

Akútne príčiny náhlych úmrtí u pacientov so závažnou hypoglykémiou

Tomáš Bolek, Matej Samoš, Michal Mokáň, Peter Galajda, Marián Mokáň

I. interná klinika Jesseniovej LF UK a UN Martin, Slovenská republika

Súhrn

Hypoglykémia je závažnou udalosťou, ktorá je asociovaná s neurologickými a kardiovaskulárnymi príhodami. Hypoglykémia môže byť spojená s náhlým úmrtím, pričom prevalencia týchto náhlych úmrtí nie je presne známa. Hypoglykémia je spojená s rizikom náhlej smrti tak u pacientov s diabetes mellitus 1. a 2. typu, ako aj u kriticky chorých pacientov. Náhle úmrtie môže byť následkom kardiovaskulárných, neurologických, či metabolických zmien asociovaných s hypoglykémiou. Článok poskytuje prehľad súčasných vedomostí o prevalencii závažnej hypoglykémie, jej asociácii s náhlými úmrtiami a príčinách náhlych úmrtí u pacientov so závažnou hypoglykémiou.

Kľúčové slova: hypoglykémia – prevalencia náhlych úmrtí – závažná hypoglykémia

Acute causes of sudden deaths in patients with severe hypoglycemia

Summary

Hypoglycemia is a serious event, which is associated with the neurological and cardiovascular events. Hypoglycemia can be also associated with sudden death, however, the prevalence of these sudden deaths is not exactly known. Hypoglycemia is associated with the risk of sudden death in patients with type 1. and 2. type diabetes mellitus and also in critically ill patients. Sudden death can occur due to cardiovascular, neurological or metabolic disorders associated with hypoglycemia. The article provides a review of current knowledge about the prevalence of severe hypoglycemia, the association between hypoglycemia and sudden deaths and about the causes of sudden death in patients with severe hypoglycemia.

Key words: hypoglycemia – prevalence of these sudden deaths – severe hypoglycemia

Úvod

Viacere práce popisujú početné prípady náhlej smrti zapríčinennej závažnou hypoglykémiou u pacientov s diabetes mellitus 1. a 2. typu. Za závažnú hypoglykémiu podľa DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) považujeme epizódu, keď glykémia klesá na hodnoty, pri ktorých pacient nie je schopný postarať sa sám o seba a vyžaduje asistenciu druhej osoby, prípadne hospitalizáciu [1]. Prevalencia závažnej hypoglykémie u neselektovanej skupiny pacientov s diabetes mellitus 1. typu (DM1T) sa pohybuje okolo 30 % za rok, t. j. približne 1 z 3 pacientov s DM1T prežije epizódu ťažkej hypoglykémie ročne. O výskyte závažnej hypoglykémie u pacientov s diabetes mellitus 2. typu (DM2T) je menej dostupných údajov. Výskyt závažnej hypoglykémie vo Švajčiarsku je 0,24/1 000 pacientov/rok, kým vo Švédsku je to u 0,19/1 000 pacientov/rok [1]. V Baskicku bola incidencia závažnej hypoglykémie dokonca až 5,6/1 000 pacientov/rok [2]. Medzi najčastejšie príčiny smrti asociované so závažnou hypoglykémiou patrí akútny koronárny syndróm, fatálne poruchy rytmu, cerebrovaskulárne ochorenia, dopravné nehody, úrazy;

existujú však aj niektoré ďalšie zriedkavejšie príčiny. Tento článok podáva podrobnejší prehľad najčastejších príčin náhlych úmrtí u pacientov so závažnou hypoglykémiou.

Patofyziológia hypoglykémie

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. Zvýšenie frekvencie srdca pravdepodobne vyplýva z priamej sympatikovej neurálnej stimulácie srdca a predchádza maximálny vzostup plazmatickej koncentrácie adrenalínu. Ako potenciálne možný mechanizmus vzniku ventrikulárnych arytmií počas závažnej hypoglykémie sa uvádza zmenená ventrikulárna repolarizácia s predĺžením QT intervalu. Potvrdilo sa, že diabetes mellitus a pridružené kardiovaskulárne (KV) komplikácie sa spájajú s preexistenciou predĺženého QT intervalu a zvýšeným obsahom vápnika v myokarde. Hypoglykémia spolu so sympatoadrenergickou 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. Hypoglykémia môže vyvolávať závažné bradyarytmie aj znížením hladiny katecholamínov pri fenoméne neuvedomenia si hypoglykémie, mechanizmom „downregulácie“ kardiálnych adrenergných receptorov, zmenou funkcie štítnej žľazy a zmenou autonómnych odpovedí [1]. Počas hypoglykémie iné substráty nie sú schopné kompenzovať redukcii plazmatickej koncentrácie glukózy ako náhradný zdroj energie. Takže defektný energetický metabolizmus srdca pri diabetes mellitus môže byť patologickým základom pre diabetickú kardiomyopatiu a hypoglykémia by mohla zhoršovať uvedený stav prostredníctvom redukcii glukózy a voľných mastných kyselín ako zdrojov energie pre srdcový sval. Pravdepodobný mechanizmus zahŕňa aj kontraregulačne vylúčené katecholamíny 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 [1].

Najčastejšie klinicky významné príčiny hypoglykémie vo vnútornom lekárstve

Výskyt hypoglykémie býva tradične spájaný s diabetes mellitus. Základným príčinným faktorom hypoglykémie u pacientov s DM1T je relatívny alebo absolútny nadbytok inzulínu, ktorý vždy a v prípade nadmerného množstva vedie k vývoju hypoglykémie. Pacienti s DM1T sa kontinuálne pohybujú v riziku 2 pólov: hypoinzulinémie s hyperglykémiou alebo hyperinzulinémie s hypoglykémiou [1].

U diabetikov 2. typu sú najčastejšie popisované epizódy závažnej hypoglykémie, zapríčinené sulfonylureovými preparátmi. Dlhो účinkujúce prípravky sulfonylurey iatrogénne hypoglykémiu častejšie ako krátko účinkujúce sulfonylureové prípravky a iné krátko účinkujúce inzulínové sekretagógy [1].

Teoreticky monoterapia liekmi, ktoré zvyšujú senzitivitu endogénneho inzulínu (napr. bigvanidy, tiazolidindióny) alebo oneskorujú vstrebávanie sacharidov (napr. inhibitory α -glukozidázy), by nemali zapríčiňovať hypoglykémiu. Ak tieto lieky znížia plazmatickú hladinu glykémie na úroveň fyziologického nízkeho rozsahu, sekrécia inzulínu by mala poklesnúť, a teda by sa malo zabrániť vývoju hypoglykémie. Predsa sa však pozorovalo 6-násobné zvýšenie frekvencie závažnej hypoglykémie u pacientov liečených metformínom v porovnaní s pacientmi s DM2T liečenými diétou. Uvedené lieky môžu zvýšiť riziko hypoglykémie, keď sa používajú v kombinácii s inzulínom alebo inzulínovými sekretagógami [1,3].

Avšak, závažná hypoglykémia môže sprevádzať aj iné ochorenie vo vnútornom lekárstve. Naša recentná retro-

spektívna analýza [4] preukázala, že pacienti bez DM hospitalizovaní na interných oddeleniach majú 0,5% prevalenciu závažnej hypoglykémie. Ako najčastejšie pravdepodobné príčiny vzniku hospitalizačnej hypoglykémie boli v tejto štúdii identifikované ochorenia pečene (40,2 %), ďalej nádory (38,1 %), prítomnosť nefropatie (25,4 %) a podanie inzulínu v rámci parenterálnej výživy pacienta (22,2 %).

Závažná hypoglykémia a náhle kardiovaskulárne úmrtia

Prevládajúcou príčinou úmrtí u pacientov s DM2T sú kardiovaskulárne ochorenia [3]. Znižovanie rizika vzniku kardiovaskulárnych ochorení bolo cieľom 3 veľkých štúdií: ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) [5], ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon MR Controlled Evaluation) [6] a VADT (Veterans Affairs Diabetes Trial) [7]. V týchto štúdiách bolo randomizovaných takmer 24 000 pacientov s DM2T so štandardnou a intenzívnou kontrolou glykémie, ktorí boli sledovaní po dobu viac ako 5 rokov. Priemerná hodnota HbA_{1c} v ramene s intenzívnou kontrolou glykémie bola v štúdii ACCORD 6,4 %, v štúdii ADVANCE 6,5 % a v štúdii VADT 6,9 % v porovnaní s priemernými hodnotami HbA_{1c} 7,5 % (ACCORD), 7,3 % (ADVANCE) a 8,5 % (VADT) v štandardných ramenách. Táto prísna kontrola glykémie však nepriniesla signifikantný benefit, ani pozitívny efekt na kardiovaskulárne príhody a mortalitu. Štúdia ACCORD bola dokonca predčasne ukončená pre nadmerný výskyt kardiovaskulárnych úmrtí v intenzívnom ramene štúdie. Vo všetkých 3 štúdiách bol zaznamenaný signifikantne vyšší výskyt závažnej hypoglykémie v intenzívnych ramenách v porovnaní so štandardnými ramenami (ACCORD: 16,2 vs 5,1 %; VADT: 21,2 vs 9,9 %; ADVANCE: 2,7 vs 1,5 %). Niekoľko post hoc analýz [8] preukázalo, že závažná hypoglykémia je asociovaná s vyšším rizikom kardiovaskulárneho úmrtia. Závažná hypoglykémia je tiež asociovaná s nepriaznivými príhodami, ako sú poruchy srdcového rytmu, ischemické príhody a náhla srdcová smrť [9].

Hypoglykémia a akútny koronárny syndróm

Viaceré práce popisujú asociáciu závažnej hypoglykémie s akútnymi kardiovaskulárnymi príhodami [9,10]. V sekundárnej analýze štúdie ADVANCE poukázal Zoungas et al na silný vzťah medzi závažnou hypoglykémiou, makrovaskulárnymi a mikrovaskulárnymi komplikáciami diabetu [11]. Počas sledovania bola závažná hypoglykémia spojená s výrazným nárastom makrovaskulárnych príhod (HR 2,88; 95% CI 2,01–4,12), mikrovaskulárnych príhod (HR 1,81; 95 % CI 1,19–2,74) a úmrtia z kardiovaskulárnych príčin (2,68, 95% CI 1,72–4,19). V prospektívnej, randomizovanej kontrolovanej štúdii ORIGIN (Outcomes Reduction with an Initial Glargine Intervention) [12] s priemernou dobou sledovania 6,2 roka skúmali autori efekt intenzívnej glykemickkej kontroly na KV príhody u osôb starších ako 50 rokov s DM2T, s novo diagnostikovaným

DM2T a u pacientov s poruchou glukózovej tolerancie so zvýšenými hodnotami glykémie [9]. Táto štúdia preukázala, že z 12 537 účastníkov s dysglykémiou bolo riziko úmrtia z KV príčin, nefatálneho IM alebo porážky vyššie u ľudí s ťažkou hypoglykémiou (HR 1,58 [95% CI 1,24–2,02]). Metaanalýza observačných štúdií [13], ktorá hodnotila vzťah medzi hypoglykémiou a KV ochoreniami, preukázala zvýšené relatívne riziko KV príhod (vrátane akútnych koronárnych syndrómov) u účastníkov so závažnou hypoglykémiou.

Hypoglykémia a poruchy srdcového rytmu

Hypoglykémia spôsobuje elektrofyziologické zmeny spôsobujúce skrátenie PQ intervalu, depresiu ST segmentu, zmeny na úrovni T vlny a predĺženie QTc intervalu. Tieto zmeny môžu viesť k závažným poruchám rytmu, ktoré môžu spôsobiť srdcovú smrť [14]. Starší pacienti s diabetes mellitus majú viac ako 20% riziko vzniku fibrilácie predsení. U pacientov s hladinou glukózy v krvi menej ako 3 mmol/l, s dĺžkou trvania hypoglykémie viac ako 30 min, sa predĺženie QT intervalu a komorová tachykardia vyskytuje signifikantne častejšie, pričom tieto poruchy zvyšujú riziko komorovej fibrilácie a náhlej smrti. Rýchle výkyvy glykémie môžu podporovať zraniteľnosť elektrickej stability srdca, najmä u pacientov s už existujúcou ischemickou chorobou srdca a s autonómnou neuropatiou [15]. V štúdií Pitroscha et al [16] bolo sledovaných 94 pacientov s DM2T, u ktorých boli zaznamenávané hodnoty glykémie spolu s holterovým EKG záznamom počas 5 dní. Pacienti s hypoglykémiou mali signifikantne vyšší výskyt závažných komorových arytmií než pacienti bez prekonanej hypoglykémie ($32,8 \pm 6,0$ vs $0,9 \pm 4,2$, $p < 0,05$). Patofyziologickým mechanizmom, ktorým hypoglykémia vedie k poruche je blokáda K^+ kanálov, ktorá následne spôsobí predĺženie intervalu QT. Predĺženie QT intervalu je asociované s rizikom vzniku torsades de pointes a komorovej tachykardie. Hypoglykémia tiež aktivuje sympatickú reakciu, ktorá môže zvýšiť riziko vzniku arytmií. Nedávne štúdie tiež ukazujú, že hypoglykémia môže spôsobiť bradykardiu a zástavu srdca v animálnych modeloch [17]. Zaujímavou hypotézou o príčine tzv. náhlych úmrtí v posteli (tzv. death in bed syndromes) je spojitosť medzi hypoglykémiou a malígnou srdcovou arytmiou. Významná časť týchto náhlych úmrtí v posteli sa vyskytuje u mladých ľudí bez významnejšieho predchodby. Tieto úmrtia sú zdanlivo nevysvetliteľné a ich príčina nie je jednoznačne identifikovateľná. Jednou z prijateľných hypotéz je, že predĺženie intervalu QT nasledované komorovou tachykardiou môže byť spôsobené radom faktorov vrátane akútnej hypoglykémie. Akútna hypoglykémia tak môže byť zodpovedná za značnú časť týchto úmrtí [18,19].

Hypoglykémia a srdcové zlyhanie

Vplyv hypoglykémie na mortalitu u pacientov s kongestívnym srdcovým zlyhaním bol sledovaný v štúdií realizovanej Dunganom et al [20]. Autori tejto práce realizovali retrospektívnu štúdiu zahrňujúcu 748 pacientov s cieľom stanoviť mortalitu u pacientov s chronickým

srdcovým zlyhávaním a s častým nízkymi hodnotami hladiny glukózy krvi. Za hypoglykémiu boli v tejto štúdií považované hodnoty glykémie $< 3,8$ mmol/l. Celkový výskyt pacientov s hypoglykémiou bol v štúdií 6,3 %. Hypoglykémia bola u pacientov s chronickým srdcovým zlyhávaním spojená s vyššou mortalitou. Napriek uvedenému faktoru, bude na definitívne vyhodnotenie vzťahu medzi hypoglykémiou a rizikom srdcového zlyhávania potrebná realizácia prospektívnych štúdií [20].

Hypoglykémia a úmrtia v dôsledku poruchy centrálného nervového systému

Asociácia hypoglykémie s poruchou funkcie centrálného nervového systému je v súčasnosti tradične akceptovaná, pričom uvedená asociácia bola recentne verifikovaná u zdravých jedincov pomocou zobrazenia magnetickou rezonanciou a pomocou pozitronovej emisnej tomografie [21]. Hypoglykémia môže okrem poruchy vedomia zapríčiniť aj ložiskový neurologický deficit prejavujúci sa hemiparézou alebo hemiplegiou. Predpokladaným patologickým mechanizmom je, že závažná hypoglykémia môže spôsobovať akútne poškodenie mozgu, vazospazmus mozgových artérií a asymetrický prietok krvi mozgom [22]. Yu et al realizovali štúdiu, v ktorej vyhodnocovali vplyv závažnej hypoglykémie na riziko vzniku náhlej cievnej mozgovej príhody u pacientov s chronickým ochorením obličiek [23]. V tejto retrospektívnej kohortovej štúdií bolo sledovaných 46 135 pacientov s chronickým ochorením obličiek, z ktorých 2 117 (4,9 %) bolo hospitalizovaných a bola u nich zachytená závažná hypoglykémia. Rekurentné epizódy závažnej hypoglykémie boli asociované so signifikantne vyšším rizikom úmrtia ($p < 0,001$). V uvedenej štúdií bolo tiež pozorované vyššie riziko náhlych cievnych mozgových príhod a celkovej mortality u pacientov so záchytnom hypoglykémie v porovnaní s pacientmi bez hypoglykémie bez ohľadu na to či to boli pacienti s DM [23].

Hypoglykémia ako príčina nehodovosti a úrazov

V súčasnej literatúre sú k dispozícii viaceré prípady popisujúce ako základnú príčinu nehodovosti závažnú hypoglykémiu. Sturmer a Sullivan v roku 1983 popísali prípad hypoglykémie ako novej príčiny fatálnej dopravnej nehody kamionistu [24]. Vplyv hypoglykémie na ovplyvnenie schopnosti vedenia vozidla bol popísaný aj v štúdií Coxa et al [25], v ktorej sledovali glykémie pomocou glukometrov u 100 dospelých a 100 detí s DM1T liečených inzulínom počas 6 mesiacov. Počas štúdie tragicky zahynuli 2 muži pri dopravných nehodách: 47-ročný muž s 30-ročným trvaním DM1T, u ktorého svedkovia nehody popísali, že subjekt vybočil z jazdného pruhu, išiel nepravidielnou rýchlosťou, nereagoval na trúbenie ostatných vodičov a narazil do stromu. Druhý subjekt bol 15-ročný muž so 7-ročným trvaním DM1T, ktorý utrpel smrteľné zranenie pri prevrátení svojho auta počas jazdy lesom. Index nízkej hladiny glukózy v krvi (low blood glucose index – LBGI) odráža frekvenciu a hodnotu nízkej hla-

diny glukózy počas mesiaca pri selfmonitoringu glykémie v krvi. LBGI > 5 významne zvyšuje riziko závažnej hypoglykémie v porovnaní s pacientmi, ktorí majú LBGI < 2,5. V uvedenej štúdii bol vyhodnocovaný LBGI u oboch prípadov a zistilo sa, že v prvom prípade bol LBGI od 6,2 do 7,5 a v druhom prípade od 3,3 do 6,6. Uvedené hodnoty svedčia pre frekventný výskyt hypoglykémie u oboch pacientov. Pred nehodou boli v prvom prípade zistené 4 záchyty závažnej hypoglykémie a v druhom prípade 1 záchyt závažnej hypoglykémie týždeň pred smrteľnou haváriou [25].

Skutočnosť, že pacienti s DM môžu byť vystavení vyššiemu riziku nehôd, bola potvrdená v analýze škótskej traumatologickej databázy, ktorú uskutočnili Kennedy et al [26]. Táto databáza obsahovala údaje všetkých pacientov, ktorí boli prijatí do nemocnice na 3 a viac dní alebo zomreli v nemocnici v dôsledku nehody. Štúdia obsahovala 11 244 prípadov pacientov starších ako 15 rokov; z toho bolo 151 pacientov s DM liečených inzulínom. Celkový počet nehôd u pacientov liečených inzulínom bol odhadnutý na 291,2 na 100 000 obyvateľov ročne v porovnaní so 148,4 na 100 000 obyvateľov u pacientov bez DM ($p < 0,001$). Signifikantný rozdiel bol tiež zistený v počte poranení vzniknutých pádom z výšky, ktoré predstavovali 62,3 % poranení v skupine pacientov liečených inzulínom v porovnaní so 47,1 % v kontrolnej skupine ($p < 0,01$). Nesignifikantný rozdiel medzi sledovanými skupinami bol zaznamenaný v počte pacientov prijatých pre autonehody. V štúdii realizovanej Kachroom et al boli sledované 2 kohorty pacientov s DM2T: 21 613 pacientov malo záchyt hypoglykémie a 21 613 pacientov bez záchytu hypoglykémie. V kohorte pacientov s výskytom hypoglykémie bol významne vyšší výskyt pádov v porovnaní s kohortou pacientov bez záchytu hypoglykémie ($p > 0,001$), a to tak po 30, 90, 180 a 365 dňoch sledovania [27].

Liekmi indukovaná fatálna hypoglykémia

V súčasnosti je všeobecne akceptované, že ku klinicky významnej hypoglykémii môže viesť podanie perorálnych antidiabetík (PAD) a inzulínu [28]. Potencionálnym nebezpečenstvom smrti pri liečbe DM môže byť liekmi indukovaná hypoglykemická kóma. Už v roku 1986 bol popísaný prípad závažnej hypoglykemickkej kómy indukovanej inzulínom u pacienta s hypoglycaemia factitia [29]. Uvedená skutočnosť bola potvrdená v retrospektívnej štúdii, do ktorej bolo zaradených 102 pacientov (92 pacientov s DM2T a 10 pacientov s DM1T). Medián zaznamenatej glykémie bol v tejto štúdii 1,77 mmol/l. Liekmi indukovaná hypoglykemická kóma bola zaznamenaná u 99 pacientov po prepustení z nemocnice a u 3 pacientov počas hospitalizácie. Hypoglykemická kóma bola identifikovaná u pacientov liečených inzulínom alebo glyburidom, ako aj pri kombinovanej liečbe (inzulínom s glyburidom, inzulínom s metformínom, glyburidom s metformínom). Z tohto súboru malo 93 pacientov aspoň 1 rizikový faktor: vek > 60 rokov, renálnu dysfunkciu, znížený prísun energie a infekciu. Liekmi indukované úmrtie bolo identifi-

kované u 5 pacientov [30]. Asociácia medzi liečbou inzulínom a rizikom vzniku závažnej hypoglykémie u pacientov s DM1T ako aj DM2T bola súhlasne potvrdená aj v novšej retrospektívnej analýze neselektovaného súboru pacientov hospitalizovaných na interných oddeleniach [31]. Carlsen popísal 5 prípadov závažnej liekmi indukovanej hypoglykémie, z čoho 1 bola fatálna. Tieto hypoglykémie boli indukované liečbou derivátom sulfonylurey – glibenklamidom [32]. Na druhej strane, riziko hypoglykémie a fatálnej hypoglykémie sa zdá byť nízke v prípade použitia nových PAD [28,31]. Furukawa et al [31] nedávno popísali prípad medikamentózneho intoxikácie (v suicidálnom úmysle) 17-násobnou dennou dávkou sitagliptínu (plazmatické koncentrácie sitagliptínu v čase prijatia 4,5-násobne prekročovali koncentrácie dosahované liečbou maximálnou dennou dávkou sitagliptínu), ktorá nevedla k vzniku hypoglykémie.

Hypoglykémia je tiež vzácnou, ale závažnou komplikáciou pri liečbe fluorochinolónmi. Singh popísal prípad fatálnej hypoglykémie navodenej liečbou levofloxacinom. V uvedenom prípade sa jednalo o staršieho pacienta bez anamnézy DM s renálnym ochorením, prijatého pre podozrenie na duodenálnu perforáciu. Po úspešnej operácii, bola pacientovi empiricky podávaná liečba levofloxacinom, po ktorej sa v pooperačnom období u pacienta vyskytla epizóda závažnej hypoglykémie, ktorá viedla k ireverzibilnému poškodeniu mozgu a následne k smrti. Možným mechanizmom vzniku hypoglykémie pri liečbe levofloxacinom je potenciálna inhibícia K^+ -ATP kanála v B-bunkách pankreasu týmto liekom [33,34].

Závažná hypoglykémia u kriticky chorých pacientov

Asociácia stredne závažnej a závažnej hypoglykémie s úmrtiami u pacientov na jednotkách intenzívnej starostlivosti bola sledovaná v štúdii, v ktorej bolo zahrnutých 6 026 kriticky chorých pacientov [35]. Za stredne závažnú hypoglykémiiu bola v tejto štúdii považovaná glykémia 2,3–3,9 mmol/l a za závažnú hypoglykémiiu glykémia $\leq 2,2$ mmol/l. Pri analýze tejto štúdie bolo zistené, že 2 714 (45,0 %) pacientov malo stredne závažnú hypoglykémiiu a závažnú hypoglykémiiu malo 223 pacientov (3,7 %). Z pacientov (celkovo 3 089 = 55,0 % pacientov), ktorí nemali záchyt hypoglykémie zomrelo 23,5 % v porovnaní s 28,5 % úmrtnosťou v skupine pacientov so stredne závažnou hypoglykémiiou a 35,4 % úmrtnosťou v skupine pacientov so závažnou hypoglykémiiou. U pacientov ktorí mali stredne závažnú hypoglykémiiu > 1 deň a u tých, ktorí mali závažnú hypoglykémiiu bez liečby inzulínom, bolo tiež zaznamenané významne vyššie riziko smrti spôsobenej distribúčnym šokom ($p < 0,001$).

Záver

Uvedené fakty poukazujú na úzku asociáciu závažnej hypoglykémie s rizikom náhlej smrti tak u pacientov s DM1T a DM2T, ako aj u kriticky chorých pacientov.

Navyše, prísna kontrola glykémie vo veľkých randomizovaných štúdiách ACCORD, ADVANCE a VADT neprišla signifikantný mortalitný benefit ani pozitívny efekt na kardiovaskulárne príhody. Ako najpravdepodobnejšia príčina tohto neúspechu sa javí práve zvýšené riziko vzniku závažnej hypoglykémie. Pri voľbe liečebných režimov, a to nielen u pacientov s DM, je teda nevyhnutné na riziko závažnej hypoglykémie myslieť a toto riziko čo najviac minimalizovať.

Literatúra

- Mokáň M. Hypoglycaemia. *Vnitrí Léč* 2008; 54(4): 387–394.
- Alonso-Morán E, Orueta JF, Nuño-Solínis R. Incidence of severe hypoglycaemic episodes in patients with type 2 diabetes in the Basque country: impact on health care costs. *BMC Health Serv Res* 2015; 15: 207. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/s12913-015-0876-2>>.
- Paty BW. The Role of Hypoglycemia in Cardiovascular Outcomes in Diabetes. *Can J Diabetes* 2015; 39(Suppl 5): S155–S159.
- Samoš M, Kalinová S, Galajda P et al. Hypoglykémia u hospitalizovaných pacientov bez diabetes mellitus. *Diabetes a obezita* 2012; 12: 53–58.
- Goff DC Jr, Gerstein HC, Ginsberg HN et al. [ACCORD Study Group]. Prevention of cardiovascular disease in persons with type 2 diabetes mellitus: current knowledge and rationale for the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial. *Am J Cardiol* 2007; 99(12A): 4i–20i.
- Chalmers J, Perkovic V, Joshi R et al. ADVANCE: breaking new ground in type 2 diabetes. *J Hypertens Suppl* 2006; 24(5): S22–S28.
- Kirkman MS, McCarren M, Shah J et al. VADT Study Group. The association between metabolic control and prevalent macrovascular disease in Type 2 diabetes: the VA Cooperative Study in diabetes. *J Diabetes Complications* 2006; 20(2): 75–80.
- 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.
- Graveling AJ, Frier BM. Review: Does hypoglycaemia cause cardiovascular events? *Br J Diabetes Vasc Dis* 2010; 10(10): 5–13.
- Wright RJ, Frier BM. Vascular disease and diabetes: is hypoglycaemia an aggravating factor? *Diabetes Metab Res Rev* 2008; 24(5): 353–363.
- 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.
- Mellbin LG, Rydén L, Riddle MC et al. [ORIGIN Trial Investigators]. Does hypoglycaemia increase the risk of cardiovascular events? A report from the ORIGIN trial. *Eur Heart J* 2013; 34(40): 3137–3144.
- Goto A, Arah OA, Goto M et al. Severe hypoglycaemia and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis with bias analysis. *BMJ* 2013; 347: f4533. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.f4533>>.
- Sanon VP, Sanon S, Kanakia R et al. Hypoglycemia from a cardiologist's perspective. *Clin Cardiol* 2014; 37(8): 499–504.
- Frier BM, Scherthaner G, Heller SR. Hypoglycemia and Cardiovascular Risks. *Diabetes Care* 2011; 34(Suppl 2): S132–S137.
- Pistrosch F, Ganz X, Bornstein SR et al. Risk of and risk factors for hypoglycemia and associated arrhythmias in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease: a cohort study under real-world conditions. *Acta Diabetol* 2015; 52(5): 889–895.
- Little CJ. Hypoglycaemic bradycardia and circulatory collapse in a dog and a cat. *J Small Anim Pract* 2005; 46(9): 445–448.
- 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.
- Tu E, Twigg SM, Semsarian C. Sudden death in type 1 diabetes: the mystery of the ‘dead in bed’ syndrome. *Int J Cardiol* 2010; 138(1): 91–93.
- Dungan KM, Binkley P, Nagaraja HN et al. The impact of glycaemic control and glycemic variability on mortality in patients hospitalized with congestive heart failure. *Diabetes Metab Res Rev* 2011; 27(1): 85–93.
- Arbeláez AM, Su Y, Thomas JB et al. Comparison of regional cerebral blood flow responses to hypoglycemia using pulsed arterial spin labeling and positron emission tomography. *PLoSOne* 2013; 8(3): e60085. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0060085>>.
- Sontineni SP, Lee JM, Porter J. Hypoglycemia-induced pontine infarction in a diabetic male with basilar artery stenosis: insight in to the mechanisms of hypoglycemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 2008; 25(3): 281–282.
- Yu TM, Lin CL, Chang SN et al. Increased risk of stroke in patients with chronic kidney disease after recurrent hypoglycemia. *Neurology* 2014; 83(8): 686–694.
- Sturmer WQ, Sullivan A. Hypoglycemia as the responsible factor in a truck driver accident fatality. *J Forensic Sci* 1983; 28(4): 1016–1020.
- Cox DJ, Kovatchev BP, Anderson SM et al. Type 1 diabetic drivers with and without a history of recurrent hypoglycemia-related driving mishaps: physiological and performance differences during euglycemia and the induction of hypoglycemia. *Diabetes Care* 2010; 33(11): 2430–2435.
- Kennedy RL, Henry J, Chapman AJ et al. Accidents in patients with insulin-treated diabetes: increased risk of low-impact falls but not motor vehicle crashes – a prospective register-based study. *J Trauma* 2002; 52(4): 660–666.
- Kachroo S, Kawabata H, Colilla S et al. Association between hypoglycemia and fall-related events in type 2 diabetes mellitus: analysis of a U.S. commercial database. *J Manag Care Spec Pharm* 2015; 21(3): 243–253.
- Samoš M, Galajda P, Mokáň M et al. Hypoglykémia u pacientov hospitalizovaných na internom oddelení: prevalencia a najčastejšie príčiny jej vzniku. *Forum Diab* 2014; 3(1): 34–39.
- Price WA, Zimmer B, Conway R et al. Insulin-induced factitious hypoglycemic coma. *Gen Hosp Psychiatry* 1986; 8(4): 291–293.
- Ben-Ami H, Nagachandran P, Mendelson A et al. Drug-induced hypoglycemic coma in 102 diabetic patients. *Arch Intern Med* 1999; 159(3): 281–284.
- Furukawa S, Kumagi T, Miyake T et al. Suicide attempt by an overdose of sitagliptin, an oral hypoglycemic agent: a case report and a review of the literature. *Endocr J* 2012; 59(4): 329–333.
- Carlsen SM. Sulfonyleurea-induced hypoglycemia. An iatrogenic and potentially fatal condition. *Tidsskr Nor Laegeforen* 1997; 117(21): 3079–3082.
- Singh M, Jacob JJ, Kapoor R et al. Fatal hypoglycemia with levofloxacin use in an elderly patient in the post-operative period. *Langenbecks Arch Surg* 2008; 393(2): 235–238.
- Wang S, Rizvi AA. Levofloxacin-induced hypoglycemia in a non diabetic patient. *Am J Med Sci* 2006; 331(6): 334–335.
- Finfer S, Liu B, Chittock DR et al. [NICE-SUGAR Study Investigators]. Hypoglycemia and risk of death in critically ill patients. *N Engl J Med* 2012; 367(12): 1108–1118.

MUDr. Tomáš Bolek

✉ ato.bolek@gmail.com

I. interná klinika Jesseniovej LF UK a UN Martin, Slovenská republika

www.unm.cz

Doručeno do redakcie 28. 1. 2016

Prijato po recenzii 4. 4. 2016