

Liliana Majkowska

Klinika Diabetologii i Chorób Wewnętrznych Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego, Police

Nieoczywiste powikłania hipoglikemii

Inobvious complications of hypoglycaemia

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Majkowska L. Inobvious complications of hypoglycaemia, Clin Diabetol 2017; 6, 4: 147–150. DOI: 10.5603/DK.2017.0025.

Należy cytować wersję pierwotną.

STRESZCZENIE

Ścisła kontrola glikemii zmniejsza ryzyko przewlekłych powikłań naczyniowych cukrzycy, zarówno u chorych na cukrzycę typu 1, jak i osób z cukrzycą typu 2, jednak istotnie zwiększa ryzyko hipoglikemii. W artykule omówiono rzadko opisywane ostre powikłania ciężkiej hipoglikemii, takie jak obrzęk płuc, zespół kardiomiopatii stresowej (zespół takotsubo) oraz zaburzenia rytmu serca, ze szczególnym uwzględnieniem bradykardii i komorowych zaburzeń rytmu związanych prawdopodobnie z wydłużeniem odstępu QT. Wszystkie wymienione powikłania mogą zagrażać życiu i prowadzić do nagłego zgonu, nawet u pacjentów zupełnie młodych. W niektórych sytuacjach mogą być przeoczone lub błędnie zinterpretowane.

Słowa kluczowe: obrzęk płuc, kardiomiopatia stresowa, zaburzenia rytmu serca, bradykardia, wydłużenie odstępu QT, hipoglikemia

ABSTRACT

Tight blood glucose control reduces long-term complications in both type 1 and type 2 diabetes, however increases the risk of hypoglycaemia. The article describes rare acute complications of severe hypoglycaemia — acute pulmonary oedema, stress cardiomyopathy (takotsubo cardiomyopathy) and cardiac arrhythmias

including bradycardia or ventricular arrhythmias related probably to QT prolongation. All mentioned acute complications can be life-threatening and lead to sudden death even in young subjects. In some situations they may be misdiagnosed or overlooked.

Key words: pulmonary oedema, stress cardiomyopathy, cardiac arrhythmias, QT prolongation, hypoglycaemia

Wstęp

Hipoglikemia jest niezwykle częstym powikłaniem leczenia cukrzycy. Oprócz typowych objawów i powikłań może prowadzić także do zaburzeń rzadko branych pod uwagę. Należą do nich obrzęk płuc, zespół kardiomiopatii stresowej oraz zaburzenia rytmu serca, ze szczególnym uwzględnieniem bradykardii i arytmii komorowych związanych prawdopodobnie z wydłużeniem odstępu QT.

Obrzęk płuc

W latach 30. i 50. ubiegłego wieku obrzęk płuc opisywano jako ciężkie i niebezpieczne powikłanie leczenia wstrząsami insulinowymi, które stosowano u osób ze schizofrenią [1, 2]. W jednej z obserwacji pochodzącej z tego okresu obrzęk płuc w przebiegu wspomnianej terapii wystąpił u 3 z 26 pacjentów, to jest u 11,5% chorych [1]. Analiza zgonów pacjentów leczonych wstrząsami insulinowymi wykazała, że obrzęk płuc był drugą, po nieodwracalnej śpiączce, przyczyną śmierci pacjentów. Powikłanie odnotowano w przypadku 7 spośród 44 zgonów, czyli u 15,9%, przy czym większość stanowiły osoby młode [2].

Obecnie obrzęk płuc jest zupełnie zapomnianym powikłaniem ciężkiej hipoglikemii i wydaje się, że

Adres do korespondencji:
prof. dr hab. n. med. Liliana Majkowska
Klinika Diabetologii i Chorób Wewnętrznych
Pomorski Uniwersytet Medyczny
ul. Siedlecka 2, 72-010 Police
Tel.: +48 91 425 38 58
e-mail: majkaend@pum.edu.pl
Nadesłano: 07.10.2017

Przyjęto do druku: 08.10.2017

u osób chorych na cukrzycę nie jest brany pod uwagę jako skutek leczenia hipoglikemizującego. W dostępnym piśmiennictwie można znaleźć pojedyncze opisy przypadków obrzęku płuc w przebiegu hipoglikemii polekowej. Jedne z pierwszych opisów dotyczyły 40-letniego chorego leczonego insuliną oraz 42-letniego chorego leczonego insuliną i po nadużyciu alkoholu [3, 4]. Kolejne obejmowały chorych z cukrzycą typu 1 — młodą 19-letnią kobietę z zaburzeniami świadomości w przebiegu ciężkiej hipoglikemii po insulinie i wysiłku, 16-letnią dziewczynę ze śpiączką hipoglikemiczną, która prawdopodobnie podała sobie dużą dawkę insuliny w celach samobójczych, oraz młodego 23-letniego pacjenta z utratą przytomności po insulinie [5–7]. U wszystkich osób w trakcie obserwacji szpitalnej mimo wyrównania glikemii pojawiły się kliniczne i radiologiczne cechy obrzęku płuc. Ponieważ były to osoby młode, bez obciążeń kardiologicznych, autorzy publikacji sugerowali neurogenne tło obrzęku płuc, przypisywane nadmiarowi katecholamin uwalnianych w trakcie hipoglikemii. W żadnym z opisanych przypadków nie wykonano badań obrazowych serca. Gwałtowny wyrzut katecholamin indukowany hipoglikemią miałby prowadzić do zwężenia naczyń płucnych, agregacji płytek krwi, tworzenia mikrozatorów, a w konsekwencji do gwałtownego wzrostu ciśnienia w krążeniu płucnym i obrzęku płuc [8]. Przyjmuje się, że hiperinsulinemia i hipoglikemia mogą uczestniczyć w powstawaniu przesięków bezpośrednio, powodując zwiększenie przepuszczalności ścian naczyńiowych [9, 10].

Neurogenne tło obrzęku płuc sugerowano także u 49-letniego pacjenta z nieustalonym wywiadem chorobowym, po nadużyciu alkoholu i urazie głowy, bez istotnych świeżych zmian w badaniu tomografii komputerowej mózgowia [11]. Początkowo podejrzewano, że jest to typowy obrzęk neurogeny związany z urazem głowy. W chwili wystąpienia obrzęku płuc obserwowano jednak jatrogenną hipoglikemię — 19 mg/dl. Była ona spowodowana krótkodziałającą insuliną podaną podskórnie z powodu wcześniejszej hiperglikemii 388 mg/dl o niejasnej etiologii. W EKG obserwowano pojawienie się ujemnych załamków T w odprowadzeniach przedsercowych, które utrzymywały się przez kilka kolejnych dni. W badaniu ultrasonograficznym serca wykazano zmniejszoną frakcję wyrzutową — 55%, bez zmian strukturalnych w obrębie serca.

Nieco inne światło na potencjalną przyczynę obrzęku płuc w przebiegu hipoglikemii rzuca opis przypadku z 2013 roku [12]. Ciężka hipoglikemia — 18 mg/dl — i utrata przytomności wystąpiły u 78-letniego mężczyzny z cukrzycą typu 2, po zażyciu niezidentyfikowanych leków hipoglikemizujących. Mimo wyprowa-

dzenia chorego z hipoglikemii doszło do obrzęku płuc oraz zmian w EKG pod postacią uniesienia odcinka ST w odprowadzeniach V2–V3, które sugerowały zawał serca z uniesieniem odcinka ST (STEMI, *ST-elevation myocardial infarction*). Wykonana w trybie pilnym koronarografia nie wykazała przewężeń w tętnicach wieńcowych. Badanie ultrasonograficzne oraz wentrykulografia wykazały zmiany charakterystyczne dla kardiomiopatii stresowej.

Kardiomiopatia stresowa (zespół złamanego serca, zespół takotsubo)

Hipoglikemia może prowadzić do dysfunkcji mięśnia lewej komory obejmującej głównie okolicę koniuszka serca, podobnie jak to się zdarza w przypadku kardiomiopatii stresowej spowodowanej dużym stresem mimo nieobecności zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych. Dysfunkcji mięśnia w okolicy koniuszka serca towarzyszy zwykle hiperkineza ścian podstawy serca. Ze względu na obraz lewej komory w wentrykulografii zespół zaburzeń określany jest jako zespół balotującego koniuszka lub zespół takotsubo (nazwa japońskiego naczynia pułapki z przewężonym światłem służącego do łapania ośmiornic), opisany po raz pierwszy przez Satoh i wsp. [13]. Klinicznie może manifestować się omdleniem, wstrząsem kardiogenym, obrzękiem płuc, bólem zamostkowym, kołataniem serca. W EKG można zaobserwować uniesienie odcinka ST, odwrócenie załamka T, pojawienie się nieprawidłowego załamka Q, a więc zmiany sugerujące ostry zawał serca. Zmianom może towarzyszyć krótkotrwały i niewielki wzrost stężenia troponin oraz izoenzymu sercowego CK (CK-MB). Koronarografia nie wykazuje zmian w tętnicach wieńcowych, poprawa kliniczna następuje szybko. Przyjmuje się, że przyczyną opisywanych zmian może być nadmiar katecholamin, który prowadzi do „ogłuszenia” mięśnia sercowego lub skurczu naczyń wieńcowych. Opisywany zespół zaburzeń występuje głównie u kobiet w wieku pomenopauzalnym i ujawnia się pod wpływem dużego stresu.

W dostępnej literaturze można znaleźć opisy kilku przypadków zespołu takotsubo wywołanego hipoglikemią. Jeden z nich dotyczył 69-letniej kobiety bez cukrzycy, przyjętej do szpitala z powodu utraty przytomności w przebiegu hipoglikemii o niejasnej przyczynie (32 mg/dl przy przyjęciu), u której obserwowano tachykardię, rytm cwałowy i zastój nad płucami [14]. W badaniu ultrasonograficznym serca frakcja wyrzutowa wynosiła 16%, w wentrykulografii uwidoczniono obraz balotującego koniuszka typowy dla zespołu takotsubo, w koronarografii nie wykazano przewężenia tętnic wieńcowych. Istotną poprawę zaobserwowano po kilku dniach (wzrost frakcji wyrzutowej do 45%). Kardiomio-

patię takotsubo w przebiegu hipoglikemii opisano także u 17-letniej kobiety z jądłowstrętą psychiczną [15]. U chorej obserwowano utratę przytomności spowodowaną hipoglikemią (20 mg/dl). Po wyprowadzeniu z hipoglikemii chora nie zgłaszała żadnych dolegliwości. Po upływie 1 dnia, mimo braku dolegliwości, w EKG zaobserwowano tachykardię, ujemne załamki T w odprowadzeniach II, III, aVF, V3–V6, wzrost kinazy kreatynowej (CK) i CK-MB, w badaniu USG obraz serca typowy dla zespołu balotującego koniuszka, z frakcją wyrzutową 56%. W badaniu scyntygraficznym serca stwierdzono upośledzony wychwyt w okolicy koniuszka serca. Obraz USG serca znormalizował się po 10 dniach, natomiast zmiany EKG utrzymywały się jeszcze przez 4 miesiące. U kolejnych dwóch młodych kobiet z jądłowstrętą psychiczną (25 i 32 lata), opisanych w tej samej pracy, po epizodach hipoglikemii obserwowano w EKG zmiany załamka T i odcinka ST sugerujące niedokrwienie mięśnia sercowego, z równoczesnym nieznacznym wzrostem CK-MB. W badaniu USG i scyntygraficznym nie stwierdzano odchyłęń, jednak zostały one wykonane po dość długim czasie od epizodu hipoglikemii (w jednym przypadku po 4 i 9 dniach, w drugim — po miesiącu). Autorzy doniesienia sugerują możliwość nietypowego zespołu kardiomiopatii takotsubo lub niewidoczne zmiany charakterystyczne dla tego zespołu ze względu na zbyt późne wykonanie badań [15].

Zaledwie w jednym przypadku obecność zespołu takotsubo opisano w przebiegu hipoglikemii u osoby chorej na cukrzycę [12]. Doniesienie dotyczy wspomnianego wcześniej 78-letniego mężczyzny z cukrzycą typu 2, z obrzękiem płuc, zmianami STEMI w EKG i bez zmian w naczyniach wieńcowych. Obraz lewej komory w USG i wentrikulografia były charakterystyczne dla zespołu balotującego koniuszka. W badaniu ultrasonograficznym wykonanym po kilku dniach wykazano poprawę obrazu lewej komory, frakcja wyrzutowa wynosiła 77%. W opisanym przypadku dysfunkcja lewej komory charakterystyczna dla zespołu takotsubo doprowadziła do obrzęku płuc.

Nie można wykluczyć, że obrzęk płuc spowodowany hipoglikemią może powstawać w takim właśnie mechanizmie. Można także przypuszczać, że niektóre przypadki bezbólowego zawału serca obserwowane w przebiegu hipoglikemii, rozpoznawane na podstawie zmian EKG i wzrostu enzymów sercowych, ale bez potwierdzenia koronarograficznego, mogą być zespołem takutsubo [16].

Zaburzenia rytmu serca

Postęp technologii polegający na równoległym stosowaniu ciągłego monitorowania glikemii (CGM, *continuous glucose monitoring*) i ciągłego zapisu EKG

metodą holterowską pozwolił na zidentyfikowanie bardzo wielu zaburzeń rytmu serca związanych z hipoglikemią, także wówczas, gdy chorzy nie odczuwają żadnych objawów hipoglikemii [17–20].

W niedawno opublikowanej pracy dotyczącej młodych chorych z cukrzycą typu 1 zapis CGM ujawnił, że hipoglikemie obejmowały około 6,6% czasu rejestracji, przy czym średni czas trwania hipoglikemii w nocy wynosił około 60 min, zaś w ciągu dnia około 44 min [17]. Hipoglikemie odnotowywano jako objawowe jedynie w 24% przypadków w nocy i w 51% w dzień. Jeśli chodzi o zaburzenia rytmu serca, najczęstszym była bradykardia, której ryzyko wzrastało w czasie hipoglikemii nocnej ponad 6-krotnie, podczas gdy w dzień zmian takich nie obserwowano. Inne zmiany w EKG obejmowały wydłużenie odstępu QT i spłaszczenie załamka T. Wydłużenie QT i bradykardię w przebiegu hipoglikemii stwierdzali także inni autorzy [18]. W czasie nocnych hipoglikemii u chorych z cukrzycą typu 1 w wieku 20–50 lat obserwowano istotne wydłużenie odstępu QT, bradykardię poniżej 40/min i komorowe zaburzenia rytmu. Należy podkreślić, że hipoglikemie nocne w tej grupie chorych były częste, stanowiły około 26% wszystkich zapisów, zaś glikemia w większości przypadków była mniejsza niż 40 mg/dl (2,2 mmol/l) [18]. Ponieważ wiadomo, iż wydłużenie odstępu QT może indukować komorowe zaburzenia rytmu (*torsades de pointes*), autorzy doniesienia sugerowali bezpośredni związek obserwowanych zaburzeń rytmu serca z zespołem nagłej śmierci łóżkowej („*dead in bed*” syndrome).

Przyjmuje się, że zaburzenia rytmu serca związane z hipoglikemią są wynikiem znacznego wyrzutu katecholamin, które wpływają na procesy repolaryzacji bezpośrednio oraz pośrednio, poprzez obniżenie stężenia jonów potasowych w płynie zewnątrzkomórkowym [19]. Wydaje się, że u chorych z cukrzycą typu 1 obecność neuropatii autonomicznej nie ma związku z wydłużeniem odstępu QT w przebiegu hipoglikemii. Zjawisko to występuje bowiem zarówno u osób z neuropatią autonomiczną, jak i u osób bez neuropatii [19]. Wydłużenie odstępu QT indukowane hipoglikemią można wywołać także u osób bez cukrzycy [20]. Obserwowanemu zjawisku towarzyszył ponad 10-krotny wzrost stężenia katecholamin oraz przejściowa hipokaliemia.

Zaburzenia obejmujące wydłużenie odstępu QT i komorowe zaburzenia rytmu w przebiegu hipoglikemii opisywane są także u chorych na cukrzycę typu 2 [21, 22]. Problem dotyczy nie tylko chorych leczonych insuliną, ale także pochodnymi sulfonilomocznika [22, 23]. Zaburzenia rytmu w przebiegu hipoglikemii wydają się szczególnie niebezpieczne dla osób obciążonych ryzykiem sercowo-naczyniowym, u których wzrost stężenia katecholamin może potęgować zapotrzebo-

wanie na tlen i niedokrwienie. Komorowe zaburzenia rytmu w przebiegu hipoglikemii u chorych z cukrzycą typu 2 i chorobą układu sercowo-naczyniowego mogą występować ponad 30 razy częściej niż u chorych bez hipoglikemii [22]. Niezwykle istotny jest przy tym fakt, że w cytowanym badaniu jedynie 39% chorych zauważało objawy hipoglikemii w dzień, a jeszcze mniej, bo 11%, odnotowywało epizod hipoglikemii nocnej. W innym badaniu wykazano, że u chorych z cukrzycą typu 2 i obecnym schorzeniem układu sercowo-naczyniowego hipoglikemia nocna zwiększa ryzyko bradykardii ponad 8-krotnie, ryzyko pobudzeń komorowych 3-krotnie, zaburzeń nadkomorowych prawie 4-krotnie [24]. W ciągu dnia hipoglikemia zwiększa ryzyko pobudzeń komorowych o około 1/3, natomiast nie obserwowano bradykardii ani zwiększonej częstości pobudzeń nadkomorowych. Szczególny wpływ hipoglikemii nocnej tłumaczony jest zwiększonym napięciem układu przywspółczulnego i mniejszą niż w dzień aktywacją układu współczulnego [25].

Podsumowanie

Powikłania hipoglikemii opisane powyżej u wielu chorych na cukrzycę mogą zagrażać życiu i prowadzić do nagłych zgonów, nawet u osób młodych. Rzadko jednak brane są pod uwagę i mogą być mylone z innymi schorzeniami.

PIŚMIENNICTWO

- Nielsen JM, Ingham S, Hagen KV. Pulmonary edema and embolism as complication of insulin shock in treatment of schizophrenia. *JAMA*. 1938; 111(27): 2455–2458, doi: [10.1001/jama.1938.02790530009004](#).
- MacLay WS. Death due to treatment. *Proc R Soc Med*. 1953; 46(1): 13–20, indexed in Pubmed: [13027286](#).
- Weber FP, Blum K. Acute pulmonary oedema with hypoglycemic coma: an example of acute pulmonary oedema of nervous origin. *J Neurol Psychiatry*. 1942; 5(1–2): 37–39, doi: [10.1136/jnnp.5.1.2.37](#), indexed in Pubmed: [21611401](#).
- Baruh S, Sherman L. Hypoglycemia, a cause of pulmonary edema. Progressive, fatal pulmonary edema complicating hypoglycemia induced by alcohol and insulin. *J Natl Med Assoc*. 1975; 67(3): 200–204, indexed in Pubmed: [1142455](#).
- Ortega E, Wagner A, Caixàs A, et al. Hypoglycemia and pulmonary edema: a forgotten association. *Diabetes Care*. 2000; 23(7): 1023–1024, doi: [10.2337/diacare.23.7.1023](#), indexed in Pubmed: [10895861](#).
- Uchida D, Ohigashi S, Hikita S, et al. Acute pulmonary edema caused by hypoglycemia due to insulin overdose. *Intern Med*. 2004; 43(11): 1056–1059, doi: [10.2169/internalmedicine.43.1056](#), indexed in Pubmed: [15609702](#).
- Mishriki YY. Hypoglycemia-induced neurogenic-type pulmonary edema: an underrecognized association. *Endocr Pract*. 2004; 10(5): 429–431, doi: [10.4158/EP.10.5.429](#), indexed in Pubmed: [15760791](#).
- Arem R, Zoghbi W. Insulin overdose in eight patients: insulin pharmacokinetics and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 1985; 64(5): 323–332, doi: [10.1097/00005792-198509000-00004](#), indexed in Pubmed: [3897766](#).
- Evans DJ, Pritchard-Jones K, Trotman-Dickenson B. Insulin oedema. *Postgrad Med J*. 1986; 62(729): 665–668, doi: [10.1136/pgmj.62.729.665](#), indexed in Pubmed: [3529068](#).
- Hilsted J, Frandsen H, Christensen NJ, et al. Plasma volume changes during hypoglycaemia: the effect of autonomic blockade. *Eur J Clin Invest*. 1991; 21(1): 22–26, doi: [10.1111/j.1365-2362.1991.tb01353.x](#), indexed in Pubmed: [1907551](#).
- Margulescu AD, Sisu RC, Cinteza M, et al. Noncardiogenic acute pulmonary edema due to severe hypoglycemia—an old but ignored cause. *Am J Emerg Med*. 2008; 26(7): 839.e3–839.e6, doi: [10.1016/j.ajem.2008.01.037](#), indexed in Pubmed: [18774061](#).
- Yu SH, Su HM, Lin TH, et al. Acute cardiogenic pulmonary edema induced by severe hypoglycemia—a rare case report. *Int J Cardiol*. 2013; 168(3): e94–e95, doi: [10.1016/j.ijcard.2013.07.122](#), indexed in Pubmed: [23920060](#).
- Satoh H, Tateishi H, Uhida T. Takotsubo-type cardiomyopathy due to multivessel spasm. In: Kodoma K, Haze K, Hon M. ed. *Clinical aspects of myocardial injury: from ischemia to heart failure*. Kagakuhyouronsya Co, Tokyo 1990: 56–64.
- Ansari MJ, Prasad A, Pellikka PA, et al. Takotsubo cardiomyopathy caused by hypoglycemia: A unique association with coronary arterial calcification. *Int J Cardiol*. 2011; 147(2): e21–e23, doi: [10.1016/j.ijcard.2009.01.016](#), indexed in Pubmed: [19233494](#).
- Ohwada R, Hotta M, Kimura H, et al. Ampulla cardiomyopathy after hypoglycemia in three young female patients with anorexia nervosa. *Intern Med*. 2005; 44(3): 228–233, doi: [10.2169/internalmedicine.44.228](#), indexed in Pubmed: [15805712](#).
- Mahajan VV, Dogra V, Pargal I, et al. Silent myocardial infarction during hypoglycemic coma. *Indian J Endocrinol Metab*. 2012; 16(1): 139–140, doi: [10.4103/2230-8210.91210](#), indexed in Pubmed: [22276266](#).
- Novodvorsky P, Bernjak A, Chow E, et al. Diurnal Differences in Risk of Cardiac Arrhythmias During Spontaneous Hypoglycemia in Young People With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2017; 40(5): 655–662, doi: [10.2337/dc16-2177](#), indexed in Pubmed: [28213374](#).
- 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, doi: [10.1007/s00125-008-1177-7](#), indexed in Pubmed: [18972096](#).
- Heller SR. Abnormalities of the electrocardiogram during hypoglycaemia: the cause of the dead in bed syndrome? *Int J Clin Pract Suppl*. 2002(129): 27–32, indexed in Pubmed: [12166602](#).
- Kacheva S, Karges B, Göller K, et al. QT prolongation caused by insulin-induced hypoglycaemia - An interventional study in 119 individuals. *Diabetes Res Clin Pract*. 2017; 123: 165–172, doi: [10.1016/j.diabres.2016.11.021](#), indexed in Pubmed: [28024277](#).
- Cha SAH, Yun JS, Lim TS, et al. Baseline-Corrected QT (QTc) Interval Is Associated with Prolongation of QTc during Severe Hypoglycemia in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes Metab J*. 2016; 40(6): 463–472, doi: [10.4093/dmj.2016.40.6.463](#), indexed in Pubmed: [27766792](#).
- 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, doi: [10.1007/s00592-015-0727-y](#), indexed in Pubmed: [25749806](#).
- Middleton TL, Wong J, Molyneaux L, et al. Cardiac Effects of Sulfonylurea-Related Hypoglycemia. *Diabetes Care*. 2017; 40(5): 663–670, doi: [10.2337/dc16-1972](#), indexed in Pubmed: [28223296](#).
- Chow E, Bernjak A, Williams S, et al. Risk of cardiac arrhythmias during hypoglycemia in patients with type 2 diabetes and cardiovascular risk. *Diabetes*. 2014; 63(5): 1738–1747, doi: [10.2337/db13-0468](#), indexed in Pubmed: [24757202](#).
- Clark AL, Best CJ, Fisher SJ. Even silent hypoglycemia induces cardiac arrhythmias. *Diabetes*. 2014; 63(5): 1457–1459, doi: [10.2337/db14-0108](#), indexed in Pubmed: [24757198](#).