

Henri Honka ja Sanna Laurila

Diabetesta sairastavan hypoglykemia ja vakavat sydänongelmat

Hypoglykemia on merkittävin ja vaarallisin insuliinihoidon haittavaikutus. Vaikka hypoglykemian esiintyminen on liitetty sydän- ja verisuonitapahtumiin ja äkkikuolemaan, syy-yhteys on edelleen epäselvä ja havaittu assosiaatio voi selittyä liitännäissairauksilla tai muilla sekoittavilla tekijöillä. Satunnaistetut, kontrolloidut tutkimukset ovat osoittaneet, että tiukka glukoositasapaino ei näytä suojelevan tyyppin 2 diabetesta sairastavia sydän- ja verisuonitapahtumien kehittymiseltä ja voi lisätä kuolleisuutta. Hypoglykemiaan liittyvien vakavien sydänongelmien osalta erityisessä vaarassa ovat iäkkäät henkilöt, pitkään diabetesta sairastaneet sekä potilaat, joilla on valtimonkovettumistauti. Näiden riskiryhmien hoidossa tavanomaista väljemmät glukoositasapainon tavoitteet mahdollistavat turvallisen insuliinihoidon. Tyyppin 2 diabetesta sairastavien hoidossa tulee suosia sydän- ja verisuonisuojaaja tarjoavien SGLT2:n estäjien ja GLP-1-reseptoriagonistien käyttöä insuliinihoidon sijasta.

Hypoglykemia rajoittaa merkittävästi insuliinihoitoista diabetesta sairastavan glukoositavoitteiden saavuttamista. Se on yleisin veren glukoosipitoisuutta pienentävän lääkehoidon komplikaatio, joka voi pitkittää sairaalahoidon tarvetta ja lisää siten kustannuksia. Hypoglykemia heikentää työ- ja ajokykyä sekä unenlaatua, minkä lisäksi toistuvaan tai vakavaan hypoglykemiaan liittyy vaikeiden neurokognitiivisten komplikaatioiden kehittymisen riski (1,2). Käytännön kliinisessä työssä hypoglykemia jaetaan lievään, merkittävään ja vakavaan plasman glukoosipitoisuuden tai oireiden perusteella (TAULUKKO 1) (3).

Hypoglykemiariski

Ensimmäiset tapausarjat tyyppin 1 diabetesta sairastaneiden potilaiden yllättävistä unen aikaisista kuolemista (niin kutsuttu dead-in-bed-oireyhtymä) julkaistiin 1990-luvun alussa (4). Potilaat olivat menneet nukkumaan hyvävointisina, joten kuolemien uskottiin johtuneen hypoglykemian provosoimista rytmihäiriöistä. Tyyppin 1 diabetesta sairastavien selittämättömän äkkikuoleman vaara on jopa kymmenker-

tainen verrattuna diabetesta sairastamattomiin (5). Lisäksi hypoglykemian esiintyminen tyyppin 2 diabetesta sairastavilla suurentaa sydän- ja verisuonitapahtumien riskin kaksinkertaiseksi ja kolminkertaistaa kuolemanvaaran (6).

Vaikka insuliinin keksimisestä lähtien on tunnistettu mahdollisuus sille, että hypoglykemia voi suoraan lisätä kuolleisuutta, on edelleen epäselvää, onko hypoglykemian ja lisääntyneen kuolleisuuden välillä kausaliiteetti vai selittyykö yhteys sekoittavilla tekijöillä (KUVA 1) (7). Liitännäissairaudet – kuten munuaisten tai maksan vajaatoiminta, syöpä, laihtuminen tai kognitiivisten toimintojen heikentyminen – voivat mahdollisesti altistaa yhtäaikaaisesti sekä hypoglykemian kehittymiselle, sydän- ja verisuonitapahtumille että ennenaikaiselle kuolemalle (7).

Nykyisin hypoglykemian riski liittyy erityisesti insuliinihoitoon. Tyyppin 1 diabetesta sairastavien insuliinihoidon turvallisuutta on voitu parantaa annostelun, uusien ”hypoglykemia-turvallisten” insuliinianalogien käytön ja glukoosipitoisuuden seurannan kehityksen myötä. Tyyppin 2 diabetesta sairastavien hoidossa uusilla, elinsuojaaja tarjoavilla diabeteslääkkeillä on

TAULUKKO 1. Hypoglykemian luokittelu (3).

Hypoglykemian vakavuus	Plasman glukoosipitoisuus	Huomioitavaa
Lievä	≤ 3,9 mmol/l	Hoitona on nopeasti imeytyvän hiilihydraatin nauttiminen tai pikainsuliinin annoksen vähentäminen ennen ateriaa
Merkittävä	< 3,0 mmol/l	Aivojen glukoosipuutteesta (neuroglukopeniasta) johtuvia oireita, kuten heikentynyt kognitio, heikentynyt näkö, ärtyneisyys, väsymys ja uneliaisuus
Vakava	Ei erityistä glukoosipitoisuusrajaa	Kognitiivinen toimintakyky heikentynyt ja hypoglykemia vaatii korjaantukseen toisen henkilön apua

turvallista pyrkiä hyvään glukoositasapainoon, osalla potilaista jopa normaalitasolle. Kyseisiä valmisteita tulee tarjota niillekin sydän- ja verisuonitauteja sairastaville, joiden HbA_{1c}-arvo on tavoitteessa (8).

Glukoositasapainon vaikutukset sydän- ja verisuonipäätapahtumiin

Suurentunut plasman glukoosipitoisuuden paastoarvo on sydän- ja verisuonitautien itsenäinen riskitekijä (9–11). Hiljattain julkaistun meta-analyysin mukaan lähes puolella sydäninfarktin vuoksi sairaalahoitoon päätyneistä henkilöistä, joilla ei ollut aikaisempaa diabetesdiagnoosia, todettiin seurannassa suurentunut plasman glukoosipitoisuuden paastoarvo tai heikentynyt glukoosinsieto (12). Näiden potilaiden riski saada uusi sydän- ja verisuonipäätapahtuma (major adverse cardiovascular event, MACE) oli lähes kaksinkertainen normoglykemisiin potilaisiin nähden (12).

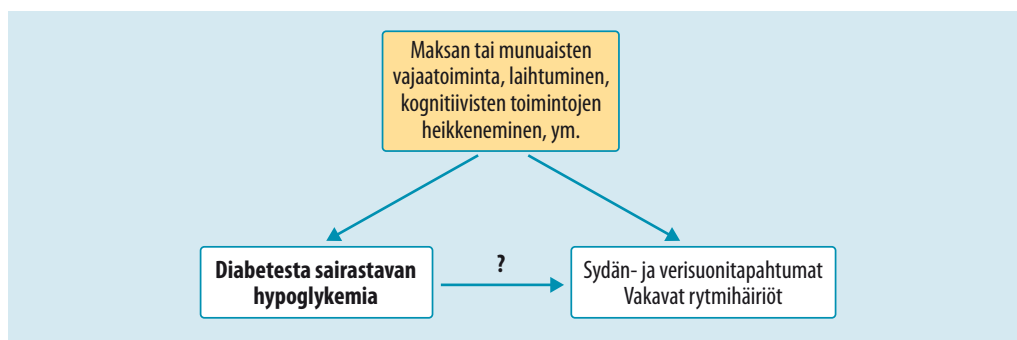
Useissa satunnaistetuissa, kontrolloiduissa tutkimuksissa on pyritty selvittämään, voidaanko tiukan glukoositasapainon saavuttamisella vähentää diabetesta sairastavan makrovaskulaarikomplikaatioiden ilmaantuvuutta. Positiivinen signaali saatiin brittiläisen UKPDS-tutkimuksen jälkiseurantaraportista, joka osoitti tiukan glukoositasapainon vähentävän tuoretta tyyppin 2 diabetesta sairastavien potilaiden sydäninfarkteja ja kokonaiskuolleisuutta, kun ryhmiä tarkasteltiin kymmenen vuotta tutkimuksen päättymisen jälkeen (13). Tulos havainnollistaa, että varhain ylläpidetty hyvä plasman glukoositasapaino näyttää hidastavan ateroskleroosin etenemistä pitkälle tulevaisuuteen.

UKPDS:ää seuranneissa tutkimuksissa

(ACCORD, ADVANCE, VADT ja ORIGIN) ei sen sijaan voitu osoittaa, että tiukka glukoositasapaino suojaisi esidiabetesta tai tyyppin 2 diabetesta sairastavia potilaita tulevilta MACE-tapahtumilta tavanomaiseen glukoositavoitteeseen verrattuna (14–17). Itse asiassa ACCORD-tutkimuksessa kokonaiskuolleisuus oli 35 % suurempi tiukan glukoositasapainon ryhmässä, mistä syystä kyseinen tutkimus jouduttiin keskeyttämään ennenaikaisesti (14). Ryhmien välistä eroa kokonaiskuolleisuudessa selittivät erityisesti sydänperäiset äkkikuolemat tiukan glukoositasapainon ryhmässä.

Edellä mainituissa tutkimuksissa tiukan glukoositavoitteen ryhmien hoidon tehostus toteutettiin yleensä sulfonyyliureoilla tai insuliinilla ja vakavien hypoglykemioiden määrät olivat 2–3-kertaisia standardiryhmiin nähden. Hypoglykemioiden lisääntymisen onkin epäilty selittävän ainakin osaksi sitä suurentunutta sydän- ja kokonaiskuolleisuutta, joka havaittiin ACCORD-tutkimuksen tiukan glukoositasapainon ryhmässä. Näiden tutkimusten aikana ei ollut käytössä moderneja insuliinianalogeja eikä glukoosisensorointia. DEVOTE 3 -tutkimuksessa vakavan hypoglykemian esiintymisen degludek- tai glargininsuliinihoidon aikana lähes kolminkertaisti tyyppin 2 diabetesta sairastavien, sydän- ja verisuonitautien osalta suuren riskin potilaiden kuolleisuuden (18). Vaara näytti sitä suuremmalta, mitä lyhyempi aika hypoglykemiasta oli kulunut.

Väestötutkimusten perusteella hypoglykemian esiintyminen 1,6–6-kertaistaa diabetesta sairastavan sydän- ja verisuonitapahtumien ja kuolemanriskin (7). Vaikka riskin suuruus vaihtelee diabetestyyppin, sydän- ja verisuonitautien ”taustariskin” ja liitännäissairauksien sekä hypoglykemian asteen mukaan, se näyt-



KUVA 1. Useat tekijät vaikuttavat samanaikaisesti tyypin 1 ja tyypin 2 diabetesta sairastavien hypoglykemian esiintyvyyteen ja sydänongelmien riskiä lisäävästi.

täisi olevan identtinen tyypin 1 ja tyypin 2 diabetesta sairastavilla (19). Käyttämällä apuna sofistikoitunutta tieteellistä menetelmää (bias-analyysi) lähes miljoonan tyypin 2 diabetesta sairastavan tietojä sisältänyt meta-analyysi päättyi lopputulokseen, että mikään liitännäissairaus tai muu sekoittava tekijä ei voisi yksinään selittää hypoglykemian ja sydän- ja verisuonitaudin välistä yhteyttä (20).

Hypoglykemian vaikutukset verenkiertoelimistöön ja sydämen elektrofysiologiaan

Akuutti hypoglykemia käynnistää elimistössä sympatoadrenergisen vasteen ja stimuloi adrenaliinin sekä muiden vastaavaikutajahormonien eritystä, minkä seurauksena sydämen syketaajuus tihenee ja systolinen verenpaine nousee, kun taas keskiverenpaine laskee ja perifeerinen verisuonivastus vähenee. Edellä kuvattujen fysiologisten muutosten perimmäisenä tarkoituksena on lisätä aivojen ja maha-suolikanavan verenvirtausta, jotta aivojen riittävä glukoosinsaanti ja maksan glukoosin uudismuodostukselle tarvittavien prekursorien saanti voidaan turvata.

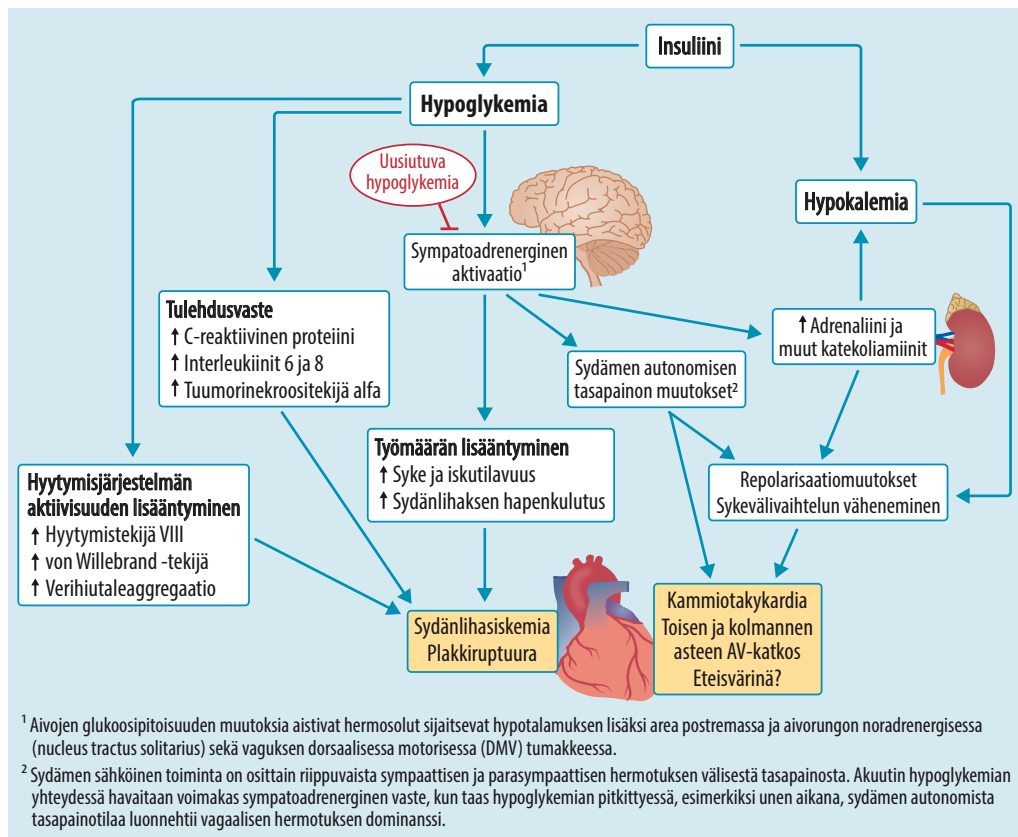
Hypoglykemian aiheuttama syketaajuuden tiheneminen ja iskutilavuuden suureneminen johtaa sydänlihaksen tekemän työmäärän tilapäiseen suurenemiseen (**KUVA 2**) (21). Tämän jälkeen työmäärä palautuu ennalleen, mikäli hypoglykemian kesto pitkittyy. Insuliiniresistenssi ja krooninen hyperglykemia heikentävät endoteelitoimintaa ja lisäävät verisuonten supistumistaipumusta ja tromboosiriskiä (22).

Pitkään tyypin 1 diabetesta sairastaneiden potilaiden valtimoiden jäykistyminen (elastisuuden vähentyminen) voi lisäksi itsenäisesti heikentää sepelvaltimoiden verenvirtausta hypoglykemiasta johtuvan lisääntyneen sydämen kuormituksen yhteydessä (23).

Hypoglykemia lisää useiden hyytymistekijöiden ja tulehduksenvälittäjäaineiden pitoisuuksia plasmassa sekä stimuloi verihiutaleiden kasaantumista (24). Aktivoitunut hyytymisjärjestelmä ja tulehdus edistävät endoteelin vaurioitumista sekä altistavat verisuonitukosten

Ydinasiat

- ▶▶ Tyypin 1 diabetesta sairastavien selittämättömän äkkikuoleman vaara on jopa kymmenkertainen verrattuna diabetesta sairastamattomiin.
- ▶▶ Hypoglykemian esiintyminen kaksinkertaistaa tyypin 2 diabetesta sairastavien sydän- ja verisuonitapahtumariskin sekä kolminkertaistaa kuolemanvaaran.
- ▶▶ Hypoglykemia insuliinihoidon yhteydessä voi johtaa pitkään QT-aikaan ja vakaviin kammioperäisiin rytmihäiriöihin.
- ▶▶ Insuliinihoidossa olevien riskipotilaiden sydänongelmia voidaan vähentää hyväksymällä tavanomaista väljemmät glukosipitoisuustavoitteet.
- ▶▶ Yöaikaiset hypoglykemiat ovat usein oireettomia, kestoltaan pitkiä ja liittyvät hitaisiin rytmihäiriöihin sekä korkeamman asteen eteis-kammiokatkoksiin.



KUVA 2. Akuutin hypoglykemian vaikutukset sydän- ja verisuonielimistöön. Keskushermoston glukoosinpuute johtaa sympatoadrenergisen järjestelmän aktivaatioon sekä sydämen työmäärän ja lisämunuaisytimen katekoliamiininerityksen lisääntymiseen. Nämä tekijät yhdessä veren hyytymistekijöiden aktiivisuuden lisääntymisen ja tulehdusenvälittäjäainepitoisuuksien suurenemisen kanssa lisäävät vakavien sydän- ja verisuonitapahtumien riskiä. Edeltävä tai toistuva hypoglykemia vaimentaa sympatoadrenergistä aktivaatiota uuden hypoglykemian yhteydessä. Näyttö hypoglykemian yhteydestä eteisvärinänsä perustuu lähinnä tapauselostuksiin ja yksittäisiin tietoihin.

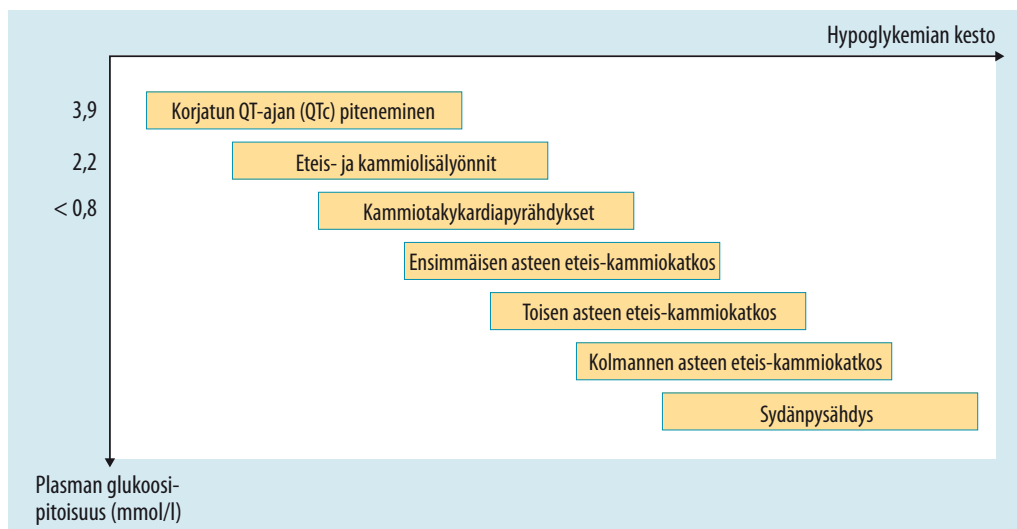
syntymiselle ja sydän- ja verisuonitapahtumien kehittymiselle.

Kokeelliset tutkimukset. Insuliinilla aiheutettu erittäin syvä hypoglykemia (0,6–0,8 mmol/l) johtaa rotilla tyypillisiin elektrokardiografisiin muutoksiin, joista varhaisimpänä merkinä on QT-ajan piteneminen (KUVA 3) (25). Tätä seuraavat eteis- ja kammioperäiset lisälyönnit, pidentynyt PQ-aika, kammiotakykardiapyrähdykset, korkeamman asteen eteiskammiokatkokset sekä lopulta sydänpysähdys. Glukoosin samanaikainen ruiskutus aivokammioihin tai kokeiden tekeminen propranololisuojaissa pienentävät hypoglykemian aiheuttamaa sympatoadrenergistä vastetta, rytmihäiriöiden määrää ja koe-eläinten kuolleisuutta. Tämä osoittaa neuroglukopenian sekä

sympaattisen hermoston aktivaation ja lisämunuaisytimen katekoliamiinierityksen olevan tärkeitä hypoglykemian aiheuttamien rytmihäiriöiden taustalla (25).

Sekä tyyppin 1 että tyyppin 2 diabetesta sairastavilla henkilöillä kokeellinen hypoglykemia johtaa lähes välittömästi QT-ajan pidentymiseen ja T-aallon morfologian muutokseen osoituksena sydänlihaksen repolarisaatiohäiriöistä (26). Oululaistutkimuksessa kokeellinen hypoglykemia näytti lisäksi muuttavan diabeettisen sydämen autonomista tasapainoa, mikä pienentää sykevälivaihtelua ja sydämen vagoalista tonusta (27).

Rytmihäiriöt arkielämän (spontaanin) hypoglykemian yhteydessä. Sydämen rytmin seuranta samanaikaisen glukoosisensoroinnin



KUVA 3. Insuliinilla aiheutetun vakavan hypoglykemian elektrokardiografiset muutokset rottamallissa (25,26).

kanssa antaa arvokasta lisätietoa siitä, miten tavanomaisessa arjessa esiintyvä hypoglykemia vaikuttaa sydämen sähköiseen toimintaan. Sekä tyyppin 1 että tyyppin 2 diabetesta sairastavilla QT-ajan kesto pidentyy ja T-aallon morfologia muuttuu niin oireisen kuin oireettomankin hypoglykemian aikana (28,29).

Tuoreessa tanskalaistutkimuksessa tyyppin 1 diabetesta sairastavia potilaita seurattiin vuoden ajan rytmivalvurilla (30). Tutkimus osoitti, että päiväaikaisten hypoglykemiajaksojen pitkä kesto lisäsi kammio- ja eteisperäisiä rytmihäiriöitä (ilmaantumistiheyksien suhde 1,08, 95 %:n luottamusväli 0,99–1,18) euglykeemisiin ajanjaksoihin verrattuna. Tapausselostusten perusteella syvä hypoglykemia voi lisäksi käynnistää eteisvärinän (31).

Siinä missä valvellaoloaikana ilmaantuva hypoglykemia lisää sympatotonian kautta eteis- ja kammioperäisten lisäyöntisyyksien määrää, yöllisiä hypoglykemiaa näyttävät luonnehtivan sydämen vagaalisen hermotuksen ”ylilämpuminen”, hitaat rytmihäiriöt ja eteis-kammiokatkokset. Kahdessa brittiläisessä, potilasmäärältään pienessä tutkimuksessa voitiin osoittaa hypoglykemian yhteys bradykardiaan. Toisessa tutkimuksessa insuliinihoidosten, suuren valtimotautiriskin tyyppin 2 diabetesta sairastavien bradykardiariski oli kahdeksankertainen yöllisen hypoglykemian aikana (29). Vastaavanlainen tulos havaittiin nuorilla tyyppin 1 diabetesta

sairastavilla potilailla, joilla yöllisen hypoglykemian aikana bradykardian riski oli 6,4-kertainen vakioituun euglykeemiseen ajanjaksoon verrattuna (28). Molemmista tutkimuksista huomionarvoista oli suuri oireettomien yöllisten hypoglykemioiden osuus.

Suuren riskin potilaat

Vaikka tutkimusnäyttöä asiasta ei ole, luultavasti vain tietyt insuliinia käyttävät potilasryhmät ovat erityisen alttiita hypoglykemian aiheuttamille sydänongelmille (TAULUKKO 2). Hypoglykemian kehittymisen riski on suurentunut iäkkäillä, pitkään diabetesta sairastaneilla ja henkilöillä, jotka tarvitsevat suuria insuliinannoksia tai useita diabeteslääkkeitä glukoositavoitteidensa saavuttamiseksi. Tiedossa oleva valtimonkovettumistauti tai useat valtimotaudin riskitekijät lisäävät sydänlihaskemian ja sydäninfarktin kehittymisen riskiä hypoglykemian aiheuttaman sydänlihaksen työmäärän suurenemisen seurauksena.

Lapsilla ja nuorilla hypoglykemian vaikutus sydän- ja verisuonijärjestelmään ilmenee unen aikaisen äkkikuoleman kautta. Tyyppin 1 tai tyyppin 2 diabetesta sairastavien raskaudenaikainen glukoositavoite on nykyisin tiukka: aika tavoitteessa (TIR) eli pitoisuudessa 3,5–7,8 mmol/l on yli 70 % (32). Kun huomioidaan raskaana olevien ikä ja lihavuuden yleistyminen, myös

TAULUKKO 2. Hypoglykemiaan liittyvien sydänongelmien riskiryhmät (33–35).

lääkkäät potilaat
Pieni hypoglykemiariski: ei diabeteksen liittännäissairauksia, normaali kognitio, ei ulkopuolisen avun tarvetta
Suuri hypoglykemiariski: heikko terveydentila ja lyhyt elinajan odote, ulkopuolisen avun tarve
Diabeteksen pitkä kesto
Suuret insuliiniannokset tai useita diabeteslääkkeitä
Autonominen neuropatia
Vakaan glukoositasapainon saavuttaminen vaativaa
Tiedossa oleva valtimonkovettumistauti tai useita riskitekijöitä (kuten lihavuus, dyslipidemia ja tupakointi)
Lapset ja nuoret
Raskaana olevat
Erityisesti, mikäli ikä tai muita riskitekijöitä
Viitealueen alarajoilla oleva tyreotropiini (TSH) -pitoisuus
Geneettiset tekijät, sydänfibroosi?
Maksan tai munuaisten vajaatoiminta

tämän potilasryhmän vaara saada hypoglykemian aiheuttamia sydänongelmia on mahdollisesti suurentunut (33).

Yksilölliset sydänlihaksen ”sisäsäntyiset” ominaisuudet tai systeemiset tekijät, kuten plasman pieni tyreotropiini (TSH) -pitoisuus, saattavat voimistaa hypoglykemian rytmihäiriöille altistavaa vaikutusta (34). Tiettyjen ionikanavapoikkeavuuksia aiheuttavien geenimutaatioiden ja sydänfibroosin on niin ikään epäilty toimineen substraattina fataalien rytmihäiriöiden kehittymiselle, kun tyypin 1 diabetesta sairastavia on löydetty sängystä menehtyneinä (35).

Tiukan glukoositasapainon tavoittelemisen insuliinihoidolla voi olla hyödyllistä joissakin erityisryhmissä mahdollisten tulevien sydän- ja verisuonitapahtumien eston kannalta. DCCT-tutkimuksessa nuoret (iän keskiarvo 27 vuotta) tyypin 1 diabetesta sairastavat, joiden diabeteksen kesto oli verrattain lyhyt, keskimäärin lähes kuusi vuotta, näyttivät hyötävän tiukasta glukoositasapainosta (36). Intensiiviryhmässä MACE-tapahtumien riski oli pitkässä 17 vuoden seurannassa alle puolet standardiryhmän riskistä huolimatta kolminkertaisesta vakavien hypoglykemioiden määrästä.

Tyypin 2 diabeteksen Käypä hoito -suositusten mukaan työikäisten vähän aikaa diabetesta sairastaneiden hoidossa pyritään normo-

glykemiaan, jolloin todennäköisesti pystytään hidastamaan ateroskleroosin etenemistä sekä vähentämään sydäninfarktirisikiä (13,37). Sen sijaan iäkkäiden, monisairaiden ja hypoglykemialle altistavaa lääkitystä käyttävien hoidossa tavoiteltava glukoosipitoisuus on suurempi.

Hypoglykemioille altistava läikehoito.

Muuhun sairauteen, alkoholinkäyttöön tai lääkitykseen voi liittyä lisääntynyt hypoglykemian riski yhdessä insuliinihoidon kanssa. Sydänlääkkeistä etenkin beetasalpaajia, mutta myös ryhmän 1A rytmihäiriölääkkeitä ja ACE:n estäjiä on yhdistetty hypoglykemioihin (38).

Beetasalpaajat peittävät hypoglykemian oireita ja altistavat hypoglykemialle. Toisaalta hillitessään sympatoniaa beetasalpaajat saattavat suojella diabeettista sydäntä jo kehittyneen hypoglykemian seurauksilta. Päätelmää tukee ACCORD-tutkimuksen jälkianalyysi, jossa todettiin MACE-tapahtumien määrän olevan tiukan glukoositasapainon ryhmässä pienempi kuin standardiryhmässä, kun tarkasteluun sisällytettiin ainoastaan beetasalpaajia käyttävät henkilöt (39). Mikäli potilaalla on selvä beetasalpaajahoidon aihe, kirjoittajien mielestä käytön lopettamiselle ei ole perusteita hypoglykemian pelon takia. Näissä tilanteissa voidaan hyödyntää diabetesteknologiaa hälyttämään merkittävistä hypoglykemioista tai niiden hoitamiseen.

Lopuksi

Vakavien hypoglykemioiden esiintymiseen liittyy suurentunut sydän- ja verisuonitapahtumien sekä kuolleisuuden riski. Insuliinihoitoa saavien potilasryhmien hoidossa on siksi viisasta olla pyrkimättä lähes normaaliin HbA_{1c}-arvoon, mikäli se ei turvallisuuden kannalta tai käytännön näkökulmasta ole mahdollista. Tulevaisuudessa saadaan tarkempaa tietoa hypoglykemian vaikutuksista, koska siinä missä aiemmin kliinissä tutkimuksissa hypoglykemian määrittely on ollut anamnestista, nykyään käytettävissä ovat glukoosisensorointi ja kansainvälinen ohjeistus glukoosisuureista (32). Myös eurooppalainen merkittävä Hypo-RESOLVE-projekti (<https://hypo-resolve.eu/>) on alkanut tuoda uutta tietoa hypoglykemian vaikutuksista. ■

KIRJALLISUUTTA

1. Seaquist ER, Anderson J, Childs B, ym. Hypoglycemia and diabetes: a report of a workgroup of the American Diabetes Association and the Endocrine Society. *Diabetes Care* 2013;36:1384–95.
2. Langan SJ, Deary IJ, Hepburn DA, ym. Cumulative cognitive impairment following recurrent severe hypoglycaemia in adult patients with insulin-treated diabetes mellitus. *Diabetologia* 1991;34:337–44.
3. Glucose concentrations of less than 3.0 mmol/L (54 mg/dL) should be reported in clinical trials: a joint position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. International Hypoglycaemia Study Group. *Diabetes Care* 2017;40:155–7.
4. Tattersall RB, Gill GV. Unexplained deaths of type 1 diabetic patients. *Diabet Med* 1991;8:49–58.
5. Secrest AM, Becker DJ, Kelsey SF, ym. Characterizing sudden death and dead-in-bed syndrome in type 1 diabetes: analysis from two childhood-onset type 1 diabetes registries. *Diabet Med* 2011;28:293–300.
6. Hsu PF, Sung S-H, Cheng H-M, ym. Association of clinical symptomatic hypoglycemia with cardiovascular events and total mortality in type 2 diabetes: a nationwide population-based study. *Diabetes Care* 2013;36:894–900.
7. Hypoglycaemia, cardiovascular disease, and mortality in diabetes: epidemiology, pathogenesis, and management. International Hypoglycaemia Study Group. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7:385–96.
8. 6. Glycemic goals and hypoglycemia: standards of care in diabetes – 2024. American Diabetes Association Professional Practice Committee. *Diabetes Care* 2024;47:111–25.
9. Sarwar N, Gao P, Kondapally Seshasai SR, ym. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet* 2010;375:2215–22.
10. Selvin E, Steffes MW, Zhu H, ym. Glycated hemoglobin, diabetes, and cardiovascular risk in nondiabetic adults. *N Engl J Med* 2010;362:800–11.
11. Kondapally Seshasai SR, Kaptoge S, Thompson A, ym. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. *N Engl J Med* 2011;364:829–41.
12. Laichuthai N, Abdul-Ghani M, Kosiborod M, ym. Newly discovered abnormal glucose tolerance in patients with acute myocardial infarction and cardiovascular outcomes: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2020;43:1958–66.
13. Holman RR, Paul SK, Bethel AM, ym. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:1577–89.
14. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, ym. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2545–59.
15. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, ym. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560–72.
16. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, ym. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009;360:129–39.
17. Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, ym. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med* 2012;367:319–28.
18. Pieber TR, Marso SP, McGuire DK, ym. DE-VOLE 3: temporal relationships between severe hypoglycaemia, cardiovascular outcomes and mortality. *Diabetologia* 2018;61:58–65.
19. Khunti K, Davies M, Majeed A, ym. Hypoglycemia and risk of cardiovascular disease and all-cause mortality in insulin-treated people with type 1 and type 2 diabetes: a cohort study. *Diabetes Care* 2015;38:316–22.
20. Goto A, Onyebuchi AA, Goto M, ym. Severe hypoglycaemia and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis with bias analysis. *BMJ* 2013;347:f4533.
21. Fisher BM, Gillen G, Hepburn DA, ym. Cardiac responses to acute insulin-induced hypoglycemia in humans. *Am J Physiol* 1990;258:H1775–9.
22. Rask-Madsen C, King GL. Mechanisms of disease: endothelial dysfunction in insulin resistance and diabetes. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2007;3:46–56.
23. Sommerfield AJ, Wilkinson IB, Webb DJ, ym. Vessel wall stiffness in type 1 diabetes and the central hemodynamic effects of acute hypoglycemia. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007;293:E1274–9.
24. Galloway PJ, Thomson GA, Semple CG. Insulin-induced hypoglycemia induces a rise in C-reactive protein. *Diabetes Care* 2000;23:861–2.
25. Reno CM, Daphna-Iken D, Chen YS, ym. Severe hypoglycemia-induced lethal cardiac arrhythmias are mediated by sympathetic activation. *Diabetes* 2013;62:3570–81.
26. Andersen A, Jørgensen PG, Knop FK, ym. Hypoglycaemia and cardiac arrhythmias in diabetes. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2020;11:2042018820911803.
27. Koivikko ML, Salmela PI, Airaksinen KEJ, ym. Effects of sustained insulin-induced hypoglycemia on cardiovascular autonomic regulation in type 1 diabetes. *Diabetes* 2005;54:744–50.
28. Novodvorsky P, Bernjak A, Chow E, ym. Diurnal differences in risk of cardiac arrhythmias during spontaneous hypoglycemia in young people with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2017;40:655–62.
29. Chow E, Bernjak A, Williams S, ym. Risk of cardiac arrhythmias during hypoglycemia in patients with type 2 diabetes and cardiovascular risk. *Diabetes* 2014;63:1738–47.
30. Hagelqvist PG, Andersen A, Maytham K, ym. Glycaemia and cardiac arrhythmias in people with type 1 diabetes: a prospective observational study. *Diabetes Obes Metab* 2023;25:2300–9.
31. Odeh M, Oliven A, Bassan H. Transient atrial fibrillation precipitated by hypoglycemia. *Ann Emerg Med* 1990;19:565–7.
32. Battelino T, Alexander CM, Amiel SA, ym. Continuous glucose monitoring and metrics for clinical trials: an international consensus statement. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2023;11:42–57.
33. Leinonen PJ, Hillesmaa VK, Kaaja RJ, ym. Maternal mortality in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2001;24:1501–2.
34. Pistrosch F, Ganz X, Bornstein SR, ym. 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;52:889–95.
35. Tu E, Bagnall RD, Duflou J, ym. Post-mortem pathologic and genetic studies in “dead in bed syndrome” cases in type 1 diabetes mellitus. *Hum Pathol* 2010;41:392–400.
36. Nathan DM, Cleary PA, Backlund J-YC. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005;353:2643–53.
37. Tyypin 2 diabetes. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecim, Suomen Sisätautilääkärien yhdistyksen ja Diabetesliiton Lääkäri-neuvoston asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäri-seura Duodecim 2024. www.kaypahoito.fi.
38. Peltola E, Hannula P, Jaatinen P. Diabetesta sairastamattoman aikuisen hypoglykemian syyt ja selvittely. *Duodecim* 2023;139:436–45.
39. Tsujimoto T, Sugiyama T, Noda M, ym. Intensive glycemic therapy in patients with type 2 diabetes on β -blockers. *Diabetes Care* 2016;39:1818–26.

HENRI HONKA, LT, dosentti, endokrinologian ja sisätautien erikoislääkäri, diabeteksen hoidon erityispätevyys

Satasairaala, sisätautien poliklinikka, Satakunnan hyvinvointialue ja Turun yliopisto
Adjunct Assistant Professor, University of Texas Health Science Center at San Antonio

SANNA LAURILA, LT, kardiologian erikoislääkäri ja kliininen opettaja

Tyks, Sydänkeskus, Varsinais-Suomen hyvinvointialue ja Turun yliopisto

VASTUUTOIMITTAJA

Merja Laine

SIDONNAISUUDET

Henri Honka: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Abbott Diabetes Care, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (AstraZeneca), luottamustoimet (Diabetes ja Lääkäri -lehden päätoimittaja)

Sanna Laurila: Apuraha (Lääketieteen säätiö, Suomen Diabetestutkijat ja Diabetologit ry), luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Pfizer, Boehringer Ingelheim, Suomen Kardiologinen Seura), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Pfizer, Pfizer&BMS allianssi, Abbott, Suomen Kardiologinen Seura), luottamustoimet (Suomen Kardiologinen Seura, Sydänaäni: päätoimittaja)