

Poruchy srdcového rytmu u pacientov s diabetes mellitus

M. Migra, F. Kovář, M. Mokáň

I. interná klinika Jesseniovej lekárskej fakulty UK a UN Martin, Slovenská republika, prednosta prof. MUDr. Marián Mokáň, DrSc., FRCP Edin.

Súhrn: Kardiovaskulárne ochorenia sú celosvetovo jednou z najčastejších príčin morbiditu a mortality. Za posledné dekády prudko narastá prevalencia diabetes mellitus, ktorý je silným prediktorom kardiálnych a cerebrovaskulárnych komplikácií. V prehľadovom článku sumarizujeme na základe výsledkov klinických štúdií jednotlivé rizikové faktory a patomechanizmy spájajúce diabetes mellitus s poruchami srdcového rytmu a náhlou kardiálnou smrťou, analyzujeme súvislosť medzi diabetickým ochorením a fibriláciou predsiení a účinok perorálnych antiadiabetík na vznik dysrytmii.

Kľúčové slová: diabetes mellitus – arytmia – náhla kardiálna smrť

The arrhythmias in patients with diabetes mellitus

Summary: Cardiovascular disorders are the most common reason of morbidity and mortality worldwide. The prevalence of diabetes mellitus, which is strongly associated with cardiac and cerebrovascular events, is increasing during the last decades. Based on the results of clinical studies we summarize in the review article the risk factors and patomechanisms connecting diabetes mellitus to incidence of arrhythmias and sudden cardiac death. The paper analyzes influence of diabetes mellitus on atrial fibrillation and arrhythmogenic effect of antidiabetic drugs.

Key words: diabetes mellitus – arrhythmias – sudden cardiac death

Úvod

Jedinci s diabetes mellitus majú signifikantne vyššie riziko kardiovaskulárnych ochorení v porovnaní so zvyšnou populáciou. Okrem samotnej koronárnej choroby srdca je zvýšené aj riziko arytmií [1]. Dysregulácia v metabolizme sacharidov vedie ku aktivácii radu biochemických procesov s následnou akceleráciou procesu aterosklerózy, postihnutiu autonómneho nervového systému a poruchám v tvorbe a vedení elektrického potenciálu myokardom. V podmienkach dlhodobej hyperglykémie sa vyvíja kaskáda patofyziologických procesov charakteristických pre mikrovaskulárne diabetické komplikácie s poškodením endotelu pri vzostupe miery oxidačného stresu, aktivácii proteinkinázy C a zápalového signálu. Nastáva aktivácia koagulačnej kaskády a vznik prokoagulačného stavu [2].

Poškodenie vaskulatúry je spôsobené zvýšenou mierou oxidačného stresu s následnou apoptózou a nekrózou kardiomyocytov, syntézou ko-

lagénu, ktoré spoločne napomáhajú endotelovej dysfunkcii s akceleráciou aterosklerózy a remodeláciou ciev. Prírodná obezita, dyslipidémia a arteriálna hypertenzia tieto mechanizmy akcentujú [3].

Postihnutie autonómneho systému nastáva vplyvom metabolických a vaskulárnych zmien charakteristických pre diabetickú mikroangiopatiu. Manifestuje sa rozvojom diabetickéj kardiálnej autonómnej neuropatie, nezávislej od prítomnosti arteriálnej hypertenzie alebo ischemickej choroby srdca [4].

Spomenuté patomechanizmy charakterizované autonómnu dysfunkciou, tichou ischemiou, myokardiálnou fibrózou, spomaleným vedením vzruchov, heterogenitou predsieňovej a komorovej repolarizácie dávajú predpoklad vzniku arytmogénneho substrátu [5,6].

Kardiálna autonómna neuropatia

V podmienkach dlhodobej hyperglykémie s hyperinzulinémiou narastá miera oxidačného stresu, rozvíjajú sa

mikrovaskulárne komplikácie spojené s rizikom ischemie myokardu a elektrofyziológických abnormalít predisponujúcich k arytmiám. Kardiálna autonómna neuropatia (KAN) sa štandardne diagnostikuje pomocou batérie Ewingových testov a merania variability srdcovej frekvencie [7]. KAN charakterizuje nerovnováha medzi sympatikovým a parasympatikovým napätím. Ako prvé býva pozorované poškodenie parasympatiky, až s latenciou sa mení sympatikový tonus [8]. Klinickým korelátom je fixovaná tachykardia, ktorá v pokročilejších fázach rozvoja KAN môže vymiznúť. Dochádza k poklesu variability srdcovej frekvencie (VSF) a baroreflexnej aktivity, ktoré boli vo viacerých štúdiách asociované so zvýšeným rizikom náhlej kardiálnej smrti [9]. Senzitivita baroreflexu je markerom postihnutia autonómneho nervového systému a súčasne tuhosti cievnej steny [10]. V súčasnej dobe nie je definitívne jasné, či pokles VSF je nezávislý prediktor náhlej kardiálnej smrti (NKS), dlhodobá hyper-

Tab. 1. Faktory asociované so zvýšenou kardiovaskulárnou mortalitou u pacientov s KAN [5].

- dysfunkčná kontrola srdcovej frekvencie
- abnormálna vaskulárna senzitivita a kardiálna denervácia
- intolerancia záťaže
- tichá ischemia myokardu
- diabetická kardiomyopatia
- ortostatická hypotenzia
- zvýšená prevalencia kardiovaskulárnych rizikových faktorov (mikrovaskulárne komplikácie, nefropatia, artériová hypertenzia, dyslipidémia)

glykémia však dokázateľne znižuje VSF [11]. Hlavné patomechanizmy zodpovedné za prepojenie medzi KAN a kardiovaskulárnou mortalitou zobrazuje tab. 1. Celkový krvný prietok myokardom a koronárna rezerva vykazujú u jedincov s KAN subnormálne hodnoty a teda u jedincov s rozvinutou KAN môže dôjsť k ischemii myokardu aj pri intaktných epikardiálnych tepnách. KAN je spojená s predĺžením QT intervalu, ktorý je rizikovým faktorom pre vznik komorovej arytmie a NKS [5].

Komorové arytmie boli u diabetických pacientov s KAN pozorované častejšie v skupine s EKG obrazom syndrómu predčasnej repolarizácie. U týchto pacientov bola taktiež zistená znížená variabilita srdcovej frekvencie [12].

Fibrilácia predsiení

Fibrilácia predsiení je celosvetovo najčastejšia arytmia, incidencia narastá s vekom populácie. V priebehu najbližších 50 rokov sa predpokladá 2,5-násobné zvýšenie prevalence [13]. Spojitosť medzi fibriláciou predsiení a diabetes mellitus nie je doteraz jednoznačne objasnená. Bol dokázaný nárast objemu myokardu ľavej komory, jej veľkosti a tuhosti v podmienkach hyperglykémie a hyperinzulinémie [14,15]. Animálne modely dokumentujú zvýšenú zápalovú aktivitu (CRP, IL-6), adrenergnú aktiváciu a remodeláciu, postihnutie intraatriálneho vedenia a fibrotické ložiská. Niektorí autori dávajú do súvisu fibriláciu predsiení so zníženou hladinou HDL-cholesterolu, ktorá súvisí s hypertrofiou myokardu

ľavej komory s následnou diastolicou a systolicou dysfunkciou vedúcou k dilatácii ľavej predsene [16]. Uvažuje sa aj o vplyve HDL-cholesterolu na zápalové faktory a oxidačný stres [17]. Za spúšťač arytmie je považovaná heterogénna sympatiková inervácia [18,19]. Väčšina štúdií bližšie neselektovala jedincov na 1. a 2. typ ochorenia, hoci vzhľadom na vek, pridružené ochorenia a rozdielnu prevalenciu boli pravdepodobne randomizovaní prevažne pacienti s diabetes mellitus 2. typu.

Diabetes mellitus a fibrilácia predsiení majú mnoho vzájomných prepojení vrátane artériovej hypertenzie, aterosklerózy a obezity. Diabetes bol na základe viacerých štúdií identifikovaný za rizikový faktor vzniku predsienňovej fibrilácie. Napriek tomu nebola jednoznačne dokázaná nezávislá prediktívna hodnota diabetes mellitus na jej incidencia a prevalenciu [5,20]. Framinghamská štúdia potvrdila zvýšené riziko vzniku fibrilácie predsiení u jedincov s diabetes mellitus obidvoch pohlaví vo veku nad 38 rokov, napriek tomu nebol identifikovaný ako nezávislý prediktor pri tvorbe rizikového skóre [1]. V štúdii MANITOBA bol diabetes signifikantne asociovaný s výskytom fibrilácie predsiení, avšak po multivariačnej analýze bol tento efekt pripísaný na vrub konkomitantnej ischemickej choroby srdca, hypertenzie a srdcového zlyhávania [21]. Štúdia VALUE potvrdila zvýšenú frekvenciu výskytu fibrilácie predsiení u diabetických jedincov a výskyt novovzniknutej fibrilácie predsiení u osôb s novodiagnostikovaným diabetes mellitus

bol považovaný za prediktor srdcového zlyhávania [22]. Post hoc analýza štúdie ALLHAT nezistila u osôb s artériovou hypertenziou nezávislú súvislosť medzi týmito dvomi ochoreniami [23]. Naopak, retrospektívne vyhodnotenie štúdie VALUE poukázalo na signifikantne vyšší záchyt predsienňovej fibrilácie u diabetických osôb [22]. Štúdia ARIC potvrdila zvýšenú frekvenciu paroxysmov fibrilácie predsiení u ľudí s diabetes mellitus, ktorá bola priamo úmerná hladinám glykémie a hodnotám HbA_{1c}. Štúdia ADVANCE dokumentovala až o 61 % vyššie riziko úmrtia z akejkoľvek príčiny u jedincov s predsienňovou fibriláciou a v populácii s diabetes mellitus vzhľadom na zvýšené riziko tromboembolických komplikácií odporučila neodkladný agresívny manažment všetkých rizikových faktorov [24], čo sa odzrkadilo aj v aktuálnych odporúčaníach ESH/ESC pre rizikovú stratifikáciu pacientov s fibriláciou predsiení pomocou skóre CHADS₂ a CHA₂DS₂-VASc [25].

Náhla kardiálna smrť

V západných krajinách umiera na náhlu kardiálnu smrť (NKS) približne 10 % všetkých osôb. Z výsledkov autopsií je zrejmé, že až 85 % zo všetkých prípadov NKS je patologickým substrátom koronárna choroba srdca [26].

Nevyhnutnú podmienku k iniciácii malígnej poruchy srdcového rytmu predstavujú 2 faktory: abnormálny substrát umožňujúci aberantnú tvorbu a vedenie vzruchov a prechodne pôsobiaci arytmogénny stimul, ktorý pôsobí na vulnerabilný substrát s vytvorením elektrickej nestability. Spolupôsobíť môžu neurohumorálne faktory modulujúce vedenie vzruchov a intermedie signálne dráhy [27]. Patomorfologické predpoklady NKS u jedincov s diabetes mellitus opisuje tab. 2.

Za rizikový faktor vulnerability je u diabetických osôb považovaná hyperglykémia nad 7,7 mmol/l, u ne-diabetických jedincov a prediabetických stavov sa táto súvislosť nezistila [27–29]. Indikátormi zvýšeného rizika

NKS sú pridružené mikrovaskulárne komplikácie, nefropatia a koronárna choroba srdca [30–32].

U jedincov s diabetes mellitus je udávané 2–4-násobne zvýšené riziko NKS. Framinghamská štúdia potvrdila významnú spojitosť medzi NKS a diabetes mellitus [33], podobne ako aj prospektívna štúdia PARIS I, v ktorej boli muži s diabetes mellitus 2. typu vo zvýšenej miere ohrození NKS [34]. ARIC štúdia potvrdila 2,6-násobne zvýšené riziko NKS u diabetických pacientov a prítomnosť diabetes mellitus 2. typu znižovala rozdiely vo výskyte medzi obidvoma pohlaviami, hoci po korekcii vzhľadom na dyslipidémiu a arteriovú hypertenziu diabetes mellitus nebol nezávislý prediktor NKS [27]. Jedinci s diabetes mellitus 2. typu po infarkte myokardu sú ohrození vyšším rizikom NKS [28]. Dve prospektívne štúdie z Fínska a z Anglicka nezistili súvislosť medzi diabetes mellitus, hodnotami glykémie a rizikom NKS. Tieto štúdie však mali relatívne krátke trvanie (8 a 11 rokov) a diabetickí jedinci mali zastúpenie len 1,5% [35,36].

Elektrokardiografickými markermi zvýšeného rizika NKS v skupine diabetických pacientov je predĺženie QT a QTc intervalu, disperzia QT intervalu [37]. Diabetickí jedinci 2. typu s koronárnou chorobou srdca, ale aj bez nej, majú v porovnaní s ostatnou populáciou frekventnejšie neskoré komorové potenciály, ktoré sú prediktorom malígnej arytmie [38]. Meranie $T_{\text{peak}}-T_{\text{end}}$ intervalu je tiež senzitívnym markerom zvýšeného rizika NKS, avšak u jedincov s diabetes mellitus 1. aj 2. typu neboli pozorované jeho signifikantné abnormality [39]. Aktuálne práce popisujú zmeny v depolarizácii komôr s deviaciou elektrickej osi smerom doľava [40].

Disperzia QT intervalu, alebo variabilita QT intervalu medzi jednotlivými zvodmi, odráža regionálnu nehomogenitu myokardiálnej repolarizácie a je parametrom hodnotiacim riziko vzniku malígnych srdcových arytmií a NKS [41,42]. Z veľkej miery súvisí

Tab. 2. Patomorfologické predpoklady NKS u jedincov s diabetes mellitus [44].

- akcelerované procesy aterosklerózy
- nehomogénne oblasti myokardiálnej fibrózy
- zmeny aktivity autonómneho nervového systému
- abnormality v tvorbe a vedení vzruchov charakterizované predĺžením QT a QRS intervalov
- akútne tlakové a objemové preťaženie
- minerálová dysbalancia pri obličkovom zlyhavaní alebo akútnej dekompenzácií

s kardiálnou autonómnou dysfunkciou a je považovaná za významný prediktor kardiálnej a cerebrovaskulárnej mortality u pacientov s diabetes mellitus 2. typu počas 15-ročného sledovania [43]. Predĺženie QT intervalu ako marker nediagnostikovanej KAN sa dáva do súvislosti s výskytom NKS u mladých jedincov s diabetes mellitus 1. typu [55].

Prevenencia náhlej kardiálnej smrti u jedincov s diabetes mellitus podľa štandardných odporúčaní ESH/ESC, nakoľko aktuálne nie je dostatočné množstvo dôkazov v zmysle veľkých randomizovaných štúdií alebo registrov o vyselektovaní odporúčaní pre túto špecifickú populáciu [44]. V rámci konzervatívnej liečby sa odporúča pravidelná konzumácia rybieho mäsa, pravidelná fyzická aktivita, abstinencia od fajčenia a od alkoholu, adekvátna liečba arteriovej hypertenzie a dyslipidémie. Primárna a sekundárna prevencia NKS v zmysle implantácie impulzogenerátorov na území SR zodpovedá odporúčaniam SKS [45].

Arytmie asociované s hypoglykémiou

Srdcové arytmie počas hypoglykémie boli prvýkrát pozorované u psychiatrických pacientov počas liečby inzulínovými šokmi v 30. rokoch 20. storočia [46]. Taktiež sa vyskytovali počas Hollandovho testu u pacientov po gastrickej vagotómii pri meraní stimulácie žalúdočnej sekrécie ako odpoveď na hypoglykémiu [47]. Proarytmogénny účinok hypoglykémie bol popísaný vo viacerých štúdiách [48–50]. S rastúcou tendenciou dosahovať tesnú glykemickú kontrolu u diabetických

pacientov 1. a 2. typu stúpa riziko hypoglykemických epizód a možnej poruchy srdcového rytmu.

Proarytmogénny účinok hypoglykémie je mediovaný prostredníctvom stimulácie autonómneho nervového systému a systémového uvoľňovania katecholamínov [51]. Hypoglykemický kľemp signifikantne zvyšuje hladinu plazmatického adrenalínu, klesá hodnota sérového kálie [52,53]. Spolupodieľať sa môže aj hyperinzulinémia a intracelulárna glukopénia [54]. Tieto zmeny vedú k predĺženiu a disperzii QT intervalu predisponujúcemu k vzniku malígnych srdcových arytmií a NKS, ktoré boli spoľahlivo dokázané u jedincov s diabetes mellitus 1. aj 2. typu [54,55]. Pridružená hypokaliémia je rizikovým faktorom pre degradáciu do fibrilácie a fluttra predsiení.

Paroxysmálna nočná hypoglykémia je dávaná do súvislosti so syndrómom náhleho úmrtia počas spánku, nakoľko tento syndróm sa vyskytuje u mladistvých diabetikov 1. typu 3–4-krát častejšie ako u zvyšnej populácie [56].

U obidvoch typov diabetického ochorenia je odporúčanou liečbou preventívne podávanie beta-blokátorov so znížením disperzie QT intervalu a jeho čiastočným skrátením [56].

Perorálne antidiabetiká a poruchy srdcového rytmu

Deriváty sulfonylurey účinkujú mechanizmom blokady ATP-dependentných K^+ -kanálov v pankrease a v myokarde, čo ich radí k potenciálnym antiarytmikám III. skupiny. V skupine diabetických pacientov, ktorí mali pri EKG monitoringu zachytené paroxysmy komorovej tachykardie indukované tran-

zientnou ischémiou myokardu, viedlo nasadenie glibenklamidu do liečby v porovnaní s liečbou metforminom k signifikantnému zníženiu počtu epizód komorovej tachykardie [57]. Pri klinických skúšaníach sa zistili rozdielne účinky jednotlivých tried derivátov sulfonylurey. Prvá trieda nevykazovala klinický efekt u pacientov s akútnym infarktom myokardu, vyššie triedy reprezentované glimepiridom a glibenklamidom znižovali riziko vzniku malígnych porúch srdcového rytmu [58].

Názory na kardioprotektívny účinok tiazolidindiónov sa rôznia. Spoľahlivo bol objasnený ich účinok na zlepšenie glykemickej kontroly, zníženie parametrov zápalu a zvýšenie hladín HDL-cholesterolu [59], napriek tomu v štúdiách zameraných na sledovanie nežiaducich účinkov v podmienkach myokardiálnej ischémie bol pozorovaný významný proarytmogénny účinok. Pri pokusoch na animálnych modeloch signifikantne zvyšujú výskyt fibrilácie komôr, znižujú fibrilačný prah ako aj pravdepodobnosť úspešnej defibrilácie účinkom na sarkolemálny ATP-dependentný K^+ -kanál [60–62].

Biguanidy zastúpené metforminom v nízkych dávkach nevykazujú účinky na trvanie depolarizácie a repolarizácie komorového myokardu. Pri vysokých dávkach bolo popísané signifikantné predĺženie a disperzia QT intervalu [63].

Účinky inkretínov na kardiovaskulárny systém nie sú zatiaľ vzhľadom na ich krátke používanie dostatočne dokumentované, štúdie na animálnych modeloch prinášajú správy o ich protektívnom účinku pri ischemicko-reperfúznom poškodení, ktorý sa zdá byť nezávislý od glukoregulačného efektu. Infúzia glukagónu podobného peptidu 1 (GLP-1) znižuje rozsah experimentálne navodenej ischémie myokardu, zlepšuje mikrocirkuláciu a kontraktilitu myokardu [64,65]. Klinická štúdia realizovaná u diabetických pacientov v perioperačnom období po revaskularizácii myokardu zistila lep-

šiu kompenzáciu glykemických hladín, zníženú potrebu inotropnej podpory a nižší výskyt arytmií vyžadujúcich antiarytmickú liečbu v skupine liečených infúziou GLP-1 v porovnaní so skupinou nastavených na inzulín. Rozdiely v ejekčnej frakcii medzi obidvoma skupinami neboli štatisticky významné [66].

Záver

Diabetes mellitus je ochorenie dokázateľne zvyšujúce kardiovaskulárnu mortalitu v podmienkach akútnych aj chronických komplikácií. Jedinci s diabetes mellitus sú predisponovaní k vzniku predsieňových a komorových porúch srdcového rytmu, avšak presný patofyziologický a elektrofyziologický mechanizmus nebol doteraz objasnený. Nakoľko diabetes mellitus je silno asociovaný s výskytom ostatných kardiovaskulárnych rizikových faktorov, výsledky klinických štúdií ohľadne nezávislej prediktívnej hodnoty pre vznik porúch srdcového rytmu a náhlej srdcovej smrti sa rôznia, vyžadujú si ďalšie investigácie v tejto oblasti.

Literatúra

1. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM et al. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA* 1994; 271: 840–844.
2. Rác O, Šikulová A. Patogenéza chronických komplikácií. In: Kreze A, Langer P, Klimeš I et al. Všeobecná a klinická endokrinológia. Bratislava: Academic Electronic Press 2004; 653–656.
3. Kim SH, Park KW, Kim YS et al. Effects of acute hyperglycemia on endothelium-dependent vasodilation in patients with diabetes mellitus or impaired glucose metabolism. *Endothelium* 2003; 2: 65–70.
4. Libby P, Bonow RO, Zipes DP et al. Braunwald's Heart Disease e-dition, 8th Edition. Saunders. 2008; 2288 s.
5. Nakou ES, Mavrakis H, Vardas PE. Are diabetic patients at increased risk of arrhythmias? *Hellenic J Cardiol* 2012; 53: 335–339.
6. Lacigová S. The heart of a patient with type 1 diabetes. *Vnitř Lék* 2010; 56: 418.
7. Mokáň M, Migra M, Kutlák M et al. 99mTc – Myoview gated – SPET and heart rate variability measurement in detection of early cardiovascular changes in diabetic patients. *Diabetologia* 2010; 53: (Suppl. 1): S454.
8. Javorka M, Javorkova J, Tonhajzerova I et al. Parasympathetic versus sympathetic control of the cardiovascular system in young patients with type 1 diabetes mellitus. *Clin Physiol Funct Imaging* 2005; 25: 270–274.

9. Priori SG, Altiot E, Blomstrom-Lundqvist C et al. Update of the guidelines on sudden cardiac death of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2003; 24: 13–15.
10. Skrapari I, Tentolouris N, Katsilambros N. Baroreflex function: determinants in healthy subjects and disturbances in diabetes, obesity and metabolic syndrome. *Curr Diabetes Rev* 2006; 2: 329–338.
11. Singh JP, Larson MG, O'Donnell CJ et al. Association of hyperglycemia with reduced heart rate variability (The Framingham Heart Study). *Am J Cardiol* 2000; 86: 309–312.
12. Kopaleishvili A, Akhobadze T, Kurashvili R et al. Complex ventricular arrhythmias with early repolarization in type 2 diabetes mellitus. *Endocrine Abstracts* 2012; 29: P621.
13. Go AS, Hylek EM, Phillips KA et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA* 2001; 285: 2370–2375.
14. Rutter MK, Parise H, Benjamin EJ et al. Impact of glucose intolerance and insulin resistance on cardiac structure and function: sex-related differences in the Framingham Heart Study. *Circulation* 2003; 107: 448–454.
15. Sun Y, Hu D. The link between diabetes and atrial fibrillation: cause or correlation? *J Cardiovasc Dis Res* 2010; 1: 10–11.
16. Velagaleti RS, Massaro J, Vasan RS et al. Relations of lipid concentrations to heart failure incidence: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2009; 120: 2345–2351.
17. Chung MK, Martin DO, Sprecher D et al. C-reactive protein elevation in patients with atrial arrhythmias: inflammatory mechanisms and persistence of atrial fibrillation. *Circulation* 2001; 104: 2886–2889.
18. Olgin JE, Sih HJ, Hanish S et al. Heterogeneous atrial denervation creates substrate for sustained atrial fibrillation. *Circulation* 1998; 98: 2608–2614.
19. Schmid H, Forman LA, Cao X et al. Heterogeneous cardiac sympathetic denervation and decreased myocardial nerve growth factor in streptozotocin-induced diabetic rats: implications for cardiac sympathetic dysinnervation complicating diabetes. *Diabetes* 1999; 48: 603–608.
20. Stratmann B, Tschöpe D. Atrial fibrillation and diabetes mellitus. Correlation, co-existence, and coagulation therapy. *Herz* 2012; 37: 258–263.
21. Krahn AD, Manfreda J, Tate RB et al. The natural history of atrial fibrillation: incidence, risk factors, and prognosis in the Manitoba Follow-Up Study. *Am J Med* 1995; 98: 476–484.
22. Aksnes TA, Schmieder RE, Kjeldsen SE et al. Impact of new-onset diabetes mellitus on development of atrial fibrillation and heart failure in high-risk hypertension (from the VALUE Trial). *Am J Cardiol* 2008; 101: 634–638.
23. Haywood LJ, Ford CE, Crow RS et al. ALLHAT Collaborative Research Group. Atrial fibrillation at baseline and during follow-up in ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial). *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 2023–2031.
24. Du X, Ninomiya T, de Galan B et al. Risks of cardiovascular events and effects of routine

blood pressure lowering among patients with type 2 diabetes and atrial fibrillation: results of the ADVANCE study. *Eur Heart J* 2009; 30: 1128–1135.

25. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R et al. Focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: An update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2012; Aug 24 (Epub ahead of print).

26. Zheng ZJ, Croft JB, Giles WH et al. Sudden cardiac death in the United States, 1989 to 1998. *Circulation* 2001; 104: 2158–2163.

27. Kucharska-Newton AM, Couper DJ, Pankow JS et al. Diabetes and the risk of sudden cardiac death, the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Acta Diabetol* 2010; 47: (Suppl. 1): 161–168.

28. Yeung CY, Lam KS, Li SW et al. Sudden cardiac death after myocardial infarction in type 2 diabetic patients with no residual myocardial ischemia. *Diabetes Care* <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=yeung%20CY%2C%20Lam%20KS%202012> 2012; 35: 2564–2569.

29. Pankow JS, Kwan DK, Duncan BB et al. Cardiometabolic risk in impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Diabetes Care* 2007; 30: 325–331.

30. Jouven X, Lemaitre RN, Rea TD et al. Diabetes, glucose level, and risk of sudden cardiac death. *Eur Heart J* 2005; 26: 2142–2147.

31. Siscovick DS, Sotoodehnia N, Rea TD et al. Type 2 diabetes mellitus and the risk of sudden cardiac arrest in the community. *Rev Endocr Metab Disord* 2010; 11: 53–59.

32. Rydén L, Standl E, Bartnik M et al. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2007; 28: 88–136.

33. Kannel WB, Cupples LA, De Agostino RB. Sudden death risk in overt coronary heart disease: the Framingham Study. *Am Heart J* 1987; 113: 799–804.

34. Balkau B, Jouven X, Ducimetiere P et al. Diabetes as a risk factor for sudden death. *Lancet* 1999; 354: 1968–1969.

35. Suhonen O, Reunanen A, Knekt P et al. Risk factors for sudden and non-sudden coronary death. *Acta Med Scand* 1988; 223: 19–25.

36. Wannamethee G, Shaper AG, Macfarlane PW et al. Risk factors for sudden cardiac death in middle-aged British men. *Circulation* 1995; 91: 1749–1756.

37. Vaykshnorayte MA, Ovechkin AO, Azarov JE. The effect of diabetes mellitus on the ventricular epicardial activation and repolarization in mice. *Physiol Res* 2012; 61: 363–370.

38. Tong NW, Yang TG, Liang JZ. Ventricular late potentials in patients with diabetes

mellitus. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi* 1993; 32: 464–466.

39. Clemente D, Pereira T, Ribeiro S. Ventricular repolarization in diabetic patients: characterization and clinical implications. *Arq Bras Cardiol* 2012; 99: 1015–1022.

40. Bacharova L, Krivosikova Z, Wsolova L et al. Alterations in the QRS complex in the offspring of patients with metabolic syndrome and diabetes mellitus: early evidence of cardiovascular pathology. *J Electrocardiol* 2012; 45: 244–251.

41. Algra A, Tijssen JG, Roelandt JR et al. QT interval variables from 24 hour electrocardiography and the two year risk of sudden death. *Br Heart J* 1993; 70: 43–48.

42. Campbell RW, Gardiner P, Amos PA et al. Measurement of the QT interval. *Eur Heart J* 1985; 6: 81–83.

43. Giunti S, Gruden G, Fornengo P et al. Increased QT interval dispersion predicts 15-year cardiovascular mortality in type 2 diabetic subjects: the population-based Casale Monferrato Study. *Diabetes Care* 2012; 35: 581–583.

44. Siscovick DS, Sotoodehnia N, Rea TD et al. Type 2 diabetes mellitus and the risk of sudden cardiac arrest in the community. *Rev Endocr Metab Disord* 2010; 11: 53–59.

45. Hatala R, Kaliská G, Margitfalvi P et al. Odporúčania pre implantáciu ICD v podmienkach klinickej praxe v Slovenskej Republike. *Kardiológia pre prax* 2007; 3: (Suppl. S1): 1–7.

46. Goldman D. The electrocardiogram in insulin shock. *Arch Intern Med* 1940; 66: 93–108.

47. Read RC, Doherty JE. Cardiovascular effects of induced insulin hypoglycemia in man during the Hollander test. *Am J Surg* 1970; 119: 155–162.

48. Lindstrom T, Jorfeldt L, Tegler L et al. Hypoglycaemia and cardiac arrhythmias in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med* 1992; 9: 536–541.

49. Rokas S, Mavrikakis M, Iliopoulou A et al. Proarrhythmic effects of reactive hypoglycemia. *PACE Pacing Clin Electrophysiol* 1992; 15: 373–376.

50. Odeh M, Oliven A, Bassan H. Transient atrial fibrillation precipitated by hypoglycemia. *Ann Emerg Med* 1990; 19: 565–567.

51. Frier BM, Barr SG, Walker JD. Fatal cardiac arrest following acute hypoglycemia in a diabetic patient. *Pract Diabetes Int* 1995; 12: 284.

52. Fisher BM, Frier BM. Haemodynamic responses and functional changes in major organs. In: Frier BM, Fisher BM (eds.) *Hypoglycemia and diabetes: Clinical and Physiological Aspects*. Sevenoaks, UK: Edwards Arnold 1993; 144–155.

53. Mogan M. Hypoglycaemia. *Martin: P+M Martin* 2005.

54. Landstedt-Hallin L, Englund A, Adamson U et al. Increased QT dispersion during hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Intern Med* 1999; 246: 299–307.

55. Gruden G, Giunti S, Barutta F et al. QTc interval prolongation is independently associated with severe hypoglycemic attacks in type 1 diabetes from the EURODIAB IDDM complications study. *Diabetes Care* 2012; 35: 125–127.

56. 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.

57. Cacciapuoti F, Spezia R, Bianchi U et al. Effectiveness of glibenclamide on myocardial ischemic ventricular arrhythmias in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 1991; 67: 843–847.

58. Rana JS, Mukamal KJ, Nesto RW et al. Effect of diabetes mellitus and its treatment on ventricular arrhythmias complicating acute myocardial infarction. *Diabet Med* 2005; 22: 576–582.

59. Zinn A, Felson S, Fisher E et al. Reassessing the cardiovascular risks and benefits of thiazolidinediones. *Clin Cardiol* 2008; 31: 397–403.

60. Lu L, Reiter MJ, Xu Y et al. Thiazolidinedione drugs block cardiac KATP channels and may increase propensity for ischemic ventricular fibrillation in pigs. *Diabetologia* 2008; 51: 675–685.

61. Palee S, Weerateerangkul P, Surinkeaw S et al. Effect of rosiglitazone on cardiac electrophysiology, infarct size and mitochondrial function in ischaemia and reperfusion of swine and rat heart. *Exp Physiol* 2011; 96: 778–789.

62. Sarraf M, Lu L, Ye S et al. Thiazolidinedione drugs promote onset, alter characteristics, and increase mortality of ischemic ventricular fibrillation in pigs. *Cardiovasc Drugs Ther* 2012; 26: 195–204.

63. Costa EC, Gonçalves AA, Areas MA et al. Effects of metformin on QT and QTc interval dispersion of diabetic rats. *Arq Bras Cardiol* 2008; 90: 232–238.

64. Sonne DP, Engström T, Treiman M. Protective effects of GLP-1 analogues exendin-4 and GLP-1(9–36) amide against ischemia-reperfusion injury in rat heart. *Regul Pept* 2008; 146: 243–249.

65. Treiman M, Elvekjaer M, Engström T et al. Glucagon-like peptide 1– a cardiologic dimension. *Trends Cardiovasc Med* 2010; 20: 8–12.

66. Sokos GG, Bolukoglu H, German J. Effect of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) on glycemic control and left ventricular function in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 2007; 100: 824–829.

MUDr. Martin Migra, PhD

www.unm.sk

e-mail: martinmigra@gmail.com

Doručeno do redakcie: 19. 12. 2012

Přijato po recenzii: 5. 3. 2013