

Hypoglykémia a akútny koronárny syndróm

Hypoglycemia and acute coronary syndrome

Tomáš Bolek, Matej Samoš, Peter Galajda, Marián Mokáň

I. interná klinika JLF UK a UN Martin

✉ MUDr. Tomáš Bolek | ato.bolek@gmail.com | www.unm.sk

Doručené do redakcie 14. 1. 2020

Prijaté po recenzii 10. 2. 2020

Abstrakt

Diabetes mellitus je významným rizikovým faktorom akútneho koronárneho syndrómu (AKS). Tesná glykemická kontrola môže redukovať incidenciu komplikácií diabetu, avšak tesná glykemická kontrola je často sprevádzaná aj epizódami hypoglykémie. Hypoglykémia zvyšuje riziko vzniku nežiaducich kardiovaskulárnych príhod, ako je AKS, a tiež zvyšuje kardiovaskulárnu mortalitu u pacientov s AKS. Hypoglykémia môže nepriazivo pôsobiť na priebeh AKS zmenou hemodynamiky, prehĺbením ischemie, znížením elektrickej stability kardiomyocytu so zvýšenou pohotovosťou k arytmií, či zmenou fluído-koagulačnej rovnováhy. Tento prehľadový článok poskytuje súhrn súčasných vedomostí o vzťahu hypoglykémie a AKS.

Kľúčové slová: akútny koronárny syndróm – hypoglykémia

Abstract

Diabetes mellitus is an important risk factor of acute coronary syndrome. Good glycemic control can reduce the incidence of long-term diabetic complications however it can be associated with episodes of hypoglycemia. The hypoglycemia increases the risk of cardiovascular adverse events (e.g. ACS) furthermore increases the cardiovascular mortality in patients with ACS. Also, hypoglycemia can negatively affect hemodynamic parameters, myocardial ischemia, electrical stability of cardiomyocytes, hemostasis in patients with ACS. This article reviews the current knowledge about the association of hypoglycemia and patient outcomes in ACS.

Key words: acute coronary syndrome – hypoglycemia

Úvod

V poslednom období sa čoraz častejšie objavujú práce asociujúce hypoglykémiu s rizikom vzniku nežiaducich kardiovaskulárnych príhod a vyššou kardiovaskulárnou mortalitou.

AKS je tradične spájaný so „stresovou hyperglykémiou“, ktorá môže byť markerom závažnosti stavu. V súčasnosti sa však pozornosť upriamuje práve na hypoglykémiu ako na mediátor prehľbujúci ischemiu a faktor, ktorý vedie k zhoršeniu priebehu AKS; a to najmä u diabetikov s AKS. Hypoglykémia môže zhoršiť priebeh AKS zmenou hemodynamiky, prehĺbením ischemie, znížením elektrickej stability kardiomyocytu so zvýšenou pohotovosťou k arytmií či zmenou fluído-koagulačnej rovnováhy [1,2,3].

Tento prehľadový článok poskytuje súhrn súčasných vedomostí o vplyve negatívnom hypoglykémie na AKS.

Hypoglykémia a jej vplyv na výskyt AKS

Závažná hypoglykémia je u pacientov s diabetom (DM) nielen spojená s vyššou mortalitou kardiovaskulárnych

príhod, ale zdá sa, že je tiež rizikovým faktorom samotného vzniku týchto príhod. V štúdií Edinburg Type 2 Diabetes Study bol výskyt závažnej hypoglykémie asociovaný so zvýšeným rizikom vzniku budúcich nežiaducich makrovaskulárnych príhod, vrátane zvýšeného rizika vzniku koronárnych príhod [4].

Konzistentné výsledky boli získané aj v štúdií ACCORD, ktorá preukázala nielen vyššiu mortalitu u pacientov s výskytom ≥ 1 epizódy závažnej hypoglykémie pri intenzifikovanej antidiabetickej liečbe, ale aj vyššie riziko vzniku infarktu myokardu v skupine pacientov s výskytom závažnej hypoglykémie [5].

V práci publikovanej autormi Zhang a Zhou bol výskyt asymptomatickej hypoglykémie (detegovanej pomocou kontinuálneho monitoringu glykémie) u pacientov bez DM s akútnym STEMI podstupujúcich primárnu PCI asociovaný s vyšším výskytom tichej ischemie myokardu [6].

Vzťah medzi hypoglykémiou a horším priebehom AKS bol preukázaný aj u pacientov s DM. Svensson et al publikovali analýzu 713 diabetikov s AKS, v ktorej počas

2-ročného sledovania pacientov preukázali, že výskyt nemocničnej hypoglykémie je asociovaný so signifikantným 2-násobným zvýšením celkovej mortality. Uvedená asociácia zostala signifikantnou aj pri použití multivariantnej analýzy. Závěry uvedenej práce poukázali na skutočnosť, že výskyt nemocničnej hypoglykémie je u diabetikov s AKS asociovaný s vyšším rizikom 2-ročnej mortality [7].

Recentne publikovaná retrospektívna kohortová štúdia japonských autorov, ktorá analyzovala 7 909 626 pacientov, preukázala že závažná hypoglykémia bola asociovaná so signifikantne vyšším rizikom AKS najmä u starších diabetikov (≥ 70 rokov) a tiež pacienti po prekonaní závažnej hypoglykémie mali signifikantne kratšiu periódu do epizódy AKS v porovnaní s pacientami bez prekonania závažnej hypoglykémie [8].

Tieto pozorovania naznačujú, že prevencia hypoglykémie môže byť u diabetikov s AKS rovnako dôležitá ako prevencia hyperglykémie.

Hypoglykémia a jej vplyv na hemodynamiku u pacientov s AKS

Hypoglykémia sa spája s kontraregulačnou aktiváciou sympatoadrenálneho systému. U zdravých jedincov sa počas hypoglykémie pozoruje zvýšenie frekvencie srdca a systolického tlaku krvi, kým diastolický krvný tlak klesá. Tieto zmeny sa nevyskytujú po sympatektómii, keďže na ich sprostredkovanie sa podieľa adrenergny nervový systém. Zvýšenie frekvencie srdca pravdepodobne vyplýva z priamej sympatikovej neurálnej stimulácie srdca a predchádza maximálny vzostup plazmatickej koncentrácie adrenalínu [9,10,11].

Skupina autorov skúmajúca efekty inzulínom vyvolanej hypoglykémie na kardiovaskulárnu funkciu u ne-diabetikov s použitím rádionuklidovej ventrikulografie zistila, že intravenózne podanie inzulínu malo malý pozitívny bezprostredný účinok na kardiovaskulárny systém (do 5 minút po podaní inzulínu), keď sa ešte nepozorovali zmeny plazmatickej koncentrácie glukózy. Následný vzostup ventrikulárnej ejekčnej frakcie oveľa väčšej magnitúdy stimuloval vývoj akútnej hypoglykémie a časovo bol spojený so sympatoadrenálnou aktiváciou. Teda použitie rádionuklidovej ventrikulografie ukázalo, že hemodynamické zmeny provokované hypoglykégiou majú pretrvávajúci účinok na kardiálnu kontraktilitu [9].

Vplyv hypoglykémie na mortalitu u pacientov s kongestívnym srdcovým zlyhaním bol sledovaný v štúdií realizovanej Dunganom et al. Autori tejto práce realizovali retrospektívnu štúdiu zahŕňajúcu 748 pacientov s chronickým srdcovým zlyhaním a častými nízkymi hodnotami hladiny glukózy krvi s cieľom stanoviť mortalitu. Za hypoglykémii boli v tejto štúdií považované hodnoty glykémie $\leq 3,8$ mmol/l. Celkový výskyt pacientov s hypoglykégiou bol v štúdií 6,3 %. Hypoglykémia bola u pacientov s chronickým srdcovým zlyhaním spojená s vyššou mortalitou [12]. V súčasnosti však v dostupnej literatúre nie je štúdia, ktorá by špecificky hod-

notila vplyv hypoglykémie na kontraktilitu myokardu a na hemodynamiku u pacientov s AKS, podľa dostupných údajov sa zdá, že u pacientov s AKS hypoglykémia môže nepriaznivo pôsobiť najmä zvýšenými nárokmi na myokard pri stimulácii adrenergneho systému.

Hypoglykémia a jej vplyv na výskyt arytmií u pacientov s AKS

Okrem tachykardie sa môžu počas hypoglykémie zjaviť aj predsieňové a komorové extrasystoly. Komorové extrasystoly dobre korelujú so zmenami hladín plazmatického adrenalínu, ale tiež môžu odrážať pokles plazmatickej koncentrácie draslíka. V literatúre sa uvádzajú aj prípady supraventrikulárnej a ventrikulárnej tachykardie počas hypoglykémie. Jedným z prvých prípadov bola hypoglykégiou vyvolaná arytmia u psychiatrických pacientov, podrobujúcich sa inzulínovej šokovej liečbe. Podobne sa zaznamenali prípady tachyarytmií u detí, zdravých jedincov a dospelých diabetických pacientov 1. aj 2. typu [13,14]. Riziko náhlejši smrti pri hypoglykémii sa spája s výskytom fibrilácie komôr [15].

V súčasnosti je v dostupnej literatúre relatívne malé množstvo dát o výskyte arytmií asociovaných s hypoglykégiou u pacientov s AKS. Jednou zo štúdií, ktorá sa nepriamo venovala tejto problematike, bola štúdia čínskych autorov, ktorí analyzovali pacientov bez DM s AKS podstupujúcich primárnu PCI a preukázali, že pacienti s asymptomatickou hypoglykégiou mali signifikantne vyšší výskyt komorových extrasystol alebo nepretrvávajúcej komorovej tachykardie ako pacienti bez epizód asymptomatickej hypoglykémie [6].

Patofyziologicky sa hypoglykémia môže stať prostredníctvom rozšírenia intervalu QT proarytmogénnom, podobne ako kongenitálne prolongované syndrómy QT. Ako možný mechanizmus ventrikulárnych arytmií počas hypoglykémie sa uvádza zmenená ventrikulárna repolarizácia s predĺžením QT-intervalu [16,17].

Okrem tachyarytmií sa v literatúre uvádzajú aj prípady sínusovej bradykardie s jej úpravou po parenterálnej korekcii glukózou [18]. Mechanizmus uvedeného fenoménu nie je v súčasnosti úplne objasnený.

Hypoglykémia a jej vplyv na prehĺbenie ischémie u pacientov s AKS

V literatúre sa uvádzajú prípady ataku anginy pectoris, ako aj infarktu myokardu a tichej (silent) ischémie myokardu počas hypoglykémie. Bol opísaný aj prípad závažnej hypoglykémie s vývojom infarktu myokardu v kombinácii s fatálnou centrálnou príhodou v oblasti pons Varolii. Ich výskyt pravdepodobne súvisí s ischemickou chorobou srdca u diabetikov, ale potvrdili sa aj u diabetikov bez kardiovaskulárneho ochorenia [19,20].

Hypoglykémia napr. provokovala záchvat anginy pectoris u mladého muža s dlhodobým diabetom 1. typu, u ktorého sa pri vyššetrení nedokázala ischemická choroba srdca. Možným vysvetlením je, že počas hypoglykémie iné substráty nie sú schopné kompenzovať redukciiu plazmatickej koncentrácie glukózy ako náhradný zdroj ener-

gie. Sympaticková stimulácia počas hypoglykémie môže ešte viac zvyšovať tento metabolický stres. Takže defektný energetický metabolizmus srdca pri diabetes mellitus môže byť patologickým základom pre diabetickú kardiomyopatiu a hypoglykémia by mohla zhoršovať uvedený stav prostredníctvom redukcie glukózy a voľných mastných kyselín ako zdrojov energie pre srdcový sval [21].

Pravdepodobný mechanizmus zahŕňa aj kontraregulačne vylúčené catecholamíny a ich bezprostredný účinok na myokard (schéma). Tie sú schopné bezprostredne zvyšovať požiadavky myokardu na kyslík, ale môžu tiež znižovať koronárne cievné zásobenie vyvolaním vazokonstrikcie v miestach koronárnych stenóz, čo predisponuje diabetických pacientov už s prítomným ochorením koronárnych artérií k možnému vývoju tichého infarktu myokardu ako následku hypoglykémie [20].

V EKG-obrazce môžeme počas hypoglykémie nájsť depresie segmentu ST, prolongáciu intervalu QT a ploché vlny T. So zmenami na EKG sa viac spája hypoglykémia, ako hyperglykémia. V jednej štúdii sa potvrdilo, že so stenokardiami alebo ischemickými zmenami na EKG sa spájalo 10 z 54 epizód hypoglykémie, kým iba 1 z 59 epizód hyperglykémie [22].

Hypoglykémia a jej vplyv na fluído-koagulačnú rovnováhu a protrombotické zmeny u pacientov s AKS

S vývojom ischemie myokardu môže súvisieť aj akútna aktivácia hemostatického systému pri hypoglykémii dôsledkom stresovej stimulácie sympatického systému. Aktivujú sa krvné doštičky a cievný endotel s uvoľnením protromboticky pôsobiaceho von Willebrandovho fak-

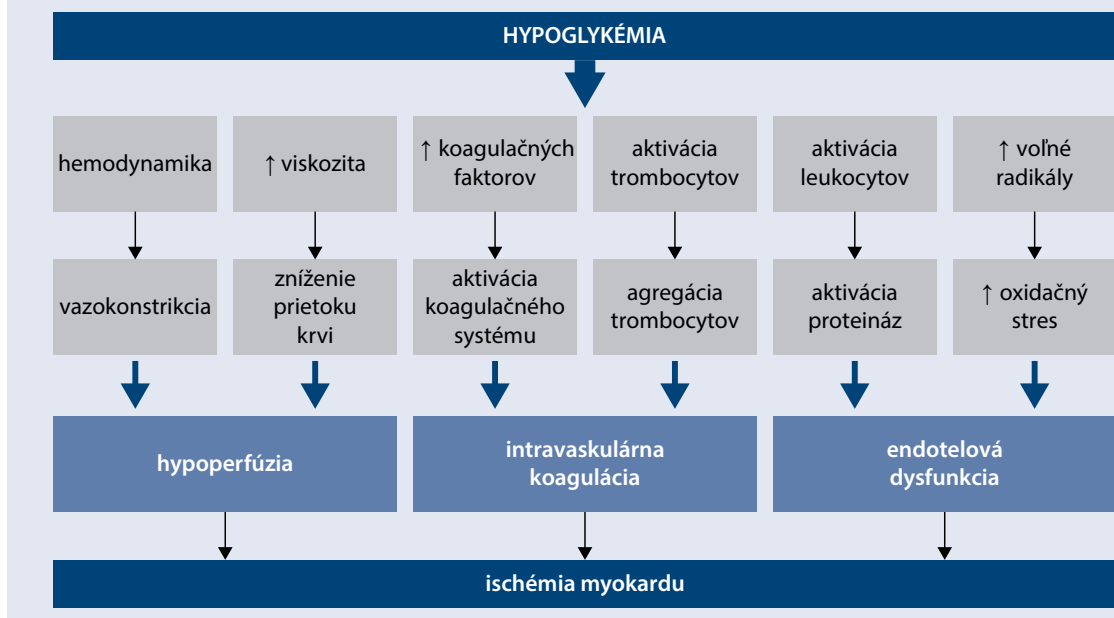
tora (vWF). Indukuje sa aj koagulácia krvi a kompenzačne sa aktivuje fibrinolýza, ktorá však za určitých okolností môže byť inhibovaná dôsledkom nadprodukcie inhibítora plazmínogénového aktivátora typu 1 (PAI-1) [20,24].

Hypoglykémia u normálnych jedincov a diabetikov 1. typu zvyšuje agregabilitu trombocytov. Zvýšenie ADP vyvolanej agregácie trombocytov provokovanej hypoglykémiou sa spája s redukciou ich počtu, čo poukazuje na konzumpciu trombocytov počas hypoglykémie. U pacientov sa počas inzulínom vyvolanej hypoglykémie zistila v plazme zvýšená koncentrácia solubilných markerov aktivácie trombocytov, zahŕňajúcich beta-tromboglobulín, doštičkový faktor 4 a P-selektín. Aktivácia trombocytov počas hypoglykémie súvisí s aktiváciou sympatoadrenálneho systému [25,26,27].

Počas inzulínom vyvolanej hypoglykémie sa zvyšujú hladiny faktora VIII spolu s hladinami vWF dôsledkom aktivácie sympatoadrenálneho systému. Pri stresovej aktivácii endotelu dochádza k uvoľneniu protromboticky pôsobiaceho vWF z endotelových Weibelových-Paladeho (WP) teliesok do cirkulácie. vWF je adhezívny proteín, ktorý sa viaže na glykoproteíny GPIb a GPIIb/IIIa doštičiek, čím je umožnená ich adhézia na subendotel pri poškodení povrchu cievy. vWF je kľúčovým faktorom nevyhnutným pre adhéziu a včasnú aktiváciu doštičiek [28].

Hypoglykémia sa spája aj s akútnou zápalovou aktiváciou endotelových buniek spojenou so zvýšenou expresiou adhezívnych molekúl typu E-selektínu, medzibun-kovej adhezívnej molekuly (ICAM-1) a vaskulárnej adhezívnej molekuly (VCAM-1). Zvýšená adhezivita endotelu podporuje adhéziu leukocytov a na monocytoch podporuje expresiu tkanivového faktora, čím indukuje koagulačnú kaskádu a podporuje tvorbu trombov. Súčasne

Schéma | Hypoglykémia a ischemia myokardu. Upravené podľa [23]



sa zvyšuje aj oxidačný stres spojený so zvýšenou tvorbou reaktívnych kyslíkových radikálov. V súvislosti s hypoglykémiou sa potvrdila inhibícia syntézy prostacyklínu endotelovými bunkami a zvýšenie hladín endotelínu 1 s významným vazokonstrikčným účinkom [29,30,31].

Protromboticky pôsobia aj ďalšie zmeny krvi, ktoré boli zaznamenané pri hypoglykémii. Počas hypoglykémie dochádza k zvýšeniu hladín interleukínu 6 (IL6) spolu s hladinami C-reaktívneho proteínu (CRP), časovo zhodne so vzostupom kortizolu. Na zvýšenie IL6 je však potrebné dlhšie trvanie hypoglykémie. IL6 je hlavným stimulátorom tvorby tkanivového faktora v monocytoch, čím indukuje spustenie koagulačnej kaskády a tvorbu trombov. Tento proces podporuje aj zápalová aktivácia endotelu počas hypoglykémie, pričom zvýšená adhezivita endotelu vedie k adhézii leukocytov a na adherovaných monocytoch zvyšuje expresiu tkanivového faktora [32].

Protrombotický účinok majú aj hemoreologické zmeny dôsledkom redukcie plazmatického objemu a relatívneho zvýšenia počtu erytrocytov počas hypoglykémie. V patogenéze týchto zmien sa uplatňuje predovšetkým pôsobenie katecholamínov v rámci kontraregulačnej odpovede na hypoglykémiu. Akútny vzostup hematokritu, ktorý sa zjavuje ako odpoveď na hypoglykémiu, tak u normálnych, ako aj diabetických jedincov, je následkom katecholamínmi vyvolanej hemokoncentrácie a redukcie plazmatického objemu. Objemové zníženie zahŕňa redukciu vody aj bielkovín. Hemoreologické zmeny môžu predisponovať k poklesu kapilárneho prietoku a k intravaskulárnej koagulácii s vývojom ischémie [24,33].

Počas hypoglykémie dochádza k zvýšeniu fibrinolytickej aktivity prejavujúcej sa skrátením času euglobulínovej lýzy a zvýšeniu hladín tkanivového aktivátora plazminogénu (tPA). Počas hypoglykémie sa za určitých okolností môže zvyšovať hladina PAI-1, čím sa zníži fibrinolytická rezerva krvi a zhorší protrombotický stav [34].

Pri hypoglykémii dochádza ku akútnej stresovej aktivácii hemostatického systému, pričom sa aktivujú krvné doštičky, zvyšuje sa adhezivita cievného endotelu, indukuje sa koagulačná kaskáda a zvyšuje sa aj viskozita krvi. Závažná hypoglykémia teda môže prispievať k vzniku veľkých makrovaskulárnych a mikrovaskulárnych príhod, resp. je najmenším indikátorom nepriaznivého klinického stavu pacienta s predispozíciou k vzniku týchto príhod.

Záver

Hypoglykémia teda pôsobí ako mediátor prehĺbujúcej ischémie a faktor, ktorý vedie k zhoršeniu priebehu AKS. Hypoglykémia môže zhoršiť priebeh AKS zmenou hemodynamiky, prehĺbením ischémie, znížením elektrickej stability kardiomyocytu so zvýšenou pohotovosťou k arytmií či zmenou fluído-koagulačnej rovnováhy. Závažná hypoglykémia je asociovaná jednak so zvýšeným rizikom vzniku AKS, ale aj s horším priebehom AKS u pacientov s DM, ako aj u jedincov bez tohto ochorenia. Uvedené skutočnosti otvárajú otázku významu tesnej glykemickej kompenzácie u pacientov s AKS, nakoľko táto signifikantne zvyšuje riziko vzniku závažnej hypoglykémie.

Pokiaľ nebude k dispozícii viacej presvedčivých údajov o benefite tesnej glykemickej kompenzácie v liečbe pacienta s AKS, mala by byť cieľom liečby nielen prevencia hyperglykémie, ale aj prevencia závažnej hypoglykémie.

Literatúra

1. Mokáň M, Galajda P. Hypoglykémia ako rizikový kardiovaskulárny faktor. *Forum Diab* 2014; 3(1): 20–27.
2. Turchin A, Matheny ME, Shubina M et al. Hypoglycemia and clinical outcomes in patients with diabetes hospitalized in the general ward. *Diabetes Care* 2009; 32(7): 1153–1157. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc08-2127>>.
3. Mokáň M, Galajda P. Hypoglykémia pri vybraných vnútorných chorobách. Quickprint: Martin 2011. ISBN 978-80-970660-6-2.
4. Bedenis R, Price AH, Robertson CM et al. Association between severe hypoglycemia, adverse macrovascular events, and inflammation in the Edinburgh Type 2 Diabetes Study. *Diabetes Care* 2014; 37(12):3301–3308. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc14-0908>>.
5. 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>>.
6. Zhang JW, Zhou YJ. Association of silent hypoglycemia with cardiac events in non-diabetic subjects with acute myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary interventions. *BMC Cardiovasc Disord* 2016; 16:75. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/s12872-016-0245-z>>.
7. Svensson AM, McGuire DK, Abrahamson P et al. Association between hyper- and hypoglycemia and 2 year all-cause mortality risk in diabetic patients with acute coronary events. *Eur J Heart Dis* 2005; 26(13): 1255–1261. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi230>>.
8. Nishioka Y, Okada S, Noda et al. Absolute risk of acute coronary syndrome after severe hypoglycemia: A population-based 2-year cohort study using the National Database in Japan. *J Diabetes Investig* 2019. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/jdi.13153>>.
9. Fisher BM, Gillen G, Dargie HJ et al. The effects of insulin-induced hypoglycemia on cardiovascular function in normal man: studies using radionuclide ventriculography. *Diabetologia* 1987; 30(11): 841–845. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/bf00274791>>.
10. Airaksinen J, Lahtela JT, Ikaheimo MJ et al. Intravenous insulin has no effect on myocardial contractility or heart rate in healthy subjects. *Diabetologia* 1985; 28(9): 649–652. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/bf00291969>>.
11. Hoffman RP. Sympathetic mechanism of hypoglycemic counterregulation. *Curr Diabetes Rev* 2007; 3(3): 185–193. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/10.2174/157339907781368995>>.
12. Dungan KM, Binkley P, Nagaraja HN et al. The impact of glycemic control and glycemic variability on mortality in patients hospitalized with congestive heart failure. *Diabetes Metab Res Rev* 2011; 27(1): 85–93. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/dmrr.1155>>.
13. Lindstrom T, Jorfeldt L, Tegler L et al. Hypoglycaemia and cardiac arrhythmias in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diab Med* 1992; 9(6): 536–541. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1464-5491.1992.tb01834.x>>.
14. Nordin C. The case of hypoglycaemia as a proarrhythmic event: basic and clinical evidence. *Diabetologia* 2010; 53(8): 1552–1561. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00125-010-1752-6>>.
15. Gill GV, Woodward A, Casson IF et al. Cardiac arrhythmia and nocturnal hypoglycaemia in type 1 diabetes – the „dead in bed“ syndrome revisited. *Diabetologia* 2009; 52(1): 42–45. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00125-008-1177-7>>.
16. Eckert B, Agardh CD. Hypoglycaemia leads to an increased QT interval in normal men. *Clin Physiol* 1998; 18(6): 570–575. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2281.1998.00138.x>>.

17. Robinson RT, Harris ND, Ireland RH et al. Changes in cardiac repolarization during clinical episodes of nocturnal hypoglycaemia in adults with type 1 diabetes. *Diabetologia* 2004; 47(2): 312–315. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00125-003-1292-4>>.
18. Pollock G, Brady WJ, Hargarten S et al.: Hypoglycemia manifested by sinus bradycardia: A report of three cases. *Acad Emerg Med* 1996; 3(7): 700–707. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1553-2712.1996.tb03495.x>>.
19. Pladziewicz DS, Nesto RW. Hypoglycemia-induced silent myocardial ischemia. *Am J Cardiol* 1989; 63(20): 1531–1532. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/0002-9149\(89\)90025-8](http://dx.doi.org/10.1016/0002-9149(89)90025-8)>.
20. Samoš M, Kovář F, Galajda P et al. Diabetes mellitus a akútny koronárny syndróm. Quickprint: Martin 2015. ISBN 978-80-970969-6-0.
21. Duh E, Feinglos M. Hypoglycemia-induced angina pectoris in a patient with diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1994; 121(12): 945–946. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-121-12-199412150-00007>>.
22. Desouza C, Salazar H, Cheong B et al. Association of hypoglycemia and cardiac ischemia – A study based on continuous monitoring. *Diabetes Care* 2003; 26(5): 1485–1489. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/1003-4819-121-12-199412150-00007>>.
23. Fisher BM, Frier BM. Effect on vascular disease. In: Frier BM, Fisher BM (eds). *Hypoglycaemia and Diabetes*. Edward Arnold: London 1992: 355–360.
24. Dalgaard-Nielsen J, Madsbad S, Hilsted. Changes in platelet function, blood coagulation and fibrinolysis during insulin-induced hypoglycemia in juvenile diabetics and normal subjects. *Thromb Haemost* 1982; 47(3): 254–258.
25. Hutton RA, Mikhailidis D, Dormandy M et al. Platelet aggregation studies during transient hypoglycemia. *J Clin Pathol* 1979; 32(5): 434–438. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/jcp.32.5.434>>.
26. Collier BS, Frank RN, Milton RC et al.: Plasma co-factors of platelet function: correlation with diabetes retinopathy and Hb, a-c. *Am Intern Med* 1978; 88(3): 311–316. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-88-3-311>>.
27. Fisher BM, Quin JD, Rumley A et al. Effects of acute insulin-induced hypoglycaemia on haemostasis, fibrinolysis and haemorheology in insulin dependent diabetic patients and control subjects. *Clin Sci* 1991; 80(5): 525–531. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1042/cs0800525>>.
28. Corral RJ, Webber RG, Frier BM. Increase in coagulation factor VIII activity in man following acute hypoglycemia: mediation via an adrenergic mechanism. *Br J Haematol* 1980; 44(2): 301–305. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2141.1980.tb01212.x>>.
29. Wright RJ, Newby DE, Stirling D et al. Effects of acute insulin-induced hypoglycemia on indices of inflammation: putative mechanism for aggravating vascular disease in diabetes. *Diabetes Care* 2010; 33(7): 1591–1597. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc10-0013>>.
30. Gogitidze JN, Hedrington MS, Briscoe VJ et al. Effects of acute hypoglycemia on inflammatory and pro-atherothrombotic biomarkers in individuals with type 1 diabetes and healthy individuals. *Diabetes Care* 2010; 33(7): 1529–1535. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc09-0354>>. Erratum in *Diabetes Care* 2010; 33(9): 2129.
31. Dantz D, Bewersdorf J, Fruehwald-Schultes B et al. Vascular endothelial growth factor: a novel endocrine defensive response to hypoglycemia. *J Clin Endocrin Metab* 2002; 87(2): 835–840. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/jcem.87.2.8215>>.
32. Dotson S, Freeman R, Failing HJ et al. Hypoglycemia increases serum interleukin-6 levels in healthy men and women. *Diabetes Care* 2008; 31(6): 1222–1223. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc07-2243>>.
33. Hilsted J, Bonde-Peterson F, Madsbad S et al.: Changes in plasma volume, in transcapillary escape rate of albumin and in subcutaneous blood flow during hypoglycemia in man. *Clinic Science* 1985; 69(3): 273–277. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1042/cs0690273>>.
34. Wiczorek I, Pell ACH, McIver B et al. Coagulation and fibrinolytic systems in type 1 diabetes: effects of venous occlusion and insulin-induced hypoglycaemia. *Clin Sci* 1993; 84(1): 79–86. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1042/cs0840079>>.