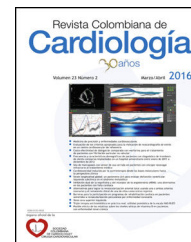




SOCIEDAD
COLOMBIANA
DE CARDIOLOGÍA Y
CIRUGÍA CARDIOVASCULAR

Revista Colombiana de Cardiología

www.elsevier.es/revcolcar



CARDIOLOGÍA DEL ADULTO – REVISIÓN DE TEMAS

Impacto cardiovascular de la hipoglicemia



Marco Antonio de León Espitia ^{a,b}

^a Fundación Cardioinfantil-Instituto de Cardiología, Bogotá, Colombia

^b Universidad del Rosario, Bogotá, Colombia

Recibido el 9 de noviembre de 2016; aceptado el 23 de diciembre de 2016

Disponible en Internet el 15 de mayo de 2017

PALABRAS CLAVE

Glucosa;
Miocardio;
Arritmias;
Vascular

Resumen La hipoglicemia aguda y crónica, inducida por insulina u otros antidiabéticos orales, en un contexto terapéutico, constituye un factor de riesgo cardiovascular, generador de disfunción endotelial y aterogénesis a través de mecanismos proinflamatorios, tanto o más relevante que la hiperglicemia, con el agravante de inducir muerte súbita arritmogénica e isquémica.

Conclusión: La hipoglicemia constituye una amenaza real para el miocardio, no solo por sus efectos proarrítmicos inmediatos, que pueden relacionarse con síndrome de muerte súbita, sino también por los efectos proinflamatorios y aterogénicos que constituyen un factor de riesgo importante para el desarrollo de enfermedad cardiovascular. Por tanto, es deseable, y clínicamente pertinente, evitar los episodios de hipoglicemia de cualquier intensidad y duración en todo tipo de paciente diabético, en especial en aquellos que presenten un sustrato miocárdico patológico que confiera incremento del riesgo de muerte súbita: función sistólica comprometida, arritmias ventriculares, fibrilación atrial, enfermedad coronaria, miocardiopatía hipertrófica, genotipo arritmogénico y antecedentes de reanimación.

© 2017 Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Glucose;
Myocardium;
Arrhythmias;
Vascular

Cardiac impact of hypoglycaemia

Abstract Acute or chronic hypoglycaemia, induced by insulin or other oral antidiabetic drugs in a therapeutic context, constitutes a cardiovascular risk factor. It leads to endothelial dysfunction and atherogenesis through pro-inflammatory mechanisms, as much as or more important than hyperglycaemia, with the aggravating factor of inducing arrhythmogenic and ischaemic sudden death.

Correos electrónicos: marcodeleonespitia@gmail.com, marco.de.leon@hotmail.com

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rccar.2016.12.002>

0120-5633/© 2017 Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Conclusion: Hypoglycaemia is a real threat for the myocardium, not only due to its immediate pro-arrhythmic effects, that may be associated with sudden death syndrome, but also due to the pro-inflammatory and atherogenic effects. These are all significant risk factors for the development of cardiovascular disease, making it desirable, and clinically relevant to prevent hypoglycaemic episodes of any intensity and duration in any type of diabetic patient. This is particularly important in those that have a pathological myocardial substrate that can lead to an increase in the risk of sudden death: compromised systole function, ventricular arrhythmias, atrial fibrillation, coronary disease, hypertrophic cardiomyopathy, arrhythmogenic genotype, and a history of resuscitation.

© 2017 Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

En 2016 había alrededor de 26 millones de diabéticos en latinoamérica¹, de los cuales se estima que entre el 10 y el 30% del tipo 1, experimentarán por lo menos un episodio de hipoglicemia severa al año; tasas similares se presentan en los tipos 2 tratados con sulfonilureas e insulina². Existe la tendencia, muy arraigada entre los clínicos, a considerar la hipoglicemia, en sujetos sanos o diabéticos, como una situación aguda, de carácter transitorio y sin mayores implicaciones cardiovasculares a largo plazo. Sin embargo, la evidencia científica apunta en sentido contrario, encontrando cada vez más argumentos para considerarla como un factor de riesgo cardiovascular, generador de disfunción endotelial y aterosclerosis, de igual importancia que la hiperglicemia, con el agravante de ser también causa de muerte súbita cardíaca: arrítmica no isquémica e isquémica. Las fluctuaciones crónicas de la glicemia y los descensos abruptos constituyen noxas independientes que deterioran la función endotelial, con impacto a corto y largo plazo como factor de riesgo cardiovascular. La hipoglicemia aguda provoca profundos cambios fisiopatológicos que afectan el sistema cardiovascular y varios parámetros hematológicos, principalmente como consecuencia de la activación simpático-adrenal y la liberación de hormonas contrarreguladoras.

Relevancia miocárdica de la hipoglicemia y mortalidad relacionada

En el estudio ADVANCE³ se documentó cómo una estrategia de control intensivo de la glucosa con glicazida y otras drogas requeridas, cuyo objetivo era llevar la hemoglobina glicosilada (HbA1c) a niveles de 6,5% o menores, en pacientes diabéticos tipo 2 mayores de 30 años de edad, aumentó los índices de hipoglicemia y la mortalidad por todas las causas, así como las hospitalizaciones debidas a hipoglicemia severa, sin lograr reducir los eventos macrovasculares mayores. Un metaanálisis de regresión⁴ permitió documentar tres factores predictores de mortalidad cardiovascular significativos en el grupo de tratamiento intensivo: Incidencia de hipoglicemia severa, índice de masa corporal basal y

duración de la diabetes. Resultados similares se encontraron en el estudio ACCORD⁵ en el cual incrementó la mortalidad por todas las causas y la mortalidad por causa cardiovascular entre 20 y 30% en promedio, al intentar acercar la HbA1c a 6,0% como objetivo terapéutico, destacándose mayor número porcentual de desenlaces fatales relacionados con infarto de miocardio e insuficiencia cardíaca, requiriendo suspender el estudio a los pacientes aleatorizados al grupo de control glucémico intensivo. Todos estos eventos se relacionaron con hipoglicemia severa que precisó asistencia médica y se presentó en forma estadísticamente significativa ($p < 0,001$)⁶. Los episodios aislados de hipoglicemia severa y la hipoglicemia recurrente se han asociado con alteración de la función cognitiva, focalización transitoria, convulsiones y coma⁷; de igual manera, en el escenario cardiovascular se han relacionado con infarto de miocardio y muerte súbita arrítmica no coronaria⁸.

Datos de estudios fisiológicos muestran que la hipoglicemia severa o los episodios repetidos de hipoglicemia leve, podrían llevar a muerte súbita arrítmica, infarto de miocardio, o evento cerebrovascular isquémico, predominantemente en pacientes con enfermedad macrovascular preexistente⁹. En este sentido, entre las arritmias supra-ventriculares, la fibrilación atrial transitoria es la más reportada, siendo también importante la presencia de bradicardia durante los episodios de hipoglicemia severa tanto en pacientes diabéticos como no diabéticos¹⁰. En un estudio de hipoglicemia inducida, en 6 pacientes con diabetes tipo 2, sin enfermedad cardíaca, uno desarrolló bradiarritmia severa y otro latidos ventriculares prematuros frecuentes¹¹, y aunque los reportes de arritmias ventriculares asociados con hipoglicemia son raros, dichos eventos pueden ser fatales si no se corrigen.

Aspectos fisiopatológicos

La hipoglicemia puede ejercer un efecto proarrítmico a través de varios mecanismos, generalmente relacionados con el efecto directo del bajo nivel sérico de glucosa en los canales iónicos. La hipokalemia y la liberación de catecolaminas prolongan la repolarización cardíaca incrementando el riesgo de postdespolarizaciones tempranas y

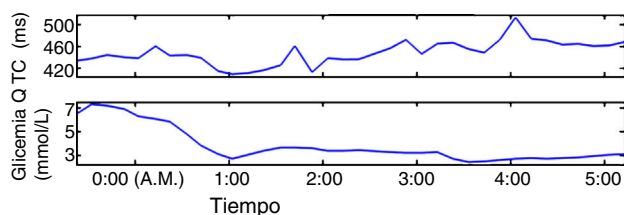


Figura 1 Profundidad y duración de la hipoglicemia con el grado de prolongación del intervalo QT.

en consecuencia arritmias ventriculares¹². También se ha documentado que la hipoglicemia experimental prolonga el intervalo QT en individuos con diabetes tipo 1 y tipo 2¹³, exhibiendo un comportamiento directamente proporcional entre la profundidad y duración de la hipoglicemia con el grado de prolongación del intervalo QT (fig. 1).

El mecanismo arritmogénico de la hipoglicemia, además de los cambios observados en la repolarización como prolongación del QT y aplanamiento de la onda T, probablemente también está relacionado con el aumento exponencial de la concentración de adrenalina plasmática durante el evento hipoglicémico, como se documenta en la publicación de Marqués¹⁴ (tabla 1). Los cambios electrocardiográficos atribuidos a la adrenalina se han relacionado con la caída del potasio sérico mediada por estimulación directa de la bomba de Na/K ATPasa¹⁵. En el contexto de cualquier episodio de hipoglicemia, sin importar su duración o grado de severidad, suceden una serie de cambios hematológicos y alteraciones inflamatorias entre las cuales se destacan: vasoconstricción, incremento de la viscosidad sanguínea, aumento de la producción y liberación de endotelina, incremento de la producción y activación del factor VIII, factor de von Willebrand, activación plaquetaria, activación de neutrófilos y aumento de la proteína C reactiva plasmática¹⁶. De otra parte, la hipoglicemia incrementa los niveles de aldosterona en proporción directa a su severidad. Este incremento es atribuible a la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, así como al incremento en la ACTH¹⁷.

De otra parte, se ha demostrado que la repolarización cardíaca prolongada producida por hipoglicemia es consecuencia de la estimulación simpática adrenal, que actúa directamente sobre el miocardio y a través de la disminución en el potasio sérico. De igual forma, se ha comprobado que los betabloqueadores (BB) cardiosselectivos pueden prevenir esos efectos en sujetos normales, pudiendo tener también un rol terapéutico en pacientes diabéticos¹⁸.

La hipoglicemia nocturna es un fenómeno bastante frecuente en pacientes diabéticos bajo tratamiento

farmacológico. En escenarios de la vida real se han documentado ectopias ventriculares y depresión del segmento ST, relacionados con el síndrome de muerte en cama¹⁹. En el caso específico de los diabéticos tipo 1, la hipoglicemia provoca profundos cambios en la repolarización, expresados principalmente en atenuación de la amplitud de la onda T, disminución de la altura y ancho del asa de la onda T y decremento del coseno angular de R a T²⁰. Aunque no hay consenso en la relevancia clínica de estos cambios de repolarización, en relación con desenlaces como mortalidad, si es destacable que podrían incrementar el riesgo de arritmias cardíacas, documentadas durante episodios de hipoglicemia, entre otras: bradicardia sinusal extrema con progreso a asistolia, fibrilación atrial y taquicardia ventricular²¹⁻²³. Existen casos reportados que asocian eventos de hipoglicemia aguda con angina y síndromes coronarios agudos tipo infarto agudo de miocardio con cambios electrocardiográficos típicos y elevación de biomarcadores²². En este sentido, es posible que la interacción entre anomalías de la repolarización inducidas por hipoglicemia y neuropatía autonómica, contribuya a la muerte súbita en individuos diabéticos²³.

Hipoglicemia como factor proinflamatorio y de disfunción endotelial

En una revisión sistemática de la literatura, con un total de 93 estudios incluidos, todos de diseño prospectivo y con muestra superior a 5 mil pacientes, se encontró impacto importante de la hipoglicemia en la función y mortalidad cardiovascular, sobre todo relacionada con el control intensivo de la glicemia, cuando se asumió este como objetivo terapéutico a ultranza²⁴. Se documentaron además los cambios inflamatorios y proaterogénicos que se asocian a la hipoglicemia los cuales se relacionan en la tabla 2.

Sin embargo, la evidencia apunta no solo a los diabéticos tipo 2; también se ha demostrado incremento del estrés oxidativo y alteración de la función endotelial en diabéticos tipo 1 y en sujetos sanos, al ser sometidos a fluctuaciones glicémicas, lo que indica la importancia de la variabilidad glicémica, como factor deletéreo, en el contexto cardiovascular, y a su vez sugiere que en la práctica clínica, desde todo punto de vista se prefiere una corrección gradual de la glicemia, en pacientes con hipoglicemia, que la corrección rápida de este fenómeno²⁵. En este sentido, merecen especial consideración los efectos de la hipoglicemia sobre la concentración de potasio sérico. Se ha demostrado que durante la hipoglicemia inducida por insulina hay una disminución

Tabla 1 Promedio de concentraciones de adrenalina plasmática basal, a los 0, 60 y 120 minutos de euglicemia e hipoglicemia. $P < 0,001$ ¹⁴

| | Euglicemia | | | | Hipoglicemia | | | |
|-------|-----------------|-------------------|------------------|------------------|------------------|--------------------|---------------------|---------------------|
| | Basal | 0 min | 60 min | 120 min | Basal | 0 min | 60 min | 120 min |
| DMID | 130 (60-520) | 160 (80-550) | 140 (80-670) | 140 (80-570) | 160 (80-280) | 430 (90-1840) | 2270 (710-4300) | 1360 (580-3730) |
| DMNID | 180 (90-360) | 270 (170-1120) | 170 (90-2430) | 190 (80-2130) | 190 (130-790) | 1010 (260-3690) | 2340 (1820-5780) | 2540 (1250-5020) |

Tabla 2 Efectos mediados por hipoglicemia que contribuyen a la disfunción cardiovascular

| Factor de riesgo | Efecto asociado a la hipoglicemia que contribuye al factor de riesgo |
|---------------------------------|---|
| Tendencia trombótica | Incremento de agregación monocito-plaqueta Incremento de niveles de selectina-P soluble Aumento del inhibidor-1 de activador del plasminógeno Disminución del tiempo parcial de tromboplastina Aumento de fibrinógeno y factor VIII |
| Repolarización cardíaca anormal | Incremento de catecolaminas e hipopotasemia |
| Inflamación | Aumento del intervalo y dispersión del QT Incremento de la expresión de CD40L en monocitos Incremento del CD40L soluble en suero Incremento de IL-6, IL-8, TNF-alfa y IL1B Incremento en ICAM, VCAM, E-selectina |
| Aterosclerosis | Aumento de biomarcadores de inflamación Aumento de disfunción endotelial Aumento del estrés oxidativo Incremento de aldosterona Incremento de ICAM, VCAM y E-selectina |

dosis-dependiente de la concentración de potasio sérico, la cual se explica en primera instancia por la migración de potasio hacia el interior de la célula, inducida por la insulina; sin embargo, después de la aplicación de un bolo de insulina (0,1 U/kg), el potasio sérico continúa decreciendo a pesar de la normalización progresiva de la glucosa. Esta observación sugiere la presencia de diferentes mecanismos para la disminución del potasio sérico, durante la fase temprana y tardía de la hipoglicemia inducida por insulina, a sabiendas de que la hipoglicemia moderada es esencialmente compensada por glucagón, mientras que en la severa se induce la secreción adicional de epinefrina como factor compensador, hecho que conlleva mayor migración intracelular y por tanto mayor disminución de las concentraciones séricas de potasio, en cantidad absoluta y tiempo de permanencia en hipokalemia²⁶.

La hipoglicemia inducida por insulina también afecta los indicadores de inflamación; en individuos no diabéticos después de un episodio de hipoglicemia hay activación plaquetaria e incremento en la agregación monocito-plaqueta y en la P-selectina, al igual que de la expresión de CD40. Tanto los ligandos solubles de CD40, como la PCR de alta sensibilidad, el factor de von Willebrand (vWF) y el inhibidor del activador tisular del plasminógeno (tPA inh)

incrementaron de manera significativa ante hipoglicemia; no obstante, estos tienden a corregirse en la normoglicemia, fenómeno que indica una posible disfunción endotelial inducida durante el episodio hipoglicémico²⁷. Existe amplia evidencia de que la hipoglicemia aguda puede provocar sobrerregulación y liberación de sustancias vasoactivas en adultos, con y sin diabetes tipo 1, lo cual podría ser un mecanismo que explique el daño vascular inducido por hipoglicemia.

Factores de riesgo para hipoglicemia

Se han descrito los factores de riesgo para hipoglicemia, así como los medicamentos que más la inducen, en cuyo caso son las sulfonilureas como glibenclamida y glicazida, los antidiabéticos orales con más altos índices de hipoglicemia²⁸. Entre las condiciones que más se relacionan con el desarrollo de hipoglicemia tanto en diabéticos como en no diabéticos, se destacan: edad avanzada, residencia en hogares geriátricos, desnutrición, disfunción gastrointestinal, consumo inadecuado de alimentos, monitorización inadecuada de la glicemia, educación inadecuada del paciente, inicio de terapia con antidiabéticos orales, comorbilidad cardiovascular y ataque cerebrovascular previo, polimedicación, ejercicio y actividad física incrementada (tabla 3).

Tabla 3 Factores de riesgo para hipoglicemia en pacientes con diabetes tipo 2

| Factor de riesgo | Referencia |
|---|--|
| Edad avanzada | Shorr et al., 1997; Ben-Ami et al., 1999; Holstein et al., 2001 |
| Desnutrición, disfunción gastrointestinal, consumo inadecuado de alimentos. | Mooradian et al. 1990; Van Staa et al., 1997; Stahl and Berger, 1999 |
| Residencia en hogares geriátricos | Holstein et al., 2001 |
| Monitorización inadecuada de la glucemia | Morley, 1998; Holstein et al., 2001 |
| Educación inadecuada del paciente | Holstein et al., 2001 |
| Inicio de terapia con antidiabéticos orales | Van Staa et al., 1997 |
| Comorbilidad cardiovascular y ataque cerebrovascular previo | Asplund et al., 1983; Holstein et al., 2001 |
| Polimedicación | Shorr et al., 1997; Holstein et al., 2001 |
| Ejercicio y actividad física incrementada | Krammer et al., 1987; Stahl and Berger, 1999 |

Hipoglicemia como factor de riesgo cardiovascular

En el metaanálisis de Mitsuhiro et al. se sugiere que la hipoglicemia severa se relaciona aproximadamente con el doble de riesgo de enfermedad cardiovascular, sin que dicha

asociación se deba completamente a comorbilidades o a la severidad de las mismas. Los hallazgos avalan la idea que evitar la hipoglicemia severa puede ser importante para prevenir enfermedad cardiovascular en diabéticos tipo 2²⁹. En este contexto se ha descrito también infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST, alteraciones segmentarias de la contractilidad y movilización de biomarcadores en adulto joven de 36 años, sin enfermedad coronaria establecida, tras la intoxicación aguda con insulina (1.500 U)³⁰.

Los cambios hemodinámicos que se han documentado durante la hipoglicemia, con impacto en la función miocárdica, se pueden resumir en incremento de la frecuencia cardíaca, de la presión arterial sistólica periférica, de la contractilidad miocárdica y del consumo de oxígeno miocárdico, así como de la fracción de eyección ventricular y la ampliación de la presión de pulso (PP)^{31,32}. De ahí que la hipoglicemia, sintomática o asintomática en relación con síntomas clásicos descritos, se asocia con isquemia miocárdica, expresada con o sin angina y con cambios electrocardiográficos específicos, en mayor proporción que en pacientes con hiperglicemia o normoglicemia³³, evidencia que obliga a individualizar el tratamiento antidiabético en pacientes con enfermedad coronaria establecida.

Conclusión

La hipoglicemia constituye una amenaza real para el miocardio, no solo por sus efectos proarrítmicos inmediatos, que pueden relacionarse con síndrome de muerte súbita, sino también por los efectos proinflamatorios y aterogénicos que constituyen un importante factor de riesgo para el desarrollo de enfermedad cardiovascular a más largo plazo. Por tanto, es deseable, y pertinente desde el enfoque clínico, evitar los episodios de hipoglicemia de cualquier intensidad y duración en todo tipo de pacientes diabéticos, en especial en quienes presenten un sustrato miocárdico patológico que confiera incremento del riesgo de muerte súbita: función sistólica comprometida, arritmias ventriculares, fibrilación atrial, enfermedad coronaria, miocardiopatía hipertrófica, genotipo arritmogénico y antecedentes de reanimación. La meta para el control glicémico y la hemoglobina glicosilada debe individualizarse según el riesgo y la comorbilidad miocárdica, con el fin de disminuir la mortalidad. En todo caso, para pacientes con patología coronaria, isquemia silente o manifiesta y cardiopatía dilatada con función sistólica comprometida, deben evitarse cifras de glicemia inferiores a 70 mg% y HbA1c menor a 7% como objetivo terapéutico. Las guías ALAD 2013 y ADA 2016 recomiendan mantener en pacientes ancianos, mayores de 80 años, o que cursen con comorbilidades que limiten su expectativa de vida, una hemoglobina glicosilada entre 8 y 9%. Basándose en evaluaciones y seguimiento a pacientes de hogares geriátricos a dos años, se logró establecer una disminución de la mortalidad con esos rangos más permisivos de hemoglobina glicosilada, para el grupo de pacientes descritos³⁴. Las posibilidades terapéuticas actuales ofrecen una amplia gama de antidiabéticos de nueva generación: análogos de insulina de acción prolongada, inhibidores de SGLT2 y análogos de GLP-1, todos ellos con impacto sobre la mortalidad, alto perfil de seguridad molecular y muy bajas tasas de hipoglicemia. Estos

medicamentos de nuevo orden son los llamados a reemplazar la terapia antigua y cuestionada con sulfonilureas, tiazolidinedionas e inhibidores DPP-4.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Guías ALAD sobre el diagnóstico, control y tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 con medicina basada en evidencia. Edición 2013. Rev ALAD. 2013;1-142.
2. Bruce DG, Davis WA, Casey GP. Severe hypoglycemia and cognitive impairment in older patients with diabetes: the Fremantle Diabetes Study. *Diabetologia*. 2009;52:1808-15.
3. ADVANCE intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008; 358:2560-72.
4. Mannucci E, Monami M, Lamanna C, Gori F, Marchionni N. Prevention of cardiovascular disease through glycemic control in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2009;19:604-12.
5. ACCORD study, long-term effects of intensive glucose lowering on cardiovascular outcomes. *N Engl J Med* 2011; 364:818-28.
6. ACCORD study, effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358:2545-59.
7. Warren RE, Frier BM. Hypoglycaemia and cognitive function. *Diabetes Obes Metab*. 2005;7:493-503.
8. Fisher BM, Heller SR. Mortality, cardiovascular morbidity and possible effects of hypoglycaemia on diabetic complications. En: Frier BM, Fisher M, editores. *Hypoglycaemia in Clinical Diabetes*. 2nd Chichester: John Wiley and Sons; 2007. p. 265-83.
9. Frier BM, Schernthaner G, Heller SR. Hypoglycemia and cardiovascular risks. *Diabetes Care*. 2011;34 Suppl.:S132-7.
10. Chow E, Bernjak A, Williams S, Fawdry RS, Hibbert S, Freeman J, et al. Risk of cardiac arrhythmias during hypoglycemia in patients with type 2 diabetes and cardiovascular risk. *Diabetes*. 2014;63:1738-47.
11. Lindström T, Jorfeldt L, Tegler L, Arnqvist HJ. Hypoglycaemia and cardiac arrhythmias in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med*. 1992;9:536-41.
12. Nordin C. The case for hypoglycaemia as a proarrhythmic event: basic and clinical evidence. *Diabetologia*. 2010;53:1552-61.
13. Marques JL, George E, Peacey SR, Harris ND, Macdonald IA, Cochrane T, et al. Altered ventricular repolarization during hypoglycaemia in patients with diabetes. *Diabet Med*. 1997;14:648-54.
14. Marques JLB, George E, Peacey SR, Harris ND, Macdonald IA, Cochrane T, et al. Altered ventricular repolarization during

- hypoglycaemia in patients with diabetes. *Diabetic Medicine*. 1997;14:648–54.
15. Petersen K, Schluter KJ, Kerp L. Regulation of serum potassium during insulin-induced hypoglycemia. *Diabetes*. 1982;31:615–7.
 16. Wright RJ, Frier BM. Vascular disease and diabetes: is hypoglycaemia an aggravating factor? *Diabetes Metab Res Rev*. 2008;24:353–63.
 17. Adler GK, Bonyhay I, Curren V, Waring E, Freeman R. Pathophysiology hypoglycaemia increases aldosterone in a dose-dependent fashion. *Diabet Med*. 2010;27:1250–5.
 18. Robinson R, Harris N, Ireland R, Lee S, Newman C, Heller S. Mechanisms of abnormal cardiac repolarization during insulin-induced hypoglycemia. *Diabetes*. 2003;52:1469–74.
 19. Gill GV, Woodward A, Casson IF, Weston PJ. Cardiac arrhythmia and nocturnal hypoglycaemia in type 1 diabetes—the ‘dead in bed’ syndrome revisited. *Diabetologia*. 2009;52:42–5.
 20. Koivikko ML, Karsikas M, Salmela PI. Effects of controlled hypoglycaemia on cardiac repolarisation in patients with type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2008;51:426–35.
 21. Robinson RTCE, Harris ND, Ireland RH, Macdonald IA, Heller SR. Changes in cardiac repolarization during clinical episodes of nocturnal hypoglycaemia in adults with Type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2004;47:312–5.
 22. Graveling AJ, Frier BM. Does hypoglycaemia cause cardiovascular events? *Br J Diabetes Vasc Dis*. 2010;10:5–13.
 23. Frier, Schernthaner, Heller Hypoglycemia and cardiovascular risks. *Diabetes Care*. 2011;34 Suppl 2:s132–s137.
 24. Hanefeld M, Duetting E, Bramlage P. Cardiac implications of hypoglycaemia in patients with diabetes—a systematic review. *Cardiovascular Diabetology*. 2013;12:135.
 25. Ceriello A, Novials A, Ortega E, La Sala L, Pujadas G, Testa R, et al. Evidence that hyperglycemia after recovery from hypoglycemia worsens endothelial function and increases oxidative stress and inflammation in healthy control subjects and subjects with type 1 diabetes. *Diabetes*. 2012;61:2993–7.
 26. Petersen KG, Schluter KJ, Kerp L. Regulation of serum potassium during insulin-induced hypoglycemia. *Diabetes*. 1982;31:615–7.
 27. Wright RJ, Newby DE, Stirling D, Ludlam CA, Macdonald IA, Frier BM. Effects of acute insulin-induced hypoglycemia on indices of inflammation, putative mechanism for aggravating vascular disease in diabetes. *Diabetes Care*. 2010;33:1591–7.
 28. Egberts HA. Risk of hypoglycaemia. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2003;111:405–14.
 29. Goto A, Onyebuchi AA, Goto M, Terauchi Y, Noda M. Severe hypoglycaemia and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis with bias analysis. *BMJ*. 2013;347:f4533, <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.f4533>.
 30. Yoshito K. Myocardial infarction with acute insulin poisoning: a case report. *J Vasc Disease*. 2000;8.
 31. Hilsted J, Bonde-Petersen F, Norgaard MB, Greniman M, Christensen NJ, Parving HH, et al. Haemodynamic changes in insulin-induced hypoglycaemia in normal man. *Diabetologia*. 1984;26:328–32.
 32. Laitinen T, Huopio H, Vauhkonen I, Camaro C, Hartikainen J, Laakso M, et al. Effects of euglycaemic and hypoglycaemic hyperinsulinaemia on sympathetic and parasympathetic regulation of haemodynamics in healthy subjects. *Clin Sci*. 2003;105:315–22.
 33. Souza C, Salazar H, Cheong B, Murgo J, Fonseca V. Association of hypoglycemia and cardiac ischemia. *Diabetes Care*. 2003;26:1485–9.
 34. Yau CK, Eng C, Cenzer IS, Boscardin WJ, Rice-Trumble K, Lee SJ. Glycosylated hemoglobin and functional decline in community-dwelling nursing home-eligible elderly adults with diabetes mellitus. *J Am Geriatr Soc*. 2012;60:1215–21.