, avšak dôkazy pre schopnosť CGM zlepšiť IAH nie sú také silné [8]. Pri inzulínových pumpách (CSII) sú dôkazy pre redukciu výskytu ZH ako aj zlepšenie IAH konzistentne pozitívne [8]. Na kriticky dôležitý význam edukácie v redukcii výskytu ZH ako aj zlepšení IAH poukázala štúdia HypoCOMPaSS [16], v ktorej 96 pacientov s DM1T a IAH na začiatku štúdie absolvovalo 2-hodinový edukačný program zameraný na redukciu hypoglykémie. Následne podstúpili 6-mesačné terapeutické obdobie, v ktorom boli randomizovaní pre 4 možné kombinácie: intenzifikovaný inzulínový režim (IIT) + selfmonitoring glykémie (SMBG), IIT + CGM, CSII + SMBG a CSII + CGM. Na konci sledovaného obdobia vykázali všetky 4 skupiny porovnateľné zníženie výskytu ZH a zlepšenie IAH dokazujúce, že po edukácii pacienta (a častom kontakte s terapeutickým tímom) je prínos technológií ako CGM a CSII na zlepšenie týchto parametrov diskutabilný [16]. Vývoj pri technológiách pre podávanie inzulínu ako hybrid closed loop však ide rýchlo dopredu, a preto review a metaanlýzy z roku 2015 [8] už nemusia presne reflektovať súčasný stav. Ako príklad uvedieme nedávne štúdie na hybrid closed loop systémoch, pri ktorých

**Schéma | Princípy manažmentu IAH.** Upravené podľa [8]




**BGAT** – Blood Glucose Awareness Training **CGM** – Continuous Glucose Monitoring **CSII** – Continuous Subcutaneous Insulin Infusion, t.j. inzulínová pumpa **DAFNE** – Dose Adjustment For Normal Eating **DAFNE-HART** – Hypoglycaemia Awareness Restoration Training **LGS** – Low Glucose Suspend **SAP** – Sensor Augmented Pump

**Tab | Základné charakteristiky populácie zahrnutej do klinického auditu ambulancie pre manažment IAH** (58 pacientov, ktorí boli v ambulancii vyšetrení minimálne raz). Dáta sú uvedené ako počet pacientov (n) a ich percentuálne vyjadrenie alebo ako priemer ± štandardná odchýlka (SD).

| | |
|---|---|
| **počet pacientov** | 58 |
| **vek** (roky) | 46,9 ± 15,0 (19–77) |
| **muži, n** (%) | 31 (53,4 %) |
| **body mass index (BMI), n = 44** | 26.1 ± 4.6 (19,4–37,3) |
| **dĺžka trvania diabetu** (roky) | 27,9 ± 13,2 (4–57) |
| **vek v čase diagnózy diabetu** (roky) | 19,5 ± 10,2 (3–48) |
| **DM1T, n** (%) | 57 (98,3 %) |
| **inzulínový režim, n** (%) **– len DM1T** | |
| **intenzifikovaná inzulínová terapia** (IIT) | 37/57 (64,9 %) |
| **iný inzulínový režim** | 11/57 (19,3 %) |
| **inzulínová pumpa** (CSII) | 9/57 (15,8 %) |
| **absolvovali štruktúrovanú edukáciu** | 34/57 (59,6 %) |

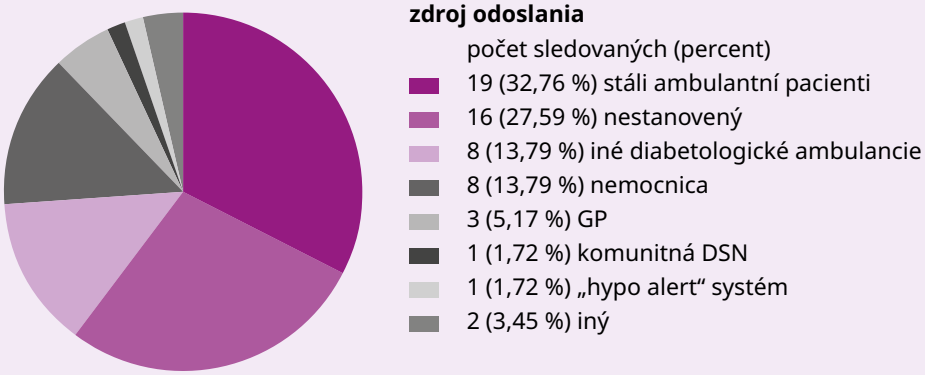
proLékaře.cz | 13.12.2025

došlo k 100% redukcii výskytu ZH (t.j. za sledované obdobia sa nevyskytla ani jedna ZH) [17,18].

## Skúsenosť zo špecializovanej ambulancie pre manažment IAH zo Sheffieldu

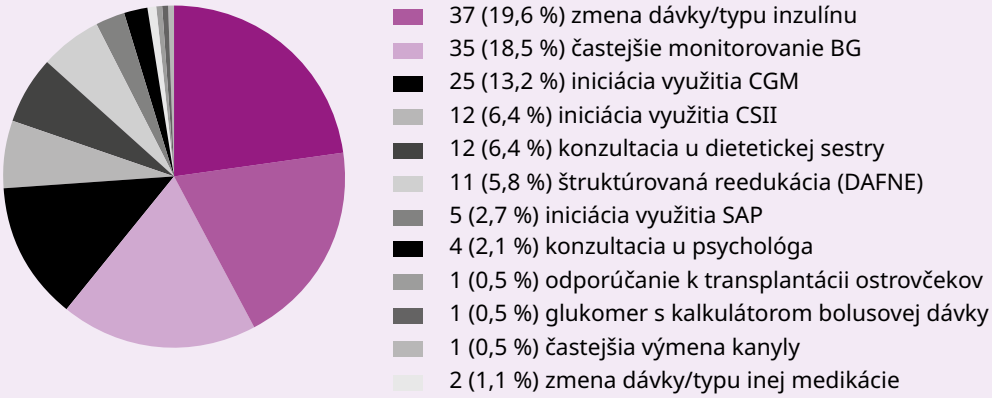
Špecializovaná ambulancia pre manažment IAH vznikla v Diabetologickom centre v Northern General Hospital v Sheffielde v októbri 2010 a funguje dodnes. Jej cieľom bolo sústredenie manažmentu pacientov s problémom IAH do ambulancie multidiciplinárneho typu, v ktorej okrem diabetológov pracujú aj diabetologické sestry-edukátorky s možnosťou konzultácie dietetickej sestry alebo klinického psychológa podľa potreby. Ambulancia funguje 2-krát do mesiaca. V roku 2019, t.j. 9 rokov po jej založení, vznikla potreba vyhodnotenia činnosti a efektivity ambulancie a identifikácie oblastí možného vylepšenia poskytovanej starostlivosti vo forme klinického auditu. Klinický audit bol koncipovaný ako prierezový (cross-sectional) audit činnosti ambulancie po dobu 24 mesiacov od začiatku októbra 2015 do konca septembra 2017. Za toto obdobie bolo do ambulancie objednaných 64 pacientov, z nich sa 6 do ambulancie na stanovený termín ani neskôr v sledovanom období nedostavilo. Základné charakteristiky 58 pacientov, ktorí boli v ambulancii vyšetrení minimálne raz (viacerí boli za sledované obdobie vyšetrení opakovane) sú uvedené v tab. Väčšina pacientov (57/58, 98,3 %) mala diagnózu DM1T, 1 pacient mal diabetes mellitus 2. typu (DM2T). Za sledované obdobie sa v ambulancii uskutočnilo 216 konzultácií, čo dáva priemer 3,7 konzultácie na pacienta. Tu bola variabilita pomerne vysoká a jeden z pacientov za toto obdobie zaznamenal až 24 konzultácií. U 39/58 (67,2 %) pacientov sa jednalo o prvú návštevu ambulancie, u zvyšných 19/58 (32,8 %) pacientov sa jednalo o opakovanú návštevu (follow-up). Zisťovali sme, odkiaľ boli pacienti do IAH ambulancie odoslaní.

**Graf 1 | Zdroj odoslania pacientov do ambulancie pre manažment IAH**




**DSN** – Diabetes Specialist Nurse (diabetologická sestra-edukátorka) **GP** – General Practitioner (všeobecný praktický lekár) **hypo alert** – automatický systém na detekciu hypoglykémií u hospitalizovaných pacientov

**Graf 2 | Intervencie v ambulancii pre manažment IAH**




**BG** – Blood Glucose (glykémia) **CGM** – Continuous Glucose Monitoring/kontinuálne monitorovanie glukózy **CSII** – Cntinuous Subcutaneous Insulin Infusion (inzulínová pumpa) **DSN** – Diabetes Specialist Nurse (diabetologická sestra-edukátorka) **SAP** – Sensor Augmented Pump (inzulínová pumpa spriahnutá s technológiou CGM)

proLékaře.cz | 13.12.2025

Najčastejšou situáciou bolo, že pacienti už v ambulancii boli predtým sledovaní a stav si vyžadoval ďalšiu kontrolu (19 pacientov, 32,8 %), pri 16 (27,6 %) pacientoch sa nepodarilo spätne zistiť, odkiaľ boli odoslaní, z iných diabetologických ambulancií bolo odoslaných 8 (13,8 %) pacientov a ďalší 8 (13,8 %) pacienti boli odoslaní po hospitalizácii, častokrát po epizóde ZH alebo pri tzv. brittle diabetes (graf 1). Takisto sme analyzovali aj špecifické intervencie, ktoré boli pacientom v rámci IAH ambulancie za sledované obdobie poskytnuté (graf 2). Celkovo bolo pacientom poskytnutých 189 intervencií, čo niekoľkonásobne prevyšuje množstvo pacientov a z uvedeného vyplýva, že väčšine pacientov bola poskytnutá za sledované obdobie viac ako 1 intervencia. Najčastejším typom intervencie bola konzultácia s diabetologickou sestrou-edukátorkou (43 intervencií). Obsah takejto konzultácie bol variabilný podľa charakteru identifikovaného problému (častokrát bol dôvod odoslania pacienta do IAH ambulancie výskyt ZH) a prispôsobený okolnostiam pacienta. Nasledovali zmena typu, alebo dávkovania inzulínu, intervencia k častejšiemu monitorovaniu glykémií s následnou kontrolu efektu, iniciácia technológií ako CGM alebo inzulínovej pumpy (CSII), konzultácia u dietetickej sestry a štruktúrovaná reedukácia (program DAFNE – Dose Adjustment For Normal Eating), graf 2. Podľa dostupných údajov sa u 21/58 (36,2 %) pacientov za sledované obdobie IAH buď zlepšila, alebo kompletne odstránila.

## Zhrnutie

Výsledky prvého klinického auditu špecializovanej ambulancie pre manažment IAH od jej založenia dokázali, že jej existencia má zmysel. Klinický audit, ako je obvyklé, takisto aj odhalil nedostatky v práci ambulancie a priestor na jej zlepšenie. Spomeniem nutnosť dôslednej diagnostiky IAH už pri prvom vyšetrení pacienta ako aj potrebu monitorovania závažnosti IAH v priebehu manažmentu pacienta v ambulancii pomocou tzv. Gold score, ktoré by umožnilo jednoduchú a presnú analýzu úspešnosti terapeutických intervencií. Takisto je potrebné vo zvýšenej miere dbať na to, aby každý pacient v ambulancii IAH absolvoval štruktúrovanú edukáciu, alebo reedukáciu (DAFNE), a to najlepšie pred zvážením ostatných intervencií, keďže edukácia pacienta by mala tvoriť základ manažmentu IAH. Autor si je vedomý, že existencia podobnej špecializovanej ambulancie je viazaná na väčšie špecializované centrá v akejkoľvek krajine, a teda aj na Slovensku. Na druhej strane ale platí, že základný princíp manažmentu IAH, t.j. dôsledné vyhýbanie sa hypoglykémii dosiahnuteľné edukáciou pacienta, správnou indikáciou technológií ako CGM alebo inzulínovej pumpy a kooperáciou s ostatnými zdravotníckymi profesionálmi je možné uplatňovať v klinickej praxi každého diabetológa.

### Predchádzajúce publikácie

Výsledky klinického auditu boli prezentované vo forme posteru na konferencii *Diabetes UK Professional Conference*, 6–8. 3. 2019, Londýn, UK.

### Vyhlásenie o konflikte záujmov autorov

PN: Participácia na klinických sledovaniach a firemnom grante: NovoNordisk United Kingdom, Sanofi/Covance. Nepeňažné plnenie v zmysle zákona: Sanofi, NovoNordisk, Eli Lilly. Prednášajúci pre Sanofi, NovoNordisk, Eli Lilly, Dôvera zdrav. poisťovňa a.s.. Advisory board pre Sanofi.

JE: Advisory boards alebo prednášajúca na edukačných podujatiach pre Abbott, Dexcom, Eli Lilly, Insulet, NovoNordisk, Sanofi.

SRH: dostal vedecko-výskumný grant od Medtronic UK Ltd. Prednášajúci pre Sanofi Aventis, Eli Lilly, Takeda, NovoNordisk a Astra Zeneca, za ktoré dostal finančnú odmenu. Advisory boards alebo ako konzultant pre Boeringher Ingelheim, NovoNordisk, Eli Lilly and Takeda, za ktoré dostala finančnú odmenu jeho inštitúcia.

### Literatúra


**1.** Cryer PE. Hypoglycemia, functional brain failure, and brain death. J Clin Invest 2007; 117(4): 868–870. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1172/JCI31669>.

**2.** Heller SR, Cryer PE. Reduced neuroendocrine and symptomatic responses to subsequent hypoglycemia after 1 episode of hypoglycemia in nondiabetic humans. Diabetes 1991; 40(2): 223–226. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/diab.40.2.223>.

**3.** Geddes J, Schopman JE, Zammitt NN et al. Prevalence of impaired awareness of hypoglycaemia in adults with Type 1 diabetes. Diabet Med. 2008; 25(4): 501–504. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1464–5491.2008.02413.x>.

**4.** Gold AE, MacLeod KM, Frier BM. Frequency of severe hypoglycemia in patients with type I diabetes with impaired awareness of hypoglycemia. Diabetes Care 1994; 17(7): 697–703. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/diacare.17.7.697>.

**5.** Clarke WL, Cox DJ, Gonder-Frederick LA et al. Reduced awareness of hypoglycemia in adults with IDDM. A prospective study of hypoglycemic frequency and associated symptoms. Diabetes Care 1995; 18(4): 517–522. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/diacare.18.4.517>.

**6.** Geddes J, Wright RJ, Zammitt NN et al. An evaluation of methods of assessing impaired awareness of hypoglycemia in type 1 diabetes. Diabetes Care 2007; 30(7): 1868–1870. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/dc06–2556>.

**7.** Novodvorsky P, Bernjak A, Chow E et al. Diurnal Differences in Risk of Cardiac Arrhythmias During Spontaneous Hypoglycemia in Young People With Type 1 Diabetes. Diabetes Care 2017; 40(5): 655–662. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/dc16–2177>.

**8.** Yeoh E, Choudhary P, Nwokolo M et al. Interventions That Restore Awareness of Hypoglycemia in Adults With Type 1 Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis. Diabetes Care 2015; 38(8): 1592–1560. Dostupné z DOI: 9. <http://dx.doi.org/10.2337/dc15–0102>.

proLékaře.cz | 13.12.2025

**9.** Choudhary P, Rickels MR, Senior PA et al. Evidence-informed clinical practice recommendations for treatment of type 1 diabetes complicated by problematic hypoglycemia. Diabetes Care 2015; 38(6): 1016–1029. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/dc15–0090>.

**10.** Hopkins D, Lawrence I, Mansell P et al. Improved biomedical and psychological outcomes 1 year after structured education in flexible insulin therapy for people with type 1 diabetes: the U.K. DAFNE experience. Diabetes Care. 2012; 35(8): 1638–1642. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/dc11–1579>.

**11.** Muhlhauser I, Jorgens V, Berger M et al. Bicentric evaluation of a teaching and treatment programme for type 1 (insulin-dependent) diabetic patients: improvement of metabolic control and other measures of diabetes care for up to 22 months. Diabetologia 1983; 25(6): 470–476. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/BF00284453>.

**12.** Bott S, Bott U, Berger M et al. Intensified insulin therapy and the risk of severe hypoglycaemia. Diabetologia 1997; 40(8): 926–932. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s001250050769>.

**13.** Cox D, Gonder-Frederick L, Polonsky W et al. A multicenter evaluation of blood glucose awareness training-II. Diabetes Care 1995; 18(4): 523–538. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/diacare.18.4.523>.

**14.** de Zoysa N, Rogers H, Stadler M et al. A psychoeducational program to restore hypoglycemia awareness: the DAFNE-HART pilot study. Diabetes Care 2014; 37(3): 863–866. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/dc13–1245>.

**15.** Cranston I, Lomas J, Maran A et al. Restoration of hypoglycaemia awareness in patients with long-duration insulin-dependent diabetes. Lancet 1994; 344(8918): 283–287. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/s0140–6736(94)91336–6>.

**16.** Little SA, Leelarathna L, Walkinshaw E et al. Recovery of hypoglycemia awareness in long-standing type 1 diabetes: a multicenter 2 x 2 factorial randomized controlled trial comparing insulin pump with multiple daily injections and continuous with conventional glucose self-monitoring (HypoCOMPaSS). Diabetes Care 2014; 37(8): 2114–2122. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/dc14–0030>.

**17.** Bergenstal RM, Garg S, Weinzimer SA et al. Safety of a Hybrid Closed-Loop Insulin Delivery System in Patients with Type 1 Diabetes. JAMA 2016; 316(13): 1407–1408. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2016.11708>.

**18.** Brown SA, Kovatchev BP, Raghinaru D et al. Six-Month Randomized, Multicenter Trial of Closed-Loop Control in Type 1 Diabetes. N Engl J Med 2019; 381(18): 1707–1717. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org//10.1056/NEJMoa1907863>.