

Hypoglykémia u diabetických pacientov vo vyššom veku

Hypoglycaemia in elderly diabetics

Marián Mokáň, Peter Galajda

I. interná klinika JLF UK a UN Martin

✉ prof. MUDr. Marián Mokáň, DrSc., FRCP Edin | mokaňmarian@gmail.com | www.unm.sk

Doručené do redakcie 19. 10. 2020

Prijaté po recenzii 1. 11. 2020

Abstrakt

Hypoglykémia je limitujúcim faktorom liečby pacientov s diabetes mellitus. Vyšší vek je významným rizikovým faktorom hypoglykémie a incidencia hypoglykémie sa významne zvyšuje po 75. roku života. Vo vyššom veku sú častejšie prítomné neurologické symptómy hypoglykémie bez prítomnosti varovných autonómnych príznakov. Hypoglykémia u týchto pacientov má aj vážnejšie následky a môže ohroziť pacienta na živote. Rizikové faktory hypoglykémie u starších pacientov zahŕňajú kognitívnu dysfunkciu, demenciu, kardiovaskulárne ochorenia, chronickú obličkovú chorobu a ďalšie komorbidity. U starších pacientov s vyšším rizikom hypoglykémie pri antidiabetickej liečbe volíme menej striktné glykemické ciele a preferujeme liečbu s nízkym rizikom hypoglykémie.

Kľúčové slová: chronická obličková choroba – demencia – diabetes mellitus – hypoglykémia – kognitívna dysfunkcia – kardiovaskulárne ochorenia – vyšší vek

Abstract

Hypoglycaemia is limiting factor of treatment of patients with diabetes mellitus. Older age is significant risk factor for hypoglycaemia and incidence of hypoglycaemia is significantly increased after age of 75 years. Neurological symptoms without warning autonomic signs occur more often in older age. Hypoglycaemia in these patients have severe consequences and can worsen their survival. Risk factors of hypoglycaemia in older patients include cognitive dysfunction, dementia, cardiovascular diseases, chronic kidney disease and other comorbidities. In older patients with higher risk of hypoglycaemia we prefer less strict glycaemic control and treatment with low risk of hypoglycaemia.

Key words: cardiovascular diseases – chronic kidney disease – cognitive dysfunction – dementia – diabetes mellitus – hypoglycaemia – older age

Úvod

V prevencii chronických mikrovaskulárnych a makrovaskulárnych komplikácií diabetes mellitus (DM) je najdôležitejšia čo najlepšia glykemická kontrola diabetikov, ktorá si často vyžaduje intenzifikáciu terapeutického režimu. Intenzifikácia liečby sa však spája so zvýšeným rizikom výskytu hypoglykémie, ktorý zároveň túto liečbu limituje. Týka sa to najmä pacientov liečených inzulínom a perorálnymi prípravkami sulfonylurey (SU). Hoci väčšinou ide o krátkodobý stav, mnohokrát je však veľmi intenzívny. Postupne sa môže stať rekurentným, opakujúcim sa javom, významne sa podieľajúcim na psychickej traumatizácii pacienta a na vzrastajúcej morbidite a mortalite. Hypoglykémia zvyšuje celkovú a kardiovaskulárnu (KV) morbiditu a mortalitu pacientov s DM a môže byť aj priamou príčinou smrti pacientov dô-

sledkom fatálnych srdcových arytmií. V čase a priebehu opakovaných hypoglykémii môže dôjsť k výskytu zlyhania vnímania hypoglykemických, hlavne adrenergických (varovných) symptómov, s vývojom fenoménu nevedomenia si hypoglykémie a objavení sa závažného stavu kvantitatívnej a kvalitatívnej poruchy vedomia, až s možným následkom úmrtia. Na fatálne dôsledky hypoglykémie sú zvlášť náchylní pacienti s DM vo vyššom veku [1,2].

Špecifiká hypoglykémie u diabetikov vo vyššom veku

S väčším rizikom hypoglykémie sa spája vyšší vek spojený aj s dlhším trvaním DM. Výskyt hypoglykémie sa významne zvyšuje u pacientov s DM po 75. roku života. Hypoglykémia je nebezpečnejšia u starších ľudí a ob-

javuje sa častejšie pri snahe o dosiahnutie prísnejších glykemických cieľov [3].

U starších pacientov sa pri hypoglykémii preferenčne vyskytujú viac neurologické ako autonómne symptómy. U starších pacientov v porovnaní s mladšími diabetikmi dochádza k poklesu prahu pre vnímanie autonómnych symptómov a objavujú sa neurologické príznaky a poruchy kognitívnych funkcií bez náležitého varovania. Hypoglykémia sa môže prezentovať vo forme závratov, alebo porúch videnia. Nočná hypoglykémia sa môže manifestovať ako prechodný stav zmätenosti, ale aj ako tranzitórny ischemický atak, prípadne cievna mozgová príhoda. Prejavy ako agitovanosť, dezorientovanosť, alebo zmeny správania sa často mýlia s príznakmi demencie [4,5]. Podľa sekundárnej analýzy štúdie ACCORD (the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) sa u starších pacientov častejšie vyskytovali nešpecifické známky hypoglykémie, ako náhla slabosť, alebo nevykonnosť [6].

Starší ľudia sú aj viac zraniteľní následkami hypoglykémie. Dôsledkom zníženého príjmu potravy, stareckej anorexie, úbytku svalov (sarkopénie) a pridružených chorôb, vrátane, DM, srdcového zlyhávania, chronickej obštrukčnej choroby pľúc a iných chronických zápalových ochorení vzniká u nich krehkosť (frailty) organizmu. Hypoglykémia u starších pacientov zvyšujú ich krehkosť a zraniteľnosť, ktorá naopak zvyšuje riziko vzniku hypoglykémie, a vzniká tak začarovaný bludný kruh. Hypoglykémia u starších ľudí môžu viesť nielen k život ohrozujúcim dysrytmiami, ale aj k závratom s následnými pádmi a úrazmi. Nočná hypoglykémia je rizikom aspirácie počas spánku, ktorá môže viesť k pneumónii s fatálnymi dôsledkami pre geriatrického pacienta [3].

Rizikové faktory hypoglykémie vo vyššom veku

Vek je významným rizikovým faktorom vzniku hypoglykémie, ktorá sa u starších diabetikov s dlhším trvaním DM, hlavne 2. typu (DM2T) vyskytuje častejšie. Podľa americkej retrospektívnej štúdie zahŕňajúcej takmer 20 tisíc diabetikov starších ako 65 rokov bola incidencia hypoglykémie 1,23 epizód na 100 paciento-rokov pri liečbe derivátmi SU a 2,76 epizód na 100 paciento-rokov pri liečbe inzulínom [7]. Riziko hypoglykémie zvyšuje liečba inzulínom a derivátmi SU, najmä v dávkach usilujúcich sa o dosiahnutie čo najtesnejšej glykemikkej kontroly. Údaje získané z databázy SUPREME-DM (SURveillance, PREvention, and ManagEment of Diabetes Mellitus), zahŕňajúcej najväčšiu skupinu poistených diabetických pacientov v USA, z ktorých 95 % malo DM2T, potvrdili významný podiel inzulínovej liečby na výskyte hypoglykémie. Najvyšší výskyt hypoglykémie bol u pacientov s predpísanou inzulínovou liečbou, ktorý bol 3- až 5-násobne vyšší v porovnaní s podávanými perorálnymi sekretagogami a až 10- až 12-násobne vyšší, ako bol u pacientov liečených inými perorálnymi antidiabetikami – nesekretagogami [8].

Významným rizikovým faktorom hypoglykémie je vyšší vstupný glykovaný hemoglobín HbA_{1c} (najskôr

dôsledkom voľby intenzívnejšej liečby) a nižší body mass index (BMI), ktorý môže súvisieť s krehkosťou stareckého organizmu, malnutríciou a prítomnými komorbiditami. Naopak obezita dôsledkom inzulínovej rezistencie sa spája s nižším účinkom podávaného inzulínu [9,10].

Veľmi dôležitým faktorom ovplyvňujúcim výskyt hypoglykémie sú ďalšie choroby, tzv. komorbidity. V spomínanej štúdiu SUPREME-DM sa riziko závažnej hypoglykémie zvyšovalo s počtom prítomných komorbidít, z ktorých najrizikovejšie boli chronická obličková choroba, KVO, srdcové zlyhanie a depresia. U starších ľudí sa ako rizikové faktory hypoglykémie vo vzťahu k DM zdôrazňuje prítomnosť kognitívnej dysfunkcie, autonómnej neuropatie, chronickej obličkovej choroby, znížená funkcia pečene a endokrinná insuficiencia, z hľadiska liečby podávanie inzulínu a derivátov SU so snahou dosiahnuť tesnú glykemickú kontrolu, užívanie betablokátorov, sedatív, ako aj polyfarmakoterapia a vo vzťahu k životnému štýlu nedostatočná výživa, diétne chyby a príjem alkoholu [3,8,11].

Aktuálne štandardy Americkej diabetologickej asociácie (ADA) z roku 2019 uvádzajú rizikové faktory, ktoré sa spájajú so zvýšeným rizikom hypoglykémie asociovanej s liečbou DM: Medzi nich patrí liečba inzulínom alebo inzulínovými sekeratagogami (deriváty SU, glinidy), zhoršená funkcia obličiek alebo pečene, dlhšie trvanie DM, vyšší vek, krehkosť (frailty), zhoršenie kognitívnych funkcií, zhoršená kontraregulačná odpoveď, syndróm neuvedomenia si hypoglykémie, fyzická alebo intelektová disabilita, ktorá zhoršuje behaviorálnu reakciu na hypoglykémiu, abúzus alkoholu a polyfarmácia (hlavne neselektívne betablokátory, inhibítory angiotenzínkonvertujúceho enzýmu, blokátor angiotenzínového receptora) [12].

Hypoglykémia a centrálny nervový systém vo vyššom veku

Glukóza je nevyhnutný energetický substrát pre činnosť centrálného nervového systému (CNS), a preto niet pochybností, že ťažká hypoglykémia poškodzuje CNS. Takisto relatívne mierna, ale opakovaná hypoglykémia môže zapríčiniť výrazný pokles funkcie CNS v zmysle poruchy kognitívnych funkcií. Ide o poruchy pozornosti, psychomotorickej rýchlosti, alebo vysoko kvalitného procesu spracúvania a ukladania informácií do pamäti. Pre tieto poruchy sa používa aj termín posthypoglykemická encefalopatia, na ktorú sú zvlášť náchylní starší pacienti [1,2].

Kognitívna dysfunkcia Kognitívne funkcie zahŕňajú procesy vnímania, pozornosti, učenia, pamäte a myslenia. Na základe prijímania a spracúvania informácií z vonkajšieho aj vnútorného prostredia umožňujú človeku vytvárať si obraz sveta, orientovať sa v ňom a vysvetľovať si ho. Medzi základné kognitívne funkcie radíme percepciu, pozornosť, pamäť, koncentráciu, reakčný čas, koordináciu pohybov, schopnosť učiť sa, spracúvanie informácií, riešenie problémov a plánovanie. Na zhoršenie kognitívnych funkcií u starších diabetikov

vplyva niekoľko faktorov, medzi ktoré patria aj opakované hypoglykémie [13]. Kognitívna dysfunkcia vzniká aj ako prejav poškodenia mikrocirkulácie mozgu s následnými zmenami nervového tkaniva v dôsledku dlhodoobej hyperglykémie. Považuje sa za špecifickú mikrovaskulárnu komplikáciu DM a označuje sa ako **pokles kognitívnych funkcií asociovaný s diabetes mellitus**. Charakterizovaná je ako mierne až stredne ťažká kognitívna porucha reprezentovaná zníženou mentálnou flexibilitou a psychomotorickým spomalením, za neprítomnosti iných chorobných jednotiek kauzálne spojených s poškodením poznávania. Kognitívny deficit je chronický, bez vzťahu ku akútnej hypoglykémii alebo hyperglykémii a neprítomné sú kritériá pre demenciu, alebo iné príčiny kognitívnej poruchy, ako je napr. Parkinsonova choroba. U starších diabetikov však dochádza k prekryvaniu týchto nozologických jednotiek a ťažšie sa odlišujú [14].

Ďalšou významnou skutočnosťou je obojstranný vzťah medzi hypoglykémiou a kognitívnu dysfunkciou. Čiže nielen opakované hypoglykémie sa spájajú so zhoršením kognitívnych funkcií, ale aj naopak horšie kognitívne funkcie, overené príslušnými testmi, 1,4- až 1,8-násobne zvyšujú riziko hypoglykémie. Túto skutočnosť treba zobrať do úvahy najmä u starších pacientov s DM a pri antidiabetickej liečbe voliť menej prísne cieľové hodnoty [15,16].

Demencia a hypoglykémia Ďalším dôležitým faktorom, ktorý treba zobrať do úvahy pri liečbe starších diabetikov, je demencia. S narastajúcim vekom sa zvyšuje prevalencia demencie aj hypoglykémie, pričom viaceré klinické štúdie potvrdili ich obojstranný a vzájomne sa ovplyvňujúci vzťah. Metaanalýza štúdií potvrdila, že u starších pacientov s DM2T s hypoglykemickými epizódami sa zvyšuje riziko demencie 1,7-násobne a naopak prítomnosť demencie v porovnaní s pacientmi bez demencie 1,6-násobne zvyšuje riziko hypoglykémie. U diabetikov s demenciou sa v porovnaní s chorými bez demencie pri liečbe inzulínom potvrdil aj vyšší výskyt závažnej hypoglykémie (14,8 vs 10,4 príhod na 100 paciento-rokov) a hypoglykemickú kómu (7,6 vs 3,9 príhod na 100 paciento-rokov), pričom u nich bol aj vyšší výskyt depresie a náhlych cievnych mozgových príhod. U starších diabetikov postihnutých demenciou je takisto dôležité voliť menej striktné glykemické ciele, aby sme sa vyhli hypoglykémiám so závažnými dôsledkami [17,18].

Hypoglykémia a kardiovaskulárny systém vo vyššom veku

S vyšším vekom stúpa aj prevalencia kardiovaskulárnych ochorení (KVO). Závažná hypoglykémia môže prispievať k vzniku veľkých makrovaskulárnych a mikrovaskulárnych príhod, resp. je prinajmenšom indikátorom nepriaznivého klinického stavu pacienta s predispozíciou k vzniku týchto príhod. Spája sa s nepriaznivým ovplyvnením mortality u chorých s DM [19].

Tomuto problému treba venovať veľkú pozornosť v súvislosti s odporúčaním intenzívnej antidiabetickej liečby na zníženie mikrovaskulárnych a makrovaskulárnych komplikácií aj u chorých s DM2T. Metaanalýza

4 klinických štúdií (ACCORD, ADVANCE, VADT, UKPDS) potvrdila, že intenzívny režim sa spája s 2,5-krát vyšším rizikom závažnej hypoglykémie. Hypoglykémia je zvlášť riziková u chorých s DM2T s vyšším vekom, dlhším priebehom ochorenia a prítomným KVO na podklade aterosklerózy, u ktorých sa potvrdila zvýšená KV-mortalita pri viac intenzifikovanom režime liečby [20–25].

Riziko náhlej smrti pri závažnej hypoglykémii vzniká najmä dôsledkom kontraregulačnej aktivácie sympato-adrenálneho systému, výskytu malígnych arytmií, ischemie myokardu a indukcie protrombotického stavu. Počas hypoglykémie dochádza k zvýšeniu frekvencie srdca a systolického tlaku krvi, kým diastolický krvný tlak klesá. V priebehu hypoglykémie sa môžu objaviť predsieňové a komorové extrasystoly, ako aj závažné poruchy rytmu typu komorovej tachykardie a fibrilácie komôr. Hypoglykémia sa môže stať proarytmogénnou prostredníctvom aktivácie sympatikového systému, poklesu plazmatickej koncentrácie draslíka a rozšírenia intervalu QT. Môže dôjsť k akútnej ischemii myokardu dôsledkom nepriaznivého vplyvu katecholamínov na myokard, defektného energetického metabolizmu srdca a indukcie protrombotického stavu. Pri hypoglykémii dochádza ku akútnej stresovej aktivácii hemostatického systému, pričom sa aktivujú krvné doštičky, zvyšuje sa adhezivita cievneho endotelu a indukuje koagulačná kaskáda. Zvyšuje sa aj viskozita krvi [26].

V prípade hypoglykémie a KVO existuje obojstranný vzťah, v ktorom prítomnosť KVO zvyšuje riziko hypoglykémie, a naopak závažná hypoglykémia sa považuje za významný rizikový faktor KV-príhod a KV-mortality u chorých s diabetes mellitus, najmä vo vyššom veku.

Vyššie riziko hypoglykémie sa vyskytuje u diabetikov s KVO v anamnéze, u ktorých je až 2-násobne vyšší výskyt závažnej hypoglykémie, nezávisle od veku, hladiny HbA_{1c}, trvania diabetu, podávanej inzulínovej liečby a prítomnej kardiovaskulárnej autonómnej neuropatie (KAN). KAN sa takisto spája až s 2-násobne vyšším rizikom závažnej hypoglykémie. V analýze pacientov s DM2T, registrovaných v elektronickom zdravotníckom systéme v USA v skupine so závažnou hypoglykémiou, bola aj vyššia prevalencia ischemickej choroby srdca, kongestívneho zlyhania srdca, fibrilácie predsieni a cerebrovaskulárnych ochorení [9,27].

Intenzívna antidiabetická liečba je jednoznačne potrebná na ovplyvnenie hyperglykémie, ktorá je rizikovým faktorom vzniku chronických mikro- a makrovaskulárnych komplikácií a nepriaznivo ovplyvňuje mortalitu pacienta z dlhodobého hľadiska. Zároveň by sme však mali zobrať do úvahy vyšší výskyt hypoglykémie, ktorá môže byť rizikovým faktorom náhlej smrti pacienta. Preto sa treba vyhnúť závažným a opakovaným hypoglykémiám bezpečnou liečbou v zmysle jemnejšej titrácie dávky liekov s rizikom hypoglykémie, alebo preferenciou liekov s jej nízkym rizikom. Táto zásada je obzvlášť dôležitá u diabetikov vyššieho veku.

Pre zníženie KV-rizika pri DM2T bude potrebné aplikovať viac špecifický a komplexný prístup s ovplyvnením ďalších rizikových faktorov, ako sú artériová hyper-

tenzia, aterogénna dyslipidémia a protrombotický stav. Z hľadiska ovplyvnenia hyperglykémie sa musí dodržať taktika liečby s pomalým, ale progresívnym znižovaním HbA_{1c} všeobecne < 7,0 % (DCCT) so zvážením benefitu a rizika tesnej glykemickej kontroly. U pacientov vo vyššom veku sa môžeme uspokojiť s menej prísnyimi cieľovými hodnotami glykemickej kompenzácie. Z hľadiska rizika indikovanej antidiabetickej liečby a výberu najvhodnejších liekov treba zväžiť nežiaduci prírastok telesnej hmotnosti a najmä výskyt závažných hypoglykémii, ktoré sa z tohto aspektu považujú za najrizikovejšie.

Hypoglykémia a komorbidity vo vyššom veku

Na výskyt hypoglykémie významne vplyvajú aj ďalšie komorbidity, ako diabetická obličková choroba, cirhóza pečene, najmä spojená s hepatálnou insuficienciou, a onkologické ochorenia, ktoré zvyšujú riziko hypoglykémie 2- až 3-násobne a vyskytujú sa často ako ochorenie podieľajúce sa na vzniku hypoglykémie. U pacientov s DM2T a hypoglykémiami hospitalizovaných na našej klinike bola nefropatia, vrátane diabetickej obličkovej choroby, prítomná u 54,8 % prípadov, ochorenia pečene boli u 22,6 % prípadov a nádory u 18,2 % prípadov [28]. Tieto komorbidity treba zobrať do úvahy aj vo vyššom veku, pretože v tomto období života sa vyskytujú významne častejšie. S vekom sa znižuje funkcia obličiek a pečene, čím sa znižuje aj klírens inzulínu a perorálnych antidiabetík, ktoré sú v závislosti od jednotlivých preparátov metabolizované v obličkách, alebo v pečeni [3,9,29].

Záver

Krehký diabetik vo vyššom veku je vysokorizikový z hľadiska vzniku hypoglykémie, ako aj z jej nepriaznivých dôsledkov na CNS a KV-systém. Tieto skutočnosti treba zobrať do úvahy pri zvažovaní intenzifikácie antidiabetickej liečby, a aby sme sa vyhli hypoglykémiam, treba voliť menej prísne cieľové hodnoty HbA_{1c} (obyčajne stačí do hranice 8 % podľa DCCT). Mali by sme preferovať lieky s nižším rizikom hypoglykémie a v prípade inzulínovej liečby vytitrovať takú dávku, aby sa minimalizoval vznik závažnej hypoglykémie.

Tento článok je podporený spoločnosťou Merck Sharp & Dohme s.r.o., Slovakia.

Literatúra

1. Mokáň M. Hypoglykémia. Vydavateľstvo P+M: Turany 2005. ISBN 978-80-9687-426-8.
2. Mokáň M, Galajda P. Hypoglykémia u pacientov s diabetes mellitus. Quick-Print: Martin 2019. ISBN 978-80972594-5-7. 2.
3. Uličiansky V, Schroner Z, Galajda P et al (eds). Diabetes mellitus v zrelom veku. Quick Print: Martin 2013. ISBN 978-80-971417-1-4.
4. Abdelhafiz AH, Rodriguez-Mains L, Morley JE et al. Hypoglycemia in older people – A less well recognized risk factor for frailty. Aging Dis 2015; 6(2): 156–167. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.14336/AD.2014.0330>.
5. Matyka K, Evans M, Lomas J et al. Altered hierarchy of protective responses against severe hypoglycemia in normal aging in heal-

thy men. Diabetes Care 1997; 20(2): 135–141. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/diacare.20.2.135>.

6. Bonds DE, Miller ME, Dudl J et al. Severe hypoglycemia symptoms, antecedent behaviors, immediate consequences and association with glycemia medication usage: Secondary analysis of the ACCORD clinical trial data. BMC Endocr Disord 2012; 12: 5. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/1472-6823-12-5>.

7. Shorr RI, Ray WA, Daugherty JR, Griffin MR. Incidence and risk factors for serious hypoglycemia in older persons using insulin or sulfonylureas. Arch Intern Med 1997; 157(15): 1681–1686.

8. Pathak RD, Schroeder EB, Seaquist ER et al. Severe hypoglycemia requiring medical intervention in a large cohort of adults with diabetes receiving care in U.S. Integrated Health Care Delivery Systems: 2005–2011. Diabetes Care 2016; 39(3): 363–370. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/dc15-0858>.

9. Yanai H, Adachi H, Katsuyama H et al. Causative anti-diabetic drugs and the underlying clinical factors for hypoglycemia in patients with diabetes. World J Diabetes 2015; 6(1): 30–36. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.4239/wjcd.v6.i1.30>.

10. Leese GP, Wang J, Broomhall J et al. Frequency of severe hypoglycemia requiring emergency treatment in type 1 and type 2 diabetes: a population-based study of health service resource use. Diabetes Care 2003; 26(4): 1176–1180. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/diacare.26.4.1176>.

11. Hornick T, Aron DC. Managing diabetes in the elderly. Go easy, individualize. Cleve Clin J Med 2008; 75(1): 70–78. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.3949/ccjm.75.1.70>.

12. [American Diabetes Association]. 4. Comprehensive Medical Evaluation and Assessment of Comorbidities. Standards of Medical Care in Diabetes-2019 Diabetes Care 2019; 42(Suppl 1): S34-S45. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/dc19-S004>.

13. Aung PP, Strachan MW, Frier BM et al. Severe hypoglycaemia and late-life cognitive ability in older people with type 2 diabetes: the Edinburgh Type 2 Diabetes Study. Diabet Med 2012; 29(3): 328–336. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1464-5491.2011.03505.x>.

14. Mijnhout GS, Scheltens P, Diamant M et al. Diabetic encephalopathy: a concept in need of a definition. Diabetologia 2006; 49(6): 1447–1448. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00125-006-0221-8>.

15. Punthakee Z, Miller ME, Launer LJ et al. Poor cognitive function and risk of severe hypoglycemia in type 2 diabetes: post hoc epidemiologic analysis of the ACCORD trial. Diabetes Care 2012; 35(4): 787–793. Dostupné z DOI: <http://10.2337/dc11-1855>.

16. Mattishent K, Loke YK. Bi-directional interaction between hypoglycaemia and cognitive impairment in elderly patients treated with glucose agents: review and meta-analysis. Diabetes Obes Metab 2016; 18(2): 135–141. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/dom.12587>.

17. Yaffe K, Falvey CM, Hamilton N et al. Association between hypoglycemia and dementia in a biracial cohort of older adults with diabetes mellitus. JAMA Intern Med. 2013; 173(14): 1300–1306. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/jamainternmed.2013.6176>.

18. Sheen YJ, Sheu WHH. Association between hypoglycemia and dementia in patients with type 2 diabetes. Diab Res Clin Pract 2016; 116: 279–287. Dostupné z DOI: <http://10.1016/j.diabres.2016.04.004>.

19. Mokáň M, Galajda P. Hypoglykémia pri vybraných vnútorných chorobách. Quickprint: Martin 2011. ISBN 978-80-970660-6-2.

20. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP et al. [Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group]. 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>.

21. Patel A, MacMahon S, Chalmers J 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>.

22. 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>>.

23. Holman RR, Paul SK, Bethel A et al. 10-Year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. N Eng J Med 2008; 359(15): 1577–1589. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0806470>>.

24. Turnbull FM, Abraira C, Anderson RJ et al. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. Diabetologia 2009; 52(1): 2288–2298. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00125-009-1470-0>>.

25. Tkáč I. Effect of intensive glycemic control on cardiovascular outcomes and all-cause mortality in type 2 diabetes: Overview and meta-analysis of five trials. Diab Res Clin Pract 2009; 86(Suppl 1): S57-S62. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0168-8227\(09\)70011-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0168-8227(09)70011-7)>.

26. Mokáň M, Galajda P. Hypoglykémia ako rizikový kardiovaskulárny faktor. Forum Diab 2014; 3(1): 20–27.

27. Hsu PF, Sung SH, Cheng HM et al. Association of clinical symptomatic hypoglycemia with cardiovascular events and total mortality in type 2 diabetes: a nationwide population-based study. Diabetes Care 2013; 36(4): 894–900. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc12-0916>>.

28. Samoš M, Galajda P, Mokáň M et al. Hypoglykémia u pacientů hospitalizovaných na internom oddelení: prevalencia a najčastejšie príčiny jej vzniku. Forum Diab 2014; 3(1): 34–39.

29. Mokáň M, Galajda P, Prídavková D. Riziko hypoglykémie u pacientů s diabetes mellitus a komorbiditami. Forum Diab 2020; 9(1): 7–12.

On-line webinář

Nové technologie v léčbě diabetu: Od stručné teorie ke klinické praxi

Webinář naleznete na: <http://novetechnologie.gsymposion.cz/>

Pořádá:	1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a III. interní klinika 1. LF UK a VFN v Praze	
Sponzor:	A.IMPORT.CZ spol. s r. o.	
Organizátor:	GALÉN - SYMPOSION s.r.o.	
Odborný garant:	MUDr. Jan Šoupal Ph.D. III. interní klinika 1. LF UK a VFN v Praze	
Přednášející:	MUDr. Jan Šoupal Ph.D. MUDr. Lenka Petruželková prof. MUDr. Zdeněk Šumník, Ph.D.	
Trvání:	od 16:00 do 18:00 hod	
Účastnický polatek	bezplatné	

Program

- 1. Glukózové senzory: výhody i limitace**
- 2. Individualizace léčby diabetu 1. typu: CGM nebo FGM**
- 3. Funkce CONTROL IQ: První praktické zkušenosti s hybridním uzavřeným okruhem**
- 4. Workshop – praktické aspekty používání CGM u dětských a dospělých pacientů s diabetem 1. typu**