

# Hypoglykémia ako rizikový kardiovaskulárny faktor

Marián Mokáň, Peter Galajda

I. interná klinika Jesseniovej LF UK a UNM, Martin

## Abstrakt

Hypoglykémia sa považuje za nový kardiovaskulárny rizikový faktor, ktorý ovplyvňuje mortalitu pacientov s diabetes mellitus. Spája sa s hemodynamickými zmenami, poruchami rytmu, ischémiou myokardu a protrombotickým stavom, ako aj so zvýšeným rizikom kardiovaskulárnych príhod a zvýšenou kardiovaskulárnou mortalitou. Na druhej strane je markerom zlého metabolického stavu pacienta so zlyhávaním kontraregulačných funkcií. V oboch prípadoch je však nutné liečiť pacientov s diabetes mellitus bezpečnou antidiabetickou liečbou s nízkym rizikom hypoglykémie.

**Kľúčové slová:** diabetes mellitus 2. typu – hypoglykémia – kardiovaskulárny rizikový faktor

## Hypoglycaemia as cardiovascular risk factor

### Abstract

Hypoglycaemia is considered to be a new cardiovascular risk factor with influence on mortality of patients with diabetes mellitus. Hypoglycaemia is associated with hemodynamic changes, arrhythmias, myocardial ischaemia and prothrombotic state as well as increased risk of cardiovascular events and increased cardiovascular mortality. On the other side there is marker of poor metabolic state with failure of contraregulatory function. In both cases is necessary to treat patients with diabetes mellitus by safe antidiabetic treatment with low risk of hypoglycaemia.

**Key words:** cardiovascular risk factor – hypoglycaemia – type 2 diabetes mellitus

## Úvod

Závažná hypoglykémia sa považuje za nový rizikový faktor kardiovaskulárnych (KV) príhod a KV-mortality u chorých s diabetes mellitus. Tomuto problému sa v súčasnosti venuje veľká pozornosť v súvislosti s odporúčaním intenzívnej antidiabetickej liečby na zníženie mikrovaskulárnych a makrovaskulárnych komplikácií u chorých s diabetes mellitus 2. typu (DM2T) a odporúčaním inzulínového režimu pri liečbe stresovej hyperglykémie v akútnom štádiu infarktu myokardu. Intenzívny režim sa však spája s vyšším rizikom hypoglykémie, ktorá na druhej strane môže nepriaznivo ovplyvňovať potenciálny benefit získaný z tesnej glykemickej kontroly [1].

## Intenzívna antidiabetická liečba a kardiovaskulárna mortalita

Problému vzťahu intenzívnej antidiabetickej liečby a KV-mortality sa venovali veľké randomizované klinické štúdie ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes), ADVANCE (The Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation), VADT (Veterans Affairs Diabetes Trial) a UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study), zahŕňajúcich celkovo viac

ako 27 000 pacientov s DM2T. Napriek predpokladanému benefitu muselo byť glykemické rameno štúdie ACCORD zastavené o 18 mesiacov skôr, ako sa plánovalo, pretože v intenzívne liečenej skupine sa významne zvýšila KV-mortalita o 22 %. V následne publikovanej štúdií ADVANCE sa tento nepriaznivý výsledok nepotvrdil a KV-mortalita u intenzívne liečených pacientov s DM2T mala skôr trend k štatisticky nevýznamnému poklesu o 12 %. Pri porovnaní kontroverzných výsledkov oboch štúdií sa došlo k záverom, že vo vzťahu k zvýšeniu KV-mortality môže byť rizikový najmä spôsob intenzívnej liečby s cieľom dosiahnuť neúčelne tesnú glykemickú kontrolu s hladinou glykovaného hemoglobínu ( $HbA_{1c}$ ) pod 6 % (DCCT) za krátku dobu do 2–3 mesiacov, a to akýmkoľvek spôsobom. Rizikovou skupinou sú pacienti s dlhším trvaním DM2T a prítomným cievnym postihnutím. Naopak z tejto liečby profitujú chorí s DM2T, u ktorých sa s intenzívnou liečbou začne už vo včasných štádiách ochorenia bez aterosklerotického postihnutia tepien, ako potvrdili aj ďalšie štúdie VADT a pokračujúce 10-ročné sledovanie pacientov z registra UKPDS. Musí sa však dodržať taktika liečby s pomalým, ale progresívnym znižovaním  $HbA_{1c}$  pod 6,5 % (DCCT) so zväznením benefitu a rizika tesnej glykemickej kontroly [2–6].

Následne publikované metaanalýzy vyššie spomínaných klinických štúdií potvrdili, že intenzívna glykemická liečba znižuje výskyt nefatálneho infarktu myokardu, ale neovplyvňuje celkovú a KV-mortalitu. Aj ďalšie metaanalýzy autorov Hemmingsen B et al a Bousageon R et al, ktoré analyzovali 13, resp. 14 klinických štúdií, zahŕňajúcich celkovo viac ako 28 tisíc, resp. viac ako 34 tisíc pacientov s DM2T nedokázali vplyv intenzívnej glykemickej kontroly na redukciu celkovej a KV-mortality. Naopak viac ako 2-násobne sa pri intenzifikácii liečby zvyšuje výskyt hypoglykémie (RR 2,33–2,39) [7–10].

Jednoznačná príčina nedostatočného vplyvu intenzívnej glykemickej kontroly na KV-mortalitu stále nie je celkom objasnená, ale môže sa na nej uplatňovať aj zvýšená frekvencia hypoglykémie. Z hľadiska rizika indikovanej antidiabetickej liečby treba preto zvážiť nežiaduci prírastok telesnej hmotnosti a najmä výskyt závažných hypoglykémii, ktoré sa z tohto aspektu považujú za najrizikovejšie.

### Hypoglykémia a kardiovaskulárna mortalita

O vplyve hypoglykémie na zvýšenú KV-mortalitu sa diskutuje už od r. 1975 po uverejnení výsledkov štúdie UGDP (University Group Diabetes Program), ktorá potvrdila zvýšenú mortalitu z KV-príčin u chorých s DM2T liečených tolbutamidom, derivátom sulfonylurey (SU) 1. generácie. Pri retrospektívnej analýze štúdie však nebolo jasné, či za zvýšenú KV-mortalitu zodpovedá výber rizikovejších pacientov do tolbutamidovej skupiny alebo priamy biologický účinok preparátov SU. Experimentálne štúdie poukazovali, že neselektívne aktívatory, pôsobiace aj na SU-receptory v srdci, nepriaznivo ovplyvňujú tzv. prekondicionovanie myokardu pri ischémii. Ďalším nepriaznivým faktorom môže byť zvýšené riziko hypoglykémii pri liečbe touto skupinou antidiabetík. Metaanalýza 21 doteraz publikovaných štúdií dokázala, že liečba glibenklamidom sa v porovnaní s novšími preparátmi SU a inými sekretagógami spája so zvýšeným rizikom hypoglykémii, avšak asociácia so zvýšeným výskytom KV-príhod a zvýšenou KV-mortalitou sa nepotvrdila [1].

V metaanalýze 4 klinických štúdií (ACCORD, ADVANCE, VADT, UKPDS) sa u 27 049 pacientov s DM2T potvrdil výskyt 1 443 prípadov závažnej hypoglykémie, pričom 1 071 prípadov bolo pri liečbe viac intenzívnym režimom a 372 prípadov pri liečbe menej intenzívnym režimom. Intenzívny režim sa spájal s viac ako 2-násobným rizikom závažnej hypoglykémie (RR 2,48). Aj vyššie uvedené metaanalýzy 13–14 klinických štúdií taktiež potvrdili viac ako 2-násobne **zvýšený výskyt hypoglykémie** (RR 2,33–2,39). Cielenu retrospektívnou analýzou výsledkov štúdie ACCORD sa dokázalo, že symptomatická závažná hypoglykémia pod 2,8 mmol/l, vyžadujúca asistenciu inej osoby, sa spája so zvýšenou celkovou aj KV-mortalitou, hoci riziko náhlejšej smrti u chorých s hypoglykémiou bolo paradoxne vyššie v štandardne liečenej skupine

v porovnaní so skupinou s intenzívnym liečebným režimom. Hypoglykémia je zvlášť riziková u chorých s DM2T s vyšším vekom, dlhším priebehom ochorenia a prítomným KV-ochorením na podklade aterosklerózy, u ktorých sa potvrdila zvýšená KV-mortalita pri viac intenzifikovanom režime liečby. Aj analýza pacientov s DM2T zaradených do štúdie ADVANCE potvrdila, že závažná hypoglykémia je úzko spojená s nepriaznivým klinickým stavom u pacientov s DM2T, ako aj so zvýšenou celkovou a KV-mortalitou. 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 [11,12].

### Tesná glykemická kontrola u chorých s akútnym koronárnym syndrómom a hypoglykémia

Tesná glykemická kontrola sa odporúča aj u chorých s akútnym koronárnym syndrómom (AKS), u ktorých glykémia v akútnom štádiu prevyšuje hladinu 10 mmol/l. Môže ísť o chorých so známym diabetom, prediabetickým stavom alebo stresovou hyperglykémiou. V liečbe sa odporúča aplikovať inzulín, najlepšie vo forme infúzie glukózy s inzulínom a káliom (GIK). Priaznivý účinok inzulínu sa prejavuje nielen znížením hyperglykémie, ale aj jeho pleiotropným, najmä protizápalovým účinkom. Benefit liečby však môže byť ovplyvnený vyšším výskytom hypoglykémie [13].

Ohľadom vplyvu hypoglykémie na KV-mortalitu u pacientov s AKS sú zatiaľ kontroverzné údaje. V post-hoc analýze 2 veľkých štúdií sledujúcich vplyv liečby infúziami GIK u chorých s AKS sa s predikciou 30-dňovej celkovej mortality spájala hyperglykémia > 7,8 mmol/l pri prijatí (RR 1,43), nie však hypoglykémia < 3,9 mmol/l pri prijatí (RR 1,16), resp. počas hospitalizácie (RR 0,96). Hoci pacienti liečení GIK mali voči neliečeným pacientom zvýšený výskyt hypoglykemických príhod, zvýšená mortalita sa nedokázala ani v tejto skupine, ani v podskupine pacientov s hypoglykémiou < 3,3 mmol/l. V ďalšej štúdií Svensson et al naopak potvrdili, že výskyt hypoglykémie < 3,0 mmol/l v priebehu hospitalizácie pacientov s AKS sa spája so zvýšením celkovej dlhodobej mortality o 93 %. V rámci štúdie DIGAMI2 (Diabetes mellitus, Insulin Glucose infusion in Acute Myocardial Infarction) sa u 1 253 pacientov s infarktomyokardu liečených infúziou GIK vyskytla hypoglykémia < 3,1 mmol/l v 12 % prípadov. Symptomatická hypoglykémia bola síce spojená so zvýšenou mortalitou (RR 1,99), ale pri multifaktorovej analýze sa nepotvrdil jej nezávislý vplyv na riziko smrti a dokázal sa významný vplyv ďalších faktorov, ako dĺžka trvania diabetu a telesná hmotnosť. Na význam komorbidity pri posudzovaní vplyvu hypoglykémie na mortalitu poukázala aj štúdia, v ktorej bolo sledovaných 14 670 pacientov s ischemickou chorobou srdca z BIP (Bezefibrate Infarction Prevention) registra. V tejto štúdií sa počas 8-ročného sledovania potvrdilo, že pacienti s výskytom hypoglykémie < 3,5 mmol/l majú oproti euglykemickej

skupine zvýšenú celkovú mortalitu (RR 1,84). V skupine s výskytom hypoglykémii sa potvrdil iba štatisticky nevýznamný trend k zvýšenej KV-mortalite (RR 1,30), významne však bola zvýšená onkologická mortalita (RR 2,26) [14–16].

Z uvedených štúdií vyplýva, že dosiahnutie tesnej glykemickej kontroly u chorých s AKS môže viesť k vyššiemu výskytu hypoglykémii. Kontroverzné údaje ohľadom vplyvu hypoglykémie na KV-mortalitu u týchto pacientov môžu vyplývať z rozdielnej definície hranice hypoglykémie, pričom nepriaznivý vplyv sa potvrdil skôr pri nižších hraniciach hypoglykémie. Ďalším významným faktorom je prítomnosť komorbidít, čo poukazuje na možnosť, že hypoglykémia môže byť indikátorom nepriaznivého klinického stavu pacienta, a priori spojeného s vyššou mortalitou.

### Tesná glykemická kontrola u kriticky chorých pacientov a hypoglykémia

Intenzívna inzulínová liečba odporúčaná k liečbe stresovej hyperglykémie u kriticky chorých pacientov môže viesť ku hypoglykémii. Napriek tomu, že hyperglykémia u kriticky chorých pacientov sa spája so zvýšenou mortalitou, metaanalýza doterajších štúdií nepotvrdila vplyv intenzívnej inzulínovej liečby na mortalitu kriticky chorých. Prípadný benefit z dosiahnutej normoglykémie môže byť ovplyvnený ďalšími faktormi. Jedným z faktorov, ktoré by mohli ovplyvniť mortalitu chorých, je hypoglykémia navodená intenzívnou inzulínovou liečbou, ktorá zvyšuje riziko hypoglykémie až 6-násobne v porovnaní so štandardnou liečbou [17,18].

U kriticky chorých pacientov na jednotkách intenzívnej starostlivosti je nepriaznivým prognostickým faktorom hyperglykémia, či už u chorých s DM2T, resp. prediabetickým stavom, zahrňujúcim hraničnú glykémiu nalačno (IFG) a porušenú glukózovú toleranciu (IGT) alebo aj u nediabetikov ako stresová hyperglykémia. Hyperglykémia u kriticky chorých pacientov sa spája so zvýšenou mortalitou, ktorá presahuje 20 %, hlavne dôsledkom septického stavu a multiorgánového zlyhania. Van den Berghe et al v r. 2001 publikovali výsledky randomizovanej štúdie, v ktorých potvrdili, že u chorých na chirurgickej JIS intenzívna inzulínová liečba s cieľovými hodnotami glykémie 4,4–6,1 mmol/l významne redukuje mortalitu počas hospitalizácie. Ďalšie štúdie však priniesli kontroverzné výsledky. Okrem možného benefitu tesnej glykemickej kontroly dosiahnutej intenzívnou inzulínovou liečbou poukazovali aj na jej zlyhanie pri ovplyvnení mortality u kriticky chorých pacientov. Štúdia NICE-SUGAR (The Normoglycemia in Intensive Care Evaluation – Survival Using Glucose Algorithm Regulation) dokonca potvrdila, že v intenzívne liečenej skupine sa mortalita zvyšuje o 3 %. Metaanalýza doterajších štúdií, vrátane spomínanej štúdie NICE-SUGAR, nepotvrdila vplyv intenzívnej inzulínovej liečby na mortalitu kriticky chorých s výnimkou liečených na chirurgických JIS, u ktorých významne znižuje mortalitu (RR 0,63). To poukazuje na ďalšie faktory,

ktoré môžu ovplyvňovať prípadný benefit z dosiahnutej normoglykémie. Diskutuje sa o význame nutričnej stratégie a cieľových hodnotách glykémie. Jedným z faktorov, ktoré by mohli ovplyvniť mortalitu chorých, je hypoglykémia navodená intenzívnou inzulínovou liečbou. Vyskytuje sa u takmer 20 % pacientov s intenzívnou liečbou, ktorá zvyšuje riziko hypoglykémie až 6-násobne v porovnaní so štandardnou liečbou [19–21].

Aj publikovaná metaanalýza 5 štúdií, zahrňujúcich 924 kriticky chorých neurologických pacientov, neprekázala benefit intenzívnej inzulínovej liečby v porovnaní s konvenčnou liečbou na mortalitu, prítomnosť infekcie a neurologický výstup. Naopak táto liečba viac ako 2-násobne zvyšuje incidenciu hypoglykemických príhod (RR 2,64). U kriticky chorých hypoglykémia môže zhoršovať klinický priebeh a viaceré štúdie potvrdili jej vplyv na zvýšenie mortality, najmä u nediabetických hospitalizovaných pacientov s vyšším vekom. Zvlášť pri kritických neurologických ochoreniach je hypoglykémia nebezpečná, pretože môže zhoršiť neurologický deficit priamym poškodením mozgu. V závislosti od stupňa hypoglykémie sa klinicky prejavuje reverzibilným fokálnym deficitom, až ireverzibilnou kómou. Závažná hypoglykémia sa spája s akútnym poškodením mozgu, selektívnou vulnerabilitou neurónov, cerebrálnym vazospazmom a asymetriou v cerebrálnom prúde krvi. Preto zvlášť u kriticky chorých neurologických pacientov musíme byť opatrní v riešení stresovej hyperglykémie a zvoliť jej liečbu tak, aby sme minimalizovali riziko hypoglykémie [22–24].

### Hypoglykémia je markerom alebo mediátorom nepriaznivého stavu?

Viaceré štúdie potvrdili, že hypoglykémia je asociovaná so zvýšenou mortalitou a rôznymi nežiaducimi komplikáciami. Stále je však nejasné, či hypoglykémia je mediátorom týchto nežiaducich komplikácií, t. j. zvýšená mortalita je zapríčinená priamo hypoglykémiou, alebo je jednoducho prejavom (markerom) kritického ochorenia. Zdá sa však, že na individuálnej úrovni môžu byť obe možnosti pravdivé.

Hypoglykémia sama o sebe môže byť príčinou zvýšeného rizika smrti kriticky chorého pacienta. Riziko náhlej smrti pri závažnej hypoglykémii vzniká najmä dôsledkom kontraregulačnej aktivácie sympatoadrenálneho systému, výskytu malígnych arytmií, ischémie myokardu a indukcie protrombotického stavu v zmysle akútnej aktivácie krvných doštičiek, vyvolania prokoagulačného stavu a dysfunkcie endotelu. Závažná hypoglykémia v neuroglykopenickej fáze môže viesť k akútnemu poškodeniu mozgu. Čiže vyvolaním hypoglykémie môžeme poškodiť zdravie pacienta a zvýšiť riziko náhlej smrti, o čom svedčia aj prípady tzv. dead in bed syndrómu [25, 26].

Zistilo sa, že hypoglykémia sa môže vyskytovať už v prediabetickom štádiu a má vzťah k nepriaznivej prognóze probandov. Metódou kontinuálneho monitorovania intersticiálnej glukózy sa potvrdilo, že aj jedinci s porušenou glukózovou toleranciou majú skúsenosť

s tranzitnými epizódami asymptomatickej hypoglykémie a v priebehu dňa za reálnych každodenných podmienok strávia viac ako 2 hodiny v hypoglykémii (glykémia < 3,8 mmol/l). Hypoglykémia vzniká počas neskorého postprandiálneho obdobia ako dôsledok prolongovanej hyperinzulinémie v odozve na hyperglykémiu a epizódy hypoglykémie korelujú s 2-hodinovou glykémiou a inzulínou. Zároveň sa potvrdil aj vzťah medzi epizódami hypoglykémie a preklinickou aterosklerózou (vyjadrenou pomocou pomeru hrúbky intima-média karotid – IMT) u nediabetických jedincov s porušenou glukózovou toleranciou. V tejto štúdii sa potvrdilo, že doba strávená v hypoglykémii je najsilnejším determinantom karotickej IMT, markera včasnej aterosklerózy. Opakované epizódy asymptomatickej hypoglykémie, spojené s vyvolaním endotelovej dysfunkcie, aktivácie krvných doštičiek a koagulačnej kaskády, ako aj vyvolaním prejavov subklinickej zápalovej reakcie sa môžu podieľať na indukciu a progresii aterosklerózy. Môžeme ich preto považovať za ďalší nový kardiovaskulárny rizikový faktor [27].

Na druhej strane aj závažné ochorenie sa môže prejavovať spontánnou hypoglykémiou dôsledkom zmeneného stresového metabolizmu s poruchou sekrécie kontraregulačných hormónov, prítomných komorbidít (zlyhanie pečene a obličiek, nádorové ochorenia) a pri zníženom príjme energie. Observačné štúdie napr. potvrdili, že spontánna (ale nie iatrogénna) hypoglykémia je asociovaná so zvýšenou mortalitou počas hospitalizácie pre akútny infarkt myokardu. Na základe týchto dostupných faktov hypoglykémia nevyzerá byť priamou príčinou smrti alebo KV-príhod a je skôr markerom závažného ochorenia a komorbidity [28].

Avšak bez ohľadu na otázku, či hypoglykémia je mediátorom alebo markerom závažného ochorenia, pre klinickú prax je dôležité, aby sme v liečbe diabetikov, ako aj pri liečbe stresovej hyperglykémie u kriticky chorých pacientov zvolili bezpečný postup a v každom prípade sa vyhli hypoglykémii. Ako potvrdili epidemiologické štúdie, pre prežívanie kriticky chorých pacientov je potrebné udržať glykémiu v rozmedzí 3,8–7,0 mmol/l. V liečbe diabetikov by sme mali dosahovať cieľové hodnoty bezpečnou liečbou v zmysle jemnejšej titrácie dávky liekov s rizikom hypoglykémie alebo preferenciou liekov s jej nízkym rizikom. U pacientov v zrelom veku s vyšším rizikom dôsledkov hypoglykémie sme opatrnejší v dosahovaní glykemických cieľov a môžeme zvoliť menej prísne kritériá glykemickej kompenzácie.

### Kardiovaskulárne zmeny pri hypoglykémii

Riziko náhlej smrti pri závažnej hypoglykémii vzniká najmä dôsledkom zvýšenej aktivácie sympatoadrenálneho systému, výskytu malígnych arytmií a indukcie protrombotického stavu.

#### Účinky hypoglykémie na kardiovaskulárny systém

##### ▪ kardiovaskulárne zmeny pri hypoglykémii

- hemodynamické zmeny – rozšírenie pulzového tlaku

- tachykardia, arytmie – predĺžený QT-interval
- tichá ischémia myokardu, angina pectoris, infarkt myokardu
- **protrombotické zmeny pri hypoglykémii**
  - aktivácia krvných doštičiek
  - aktivácia endotelu, uvoľnenie von Willebrandovho faktora a adhezívnych molekúl
  - aktivácia koagulácie a modulácia fibrinolýzy

### Hemodynamické zmeny pri hypoglykémii

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 vyplýva z priamej sympatikovej neurálnej stimulácie srdca a predchádza maximálny vzostup plazmatickej koncentrácie adrenalínu [1].

### Dysrytmie pri hypoglykémii

Okrem tachykardie sa môžu počas hypoglykémie zjaviť aj predsieňové a komorové extrasystoly, ale môžu byť prítomné aj prípady supraventrikulárnej a ventrikulárnej tachykardie. Komorové extrasystoly dobre korelujú so zmenami hladín plazmatického adrenalínu, ale tiež môžu odrážať pokles plazmatickej koncentrácie draslíka. V súvislosti s inzulínovou liečbou môže dôjsť k vývoju dysrytmií dôsledkom zníženia hladín kália v plazme. Zmeny pozorované počas hypokaliémie sú nasledovné: depresia segmentu ST, sploštenie vlny T, bradydysrytmia s hypotenziou, multifokálne ventrikulárne extrasystoly, nodálne rytmy a tranzitná atriálna fibrilácia [1,29].

Kombinácia lokalizovanej hypokaliémie v oblasti myokardu a sympatoadrenálna aktivácia cestou beta-receptorov môžu zvýšiť disperziu intervalu QT a hypoglykémia sa môže stať prostredníctvom rozšírenia intervalu QT proarytmogénnou. Ako možný mechanizmus ventrikulárnych arytmií počas hypoglykémie sa uvádza zmenená ventrikulárna repolarizácia s predĺžením QT-intervalu. Potvrdilo sa, že DM a pridružené KV-komplikácie sa spájajú s preexistenciou predĺženého QT-intervalu a zvýšeným obsahom vápnika v myokarde. Hypoglykémia spolu so sympatoadrenergnou odpoveďou vedú k ďalšiemu predĺženiu QT-intervalu a preťaženiu myokardiálnych buniek iónmi vápnika. Zvýšená myoplazmatická koncentrácia vápnika sa prejaví predĺžením akčného potenciálu spolu s dlhšou depolarizačnou fázou a blokáda draslíkových repolarizačných kanálov vedie k poruche repolarizačnej fázy, čím dochádza k redukcii repolarizačnej rezervy [1,29].

U diabetických pacientov je možný výskyt viacerých zmien a variácií vo frekvencii srdca aj v dôsledku autonómnej neuropatie. Jedným z možných vysvetlení zvýšenej variability frekvencie srdca u diabetikov môže byť dysfunkcia „pacemakera“ sínusového uzla, poruchy sinoatriálneho prevodu, poruchy atrioventrikulárneho a intra-

ventrikulárneho vedenia alebo zmenená repolarizácia vo vodiacom systéme počas hypoglykémie [1].

### Ischémia myokardu pri hypoglykémii

V klinickej praxi sú zaznamenané prípady angina pectoris, ako aj infarktu myokardu a tichej (silent) ischémie myokardu počas hypoglykémie. Ich výskyt pravdepodobne súvisí s ischemickou chorobou srdca u diabetikov, ale potvrdili sa aj u diabetikov bez KV-ochorenia. Možným vysvetlením je, že počas hypoglykémie iné substráty nie sú schopné kompenzovať redukciu plazmatickej koncentrácie glukózy ako náhradný zdroj energie. Sympatická stimulácia počas hypoglykémie môže ešte viac zvyšovať tento metabolický stres. Takže defektný energetický metabolizmus srdca pri DM 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. Mechanizmus zahŕňa aj kontraregulačne vylúčené catecholamíny a ich bezprostredný účinok na myokard. 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. V EKG-obraze 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 jedna z 59 epizód hyperglykémie [1].

### Protrombotické zmeny pri hypoglykémii

S vývojom ischémie myokardu môže súvisieť aj akútna aktivácia hemostatického systému pri hypoglykémii dôsledkom stresovej stimulácie sympatického systému. Aktivujú sa krvné doštičky a cievny endotel s uvoľnením protromboticky pôsobiaceho von Willebrandovho faktora (vWF). Indukuje sa aj koagulácia krvi a kompenzačne sa aktivuje fibrinolýza, ktorá však za určitých okolností môže byť inhibovaná dôsledkom nadprodukcie inhibítora plazminogénového aktivátora typu 1 (PAI-1).

### Aktivácia krvných doštičiek pri hypoglykémii

Inzulínom vyvolaná hypoglykémia u normálnych jedincov a diabetikov 1. typu zvyšuje agregabilitu doštičiek. Zvýšenie ADP vyvolanej agregácie doštičiek provokovanej hypoglykémiou sa spája s redukciami ich počtu, čo poukazuje na konzumpciu doštičiek počas hypoglykémie. Zvyšuje sa aj tvorba mikroagregátov doštičiek s monocytmi. U pacientov sa počas inzulínom vyvolanej hypoglykémie zistila v plazme zvýšená koncentrácia solubilných markerov aktivácie doštičiek, zahrňujúcich

beta-tromboglobulín, doštičkový faktor 4 a P-selektín. Aktivácia doštičiek počas hypoglykémie súvisí s aktiváciou sympatoadrenálneho systému. Adrenalín a noradrenalín sú mediátormi stresovej aktivácie doštičiek a podieľajú sa na cirkadiánnom rytme doštičiek závislom od sympatikotónie. Doštičky pasívne vychytávajú catecholamíny z cirkulácie, pri strese sa zvyšuje obsah adrenalínu v delta-granulách. Catecholamíny aktivujú doštičky cez  $\alpha_2$ -receptory s distribúciou 200–500 molekúl na bunku, spojeným s Gi-proteínom, ktorý znižuje cAMP. Týmto mechanizmom vyvolávajú zmenu tvaru doštičiek a podporujú ich agregáciu po trombine a ADP. Doštičky v malej miere obsahujú i  $\beta_2$ -receptory s distribúciou < 60 molekúl na bunku, ktorých aktivácia zvyšuje hladinu cAMP cez Gs-proteín a kompenzačne inhibuje funkciu doštičiek [1,30].

### Aktivácia endotelových buniek pri hypoglykémii

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 produkovaný endotelovými bunkami a megakaryocytmi a je uskladnený vo WP-telieskach endotelu, v ktorých sa nachádza spolu s faktorom VIII, ktorý je vychytávaný z cirkulácie. vWF sa z endotelu uvoľňuje konštitutívne pri spontánnej exocytóze WP-teliesok alebo indukované pri aktivácii endotelu. Mechanizmy zodpovedné za vzostup hladín vWF pri stresovej aktivácii endotelu zahŕňajú účinky catecholamínov cez  $\beta_2$ -receptory a vazopresínu cez  $V_2$ -receptor cestou aktivácie cAMP systému, čo bolo dokázané aplikáciou infúzie adrenalínu s následným podaním beta-blokátora alebo infúzie adiuretínu (DDVAP). vWF je adhezívny proteín, ktorý sa viaže na glykoproteíny GPIIb 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. vWF v cirkulácii nekovalentne viaže a stabilizuje koagulačný faktor VIII, pretože ho chráni pred proteolýzou aktivovaným proteínom C. Zvyšuje tak dostupnosť faktora VIII a potenciuje tým jeho kofaktorovú aktivitu v mieste tvoriaceho sa trombu [1,30].

Hypoglykémia sa spája aj s akútnou zápalovou aktiváciou endotelových buniek, spojenou so zvýšenou expresiou adhezívnych molekúl typu E-selektínu, medzibunkovej adhezívnej molekuly (ICAM1) a vaskulárnej adhezívnej molekuly (VCAM1). Zvýšená adhezivita endotelu podporuje adhéziu leukocytov a na monocytoch podporuje expresiu tkanivového faktora, čím indukuje koagulačnú kaskádu a podporuje tvorbu trombov. Súčasne sa zvyšuje aj oxidačný stres spojený so zvýšenou tvorbou reaktívnych kyslíkových radikálov. Počas hypoglykémie boli opísané aj ďalšie zmeny funkcie endotelu. V súvislosti s hypoglykémiou sa potvrdila inhibícia syntézy prostacyklínu (PG<sub>1</sub>) endotelovými

bunkami a zvýšenie hladín endotelínu 1 s významným vazokonstrikčným účinkom, ktorý redukuje aj prietok krvi mozgom a môže zapríčiniť fokálnu cerebrálnu ischémiu. So zvýšeným rizikom závažnej hypoglykémie sa spája aj zvýšená produkcia angiotenzínu II pri zvýšenej aktivite angiotenzín konvertujúceho enzýmu (ACE), ako ukázali štúdie u diabetikov 1. typu v Dánsku a Švédsku. DD-alela ID-polymorfizmu génu pre ACE, spojená s vyššou produkciou angiotenzínu II, je asociovaná s vyšším výskytom závažnej hypoglykémie. Vysvetľuje sa to vazokonstričným účinkom angiotenzínu II na cerebrálne cievy s následným znížením krvného prietoku, a tým aj dostupnosti glukózy pre mozog [1].

Pri hypoglykémii sa 2,5-násobne zvyšujú hladiny vaskulárneho endotelového rastového faktora (VEGF), ktorý sa považuje za nový kontraregulačný lokálny hormón. Pôsobí protektívne zvýšením vychytávania glukózy v mozgu niekoľkými spôsobmi. Zvyšuje krvný prietok v mozgu dilatáčnym účinkom na cerebrálne arterioly, v podmienkach hypoglykémie zvyšuje permeabilitu mozgových kapilár pre malé molekuly vrátane glukózy a indukuje expresiu génu pre glukózový transportér GLUT1, ako aj translokáciu GLUT1 na membránu v endotelových bunkách. Vysoko afinitné receptory pre VEGF sa potvrdili v mikrovaskulárnych endotelových bunkách tvoriacich súčasť krvnomozgovej bariéry. Protektívny účinok VEGF sa znižuje pri opakovanej hypoglykémii, ktorá sa spája s redukciou odpovede VEGF na hypoglykemický stimul [1,31].

### Prokoagulačné zmeny krvi pri hypoglykémii

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 stimulatorom 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 [1,32,33].

Zvýšená mobilizácia a aktivácia leukocytov sa podieľa na iniciácii koagulácie a aktivácii doštičiek v dôsledku tvorby vzájomných bunkových komplexov. Niektoré kontraregulačné hormóny spôsobujú rýchle zmeny v počte periférnych leukocytov. Nastáva bifázická leukocytová odozva s úvodným vzostupom lymfocytov pri nástupe akútnej hypoglykémie a vzostupom granulocytov približne o 1 hodinu neskôr. Zmeny v počte lymfocytov sa uskutočňujú prostredníctvom beta<sub>2</sub>-adrenergného mechanizmu, ale hlavne prostredníctvom alfa-adrenoreceptorov (zohrávajú dominantnú úlohu v lymfocytovej odpovedi na hypoglykémii) [1].

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 odozvy na hypoglykémii. Akútny vzostup hematokritu, ktorý sa zjavuje ako odozva na hypoglykémii tak u normálnych, ako aj diabetických jedincov, je následkom katecholamínmi vyvolanej hemokoncentrácie a redukcie plazmatického objemu. Objemové zníženie zahŕňa redukcii vody aj bielkovín. Na zvýšení počtu erytrocytov sa môžu pri dlhšom trvaní hypoglykémie uplatniť aj zvýšené hladiny erythropoetínu, ktorého produkcia sa zvyšuje v závislosti od aktivity renín-angiotenzínového systému, t. j. pri zvýšenej aktivite renínu a ACE a zvýšených hladinách angiotenzinogénu a angiotenzínu II [1,34].

### Modulácia fibrinolyzy pri hypoglykémii

Počas hypoglykémie dochádza k zvýšeniu fibrinolytickej aktivity prejavujúcej sa skrátením času euglobulinovej lýzy a zvýšením hladín tkanivového aktivátora plazminogénu (tPA). tPA je v endotele uskladnený v zásobných granulách, ktoré sú odlišné od WP-teliesok pre vWF. Mediátorom tejto reakcie sú hlavne katecholamíny a hemodynamický stres. Príčinou zvýšených hladín tPA je i redukovaná klírens v pečeni dôsledkom zníženého prietoku krvi v pečeni. Rôzne typy stresových situácií, ako fyzický alebo mentálny stres, sú spojené s aktiváciou fibrinolyzy, pričom dochádza k zvýšenému uvoľneniu tPA z endotelu bez zmien v hladinách, resp. so znížením hladín inhibítora plazminogénového aktivátora 1 (PAI-1). Počas hypoglykémie sa za určitých okolností môže zvyšovať hladina PAI-1, čím sa zníži fibrinolytická rezerva krvi a zhorší sa protrombotický stav [1,30].

### Záver

Závažná hypoglykémia môže prispievať k vzniku závažných 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 diabetes mellitus.

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 KV-ochorením na podklade aterosklerózy, u ktorých sa potvrdila zvýšená KV-mortalita pri viac intenzifikovanom režime liečby.

Riziko náhlej smrti pri závažnej hypoglykémii vzniká najmä dôsledkom kontraregulačnej aktivácie sympatoadrenálneho systému, výskytu malígnych arytmií,

ischémie myokardu a indukcie protrombotického stavu. Počas hypoglykémie dochádza k zvýšeniu frekvencie srdca a zvýšeniu 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 sympatického systému, poklesu plazmatickej koncentrácie draslíka a rozšírenia intervalu QT. Môže dôjsť k akútnej ischémii 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.

Intenzívna anti-diabetická 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 hypoglykémiam bezpečnou liečbou v zmysle jemnejšej titrácie dávky liekov s rizikom hypoglykémie alebo preferenciou liekov s jej nízkym rizikom.

Pri znížení KV-rizika pri DM2T bude potrebné aplikovať viac špecifický a komplexný prístup s ovplyvnením ďalších rizikových faktorov, ako sú artériová hypertenzia, aterogénna dyslipidémia a protrombotický stav. Z hľadiska ovplyvnenia hyperglykémie sa musí dodržať taktika liečby s pomalým, ale progresívnym znižovaním  $HbA_{1c} < 6,5\%$  (DCCT) so zväznením benefitu a rizika tesnej glykemickej kontroly. U pacientov vo vyššom veku sa môžeme uspokojiť s menej prísnyimi cieľovými hodnotami metabolickej kompenzácie. Z hľadiska rizika indikovanej anti-diabetickej liečby a výberu najvhodnejších liekov treba zväžiť nežiaduci prírastok telesnej hmotnosti a najmä výskyt závažných hypoglykémii, ktoré sa z tohto aspektu považujú za najrizikovejšie.

Z hľadiska rizika hypoglykémie pri anti-diabetickej liečbe s nízkym rizikom hypoglykémie sa spája liečba metformínom, inhibítormi dipeptidyl peptidázy 4 (glip-tínmi), analógmi GLP1 (inkretínmi), tiazolidíndiónmi (glitazónmi) a akarbózou. V porovnaní s týmito liekmi vyššie riziko hypoglykémie sa vyskytuje pri liečbe derivátmi sulfonylurey a glinidmi (s najvyšším výskytom pri glibenklamide), ako aj pri inzulínovej liečbe (s nižším rizikom pri inzulínových analógoch v porovnaní s klasickými inzulínmi).

## Literatúra

- Mokáň M, Galajda P. Hypoglykémia pri vybraných vnútorných chorobách. Quick Print: Martin 2011. ISBN 978-80-970660-6-2.
- Gerstein HC, Miller ME, Byington RP et al (The 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.
- 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.
- 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.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes. (UKPDS 34). *Lancet* 1998; 352(9131): 854-865.
- Holman RR, Paul SK, Bethel A et al. 10-Year Follow-Up of Intensive Glucose Control in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359(15): 1577-1589.
- Turnbull FM, Abraira C, Anderson RJ et al. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009; 52(1): 2288-2298.
- Tkáč I. Effect of intensive glycaemic 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.
- Boussageon R, Bejan-Angoulvant T, Saadatian-Elahi M et al. Effect of intensive glucose lowering treatment on all cause mortality, cardiovascular death, and microvascular events in type 2 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2011; 343: d4169. Dostupné z DOI: <<http://doi:10.1136/bmj.d4169>>.
- Hemmingsen B, Lund SS, Gluud C et al.: Intensive glycaemic control for patients with type 2 diabetes: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis of randomised clinical trials. *BMJ* 2011; 343: d6898. Dostupné z DOI: <<http://doi:10.1136/bmj.d6898>>.
- 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>>.
- Zoungas S, Patel A, Chalmers J et al. (ADVANCE Collaborative Group). Severe hypoglycemia and risks of vascular events and death. *N Engl J Med* 2010; 363(15): 1410-1418.
- Goyal A, Mehta S, Diaz R et al. Differential clinical outcomes associated with hypoglycemia and hyperglycemia in acute myocardial infarction. *Circulation* 2009; 120(24): 2429-2437.
- Zarich SW. The role of intensive glycaemic control in the management of patients who have acute myocardial infarction. *Cardiol Clin* 2005; 23(2): 109-117.
- Svensson AM, McGuire DK, Abrahamson P et al. Association between hyper- and hypoglycaemia and 2-year all-cause mortality risk in diabetic patients with acute coronary events. *Eur J Heart* 2005; 26(13): 1255-1261.
- Melbin LG, Malmberg K, Waldenstrom A et al. Prognostic implications of hypoglycaemic episode during hospitalisation for myocardial infarction in patients with type 2 diabetes: a report from DIGAMI 2 trial. *Heart* 2009; 95(9): 921-927.
- Whitcomb BW, Pradhan EK, Pittas AG et al. Impact of admission hyperglycemia on hospital mortality in various intensive care unit population. *Crit Care Med* 2005; 33(12): 2272-2277.
- Fahy BG, Sheehy AM, Coursin DB. Glucose control in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2009; 37(5): 1969-1976.
- Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 2001; 345(19): 1359-1367.
- Finfer S, Chittock DR, Su SY et al (NICE-SUGAR Study Investigators). Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009; 360(13): 1283-1297.
- Griesdale DEG, de Souza RJ, van Dam RB et al. Intensive insulin therapy and mortality among critically ill patients: a meta-analysis including NICE-SUGAR study data. *CMAJ* 2009; 180(8): 821-827.

22. Wiener RS, Wiener DC, Larson RJ. Benefits and risks of tight glucose control in critically ill adults: A meta-analysis. *JAMA* 2008; 300(8): 933–944.
23. Ceriello A, Zarich SW, Testa R et al. Lowering glucose to prevent adverse cardiovascular outcomes in critical care setting. *J Am Col Cardiol* 2009; 53(Suppl 5): S9–S13.
24. Shan L, Hao PP, Chen YG. Efficacy and safety of intensive insulin therapy for critically ill neurologic patients: a meta-analysis. *J Trauma* 2011; 71(5): 1460–1464.
25. Wright RJ, Frier BM. Vascular disease and diabetes: is hypoglycaemia an aggravating factor? *Diab Metab Res Rew* 2008; 24(5): 353–363.
26. Desouza CV, Bolli GB, Fonseca V. Hypoglycemia, diabetes, and cardiovascular events. *Diabetes Care* 2010; 33(6): 1389–1394.
27. Castaldo E, Sabato D, Lauro D et al. Hypoglycemia assessed by continuous glucose monitoring is associated with preclinical atherosclerosis in individuals with impaired glucose tolerance. *PLoSOne* 2011; 6(12): e28312. Dostupné z DOI: <<http://doi:10.1371/journal.pone.0028312>>.
28. Lipska KJ, Kosiborod M. Hypoglycemia and adverse outcomes: marker or mediator? *Rev Cardiovasc Med* 2011; 12(3): 132–135.
29. Nordin C. The case of hypoglycaemia as a proarrhythmic event: basic and clinical evidence. *Diabetologia* 2010; 53(8): 1552–1561.
30. Galajda P, Mokáč M. Poruchy hemostázy pri diabetes mellitus. *P+M: Martin* 2001. 255 s.
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; 37(2): 835–840.
32. 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.
33. 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.
34. Kristensen PL, Høi-Hansen T, Olsen NV et al. Erythropoietin during hypoglycaemia in type 1 diabetes: Relation to basal renin-angiotensin system activity and cognitive function. *Diab Res Clin Pract* 2009; 85(1): 75–84.

**prof. MUDr. Marián Mokáč, DrSc., FRCP Edin**

✉ [mokanma@post.sk](mailto:mokanma@post.sk)

prof. MUDr. Peter Galajda, CSc.

I. interná klinika, JLF UK a UNM, Martin

[www.unm.sk](http://www.unm.sk)

*Doručené do redakcie 10. 12. 2013*

*Prijaté do tlače po recenzii 23. 1. 2014*